

DOI: 10.19538/j.ek2020050607

槐杞黄颗粒联合吸入糖皮质激素治疗儿童支气管哮喘有效性的随机对照多中心临床研究

赵德育¹, 刘红霞¹, 田 曼¹, 刘 峰¹, 包玉玲¹, 褚留珍², 丁 玲², 陆 璐²,
葛 蕾², 王进雅², 李 羚³, 潘珍珍³, 王 倩³, 徐诗尧³, 房 伶⁴, 陈 晓⁴

【摘要】 目的 观察槐杞黄颗粒联合吸入性糖皮质激素(ICS)对儿童支气管哮喘的疗效。方法 收集2016年9月至2017年2月国内四家医院哮喘门诊就诊的轻度持续哮喘儿童180例。按照就诊时间顺序依据DAS 3.0软件产生的各中心随机编号分为3组, A组60例(ICS+槐杞黄)、B组60例(ICS)、C组60例(按需ICS)。治疗前及治疗3个月后分别进行测定第1秒用力呼气容积占预测值百分比(FEV1%pred)、呼气峰流速占预测值百分比(PEF%pred)、呼出气一氧化氮(FeNO)调查, 并分析比较。结果 180例患儿退出21例, 实际收集有效病例159例, 其中A组60例, B组58例, C组41例。A组、B组治疗后FEV1%pred、PEF%pred、FeNO均较治疗前有改善($P < 0.05$), C组治疗后FEV1%pred、PEF%pred、FeNO与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后, A组FEV1%pred、PEF%pred上升及FeNO值降低更明显, 与B、C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。B组FEV1%pred、PEF%pred上升及FeNO值降低与C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 轻度持续哮喘患儿需要长期规范化ICS治疗, 槐杞黄颗粒联合ICS可以更大程度改善哮喘儿童肺功能及临床症状。

【关键词】 槐杞黄; ICS; 哮喘; 儿童; 多中心研究

中图分类号: R72 文献标志码: A

Multicenter and random clinical study of Huaiqihuang granule combined with inhaled corticosteroids in the treatment of bronchial asthma in children ZHAO De-yu*, LIU Hong-xia, TIAN Man, et al. *Department of

Respiration, Children's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210008, China

Corresponding author: ZHAO De-yu, E-mail: 240321748@qq.com

Abstract Objective To observe the effect of Huaiqihuang granule combined with ICS (inhaled corticosteroids) in the treatment of pediatric bronchial asthma. **Methods** A total of 180 children with mild persistent asthma treated in 4 hospitals between September 2016 and February 2017 in China were selected. According to admission time sequence based on random Numbers DAS 3.0 software produced by various centers, all children were randomly divided into 3 groups: group A of 60 cases (ICS+ Huaiqihuang), group B of 60 cases (ICS) and group C of 60 cases (on-demand ICS+ Huaiqihuang). Before and 3 months after the treatment, forced expiratory volume as a percentage of predicted value in the first second (FEV1%pred), peak expiratory flow rate as a percentage of predicted value (PEF%pred) and exhaled nitric oxide (FeNO) were detected and compared. **Results** Among 180 cases, 21 cases dropped out on their own. A total of 159 cases were included in the study, including 60 cases in group A, 58 cases in group B and 41 cases in group C. The FEV1%pred, PEF%pred and FeNO were improved after treatment in groups A and B ($P < 0.05$). The FEV1%pred, PEF%pred and FeNO had no significant difference between before and after treatment in group C ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the increase in FEV1%pred and PEF%pred and the decrease in FeNO were more significant in group A, and the difference was statistically significant compared with groups B and C ($P < 0.05$). Compared with group C, the increase in FEV1%pred and PEF%pred and the decrease in FeNO were more significant in group B ($P < 0.05$). **Conclusion** Children with mild persistent asthma need long-term

作者单位: 1. 南京医科大学附属儿童医院呼吸科, 江苏 南京 210008; 2. 南京医科大学第二附属医院儿童呼吸科, 江苏 南京 210011; 3. 无锡市儿童医院呼吸科, 江苏 无锡 214023; 4. 扬州大学附属医院儿科, 江苏 扬州 225012

通讯作者: 赵德育, 电子信箱: E-mail: 240321748@qq.com

standardized ICS treatment, and Huaiqihuang granules combined with ICS can improve lung function and clinical symptoms of children with asthma to a greater extent.

Keywords Huaiqihuang granule; ICS; asthma; child; multicenter study

支气管哮喘是儿童时期最常见的慢性呼吸道疾病,支气管哮喘反复发作给社会和家庭带来了巨大的经济负担,严重影响了患儿的身心健康,已成为全球关注的公共卫生问题。ICS可以显著改善儿童哮喘的症状和肺功能,防止哮喘反复发作,是全世界各国指南推荐的一线治疗药物。然而研究显示在现实生活中的哮喘治疗现状却并不乐观,欧洲的调查显示实际生活中近2/3的患者没有达到哮喘的良好控制^[1]。亚太和中国地区的情况甚至更差^[2]。因此,在加强哮喘宣教的同时,也有必要寻找其他的辅助治疗手段。

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞子、黄精三味药组成。其主要成分为槐耳菌质多糖(PS-T)。既往动物及临床研究显示槐杞黄对哮喘有一定的抗炎作用,但具体的临床及多中心研究不多。因此我们对儿童哮喘进行了一项前瞻性随机对照的多中心的临床研究,观察槐杞黄颗粒联合ICS对儿童支气管哮喘的疗效。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 纳入标准:符合《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》^[3]诊断标准的轻度持续哮喘患儿,年龄3~12岁,男女不限,能配合肺功能及FeNO检查;取得患者家长同意,并签署知情同意书。排除标准(符合以下任何一项):合并重度鼻炎使用孟鲁司特钠咀嚼片的患儿;心肝肾及其他器官及系统慢性病;合并癫痫或其他中枢神经系统疾病者。退出标准:受试者纳入后不符合入选标准者;受试者发生严重不良事件;受试者依从性差;从医疗上或受试者利益上考虑不宜继续进行试验;受试者自己要求退出。

1.2 研究方法 本研究采用前瞻性、随机、对照、多中心研究方法。收集国内四家医院(南京医科大学附属儿童医院、南京医科大学第二附属医院、无锡市儿童医院、扬州大学附属医院)2016年9月至2017年2月哮喘门诊就诊的轻度持续哮喘儿童180例,按照就诊时间顺序依据DAS 3.0软件产生的各中心随机编号分为3组,A组60例(ICS+槐杞黄)、B组60例(ICS)、C组60例(按需ICS)。吸入激素为布地奈德气雾剂100 μg,2次/d,3~5岁用储雾罐吸入(鲁南制药集团股份有限公司)。槐杞黄颗粒(还尔金,启东盖天力药业有限公司)3~12岁每次10g,2次/d早晚服用,共服用3个月。

三组患儿观察期为3个月。该研究通过了四家医院医学伦理委员会审核。

1.3 观察指标 肺功能测定:采用德国Jaeger公司的肺功能仪,测定第1秒用力呼气容积占预测值百分比(FEV1%pred)、呼气流速峰值占预测值百分比(PEF%pred)。呼出气一氧化氮(FeNO)值:FeNO(ppb)(1ppb=1×10⁻⁹mol/L)检测系统由瑞典爱瑞科有限公司生产。

1.4 统计学方法 采用SPSS20.0统计软件进行分析,计量数据用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间治疗前后采用配对 t 检验,3组间比较采用ANOVA单因素方差分析,两两比较采用最小显著性差异(LSD)检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究实际收集有效病例159例,中途因失访退出21例,包括B组2例、C组19例。3组患儿年龄、性别、过敏性鼻炎史比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表1。

表1 三组患儿治疗前一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别 (男/女,例)	过敏性鼻炎 (有/无,例)
A组	60	4.93±1.96	37/23	11/49
B组	58	5.29±2.00	35/23	10/48
C组	41	5.59±2.10	25/16	9/32
F/χ^2 值		1.346	0.022	0.366
P 值		0.263	0.989	0.833

2.2 肺功能检测结果 A组、B组治疗后FEV1%pred、PEF%pred均较治疗前有改善($P < 0.05$),C组治疗后FEV1%pred、PEF%pred与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,A组FEV1%pred、PEF%pred上升更明显,与B、C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。B组FEV1%pred、PEF%pred上升与C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 FeNO检测结果 A组、B组治疗后FeNO较治疗前有改善($P < 0.05$),C组治疗后FeNO与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗3个月后,A组FeNO下降更明显,与B、C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。B组FeNO下降与C组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表3。

表2 三组患儿肺功能检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FEV1%pred		PEF%pred	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	60	83.05±2.48	96.72±9.52 ¹⁾²⁾³⁾	81.32±6.57	94.16±9.79 ¹⁾²⁾³⁾
B组	58	82.41±2.35	90.19±5.84 ¹⁾³⁾	82.48±6.02	89.96±7.20 ¹⁾³⁾
C组	41	83.35±2.55	83.75±3.08	82.76±5.06	83.80±3.37

注:与同组治疗前比较,1)P<0.05;与B组治疗后比较,2)P<0.05;与C组治疗后比较,3)P<0.05

表3 三组患儿FeNO检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	FeNO(ppb)	
		治疗前	治疗后
A组	60	20.32±11.77	12.28±7.13 ¹⁾²⁾³⁾
B组	58	19.84±12.21	15.95±9.14 ¹⁾³⁾
C组	41	20.20±10.25	20.51±10.04

注:与同组治疗前比较,1)P<0.05;与B组治疗后比较,2)P<0.05;与C组治疗后比较,3)P<0.05

3 讨论

支气管哮喘是慢性气道炎症性疾病,需要长期持续规范化治疗。《儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)》显示轻度持续哮喘需要长期低剂量吸入激素。而临床实际工作中许多患者都是发病时用药对症治疗,不发病时就不治疗。这样会使哮喘反复发作,影响患者的肺功能。本研究结果显示C组轻度哮喘患者未长期规范吸入药物治疗,其肺功能明显低于A、B组,FeNO明显高于A、B组,差异有统计学意义,提示轻度持续哮喘患儿如果不长期规范治疗,其气道炎症会持续存在,影响患儿肺功能恢复,临床症状控制欠佳,这与国外的研究结果相近。Mcgeachie等^[4]研究显示轻中度哮喘患儿如果未规范治疗,约17%和5%的患儿在36岁时就达到了轻度和中度慢性阻塞性肺疾病(COPD)的诊断标准。Tai等^[5]研究指出在儿童时期有重度哮喘病史者,在患者50岁时COPD的发病率更高。儿童时期哮喘对成年后肺功能有重要的影响,持续哮喘儿童成年后FEV1平台会降低^[6],需要引起临床医生的重视。

槐杞黄颗粒是由槐耳菌质、枸杞子、黄精三味药组成。其主要成分为槐耳菌质多糖(PS-T)。PS-T是6种单糖组成的杂多糖,结合18种氨基酸构成的蛋白质,并含有矿物质元素,为活性很高的生物反应调节剂,能激发机体免疫系统中诸多环节,从而提高机体的免疫力。国内外报道发现槐杞黄对支气管哮喘、反复呼吸道感染及肾脏疾病

有一定的疗效。Li等^[7]研究显示槐杞黄与糖皮质激素可协同增加哮喘大鼠血浆、肺泡灌洗液中 γ 干扰素的表达和肺泡巨噬细胞的吞噬功能。本课题组前期研究中发现卵清蛋白诱导的大鼠哮喘模型中,使用布地奈德、槐杞黄或布地奈德联合槐杞黄治疗可以不同程度改善气道白细胞介素(IL)-13的分泌^[8]。孙海平等^[9]研究发现槐杞黄颗粒能降低毛细支气管炎后哮喘发病率。Liu等^[10]研究显示槐杞黄颗粒可以调节免疫功能,降低重症肺炎支原体肺炎患儿短期呼吸道再感染的发生率。槐杞黄颗粒作用机制可能与调节机体免疫功能紊乱相关^[11-12]。本研究结果显示槐杞黄颗粒联合ICS治疗的A组哮喘患儿肺功能、FeNO改善较单纯ICS治疗组更明显,提示槐杞黄在哮喘治疗中与ICS联合治疗,可以取得更好的疗效,与国内外大多数报道一致。

哮喘治疗的目的是控制哮喘,评价哮喘是否控制的方法有许多。肺功能是临床上对支气管哮喘诊断、疾病严重程度、治疗效果及预后评估的重要检查手段。FeNO作为一种新型气道炎症评估方法受到越来越多学者的关注。研究显示FeNO水平与机体的特异性反应、气道的高反应性、支气管舒张可逆性密切相关,被普遍认为是支气管哮喘诊断和鉴别的主要检查方法^[13]。FeNO也可以监测哮喘患者的气道嗜酸细胞炎症,为监测气道炎症、合理使用糖皮质激素提供依据^[14]。因此,本研究运用这两种方法评判哮喘的治疗效果。

总之,本研究结果显示轻度持续哮喘患儿需要长期规范化ICS治疗,槐杞黄颗粒联合ICS可以更大程度改善哮喘儿童肺功能及临床症状。

参考文献

- [1] Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: The INSPIRE study[J]. BMC Pulm Me, 2006, 6: 13.
- [2] Zainudin BM, Lai CK, Soriano JB, et al. Asthma control in adults in Asia-Pacific[J]. Respirology, 2005, 10(5): 579-586.
- [3] 中华医学会儿科学分会呼吸学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 儿童支气管哮喘诊断与防治指南(2016年版)[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(3): 167-181.
- [4] Mcgeachie MJ, Yates KP, Zhou X, et al. Patterns of growth and decline in lung function in persistent childhood asthma[J]. N Engl J Me, 2016, 374(19): 1842-1852.
- [5] Tai A, Tran H, Roberts M, et al. The association between childhood

- asthma and adult chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Thorax*, 2014, 69(9): 805-810.
- [6] Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood[J]. *N Engl J Med*, 2003, 349(15): 1414-1422.
- [7] Li HM, He QN, Li XY, et al. Effects of Huaiqihuang on cytokines Th1, Th2 and Th17 and phagocytosis of alveolar macrophages in rats with asthma[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zh*, 2011, 13(9): 747-750.
- [8] 杨晋, 刘峰, 周瑶, 等. 槐杞黄对哮喘气道及血清IL-13水平的影响[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2014, 34(9): 1248-1252.
- [9] 孙海平, 华伟, 倪淮亮, 等. 槐杞黄颗粒对毛细支气管炎后哮喘的预防作用[J]. *江苏医药*, 2012, 38(14): 1727.
- [10] Liu J, Yan H, Chen XG, et al. Effects of Huaiqihuang granules on immune function in children with severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia[J]. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2017, 19(7): 759-762.
- [11] Li LT, Shi MY, Wei SY, et al. Huai Qi Huang ameliorates proteinuria and hematuria in mild IgA nephropathy patients: A prospective randomized controlled study[J]. *J Formos Med Assoc*, 2013, 112(12): 766-772.
- [12] Zhu C, Huang S, Ding G, et al. Protective effects of Huang Qi Huai granules on adriamycin nephrosis in rats [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(6): 905-913.
- [13] Feng JX, Lin Y, Lin J, et al. Relationship between fractional exhaled nitric oxide level and efficacy of inhaled corticosteroid in asthma-COPD overlap syndrome patients with different disease severity[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(3): 439-447.
- [14] Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 602-615.

(2019-06-18收稿 2019-10-15修回)