

血清 IgE 检测在评价补肾法防治 支气管哮喘疗效中的应用

上海第一医学院华山医院脏象研究室 胡国让* 沈自尹 施赛珠 陈伟华
上海市静安区康定路地段医院 涂 灏 黄 杰

自 Johansson⁽¹⁾(1976) 首先报告哮喘患者的血清 IgE 水平以来, 血清 IgE 检测在支气管哮喘的免疫学研究中得到广泛应用。IgE 是引起 I 型变态反应的主要抗体。有文献报道, 30~70% 的吸入型哮喘患者血清 IgE 水平高于正常⁽²⁾, 并且在花粉季节有明显季节性升高。国内除周氏等⁽³⁾首次报告北京地区人群中血清 IgE 正常值外, 迄今国内尚未见到用血清 IgE 作疗效指标研究支气管哮喘的报道。

脏象研究室^(4,5)应用补肾法防治哮喘并进行内分泌与免疫机制的研究, 本文拟进一步以血清 IgE 为指标, 观察补肾法防治哮喘前后的变化, 并以小青龙汤作对照, 以探讨补肾法对哮喘 IgE 季节性升高的影响。

方 法

一、病例选择

所有患者均符合下列条件: ① 年龄在 16 周岁以上; ② 最近连续 3 年均有哮喘发作史, 且秋季必有发作者; ③ 无合并慢性肺部感染、严重肺气肿、肺心病、肝肾疾病、妊娠期、易地者, 无长期用肾上腺皮质激素或同时接受其他特殊治疗者; ④ 测试者无湿疹、血吸虫病等明显影响血清 IgE 水平的疾病。

温阳片组 41 例, 男 23 例, 女 18 例(男女比例为 1.28:1), 平均年龄 32 岁, 平均病程 20 年。小青龙汤组 18 例, 男 10 例, 女 8 例(男女比例为 1.25:1), 平均年龄 34 岁, 平均病程 20 年。发作程度两组均以重型居多, 每年发作所占季度多为二个季度(表 1)。两组哮

喘患者在平均年龄、性别、平均病程、发作程度等方面基本对等。

表 1 哮喘患者每年发作所占季度
和发作程度比较

组 别	总例数	每年发作所占季度				发作程度	
		1 季度	2 季度	3 季度	4 季度	轻型	重型
温阳片组	41	12 (29.3)	17 (41.5)	6 (14.6)	6 (14.6)	16 (39.0)	25 (61.0)
小青龙汤组	18	2 (11.1)	10 (55.6)	2 (11.1)	4 (22.3)	6 (33.3)	12 (66.7)

注: 表内数字为例数(%)

二、临床分型

根据病史调查表详细记录病史, 按吸入、感染和混合三型的临床特点分型。结果见表 2。本文选择 10 月份必有发作的哮喘患者, 观察其季节性防治效果, 故这些患者大部分为吸入型, 但也杂有感染型。

表 2 哮喘患者的临床分型比较

组 别	总例数	吸入型 例(%)	感染型 例(%)	混合型 例(%)
温阳片组	41	33(80.5)	3(7.3)	5(12.2)
小青龙汤组	18	10(55.6)	2(11.1)	6(33.3)

三、治疗方法

治疗组服用温阳片(脏象研究室自拟方, 主要成分为附片、生地、山药、仙灵脾、补骨脂等), 每日 3 次, 每次 5 片。少数患者服药后出现升火现象则酌减温阳片, 加适量滋阴片(脏象研究室自拟方, 主要成分为生熟地、黄

* 1978 级研究生

精、天冬、丹皮等)同服。对照组用小青龙汤制成的冲剂冲服。防治时间从8月初开始,于10月底止并考核疗效。服药少于1个半月者不列入统计。

服药期间,两组患者若有发作均可加用氯茶碱、复方氯喘片、复方丁氨酚糖浆、舒喘灵气雾剂等支气管扩张剂以控制症状;若有发热咯黄脓痰等则暂时停服温阳片或小青龙汤冲剂,短期改用抗感染等对症治疗。

四、疗效考核标准

根据统一的疗效考核标准(见文后注)考核疗效。考核时均经2人以上同时审定。防治期间由于中途停药、并用其他特殊治疗,或其他合并疾病无法考核者,均列为失访患者。温阳片组49例,失访8例;小青龙汤组23例,失访5例。此两组失访患者比例相近,不影响疗效分析。

五、血清IgE测定

采用放射性单扩散法(二步法),主要实验材料和制剂包括兔抗马IgG(第二抗体)、同位素(^{125}I 或 ^{131}I)标记第二抗体、马抗人IgE血清、IgE标准品等,其中除马抗人IgE血清和IgE标准品由北京生物制品研究所提供外,其余均自行制备。按已报道方法^[3,6]进行测定。

结 果

一、临床疗效

1. 温阳片组与小青龙汤组的疗效比较:

表3显示,温阳片组总有效率90.2%(37/41例),显效(显著进步以上,下同)率63.4%(26/41例);小青龙汤组总有效率38.9%(7/18例),显效率22.2%(4/18例)。两组相比差异有极显著意义(均为 $P<0.01$)。

2. 分型与疗效的关系:表3显示,温阳片组吸入型总有效率93.9%(31/33例),显效率66.7%(22/33例);小青龙汤组吸入型总有效率为40%(4/10例),显效率为10%(1/10例)。统计结果表明,在吸入型中,温阳片的疗效明显优于小青龙汤(均为 $P<0.01$)。在温阳片组中,初步显示补肾法对吸入型的疗

效优于感染型,但由于感染型例数较少,尚需作进一步观察。

表3 温阳片组与小青龙汤组的疗效比较

临 床 疗 效	温 阳 片 组				小 青 龙 汤 组			
	总例数	吸入型	感染型	混合型	总例数	吸入型	感染型	混合型
极显著进步	14	12	0	2	1	0	1	0
显著进步	12	10	0	2	3	1	0	2
进 步	11	9	1	1	3	3	0	0
无 效	4	2	2	0	11	6	1	4
合 计	41	33	3	5	18	10	2	6

二、血清IgE测定结果

1. 各组血清IgE的测定值,本文正常对照组27例的血清IgE几何均值为44.08国际单位/毫升。温阳片组41例中,防治前后测定资料齐全者31例,其在7月份、10月份和11月份的血清IgE值分别为88.80(25~311)(几何均值 ± 1 个对数标准差所得范围,下同)、94.64(27~327)和91.68(25~342)国际单位/毫升。小青龙汤组18例中,防治前后测定资料齐全者14例,其在7月份、10月份和11月份的血清IgE值分别为66.12(24~182)、87.18(28~267)和92.60(30~281)国际单位/毫升。

2. 温阳片和小青龙汤对血清IgE的影响:Orgel^[7]等主张以非参数统计法观察血清IgE的变化。本文采用非参数统计法中的秩和检验(Wilcoxon法和Wilcoxon, Mann and Whitney法)作自身配对比较和组间比较。分别对温阳片组和小青龙汤组的血清IgE值作如下比较:

(1) 温阳片和小青龙汤组的血清IgE基数值(7月份)比较,结果两组基数值之间无明显差异($P>0.05$),说明两组血清IgE可进行比较。

(2) 小青龙汤组发病季节(10月份)中的血清IgE水平与防治前(7月份)作自身比较,结果10月份的血清IgE水平较7月份有显著性升高($P<0.05$),亦即小青龙汤未能抑制血清IgE的季节性升高。至11月份部分患者血清

IgE 水平又有所下降, 与7月份比较已无显著差异($P>0.05$), 显示小青龙汤组的血清 IgE 呈季节性升高。

(3) 温阳片组发病季节(10月份)的血清 IgE 水平与防治前(7月份)作自身比较, 结果 $P>0.05$ 。防治后(11月份)的血清 IgE 水平与防治前(7月份)相比, 仍无显著性差异($P>0.05$)。显示整个防治周期中, 温阳片组的血清 IgE 水平变动不大, 提示温阳片组通过补肾法防治, 抑制了血清 IgE 的季节性升高。

3. 血清 IgE 的季节性改变与临床疗效的关系:

(1) 温阳片组血清 IgE 未有明显季节性升高, 而疗效显著高于小青龙汤组, 表明温阳片抑制血清 IgE 季节性升高的作用与临床疗效相吻合。

(2) 1980年 Heinz⁽⁸⁾推荐在观察哮喘患者的血清 IgE 变化时, 以正常人 IgE 水平的几何均数加1个标准差作为正常范围。参照 Heinz 氏意见, 本文27例正常人血清 IgE 水平的高限为70国际单位/毫升。温阳片组中血清 IgE 水平超过此高限的有18例。由于高血清 IgE 的哮喘患者易见有血清 IgE 的季节性升高, 故进一步将此18例作比较。按血清 IgE 在发病季节中升高大于1个标准差的称为有明显季节性升高者, 否则称为无明显季节性升高者。此18例高血清 IgE 者的疗效与血清 IgE 的季节性升高的关系见表4。

表4 温阳片组高血清 IgE 者其血清 IgE 水平的季节性变化与疗效的关系

组别	总例数	显效以上	进步以下	P 值
IgE 呈明显季节性升高者	8	2 (25.0%)	6 (75.0%)	<0.05
IgE 无明显季节性升高者	10	8 (80.0%)	2 (20.0%)	

从表4中可以看出, 在发病季节中血清 IgE 出现明显季节性升高者疗效较差, 无明显季节性升高者疗效较好, 两组比较 $P<0.05$, 差异有显著性。此结果同样表明, 补肾法的疗效与抑制血清 IgE 的季节性升高有关, 补肾法

可能具有某种抑制血清 IgE 季节性升高的作用。

(3) 按上述标准, 温阳片组高血清 IgE 者18例中, 血清 IgE 无明显季节性升高者10例, 有明显季节性升高者8例; 小青龙汤组高血清 IgE 者10例中, 血清 IgE 无明显季节性升高者仅1例, 余9例均有明显季节性升高(表5)。两组比较有显著性差异($P<0.05$)。进一步表明温阳片可能有部分抑制血清 IgE 季节性升高的作用。

表5 温阳片组与小青龙汤组中高血清 IgE 者的季节性变化比较

组别	总例数	呈明显季节性升高者	无明显季节性升高者	P 值
温阳片组	18	8 (44.4%)	10 (55.6%)	<0.05
小青龙汤组	10	9 (90.0%)	1 (10.0%)	

温阳片组中虽多数患者的血清 IgE 季节性升高受到抑制, 但仍有少数患者有明显季节性升高。其原因有待进一步研究。

(4) 进一步比较温阳片组中高血清 IgE 者与正常血清 IgE 者的疗效, 结果见表6。两组的显效率相接近($P>0.05$), 提示补肾法的疗效与血清 IgE 值的正常与否无明显关系。由此推测补肾中药对哮喘的疗效可能不只是有抑制血清 IgE 的季节性升高的作用, 还可能包括对 IgE 以外的其他因素的调节作用。

表6 温阳片组血清 IgE 水平与疗效的比较

组别	例数	显效以上	进步以下	P 值
高血清 IgE 组	18	10 (55.6%)	8 (44.4%)	>0.05
正常血清 IgE 组	13	8 (61.5%)	5 (38.5%)	

讨 论

一、血清 IgE 有多种测定方法, 常用的有放射免疫吸附试验(RIST), 双抗体放射免疫分析法(RIA), 纸片放射免疫吸附试验(PRIST), 放射免疫扩散法(RID)^(9,10)及酶联免疫吸附试验(ELISA)⁽¹¹⁾等。在这些方法中 RIA、ELISA 等方法国内尚待建立。本文所用放射免疫单扩

散法,虽然灵敏度较低,但方法稳定可靠。周氏^(3,12)报告本法灵敏度可达15国际单位/毫升。这一灵敏度可用于正常人的血清IgE测定,更可用于哮喘患者。

本文每批测定时除了均作标准曲线,每板均带标准孔外,为减少测定的批间和板间误差,将同一患者前、中、后三次血清加在同一块免疫板上作测定,以增加自身对照的可比性和结果的可靠性。测量沉淀环直径用一种自制的专用标尺⁽¹²⁾,精度可达0.1毫米。

不同作者报告的血清IgE正常值相差甚大,可从21.2~1500国际单位/毫升不等^(3,10,13)。中国医学科学院基础医学研究所⁽³⁾和解放军59175部队⁽¹⁴⁾曾报告北京地区的血清IgE正常值,分别为255.4和114国际单位/毫升,两者相差亦较大。本文37例正常人的血清IgE几何均值为44.08国际单位/毫升。虽然南方(长江以南)地区的血清IgE正常值还未见报告,但本文正常人例数较少,不能以此代表上海地区的正常值。血清IgE正常值差异的原因,部分是由于测定方法不同和标准品由不同单位标定所致,也可能与选择正常对象的严格程度不一致有关⁽¹⁶⁾。IgE正常值既无法统一,重要的应是各实验室通过对观察对象的组间或自身对比中获得结果。

二、七十年代初期Johansson^(16~18)等首先报告过敏患者血清IgE有季节性升高现象,以后Yunginger等^(19~21)都证实了这一现象。他们发现未经脱敏治疗的野草过敏患者,7月份以后血清IgE开始升高,10月份为高峰,但这种升高并不持久,10月份以后便逐渐下降到相当于7月份的水平。而在正常人中,性别、年龄、采样月份均不影响血清IgE水平⁽²²⁾。国内吸入型哮喘的过敏原在北京地区主要是蒿属花粉⁽²³⁾。上海地区主要是蓖麻花粉⁽²⁴⁾。本文所选择的哮喘患者都是每年国庆节前后必有发作者,推测可能大多有花粉过敏。本文小青龙汤组血清IgE呈明显的季节性升高,与国外报告未治疗者血清IgE季节性变化规律相符合。而补肾(温阳片)防治期间血清IgE的季节性升

高受到部分抑制,这一现象与国外报道^(25~27)的脱敏治疗期间血清IgE显著升高显然是不同的作用机制。脱敏治疗期间可促使IgE升高,同时也激发IgG(形成封闭抗体)数十倍的更高增长。此封闭抗体与IgE竞争过敏原,以阻止过敏原刺激IgE B细胞继续产生IgE,也阻止过敏原与肥大细胞上的IgE结合,使升高的IgE并不发挥作用。本文则显示补肾法之取得疗效与治疗期间抑制IgE的季节性升高有密切联系。

三、IgE是临床速发型变态反应的主要抗体。现已知道,IgE的产生是一个高度的T细胞依赖过程⁽²⁸⁾,机体对抗原刺激产生正常水平的IgE需要辅助性T细胞和抑制性T细胞活性的精密平衡。有的学者^(29~31)提出哮喘患者血清IgE增高可能与T抑制细胞的功能缺陷有关。1965年脏象研究室⁽³²⁾曾在动物实验中发现补肾中药有引起大鼠胸腺萎缩的作用,而这种作用必须有肾上腺存在。如果切除肾上腺,这种作用就消失。现代免疫学已证明,胸腺是T细胞成熟的器官。胸腺的皮质内产生淋巴细胞,髓质的上皮细胞分泌胸腺激素,诱发胸腺内淋巴细胞成熟和控制胸腺外周淋巴细胞的分化。这些结果提示,补肾中药可能在肾上腺—胸腺—T细胞—IgE之间有某种作用。

四、众所周知,哮喘并非一出生就发病,多数是在幼儿、青少年或成年后才发病。说明哮喘发病的免疫学因素至少是机体免疫功能异常和环境致病因子共同作用的结果,而免疫调控异常可能在哮喘的免疫机制中起着主导作用。因而针对这种免疫调控异常而建立的治疗方法,也就可能较之一般的支气管扩张药物更具有防治的意义和持久的疗效。

此外,在吸入型哮喘患者中,并非都有血清IgE增高。Parish⁽³³⁾发现一些速发型变态反应与IgG型抗体有关,并称之为“短周期过敏性IgG抗体”。Bryant⁽³⁴⁾发现这种IgG型抗体与某些正常IgE的特异性哮喘有关。进一步研究⁽³⁵⁾认为,这种抗体在人类属于IgG₄亚类。本文发现IgE在正常值范围内的哮喘患者经补

肾法治疗后也同样有效,说明补肾法除对血清IgE的季节性升高有调控作用外,对IgE以外的其他环节(例如调节IgG₄或降低支气管的高敏性等)可能也有作用。

补肾中药究竟怎样发挥这种多环节的作用?联系“肾”的研究中发现补肾中药能明显地作用于下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统^(36,37),故可设想补肾法可能是通过内分泌激素而对IgE的有关调控环节发挥作用。

小 结

一、本文以温阳片防治哮喘的季节性发作,并以小青龙汤冲剂作对照,结果温阳片组的临床疗效明显优于小青龙汤组。

二、以血清IgE为指标观察了温阳片组和小青龙汤组哮喘患者血清IgE的季节性变化,结果发现小青龙汤组血清IgE仍有明显季节性升高,而温阳片显示有抑制血清IgE季节性升高的作用。

三、温阳片组高血清IgE患者与正常血清IgE患者的疗效相接近,表明补肾法对IgE以外的其他因素亦有作用。联系脏象研究室以往对“肾”的研究结果,设想补肾中药可能通过下丘脑—垂体—肾上腺皮质系统而对免疫功能和其他功能发挥调节作用。

〔附〕 疗效考核的观察项目和疗效标准

1. 观察项目: (1) 发作程度: 胸闷气急,有哮喘声,但能平卧为Ⅰ级;不能平卧为Ⅱ级;一般止喘药不能制止,需急诊处理为Ⅲ级;哮喘呈持续状态,需急诊留察或住院治疗为Ⅳ级。(2) 发作次数: 好发季节内发作次数在3天以内为Ⅰ级;3~14天为Ⅱ级,15天~1月为Ⅲ级;1~2月为Ⅳ级;2月以上为Ⅴ级。(3) 发作时间: 每次发作持续30分钟左右为Ⅰ级,半天左右为Ⅱ级,持续1天或1天以上为Ⅲ级。(4) 用药情况: 每日用药(氨茶碱或其他非激素类平喘药)1~2片为Ⅰ级,3~4片为Ⅱ级,5~6片为Ⅲ级,需间断用激素为Ⅳ级。(5) 劳动力: 病假少于3天为Ⅰ级,3~15天为Ⅱ级,病假半月至2月为Ⅲ级。

2. 疗效标准: 将患者分为两类,发作程度Ⅰ、Ⅱ级者为轻症患者,Ⅲ、Ⅳ级者为重症患者。根据各项

观察项目的改善情况(以改善级数的累加数表示)评定疗效。(1) 基本控制: 在原有好发季节内连续随访3年未曾有发作者;(2) 极显著进步: 重症需改善8级以上,轻症需改善6级以上;(3) 显著进步: 重症需改善5~7级,轻症需改善3~5级;(4) 进步: 重症需改善2~4级,轻症需改善1~2级;(5) 无效: 重症改善不足2级,轻症改善不足1级。如原同期需短期服用激素,而用药当年未再服用激素者增加2级。

参 考 文 献

- (1) Johansson SGO: Lancet 2:951, 1967.
- (2) Pepys J and Davies RJ: In Asthma (Clark, TJH and Godfrey S Eds). p 145, Chapman and Hall, London, 1977.
- (3) 周彤等: 中华医学杂志 (11):681, 1979.
- (4) 沈自尹等: 中医杂志 22(5):21, 1981.
- (5) 沈自尹等: 中华内科杂志 (13):1029, 1965.
- (6) 周彤等: 人血清 IgE 的测定法——放射性单扩散法。免疫化学技术, 第 151 页, 科学出版社, 1980.
- (7) Orgel HA, et al: J Allergy Clin Immunol 56:296, 1975.
- (8) Heinz JW, et al: J Allergy Clin Immunol 66:305, 1980.
- (9) Gleich GJ, et al: J Allergy Clin Immunol 59:377, 1977.
- (10) Lynn Nye TG, et al: Clin Allergy 5:13, 1975.
- (11) 周彤等: 中华微生物学与免疫学杂志 (1):48, 1981.
- (12) 奚为宁等: 中华医学检验杂志 (3):192, 1980.
- (13) 林友华等: 医学研究通讯 (4):23, 1980.
- (14) 解放军 59175 部队慢支病因研究组: 慢支病人血清免疫球蛋白 E 水平的观察。内部资料, 1978.
- (15) Pepys J, et al: In Asthma (Clark JSH and Godfrey S Eds). p 144, Chapman and Hall, London, 1977.
- (16) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 36:219, 1969.
- (17) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 41:434, 1971.
- (18) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 41:452, 1971.
- (19) Yunginger JW, et al: J Allergy Clin Immunol 51:175, 1973.
- (20) Henderson LL, et al: J Allergy Clin Immunol 55:10, 1975.
- (21) Gleich GJ, et al: J Allergy Clin Immunol 57:203, 1976.
- (22) Thomas MR: J Allergy Clin Immunol 57:230, 1976.
- (23) 叶世泰等: 中华医学杂志 (49):313, 1963.
- (24) 汪敏刚等: 中华内科杂志 (13):1025, 1965.
- (25) Ishizaka T, et al: J Allergy Clin Immunol 51:79, 1973.
- (26) Gleich GJ, et al: J Allergy Clin Immunol 57:203, 1976.
- (27) Wahn U, et al: J Allergy Clin Immunol 65:413, 1980.
- (28) Tada T, et al: Prog Allergy 19:122, 1975.
- (29) Becker WG, et al: J Allergy Clin Immunol 61:177, 1978.
- (30) Gaha RS: J Allergy Clin Immunol 64:477, 1979.
- (31) Buckley DH, et al: Immunol Rev 41:288, 1978.
- (32) 姜春华等: 肾的研究。第 2 版, 第 154 页, 上海科技出版社, 1981.
- (33) Parish WE: Lancet 11:591, 1970.
- (34) Bryant DH, et al: British Medical J 4:589, 1973.
- (35) Stanworth DR, et al: Clinical Allergy 3:37, 1973.
- (36) 施赛珠等: 浙江中医杂志 (1):4, 1981.
- (37) 汪敏刚等: 中华内科杂志 (9):204, 1961.