

本文引用:周明萍,吕佳杰,冯超,王秀兰,陈真娥.清肝宁肺方对肝火犯肺型慢性咳嗽患者肺功能和血清免疫球蛋白水平的影响[J].湖南中医药大学学报,2021,41(11):1802-1806.

清肝宁肺方对肝火犯肺型慢性咳嗽患者肺功能和血清免疫球蛋白水平的影响

周明萍*,吕佳杰,冯超,王秀兰,陈真娥
(海南省中医院,海南海口 570203)

[摘要] **目的** 探讨清肝宁肺方在肝火犯肺型慢性咳嗽中的疗效及对患者肺功能和血清免疫球蛋白水平的影响。**方法** 选择2018年11月至2020年5月海南省中医院收治的100例肝火犯肺型慢性咳嗽患者,将其随机分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$),对照组给予布地奈德治疗,观察组给予清肝宁肺方治疗,两组均连续治疗30 d。比较两组的临床疗效;中医证候评分;肺功能[用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼气量(FEV1)、最大呼气峰流量(PEF)、用力呼气25%、50%、75%肺活量的瞬间流量(FEF 25%、FEF 50%、FEF 75%)];免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白G(IgG)、免疫球蛋白M(IgM);不良反应发生率。**结果** 观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比,两组治疗后的中医证候评分均显著下降($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。与治疗前相比,治疗后两组的FVC、FEV1、PEF、FEF 25%、FEF 50%、FEF 75%均明显升高($P<0.05$),且观察组均较对照组升高更为显著($P<0.05$);与治疗前相比,治疗后对照组的血清IgG、IgA、IgM水平略有上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者的血清IgG、IgA、IgM水平较治疗前明显上升($P<0.05$)。观察组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。**结论** 清肝宁肺方能有效改善肝火犯肺型慢性咳嗽患者的临床症状、肺功能及免疫功能,且安全性较高。

[关键词] 慢性咳嗽;清肝宁肺方;肺功能;免疫功能

[中图分类号]R256.11 **[文献标志码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.11.027

Effect of Qingganningfei Recipe on Lung Function and Serum Immunoglobulin Level in Chronic Cough Patients with Liver Fire Invading Lung

ZHOU Mingping*, LV Jiajie, FENG Chao, WANG Xiulan, CHEN Zhen'e
(Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Haikou, Hainan 570203, China)

[Abstract] **Objective** To explore the curative effect of Qingganningfei Recipe on chronic cough patients with liver fire invading lung and its influence on lung function and serum immunoglobulin level. **Methods** A total of 100 chronic cough patients with liver fire invading lung admitted to Hainan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from November 2018 to May 2020 were enrolled. They were equally divided into the observation group and the control group according to random number table methods. Patients in the control group received budesonide, and observation group were given Qingganningfei Recipe. Both groups were treated continuously for 30 days. The clinical efficacy, Chinese medicine symptom complex score, pulmonary function [forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in the first second (FEV1), maximum peak expiratory flow (PEF), momentary flow of forced expiratory 25%, 50%, 75% vital capacity (FEF 25%, FEF 50%, FEF 75%)], immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$). Compared with before treatment, Chinese medicine symptom complex score in both groups decreased significantly after treatment ($P<0.05$), and

[收稿日期]2021-03-11

[基金项目]海南省卫生计生行业科研项目(18A200090)。

[作者简介]周明萍,女,副主任医师,研究方向:慢性咳嗽的中医治疗,E-mail:sdkl025@163.com。

the scores of the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). FVC, FEV1, PEF, FEF 25%, FEF 50%, FEF 75% in the two groups were significantly increased after treatment ($P<0.05$), and the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). Besides, the levels of serum IgG, IgA and IgM in the control group decreased slightly after treatment, but there was no significant difference ($P>0.05$). The levels of serum IgG, IgA and IgM in the observation group increased significantly after treatment ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Qingganningfei Recipe can effectively improve the clinical symptoms, pulmonary function, immune function, and with high safety in patients of chronic cough with liver fire invading lung.

[**Keywords**] chronic cough; Qingganningfei Recipe; lung function; immune function

临床上将以咳嗽症状持续8周以上,胸部X线片无明显肺疾病证据,且常规抗感染治疗无效者称为慢性咳嗽^[1]。近年来,由于环境污染问题日益加剧,慢性咳嗽患者的人数也在不断增加^[1],已成为呼吸科常见疾病之一,其病因复杂,临床上被误诊、漏诊或治疗不及时,病情反复不愈,容易导致呼吸及循环系统的并发症,严重影响患者的日常生活,降低生活质量。研究^[2]发现,慢性咳嗽中以咳嗽变异性哮喘最为常见。目前,临床上普遍采用糖皮质激素作为慢性咳嗽的治疗药物^[3],虽有一定的临床疗效,但长期应用糖皮质激素不良反应明显^[4]。中医药治疗慢性咳嗽具有见效快、不良反应少、不易复发等独特优势^[5],往往能收到满意疗效。清肝宁肺方是王行宽教授在《丹溪心法》咳血方基础上加减而成,具有清肝泻火、宁肺止咳之效^[6]。故本研究从肝肺论治,旨在探讨清肝宁肺方在慢性咳嗽中的应用效果。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2018年11月至2020年5月海南省中医院收治的100例慢性咳嗽患者。按照随机数字表法分为观察组($n=50$)和对照组($n=50$)。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,详见表1。本次研究经我院医学伦理委员会审核通过。

1.2 纳入标准

(1)符合中华医学会制定的《咳嗽的诊断与治疗指南》中慢性咳嗽的诊断标准^[7],包括咳嗽变异性哮喘、鼻后滴流综合征、嗜酸粒细胞性支气管炎、胃食管反流性咳嗽等;(2)中医证候为肝火犯肺型:参照2011年《咳嗽中医诊疗专家共识意见》诊断标准^[8];

表1 患者临床基本资料比较

组别	观察组($n=50$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
男性/(例,%)	26(52.0)	27(54.0)	0.592	0.554
年龄/(岁, $\bar{x}\pm s$)	36.4 \pm 7.3	35.9 \pm 7.8	0.092	0.852
病程/(周, $\bar{x}\pm s$)	21.6 \pm 6.4	21.4 \pm 5.3	1.211	0.227
咳嗽程度/(例,%)				
轻度	18(36.0)	19(38.0)	0.664	0.508
中度	23(46.0)	24(48.0)	0.850	0.396
重度	9(18.0)	9(18.0)	0.142	0.887
病史/(例,%)				
哮喘	11(22.0)	10(20.0)	0.841	0.401
过敏性鼻炎	12(24.0)	13(26.0)	0.111	0.911

咳逆上气,阵发,随着情绪波动而增减,咳时面红目赤,胸胁胀痛,伴有心烦易怒、口干口苦,痰量少,痰质黏稠,难以咳出,舌质红,舌苔薄黄,脉弦数;(3)年龄30~40岁;(4)患者同意并签署知情同意书。

1.3 排除标准

(1)肺结核、肺癌及合并有其他肺部器质性病变等原因引发的慢性咳嗽者;(2)治疗前1个月内有激素治疗史者;(3)对本研究药物过敏者;(4)妊娠及哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

对照组采取布地奈德治疗,患者均吸入布地奈德气雾剂(鲁南贝特制药有限公司,国药准字H20030987,批号:15021672,规格:100 μ g/揆),100 μ g/次,2次/d,早晚各1次,10 d为1个疗程,连续治疗3个疗程。观察组给予清肝宁肺方(江苏康美制药有限公司,国药准字:Z32021248,批号:110607)治疗,药方组成:青黛9 g,蝉蜕9 g,僵蚕9 g,炙麻黄9 g,瓜蒌皮12 g,杏仁12 g,炒葶苈子12 g,浙贝母12 g,海浮石12 g,山栀子12 g,柴胡12 g,诃子12 g。水泡服1次共400 mL,1剂/d,2次/d,早晚各1次,10 d为1个疗程,连续治疗3个

疗程。两组患者在治疗期间均不使用抗组胺药、白三烯受体拮抗剂及其他止咳化痰药物。

1.5 观察指标

1.5.1 中医证候评分 参照中医证候评分标准^[9]：主要症状包括咳嗽、咯痰、咽痒、喘促、胸闷和纳呆等，按程度轻重分为无、轻、中、重，分别计 0、1、2、3 分。

1.5.2 肺功能指标 采用 CMS-2 型微电脑肺功能测定仪(航空航天工业部第十三所北京控制器件技术开发公司研制)，指标重复测量 3 次，取平均值。检测前 6 h 患者应未使用过茶碱、 β_2 受体激动剂等支气管扩张药物，观察指标包括：用力肺活量(forced vital capacity, FVC)、第 1 秒用力呼气量(forced expiratory volume in the first second, FEV1)、最大呼气峰流量(peak expiratory flow, PEF)、用力呼气 25%肺活量的瞬间流量(forced expiratory flow rate 25, FEF 25%)、用力呼气 50%肺活量的瞬间流量(forced expiratory flow rate 50, FEF 50%)、用力呼气 75%肺活量的瞬间流量(forced expiratory flow rate 75, FEF 75%)。

1.5.3 血清免疫球蛋白水平检测 于治疗前、治疗后，患者在清晨空腹状态下抽血， 1.2×10^4 r/min，离心半径 40 cm，离心 30 min，吸取上清液，在 -20 °C 保存待用。取患者血清，用 ELISA 法进行免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM) 含量测定，操作步骤严格按说明书进行。

1.5.4 不良反应发生情况 记录两组患者发生嗜睡、困倦、口干、咽喉疼痛、头痛等不良反应的发生。

1.6 疗效判定

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中的有关标准判定临床疗效。临床痊愈：咳嗽、咯痰、咽痒等症状和体征消退或基本消退；显效：咳嗽、咯

痰、咽痒等症状和体征明显好转；有效：咳嗽、咯痰、咽痒等症状和体征有所改善；无效：咳嗽、咯痰、咽痒等症状和体征没有改善，甚至有所加重。

1.7 统计学分析

采用 SPSS 20.0 分析数据，计数资料采用 χ^2 检验；计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示，符合正态分布且满足方差齐性用 t 检验，不满足方差齐性用 t' 检验；不符合正态分布用秩和检验；等级资料用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医证候评分比较

治疗前，两组患者中医证候评分比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组患者中医证候评分均比治疗前明显下降 ($P < 0.05$)，且观察组显著低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$, $n=50$, 分)

组别	治疗前	治疗后	t 值	P 值
观察组	5.26±1.53	1.55±0.62	15.891	<0.05
对照组	5.17±1.96	2.98±0.95	7.110	<0.05
t 值	0.256	8.914	-	-
P 值	>0.05	<0.05	-	-

2.2 两组患者肺功能指标比较

治疗前，两组患者的 FVC、FEV1、PEF、FEF 25%、FEF 50%、FEF 75% 比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，两组患者的 FVC、FEV1、PEF、FEF 25%、FEF 50%、FEF 75% 均较治疗前均明显升高 ($P < 0.05$)，且观察组较对照组升高更为显著 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 两组患者血清免疫球蛋白水平比较

治疗前，两组患者的血清 IgG、IgA、IgM 水平比较，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后，对照组患者的血清 IgG、IgA、IgM 水平较治疗前略有上升，

表 3 两组患者肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$, $n=50$)

组别	时间	FVC/L	FEV1/mL	PEF/(L/min)	FEF 25%	FEF 50%	FEF 75%
观察组	治疗前	1.93±0.64	89.87±10.23	83.47±11.52	69.62±10.87	68.17±6.84	68.34±7.35
	治疗后	2.75±0.71* [#]	96.24±8.47* [#]	92.56±9.58* [#]	86.35±8.82* [#]	85.38±7.25* [#]	86.81±5.57* [#]
对照组	治疗前	1.91±0.52	88.62±9.01	83.28±10.96	70.86±9.24	68.27±6.32	67.42±8.57
	治疗后	2.24±0.83*	92.39±7.08*	86.14±7.94*	78.19±7.43*	81.74±8.15* [#]	79.28±7.46*

注：与治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组比较，[#] $P < 0.05$

但差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者的血清IgG、IgA、IgM水平均较治疗前明显上升,且高于对照组($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者血清免疫球蛋白水平的比较($\bar{x}\pm s, n=10, g/L$)

组别	时间	IgG	IgA	IgM
对照组	治疗前	7.161.24	0.510.16	1.020.27
	治疗后	7.221.52	0.630.23	1.110.30
观察组	治疗前	7.211.32	0.520.13	0.990.16
	治疗后	10.972.77*#	1.860.24*#	1.850.21*#

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,* $P<0.05$

2.4 临床疗效比较

观察组的总有效率为98.0%,明显优于对照组的86.0%($P<0.05$)。见表5。

表5 两组患者临床疗效比较[$n=50$,例(%)]

组别	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
观察组	21(42.0)	20(40.0)	8(16.0)	1(2.0)	49(98.0)*
对照组	15(30.0)	16(32.0)	12(24.0)	7(14.0)	43(86.0)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

2.5 不良反应比较

在治疗期间,观察组未出现明显不良反应,对照组有5例患者出现咽喉轻度不适(10%),对症处理后好转,观察组不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$)。

3 讨论

慢性咳嗽病因复杂,现代医学认为,慢性咳嗽不仅与呼吸系统有关,还与鼻、咽喉、消化系统有关^[11-12]。目前的研究^[13-14]显示,鼻后滴漏综合征、咳嗽变异性哮喘、胃食管反流、嗜酸粒细胞性支气管炎、慢性咽喉炎、心因性咳嗽是引起慢性咳嗽的主要病因。其中,咳嗽变异性哮喘最为常见^[15]。中医学认为,慢性咳嗽属于“咳嗽”“风咳”“痉咳”范畴,治疗原则应以疏肝解郁、润肺止咳、益气为主^[16]。目前,临床上普遍采用糖皮质激素作为慢性咳嗽的治疗药物,虽有一定的临床疗效,但长期应用不良反应明显^[17]。

清肝宁肺方是由王行宽教授在《丹溪心法》中咳血方基础上加减而成^[18],意在从肝肺立论治疗咳嗽,其中青黛味咸、性寒,可清泻肝火、凉血止血;山栀子味苦、性寒,可清泄三焦之火、凉血、抗敏;炙麻黄辛

温,散寒邪而温肺止咳,加杏仁降利肺气,与麻黄一升一降,加强宣肺止咳之效^[19-20];瓜蒌皮清热化痰、润肺止咳;浙贝母、海浮石清金降火、软坚化痰;柴胡疏肝解郁、条达肝气;诃子味苦、性平,入肺与大肠经,清热下气、敛肺化痰;蝉蜕、僵蚕祛风止痉、透邪外达;炒葶苈子泄肺定喘。研究^[21]表明,蝉蜕具有明显的镇咳、祛痰作用,其平喘作用机制很可能是抑制过敏介质的释放。诸药合用,共奏清肝泻火、宁肺止咳之效。

本研究结果显示,观察组的中医证候评分显著低于对照组($P<0.05$),提示清肝宁肺方能够有效改善慢性咳嗽患者的临床症状,有益于减轻患者的痛苦。肺功能检查是通过呼吸流速、容量、压力等的测定和呼吸气体成分的分析,了解肺部功能状态的重要检查内容。免疫球蛋白是机体抗御疾病的重要成分,具有抗菌、抗病毒作用和加强细胞的吞噬作用,并能在补体的协同下,杀灭或溶解病原微生物。由于慢性咳嗽患者普遍存在体液免疫功能障碍,且随着病情的加重和肺功能的降低,其免疫功能呈进行性减退^[22],故本研究分析了清肝宁肺方对慢性咳嗽患者免疫功能的影响。本研究结果显示,观察组患者的FVC、FEV1、PEF、FEF 25%、FEF 50%、FEF 75%和IgG、IgA、IgM水平较对照组升高更为显著($P<0.05$),且肺功能和免疫球蛋白水平较治疗前也明显上升($P<0.05$),提示清肝宁肺方能够有效改善慢性咳嗽患者的肺功能,并能够有效改善慢性咳嗽患者的免疫功能。值得注意的是,观察组的总有效率显著高于对照组($P<0.05$),但不良反应发生率显著低于对照组($P<0.05$),提示清肝宁肺方能够有效提升慢性咳嗽患者的临床总有效率,降低不良反应发生率,安全性较高,更有助于患者的早日康复。

综上所述,清肝宁肺方在改善慢性咳嗽患者的临床症状、肺功能、免疫功能及安全性方面效果明显,值得在临床工作中进一步推广应用。目前,清肝宁肺方改善慢性咳嗽的具体分子机制还需在今后临床应用中进一步深入研究,为慢性咳嗽提供更为精准的临床治疗。

参考文献

- [1] TOORI K U, CHAUDHRY A. Characteristics of Chronic Cough in adults in Pakistani population: A cross sectional study[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2020, 36(3): 360-364.
- [2] 王义南,王有鹏.祛湿方药在小儿咳嗽变异性哮喘中的应用[J].中医杂志,2018,59(17):1507-1509.
- [3] O'BEIRNE S L, ESCALON J G, ARKIN J E, et al. Chronic cough and bilateral pneumothoraces in a nonsmoker[J]. Chest, 2016, 149(2): e49-e55.
- [4] 张策,吴红彦.辨证分型治疗老年慢性咳嗽的随机平行对照研究[J].中医临床研究,2017,9(4):89-91.
- [5] 陈小丽,杨小梅,罗莎,等.清肝泻肺方治疗支气管扩张肝火犯肺证24例[J].江西中医药,2019,50(4):45-46.
- [6] 戴红红,朱佳.从“辨证论治”及“辨时论治”两个角度探究咳嗽变异性哮喘的治疗[J].辽宁中医药大学学报,2018,20(3):49-51.
- [7] 罗龚斌,欧阳侃.清肝解郁法治疗肝火犯肺型感染后咳嗽40例观察[J].浙江中医杂志,2017,52(4):253.
- [8] 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.
- [9] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].北京:中国医药科技出版社,2012:57.
- [10] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则:试行[M].北京:中国医药科技出版社,2002:54-58.
- [11] CHAMBERLAIN MITCHELL S A, GARROD R, CLARK L, et al. Physiotherapy, and speech and language therapy intervention for patients with refractory chronic cough: A multicentre randomised control trial[J]. Thorax, 2017, 72(2): 129-136.
- [12] 刘莉,吴天适,许珍珍,等.肝火犯肺型慢性咳嗽的中医治疗及护理疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2018,38(2):220-223.
- [13] LA MANTIA I, CIPRANDI G, VARRICCHIO A, et al. Salso-bromo-iodine thermal water: A nonpharmacological alternative treatment for postnasal drip-related cough in children with upper respiratory tract infections[J]. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, 2018, 32(1): 41-47.
- [14] 万安霞.苏黄止咳胶囊治疗风邪犯肺型感冒后咳嗽疗效观察[J].湖南中医药大学学报,2017,37(10):1113-1115.
- [15] SONG W J, KIM H J, SHIM J S, et al. Diagnostic accuracy of fractional exhaled nitric oxide measurement in predicting cough-variant asthma and eosinophilic bronchitis in adults with chronic cough: A systematic review and meta-analysis[J]. The Journal of Allergy and Clinical Immunology, 2017, 140(3): 701-709.
- [16] WANG X P, YANG L D, ZHOU J F. Montelukast and budesonide combination for children with chronic cough-variant asthma[J]. Medicine, 2018, 97(30): e11557.
- [17] ZHANG Y X, LIU Y, XUE Y, et al. Correlational study on atmospheric concentrations of fine particulate matter and children cough variant asthma[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2016, 20(12): 2650-2654.
- [18] ZHOU N, HAN S Y, CHEN Y Z, et al. Shugan Liangxue Decoction down-regulates estrogen receptor α expression in breast cancer cells[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2018, 24(7): 1-7.
- [19] 沈毅韵,庄承,刘小敏.疏肝平喘方治疗小儿咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].南京中医药大学学报,2018,34(4):348-352.
- [20] 吴宗芳,余小萍.慢性咳嗽的中医药研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(11):165-167.
- [21] 徐树楠,张美玉,王永梅,等.蝉蜕镇咳、祛痰、平喘作用的药理研究[J].中国药理学通报,2007,23(12):1678-1679.
- [22] 陈昌枝,邵有和,覃家盟,等.慢性阻塞性肺疾病患者免疫球蛋白的表达及与肺功能的关系[J].临床肺科杂志,2015,20(8):1404-1406.

(本文编辑 匡静之 周旦)