

补肾法对支气管哮喘患者血清IgE和T细胞亚群水平的影响

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 陈剑秋 张玲娟 吴波水

补肾法防治支气管哮喘的季节性发作有肯定的临床疗效⁽¹⁾。在过去二十多年中,我们在临床上反复验证,从内分泌和免疫两方面作了较系统的观察,发现哮喘患者确有内分泌改变和免疫功能异常。经过补肾治疗,可使内分泌改变恢复正常,使某些异常的细胞免疫与体液免疫指标趋向平衡,因而认为补肾法在调整内分泌和免疫功能失调中可能是有作用的。

1980年我们在对59例支气管哮喘患者分组对比治疗中⁽²⁾,发现补肾法能明显抑制血清IgE的季节性升高,而对照的治标药小青龙汤冲剂则未能抑制这种升高。这一结果为补肾法防治支气管哮喘的作用机制提供了比较有特异性的免疫学证据。为了验证这一结果,并进一步探讨补肾法的免疫调节作用,1981年夏季我们另选择两组病例,观察补肾法对血清IgE的季节性改变和T细胞亚群($T\mu$ 、 $T\gamma$)的影响。兹将结果报告如下。

研究对象和方法

一、临床资料

选择呈明显季节性发作的哮喘患者96例(选择标准见前文⁽²⁾),分成治疗组和对照组。治疗组60例,男38例,女22例,平均年龄32岁,平均病程22年,其中吸入型45例,感染型2例,混合型13例;重型(指发作时经急诊处理或需住院者)37例,轻型23例。对照组36例,男21例,女15例,平均年龄29岁,平均病程21年,其中吸入型26例,感染型1例,混合型9例;重型14例,轻型22例。

两组患者在平均年龄、平均病程、性别比例等方面均基本对等。两组均以吸入型为主,治疗组且以重型为多。

二、治疗方法

治疗组服温阳片(本室自拟方,由上海中药一厂代制为浓缩浸膏片,主要成分为附片,生地,熟地,山药,仙灵脾,补骨脂,菟丝子等),每日3次,每次5片。对照组服小青龙汤制成的冲剂。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,均加用氨茶碱、复方氯喘片等治标以控制症状。疗效考核标准同前文⁽²⁾。

三、血清IgE测定

采用放射性单扩散法(二步法),方法及试剂均同前文⁽²⁾。

血清标本采集后-20℃保存,待治疗前后血清标本采齐后一批测定。测定时将同一患者治疗前后的血清标本加在同一块免疫板的相邻两孔测定,以除外批间误差和板间误差。

四、 $T\mu$ 、 $T\gamma$ 细胞测定

T细胞表面具有免疫球蛋白的Fc受体。根据受体种类,可将T细胞分为不同亚群,其中带有IgG Fc受体的称 $T\gamma$ 细胞,带有IgM Fc受体的称 $T\mu$ 细胞。本文以牛红细胞(OxRBC)和兔抗OxRBC的IgG或IgM抗体形成的复合物作为指示系统,与T细胞共同培养形成花环⁽³⁾。与OxRBC-IgG形成花环的称 $T\gamma$ 细胞,与OxRBC-IgM形成花环的称 $T\mu$ 细胞。取自5只牛的混合红细胞多次免疫家兔,免疫

后第二周采血主要含有 IgM 抗体, 1 个月后再采血主要含有 IgG 抗体。分离血清, 经饱和硫酸铵粗提后, 用 Sephadex G 200 柱层析分出 IgM 组分, 用 QAE-Sephadex G 50 柱层析分出 IgG 组分。经免疫电泳鉴定纯度, 与羊抗兔全血清仅出现一条沉淀线, 对 O_xRBC 的凝集效价为 1:64~1:128。安瓿分装, -20℃ 保存备用, 按参考文献方法^[3,4]测定。

五、统计学方法

血清 IgE 水平用几何均数表示, 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。T_μ、T_γ 水平用算术均数表示, 用 t 检验作组间比较。

结 果

一、临床疗效

补肾法防治支气管哮喘季节性复发的疗效, 历年来总有效率在 83~95.6% 之间, 显效率 (指显著进步以上百分率) 在 57.7~86.9% 之间^{〔1〕}。1980 年设立温阳片组与小青龙汤组作对照^{〔2〕}, 结果温阳片组总有效率 90.2%, 显效率 63.4%; 治标的小青龙汤组总有效率 38.9%, 显效率 22.2%。本文温阳片组患者 60 例, 总有效率 90.0%, 显效率 75.0%; 小青龙汤组患者 36 例, 总有效率 50%, 显效率 19.5%。以两组显效率相比, 差异有极显著意义 ($P < 0.001$)。结果表明, 两年的临床疗效可以重复 (表 1), 与历年的疗效亦相一致。

表 1 温阳片组与小青龙汤组防治哮喘疗效比较

疗 效	1980 年		1981 年	
	温阳片组 (41例)	小青龙汤组 (18例)	温阳片组 (60例)	小青龙汤组 (36例)
极显著进步	14(34.1)	1(5.5)	24(40.0)	1(2.8)
显著进步	12(29.3)	3(16.7)	21(35.0)	6(16.7)
进 步	11(26.8)	3(16.7)	9(15.0)	11(30.5)
无 效	4(9.8)	11(61.1)	6(10.0)	18(50.0)
显 效	26(63.4)*	4(22.2)	45(75.0)**	7(19.5)

注: 表中数字为例数(%), 表 3、表 4 同

*与小青龙汤组比较 $P < 0.01$

**与小青龙汤组比较 $P < 0.001$

二、血清 IgE 测定结果

1980 年我们根据哮喘患者血清 IgE 水平有季节性升高这一现象^{〔5~7〕}, 比较了温阳片和小青龙汤冲剂对血清 IgE 季节性改变的影响, 结果温阳片组未出现血清 IgE 的明显季节性升高, 小青龙汤组则显示明显季节性升高。1981 年的结果重复了上述结果。

1. 从表 2 中可看出, 7 月份时温阳片组和小青龙汤组血清 IgE 水平并无显著性差异, 但到 10 月份 (发病季节) 小青龙汤组出现明显季节性升高 ($P < 0.01$), 温阳片组则 10 月份水平与 7 月份水平接近 ($P > 0.05$), 未再出现明显季节性升高。若以每例患者治疗前后 (7 月份与 10 月份) 血清 IgE 水平的差数作比较, 亦明显显示小青龙汤组的差数较温阳片组者大 ($P < 0.01$)。

表 2 温阳片组与小青龙汤组血清 IgE 水平的比较

组 别	例数	7 月 份 (国际单位/毫升)	10 月 份 (国际单位/毫升)
温 阳 片 组	50	97.74 (37.39~255.44)	94.99 (36.38~248.02)
小青龙汤组	33	115.15 (41.26~299.63)	147.43* (53.20~408.59)

注: 表中括弧内数字为几何均值 ± 1 个对数标准差

* 与 7 月份的测定结果比较 $P < 0.01$

2. 进一步比较高血清 IgE 患者的血清 IgE 季节性升高现象, 两年共测定正常人 40 例, 血清 IgE 的几何均值为 42.88 国际单位/毫升, 以均值 ± 1 个标准差 (64 国际单位/毫升) 作为划分高血清 IgE 者的界线, 则温阳片组中高血清 IgE 者 32 例, 呈明显季节性升高 (血清 IgE 在发病季节中升高大于 1 个标准差) 者 4 例; 小青龙汤组中高血清 IgE 者 25 例, 呈明显季节性升高者 16 例, 两组比较有极显著差异 ($P < 0.001$)。表明经温阳片治疗后, 高血清 IgE 患者的血清 IgE 季节性升高现象明显较小青龙汤组为少 (表 3)。

3. 在疗效较好的温阳片组中分析疗效与血清 IgE 季节性升高现象的关系, 发现疗效较好者的血清 IgE 季节性升高现象较疗效差者为少 (表 4)。

表3 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	例数	血清 IgE 呈明显季节性升高	血清 IgE 无明显季节性升高	P 值
温阳片组	32	4(12.5)	28(87.5)	<0.001
小青龙汤组	25	16(64.0)	9(36.0)	

表4 温阳片组中血清 IgE 季节性变化与疗效的关系

组别	例数	血清 IgE 呈明显季节性升高	血清 IgE 无明显季节性升高	P 值
显效以上组	39	1(2.6)	38(97.4)	<0.05
进步以下组	11	3(27.3)	8(72.7)	

以上从不同角度进行的比较分析,均显示补肾法之发挥疗效,与抑制血清 IgE 的季节性升高有关。

三、 $T\mu$ 、 $T\gamma$ 细胞测定结果

本文测定了 20 名正常人和两组患者治疗后(10 月份)的 $T\mu$ 、 $T\gamma$ 细胞数。结果见表 5。

表5 温阳片组和小青龙汤组治疗后 $T\mu$ 、 $T\gamma$ 细胞数(%)比较

项目	正常组 (20例)	温阳片组 (19例)	小青龙汤组 (25例)
$T\mu$ 细胞	30.75±4.73	26.66±4.05*	22.32±3.81* ^{△△}
$T\gamma$ 细胞	12.73±1.84	11.42±2.63	9.48±3.01* [△]

注:表中数字为均值±标准差。*与正常组比 $P<0.01$
[△]与温阳片组比 $P<0.05$; ^{△△}与温阳片组比 $P<0.01$

表5示, $T\mu$ 细胞数以小青龙汤组为最低,与正常组比 $P<0.01$ (方差分析,下同),温阳片组虽低于正常组,但明显高于小青龙汤组($P<0.01$)。 $T\gamma$ 细胞数亦以小青龙汤组为最低,与正常组比, $P<0.01$,温阳片组与正常组相近,且明显高于小青龙汤组($P<0.05$)。这表明温阳片对 T 细胞亚群的数量有一定影响。

讨 论

支气管哮喘是 I 型变态反应的代表性疾病,其典型过程分致敏、发敏和效应三个阶

段。目前临床使用的支气管扩张剂主要是针对效应阶段。预防发作通常采用脱敏、菌苗、色苷酸钠和中药。由于哮喘的致敏原常具有多样性,且易发生交叉反应,这就给脱敏带来困难。脱敏过程中体内特异性封闭抗体滴度迅速升高,但停药后又迅速下降,因而影响脱敏疗法的远期疗效。菌苗疗法则是一种非特异性免疫疗法,主要适用于感染型和混合型哮喘。色苷酸钠可能是作用于肥大细胞膜而防止脱颗粒,并不能改变机体的致敏状态。因而目前对支气管哮喘的预防发作仍然缺乏满意的方法。

多年来我们采用补肾法防治哮喘的季节性发作,取得了较为满意的效果。补肾中药没有即时止喘的疗效,而是在发病季节前 2 个月开始服药,所谓“冬病夏治”,使患者在发病季节中发作减轻,而且还可看到体质增强,感冒减少,对气候的适应能力提高,不怕冷,甚至出现热象等,说明补肾疗法可能发挥了某种调节作用。本文的目的企图进一步阐明补肾中药在免疫调控方面的治愈机制。

IgE 是引起 I 型变态反应的主要抗体。七十年代初期, Johansson 等^(6~7)首先报告过敏患者的血清 IgE 有季节性升高现象。表明哮喘患者的季节性发作与 IgE 的季节性升高有关。既如此,补肾中药有效地减轻哮喘的季节性发作,是否与影响血清 IgE 的季节性升高有关?两年的结果表明,疗效较差的对照组患者出现明显的血清 IgE 季节性升高,而治疗组经补肾法治疗后,这种季节性升高现象受到明显抑制。说明补肾中药确能影响血清 IgE 的季节性升高。血清 IgE 的升高与接触变应原有关。补肾中药何以能使机体接触过敏原后不再出现明显的 IgE 合成增加?

自从 1971 年 Okumura 和 Tada⁽⁸⁾发现 IgE 的应答受 T 细胞的调节以来,对 IgE 的免疫调控研究引起了广泛的重视,对 T 细胞的亚群作了深入研究,建立了多种检测 T 细胞亚群的方法⁽⁹⁾,例如用不同类型的 E 花环可代表不同的 T 细胞亚群,用青年型类风湿关节炎病人的血清或抗人 T 细胞血清或苯碱可将 T 细胞分

为阳性反应和阴性反应两个群体,阳性反应的群体具有抑制功能,阴性反应的群体具有辅助功能。近年来用杂交瘤产生的单克隆抗体来检测T细胞亚群,但一般实验室不易做到。本文根据人类T细胞表面Ig-Fc受体来区分T细胞亚群的方法是一种较常用的方法,在T细胞亚群研究中可称为是一个有用的工具^(10,11)。国内朱氏等也认为用T细胞表面受体的方法在检测T细胞亚群方面虽有其局限性,但在国内仍有现实意义,对各种临床疾病进行系列测定,可为临床免疫学积累丰富的资料。

由于方法学不一以及选择正常人群的差异,T μ 、T γ 细胞的正常值在各实验室之间有显著差异。各家报告T μ 细胞的平均百分率在30.4~50.2%之间,T γ 细胞数则为5~26%⁽¹⁰⁾。本文20例健康人的T μ 细胞数为30.75 $\pm$ 4.73%,T γ 细胞数为12.73 $\pm$ 1.84%,尚在文献报告的正常范围之内。

大量资料证明⁽¹²⁾,T细胞对IgE合成的调节主要是抑制性T细胞的作用。例如,Becker和Buckley(1978)⁽¹³⁾将特异性(atopic)患者和正常人的外周血淋巴细胞作混合培养,结果导致患者淋巴细胞的IgE合成受到抑制,而对IgG和IgM的合成则无明显影响,因而提出特异性患者的IgE增高与抑制性T细胞缺陷有关。Moretta等(1977)⁽¹⁴⁾则证明T γ 细胞中含有抑制B细胞向浆细胞分化的T细胞群体。Jensen(1981)⁽¹⁴⁾选择35例IgE增高的特异性皮炎患者,其中部分患者伴有哮喘和鼻炎,测定其T细胞亚群的分布,结果发现特异性患者的T γ 细胞数量降低,并且ConA诱导的T淋巴细胞的抑制功能也降低。本文温阳片组的T γ 细胞数接近于正常组而明显高于小青龙汤组。这表明温阳片不但对哮喘患者血清IgE的季节性升高有抑制作用,而且对T γ 细胞数量也有一定影响。至于这种影响是否与提高抑制性T细胞的功能有关,尚待进一步研究。

至于我们测定的两组哮喘患者的T μ 细胞数均明显低于正常人,文献⁽¹⁵⁾报告氨茶碱和其他能够增高细胞内cAMP水平的药物可使

T μ 细胞数量下降,故可能与我们未要求两组哮喘患者在测定时停用氨茶碱等药物有关。

本文对两组哮喘患者仅作了治疗后的T μ 、T γ 细胞数测定,未能作治疗前后对比。尽管如此,仍可看到某种规律性,这些线索启示我们将进一步开展对抑制性T细胞功能的直接测定,为补肾法防治支气管哮喘作更为深入的细胞免疫方面的研究。

参 考 文 献

- (1) 沈自尹等:中医杂志(5):21,1981。
- (2) 胡国让等:中医杂志(5):23,1982。
- (3) 上海第一医学院微生物教研组:内部资料,1981。
- (4) 余瀛等:上海医学(8):1,1980。
- (5) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 36:219, 1969.
- (6) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 41:434, 1971.
- (7) Berg T & Johansson SGO: Int Arch Allergy Appl Immunol 41:452, 1971.
- (8) Okumura & Tada: J Immunol 107:1682, 1971.
- (9) 朱熊:上海医学(4):233,1982。
- (10) Hsich KH: Annals of Allergy 44:177, 1980.
- (11) Moretta L, et al: J Exp Med 146:184, 1977.
- (12) Katz DH: Immunological Rev 41:77, 1978.
- (13) Becker WG, et al: J Allergy Clin Immunol 61:177, 1978.
- (14) Jensen JR, et al: Clin Exp Immunol 45:118, 1981.
- (15) Gupta S, et al: Int Arch Allergy Appl Immunol 61:293, 1980.

消 痈 膏 治 疗 痈 肿 疮 疡

河北医学院第二医院中草药制剂室 燕福民

本膏原为“如意金黄散”方,由于散剂外用不便,我们特以凡士林为基质制成膏剂,使用方便,疗效甚好,现将组方用法介绍如下:

取大黄、黄柏、姜黄、白芷各30克,天南星、陈皮、苍术、厚朴、甘草各12克,天花粉60克。将以上药物在60~80℃下烘干,混合粉碎,过100~120目细罗。取凡士林1760克,置干净锅内加热溶化,待温,加入上述各药细粉,拌匀即成。冬季可加适量的甘油或液体石蜡。使用时直接外涂于患处或制成药纱条消毒备用。每隔1~3天换药一次。

凡痈肿疮疡初起,红肿热痛者,另烧伤、烫伤等症均可使用。