

止咳平喘十二味合剂治疗痰热型哮喘-慢阻肺重叠临床研究

洪儿, 陶伟, 鲍翊君, 陈希尔, 俞亚丽

浙江中医药大学附属宁波市中医院, 浙江 宁波 315010

[摘要] 目的: 观察止咳平喘十二味合剂治疗痰热型哮喘-慢阻肺重叠 (ACO) 的临床疗效。方法: 将2020年9月—2023年10月于浙江中医药大学附属宁波市中医院就诊的88例ACO患者, 按随机数字表法分为对照组和治疗组各44例。对照组采用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂 (Ⅱ) 治疗, 治疗组在对照组基础上联合止咳平喘十二味合剂治疗, 疗程均为4周。比较2组治疗前后慢性阻塞性肺疾病评估测试 (CAT) 和哮喘控制测试 (ACT)、6 min 步行距离 (6MWT)、呼出气一氧化氮 (FeNO)、肺功能指标 [第1秒用力呼气量 (FEV₁)、呼气峰值流速 (PEF)、用力呼气中期流速 (MMEF_{75/25})] 及外周血嗜酸性粒细胞计数 (EOS)、免疫球蛋白E (IgE)、白细胞介素-5 (IL-5) 水平变化。结果: 治疗后, 2组CAT评分均较治疗前降低 ($P < 0.05$), ACT评分均较治疗前上升 ($P < 0.05$); 且治疗组CAT评分低于对照组 ($P < 0.05$), ACT评分高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组6MWT均较治疗前增加 ($P < 0.05$), 且治疗组6MWT大于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平均较前增加 ($P < 0.05$), 且治疗组FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组FeNO水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组FeNO水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2组外周血EOS、IgE、IL-5水平均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且治疗组外周血EOS、IgE、IL-5水平低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 止咳平喘十二味合剂可抑制气道炎症反应, 降低外周血炎症介质水平, 减轻ACO患者的临床症状, 提高活动耐力, 改善生活质量和肺通气功能。

[关键词] 哮喘-慢阻肺重叠; 止咳平喘十二味合剂; 白细胞介素-5; 免疫球蛋白E

[中图分类号] R562.2*5; R563 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2025) 04-0031-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2025.04.007

Clinical Study on Zhike Pingchuan Twelve-Flavor Mixture for Asthma-COPD Overlap of Phlegm-Heat Type

HONG Er, TAO Wei, BAO Yijun, CHEN Xi'er, YU Yali

Ningbo Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Ningbo Zhejiang 315010, China

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Zhike Pingchuan Twelve-Flavor Mixture in the treatment of asthma-COPD overlap (ACO) of phlegm-heat type. **Methods:** A total of 88 ACO patients who visited the Ningbo Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University from September 2020 to October 2023 were randomly divided into the control group and the treatment group, with 44 patients in each group, using a random number table method. The control group was treated with Budesonide Formoterol Inhaled Powder Inhalation (Ⅱ), while the treatment group received a combination of Zhike Pingchuan Twelve-Flavor Mixture on the basis of the control group, with a treatment course of four weeks for both groups. Compared the changes in COPD Assessment Test (CAT), Asthma Control Test (ACT), 6-minute walking distance (6MWT), fractional exhaled nitric oxide (FeNO), lung function indicators [forced expiratory volume in first second (FEV₁), peak expiratory flow (PEF),

[收稿日期] 2024-06-14

[修回日期] 2024-11-24

[基金项目] 浙江省中医药科技计划科研基金项目 (2020ZB221); 宁波市医学重点学科建设项目 (2022-Z08)

[作者简介] 洪儿 (1983-), 男, 中西医结合副主任医师, E-mail: zjtc1919@aliyun.com。

and maximum mid-expiratory flow rate (MMEF_{75/25}), peripheral blood eosinophil count (EOS), and immunoglobulin E (IgE), interleukin 5 (IL-5) levels before and after treatment in the two groups. **Results:** After treatment, both CAT scores were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), while ACT scores were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the CAT score in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$), and the ACT score was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, both groups showed an increase in 6MWT when compared with that before treatment ($P < 0.05$), and the 6MWT in the treatment group was greater than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the FEV₁, PEF levels, and MMEF_{75/25} values in both groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the FEV₁, PEF levels, and MMEF_{75/25} values in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of FeNO in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the FeNO level in the treatment group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of peripheral blood EOS, IgE, and IL-5 in both groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of peripheral blood EOS, IgE, and IL-5 in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** The Zhike Pingchuan Twelve-Flavor Mixture can inhibit airway inflammation, reduce the levels of inflammatory mediators in peripheral blood, alleviate clinical symptoms in patients, improve activity endurance, and improve quality of life and lung ventilation function.

Keywords: Asthma-COPD overlap; Zhike Pingchuan Twelve-Flavor Mixture; Interleukin 5; Immunoglobulin E

哮喘和慢性阻塞性肺疾病(COPD)是两种常见的慢性呼吸道疾病, 尽管两种疾病各自具有明显的异质性, 但也存在重叠的临床表现, 即哮喘-慢阻肺重叠(ACO)。目前认为, ACO是COPD的一种表型, 它具有独特的临床特征和发病机制, 患者通常症状较重, 病情恶化快, 病程较长, 常需要消耗大量的医疗资源; 当前常用吸入糖皮质激素、支气管扩张剂治疗, 但远不能满足临床的治疗需求^[1-2]。中医学认为, ACO病机虚实夹杂, 宿痰伏肺为其病机核心, 临床以痰热型多见, 治疗多以清热化痰、止咳平喘为主。本研究观察止咳平喘十二味合剂治疗痰热型ACO的临床疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照文献[3]有关ACO诊断标准, 当COPD满足以下2项主要标准或1项主要标准+2项及以上次要标准时诊断为ACO。主要标准: 支气管舒张试验第1秒用力呼气量(FEV₁) $\geq 15\%$, 绝对值增加 ≥ 400 mL; 痰嗜酸粒细胞增多; 同时被诊断为哮喘。次要标准: 免疫球蛋白E(IgE)升高; 过敏史; 支气管舒张试验FEV₁% $\geq 12\%$, 绝对值增加 ≥ 200 mL。

1.2 辨证标准 参照《支气管哮喘中医证候诊断标

准(2016版)》^[4]和《慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)》^[5], 制定痰热型辨证标准。主症: 咳嗽, 痰黄或黏; 次症: 胸闷, 气喘, 心烦, 口干喜饮, 小便黄, 大便干结; 舌脉: 舌质红, 苔黄或黄腻, 脉滑数。

1.3 纳入标准 符合上述ACO的诊断标准及痰热型辨证标准; 年龄45~75岁; 病程5~20年; 处于临床稳定期; 患者均自愿参加并签署知情同意书; 能严格执行医嘱。

1.4 排除标准 合并心、肝、肾等脏器功能障碍者; 伴有肺部感染、肺恶性肿瘤者; 正在服用本研究以外药物者; 不能耐受本研究药物者; 前3个月内接受过口服或吸入糖皮质激素、支气管扩张剂等相关药物者; 孕妇、哺乳期产妇等特殊人群。

1.5 脱落标准 研究过程中出现重要器官功能异常者; 病情加重或出现严重不良反应需停药或采取其他治疗方法者; 患者要求退出研究者。

1.6 一般资料 选取2020年9月21日—2023年10月1日就诊于浙江中医药大学附属宁波市中医院并确诊为痰热型ACO的患者100例, 按随机数字表法分为对照组和治疗组各50例, 期间2组各脱落6例。

对照组男32例,女12例;平均年龄(54.61±6.81)岁;平均病程(12.00±4.83)年。治疗组男38例,女6例;平均年龄(54.39±7.27)岁;平均病程(12.45±4.42)年。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经浙江中医药大学附属宁波市中医院伦理委员会审批同意(编号:AF/SG-01/0.1/20191204002)。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用布地奈德福莫特罗吸入粉雾剂(Ⅱ)治疗[AstraZeneca AB(瑞典),国药准字HJ20160447],每次1吸,每天2次。治疗周期为4周。

2.2 治疗组 在对照组基础上联合止咳平喘十二味合剂治疗。处方:炒莱菔子、桑白皮、羊乳各20g,炙紫苏子、炒枳壳、黄芩各15g,炙麻黄、苦杏仁、白芥子、三叶青、地龙各10g,甘草6g。中药饮片均由宁波明贝中药业有限公司提供。煎服法:每天1剂,水煎取药汁200mL,封装入袋,每袋100mL;早、晚餐后各服100mL。治疗周期为4周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床症状。治疗前后采用COPD评估测试(CAT)和哮喘控制测试(ACT)对2组COPD及哮喘症状进行评价,CAT评分系统包括症状、活动能力、心理、睡眠和社会影响等,总分值0~40分,分值越低表示健康状况越好;ACT共包含5个问题,总分值5~25分,分数越高代表哮喘控制越好。②活动耐力。治疗前后测量并记录6min平均步行距离(6MWT)。③肺功能。治疗前后采用肺功能检测仪(德国耶格MasterScreen-Body/Diff)检测FEV₁、呼气峰值流速(PEF)及用力呼气中期流速(MMEF_{75/25})。④呼出气一氧化氮(FeNO)。治疗前后采用纳库仑呼气分析仪(中国尚沃医疗Sunvou-P100)检测2组FeNO水平。⑤炎症指标。治疗前后采集2组患者空腹状态下肘静脉血10mL,采用全自动血液细胞分析仪(中国迈瑞BC-2600)和特定蛋白分析仪(美国贝克曼库尔特IMMAGE800)测定外周血嗜酸性粒细胞计数(EOS)和血清IgE;以6000r/min,半径20cm,离心5min后分离血清,采用酶联免疫吸附试剂盒(中国上海盈工实业有限公司)检测白细胞介素-5(IL-5)。

3.2 统计学方法 采用SPSS20.0统计学软件整理和分析实验数据。计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,同

组治疗前后比较采用配对样本 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,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CAT、ACT评分比较 见表1。治疗前,2组CAT、ACT评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组CAT评分均较治疗前降低($P<0.05$),ACT评分均较治疗前升高($P<0.05$);且治疗组CAT评分低于对照组($P<0.05$),ACT评分高于对照组($P<0.05$)。

表1 2组治疗前后CAT、ACT评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	CAT评分		ACT评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	44	31.77±4.14	26.86±3.17 ^①	10.36±2.69	17.02±2.82 ^①
治疗组	44	28.68±3.35	13.09±2.83 ^{①②}	10.75±2.21	19.75±2.22 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.2 2组治疗前后6MWT比较 见表2。治疗前,2组6MWT比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组6MWT均较治疗前增加($P<0.05$),且治疗组6MWT大于对照组($P<0.05$)。

表2 2组治疗前后6MWT比较($\bar{x} \pm s$) m

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	44	202.30±46.42	290.05±42.02	-9.30	<0.05
治疗组	44	211.00±39.16	404.16±49.07	-20.41	<0.05
t 值		-0.95	-11.72		
P 值		0.34	<0.05		

4.3 2组治疗前后肺功能指标比较 见表3。治疗前,2组FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,2组FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平均较前增加($P<0.05$),且治疗组FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平均高于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	FEV ₁ (L)	PEF(L/s)	MMEF _{75/25} (L/s)
对照组	治疗前	44	0.91±0.13	4.28±0.38	0.98±0.13
	治疗后	44	1.23±0.16 ^①	4.73±0.38 ^①	1.33±0.14 ^①
治疗组	治疗前	44	0.89±0.14	4.17±0.41	0.94±0.14
	治疗后	44	1.47±0.11 ^{①②}	5.14±0.33 ^{①②}	1.62±0.11 ^{①②}

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.4 2组治疗前后FeNO水平比较 见表4。治疗前, 2组FeNO水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组FeNO水平均较治疗前降低($P<0.05$), 且治疗组FeNO水平低于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后FeNO水平比较($\bar{x}\pm s$) ppb

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	44	35.34±8.91	22.75±7.52	7.17	<0.05
治疗组	44	34.80±6.62	14.64±4.21	17.05	<0.05
t 值		0.33	6.25		
P 值		0.75	<0.05		

4.5 2组治疗前后外周血EOS、IgE、IL-5水平比较 见表5。治疗前, 2组外周血EOS、IgE及血清IL-5水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后, 2组EOS、IgE、IL-5水平均较治疗前降低($P<0.05$); 且治疗组EOS、IgE、IL-5水平均低于对照组($P<0.05$)。

表5 2组治疗前后外周血EOS、IgE、IL-5水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	EOS($\times 10^6/L$)	IgE(U/mL)	IL-5(pg/mL)
对照组	治疗前	44	342.91±83.72	245.55±93.83	65.90±6.27
	治疗后	44	200.82±65.47 ^①	153.50±63.07 ^①	47.87±4.83 ^①
治疗组	治疗前	44	371.18±64.31	251.59±86.96	59.84±3.98
	治疗后	44	140.82±26.20 ^②	117.55±62.95 ^②	37.36±2.35 ^②

注: ①与本组治疗前比较, $P<0.05$; ②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

5 讨论

哮喘和COPD均是以气流阻塞为特征的慢性气道疾病, 尽管ACO重叠尚缺乏公认的诊断标准, 越来越多的研究者把ACO定义为COPD的一种特殊临床表型, 其发病机制与气道慢性炎症和气道重塑密切相关。研究显示, 约30%的COPD和26%的哮喘患者具有ACO相关的症状, 伴随有明显的嗜酸性支气管炎、严重的呼吸道症状和频繁的急性加重风险^[6-8]。ACO的治疗目标包括缓解呼吸道症状、改善机体功能状态, 以及预防肺功能恶化。如西班牙指南推荐首选吸入糖皮质激素联合长效支气管扩张剂, 对于病情严重者, 采用吸入糖皮质激素联合长效 β_2 受体激动剂和长效毒蕈碱拮抗剂的“三联治疗”^[3]。GINA指南建议使用低剂量或中剂量吸入糖皮质激素作为初始治疗, 对于具有COPD特征者可联合使用长效 β_2 受体激动剂和长效毒蕈碱拮抗剂来加强管理^[9-10]。目

前生物制剂在ACO患者中的临床应用数据仍相对不足, 仅推荐用于对变应原敏感、外周血嗜酸性粒细胞增多和/或血清总IgE升高的患者^[11-14]。除药物治疗外, 对于ACO患者还应考虑非药物干预措施, 如改善生活习惯、避免诱发因素、提高自我管理能力、接种相关疫苗, 实施肺康复治疗等^[15]。

中医学虽无与ACO相对应的病名, 但依据ACO的主要临床表现, 可归属于哮病、喘证、肺胀等范畴。中医学认为, 该病由多种肺系疾病反复发作, 迁延失治而致, 形成本虚标实之证, 以肺、脾、肾三脏亏虚为本, 以痰、热、瘀内结为标, 其证型虚实错杂, 文献报道痰热型占比较高^[16-18]。发病主因宿痰伏肺, 阻滞肺络, 肺失清肃, 内郁化热, 痰热郁肺, 肺失宣降而出现痰、咳、喘等症状, 且常因复感外邪而致病情加重。治疗以清肺化痰、降逆平喘为治则。止咳平喘十二味合剂为浙江中医药大学附属宁波市中医院王晖教授治疗哮喘的经验方, 由炙麻黄、苦杏仁、甘草、紫苏子、莱菔子、白芥子、炒枳壳、地龙、桑白皮、黄芩、三叶青、羊乳等中药组成, 方中麻黄、苦杏仁、甘草配伍, 宣肺开腠、降逆平喘; 紫苏子、莱菔子、白芥子降气化痰消痞; 炒枳壳理气宽胸; 广地龙通络定喘; 黄芩、桑白皮、三叶青、羊乳清热泻肺、润肺止咳。诸药合用, 共奏清热宣肺化痰、止咳降逆平喘之功效。本研究结果显示, 治疗后治疗组CAT评分、ACT评分、6MWT、肺功能指标FEV₁、PEF及MMEF_{75/25}水平改善均优于对照组, 提示止咳平喘十二味合剂能够减轻患者的临床症状, 提高活动耐力, 改善生活质量及肺通气功能。

ACO具有COPD和哮喘的混合炎症模式, 这种慢性炎症进一步促进气道重塑、管腔狭窄及气流受限, 成为ACO持续进展的关键病理特征。本研究结果显示, 治疗组FeNO、外周血EOS、IgE、IL-5水平低于对照组, 提示止咳平喘十二味合剂可降低气道及外周血炎症介质水平, 推测该合剂可能具有抑制气道炎症反应的潜在作用机制。

综上所述, 止咳平喘十二味合剂可抑制气道炎症反应, 降低炎症介质水平, 减轻临床症状, 提高患者活动耐力、生活质量及肺通气功能, 值得临床推广应用。

[参考文献]

- [1] MASELLI D J, HANANIA N A. Management of asthma COPD overlap[J]. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2019, 123(4): 335-344.
- [2] MENEZES A M B, MONTES DE OCA M, PÉREZ-PADILLA R, et al. Increased risk of exacerbation and hospitalization in subjects with an overlap phenotype: COPD-asthma[J]. *Chest*, 2014, 145(2): 297-304.
- [3] SOLER-CATALUÑA J J, COSÍO B, IZQUIERDO L J, et al. Consensus Document on the Overlap Phenotype COPD - Asthma in COPD[J]. *Arch Bronconeumol*, 2012, 48(9): 331-337.
- [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] 中华中医药学会内科分会肺系病专业委员会. 慢性阻塞性肺疾病中医证候诊断标准(2011版)[J]. *中医杂志*, 2012, 53(2): 177-178.
- [6] BATEMAN E D, REDDEL H K, VAN ZYL-SMIT R N, et al. The asthma-COPD overlap syndrome: towards a revised taxonomy of chronic airways diseases? [J]. *Lancet Respir Med*, 2015, 3: 719-728.
- [7] ALEXA N, MIKEL S, EDUARDO L, et al. Practical Guide to the Identification and Diagnosis of Asthma-COPD Overlap (ACO) [J]. *COPD*, 2019, 16(1): 1-7.
- [8] VAZ FRAGOSO C A, MURPHY T E, AGOGO G O, et al. Asthma-COPD overlap syndrome in the US: a prospective population-based analysis of patient-reported outcomes and health care utilization[J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2017, 12: 517-527.
- [9] EAPEN M S, SHARMA P, SOHAL S S. Mitochondrial dysfunction in macrophages: a key to defective bacterial phagocytosis in COPD[J]. *Eur Respir J*, 2019, 54(4): 1901641.
- [10] REDDEL H K, BACHARIER L B, BATEMAN E D, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: Executive Summary and Rationale for Key Changes[J]. *Eur Respir J*, 2021, 59(1): 2102730.
- [11] 张冬, 徐娇, 石惟嫦, 等. 哮喘-慢性阻塞性肺病重叠的发病机制及中西医诊治研究进展[J]. *成都医学院学报*, 2023, 18(6): 799-803.
- [12] RODRIGO-MUÑOZ J M, RIAL M J, SASTRE B, et al. Circulating miRNAs as diagnostic tool for discrimination of respiratory disease: Asthma, asthma-chronic obstructive pulmonary disease (COPD) overlap and COPD[J]. *Allergy*, 2019, 74(12): 2491-2494.
- [13] ASENSIO J V, TOMÁS A, IGLESIAS A, et al. Eosinophilic COPD Patients Display a Distinctive Serum miRNA Profile From Asthma and Non-eosinophilic COPD[J]. *Arch Bronconeumol*, 2020, 56(4): 234-241.
- [14] BATEMAN E D, GOEHRING U M, RICHARD F, et al. Roflumilast combined with montelukast versus montelukast alone as add-on treatment in patients with moderate-to-severe asthma[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 138(1): 142-149.
- [15] VENKATA A N. Asthma-COPD overlap: review of diagnosis and management[J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2020, 26(2): 155-161.
- [16] 戴广川. ACOS中医证候研究及阳和平喘颗粒对ACOS肾虚痰浊证的疗效观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.
- [17] 程善廷, 王嘉锋, 郭丽泉. 内外兼治法治疗哮喘-慢性阻塞性肺疾病重叠综合征的临床观察[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(11): 2009-2012.
- [18] 王璐, 张伟. 基于“肺合大肠”理论论述哮喘慢阻肺重叠(ACO)的肺肠同治[J]. *天津中医药大学学报*, 2019, 38(6): 541-543.

(责任编辑: 冯天保, 邓乔丹)