

辅舒酮吸入配合小青龙汤对哮喘患者肺功能和血清白细胞介素-16 水平的影响

张 霞¹ 王 玲² 时 庆² 李 玉² 刘春红²

摘要 目的 观察辅舒酮吸入配合小青龙汤对哮喘患者肺功能和血清 IL-16 的影响。方法 选择中、重度哮喘发作期患者 54 例,随机分为 3 组。治疗组 辅舒酮吸入配合小青龙汤口服,辅舒酮组 单纯辅舒酮吸入,小青龙汤组 单纯口服小青龙汤。治疗前和治疗 4 周后测定肺通气功能 FEV₁ 和呼吸阻抗 R_s,用酶联免疫吸附法测定血清白细胞介素-16(IL-16)的水平。另选 10 例健康志愿者作为对照组。结果 治疗后 3 组患者肺通气功能 FEV₁ 均显著增加、呼吸阻抗 R_s 均显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但以治疗组改善最为明显($P < 0.01$)。治疗前 3 组 IL-16 水平均显著高于健康对照组($P < 0.01$),治疗后各组 IL-16 水平明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),以治疗组下降最为明显($P < 0.01$)。血清 IL-16 含量分别与 FEV₁、R_s 值呈负相关和正相关($r_1 = -0.67$, $r_2 = 0.71$, P 均 < 0.01)。结论 辅舒酮吸入配合口服小青龙汤对哮喘患者肺功能改善和抑制血清 IL-16 的作用,明显优于单纯吸入辅舒酮或单纯口服小青龙汤,可成为中、重度哮喘的重要治疗手段。

关键词 辅舒酮 小青龙汤 哮喘 肺功能 白细胞介素-16

Effect of Fluticasone Inhalation Combined with Xiaoqinglong Decoction on Pulmonary Function and Serum Interleukin-16 Level in Asthma Patients ZHANG Xia, WANG Ling, SHI Qing, et al *Department of Respiratory Disease, The No. 88 Hospital of PLA, Shangdong Taian (271000)*

Objective : To observe the effect of Fluticasone inhalation combined with Xiaoqinglong decoction (XQLD) on pulmonary function and serum interleukin-16 (IL-16) level in asthma patients. **Methods :** Fifty-four mild or severe asthma patients were selected and randomly divided into three groups. The treated group was treated with Fluticasone inhalation combined with XQLD, Fluticasone group treated with Fluticasone inhalation, and XQLD group treated with XQLD respectively. Meanwhile ten healthy volunteers were selected as healthy control group. The conventional pulmonary function FEV₁ and respiratory impedance R_s were measured before and after 4 weeks treatment. The IL-16 levels were determined by using ELISA. **Results :** FEV₁ were obviously increased and R_s decreased in the three groups after treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but the improvement was more significant in the treated group ($P < 0.01$). Before treatment, serum levels of IL-16 in all the three groups were significantly higher than those in the healthy control group ($P < 0.01$) and lowered after treatment respectively, the treated group was significantly lower than those of the other two groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The serum level of IL-16 was negatively correlated with FEV₁ and positively with R_s ($r_1 = -0.67$, $r_2 = 0.71$, $P < 0.01$). **Conclusion :** The effects of Fluticasone inhalation combined with XQLD on pulmonary function and serum IL-16 levels were superior to those of Fluticasone inhalation and XQLD alone in asthma patients. So it could become an important therapeutical method in treating mild and severe asthma patients.

Key words Fluticasone, Xiaoqinglong decoction, asthma, pulmonary function, interleukin-16

支气管哮喘(简称哮喘)是一慢性气道炎症性疾病,多种炎症细胞和炎症介质参与其过程。近年研究

表明,T细胞及其分泌的各种因子在气道慢性炎症中发挥重要作用。白细胞介素-16(IL-16)作为一种淋巴细胞趋化因子,参与了支气管哮喘极早期的调节^[1]。糖皮质激素吸入已成为治疗哮喘气道炎症的主要药物,它的治疗作用可能包括抑制与哮喘有关的细胞因子的产生。中医认为哮喘病机为脏腑阴阳失调、肺脾

1. 中国人民解放军第八十八医院呼吸科(山东泰安 271000);2. 山东大学齐鲁医院呼吸科

通讯作者:张 霞, Tel: 0538 - 6219409, E-mail: doctorzhangxia@

肾对津液的运化失常,以致津液凝聚成痰,伏藏于肺。其基本病理变化为痰饮内伏,肺气宣降失调。中药小青龙汤具有温肺化饮、平喘止咳之效,是治疗寒性哮喘的良方。我们采用小剂量糖皮质激素吸入联合小青龙汤治疗中、重度支气管哮喘 18 例,观察哮喘患者肺功能及血清 IL-16 含量的变化。

资料与方法

1 临床资料 选择中、重度哮喘发作期患者 54 例(均来自山东大学齐鲁医院门诊及住院患者),采用均衡随机法分为 3 组。治疗组 18 例,男 8 例,女 10 例,年龄 19~57 岁,平均 (32.4 ± 10.6) 岁;病程 3~49 年,平均 (15.6 ± 12.3) 年;中度 12 例,重度 6 例。辅舒酮组 18 例,男 9 例,女 9 例;年龄 21~58 岁,平均 (31.7 ± 11.2) 岁;病程 4~50 年,平均 (16.1 ± 11.5) 年;中度 13 例,重度 5 例。小青龙汤组 18 例,男 6 例,女 12 例;年龄 20~56 岁,平均 (31.2 ± 11.9) 岁;病程 3~51 年,平均 (16.8 ± 12.7) 年;中度 13 例,重度 5 例。3 组的性别、年龄、病程、病情比较差异无显著性($P > 0.05$)。

以上病例诊断均符合中华医学会呼吸病学会 1997 制定的《支气管哮喘防治指南》中的诊断及病情评价标准^[2]。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》,所有病例均符合寒哮标准。1 个月内均未使用过糖皮质激素(简称激素)及免疫调节剂,24h 内未使用过抗胆碱类、茶碱类药和 β 受体激动剂。

另选健康对照组 10 名,男 6 名,女 4 名,年龄 22~36 岁,平均 (27 ± 5) 岁,均为健康志愿者,无吸烟史,无哮喘及其他呼吸系统疾病,无过敏性疾病,近 1 周来未使用过任何药物。

2 治疗方法 治疗组:中、重度患者分别用辅舒气雾剂吸入(每揿含丙酸氟替卡松 $125\mu\text{g}$,由葛兰素史克公司生产)2 揿和 4 揿,每天 2 次,共 500 和 $1000\mu\text{g}$,重度患者病情控制后用药剂量同中度(注意:气雾剂使用前须向患者示范,要在深吸气的同时将气雾吸入气管深处,即按压和吸气同步进行,最好憋气 5~10s,使药物与支气管粘膜充分接触,以增强疗效,之后即用水漱口,以防口咽部继发念珠菌感染)。同时口服小青龙汤,方药组成:炙麻黄、桂枝、五味子、甘草、干姜各 6~9g,白芍 9~18g,清半夏 9~12g,细辛 3g,大枣 6 枚;伴过敏性鼻炎者加辛夷 9~12g,荆芥 9~15g。以上均为成人常规剂量,根据病情酌情加减。每天 1 剂,水煎,分 2 次口服,连续治疗 4 周。辅舒酮组:中、重度患者每日单纯吸入辅舒酮气雾剂 $500\mu\text{g}$ 和 $1000\mu\text{g}$,连续治

疗 4 周。小青龙汤组患者每日口服小青龙汤 1 剂,连续治疗 4 周。3 组患者在治疗期间仅在喘息发作时临时吸入喘乐宁气雾剂 2 揿(每揿含沙丁胺醇 0.1mg ,葛兰素史克公司生产)。其他抗感染药物:信立欣(注射用头孢呋辛钠)1.5g 加入生理盐水 100ml 中,静脉滴注,每天 2 次,疗程 10~15 天(中度患者 10 天,重度患者 15 天);雾化:博利康尼雾化剂(硫酸特布他林),应用空气压缩动力泵雾化吸入,每日 2~3 次(中度患者 2 次,重度患者 3 次),每次 10min,疗程 7~10 天(中度患者 6 天,重度患者 10 天);吸氧、祛痰等治疗均相同。

3 血标本留取及实验室检测 于治疗前和治疗 4 周后抽取晨起肘静脉血 5ml,制备血清, -80°C 保存待测。

3.1 IL-16 检测 采用双抗体夹心酶联免疫吸附(ELISA)法,IL-16 试剂盒为加拿大 YES BIOTECH LABORATORIES LTD 产品,所有操作步骤均按盒内所附说明书进行。测量结果由 Microplate Manager 4.0 处理。

3.2 肺功能测定 所有实验者在抽取静脉血的同时均同步进行肺功能测定,分别用常规方法测定肺通气功能:1 秒用力呼气容积(FEV_1)及用脉冲振荡(impulse oscillometry, IOS)法测定呼吸阻抗:5Hz 脉冲振荡频率时气道粘性阻力(R_5)。IOS 是近年发展起来的测定呼吸阻抗的一种新方法,该技术能在患者平静呼吸时同时测定不同脉冲振荡频率呼吸阻抗及其组成成分, R_5 代表总气道阻力。近年研究表明呼吸阻抗是判断支气管哮喘患者气道阻塞的敏感指标^[3],且测定呼吸阻抗不需受试者用力呼吸及特别配合,可用于不能耐受常规肺功能检查的严重支气管哮喘发作期患者。肺功能仪:德国 JAEGER 公司生产的脉冲振荡仪(Master Screen PFT, Germany),检测前 6h 停用支气管扩张剂。

4 统计学方法 采用 SPSS 10.0 软件来执行。组间分析采用 t 检验法,两因素之间的相关分析采用直线相关分析。

结 果

1 3 组患者治疗前后肺功能测定结果变化 见表 1。治疗后 3 组患者肺通气功能 FEV_1 均显著增加、呼吸阻抗 R_5 均显著减少($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但以治疗组改善幅度最大,与辅舒酮组和小青龙汤组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示治疗组肺通气功能和呼吸道阻力的改善优于辅舒酮组和小青龙汤组。

2 3 组患者治疗前后血清 IL-16 含量比较 见表 1。治疗前 3 组 IL-16 水平差异无显著性($P > 0.05$),但均显著高于健康对照组的(134.45 ± 15.67) ng/L($P < 0.01$),而治疗后各组 IL-16 含量明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),以治疗组下降幅度最大,但仍高于健康对照组($P < 0.05$),与辅舒酮组和小青龙汤组比较差异均有显著性($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表 1 3 组患者治疗前后肺功能及 IL-16 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FEV ₁ (L)	R _s (kPa·L ⁻¹ ·S ⁻¹)	IL-16(ng/L)
治疗	18 治前	1.63±0.87	1.25±0.23	181.19±19.51
	18 治后	1.98±0.65**△▲	0.87±0.12**△▲	138.03±23.83**△▲▲
辅舒酮	18 治前	1.64±0.85	1.24±0.21	182.25±21.13
	18 治后	1.85±0.71**	1.09±0.12**	162.97±21.25**
小青龙汤	18 治前	1.61±0.79	1.25±0.20	180.68±18.65
	18 治后	1.77±0.59*	1.11±0.25*	169.15±19.38*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与辅舒酮组治疗后比较,△ $P < 0.05$;与小青龙汤组治疗后比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$ 。

3 血清 IL-16 含量与 FEV₁ 和 R_s 的关系 通过直线相关分析表明,哮喘患者血清 IL-16 含量分别与 FEV₁、R_s 值呈负相关和正相关($r_1 = -0.67$, $r_2 = 0.71$, $P < 0.01$)。

4 不良反应 各组均未见不良反应发生。

讨 论

气道炎症的提出是近年来哮喘发病机制研究领域的重大进展,其特征之一是气道大量 CD₄⁺ 细胞浸润,即 CD₄⁺ T 淋巴细胞、CD₄⁺ 单核细胞、CD₄⁺ 嗜酸性粒细胞等,浸润的程度与气道高反应性及其他哮喘症状密切相关。曾被称为淋巴细胞趋化粘附分子的 IL-16 便是这样一种对 CD₄⁺ T 细胞具有特异性趋化活性的细胞因子^[4]。研究表明,IL-16 主要是在组织胺刺激下由 CD₈⁺ T 细胞和气道上皮细胞分泌^[5],哮喘患者血清 IL-16 水平升高的机制尚未阐明。我们在本组研究中发现,哮喘患者血清 IL-16 水平明显高于健康志愿者,病情越重,IL-16 水平越高,即发作期高于缓解期,因为哮喘发作时体内多种炎症细胞总是处于活化状态。IL-16 除直接引起 CD₄⁺ 细胞在气道内聚集外,还可作为生长因子刺激 CD₄⁺ T 细胞释放多种细胞因子如 IL-4、IL-5 等在哮喘炎症反应的发生发展过程中发挥重要作用。另一方面,当嗜酸粒细胞、CD₄⁺ T 细胞被募集到哮喘患者的呼吸道后,又成为 IL-16 的重要来源^[6],显然具有一种循环效应。Cruikshank 等^[7]研究发过过敏性哮喘患者经过敏原激发 6h,其支气管肺泡灌洗液中主要的淋巴细胞化学趋化因子是 IL-16,其

产生的时间点早于其他来源于 CD₄⁺ T 细胞的 T_{H2} 型细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-13 等,提示 IL-16 参与了哮喘发病极早期的调节。因此如果能在早期阶段对 IL-16 进行成功抑制甚至阻滞,必能对哮喘进行有效防治。

糖皮质激素是目前治疗哮喘气道炎症最有效的药物。表面激素吸入是现在国内外治疗气道非特异性炎症较理想的方法,辅舒酮气雾剂是当前抗炎活性较强、全身副作用较少的吸入糖皮质激素。有研究^[8]表明每日吸入辅舒酮 500μg 在控制气道炎症方面优于每日口服强的松 30mg,但副作用明显减少。辅舒酮气雾剂是目前临床防治哮喘的最常用药物。本组研究资料也显示,应用辅舒酮治疗后患者血清 IL-16 含量明显下降,同时伴随肺通气功能 FEV₁ 明显改善,气道阻力 R_s 明显下降,临床症状得到控制。

中医认为哮喘发生的病理因素关键在于痰饮,因此治疗哮喘,重在治疗痰饮。温肺化痰饮的小青龙汤是治疗寒哮证的良方。目前药理研究表明:小青龙汤在针对哮喘各个环节上发挥着不同的作用。其中甘草具有抗炎、抗过敏及下调 IgE 作用;桂枝、麻黄阻止抗原抗体相结合;细辛、干姜有抗组织胺和乙酰胆碱的作用;麻黄有抗 5-羟色胺的作用;麻黄、桂枝、半夏、白芍、细辛及干姜具有支气管扩张的作用;甘草、干姜可促进呼吸道粘膜排泌功能;白芍、五味子、细辛可作为祛痰剂。小青龙汤中含有的麻黄素是肾上腺素受体兴奋剂,起直接扩张气管支气管的作用。在治疗中尚未见不良的毒副作用。其中小青龙汤抗组织胺、乙酰胆碱和 5-羟色胺的作用可有效阻止哮喘患者 IL-16 的产生,进而控制哮喘的早期发作。我们的资料显示,哮喘患者经小青龙汤治疗后,肺通气功能 FEV₁ 明显改善,呼吸阻力 R_s 明显下降,临床症状得到控制,同时血清 IL-16 含量也明显下降,说明小青龙汤有抗炎、平喘作用。

本研究结果表明,辅舒酮吸入配合口服小青龙汤治疗支气管哮喘效果显著:血清 IL-16 下降水平及肺通气功能 FEV₁ 的改善、R_s 的下降程度均优于单用辅舒酮或小青龙汤。可见二者具有协同抗炎作用。另外,辅舒酮属激素类药物,研究^[9]提示表面激素治疗存在剂量-效应关系。长期较大剂量吸入亦可产生一定的副反应,而联合小青龙汤治疗哮喘可以避免某些患者长期依赖激素,减少激素用量。中西药取长补短,相得益彰,使病情得到控制,从而提高生活质量。故辅舒酮吸入配合口服小青龙汤可作为中重度哮喘的重要治疗手段。

参 考 文 献

1 Laberge S , Ernst P , Ghaffar O , et al. Increased expression of interleukin-16 in bronchial mucosa of subjects with atopic asthma. *Am J Respir Cells Mol Biol* 1997 ;17:193—202.

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 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗、疗效判断标准及教育和管理方案). *中华结核和呼吸杂志* 1997 20(5):261—267.

3 Zerah F , Lorino AM , Lorino H , et al. Forced oscillation technique vs spirometry to assess bronchodilation in patients with asthma and COPD. *J Chest* 1995 ;108:41—47.

4 Nicoll J , Cruikshank WW , Brazier W , et al. Identification of domains in IL-16 critical for biological activity. *J Immunol* 1999 ;163:1827—1832.

5 Wilson JW , Djukanovic R , Howarth PH , et al. Lymphocyte activation in bronchoalveolar lavage and peripheral blood in atopic asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992 ;145:958—960.

6 Mashikian MV , Tarpy RE , Saukkonen JJ , et al. Identification of IL-16 as the lymphocyte chemotactic activity in the bronchoalveolar lavage fluid of histamine-challenged asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1998 ;101:786—792.

7 Crikshank WW , Long A , Tarpy RE , et al. Early identification of interleukin-16 (lymphocyte chem. Oattractant factor) and macrophage inflammatory protein 1 α (MIP-1 α) in bronchoalveolar lavage fluid of antigen-challenged asthmatics. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995 ;13:738—747.

8 Meijer RJ , Kerstjens HAM , Arends LR , et al , Effects of inhaled fluticasone and oral prednisolone on clinical and inflammatory parameters in patients with asthma. *Thorax* 1999 ;54: 894—899.

9 Fabbri L , Burge PS , Croonenborgh L , et al. Comparison of fluticasone propionate with beclomethasone dipropionate in moderate to severe asthma treated for one year. *Thorax* 1993 ; 48:817—823.

(收稿 2002 - 09 - 17 修回 2003 - 03 - 28)

《中国中西医结合杂志》第六届编委会名单

名誉总编	季钟朴									
总 编 辑	陈可冀									
副总编辑	沈自尹	肖培根	陈维养(常务)							
顾 问	吴咸中	辛育龄	关幼波	邓铁涛	尚天裕	王永炎	侯 灿			
编辑委员	马必生	王一涛	王书臣	王今达	王宁生	王 阶	王学美	王 佩	王宝恩	
	王硕仁	王雪苔	尹光耀	史大卓	史载祥	刘干中	刘建勋	刘耕陶	刘猷枋	
	危北海	匡调元	朱 兵	吕爱平	吕维柏	齐清会	孙 燕	李 恩	李乃卿	
	李大金	李玉光	李连达	李廷谦	李国贤	李国栋	李鸣真	李顺成	李恩宽	
	杨任民	杨秀伟	时毓民	陈士奎	陈小野	陈冬燕	陈香美	吴伟康	陆付耳	
	张大钊	张之南	张永祥	张伯礼	张国玺	张亭栋	张荣华	张家庆	张梓荆	
	林求诚	林志彬	林瑞超	郁仁存	周文泉	周 俊	周霭祥	金益强	赵伟康	
	唐由之	顾振纶	郭赛珊	徐治鸿	梁晓春	黄晓愚	曹小定	葛秦生	谢宗万	
	谢竹藩	董福慧	曾晓春	雷 燕	蔡定芳	裴正学	黎磊石	廖家桢	廖福龙	
	戴瑞鸿									