

吸入糖皮质激素联合化痰降气活血方对 ACOS 疗效及 FeNO 和 ET-1 水平的影响

刘 超¹, 杨金凤^{2*}, 尚 刚³

(1. 武昌医院 药学部, 湖北 武汉 430063; 2. 武昌医院 质管办, 湖北 武汉 430063; 3. 湖北省中山医院, 湖北 武汉 430035)

[摘 要] 目的: 探讨吸入糖皮质激素联合化痰降气活血方治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征 (ACOS) 的临床疗效及对呼出一氧化氮 (FeNO) 和内皮素-1 (ET-1) 的影响。方法: 136 例 ACOS 患者均分为观察组和对照组, 对照组给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂治疗, 观察组在对照组治疗基础上, 内服自拟化痰降气活血方; 比较两组患者治疗期间的急性加重/发作次数, 治疗前和治疗 5 个月时 1 秒用力呼气量与肺活量比值 (FEV1/FVC)、(FEV1/FEV1) 预计值、残余量与肺总量比值 (RV/TLC) 及呼出气峰流速 (PEF)/PEF 预计值、6 min 步行距离 (6MWD)、患者 FeNO 和血清 ET-1 的水平及不良反应的发生率。结果: 治疗后, 两组患者 6MWD 较治疗前均有明显增加, 差异有统计学意义 ($t=2.382, 2.512, P<0.05$), 观察组增加更明显 ($t=2.713, P<0.05$); 观察组患者治疗期间急性加重/发作次数较对照组明显减少, 差异有统计学意义 ($t=3.002, P<0.05$); 治疗后, 两组患者 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值及 PEF/PEF 预计值较治疗前均有明显升高, 差异有统计学意义 ($t=2.512, 2.608, 2.497, P<0.05$); 观察组患者的 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值及 PEF/PEF 预计值较对照组升高更显著 ($t=2.869, 2.774, 2.901, P<0.05$); 经治疗后, 两组患者 FeNO 与血清 ET-1 水平较治疗前均有明显降低, ($t=2.581, 2.753, P<0.05$), 观察组降低更显著 ($t=2.566, 2.701, P<0.05$); 两组患者不良反应的发生率比较, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 吸入糖皮质激素联合应用化痰降气活血方可有效减轻 ACOS 患者的临床症状, 提高患者肺通气功能, 其机制可能与降低患者 FeNO 和 ET-1 的水平有关。

[关键词] 肺疾病哮喘-慢阻肺重叠综合征; 化痰降气活血方; 吸入糖皮质激素; 呼出一氧化氮; 内皮素-1

[中图分类号] R563.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2018)02-0240-04

DOI: 10.19367/j.cnki.1000-2707.2018.02.024

The Clinical Efficacy of FeNO and ET-1 of Inhaled Corticosteroid Combined with Huatan Jiangqi Huoxue Decoction in the Treatment of Asthma and COPD Overlap Syndrome

LIU Chao¹, YANG Jinfeng², SHANG Gang³

(1. Department of Pharmacy, Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei, China; 2. Office of Quality Management, Wuchang Hospital, Wuhan 430063, Hubei, China; 3. Zhongshan Hospital of Hubei Province, Wuhan 430035, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the clinical efficacy of FeNO and ET-1 in serum of inhaled corticosteroid combined with Huatan Jiangqi Huoxue Decoction (HJHD, a decoction for resolving phlegm, reducing gas-fire and promoting blood circulation) in the treatment of asthma and COPD overlap syndrome (ACOS). **Method:** From June 2014 to May 2017, 136 patients with ACOS in our hospital were enrolled, and randomly divided into the observation group and the control group, each with 68 cases. The control group was given Fluticasone Propionate Inhaled Aerosol treatment, and the observation group was added HJHD based on the treatment for the controls. The FEV1/FVC, FEV1/predictive value, RV/TLC, PEF/predictive value, 6 minute walking distance (6MWD), and the level of FeNO and serum ET-1 in two groups were analyzed and compared before and 5 months after the treatment. **Result:** After treatment, the 6MWD of the two groups increased significantly than before the

*通信作者 E-mail: 15926436634@139.com

网络出版时间: 2018-02-14 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/52.1164.R.20180214.1219.007.html>

treatment ($P < 0.05$), but the 6MWD of the observation group significantly increased compared with the controls ($P < 0.05$). The FEV1/FVC, FEV1/ predictive value and PEF/ predictive value of the observation group were higher than those of the control group after treatment ($P < 0.05$), while the RV/TLC value was lower than that of the control group ($P < 0.05$). In addition, the value of FeNO and serum ET-1 in the observation group was significantly lower than that in the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion:** Inhaled corticosteroids combined with HJHD can effectively relieve the clinical symptoms of patients with ACOS, improve the pulmonary ventilation function, and effectively reduce FeNO and ET-1 levels of the patients.

[**Key words**] asthma and COPD overlap syndrome; Huatan Jiangqi Huoxue decoction; inhaled corticosteroids; fractional exhaled nitric oxide; endothelin-1

哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征 (asthma-COPD overlap syndrome, ACOS) 是以持续气流受限为特征,兼具哮喘和慢性阻塞性肺疾病相关临床特征的一类疾病,在吸入支气管扩张剂后,患者气流受限呈一定的可逆表现,但 1 s 用力呼气量/用力肺活量 (forced expiratory volume in 1 second/forced vital capacity, FEV1/FVC) 的比值仍小于 0.7^[1-2]。ACOS 与单纯哮喘或慢阻肺相比,患者急性加重次数往往更加频繁,肺功能下降更快,目前对于该病的诊疗尚无有效方法^[3]。我国传统中医理论中早有关于“肺胀”、“喘证”和“哮证”的记载,认为此类疾病的发生发展与痰淤阻肺、肺气上逆相关,治疗则需祛痰、活血和降气^[4]。有研究表明化痰降气活血方在慢阻肺的治疗中有着显著的作用,但目前关于该方剂对于 ACOS 的疗效尚无报道。本研究采用吸入糖皮质激素联合化痰降气活血方对 ACOS 患者进行治疗,报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 6 月~2017 年 5 月就诊于呼吸内科并诊断为 ACOS 的患者 136 例,随机均分为观察组和对照组,观察组男 36 例、女 32 例,平均(56.1 ± 7.3)岁;对照组男 38 例、女 30 例,平均(54.5 ± 8.1)岁;两组患者的性别、年龄分布比较差异无统计学意义($P > 0.05$),一般资料具有可比性。纳入标准:(1)符合 GINA 2014 年修订版第 5 章中的关于 ACOS 的诊断标准,(2)患者吸入支气管扩张剂后 FEV1 ≥ 50% 预计值,(3)42 ~ 70 周岁。排除标准:(1)患者合并支气管扩张、肺炎、肺癌等其他肺部疾病,(2)合并严重心脏病、肝或(和)肾等器官功能严重障碍及凝血功能障碍,(3)患者处于 ACOS 急性加重期、需要住院治疗或需使用全身糖

皮质激素,(4)患有精神病或其他情况不能配合治疗者。本研究经医院伦理委员会审批,患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

对照组患者给予丙酸氟替卡松吸入气雾剂(英国 GlaxoSmithKline,注册证号 H20130190) 250 μg 吸入,2 次/d,剂量可根据患者症状进行调整,连续应用 5 个月;观察组在对照组治疗基础上,内服自拟化痰降气活血方,早晚各 1 剂,连续服用 1 个疗程(30 d),共 5 个疗程,5 个月。化痰降气活血方的中药组分:丹参 30 g、赤芍 10 g、苦参 15 g、姜夏 12 g、瓜蒌皮 10 g、桃仁 10 g、陈皮 10 g、浙贝母 10 g、紫苏子 10 g、款冬花 10 g。

1.3 观察指标

采用德国耶格公司 MasterScreen 肺功能检测仪,对患者治疗前后的肺功能进行检测比较,包括 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值、残余量/肺总量(residual/total lung capacity, RV/TLC)及呼出气峰流速(peak expiratory flow, PEF)/PEF 预计值;采用无锡尚沃公司的纳库伦呼气分析仪,对患者治疗前后呼出气一氧化氮(fractional exhaled nitric oxide, FeNO)进行测定比较;于患者治疗前后空腹时抽取静脉血,采用 ELISA 法对患者血清中的内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)进行测定;另外,分析比较两组患者治疗前后 6 min 步行距离(6 minutes walk distance, 6MWD)、记录两组患者治疗期间急性加重或发作次数及不良反应的发生情况。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 21.0 统计学软件进行数据处理与统计分析。服从正态分布的计量资料统计描述采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,统计分析采用两独立样本 t 检验;计数资料统计描述以百分率(%)表示,统计分析采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6MWD 及治疗期间急性加重/发作次数

两组患者治疗前 6MWD 比较,差异无统计学意义($t = 0.302, P > 0.05$)。治疗后,两组患者 6MWD 较治疗前均有明显增加,差异有统计学意义($t = 2.382, 2.512, P < 0.05$),观察组治疗后 6MWD 较对照组增加更明显,差异有统计学意义($t = 2.713, P < 0.05$)。观察组患者治疗期间急性加重/发作次数较对照组明显减少,差异有统计学意义($t = 3.002, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 治疗前后 6MWD 及治疗期间急性加重/发作次数
Tab.1 6MWD before and after treatment and acute exacerbation or attack times during treatment

组别	6MWD(m)		急性加重/发作次数 [次/(人·月)]
	治疗前	治疗后	
观察组	218 ± 13.2	283.7 ± 14.2 ⁽¹⁾	0.5 ± 0.11
对照组	210 ± 12.7	242.5 ± 15.1 ⁽¹⁾⁽²⁾	1.2 ± 0.21 ⁽²⁾

⁽¹⁾与治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与观察组比较, $P < 0.05$

2.2 肺功能相关参数

两组患者治疗前肺功能相关参数 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值、RV/TLC 及 PEF/PEF 预计值比较,差异无统计学意义($t = 0.245, P > 0.05$)。

治疗后,两组患者 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值及 PEF/PEF 预计值较治疗前均有明显升高,差异有统计学意义($t = 2.512, 2.608, 2.497, P < 0.05$),而 RV/TLC 值较治疗前有着显著下降,差异有统计学意义($t = 3.102, P < 0.05$)。观察组患者治疗后的 FEV1/FVC、FEV1/FEV1 预计值及 PEF/PEF 预计值较对照组升高更显著($t = 2.869, 2.774, 2.901, P < 0.05$),而 RV/TLC 值较对照组降低更明显,差异有统计学意义($t = 2.399, P < 0.05$)。见表 2。

2.3 FeNO 和血清 ET-1 水平

两组患者治疗前 FeNO 与血清 ET-1 的值比较,差异无统计学意义($t = 0.273, P > 0.05$)。经治疗后,两组患者 FeNO 与血清 ET-1 水平较治疗前均有明显降低, ($t = 2.581, 2.753, P < 0.05$),观察组治疗后 FeNO 与血清 ET-1 的值较对照组降低的更为显著,差异有统计学意义($t = 2.566, 2.701, P < 0.05$),见表 2。

2.4 治疗期间不良反应

观察两组患者治疗期间不良反应的发生情况,包括心悸、血压升高、声音嘶哑、水肿、口腔内真菌感染及肝肾功能损害等。观察组和对对照组均无明显的不良反应发生,未进行停药处理,且发生不良反应后予以对症处理,均得到快速恢复。观察组患者发生肝损害 2 例、肾损害 1 例,程度均较轻,与用药无相关性。两组患者不良反应的发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2 < 1.5, P > 0.05$)。见表 3。

表 2 治疗前后两组患者肺功能相关指标、FeNO 及血清 ET-1 比较($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Lung function related parameters, FeNO and serum ET-1 before and after treatment

指标	对照组		观察组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FEV1/FVC	62.3 ± 3.8	72.1 ± 4.7 ⁽¹⁾	63.4 ± 4.2	80.4 ± 5.1 ⁽¹⁾⁽²⁾
FEV1/FEV1 预计值	64.3 ± 7.8	74.6 ± 9.1 ⁽¹⁾	62.5 ± 6.9	81.5 ± 8.8 ⁽¹⁾⁽²⁾
RV/TLC	50.1 ± 4.3	42.8 ± 5.7 ⁽¹⁾	52.4 ± 6.6	35.2 ± 7.5 ⁽¹⁾⁽²⁾
PEF/PEF 预计值	60.7 ± 7.1	67.7 ± 3.9 ⁽¹⁾	61.2 ± 6.3	74.3 ± 5.8 ⁽¹⁾⁽²⁾
FeNO(ppb)	45.3 ± 3.9	35.8 ± 3.7 ⁽¹⁾	44.6 ± 5.1	23.6 ± 4.2 ⁽¹⁾⁽²⁾
ET-1(ng/L)	64.2 ± 6.8	46.8 ± 7.3 ⁽¹⁾	66.1 ± 7.6	35.9 ± 5.8 ⁽¹⁾⁽²⁾

⁽¹⁾与治疗前比较, $P < 0.05$; ⁽²⁾与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

ACOS 临床表现兼具哮喘和慢阻肺的特征,同时其病理上也表现为大小气道中性粒细胞和嗜酸粒细胞的同时浸润,气道结构破坏、平滑肌增生,肺泡结构也发生破坏出现不可逆性损伤,此病增加了治疗难度,成为目前慢性气道疾病的治疗难点^[5]。

目前多主张应用激素联合支气管扩张剂来缓解患者的临床症状和肺功能的恶化,虽有一定的效果,但并不能完全遏制肺功能的继续恶化,同时其治疗成本昂贵、患者依从性差^[6]。而本研究中所采用的化痰降气活血方所含药材均为常见药材,成本较低,研究结果显示激素联合应用化痰降气活血方对 ACOS 患者有显著疗效,可在一定程度上降低患者的医疗成本。此外,相对于吸入制剂所需吸入技术

表3 治疗期间两组患者不良反应
Tab.3 Adverse reaction during treatment

不良反应	不良反应(n,%)	
	观察组	对照组
心悸	2(2.94)	3(4.41)
血压升高	1(1.47)	2(2.94)
声音嘶哑	2(2.94)	2(2.94)
口腔内真菌感染	3(4.41)	2(2.94)
肝损害	2(2.94)	1(1.47)
肾损害	1(1.47)	1(1.47)

的限制,口服方剂则简单方便,这会在一定程度上增加患者的依从性。

中医辨证理论体系,认为本病为本虚标实,本虚责之肺、脾、肾,标实为痰浊与血瘀,加之燥邪入侵,致肺阴亏虚,而其治疗需行祛痰、活血、降气^[7]。有关化痰降气活血方治疗稳定期慢阻肺患者的研究发现,该方剂的加用可显著改善患者临床症状,提高患者的肺通气功能^[8]。同时有研究表明,该方剂可显著降低患者血清 IL-8、TGF-1 β 和 MCP-1 等炎症因子的水平^[9]。另外,有关于哮喘的基础研究表明,化痰活血方可有效减轻哮喘小鼠肺组织病理炎症和杯状细胞增生,以及降低肺泡灌洗液中 IL-17A 和 IL-13 的含量^[10]。本研究发现,化痰降气活血方在改善 ACOS 患者的临床症状上也有显著效果,该方剂的加用可大大提高患者 6 分钟步行距离,显著降低患者急性加重/发作次数,同时该方剂在改善患者肺通气功能上也有着显著的疗效。内皮细胞通过各种不同途径分泌血管活性物质(NO)、ET-1,对血管紧张性进行调节、血管壁炎症反应及平滑肌细胞的增殖等^[11]。近年来,FeNO 是一项新兴的无创性气道炎症检查手段,已经纳入哮喘患者病情评估的范畴,而 ET-1 作为反应内皮功能的一项指标,许多研究也证实其与哮喘的控制水平相关^[12]。目前大量研究结果表明,FeNO 与哮喘患者气道炎症水平及嗜酸粒细胞的水平均具有较强的相关性^[13]。本研究发现,化痰降气活血方的加用可有效降低 ACOS 患者 FeNO 和 ET-1 的水平,这表明化痰降气活血方可在一定程度上改善患者血管内皮细胞的功能,可能该方剂对 ACOS 患者症状的减轻及肺功能的改善与其对患者血管内皮细胞功能的调节相关。但是,该方剂的加用并未增加患者包括心血管系统、消化系统、泌尿系统等不良反应的发生,尤其是肝肾功能方面,目前临床上中医药方剂的使用,多关注其肝肾功能的不不良反应事件,本研究中的化痰降气活血方不含有具有肝肾功能损害的中药成分,研究结果也显示无明显肝肾功能不良反应发生。

综上,吸入糖皮质激素联合化痰降气活血方可有效减轻 ACOS 患者的临床症状,提高患者肺通气功能,其机制可能与有效降低患者 FeNO 和血清 ET-1 的水平有关,值得临床推广应用。

4 参考文献

[1] MONTES. Redefining the overlap of asthma and COPD [J]. Drug Ther Bull, 2017,15(7): 66-69.

[2] PLAZA V, ÁLVAREZ F, CALLE M, et al. Consensus on the asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) between the spanish COPD guidelines (GesEPOC) and the spanish guidelines on the management of asthma (GEMA) [J]. Arch Bronconeumol, 2017(2):289-296.

[3] RODRIGUE C, BEAUCHESNE M F, MALLETT V, et al. Characterization of asthma-chronic obstructive pulmonary disease overlap syndrome: a qualitative analysis [J]. COPD, 2017,14(3): 330-338.

[4] 李本林. 化痰活血降气方在慢性阻塞性肺疾病急性加重期治疗中的临床疗效[J]. 中国保健营养, 2017,27(13): 164-165.

[5] BONTEN T N, KASTELEYN M J, MUTSERT R, et al. Defining asthma-COPD overlap syndrome: a population-based study[J]. Eur Respir J, 2017,49(5):298-315.

[6] DE OCA M, MONTES, VICTORINA, et al. Asthma-COPD overlap syndrome (ACOS) in primary care of four Latin America countries: the PUMA study [J]. BMC Pulm Med, 2017,17(1):69.

[7] 曲亚楠. 化痰活血降气方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床疗效观察[J]. 蛇志, 2017,29(2):208-209.

[8] 张念, 殷人易, 袁文胜, 等. 化痰活血降气方治疗慢性阻塞性肺疾病的临床试验[J]. 实用医学杂志, 2016,32(7): 1176-1179.

[9] 张念, 殷人易, 程贵莲, 等. 化痰活血降气方治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的抗炎机制[J]. 实用医学杂志, 2016,32(21): 3610-3612.

[10] 何丽霞, 吴赛春, 李秀存, 等. 化痰活血方对哮喘小鼠 IL-17A 和 IL-13 的影响[J]. 中成药, 2016,38(3): 490-494.

[11] 顾言, 陈建荣, 邵峰. 急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征患者呼出气冷凝液和血清一氧化氮及内皮素检测的意义[J]. 实用医学杂志, 2014,40(14): 2234-2236.

[12] 龚颖, 叶伶, 安霞, 等. 评估呼出气一氧化氮(FeNO)在支气管哮喘管理中的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2013,40(3): 349-353.

[13] 杨艳娟, 郑西卫, 杨桂兰, 等. 呼出气一氧化氮检测对支气管哮喘的诊断价值研究[J]. 宁夏医学杂志, 2013,35(9): 835-837.

(2017-11-21 收稿,2018-01-25 修回)
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 丁廷森