

银杏内酯雾化吸入治疗支气管哮喘的临床研究

倪 健¹ 董竞成²

摘要 目的 观察银杏内酯雾化吸入对支气管哮喘治疗作用。**方法** 对轻、中度哮喘患者随机分为 3 组,分别给予色甘酸钠 20 mg/10 ml,每天 2 次,共 6 周(30 例);银杏内酯 10 mg/10 ml,每天 2 次,共 6 周(30 例)及生理盐水 10 ml,每天 2 次,共 4 周(10 例)雾化吸入治疗,观察治疗前后各组哮喘患者的症状评分(根据 Chetta A 的方法)、嗜酸细胞计数、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP,RIA 法)、肺功能(FEV₁、PEF)、对蒸馏水气道激发试验的反应性变化及不良反应。**结果** 银杏内酯和色甘酸钠治疗组在用药 6 周后症状评分分别由治疗前的(5.1±2.3)分、(6.0±2.6)分降至(1.6±1.7)分($P<0.01$)、(1.6±1.7)分($P<0.01$);银杏内酯组的 ECP 由 6.7μg/L 降至 4.3μg/L($P<0.05$),FEV₁、PEF 有所提高($P<0.05$, $P<0.01$),而色甘酸钠组仅表现为 FEV₁ 的改善($P<0.05$);两个治疗组对蒸馏水气道激发试验的反应性亦均降低($P<0.01$);生理盐水组虽然有症状评分的降低,但 ECP、肺功能及气道反应性均无改善($P>0.05$)。治疗的不良反应以胸闷、刺激性咳嗽为主,在银杏内酯组尤其多见,但大部分患者可耐受。**结论** 银杏内酯具有抗哮喘气道炎症的作用,为哮喘治疗提供了新的手段。

关键词 支气管哮喘;气道炎症;抗炎治疗;银杏内酯;雾化吸入

Clinical Study on Ginkgolide Nebulised Inhalation in Treating Bronchial Asthma NI Jian and DONG Jing-cheng
Shanghai Hospital of Pulmonary Diseases, Shanghai (200433)

Abstract Objective To observe the effect of ginkgolide nebulised inhalation in treating bronchial asthma.
Methods Asthma patients of mild to moderate degree were randomly divided into three groups: the treated group treated by ginkgolide nebulised inhalation 10 mg/ml, twice daily, for 6 weeks in total, the positive control group, treated by cromolyn sodium nebulised inhalation 20 mg/10ml, twice daily, for 6 weeks in total and the negative control group treated by normal saline 10 ml, twice daily, for 4 weeks in total. The changes on symptomatic scoring (Chetta's method), pulmonary function (FEV₁, PEF), serum eosinophil count, eosinophil cationic protein (ECP, determined by RIA), as well as airway response to ultrasonically nebulised distilled water (UNDW), and adverse reaction occurred in patients were observed. **Results** The symptomatic scorings in the treated and the positive control group were reduced from 5.1±2.3 and 6.0±2.6 to 1.6±1.7 and 1.6±1.7, respectively (both $P<0.01$) after 6 weeks of treatment. In the treated group, ECP was reduced from 6.7 μg/L to 4.3 μg/L ($P<0.05$), FEV₁ and PEF were improved ($P<0.05$, $P<0.01$), while in positive control group, only improvement of FEV₁ was found ($P<0.05$). UNDW in the above two groups were reduced ($P<0.01$). Although decrease of symptomatic scoring was found in the negative control group, yet ECP, pulmonary function and airway response showed no improvement ($P>0.05$). Adverse reactions revealed were mainly chest stuffiness, stimulating cough, especially in the treated group, but were tolerable to most patients. **Conclusion** Ginkgolide has the action of fighting against asthmatic airway inflammation, which provides new means for treating bronchial asthma.

Key words bronchial asthma; airway inflammation; anti-inflammation therapy; ginkgolide; ultrasonically nebulised inhalation

基金项目:上海市卫生局“百人计划”课题(No.061)

作者单位:1. 上海市肺科医院(上海 200433);2. 复旦大学附属华山医院中西医结合肺与特应性疾病研究所

通讯作者:倪 健, Tel:021-65115066 转 3068, E-mail:ni-jian@yahoo.com.cn

支气管哮喘是一种以气道高反应性(bronchial hyperresponsiveness, BHR)为主要特征,有多种炎性细胞和炎性介质参与的慢性气道变态炎症(airway allergic inflammation, AAI)性疾病。

血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)

是参与哮喘发病的重要炎症因子之一。在哮喘患者的血浆中,可见 PAF 水平增高,而其水解酶(PAF acetylhydrolase, PAFAH)活性降低^[1]。PAF 可直接作用于气道平滑肌引起气道狭窄,并通过多种途径诱发及加重气道高反应性的形成,参与迟发相哮喘反应。从中药银杏提取的药效成分银杏内酯已证实具有拮抗 PAF 受体的作用^[2];我们的先期实验也证实银杏内酯雾化吸入可减少哮喘豚鼠支气管肺泡灌洗液(BALF)中嗜酸性粒细胞计数及细胞总数^[3]。本研究中我们通过雾化吸入将其应用于临床对轻、中度支气管哮喘的治疗,现报告如下。

资料与方法

1 临床资料 70 例均为 2001 年 1 月—2002 年 4 月上海华山医院中西医结合哮喘专科门诊患者,符合全国哮喘会议制定的诊断标准^[4],病情分级结合 Chetta A 等^[5]的方法分为轻、中度支气管哮喘。随机分为银杏内酯(Gin)组、色甘酸钠(SCG)组、空白对照(NS)组 3 组,3 组患者的性别、中位年龄(年龄范围)、中位病程、基础肺功能,包括 1 秒用力呼气量(FEV₁)及最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)及基础症状评分差异均无显著性,见表 1。患者在入组前 4 周内均未曾用过激素、色甘酸钠等抗 AAI 治疗。对近期曾有危及生命的哮喘大发作和(或)长期全身应用糖皮质激素的重度哮喘患者及伴有明显不可逆性肺气肿、肺部感染,或心、肝、肾功能受损及糖尿病患者、妊娠、哺乳期妇女不列入观察对象,此外,蒸馏水激发试验阴性者亦不参与研究。

表 1 3 组患者临床资料比较

项目	SCG(n=30)	Gin(n=30)	NS(n=10)
性别(例,男/女)	13/17	14/16	6/4
中位年龄(岁,年龄范围)	26(9~52)	23(11~60)	24(10~55)
病程中位数(年,病程范围)	7(2~50)	9(2~57)	7(1~52)
基础肺功能 FEV ₁ (L)	2.15±0.95	2.10±0.60	2.21±1.01
PEF(L/min)	290.1±129.7	275.8±73.2	296.1±123.1
基础症状评分(分)	6.0±2.6	5.1±2.3	5.3±2.1

2 治疗方法 Gin 组,采用银杏内酯吸入液(10 mg/5 ml,上海信谊药业有限公司,批号 001010),用生理盐水稀释至 10 ml,每天 2 次雾化吸入,共 6 周;SCG 组,采用色甘酸钠吸入液(20 mg/2 ml,上海信谊药业有限公司,批号 001202),用生理盐水稀释至 10 ml,每天 2 次雾化吸入,共 6 周;NS 组,每天 2 次雾化吸入生理盐水 10 ml,共 4 周。各组除上述用药外,均常规使用抗过敏药(酮替酚,1 mg,睡前服用),支气管扩张剂(喘乐宁或爱喘乐气雾剂,必要时每次 2 揆),并记录使

用次数。

3 观察项目及检测方法

3.1 最大呼气流量变异率(peak expiratory flow variation rate, PEFR)测定 每天早、晚 2 次或早、中、晚 3 次,在使用支气管扩张剂及其他治疗药物前,使用峰速仪测定 PEF,计算 PEFR,保证每位患者在每天的同一时刻测定。PEFR = 2(最大 PEF - 最小 PEF)/(最大 PEF + 最小 PEF) × 100%。

3.2 各组治疗前后基础症状评分情况 参照 Chetta A 等^[5]方法,根据哮喘症状出现的频率、支气管扩张剂使用次数以及 PEFR 计算,总分为 0~12 分,见表 2。

表 2 症状评分标准

项目	0 分	1 分	2 分	3 分	4 分
哮喘症状	无	每周≤1 次或运动时出现	每周 2~6 次	每天有,但无夜间发作	有夜醒症状
支扩剂使用	不需要	每周<7 次	1 次/天	2~4 次/天	>4 次/天
PEFR	<6%	6%~10%	11%~15%	16%~25%	>25%

3.3 血液学指标 常规外周血嗜酸性粒细胞计数;嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP)测定采用 RIA 法,测试盒为 Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB, Uppsala, Sweden 产品。

3.4 肺功能变化 使用日本福田 ST-95 Spiroanalyzer 检测患者治疗前后肺活量(VC)、FEV₁、最大呼气中期流量(PEF₂₅₋₇₅)及使用峰速仪测定 PEF 的变化,并进行气道反应性的测定(即蒸馏水激发试验)。在得到患者的基础 FEV₁ 后,夹鼻经口含管吸入雾化蒸馏水(雾化量 1.3 ml/min),吸入 30s 后测 FEV₁,隔 2 min 后吸入第 2 个剂量(时间倍增),直至 FEV₁ 下降值≥20%或吸入最高水量达到 30 ml,作剂量-反应曲线,求引起患者 FEV₁ 下降 20%所需水量(PD₂₀ FEV₁, ml)。为避免药物影响,每位患者在进行肺功能和气道反应性测定前 12 h 停用包括 β₂-肾上腺受体激动剂、抗胆碱能药物、茶碱类等支气管扩张气雾剂;测定前 24 h 停用上述口服制剂;测定前 48 h 停用抗组胺药及银杏内酯、色甘酸钠气雾剂。

3.5 不良反应 观察治疗过程中各组用药不良反应。

4 统计学方法 结果数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验。

结 果

70 例患者,其中 4 例患者于治疗后的第 2 周(3 例)和第 5 周后(1 例)失访;5 例在治疗过程中因病情加重或不能耐受副反应而退出试验,包括 1 例 SCG 组

表 3 各组治疗前后症状评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	治疗前	治疗后					
		1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周
SCG	6.0 ± 2.6(30)	5.2 ± 2.5(30)**	3.6 ± 2.4(27)**	2.7 ± 2.2(27)** [△]	2.1 ± 2.3(27)** [△]	1.9 ± 2.2(27)**	1.6 ± 1.7(26)**
Gin	5.1 ± 2.3(30)	4.5 ± 2.0(27)	3.4 ± 2.1(25)**	2.6 ± 2.0(25)** [△]	2.2 ± 1.8(25)** [△]	1.8 ± 1.8(25)**	1.6 ± 1.7(25)**
NS	5.3 ± 2.1(10)	4.9 ± 2.4(10)	4.5 ± 2.0(10)*	3.9 ± 1.7(10)**	4.1 ± 1.9(10)*	—	—

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与 NS 组同期比较,[△] $P < 0.05$;括号内数据为例数

和 2 例 Gin 组患者需使用口服激素治疗,2 例 Gin 组患者雾化吸入时出现胸闷不能耐受,上述患者均在治疗开始后 2 周内退出。

1 各组治疗前后症状评分比较 见表 3。治疗后各组症状评分均较用药前降低,其中 SCG 组用药 1 周后即有症状减轻,Gin 组从第 2 周起起效;NS 组在 2 周后症状评分也有降低,但降低程度低于 SCG 或 Gin 组($P < 0.05$)。

2 各组治疗前后血嗜酸性粒细胞计数及 ECP 比较 见表 4。Log 转换 t 检验分析显示,治疗前各组嗜酸细胞计数及 ECP 差异无显著性。治疗后,各组患者嗜酸细胞计数改变不明显(数据略),但 Gin 组的 ECP 较治疗前明显降低($P < 0.05$)。

表 4 治疗前后各组血 ECP 水平比较

组别	例数	时间	ECP($\mu\text{g/L}$)	
			绝对值	几何均数
SCG	30	治疗前	6.6(2.5-17.6)	0.82 ± 0.42
	26	治疗后	5.5(2.4-12.5)	0.74 ± 0.35
Gin	30	治疗前	6.7(1.9-23.3)	0.82 ± 0.54
	25	治疗后	4.3(1.7-11.0)*	0.63 ± 0.41
NS	10	治疗前	4.9(2.5-9.8)	0.69 ± 0.30
	10	治疗后	4.8(2.6-10.5)	0.71 ± 0.30

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$

3 各组治疗前后肺功能变化比较 见表 5。各组 VC 和反映小气道功能状态的 PEF_{25-75} 在治疗前后无明显改变。在 Gin 组中,用药 6 周后,PEF 和 FEV_1 都有明显改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),SCG 组仅表现为 FEV_1 的增加($P < 0.05$)。NS 组在观察的 4 周内,上述指标无明显改变。

表 5 各组治疗前后 FEV_1 及 PEF 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	$\text{FEV}_1(\text{L})$		$\text{PEF}(\text{L}/\text{min})$	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
SCG	2.15 ± 0.95(30)	2.38 ± 1.01(26)*	290.1 ± 129.7(30)	331.9 ± 154.5(26)
Gin	2.10 ± 0.60(30)	2.29 ± 0.67(25)*	275.8 ± 73.2(30)	311.2 ± 79.3(25)**
NS	2.21 ± 1.01(10)	2.11 ± 1.03(10)	296.1 ± 123.1(10)	310.7 ± 143.7(10)

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;()内数据为例数

4 各组治疗前后气道反应性变化 见图 1。以 $\text{PD}_{20}\text{FEV}_1$ 为指标,经 Log 转换 t 检验,可以发现两治疗组在用药前后气道反应性均显著下降($P < 0.01$),NS 组改变不明显。各组在治疗前对蒸馏水的气道反应性无明显差异。上述指标变化与症状评分无相关性。

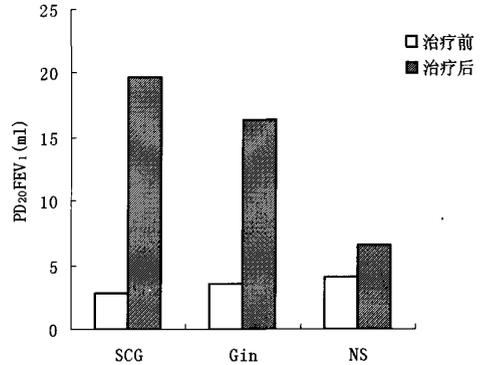


图 1 各组治疗前后气道反应性测定比较

5 不良反应 治疗过程中最常见的不良反应为雾化吸入引起的胸闷,Gin 组中有 2 例因此在治疗开始后第 2 天及第 4 天退出试验,此外尚有 4 例诉胸闷可以耐受;SCG 组 1 例晚上使用后兴奋而影响睡眠,Gin 组 3 例、SCG 组 2 例患者出现可耐受的刺激性咳嗽。

讨 论

自 20 世纪 80 年代提出了变应性气道炎症的新概念后,产生了哮喘治疗学的新概念,即早期、主动和长期使用抗炎药物,特别是缓解期用药;同时强调吸入疗法是哮喘治疗的主要给药方式。

理论上,抗炎药物应具有降低气道高反应性和抑制迟发相哮喘反应的作用。目前应用于临床的有糖皮质激素、色甘酸钠、抗组胺药、白三烯受体拮抗剂等。色甘酸钠从 1968 年用于哮喘治疗以来,曾一度被认为仅仅是一种肥大细胞膜稳定剂,近年的 Meta 分析^[6]显示,色甘酸钠等肥大细胞膜稳定剂可减轻运动诱发的支气管收缩反应,且较抗胆碱能制剂更有效。单剂量的色甘酸钠吸入也可以防止抗原所致的速发相和迟发相哮喘反应,改善患者的症状评分,减少 β_2 受体激动剂的应用^[7]。越来越多的学者推荐其作为轻、中度哮喘的一线用药,特别是对儿童^[8,9]。但尚需更全面的 Meta 分析来证实这一点^[10]。

从银杏中提取的银杏内酯是血小板激活因子(PAF)拮抗剂,PAF 是目前最强的嗜酸细胞趋化因子,是导致哮喘患者气道炎症、支气管平滑肌痉挛、气道反

应性持续增高的重要炎性介质之一。Mahmoud F 等^[11]研究显示,在体外银杏内酯可以抑制过敏性哮喘的淋巴细胞激活及 IL-4、IL-5 的产生,提示银杏内酯可能直接或通过抑制 PAF 表达而控制哮喘炎症的发展,为其在临床应用提供理论依据。我们首次将银杏内酯雾化吸入液用于轻、中度〔其症状评分为 2~10 分,平均(5.1±2.3)分〕哮喘患者的治疗,并与色甘酸钠及生理盐水对照组作比较,试验结果显示,银杏内酯对轻、中度的哮喘患者具有治疗作用,大部分患者在治疗 1~2 周后可明显减少或停止使用支气管扩张剂,6 周后使症状评分从(5.1±2.3)分降至(1.6±1.7)分,同时增加患者 FEV₁、PEF 等肺功能指标,更重要的是,银杏内酯治疗还可降低哮喘患者的气道反应性,提示其具有抗 AAI 的作用。

本研究中,我们检测到大部分哮喘患者的嗜酸性粒细胞计数在治疗前偏高,ECP 则在正常范围内,经色甘酸钠或银杏内酯治疗后,嗜酸性粒细胞无明显减少,但 ECP 下降在银杏内酯组意义显著,在色甘酸钠组则有下降趋势。分析可能原因有以下两点:(1)用药时间短:目前认为哮喘患者吸入色甘酸钠的持续时间不应少于 4~6 周,色甘酸钠最大的保护作用则出现在 3 个月以上^[7]。估计作为单个炎性介质拮抗剂的银杏内酯达到完全保护作用的时间也比较长,因而在治疗组中未见嗜酸性粒细胞明显降低。(2)血 ECP 基础值虽然在治疗前大部分处于正常范围内(<15μg/L),但治疗后明显下降或有下降的趋势,而生理盐水组则无此改变,是否提示患者虽然嗜酸性粒细胞水平未变,但其功能已受抑制,因而表示嗜酸性粒细胞活性的阳离子蛋白减少。此外作为单一的炎性介质拮抗剂,其疗效必然有限,因此在临床中,应根据患者的病情单独或辅助应用。

同时治疗中发现,部分患者出现进行雾化吸入后胸闷加重、咳嗽加剧,而退出试验,可能与制剂提取有关。

参 考 文 献

1 Tsukioka K, Matsuzaki M, Nakamata M, et al. Increased plasma level of platelet activating factor and decreased serum PAF acetylhydrolase (PAFAH) activity in adults with bronchial asthma. *J Invest Allerg Clin Immunol* 1996;6(1):

22—29.

2 倪 健,董竟成,吴淦同,等.银杏内酯类合成物抗血小板激活因子和组胺的实验研究. *中国中西医结合杂志* 2000;20(5):370.

Ni J, Dong JC, Wu GT, et al. Experimental study of ginkgolide complex antagonizing platelet activating factor and histamine. *Chin J Integr Tradit West Med* 2000;20(5):370.

3 倪 健,董竟成.几种中药药效成分抗哮喘变应性炎症的实验研究. *中国实验方剂学杂志* 2004;10(4):49—51.

Ni J, Dong JC. Experimental study of treating bronchial asthma with components of several traditional Chinese medicines. *Chin J Exp Tradit Med Formul* 2004;10(4):49—51.

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(支气管哮喘的定义、诊断、治疗及教育和管理方案). *中华结核和呼吸杂志* 2003;26(3):132—138.

Asthma group, branch of respiratory diseases, China Medical Association. Guideline of bronchial asthma (The definition, diagnosis, treatment, education and management program of bronchial asthma). *Chin J Tubercul Respir Dis* 2003;26(3):132—138.

5 Chetta A, Foresi A, Donna MD, et al. Airways remodeling is a distinctive feature of asthma and is related to severity of disease. *Chest* 1997;111(4):852—857.

6 Spooner CH, Spooner GR, Rowe BH. Mast-cell stabilising agents to prevent exercise-induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4):CD002307.

7 Hoag JE, McFadden ERJ. Long-term effect of cromolyn sodium on nonspecific bronchial hyperresponsiveness: a review. *Ann Allergy* 1991;66(1):53—63.

8 Edwards A, Holgate S, Howell J, et al. Sodium cromoglycate in child asthma. *Throax* 2001;56(4):331—332.

9 Konig P. Evidence for benefits of early intervention with non-steroid drugs in asthma. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1997;15:34—39.

10 Tasche MJ, Uijen JH, Bernsen RM, et al. Inhaled sodium cromoglycate in children with asthma. *Throax* 2000;55(11):913—920.

11 Mahmoud F, Abul H, Onadeko B, et al. *In vitro* effect of Ginkgolide B on lymphocyte activation in atopic asthma: comparison with cyclosporine A. *Jpn J Pharmacol* 2000;83(3):241—245.

(收稿:2004-10-15 修回:2005-01-10)