

临床报道

支气管哮喘采用补肾法防治及其
内分泌和免疫方面的观察

上海第一医学院脏象研究室

沈自尹 施赛珠 查良伦 胡国让

陈素珍 陈伟华 周杏仙



沈自尹副教授近影

1965年我们曾报道过中医补肾法治疗支气管哮喘的研究⁽¹⁾,初步肯定了补肾法能使哮喘获得远期疗效,并发现大多数哮喘患者的尿17羟皮质类固醇(以下简称尿17羟)值低下,提示哮喘患者可能有轻微的或潜在的肾上腺皮质功能不足。在进一步作ACTH 2天静脉滴注

试验(以下简称ACTH试验)中,发现半数以上的哮喘肾阳虚患者对ACTH试验呈延迟反应,而哮喘无肾虚者对ACTH试验呈正常反应。因此认为哮喘确有内分泌改变,由于中医分型(证)的不同而有程度不同的表现。近年来,继续开展哮喘的补肾法防治工作,并对内分泌免疫方面作了一些观察,现将二十年来的工作作一总的回顾。

临床资料

一、病例选择:

1. 哮喘发作呈明显季节性复发者,选择对象均符合下列条件:(1)年龄在16岁以上,(2)最近连续3年均有哮喘发作史;(3)发作呈明显的季节性,秋季必有发作者;(4)无合并肺部感染、重度肺气肿、肺原性心脏病、肝

肾疾病、妊娠期以及无长期服用肾上腺皮质激素(以往偶尔服用者仍为选择对象)或接受其它特殊疗法者。我们于1960、1963、1964、1965、1979年皆按上述条件共选择了313例哮喘患者,以门诊、工厂、农村、地段医院为基地开展防治工作。

2. 长期服用皮质激素的哮喘患者,选择20例长期服用皮质激素的哮喘患者,持续应用激素皆在15个月以上,累积总剂量(折合可的松)14克以上,采用补肾治疗,撤除皮质激素的长期应用。

3. 哮喘伴明显肾虚或无肾虚证者,选择31例有典型肾阳虚证,7例无肾虚证,5例有肾阴虚证的哮喘患者,在住院条件下进行下丘脑—垂体—肾上腺皮质功能的测定,在补肾治疗3个月后复查上述功能测定。在1979年防治的40例哮喘病人中,有38例在补肾前后作了免疫方面的观察。

二、治疗方法:

1. 季节复发性哮喘患者:一般采用温补肾阳法为主治疗,以右归丸加减,选用附子、生地、熟地、山药、山萸肉、肉苁蓉、仙灵脾、补骨脂、菟丝子、陈皮等。自8月底起,每日服用补肾药作为预防,直至10月底为一疗程,约2个月左右,11月初进行疗效考核。1957~1960年及1960~1963年两批病人经历过连续3年的疗效考核。疗效考核标准见前文⁽¹⁾。

2. 长期服用皮质激素的哮喘患者: 在采用温补肾阳法为主的治疗中, 逐渐撤除激素。在撤除过程中, 遇哮喘发作适当加用中、西平喘治标药。以治疗6个月为限, 超过6个月作失败论。

3. 肾阳虚、无肾虚和肾阴虚哮喘患者: 前两型患者按温补肾阳法治疗; 对后者肾阴虚型则以育阴潜阳为主, 用生地、山萸肉、山药、菟丝子、杜仲或六味地黄汤加减; 阴虚火旺者用大补阴丸。一般以3个月为一疗程。

三、实验室检查:

1. 24小时尿17羟测定: 采用Reddy修改法。

2. AGTH试验: 先留2日尿测17羟值, 取其平均值作基数, 连续2日各静脉滴注AGTH 25国际单位6~8小时, 测当日尿17羟值作为反应值。

3. 血浆皮质醇放射免疫法测定: 采用中国医学科学院日坛医院同位素室的“人血浆皮质醇的放射免疫测定”方法。

4. 血浆皮质醇昼夜节律测定: 从早晨8时起, 每隔6小时测血皮质醇, 即上午8时、下午2时、下午8时、半夜2时和次晨8时各测定一次, 共5次。

5. 血浆AGTH浓度放射免疫法测定: 采用英国Amersham放射化学中心所提供的¹²⁵I AGTH放射免疫试剂盒进行测定。

6. 血清免疫球蛋白IgG、IgA、IgM等测定。

7. 总E (E_t) 和活性E (E_s)-花环形成率(%)测定。

结 果

一、治疗效果:

1. 防治组的疗效: 补肾法对防治季节复发性哮喘的疗效, 历年来总有效率在83~95.6%之间, 显效以上在57.7~86.9%之间, 于1950、1963年曾与仅用一般西药止喘剂治疗的哮喘患者相比较, 经统计学处理, 二者有显著性的差异, 从而初步肯定补肾药对哮喘的预防

确有良好的效果, 并除外了气候变化等自然缓解的影响。详见表1。

表1 历年哮喘患者的防治疗效统计

时间 (年)	药物剂型	例 数	极显著 进 步 (%)	显著 进 步 (%)	进 步 (%)	无效 (%)	显著进 步以上 (%)
1957	补 肾 汤 剂	45	33.3*	24.4	26.7	15.6	57.7
1960	一般平喘药 (对照)	19	5.3	5.3	15.7	73.7	10.6
1960	补 肾 汤 剂	23	60.9**	13.0	21.7	4.4	73.9
1963	一般平喘药 (对照)	18	5.6	5.6	16.6	72.2	11.2
1964	补 肾 汤 剂	22	54.5 [△]	22.7	13.6	9.2	77.2
1965	补 肾 片 剂	47	49.0	12.8	21.2	17.0	61.8
	空 白 片 (对照)	53	15.1	7.5	26.4	51.0	22.6
1965	补 肾 片 剂	23	69.6	8.7	8.7	13.0	78.3
1965	补 肾 片 剂	23	60.8	26.1		13.1	86.9
1979	补 肾 片 剂	40	32.5 ^{△△}	32.5	27.5	7.5	65.0

* 内有基本控制症状者11.1%;

** 内有基本控制症状者26.1%;

[△] 内有基本控制症状者9.1%;

^{△△} 内有基本控制症状者5.0%

2. 撤激素组的疗效: 20例中有10例长期服用皮质激素的哮喘患者, 通过补肾治疗21天~6个月(平均3.6个月)后, 全均撤除了皮质激素, 经1年以上的随访, 哮喘发作程度及次数均较前减轻。

二、内分泌测定方面:

1. 尿17羟值: 我们按中医辨证分别对肾阳虚、肾阴虚、无肾虚者及长期服用皮质激素的哮喘患者作了尿17羟测定, 发现除部分肾阴虚哮喘患者的尿17羟值在正常范围外, 大部分肾阴虚哮喘患者的尿17羟值均偏低; 肾阳虚、无肾虚及长期服用激素的哮喘患者其尿17羟值均低。详见下页表2。

2. AGTH试验: 对上述辨证分型的哮喘患者分别作了AGTH试验。31例肾阳虚哮喘患者中有16例其AGTH试验为正常反应(即AGTH反应日之尿17羟值比基数值的绝对数升高10毫克/24小时以上), 7例无肾虚及5例肾阴虚哮喘患者的AGTH试验则全部为正常反应。余15例肾阳虚哮喘患者的AGTH试

表 2 各型哮喘患者的尿 17 羟值(毫克/24 小时)

组 别	治 疗 前*	治 疗 后*
正常健康者	7.17(30)	
肾阳虚患者	2.47(35)	6.49(35)
肾阴虚患者	8.17(18)	8.85(18)
无肾虚患者	3.07(14)	6.83(9)
长期服用皮质激素患者	4.37(16)	5.25(5)

* 表内数字: 尿 17 羟平均值(检测例数)

验第一反应日尿 17 羟值低下, 于第二反应日则为正常反应。而长期服用皮质激素的哮喘患者, 其 ACTH 试验呈低下反应。详见表 3。

表 3 各型哮喘患者的 ACTH 2 天
静脉滴注试验测定

组 别	例 数	尿 17 羟基数值 (毫克/24 小时)	ACTH 试验尿 17 羟值 (毫克/24 小时)	
			第 一 天	第 二 天
正 常 人	30	7.17	24.10	26.70
肾阳虚患者*	16	2.98 ± 0.73	20.02 ± 1.66	23.53 ± 1.72
肾阳虚患者**	15	3.57 ± 0.65	7.42 ± 0.87	17.83 ± 1.85
肾阴虚患者	5	7.19 ± 0.86	19.07 ± 2.95	21.90 ± 2.69
无肾虚患者	7	2.01 ± 0.90	19.60 ± 3.70	23.90 ± 3.60
长期服用皮质 激素患者	16	4.37 ± 0.91	8.34 ± 1.27	12.44 ± 2.07

* 为反应正常组; ** 为延迟反应组

对 ACTH 试验呈延迟反应的 9 例肾阳虚哮喘患者, 于补肾 3 个月进行了复查, ACTH 试验全部恢复正常; 6 例长期服用皮质激素患者于撤除激素后亦进行了复查, ACTH 试验亦得到恢复。详见表 4。

表 4 ACTH 试验呈异常者补肾治疗前后比较

组 别	例 数	尿 17 羟基 数 值 (毫克/24 小时)	ACTH 试验尿 17 羟值 (毫克/24 小时)	
			第 一 天	第 二 天
肾阳虚患者	治前	9	3.12 ± 0.98	5.51 ± 1.16
	治后	9	3.71 ± 0.73	20.59 ± 2.73
长期服用皮 质激素患者	治前	6	5.27 ± 1.24	10.58 ± 1.93
	治后	6	5.55 ± 1.61	20.95 ± 3.45

3. 血浆皮质醇的浓度和血浆皮质醇昼夜节律测定: 1979 年对 40 例哮喘防治组的患者, 在防治前后进行了血浆皮质醇的测定, 除

6 例患者血浆皮质醇值低下 (3.12~7.5 微克%) 及 7 例血浆皮质醇偏高外, 余皆在正常范围 (本院正常值为 13.77~22.9 微克%), 血浆皮质醇偏低者 6 例皆属肾阳虚型哮喘患者, 而 7 例血浆皮质醇偏高者与中医辨证间无明显关系。

另对肾阳虚哮喘和无肾虚哮喘者作了血浆皮质醇昼夜节律测定。在 13 例肾阳虚哮喘者中, 有 9 例血浆皮质醇昼夜节律呈 M 型或 L 型的异常表现。5 例无肾虚哮喘者皆为二头高中间低呈 U、V 或 W 型之正常节律。见表 5。

表 5 哮喘患者血浆皮质醇昼夜节律测定

组 别	例 数	呈正常节律者	呈异常节律者
正常人	10	9	1
肾阳虚患者	13	4	9
无肾虚患者	5	5	0

4. 血浆 ACTH 浓度的测定: 按试剂盒之 ACTH 浓度正常范围为 10~100 微微克/毫升, 本室 12 例之正常范围为 18.75~98.3 微微克/毫升。4 例肾阳虚哮喘患者作 ACTH 浓度测定, 其中 2 例为低下值, 相应血浆皮质醇亦为低下值。于补肾治疗 3 个月后复查血浆 ACTH 浓度, 均恢复至正常范围内。见表 6。

表 6 4 例肾阳虚哮喘患者 ACTH 浓度测定

病 例	血 ACTH (微微克/毫升)		血浆皮质醇 (毫克%) 治 前
	治 前	治 后	
刘 某	17.38	69.94	6.0
江 某	15.44	25.64	7.5
秦 某	61.60	51.42	24.0
赵 某	21.43	—	10.0

三、免疫测定方面:

1. 血清免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 的测定: 1979 年对 37 例哮喘患者作了血清免疫球蛋白的 IgG、IgA、IgM 浓度的测定, 其结果 IgG 和 IgA 的平均浓度均基本在正常范围内, 而 IgM 的平均浓度与正常均值相比较有显著性差异 ($P < 0.01$)。37 例中有 12 例 (32.4%)

IgM 明显高于正常, 其平均值达 432.8 毫克%。经补肾治疗 3 个月后复查, IgG 浓度在正常范围内有所提高, IgA 浓度于治疗前后无明显变化, IgM 浓度于防治后明显下降, 降至正常范围($P < 0.01$)。详见表 7。

表 7 37 例哮喘患者补肾治疗前后
免疫球蛋白测定结果

免 疫 球 蛋 白	本院正常均值 (毫克%)	治疗前(毫克%) 均值±标准差	治疗后(毫克%) 均值±标准差
IgA	203(71~335)	233.68±156.48	219.64±91.80
IgG	1210(760~1660)	1229.73±361.70	1389.41±340.41
IgM	130(48~212)	212.78±142.76*	137.33±77.30**

* 与本院正常值比较 $P < 0.01$

** 与补肾治疗前比较 $P < 0.01$

2. E_t 与 E_a -花环形成率(%)的测定: 1979 年对 38 例哮喘患者作了 E_t 与 E_a -花环形成率(%)测定, 测定结果见表 8。38 例中检出 E_t -花环形成率小于正常者 9 例(23.7%), 经补肾防治后 8 例恢复正常; E_a -花环形成率小于正常者 11 例(28.9%), 防治后 9 例恢复正常。

表 8 补肾治疗前后 E_t 与 E_a -花环
形成率(%)的变化

试 验 项 目	例 数	治疗前 均 值	治疗后 均 值	治疗前后 均差±标准误	P 值
E_t -花环形成率(%)	9	54.10	64.10	10.00±2.81	<0.01
E_a -花环形成率(%)	11	25.82	35.64	9.82±2.26	<0.01

本院正常值: E_t -花环形成率为 $68.41 \pm 8.26\%$; E_a -花环形成率为 $38.14 \pm 7.59\%$

讨 论

近年来国内外逐渐重视开展对支气管哮喘的预防, 例如各种经皮脱敏疗法, 使机体逐渐产生对抗原的耐受, 以减少过敏反应。色甘酸钠的吸入以稳定肥大细胞膜, 干扰钙离子转入肥大细胞膜, 阻断抗原与肥大细胞的结合, 以防止介质的释放。这些方法对预防哮喘的发作具有一定的疗效, 但亦应指出, 在临床上如何通过提高病人的抗病适应能力以有效地预防哮喘的季节性复发, 是需要进一步探索的问题。

祖国医学早已重视哮喘的预防, 以发时治肺, 平时治肾的整体观念来调整阴阳, 改善体质, 以获得哮喘的远期疗效。多年来, 我们一直采用补肾, 调整阴阳的方法, 分 7 批对 223 例哮喘患者进行了防治, 每批病人疗效稳定, 显效以上者在 57.7~86.9% 之间; 而对照组 3 批共 90 例显效以上者仅 10.6~22.6%。经补肾防治后轻型哮喘患者表现为哮喘发作次数明显减少; 重型哮喘患者明显地表现为哮喘发作程度减轻、急症次数减少以及缺勤率降低。补肾防治后除能减轻哮喘发作外, 对患者的一般体质也显有改善, 如体力、食欲增进, 精神面色转佳, 对感冒的抵抗力加强以及对气候变化的适应性增加等。

通过反复实践来肯定补肾法疗效的同时, 我们对补肾法防治支气管哮喘的机理亦进行了一些研究。在“肾”本质的研究中, 最初对肾阳虚哮喘患者进行了尿 17 羟值的测定, 发现其值较正常人为低; 而肾阴虚哮喘患者尿 17 羟平均值虽在正常范围内, 但波动范围较大。后又发现占哮喘病例数较多的无肾虚患者, 其尿 17 羟值亦为低下, 所以初步认为哮喘患者有轻微的或潜在的肾上腺皮质功能低下。关于哮喘患者伴有肾上腺皮质功能的减退在文献中亦早有报告^(2,3), 为此, 我们对哮喘患者进行了下丘脑—垂体—肾上腺皮质功能的测定。从表 3 中可以看出, 哮喘肾阳虚组与无肾虚组其尿 17 羟值虽皆呈低下, 但两者对 ACTH 试验的结果却不一样, 哮喘肾阳虚组半数患者的 ACTH 试验呈延迟反应, 哮喘无肾虚组对 ACTH 试验呈正常反应, 而肾阴虚组亦呈正常反应。说明哮喘肾阳虚组垂体—肾上腺皮质功能已有了一定程度的紊乱, 而后两者仅表现为潜在性的功能紊乱。哮喘肾阳虚组部分患者血浆 ACTH 浓度低下和血浆皮质醇昼夜节律的异常表现, 进一步提示垂体和下丘脑功能亦可能有改变。出于对比, 对 5 例哮喘无肾虚患者作血浆皮质醇昼夜节律的测定, 均表现为正常节律。

Siegel 等⁽⁴⁾指出, 长期服用激素的哮喘患者, 下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统功能受压

抑,而在非激素依赖性哮喘患者中,其血浆皮质醇昼夜节律、甲吡酮试验及 ACTH 试验等测定并未见有异常。但文献上亦见到有不同的报道,如 Shapiro⁽⁵⁾ 等在对激素依赖性哮喘和非激素依赖性哮喘患者进行垂体和肾上腺皮质功能测定中,发现长期用激素的哮喘患者提示有较明显的垂体—肾上腺皮质功能低下,而非激素依赖性哮喘患者也有一定程度的垂体—肾上腺皮质功能的异常,部分患者对 ACTH 试验、甲吡酮试验也呈低下反应,认为与激素应用无关。如上所述,国外虽发现哮喘患者有内分泌方面的改变,但未能阐明其规律。

本文观察的哮喘肾阳虚、肾阴虚、无肾虚组皆为非激素依赖性哮喘,而且一般在不服用激素的情况下进行内分泌功能测定。我们在中医理论的启发下,通过对中医分型不同患者的下丘脑、垂体、肾上腺系统功能检查,认为哮喘患者即使无肾虚见证时,肾上腺皮质的代谢或分泌也已受到潜在的影响,而当发展至肾阳虚时,下丘脑—垂体—肾上腺皮质功能则已有不同程度、不同环节的改变。

在补肾法治疗3个月左右进行有关功能的复查,表现为尿17羟值治疗后显著提高;ACTH 试验呈延迟反应的9例肾阳虚患者和血浆ACTH 浓度低下者,治疗后均恢复了正常;长期服用激素的哮喘患者,经补肾治疗后,有50~70%病例⁽⁶⁾不但撤除了激素,而且ACTH 试验较快地恢复正常。以上皆说明补肾法能作用并调节下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统的功能,能提高受外源性激素抑制的垂体—肾上腺轴兴奋性,因而可能由此而获得哮喘的远期疗效,并防止其季节性复发。

过敏性哮喘是由第一型变态反应引起的,患者具有过敏性体质,与免疫球蛋白的发育不平衡有关。多数病人为IgE、少数病人是IgG₄增高⁽⁷⁾。儿童哮喘患者可见有IgM的增高和IgG降低^(8,9),其临床意义尚不清楚。据Ghazanshahi等报告⁽¹⁰⁾,哮喘患者有T和B玫瑰花环形成率绝对值的低下。Khan等认为T细胞的免疫功能低下与哮喘患者之常受病毒感染

而诱发有关⁽¹¹⁾。

本组38例哮喘患者中E_a-花环形成率低下者占28.9%,E_b-花环形成率低下者占23.7%,但与哮喘分型之间未见有明显的关系。经过补肾治疗2个月后,上述低值者绝大多数皆恢复至正常水平。并观察到IgG在治疗后亦在原正常范围内有所提高,而IgM也于偏高的水平有明显的下降,从而推测补肾法对免疫功能有一定的调节作用。我们在同年用益气温肾法防治呼吸道易感者⁽¹²⁾和慢性气管炎⁽¹³⁾中亦观察到有类似的现象,因而初步认为补肾法在调节不平衡的免疫功能中可能是有作用的。

现代医学认为机体免疫稳定功能是神经系统在起调节作用,并通过垂体—肾上腺皮质系统来维持相对稳定,由于补肾法可明显作用于下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统,故推断可能通过提高神经内分泌的兴奋性,从而调节非特异性免疫功能,发挥“肾”的抗病适应作用。

参 考 文 献

- (1) 沈自尹等:中华内科杂志 13(12):1029, 1965。
- (2) Lemon HM, et al: J Allergy 29:384, 1958。
- (3) Venning EH, et al: Proc Ind clinical ACTH Conference, Vol 2, p 49, Blackeston New York. 1951。
- (4) Siegel S, et al: New Eng J Med 300(17):986, 1979。
- (5) Shapiro GG, et al: Annals of Allergy 38:237, 1977。
- (6) 沈自尹等:中华内科杂志 14(1):24, 1966。
- (7) Bryant DH, et al: J Allergy clin Immunol 56: 417, 1975。
- (8) Berger W, et al: Annals of Allergy 41(2):67, 1978。
- (9) Lin MS, et al: The Journal of pediatric 91 (2):222, 1977。
- (10) Ghazanshahi S, et al: Annals of Allergy 36(324), 1976。
- (11) Khan A, et al: Annals of Allergy 43(69), 1979。
- (12) 张清波等:未发表资料。
- (13) 沈自尹等:未发表资料。

征 稿 小 启 事

本刊根据广大读者的要求,拟在“中医教学”栏内征集“怎样写好中医论文”的稿件,以便适应在职青年中医的晋升考核和在校中医大学生及研究生撰写毕业论文的需要。欢迎踊跃投稿!