

益肺纳肾汤加减联合舒利迭对支气管哮喘缓解期患者抑制嗜酸性粒细胞的浸润效果分析

程方琳, 杨硕[△], 毛莉娜

(武汉市中西医结合医院呼吸与危重症医学科, 湖北 武汉 430000)

摘要: 目的: 观察益肺纳肾汤加减联合舒利迭对支气管哮喘缓解期抑制嗜酸性粒细胞的浸润效果。方法: 选取我院于2017年9月~2019年12月收治的140例支气管哮喘缓解期患者, 分为对照组和观察组。根据治疗方案分为两组。对照组给予舒利迭治疗, 观察组给予益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗。比较两组哮喘控制 (ACT) 评分、小气道功能指标、T淋巴细胞所释放的细胞因子及嗜酸粒细胞趋化因子-1 (CCL11) 嗜酸粒细胞趋化因子-2 (CCL24)、趋化因子受体3 (CCR3) 的变化, 统计两组总有效率。结果: 观察组总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组和对照组的外周血 Th1 细胞上升, CCL11、CCL24、CCR3 及外周血 Th2 细胞、Th2 细胞/Th1 细胞下降, 且观察组 Th1 细胞高于对照组, CCL11、CCL24、CCR3 及 Th2 细胞、Th2 细胞/Th1 细胞较对照组低 ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组和对照组的用力呼出 25%、50%、75% 肺活量的呼气流量 (FEF₂₅、50、75) 下降, ACT 评分上升, 且观察组小气道功能较对照组低, ACT 评分较对照组高 ($P < 0.05$)。结论: 益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗支气管哮喘缓解期可抑制气道嗜酸性粒细胞的浸润, 调节免疫功能, 改善小气道功能, 提高疗效。

关键词: 益肺纳肾汤; 舒利迭; 支气管哮喘缓解期; 嗜酸性粒细胞; 小气道功能

中图分类号: R 562.2⁺5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 07-0110-04

支气管哮喘是一种由多种细胞及细胞组分共同参与的气道慢性炎症性疾病, 嗜酸性粒细胞浸润是其发病的关键环节。支气管哮喘易反复发作而致气道重塑, 最终发生不可逆气流受限、心肺病变^[1]。西医临床对于支气管哮喘并无特效治疗药物, 在支气管哮喘缓解期多采用吸入性糖皮质激素、长效 β_2 受体激动剂等药物治疗。舒利迭是其中的常用药物, 具有良好的抗炎、平喘效果, 且全身不良反应小, 但长期应用时仍可致致震颤、心悸、头痛、口咽部真菌感染等不良反应^[2]。

中医学理论认为, 支气管哮喘属于“哮病”之范畴, 以肺、脾、肾虚为主、瘀血、痰浊为标。肺为华盖, 为人体第一道藩篱, 且肺为娇脏, 易感受外邪、引动伏痰, 痰气互相搏结, 痰阻气闭而使哮病发作。治则以补肺纳肾、益气活血为法^[3]。本研究以此为指导自拟益肺纳肾汤, 观察益肺纳肾汤加减

联合舒利迭治疗支气管哮喘缓解期对抑制嗜酸性粒细胞的浸润效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院于2017年9月~2019年12月收治的140例支气管哮喘缓解期患者, 男性81例, 女性59例, 分为对照组和观察组, 每组70例。纳入标准: (1) 符合2016年《支气管哮喘防治指南》^[4]的标准, 具有典型哮喘的临床症状和体征; 客观检查具有可变气流受限; (2) 符合2016版《支气管哮喘中医证候诊断标准》^[5]中肺肾气虚证的标准; (3) 年龄 ≥ 30 岁, ≤ 75 岁; (4) 1个月内无其他有关哮喘的治疗药物使用史; (5) 临床资料完整。排除标准: (1) 阿司匹林哮喘、运动性哮喘者; (2) 其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷及咳嗽者; (3) 过敏体质; (4) 合并恶性肿瘤或造血、免疫系统疾病者; (5) 合并严重脏器疾病者; (6) 妊娠或哺乳

第一作者: 程方琳, 本科, 研究方向: 呼吸与危重症, E-mail: 2315431849@qq.com。△通讯作者: 杨硕, 博士, 副主任医师, 研究方向: 呼吸与危重症。

- [16] 付晓丽, 王铭洁, 刘锦梅, 等. 急性肺栓塞患者外周血中低氧诱导因子-1 α 与凝血因子X、V II的关系及意义 [J]. 武警后勤学院学报 (医学版), 2019, 28 (9): 34-38.
- [17] Summers K, Schultheis J, Raiff D, et al. Evaluation of rescue thrombolysis in cardiac arrest secondary to suspected or confirmed pulmonary embolism [J]. Ann Pharmacother, 2019, 53 (7): 711-715.
- [18] Yagnatovsky M, Dai AZ, Zacchilli M, et al. Acute pulmonary em-

bolism after arthroscopic glenoid labral repair and subacromial decompression: case report and review of the literature [J]. Phys Sportsmed, 2018, 46 (1): 135-138.

- [19] 刘涛, 晏玲, 刘新燕, 等. 桃仁与红花配伍对药材成分溶出的影响 [J]. 成都大学学报 (自然科学版), 2020, 39 (1): 27-31.
- [20] 唐小杰, 冯奕钧, 崔雅妹, 等. 水蛭内科临床应用研究进展 [J]. 实用中医内科杂志, 2020, 34 (10): 86-89.

(收稿日期 2024-01-24)

期女性。对照组男 38 例，女 32 例；年龄 34~75 岁，平均 (59.96±10.08) 岁；病程 3~18 年，平均 (9.21±2.04) 年。对照组男 42 例，女 28 例；年龄 31~75 岁，平均 (60.41±9.78) 岁；病程 3~18 年，平均 (9.13±2.21) 年。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。本研究经武汉市中西医结合医院医学伦理委员会审核通过 (编号：2024ZYYKY-2)。

1.2 方法 (1) 对照组：给予沙美特罗替卡松粉吸入剂 (商品名：舒利迭，Glaxo Wellcome Production, 规格：每泡含沙美特罗 50 μ g、丙酸氟替卡松 250 μ g，注册证号 H20150324) 治疗，每次 1 吸，每日 2 次。(2) 观察组：给予益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗，舒利迭用法用量同对照组。益肺纳肾汤基本方：黄芪 15g，党参 15g，丹参 15g，麦冬 15g，五味子 15g，山药 15g，川芎 10g，前胡 15g，熟地黄 10g，补骨脂 10g，巴戟天 10g，淫羊藿 15g。自汗恶风者加白术、防风；气阴两虚者加北沙参、玉竹；肾阳虚者加仙茅、肉桂；肾阴虚者去熟地黄，加生地、山茱萸；肾不纳气者加磁石、蛤蚧；痰瘀较甚者加皂荚、海浮石。每日 1 剂，水煎取汁 300mL，分 2 次早晚餐后 30min 服用。两组均以 7d 为 1 个疗程，连续治疗 4 个疗程。

1.3 观察指标和检测方法 比较两组哮喘控制 (ACT) 评分、小气道功能指标、T 淋巴细胞所释放的细胞因子及嗜酸粒细胞趋化因子-1 (CCL11) 嗜酸粒细胞趋化因子-2 (CCL24)、趋化因子受体 3 (CCR3) 的变化，统计两组总有效率。于治疗前、治疗 4 个疗程后检测患者小气道功能指标 FEF25、FEF50、FEF75，检测仪器：北京麦邦 MSA99 肺功能检测仪。于治疗前、治疗 4 个疗程后采用酶联免疫吸附法检测患者血中 CCL11、CCL24、CCR3 指标，

表 2 两组 CCL24、CCR3 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CCL11 (ng/L)		CCL24 (μ g/L)		CCR3 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	175.33±24.11	132.25±20.47*	1.52±0.29	1.14±0.25*	45.85±8.14	17.42±3.88*
观察组	70	173.84±27.69	104.57±18.34* Δ	1.50±0.32	0.81±0.22* Δ	43.96±8.57	8.12±2.05* Δ

注：与治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组比较， $\Delta P<0.05$ (下同)

2.3 两组外周血 Th1 细胞、Th2 细胞比较 治疗后，观察组和对照组的外周血 Th1 细胞上升，Th2 细胞、Th2 细胞/Th1 细胞下降，且观察组 T 淋巴细胞所释放的细胞因子均较对照组改善尤为明显 ($P<0.05$)。

表 3 两组外周血 Th1 细胞、Th2 细胞比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Th1 细胞 (%)		Th2 细胞 (%)		Th2 细胞/Th1 细胞	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	29.25±4.77	35.23±4.85*	18.22±2.86	14.75±2.16*	0.62±0.18	0.43±0.15*
观察组	70	28.97±5.32	39.86±4.67* Δ	18.04±2.97	12.15±2.03* Δ	0.61±0.20	0.31±0.11* Δ

于清晨空腹状态下抽取患者外周静脉血 3mL，以转速 3500r/min 离心 10min，取血清采用深圳迈瑞 RT-96A 酶标仪及美国 Sigma 公司试剂盒检测上述指标。另取一份外周血标本，采用流式细胞术检测外周血 Th1 细胞、Th2 细胞，计算 Th2 细胞/Th1 细胞。检测仪器：美国贝克曼 CytoFLEX 流式细胞仪。

1.4 疗效标准和评分标准 所有患者均随访 1 年，随访截止日期至 2020 年 12 月 31 日。根据随访结果及《支气管哮喘中医证候诊断标准》^[5] 评价疗效，(1) 临床治愈：经治疗，中医证候积分减少 $\geq 95\%$ ，症状和体征消失，哮喘 ≥ 1 年未复发；(2) 显效：经治疗，70% \leq 证候积分减少 $< 95\%$ ，症状和体征显著减轻，哮喘发作次数减少 $\geq 2/3$ ；(3) 有效：经治疗，30% \leq 证候积分减少 $< 70\%$ ，症状和体征减轻，1/3 \leq 哮喘发作次数减少 $< 2/3$ ；(4) 无效：未达到上述标准。ACT 评分^[6]：总分 0 分~25 分，分数越高，哮喘控制越好。

1.5 统计学方法 数据用 SPSS19.0 处理，采用 ($\bar{x}\pm s$) 描述计量指标，组间和组内比较采用 t 检验，采用 χ^2 检验比较计数资料， $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 观察组总有效率高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 [n (%)]

组别	n	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	70	4(5.71)	24(34.29)	30(42.86)	12(17.14)	58(82.86)
观察组	70	10(14.29)	32(45.71)	24(34.29)	4(5.71)	66(94.29)

2.2 两组 CCL24、CCR3 水平比较 治疗后，观察组和对照组的 CCL11、CCL24、CCR3 水平下降，且观察组 CCL11、CCL24、CCR3 水平明显低于对照组低 ($P<0.05$)。见表 2。

见表 3。

2.4 两组小气道功能比较 治疗后，观察组和对照组的 FEF25、FEF50、FEF75 下降，且观察组小气道功能较对照组低 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 两组小气道功能比较($\bar{x}\pm s, L/s$)

组别	n	FEF25		FEF50		FEF75	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	5.86±1.47	4.82±1.23*	3.61±1.14	2.75±0.96*	1.72±0.77	1.32±0.61*
观察组	70	5.91±1.43	3.76±1.05* [△]	3.56±1.21	1.93±0.64* [△]	1.75±0.69	0.91±0.32* [△]

2.5 两组 ACT 评分比较 治疗后, 观察组和对照组的 ACT 评分上升, 且观察组 ACT 评分高于对照组 ($P<0.05$)。见表 5。

表 5 两组 ACT 评分比较($\bar{x}\pm s, 分$)

组别	n	ACT 评分	
		治疗前	治疗后
对照组	70	14.21±2.89	18.96±2.14*
观察组	70	14.09±3.11	21.27±2.56* [△]

3 讨论

中医学古籍中对于支气管哮喘相关描述可追溯至两汉时期的《黄帝内经》,《素问·阴阳别论》有云:“阴争于内, 阳扰于外……起则熏肺, 使人喘鸣”;《灵枢·本神》有云:“肺气实则喘喝, 胸盈仰息”。《金匱要略》将哮喘称为“上气”, 并描述其症状及治疗方剂:“咳而上气, 喉中水鸡声, 射干麻黄汤主之”^[7]。《临证指南医案·哮》对其病因、病机作出如下描述:“若夫哮证, 亦由初感外邪, 失于表散, 邪伏于里, 留于肺俞”;《证治汇补·哮病》认为:“哮即痰喘之久而常发者, 因内有壅塞之气, 外有非时之感, 膈有胶固之痰, 三者结合, 闭拒气道……发为哮病”^[8]。此外、饮食不当、情志失调、禀赋不足等也与哮喘的发作有关^[9]。

哮喘病位在肺, 与肾关系密切, 肾虚精则摄纳无权, 影响肺气之肃降, 使肺气出纳失司而发病。益肺纳肾汤方中以黄芪、党参共为君药, 功擅补脾益肺, 培土生金使肺气充旺。麦冬、五味子共为臣药, 与党参形成生脉散, 可益气生津、敛阴止汗。佐以丹参活血祛瘀、养心安神; 山药健脾补肺、固肾益精; 川芎活血行气、祛风止痛; 前胡有疏散风热、降气化痰; 熟地黄滋阴养血、益精填髓; 补骨脂补肾壮阳、补脾健胃; 巴戟天、淫羊藿专壮肾阳、祛风除湿。自汗恶风者加白术、防风以固表止汗; 气阴两虚者加北沙参、玉竹以益气养阴; 肾阳虚者加仙茅、肉桂补火助阳; 肾阴虚者去熟地黄, 加生地、山茱萸以滋阴补肾; 肾不纳气者加磁石、蛤蚧以纳气平喘; 痰瘀较甚者加皂荚、海浮石以祛痰通窍。诸药合用, 共奏补肺纳肾、益气活血之功效^[10-11]。

本研究发现, 益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗支气管哮喘缓解期可减少哮喘发作频率、改善小气道功能, 提高疗效。这是由于益肺纳肾汤中黄芪、党参所含的皂苷及多糖类成分具有抗炎、增强免疫、

利尿、抗氧化等作用, 并能减轻气道炎性细胞、嗜酸性粒细胞活化、浸润^[12]。麦冬多糖可增强网状内皮系统吞噬能力、升高白细胞、提高机体免疫功能和耐缺氧能力^[13]。五味子所含的有机酸、植物固醇具有保肝、抗氧化、抗炎、增强免疫功能、镇咳等作用^[14]。熟地黄提取物可保护心血管系统、提高免疫力、抗炎、抗衰老^[15]。前胡提取物可减少肺组织炎性渗出, 减少 IgE 表达、降低炎症反应, 其对抑制哮喘发作的作用可能与 Nrf2/HO-1 通路活化有关^[16]。补骨脂、巴戟天、淫羊藿等补肾壮阳类中药可增强下丘脑-垂体-性腺轴功能、免疫功能、扩张血管、降血压^[17]。

有研究认为, 嗜酸性粒细胞浸润在支气管哮喘发病的各个环节均发挥重要的作用, 是导致气道慢性炎症的效应细胞, CCL11、CCL24、CCR3 是反映嗜酸性粒细胞浸润程度的指标, CCR3 受体通过与 CCL11、CCL24 结合刺激嗜酸性粒细胞向气道趋化、浸润^[18-19]。T 淋巴细胞是启动哮喘发生的免疫细胞, Th2 细胞/Th1 细胞失衡导致致炎性细胞因子释放紊乱, 在哮喘的发生过程中发挥重要作用^[20]。本研究通过检测两组患者 CCL11、CCL24、CCR3 及 Th1 细胞、Th2 细胞、Th2 细胞/Th1 细胞发现, 益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗支气管哮喘缓解期可抑制气道嗜酸性粒细胞的浸润, 调节免疫功能。这是其治疗支气管哮喘的重要机制之一。

综上所述, 益肺纳肾汤加减联合舒利迭治疗支气管哮喘缓解期可抑制气道嗜酸性粒细胞的浸润, 调节免疫功能, 改善小气道功能, 提高疗效。

参考文献

- [1] 张勇, 韩兆勇. 孟鲁司特钠片联合沙美特罗替卡松粉吸入剂治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床研究 [J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36 (7): 744-746.
- [2] Guus A. Westerhof, Hanneke Coumou, Selma B. de Nijs, et al. Clinical predictors of remission and persistence of adult-onset asthma [J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2018, 141 (1): 104-109, 3.
- [3] 杨宏志, 郭光辉, 杨俊妹, 等. 益肺 II 号方对支气管哮喘缓解期免疫功能和血清炎症因子的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2020, 38 (4): 94-97.
- [4] 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.
- [5] 中华中医药学会肺系病专业委员会, 中国民族医药学会肺病分会. 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.

保金立甦汤联合莫西沙星注射液治疗重症肺炎 (痰热壅肺证) 患者疗效及对患者 MCP-1, APC, KL-6 水平的影响*

郝正玮¹, 宋丽华^{1,Δ}, 孟宪静², 韩娜³, 王丽⁴

(1. 唐山市人民医院神经康复科, 河北 唐山 063000; 2. 唐山市人民医院护理部, 河北 唐山 063000;
3. 唐山市人民医院肿瘤综合科, 河北 唐山 063000; 4. 唐山市人民医院放化二, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的: 探讨保金立甦汤联合莫西沙星注射液治疗重症肺炎(痰热壅肺证)患者疗效及对患者单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、活化蛋白C(APC)、肺上皮细胞膜糖蛋白(KL-6)水平的影响。方法: 利用随机数字表法将本院2022年6月~2023年6月收治的110例重症肺炎(痰热壅肺证)患者分为对照组($n=55$, 莫西沙星注射液治疗)和观察组($n=55$, 保金立甦汤联合莫西沙星注射液治疗); 比较两组患者治疗效果, 中医症状积分、肺功能指标、血清MCP-1、APC、KL-6水平变化情况及不良反应。结果: 观察组治疗总有效率高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组咳嗽、咳痰、痰质、胸痛、便秘、发热、口渴及总分均较治疗前降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组第一秒用力呼气量(FEV_1)、用力肺活量(FVC)、每分钟最大通气量(MVV)均较治疗前升高($P<0.05$), 且观察组高于对照组($P<0.05$)。治疗后, 两组MCP-1、APC、KL-6水平均较治疗前降低($P<0.05$), 且观察组低于对照组($P<0.05$)。结论: 保金立甦汤联合莫西沙星注射液治疗有效改善重症肺炎(痰热壅肺证)患者肺功能, 还可调节MCP-1、APC、KL-6水平。

关键词: 保金立甦汤; 重症肺炎(痰热壅肺证); 单核细胞趋化蛋白-1; 活化蛋白C; 肺上皮细胞膜糖蛋白

中图分类号: R 563.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649(2024)07-0113-04

重症肺炎是指肺炎患者出现严重低氧血症、急性呼吸衰竭、出现低血压、休克等症状^[1]。该病病情危急、进展速度快, 尽早给予抗感染治疗尤为关键。临床常采用抗生素、脏器功能保护、呼吸支持治疗,

然而, 抗生素的耐药性较高, 常规治疗效果欠佳^[2]。重症肺炎属中医“喘病”“肺痛”等范畴, 由于外感风热、毒邪入侵, 导致肺失肃降、邪热壅肺, 治疗当以清肺平喘、辛凉宣泄为原则^[3]。保金立甦汤由刘

* 基金项目: 2019年度河北省医学科学研究课题计划(编号: 20191597)。第一作者: 郝正玮, 主管护师, E-mail: darklightblue@163.com; Δ通讯作者: 宋丽华, 副主任护师, E-mail: 695439702@qq.com。

- [6] 乌日娜, 杨敬平, 徐喜媛. 肺功能及哮喘控制测试(ACT)在哮喘患者管理中的价值[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17(7): 1232-1233.
- [7] 陈聪, 洪静, 刘璐, 等. 支气管哮喘的中医病因、病位、病机探讨[J]. 河北中医, 2019, 41(5): 775-778, 800.
- [8] 王强, 杨继, 翟国超. 明清时期中医药治疗哮喘用药文献分析[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(12): 1648-1652.
- [9] 王盛隆, 王强. 王九峰哮喘辨治刍议[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(3): 487-488.
- [10] 丁珊, 方声, 李海娇. 补肺益肾平喘方治疗肺肾阴虚证小儿哮喘持续状态临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(11): 81-84.
- [11] 李琛, 陈丽萍, 冯平, 等. 祛风补肾方对成人咳嗽变异性哮喘患者临床症状和免疫功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29(8): 882-884.
- [12] 李清云, 卢宪媛, 董雅倩, 等. 党参-黄芪药对不同配比的中医应用数据分析[J]. 云南中医中药杂志, 2018, 39(8): 20-25.
- [13] 范明明, 张嘉裕, 张湘龙, 等. 麦冬的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中医药信息, 2020, 37(4): 130-134.
- [14] 吕希, 徐广宇, 王春梅, 等. 基于网络药理学筛选五味子中治疗哮喘的靶标及活性成分[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2020, 21(2): 175-178.
- [15] 陈思琦, 李佳欣, 吴鑫宇, 等. 熟地黄的药理学研究进展[J]. 化学工程师, 2019, 33(11): 46-50.
- [16] 刘施吟, 成晓萌, 陈宪海. 基于网络药理学的前胡治疗支气管哮喘的分子机制研究[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(14): 1528-1533.
- [17] 孙雷. 中药植物雌激素补肾活血化痰[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(19): 4875-4880.
- [18] 白鹏, 韩桂珍, 鲁丽. 支气管哮喘患儿痰液中CXCR2、CCR1、CCL3、CCL2表达及与肺功能和气道炎症的关系[J]. 河北医药, 2019, 41(23): 3555-3558.
- [19] 刘福慧, 高婧, 江涛, 等. IL-31在哮喘小鼠中的动态表达及对肺泡上皮细胞表达CCL11和CCL22的影响[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(6): 507-511.
- [20] 郭靖, 刘亚楠, 郝明明, 等. 哮喘患儿合并肺炎支原体感染免疫状态及Th1/Th2平衡的变化[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(9): 1412-1416.

(收稿日期 2024-01-04)