

抗敏镇咳方治疗咳嗽变异性哮喘风邪恋肺证临床研究

钟远¹, 蔡汉炯¹, 曹建标¹, 高旦华¹, 申春悌²

1. 杭州市萧山区中医院, 浙江 杭州 311201; 2. 南京中医药大学常州附属医院, 江苏 常州 213003

[摘要] 目的: 观察抗敏镇咳方治疗咳嗽变异性哮喘(CVA)风邪恋肺证的临床效果。方法: 将68例CVA风邪恋肺证患者随机分为对照组和观察组各34例, 对照组服用孟鲁司特钠片治疗, 观察组予抗敏镇咳方治疗, 2组疗程均为2周。治疗前后分别应用视觉模拟评分法(VAS)进行咳嗽评分, 检测肺功能参数[第1秒用力呼气量(FEV₁)、第1秒用力呼气量占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)、剩余肺活量50%时的呼气流速(MEF50)、剩余肺活量25%时的呼气流速(MEF25)], 血清P物质(SP)和肺泡灌洗液SP水平。结果: 治疗后, 2组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分与治疗前比较均下降($P<0.05$)。观察组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分均低于对照组($P<0.05$)。观察组FEV₁、FEV₁/FVC及MEF50值、MEF25值均高于治疗前($P<0.05$), 对照组FEV₁、MEF50值、MEF25值均高于治疗前($P<0.05$); 观察组4项指标值均高于对照组($P<0.05$)。2组血清SP、肺泡灌洗液SP水平均较治疗前下降($P<0.05$)。观察组血清SP、肺泡灌洗液SP水平均低于对照组($P<0.05$)。结论: 抗敏镇咳方能够有效缓解CVA风邪恋肺证患者的咳嗽症状, 改善肺功能, 可能与减轻气道炎症、降低气道高反应性有关。

[关键词] 咳嗽变异性哮喘; 风邪恋肺证; 抗敏镇咳方; 肺功能; P物质

[中图分类号] R562.25 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2023)14-0055-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.14.012

Clinical Study on Kangmin Zhenke Prescription for Cough Variant Asthma with Wind Pathogen Adhering Lung Syndrome

ZHONG Yuan¹, CAI Hanjiong¹, CAO Jianbiao¹, GAO Danhua¹, SHEN Chunt²

1. Hangzhou Xiaoshan District Hospital of Chinese Medicine, Hangzhou Zhejiang 311201, China; 2. Changzhou Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Changzhou Jiangsu 213003, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Kangmin Zhenke Prescription for cough variant asthma (CVA) with wind pathogen adhering lung syndrome. **Methods:** A total of 68 cases of CVA patients with wind pathogen adhering lung syndrome were randomly divided into the control group and the observation group, with 34 cases in each group. The control group was treated with Montelukast Sodium Tablets, and the observation group was treated with Kangmin Zhenke Prescription. Both groups were treated for 2 weeks. Before and after treatment, Visual Analogue Scale (VAS) was applied to score the cough scores, to detect the indexes of lung function including forced expiratory volume in one second (FEV₁), ratio of forced expiratory volume in one second to forced vital capacity (FEV₁/FVC), maximal expiratory flow at 50% of the forced vital capacity (MEF50), and maximal expiratory flow at 25% of the forced vital capacity (MEF25), and to detect the levels of substance P (SP) in serum and bronchoalveolar lavage fluid. **Results:** After treatment, the scores of cough during daytime and at night in the two groups

[收稿日期] 2023-01-30

[修回日期] 2023-04-19

[基金项目] 杭州市萧山区社会发展重大科技计划项目(2020321)

[作者简介] 钟远(1985-), 男, 医学硕士, 主治中医师, E-mail: zhongyuan378389@163.com。

were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$). The scores of cough during daytime and at night in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The values of FEV_1 , FEV_1/FVC , $MEF50$, and $MEF25$ in the observation group were higher than those before treatment ($P < 0.05$), the values of FEV_1 , $MEF50$, and $MEF25$ in the control group were higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the four values in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The SP levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the SP levels in serum and bronchoalveolar lavage fluid in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusion: Kangmin Zhenke Prescription can effectively relieve cough in CVA patients with wind pathogen adhering lung syndrome, and improve their lung function, which may be related to reducing airway inflammation and reducing airway hyperresponsiveness.

Keywords: Cough variant asthma; Wind pathogen adhering lung syndrome; Kangmin Zhenke Prescription; Lung function; Substance P

咳嗽变异性哮喘(CVA)是一种特殊类型的哮喘,咳嗽是其惟一或主要症状,多发生于夜间,为刺激性干咳,严重影响患者的夜间睡眠质量,部分患者会出现胸闷、气喘,发展为典型的哮喘(CA)^[1]。目前,CVA的治疗与哮喘相同,以抗炎、扩张支气管等为主^[2]。孟鲁司特钠片具有减轻气道炎症、改善咳嗽的作用,临床常用于治疗CVA引起的慢性咳嗽,但治疗时间长,停药后易发作,存在一定的不良反应。部分患者因治疗后症状无明显改善,求助于中医治疗。CVA归属于中医学咳嗽、哮喘范畴,风邪恋肺证是常见证型。抗敏镇咳方是全国老中医药专家学术经验继承人申春梯教授根据风邪致病的特点,在《博济方》金沸草散的基础上加減而成,具有疏风解痉、镇咳平喘之功效。临床实践证明,抗敏镇咳方治疗CVA风邪恋肺证疗效显著^[3]。本研究采用抗敏镇咳方治疗CVA风邪恋肺证,观察治疗效果及对患者肺功能参数、神经源介质P物质(SP)的影响。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 采用《咳嗽的诊断与治疗指南(2015)》^[4]的CVA诊断标准。

1.2 辨证标准 参照《咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)》^[4]拟定咳嗽风邪恋肺证辨证标准。主症:发作性干咳,咽痒欲咳;次症:少痰,口干,

流涕,遇风则咳;舌脉象:舌质淡红、苔薄,脉浮。符合2项主症,1项及以上次症,结合舌脉象即可辨证。

1.3 纳入标准 符合CVA诊断标准和风邪恋肺证辨证标准;年龄17~67岁;同意参加本试验,且签署知情同意书,遵医嘱完成治疗。

1.4 排除标准 由慢性支气管炎、支气管扩张、支气管哮喘、肺癌、胸膜疾病等引起的咳嗽;已经接受其他相关治疗,可能影响本研究检测结果;合并有肝、肾功能衰竭,心脑血管疾病和造血系统疾病等严重疾病;精神疾病患者;无法配合本试验治疗;不能正常交流。

1.5 剔除标准 因依从性差未能按疗程完成治疗;发生严重不良事件或不良反应,需要更改治疗方案或延长疗程。

1.6 一般资料 选取2020年12月—2022年8月在杭州市萧山区中医院呼吸科诊治的68例CVA风邪恋肺证患者,按照随机数字表法将患者分为观察组和对照组各34例。观察组男18例,女16例;年龄19~65岁,平均 (38.1 ± 11.5) 岁;病程12~17个月,平均 (14.1 ± 0.9) 个月。对照组男15例,女19例;年龄18~63岁,平均 (37.6 ± 12.9) 岁;病程13~18个月,平均 (14.2 ± 1.1) 个月。2组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究方

案已获得杭州市萧山区中医院医学伦理委员会审查批准。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予孟鲁司特钠片(杭州默沙东制药有限公司,国药准字J20130047,规格:10 mg/片)治疗,每次10 mg,每天1次,晚上睡前口服。

2.2 观察组 采用抗敏镇咳方治疗。处方:矮地茶15 g,苦参、炙麻黄、旋覆花、前胡、苦杏仁、紫苏叶、炙紫菀各10 g,地龙、炙甘草各5 g。随证加减:兼肺气虚寒证,见平素怕冷,凌晨气逆咳作,咳痰稀白者,加姜半夏9 g,干姜6 g,五味子5 g,细辛3 g;兼肺阴亏虚证,见午后至傍晚咳嗽,痰黏量少,咳吐不畅,口咽干燥者,加天花粉、麦冬各10 g;兼气郁化热,痰热互结证,见咳黄痰,情志不舒者,加柴胡12 g,炒黄芩10 g,姜半夏9 g;兼气虚证,见久咳不愈,咳嗽无力,乏力,纳差者,加黄芪、党参各10 g。由杭州市萧山区中医院中药房制成颗粒剂,每剂均分为2袋,早晚各1袋,温开水冲服。1周复诊1次。

2组疗程均为2周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①咳嗽评分。分为日间评分和夜间评分两部分。用视觉模拟评分法(VAS)评定咳嗽严重程度,让受试者根据自己感受的咳嗽严重程度,在标记0~10 cm(分别代表0~10分)的直线上划出相应刻度,0分表示无咳嗽,10分表示难以忍受的最剧烈咳嗽。研究者将有刻度的一面背向受试者,让受试者在直线上标出能代表自己咳嗽程度的相应位置,研究者根据受试者标出的位置为其评出分数。②肺功能参数。在肺功能室利用肺功能检测仪完成肺功能检查,研究者根据肺功能检测报告结果,记录第1秒用力呼气量(FEV₁)、第1秒用力呼气量占用力肺活量的百分比(FEV₁/FVC)、剩余肺活量50%时的呼气流速(MEF50)、剩余肺活量25%时的呼气流速(MEF25)。③血清SP。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清SP。④肺泡灌洗液SP。使用ELISA法检测肺泡灌洗液中的SP水平。对患者行气管镜检查,经左下叶基底段支气管向左肺内缓慢注入0.9%氯化钠注射液20 mL,保留10 s,吸出肺泡灌洗液,重复2次。收集肺泡灌洗液,经低温

3 000 r/min离心10 min,取上清液置于-80℃冰箱保存备用。按ELISA试剂盒说明书完成检测。用标准物的浓度与OD值计算出标准曲线的直线回归方程式,将样品的OD值代入方程式,计算出样品浓度,再乘以稀释倍数,得出肺泡灌洗液中的SP水平。以上观察指标均在接诊首日和2周疗程结束后分别检测和评定。

3.2 统计学方法 应用SPSS22.0软件对数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对样本 t 检验。计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2组治疗前后咳嗽积分比较 见表1。治疗前,2组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分与治疗前比较均下降($P < 0.05$)。观察组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分均低于对照组($P < 0.05$)。

表1 2组治疗前后咳嗽积分比较($\bar{x} \pm s$) 分					
组别	例数	日间咳嗽积分		夜间咳嗽积分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	5.91±1.29	4.35±1.04 ^①	6.62±0.99	4.82±0.76 ^①
观察组	34	5.38±1.13	3.76±0.96 ^①	6.38±1.39	2.85±0.82 ^①
t 值		-1.803	2.428	0.804	10.283
P 值		0.076	0.018	0.424	<0.001

注:①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

4.2 2组治疗前后肺功能参数比较 见表2。治疗前,2组FEV₁、FEV₁/FVC、MEF50值、MEF25值比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,观察组4项指标值均高于治疗前($P < 0.05$),对照组FEV₁、MEF50值、MEF25值均高于治疗前($P < 0.05$)。观察组4项指标值均高于对照组($P < 0.05$)。

4.3 2组治疗前后血清SP、肺泡灌洗液SP水平比较 见表3。治疗前,2组血清SP、肺泡灌洗液SP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组血清SP、肺泡灌洗液SP水平均较治疗前下降($P < 0.05$)。观察组血清SP、肺泡灌洗液SP水平均低于对照组($P < 0.05$)。

表2 2组治疗前后肺功能参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)		FEV ₁ /FVC(%)		MEF50(L/s)		MEF25(L/s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	2.83±0.18	2.97±0.17 ^①	68.49±5.70	70.37±4.12	76.21±5.51	79.78±4.64 ^①	71.80±9.16	75.73±6.62 ^①
观察组	34	2.76±0.21	3.12±0.23 ^①	66.88±5.89	72.24±2.95 ^①	77.21±6.73	82.23±5.59 ^①	73.93±7.49	79.03±5.27 ^①
t值		-1.403	2.904	-1.145	2.148	0.674	2.189	1.048	2.277
P值		0.165	0.005	0.256	0.035	0.505	0.032	0.298	0.026

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$ 表3 2组治疗前后血清SP、肺泡灌洗液SP水平比较($\bar{x} \pm s$) ng/L

组别	例数	血清SP		肺泡灌洗液SP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34	97.44±10.63	82.26±11.35 ^①	115.51±14.48	93.01±11.96 ^①
观察组	34	94.94±12.62	74.60±15.25 ^①	119.89±15.49	86.22±9.85 ^①
t值		0.882	2.347	-1.204	2.551
P值		0.381	0.022	0.233	0.013

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$

5 讨论

CVA 归属于中医学咳嗽、哮证范畴, 风邪犯肺、顽痰伏肺、寒邪犯肺、燥邪伤肺证为临床常见证型, 病机为外感风、寒、燥邪, 或内伤痰饮, 或久病兼有瘀阻肺络, 引起肺失宣降, 肺气上逆^[5]。CVA 表现为遇风、闻及刺激性气味, 咽痒欲咳, 阵发性剧烈咳嗽, 难以克制, 其特点为阵发性、突发性, 具有风邪致病的特点。齐东坡^[6]的研究指出, CVA 以风邪犯肺为主要病机, 患者可同时兼有脾虚、气虚、阴虚, 或夹寒、热、痰等。有文献研究总结得出, CVA 的中医病因分为内外两端, 外因多与外感风、寒、火、燥等外邪有关, 内因则责之于肝气(火)侮肺、痰湿(热)蕴肺、瘀阻络脉、肺脾虚损等因素^[7]。风为百病之长, 易被诸邪依托而形成风寒、风热、风燥、风湿等邪气犯肺, 发为咳嗽^[8]。可见, CVA 属于本虚标实之证, 由于肺脾不足, 感受外邪, 尤其是风邪, 导致肺失宣降, 风动气逆而发病。治疗上以疏风宣肺为主^[9], 根据兼夹证候, 随证加减。

本研究所使用的抗敏镇咳方具有疏风解痉、镇咳平喘之功效, 用于 CVA 风邪恋肺证, 临床效果确切。方中苦参为君药, 有清热燥湿之功, 且可搜除久居细小络脉的风邪, 祛风止痒平喘; 有研究发现苦参含有的苦参碱能减少过敏介质, 具有减轻变态反应和抗过敏的作用^[10]。麻黄具有宣肺平喘、发汗解

表和利水消肿的作用, 与有清热疏肺之功的苦参合为君药, 共奏疏风解痉之功效; 现代药理研究发现, 麻黄含有的麻黄碱能够松弛支气管平滑肌, 具有改善咳嗽的作用^[11]。苦杏仁具有降气止咳平喘、润肠通便的功效, 与麻黄配伍, 一宣一降, 使肺气宣降相宜, 又与使药炙甘草为伍, 为三拗汤, 有助于增强镇咳祛痰作用; 现代药理研究发现, 苦杏仁含有的苦杏仁苷具有镇咳平喘、抗炎作用^[12]。矮地茶化痰止咳, 利湿活血; 现代药理研究发现矮地茶含有的岩白菜素和黄酮类成分具有镇咳、祛痰的作用^[13]。地龙具有清热祛风、通络平喘的功效; 现代药理研究发现地龙含有琥珀酸与次黄嘌呤等成分, 具有抗炎、纤溶和抗组胺活性^[14]。以上四者共为臣药, 助君药发挥解痉平喘之功。旋覆花降气消痰、降逆止呕, 前胡降气化痰、宣散风热, 与紫菀同用, 可在化痰的同时兼能止咳, 三者共为佐药, 起到镇咳化痰的作用。炙甘草为使药, 调和诸药。此方配伍严谨, 共收疏风解痉、镇咳平喘之功效, 体现了病证结合、方证相应、寒温共用、升降相调的特点^[15]。本研究结果显示, 治疗后, 观察组日间咳嗽积分、夜间咳嗽积分均低于对照组, 提示抗敏镇咳方较孟鲁司特钠片能更好地缓解咳嗽症状。

目前普遍认为 CVA 的发病机制与 CA 相似, 与气道高反应性、神经机制、多种细胞参与的慢性炎症和 IgE 介导的变态反应有关^[2]。并且有研究认为 CA 的气道炎症受到神经机制调节, 产生神经源性炎症, 其中 SP 是重要的神经源性介质^[16]。Dinh QT 等^[17]发现支气管哮喘患者气道组织中的 SP 增加, 引起支气管收缩、血管扩张。叶飒等^[18]的研究指出, SP 的升高可能参与了 CVA 的发病过程, 且与气道高反应性密切相关。王亚苹等^[19]研究发现, 雾化吸入薄荷醇能减轻哮喘小鼠的气道炎症及降低气道高反应性, 可能与减少 SP 水平进而减轻肺部神经源性炎症相

关。可见, CVA 的发病与 SP 参与的气道炎症、气道高反应性相关。本研究结果显示, 治疗后, 观察组 FEV₁、FEV₁/FVC 及 MEF50 值、MEF25 值均高于对照组, 血清 SP、肺泡灌洗液 SP 水平均低于对照组, 提示抗敏镇咳方较孟鲁司特钠片能更好地改善 CVA 患者的肺功能, 在减轻气道炎症和气道高反应性方面发挥的作用更为显著。

综上所述, 抗敏镇咳方能够有效缓解 CVA 风邪恋肺证患者的咳嗽症状, 改善肺功能, 可能与减轻气道炎症、降低气道高反应性有关。

[参考文献]

- [1] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南(2015)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2016, 39(5): 323-354.
- [2] 钟南山, 刘又宁. 呼吸病学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 517-518.
- [3] 梅伟英. 申春梯运用抗敏镇咳方治疗风咳[J]. 河南中医, 2020, 40(5): 725-728.
- [4] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 咳嗽中医诊疗专家共识意见(2011版)[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 896-899.
- [5] 顾丽丽. 咳嗽变异性哮喘的中医治疗研究进展[J]. 中医临床研究, 2018, 10(10): 147-148.
- [6] 齐东坡. 成人咳嗽变异性哮喘的中医证候及用药规律的文献研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- [7] 李长安. 中医治疗成人咳嗽变异性哮喘临床研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 609-613.
- [8] 林建荣, 万文蓉. 咳嗽变异性哮喘的中医研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(7): 60-63.
- [9] 沈春峰. 申春梯教授治疗慢性咳嗽学术思想探析[J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 39(7): 525-526.
- [10] 龙梅, 徐玲, 王欢. 苦参的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(99): 78-79.
- [11] 田楠楠, 杨茜和, 朱雅暄, 等. 麻黄的化学成分及其药效作用和药代特征[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(13): 3409-3424.
- [12] 赵玉升, 胡杰, 吴佳姝, 等. 苦杏仁炮制方法及药理作用研究进展[J]. 中医药导报, 2021, 27(3): 175-180.
- [13] 曾令阳, 王梓懿, 何翠薇. 矮地茶化学成分与药理作用研究进展[J]. 广西科学, 2019, 26(5): 484-489.
- [14] 商烨, 齐丽娜, 金华, 等. 地龙化学成分及药理活性研究进展[J]. 药物评价研究, 2022, 45(5): 989-996.
- [15] 黄晓珊, 申春梯. 申春梯治疗风咳证用药规律分析[J]. 河南中医, 2020, 40(8): 1190-1194.
- [16] PAVÓN-ROMERO G F, SERRANO-PÉREZ N H, GARCÍA-SÁNCHEZ L, et al. Neuroimmune Pathophysiology in Asthma[J]. Front Cell Dev Biol, 2021, 9: 663535.
- [17] DINH Q T, GRONEBERG D A, PEISER C, et al. Nerve growth factor-induced substance P in capsaicin-insensitive vagal neurons innervating the lower mouse airway[J]. Clin Exp Allergy, 2004, 34(9): 1474-1479.
- [18] 叶飒, 严建平, 王宏, 等. 咳嗽变异性哮喘患者诱导痰P物质与气道反应性的关系研究[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(16): 2605-2607.
- [19] 王亚苹, 邹文静, 蔡霜, 等. 薄荷醇下调肺组织P物质改善哮喘气道炎症及气道高反应性的研究[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(22): 2151-2156.

(责任编辑: 吴凌)