

蟾酥水溶性总成分对肺结核病人 免疫功能的影响

江苏省盱眙制药厂科研组 许长照*

蟾酥水溶性总成分注射液对肺结核治疗的疗效较好,但根据苏州医学院微生物教研组及江苏皮肤病防治研究所的实验报告,此品在体外对结核杆菌的抑菌作用不明显^(1~4)。为此,我们于1978年5~11月在江苏省镇江地区用本厂制备的蟾酥水溶性总成分注射液治疗肺结核的临床观察对象中,随机选择部分病例作临床免疫实验,以探讨其疗效机制。

材料与方法

一、对象:正常人为健康的医院工作人员、农场职工及血库化验合格的献血员。病人为江苏丹徒县江心、上党两公社的肺结核患者24例,其中男17例,女7例,年龄为16~70岁。所选患者治疗前均作详细病史记录,体格检查,X线胸片、痰菌(集菌法及金胺荧光染色法)、血沉、血、尿常规及肝功能检查。临床分型、诊断与疗效(包括痰菌阴转)标准系根据1978年5月全国结核病防治工作会议修订的《关于中草药治疗肺结核观察的意见》规定。所选的病例中浸润型肺结核23例,支气管淋巴结核1例,病程自半年~20年;初治者5例,复治者19例;有合并症者4例(慢性支气管炎3例,支气管扩张1例);病灶类型以增殖为主者共15例,混合型6例,渗出型2例,干酪型1例。治疗者均单用本品,每日40毫克,分2次肌肉注射,不加任何其它抗结核药物,病员生活条件及劳动情况与治疗前基本相同,并由医师每半月随访一次。

二、方法和步骤:测定项目为迟发型超敏反应双链酶皮肤试验,淋巴细胞转化试验,玫瑰花结形成试验及巨噬细胞活力和免疫球蛋白IgG、IgM测定。

1. 迟发型超敏反应皮肤试验:用双链酶(SK-SD)作皮试。SK-SD由苏州市第一制药厂出品。参照苏州医学院血液病研究室⁽⁶⁾及上海第一医学院微生物教研组的方法⁽⁶⁾。

2. 淋巴细胞转化试验:参照南京医学院微生物学教研组及江苏省肿瘤防治研究所免疫组的方法^(7,8)。

3. 玫瑰花结形成试验:参考上海第一医学院⁽⁹⁾及南京医学院微生物教研组的方法⁽⁷⁾。

4. 巨噬细胞活力测定:采用中国医学科学院肿瘤防治研究所介绍的方法⁽¹⁰⁾,并参照新疆医学院组胚教研组的报告⁽¹¹⁾,略加修改。每个样本观察记录100~200个巨噬细胞。计算巨噬细胞吞噬率、吞噬指数和消化率三个指标。吞噬率为每100个巨噬细胞中吞有鸡红细胞的巨噬细胞数,吞噬指数为平均每个巨噬细胞吞噬鸡红细胞数,消化率为每100个巨噬细胞中吞有重度消化及完全消化之鸡红细胞的巨噬细胞数。吞噬情况分为四级:未消化(鸡红细胞体或核大小、染色均未变);轻度消化(鸡红细胞浆呈浅黄绿色、核固缩呈紫蓝色);重度消化(鸡红细胞浆淡染、核呈浅灰黄色);完全消化(只见似鸡红细胞大小的空泡,边缘整齐,核隐约可见或可见绿色点状色素残体)。

5. 免疫球蛋白IgG、IgM含量测定:采用单向免疫扩散定量法,南京医学院附属医院中心实验室免疫组协助完成。所用抗血清及参考血清均由上海生物制品研究所提供。

结 果

一、临床疗效:24例肺结核患者,按前述

* 现在南京中医学院病理教研组工作

疗效标准判定为痊愈3例,显效1例,好转13例,有效率70.8%。治疗前痰菌阳性17例中9例阴转,阴转率53%。

二、双链酶(SK-SD)皮试:共测正常组40例,20~55岁,男18例,女22例,全部阳性,最低值10毫米,最高值39.5毫米,平均为 27.25 ± 1.02 毫米(均值 $\pm$ 标准误,下同)。患者治疗前测20例,平均为 15.35 ± 1.18 毫米,与正常组比较,有非常显著差异($P < 0.001$),说明肺结核患者细胞免疫指标之SK-SD皮试低于正常。治疗后20例患者为 27.55 ± 2.31 毫米,与正常组相近($P > 0.05$),说明患者经治疗后SK-SD皮试恢复正常。20例患者自身对照,治疗后比治疗前提高 12.20 ± 0.203 毫米,提高非常显著($P < 0.001$)。

三、淋巴细胞转化试验:正常组测33例,男29例,女4例,年龄20~57岁。转化率平均为 $70.14 \pm 1.03\%$ (58~81%)。患者治疗前测20例,平均为 $54.45 \pm 1.31\%$,比正常组低,有显著差异($P < 0.001$)。治疗后测定了16例,平均为 $66.70 \pm 0.76\%$,虽仍低于正常值,与正常值比较存有显著差异($P < 0.05$),但相当一部分患者转化率已提高到正常范围。该16例治疗前后自身对照,治疗后比治疗前提高 $12.26 \pm 1.55\%$,提高非常显著($P < 0.001$)。

四、玫瑰花结形成试验:正常组测65例,男42例,女23例,年龄20~50岁。玫瑰花结形成率平均为 $62.28 \pm 0.95\%$ (49~79%)。患者治疗前测定19例,平均 $54.31 \pm 1.97\%$,比正常组低,有非常显著差异($P < 0.001$)。治疗后测定了17例,平均为 $62.53 \pm 1.30\%$,与正常组比,无显著差异($P > 0.05$)。17例治疗前后自身对照,治疗后比治疗前提高 $7.95 \pm 2.14\%$,提高非常显著($P < 0.01$)。

五、巨噬细胞活力测定:正常组测21例,男16例,女5例,年龄24~55岁,吞噬率、吞噬指数及消化率分别平均为 $64.43 \pm 1.55\%$ (46~72%)、 1.28 ± 0.026 (0.96~1.43)、 $21.81 \pm 1.36\%$ (8~30%)。患者治疗前测定19例,吞

噬率、指数及消化率分别为 $55.94 \pm 0.55\%$ 、 0.91 ± 0.064 、 $7.89 \pm 1.11\%$,均比正常组低,有非常显著差异(P 均 < 0.001)。治疗后测16例,分别平均为 $65.43 \pm 0.96\%$ 、 1.28 ± 0.06 、 $20.44 \pm 1.67\%$,与正常组比均无显著差异(P 均 > 0.05)。16例自身对照,治疗后分别提高 $10.0 \pm 2.28\%$ 、 0.40 ± 0.04 、 $12.56 \pm 1.76\%$,差异非常显著(P 值均 < 0.001)。

六、IgG、IgM含量测定:正常组100例,年龄35~45岁,IgG平均为 1146 ± 32.70 毫克%,IgM为 131.80 ± 6.11 毫克%。治疗前23例患者测定了IgG,平均为 1956 ± 106 毫克%,比正常组高,有非常显著差异($P < 0.001$);21例患者测定了IgM,平均为 152.70 ± 13.60 毫克%,与正常组比无显著差异($P > 0.05$)。治疗后IgG及IgM均测定16例,分别平均为 1680 ± 103.50 毫克%及 146.80 ± 14.50 毫克%,前者仍比正常组高,有非常显著差异($P < 0.001$),后者与正常组比无显著差异($P > 0.05$)。15例治疗前后IgG测定结果比较,治疗后降低 117 ± 93.39 毫克%,降低不显著($P > 0.05$)。14例IgM测定结果比较,治疗后降低 9.21 ± 21.35 毫克%,差异亦不显著($P > 0.05$)。

讨 论

细胞内寄生的病原体如结核杆菌、许多真菌和某些病毒以及疟原虫、血吸虫等寄生虫感染的免疫都以细胞免疫为主,抗体的作用不大^[12]。

国外报道肺结核患者T淋巴细胞减少,B淋巴细胞增加;病情好转的各型病例,T淋巴细胞增加;恶化病例则T淋巴细胞减少,B淋巴细胞增加^[13,14]。在本次临床实验中,绝大部分肺结核患者在治疗前各项细胞免疫指标明显低于正常,经蟾酥水溶性总成分治疗后,免疫水平明显提高。而患者的体液免疫IgG在治疗前、治疗后的平均值都明显地比正常人高,治疗前后自身对照无明显变化;IgM在治疗前、治疗后的平均值与正常人比无显著差

别, 治疗前后自身对照亦无显著差异。因此体液免疫(免疫球蛋白)变化似和病情好转无明显关系。

在结核病的细胞免疫中巨噬细胞的抗感染作用尤为突出, 这种抗感染力与不同种系动物的巨噬细胞消化力有关。如家兔的巨噬细胞对结核杆菌能吞噬和消化, 故对结核感染有天然免疫力; 豚鼠则只能吞噬而不能消化, 故结核杆菌可在其巨噬细胞内繁殖, 甚至播散。至于消化力的强弱主要视巨噬细胞内溶酶体数及其中几十种酶含量的多少来决定^(15~19)。

对人类而言, 结核杆菌由呼吸道到达肺泡, 在一般情况下也是难以消灭的, 因为结核杆菌体含有脂质, 它能保护菌体不易被巨噬细胞消化, 所以只有充分和完全地激活巨噬细胞, 促使其吞噬和消化力的加强, 才能抵抗和消灭结核杆菌。否则, 巨噬细胞吞噬结核杆菌后, 巨噬细胞反成为结核杆菌的隐蔽场所, 以逃避机体其它防御机制对它的作用, 并使抗菌素等抗结核药物难以达到抑菌的目的, 这就是结核病为什么常常变为慢性感染和难治的道理。这也说明了巨噬细胞吞噬后如不能消化是起不到细胞免疫作用的。激活后的巨噬细胞内溶酶体及线粒体大量增加, 甚至可高达几十倍, 其中水解酶的含量及相应的消化力也必然提高。为此, 本实验中设置巨噬细胞消化率的观察是十分必要的。

巨噬细胞激活问题, 它需要T淋巴细胞先被激活, 释放出对前者有作用的各种淋巴因子, 此外也需要体液因素(补体系统特别C₃、抗体等)参加, 也受体内外各种因素的影响。实验证明, 不少物质是加强巨噬细胞活力的激活剂(除淋巴因子外, 有卡介苗、短小棒状杆菌、左旋咪唑等), 也有一些物质是其抑制剂(如矽化合物等)⁽¹⁷⁾。目前药物治疗中以激发人体自卫机制(包括巨噬细胞)的研究, 国内外进展甚速。蟾酥水溶性总成分并无抑菌作用, 但在本次实验中发现有提高细胞免疫作用, 尤为明显的是对巨噬细胞提高消化率的作用。因此, 我们考虑肺结核患者的治疗效果和痰菌阴

转可能与其激发T淋巴细胞转化、增殖并产生特异性淋巴因子, 这些淋巴因子又增强巨噬细胞的吞噬消化功能有关。同时也提示治疗肺结核不能只重视结核杆菌本身的杀灭, 也要重视机体的细胞免疫的调节。

这项工作是不够的。临床实验病例不多, 应作的其它免疫试验(如IgA测定、活性玫瑰花结试验、补体C₃测定等), 以及是否还有干扰素诱生剂的作用都未进行。如能将蟾酥水溶性的有效成分分离出来, 作免疫药理学及分子生物学研究, 将更有意义。

小 结

一、本文通过临床实验说明了蟾酥水溶性总成分注射液对细胞免疫(SK-SD皮试、巨噬细胞活力测定、玫瑰花结试验、淋巴细胞转化)均有程度不等的提高, 特别对巨噬细胞消化率提高很有意义。免疫球蛋白IgG、IgM测定无明显规律性。

二、此注射液抗结核机制似与通过细胞免疫调节有关。

三、提示对细胞免疫低的肺结核患者, 除用抑菌作用强的药物治疗外, 还可考虑用提高机体细胞免疫的中草药或其它药物。

四、对蟾酥水溶性总成分的单体分离及其免疫药理学和分子生物学的研究, 有重要意义, 这项工作尚待进行。

本文承南京医学院微生物教研组倪斌副教授指导, 谨致谢意。

参 考 文 献

- (1) 江苏省江苏医院等: 中草药通讯(3):29, 1978。
- (2) 许长照、张瑜瑶: 江苏中医杂志(3):19, 1980。
- (3) 镇江地区蟾酥治疗肺结核协作组: 蟾酥水溶性总成分注射液治疗肺结核41例疗效及免疫观察。内部资料, 1979。
- (4) 江苏省盱眙县蟾酥科研协作组: 蟾酥水溶性总成分的实验研究。内部资料, 1979。
- (5) 苏州医学院血液病研究室: 白血病免疫研究。内部资料, 1975。
- (6) 上海第一医学院微生物教研组: 医学情况交流(副刊) 31~45页, 1975。
- (7) 南京医学院微生物教研组: 免疫学实验。内部资料,

(下转第8页)

出现谵语、神昏、惊厥、癰疽等症状。有的毒证如食物和药物中毒，还有明显的病因或发病经过，若仔细询问，每可弄清病因，作为临证参考。

三、辨“毒”的意义

了解毒的概念、特点，其临床意义在于辨热毒的发病部位，区分毒证的深浅轻重，辨别六淫与毒的因果关系，以指导解毒法的应用。

一般说来，卫分热毒证，必须辨毒由何邪所化，兼夹何邪而致者。常见病证有风毒壅卫，热毒壅卫，暑毒壅卫，燥毒壅卫等。临床表现除见发热恶风之卫分证以及风、热、暑、燥邪的疾病症状外，还各有特点。如属风毒者多见皮肤红肿、发痒，或游走作痛，或泛发疱疹，或头面红肿，或咽喉肿痛等症，治宜疏风清热解毒，方如普济消毒饮之类。属热毒者，多见热势较盛，咽喉疼痛，头痛烦躁等症，治宜清热解毒，方以银翘散或自拟清热解毒六味汤（柴胡、黄芩、葛根、生石膏、薄荷、菊花、连翘或银花）加减。属暑毒者则多见头胀疼痛，心烦胸闷，小便短赤，舌苔浊腻等症，治宜祛暑化湿，解毒疏表，以黄连新加香薷饮或雷丰祛暑解毒法加减。属燥毒者，则多见目赤、皴肿、咽痛干燥，声哑、耳鸣等症，治宜解毒润燥，轻宜清热，用翘荷汤加减。

气分热毒证，除要明辨温热邪毒或湿热邪毒外，还要辨明毒犯何脏何腑。诸如热毒壅肺，热毒阻肠，湿热邪毒壅遏中焦等。临床表现除有气分高热不恶寒及某脏腑功能失调的症状外，也有许多特点。如属热毒壅肺者，可见高热气促，咳嗽胸痛，痰中带血，烦躁甚或谵语等证，治宜清肺解毒，泄热化痰，方用麻杏石甘汤重加鱼腥草、连翘、黄芩、丹参、大黄等。属热毒阻肠

者，可见高热如焚，烦躁谵语，甚或动风惊厥，舌苔焦黄起刺等症，治宜通下解毒，方用承气类方加减。属湿热壅遏中焦者，可见高热腹胀，胸痞脘闷，神识时清时昧，小便不利，肌肤发黄等，治宜解毒化浊，清热利湿，方用甘露消毒丹加减。

营血分毒证，多数危重，因毒入营血，搏血为瘀，瘀毒相结，灼营耗阴，侵心犯脑，迫血损络，诸证丛生。其临床表现，除有营血分症状外，属热毒入营者，可见身热烦躁，斑疹隐隐，甚或谵语惊厥等，治宜凉营透热，解毒化瘀。属毒犯心脑者，可见神昏谵语，或昏愤不语，舌蹇肢厥等症，治宜清心（脑）解毒，化瘀开窍，方以牛黄丸、犀珀至宝丹等化裁。属邪毒迫血者，可见口鼻等诸窍出血、紫斑、神识昏愤等症，治宜凉血解毒化斑，方以犀角地黄汤化裁。

总之，由于温病的“毒证”多急骤危重，其辨证治疗也是相当复杂的。以上仅是例举了几种常见的证型。临床证治时，尚须根据温病学基本理论，辨清邪毒所犯卫气营血或三焦所属脏腑的病位，辨清毒由风、暑、湿、燥等何邪所化及其兼夹，从而强调解毒而兼及其它，方可提高临床疗效。另外，我们体会到毒多夹瘀，因而在应用解毒法的同时酌情配以活血化瘀药如丹参、赤芍等，疗效较为理想。

结 语

以上我们简谈了“毒”在温病病因中的涵义，热毒证的临床特点、辨“毒”的意义等问题，试图阐明“毒”在温病学中的概念、特点以及重要性等，为进而探讨“毒”的实质，研究清热解毒法在温热病中的应用规律作若干探讨。

（张文选 王景洪协助整理）

（上接第39页）

1974及1978。

- (8) 江苏省肿瘤防治研究所免疫组：几种恶性肿瘤病人免疫状态的初步分析。内部资料，1977。
- (9) 匡彦德等：上海医学(5):62, 1978。
- (10) 中国医学科学院肿瘤防治研究所等：中华医学杂志(4):229, 1976。
- (11) 新疆医学院组织胚胎教研组：肿瘤防治研究(3):1, 1976。
- (12) 上海第二医学院疾病学基础教研组：医学情况交流(副

刊)1~30页, 1975。

- (13) 池田俊部：结核53(3):223, 1978。
- (14) 坂本文比古等：结核53(3):222, 1978。
- (15) 孙逸平译：国外医学参考资料(儿科学分册)4:178, 1976。
- (16) 张友会等：肿瘤防治研究(3):48, 1978。
- (17) 中国医学科学院日坛医院：巨噬细胞系统及其在机体免疫中的作用。内部资料，1975。
- (18) 冯坚译：医学参考资料(1):3, 1977。
- (19) 朱松山译：医学参考资料(11):469, 1977。