



基于“厥阴欲解时”理论评价乌梅丸治疗 夜间哮喘的临床疗效*

史锁芳¹, 胡 珀^{1,2}, 胡念芬¹

1 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029; 2 南京中医药大学

[摘要] 目的:探究乌梅丸治疗夜间哮喘的临床疗效。方法:选择108例夜间哮喘患者,采用乌梅丸治疗,治疗4周后比较患者各观察点临床疗效、证候总积分、夜间证候积分、临床控制水平积分、肺功能、免疫球蛋白E(immunoglobulin E, IgE)水平及安全性。结果:乌梅丸治疗夜间哮喘总有效率为93.5%(101/108);治疗后证候积分及夜间证候积分明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);治疗后部分患者的肺功能得到改善,但IgE水平在2~4周内未见明显改善。结论:乌梅丸可有效控制夜间哮喘患者的急性发作症状,改善肺功能,控制哮喘病情,且安全性较高。

[关键词] 哮喘, 夜间; 乌梅丸; 厥阴欲解时; 临床评价

[中图分类号] R256.12 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 2096-9600(2022)06-0103-04

Clinical Effects of Wumei Pills in the Treatment of Nocturnal Asthma Based on the Theory of "The Time of Jueyin Disease Easily Attacking"

SHI Suofang¹, HU Po^{1,2}, HU Nianfen¹

1 Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China;

2 Nanjing University of Chinese Medicine

Abstract Objective: To explore clinical effects of Wumei pills in the treatment of nocturnal asthma. Methods: All 108 patients with nocturnal asthma were chosen and treated by Wumei pills, to compare clinical effects, total integrals of TCM syndrome, the scores of night syndrome, the scores of clinical control level, pulmonary function, the levels of IgE and safety in the patients at observation points after four weeks of treatment. Results: Total effective rate of Wumei pills in the treatment of nocturnal asthma was 93.5%(101/108), syndrome integrals, and the scores of night syndrome lowered notably after treatment, the difference was statistically significant ($P < 0.05$) pulmonary function improved, while the levels of IgE were not improved significantly within two to four weeks after treatment. Conclusion: Wumei pills could effectively control the symptoms in patients at the time of acute attack, improve pulmonary function, control the disease conditions of asthma with higher safety.

Keywords asthma, nocturnal; Wumei pills; the time of Jueyin disease easily attacking; clinical assessment

夜间哮喘以夜间的咳嗽、喘息、呼吸困难且以睡前和醒来之间肺功能第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)下降≥15%为主要特征^[1],临床致死率高、危险性大,但目前缺乏有针对性且被证明有效的治疗手段。因尚未发现明确的夜间哮喘发作机制,治疗仍停留在抗过敏、抗炎、舒张气道平滑肌、抑制气道收缩等层面。对《伤寒论》“六经欲解时”理论进行研究,发现夜间哮喘发作与“厥阴欲解时”相契合,于是临床根据夜间哮喘的发作特点,选用厥阴病代表方乌梅丸治疗夜间哮喘获得较好的临床疗

效。本研究采取前后对照开展单中心临床研究,以观察乌梅丸汤剂对下半夜急性发作的夜间哮喘的治疗效果及对肺功能、免疫球蛋白E(immunoglobulin-E, IgE)等的影响,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择2017年3月至2019年12月在南京中医药大学附属医院(江苏省中医院)呼吸科门诊就诊的夜间哮喘患者108例。其中男49例,女59例;年龄16~65岁,平均年龄41岁,中位年龄37岁;病程最短仅1个月,病程最长者超过20年,平均病程6年余,中位病程5年;部分患者

无既往支气管哮喘病史。

1.2 纳入标准 纳入:1)符合中西医诊断标准^[2-4]者;2)年龄16~65岁者;3)符合知情同意原则并签署知情同意书者;4)符合伦理审查要求(伦理审查批件号:2019NL-024-02)者。

1.3 排除标准 排除:1)属于支气管哮喘缓解期及哮喘重度发作者;2)存在肺炎、支气管扩张、肺间质性疾病、肺结核、肺部肿瘤或肺癌及其他肺部疾病者;3)合并其他慢性病,如原发性心脑血管、肝肾、血液疾病影响生存期者;4)特征人群(孕妇、哺乳期妇女及精神病、病情危笃或疾病晚期患者)。

1.4 退出、脱落或终止标准 1)在规定观察时间窗内按照治疗方案治疗但病情未得到控制,出现病情发展、恶化,须立即采取处理,如静脉用药,甚至抢救者;2)受试者出现特殊生理变化(如怀孕),或发生严重并发症、合并症等;3)出现严重不良反应,不宜继续进行试验者;4)受试者无法继续配合完成临床研究。

1.5 治疗方法 受试者入组后需要停用本次临床观察治疗前已使用或正在使用的西药或中药1周以上,改用乌梅丸汤药治疗,药物组成:乌梅35 g,川黄连3 g,炒黄柏10 g,肉桂(后下)3 g,细辛3 g,炒当归10 g,川椒4 g,制附子5 g,淡干姜5 g,潞党参10 g。每日1剂,于17~18时及22~23时,分2次温服。疗程4周。研究过程中向受试者提供硫酸沙丁胺醇气雾剂(商品名:万托林,Glaxo Wellcome,国药准字H20150673,规格:100 μg×200揅×1瓶/盒),每次1揅,备用,以便在夜间哮喘发作不能耐受时使用。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定临床疗效评价标准。临床控制:用药后症状及体征明显改善,疗效指数≥90%;显效:用药后症状及体征明显改善,疗效指数<90%,≥70%;有效:用药后症状及体征有改善,疗效指数<70%,≥30%;无效:用药后症状及体征无改善,甚至加重,疗效指数<30%。

疗效指标=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%

1.6.2 证候积分 夜间证候积分主要症状:凌晨1~5点发作,喉鸣有声,胸闷、喘息。次要症状:1)咳嗽,咯痰,有气上冲胸感;2)口渴,烦躁、盗汗;3)四肢冷或全身怕冷,大便偏稀。主要症状按轻重程度分别赋0、2、4、6分;次要症状按轻重程度赋0、1、2、3分。舌象和脉象正常赋以0分、异常赋

以2分。症候积分观察时间点为除凌晨1~5点发作外的时间点,观察项目评价指标相同。

1.6.3 哮喘控制程度 通过测定哮喘控制测试表(asthma control test,ACT)评分评定患者哮喘控制程度,分值越高,控制效果越好。

1.6.4 肺功能 利用AS-507肺功能检测仪测定第1秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second,FEV₁),用力肺活量(forced vital capacity,FVC),最大呼气流量(peak expiratory flow,PEF)。

1.6.5 血清IgE水平 采集患者治疗前后的静脉血5 mL,离心后得的上清保存于4℃冰箱。采用酶联免疫吸附试验检测试剂盒(联科生物),检测患者治疗前后血清IgE(immunoglobulin E,IgE)水平,所有操作步骤严格按照说明书进行。

1.6.6 安全性指标 服药过程中出现的不良反应;治疗前后血常规、肝肾功能及心电图变化。

1.7 统计学方法 运用SPSS 20.0统计学软件进行数据处理分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验或秩和检验;计数资料采用Pearson χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本次研究纳入的108例符合标准的夜间哮喘患者中,包括完成临床观察者94例和14例脱落患者。脱落患者采用“末次观测值结转法”原则,将最后一次数据有效的疗效评分作为最终评分进行数据处理,将数据合并后进行统计。根据治疗过程中有无联合使用吸入性药物将患者分为使用西药组(36例)和未用西药组(72例)。

2.2 临床疗效 临床控制35例,显效41例,有效25例,无效7例,总有效率93.51%(101/108)。

2.3 证候积分及夜间证候积分 治疗后证候积分与夜间证候积分均较治疗前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 108例患者不同时间点证候积分及夜间证候积分比较($\bar{x} \pm s$) 分

时间	例数	证候积分	夜间证候积分
治疗前	108	45.30 ± 14.45	29.70 ± 7.21
治疗1周	108	29.63 ± 11.62 [#]	16.20 ± 5.74 [#]
治疗2周	108	18.85 ± 14.56 [#]	10.50 ± 9.61 [#]
治疗4周	108	12.50 ± 10.89 [#]	4.90 ± 4.23 [#]

注: #表示与治疗前比较, $P < 0.01$

2.4 ACT评分 ACT评分治疗前为(14.66 ± 4.20)分,治疗后为(21.75 ± 3.65)分,治疗前后比较,差

异有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 IgE水平 108名夜间哮喘患者中,获得其中79名患者治疗前后IgE结果。其中治疗前IgE水平正常者19名,治疗后30名;治疗前高于正常值高限(165.3 IU)者60名,治疗后49名。治疗前后比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

2.6 肺功能水平 108名夜间哮喘患者中,获得35名患者治疗前后肺功能水平结果,发现这35名

患者治疗后FEV₁%,FVC、PEF水平均较治疗前明显提升($P<0.05$)。见表3。

2.7 使用和未使用西药患者各项观察指标 与治疗前比较,治疗2、4周后两组证候积分、夜间证候积分及ACT评分均降低($P<0.05$),未用西药组降低更明显,但两组间相同时间段比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

表2 79例患者治疗前后IgE水平比较

时间	例数	0~165.3	165.4~1000	1000~2000	>2000
治疗前	79	19	42	12	6
治疗后	79	30	34	10	5

表3 35例患者治疗前后肺功能水平变化($\bar{x}\pm s$)

观察时点	例数	FEV ₁ %	FVC(L)	PEF(L)
治疗前	35	62.13±21.55	74.35±19.39	4.24±1.99
治疗后	35	82.15±4.17*	86.64±24.15*	5.38±1.21*

注:*表示与治疗前比较, $P<0.05$

表4 两组治疗前后证候总积分、夜间证候积分及ACT评分比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	证候积分	夜间证候积分	ACT评分
使用西药组	36	治疗前	46.64±15.70	29.50±8.31	12.15±3.23
		治疗1周后	33.75±13.24	20.90±6.79	
		治疗2周后	22.3±17.32*	12.40±11.62*	
		治疗4周后	18.85±2.52*	6.30±8.11*	18.85±2.52
未用西药组	72	治疗前	39.35±13.02	27.10±6.37	14.50±3.00
		治疗1周后	25.50±7.52	17.10±4.02	
		治疗2周后	16.60±10.85*	10.10±7.23*	
		治疗4周后	9.30±11.66*	5.10±8.22*	20.15±4.17

注:#表示与治疗前比较, $P<0.01$

2.8 安全性评价 纳入的108例患者有3例在第7天治疗结束复诊时提出首次使用乌梅丸治疗期间存在腹泻现象,其中1例在首次治疗的7日内已经自行好转,其余2例在第7~14天的观察窗内继续使用乌梅丸数日后腹泻停止,未对研究造成影响。其余患者未见不良反应。全部病例未发现肝肾功能异常及心电图改变。

3 讨论

夜间哮喘是支气管哮喘常见的重要表型,约占哮喘患者总数的2/3^[6],国际哮喘防治规范把夜间哮喘的发作频率作为评价病情严重程度及指导调整用药的重要标准。但是,夜间哮喘的发作机制目前仍不清楚,本课题组参考当前国外关于时间节律和其他疾病的类似研究,提出夜间哮喘和昼夜节律变化的气道炎症与时钟基因调控内分泌等生理因素有关^[7]。

目前的研究发现,夜间哮喘急性发作时,患者在夜间清醒时和睡眠时的下气道阻力均会增加,且夜间睡眠时下气道阻力增加更明显。人体睡眠

阶段的多种因素均可引起夜间肺呼吸流速下降、下气道阻力增加,从而导致哮喘发作^[8]。现代医学对其发病机制的认识主要有夜间气道副交感神经活性的改变、气道反应性的增加及气道平滑肌的收缩、睡眠相关的外源性因素影响、昼夜节律的变化及生物钟基因的影响^[9],但基于这一研究结果的治疗方法尚未出现,故仍缺乏明确有效的治疗手段。

学习中医经典理论,尤其是对五运六气理论进行探索^[10],发掘出张仲景《伤寒论》中提出的“厥阴病欲解时,从丑至卯上”,与哮喘多在下半夜及凌晨发作的特征相吻合,因此,我们认为夜间哮喘应该属于仲景六经病中的“厥阴病”范畴,当夜间哮喘急性发作时,应当顺势而为采用“梳理厥阴、调燮阴阳”方法治疗。

本研究采用前后对照的方法,探讨乌梅丸汤剂治疗夜间哮喘的疗效,结果显示,单用乌梅丸治疗,70%的患者能够在4周的疗程中获得明显的疗效,总有效率达93.5%,且使用乌梅丸汤剂在临床

控制症状方面优势明显。从每个观察时间窗收集的数据来看,大量患者在第1周和前2周的治疗中即可明显控制夜间哮喘症状,尤其是咳嗽、胸闷憋气、哮鸣音等主要观察指标。另外,厥阴病相关特征如潮热盗汗、烦躁肢冷等表现,也明显减轻。在4周的治疗观察窗里,ACT评分结果表明,单用乌梅丸即可有效控制夜间哮喘。

经4周治疗后,只有少部分原来IgE水平高于正常水平不多的患者的IgE水平回落,而大部分高IgE水平的患者均未见IgE水平下降,部分患者甚至在治疗后IgE水平略有升高。该现象有两种解释。一是有文献提示^[11-12],不同亚型的支气管哮喘亚型(如夜间哮喘)并不是完全只因为IgE水平的提升而导致的,即介导产生炎性介质的并非都是IgE,IgE介导的和非IgE介导的哮喘都可能产生夜间哮喘的症状。由此可进行推测,引起夜间哮喘的关键不在于下游是何种炎症因子触发,而在于通路上游因何种因素导致,故IgE并不能说明哮喘控制的水平。二是观察时间窗不够长或入组病例数量不够多。支气管哮喘患者长期处于过敏应激状态,如果治疗时间不够,在有限的时间窗内可能无法观察到IgE水平的回落。有研究资料显示,对支气管哮喘发作期和缓解期患者作配对比较,发现哮喘患者平均在症状缓解5个月内IgE水平维持不变^[13]。从中医角度来说,临床症状得到控制后的短期内,患者体质并未得到扭转,而IgE水平的居高不下恰恰说明体质仍未见改变,需要进一步扶正固本、补益肺肾才能有效改善支气管哮喘患者的体质。

综上所述,本研究基于“厥阴欲解时”理论观察乌梅丸治疗夜间哮喘的临床疗效,通过观察临床症状及肺功能等评价指标的变化情况,揭示乌梅丸治疗夜间哮喘的疗效是确凿的,这为进一步优化夜间哮喘的治疗方案提供了临床证据。本次临床观察仅采用前后对照比较,未设计对照组,今后我们将按照RCT设计方案进一步扩大病例数,进行多中心临床试验。

参考文献

- [1] MARTIN R J. Location of airway inflammation in asthma and the relationship to circadian change in lung function[J]. Chronobiol Int, 1999, 16: 623-630.
- [2] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(2016年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(9): 675-697.
- [3] 中华医学会, 中华医学杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 支气管哮喘基层诊疗指南(2018年)[J]. 中华全科医师杂志, 2018, 17(10): 751-762.
- [4] 李建生, 王至婉. 支气管哮喘中医证候诊断标准(2016版)[J]. 中医杂志, 2016, 57(22): 1978-1980.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 60.
- [6] RAHERISON C, ABOUELFATH A, LEGROS V, et al. Underdiagnosis of nocturnal symptoms in asthma in general practice[J]. J Asthma, 2006, 43(3): 199-202.
- [7] SMITH W, SLY P D. Immunotherapy—anergy, deviation or suppression[J]. Clin Exp Allergy, 2010, 28(8): 911-916.
- [8] BJERMER L. The role of small airway disease in asthma[J]. Curr Opin Pulm Med, 2014, 20(1): 23-30.
- [9] 金琳玲, 张希龙. 夜间哮喘发病机制及特殊治疗的研究进展[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(3): 237-240.
- [10] 史锁芳. 从“厥阴病欲解时”探讨乌梅丸证治特点[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(2): 6-8.
- [11] KOYAMA T, KAKUGAWA S, KAWAMATA S, et al. Total and specific IgE levels in adolescents and adults with bronchial asthma [J]. Nihon Koryoku Gakkai Zasshi, 2010, 48(6): 409-418.
- [12] SAHA G K, MODAK A, BATABAYAL S K, et al. Clinical significance of IgE in bronchial asthma[J]. J Indian Med Assoc, 1989, 87(7): 155-157.
- [13] CRONER S, KJELLMAN N I, ERIKSSON B, et al. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy[J]. Arch Dis Child, 1982, 57(5): 364-368.

收稿日期: 2021-07-11

*基金项目: 国家自然科学基金(82004304); 南京中医药大学附属医院课题(Y19015)。

作者简介: 史锁芳(1962—2021), 男, 主任医师, 博士研究生导师, 全国抗击新冠疫情先进个人, 全国卫生健康系统新冠肺炎疫情防控工作先进个人。研究方向: 呼吸系统疾病的中医药治疗。