

临床研究

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.07.011

穴位贴敷诱发的接触性皮炎对支气管哮喘患者哮喘控制水平及血清 IFN- γ /IL-4 的影响王会^{1,2}, 王和生^{2*}, 刘兰英², 秦铎¹, 张聪², 刘成勇², 董杰², 操海玲^{1,2}, 彭博^{1,2}

(1. 南京中医药大学, 江苏省南京市汉中路 282 号, 210029; 2. 南京中医药大学附属医院)

摘要 目的 探讨穴位贴敷诱发的接触性皮炎对支气管哮喘患者哮喘控制水平的影响及可能作用机制。方法 选取 2016 年三伏天接受穴位贴敷治疗的支气管哮喘患者 41 例, 根据穴位贴敷治疗后是否出现接触性皮炎分为接触性皮炎组、无接触性皮炎组。观察患者治疗结束后 3 个月 (2016 年 11 月)、6 个月 (2017 年 2 月) 时及前 1 年同时期 (2015 年 11 月及 2016 年 2 月) 哮喘控制测试 (ACT) 评分, 并于治疗前后检测患者血清 γ 干扰素 (IFN- γ) 和白细胞介素 4 (IL-4) 含量, 计算 IFN- γ /IL-4。结果 与本组 2015 年 11 月比较, 两组患者 2016 年 11 月时 ACT 评分升高 ($P < 0.05$); 接触性皮炎组 2017 年 2 月 ACT 评分较本组 2016 年 2 月亦升高 ($P < 0.05$)。接触性皮炎组治疗后与治疗前比较, IL-4 含量下降 ($P < 0.05$), 而 IFN- γ 含量及 IFN- γ /IL-4 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。无接触性皮炎组治疗前后 IL-4、IFN- γ 含量及 IFN- γ /IL-4 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 穴位贴敷后出现接触性皮炎可提高支气管哮喘患者的哮喘控制水平, 优于无接触性皮炎者, 其机制可能与抑制炎症有关。

关键词 接触性皮炎; 穴位贴敷; 支气管哮喘; γ 干扰素; 白细胞介素 4

穴位贴敷疗法作为中医外治法的一种, 近年来因其在治疗支气管哮喘 (简称哮喘) 方面疗效显著而得到广泛推广。该疗法将刺激性药物贴敷在皮肤表面, 借助药物对穴位的刺激作用, 使其充血, 甚至起疱而达到治疗作用^[1]。我们前期研究证实, 穴位贴敷后贴敷局部常产生的瘙痒、红斑、丘疹甚至水疱等皮肤反应为接触性皮炎^[2], 且有接触性皮炎患者的疗效要优于无接触性皮炎患者^[3]。关于哮喘发作的机制, 研究认为与 Th1/Th2 免疫的失衡相关^[4]。通过检测 Th1、Th2 细胞的特征性细胞因子 γ 干扰素 (IFN- γ) 和白细胞介素 4 (IL-4) 可以了解 Th1 和 Th2 功能状态^[5]。研究表明, 穴位贴敷可通过影响血清中 IFN- γ 、IL-4 含量使 IFN- γ /IL-4 升高, 从而纠正 Th1/Th2 失衡^[6-7], 最终提高患者的哮喘控制水平。那么, 穴位贴敷诱发的接触性皮炎是否有助于血清 IFN- γ /IL-4 的提高, 使失衡的 Th1/Th2 向抑炎方向偏移, 进而影响控制哮

喘的疗效, 本研究将以此为切入点, 探讨穴位贴敷后诱发的接触性皮炎对哮喘控制水平及血清 IFN- γ /IL-4 的影响。

1 临床资料

1.1 一般资料

选取 2016 年三伏天于江苏省中医院针灸康复科门诊接受穴位贴敷治疗哮喘的患者 41 例, 根据贴敷结束后有无接触性皮炎, 分为接触性皮炎组 22 例和无接触性皮炎组 19 例。接触性皮炎组男 9 例, 女 13 例; 平均年龄 (46.9 ± 14.2) 岁; 哮喘病程 3 ~ 15 年, 平均病程 (7.41 ± 3.30) 年。无接触性皮炎组男 10 例, 女 9 例; 平均年龄 (46.3 ± 13.1) 岁; 哮喘病程 1 ~ 13 年, 平均病程 (6.68 ± 3.46) 年。

1.2 诊断标准

支气管哮喘诊断和分期标准参照 2008 年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南 (支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)》^[8]。

基金项目: 国家自然科学基金 (81674065); 江苏省中医药局科技项目 (YB2017026); 江苏省科技发展计划 (BE2017771)

* 通讯作者: wanghesheng2010@126.com

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准,并处于临床缓解期;年龄 14~75 岁;2 周内未服用肾上腺皮质激素,1 周内未服用抗组胺药或含有抗组胺药成分的感冒药及免疫调节剂;签署知情同意书。

1.4 排除标准

有严重的心、脑、肝、肾等器质性疾病者;有精神病史者;有糖尿病病史且血糖控制不佳者。

2 方法

2.1 治疗方法

两组患者依照江苏省中医院穴位贴敷治疗哮喘的取穴方案,取双侧定喘、肺俞、心俞、膈俞、肾俞共 10 个穴位。自初伏开始至末伏结束,每隔 5~7 天贴敷 1 次,共贴 8 次,一般贴敷 6~8h 即可自行除去,若局部灼热难忍,可提前除去。若贴敷局部出现水疱,可至门诊换药,待贴敷局部恢复后再继续完成贴敷治疗。贴敷药物制备:将白芥子、延胡索、牙皂、葶苈子、生甘遂、肉桂、麻黄、细辛、丁香按照 2:2:1:1:1:1:1:1:1 比例充分混合,每 110g 混合药粉加入 70ml 生姜汁及 30ml 液态凡士林,制成直径约 1cm 左右的药丸,置于 5cm×5cm 大小的胶布上备用。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 哮喘控制测试 (ACT) 评分^[8] 分别于治疗结束后 3 个月 (2016 年 11 月) 和 6 个月 (2017 年 2 月) 对患者进行电话回访哮喘发作情况,使用 ACT 量表打分,并与前一年同期 (2015 年 11 月及 2016 年 2 月) 进行比较。ACT 评分的内容共含 5 个项目:哮喘对日常活动的影响、呼吸困难情况、哮喘症状对睡眠的影响、急救药物的使用及哮喘控制情况的自我评价,总分共计 25 分。总得分

25 分定义为完全控制水平,20~24 分为良好控制水平,<20 分为未控制水平。

2.2.2 血清 IFN- γ 、IL-4 含量测定 治疗前后检测血清 IFN- γ 、IL-4 含量,计算 IFN- γ /IL-4。抽取静脉血 3ml,3000 r/min 离心后留取血清 1ml 于 -70℃ 冰箱储存,由江苏省中医院检验科完成。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析。计量资料符合正态分布时以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两变量之间比较采用 *t* 检验;当计量资料不符合正态分布时,两变量之间的比较用配对样本比较的 Wilcoxon 秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者不同时间 ACT 评分比较

表 1 示,与 2015 年 11 月比较,两组患者 2016 年 11 月 ACT 评分均升高 ($P < 0.05$);接触性皮炎组 2017 年 2 月 ACT 评分较本组 2016 年 2 月亦升高 ($P < 0.05$);无接触性皮炎组 2017 年 2 月与 2016 年 2 月比较 ACT 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);2016 年 11 月和 2017 年 2 月两组患者 ACT 评分组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血清 IFN- γ 、IL-4 含量及 IFN- γ /IL-4 比值比较

表 2 示,接触性皮炎组治疗后与治疗前比较,IL-4 含量下降 ($P < 0.05$),而 IFN- γ 含量及 IFN- γ /IL-4 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。无接触性皮炎组治疗后 IL-4、IFN- γ 含量及 IFN- γ /IL-4 与本组治疗前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后两组间比较,IL-4、IFN- γ 含量及 IFN- γ /IL-4 差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组支气管哮喘患者不同时间 ACT 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	2015 年 11 月	2016 年 2 月	2016 年 11 月	2017 年 2 月
接触性皮炎组	22	21.30 $\pm$ 2.22	21.40 $\pm$ 2.18	22.60 $\pm$ 2.03*	22.80 $\pm$ 2.14 Δ
无接触性皮炎组	19	21.35 $\pm$ 2.27	22.15 $\pm$ 1.72	23.00 $\pm$ 2.15*	22.75 $\pm$ 2.86

注: ACT, 哮喘控制测试; 与本组 2015 年 11 月比较, * $P < 0.05$; 与本组 2016 年 2 月比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 两组支气管哮喘患者血清 IFN- γ 、IL-4 含量及 IFN- γ /IL-4 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-4 (pg/mg)	IFN- γ (pg/mg)	IFN- γ /IL-4
接触性皮炎组	治疗前	22	1.96 $\pm$ 0.92	4.66 $\pm$ 2.12	2.95 $\pm$ 2.03
	治疗后	22	1.61 $\pm$ 0.78*	4.41 $\pm$ 2.42	3.89 $\pm$ 2.79
无接触性皮炎组	治疗前	19	1.96 $\pm$ 1.06	4.84 $\pm$ 2.32	2.90 $\pm$ 1.91
	治疗后	19	1.77 $\pm$ 0.90	4.83 $\pm$ 2.41	3.08 $\pm$ 1.53

注: IL-4, 白细胞介素 4; IFN- γ , γ 干扰素; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$

4 讨论

穴位贴敷治疗可有效改善哮喘发作情况^[10-11]。刘超武等^[12]研究发现,穴位贴敷治疗哮喘,有皮肤反应组远期疗效要优于无皮肤反应组。本研究也发现,穴位贴敷治疗结束后 6 个月,接触性皮炎组哮喘症状的控制仍显示较好的效果,而无接触性皮炎组则无这种现象。我们可以推测,有接触性皮炎患者哮喘的控制疗效持续时间更长,这可能与贴敷局部产生的接触性皮炎有关。《张氏医通》中记载“涂后麻瞽疼痛,切勿便去,候三炷香足,方可去之,……如此三次,病根去矣。”所谓“麻瞽疼痛”即是我们所说的接触性皮炎,可见接触性皮炎对于哮喘控制的有效性。我们所用穴位贴敷组方源于《张氏医通》,其组方包括白芥子、生甘遂、生姜等,这些药物多具有辛温、走窜的特性,常引起贴敷局部的接触性皮炎。现代研究表明,白芥子、甘遂、生姜等都对皮肤有不同程度的刺激作用,可引起局部炎症反应,使皮肤发红或起疱^[13-15]。接触性皮炎可能对贴敷局部形成较为持久的理化刺激,通过经络调整内脏系统,从而有助于对哮喘控制远期疗效的维持^[16]。

IFN- γ /IL-4 是体现 Th1/Th2 平衡的一对经典细胞因子,目前研究证实,穴位贴敷可显著降低血中 IL-4 水平,升高 IFN- γ 水平,提高 IFN- γ /IL-4 从而达到控制哮喘的目的^[17-18]。本研究中两组患者 IFN- γ /IL-4 均有升高趋势,虽然两组 IFN- γ /IL-4 相比差异无统计学意义,但发现接触性皮炎组患者治疗后血清 IL-4 含量明显下降,而无接触性皮炎组患者 IL-4 含量则下降不明显,说明穴位贴敷治疗诱发的接触性皮炎会加强全身的抑炎作用,使 Th1/Th2 比值向 Th1 漂移。我们推测,如果增加 IFN- γ /IL-4 的检测时间点,可能会进一步明确接触性皮炎对血中 Th1/Th2 动态平衡的影响。

本研究仅在治疗结束后 3、6 个月进行了随访,后续未能继续动态观察患者的哮喘控制情况,因此不能完全地体现出穴位贴敷治疗有无皮炎对控制哮喘发作具体的维持时间。同时,本研究中对 IL-4、IFN- γ 的检测也只涉及了治疗前后,未能做到对血中 Th1/Th2 平衡的动态观察。因此,在后续的研究中,可以延长随访时间,增加对 IL-4、IFN- γ 的检测次数,从而更好地分析其与临床疗效的维持时间的关系。

参考文献

[1] 黄杏贤,于海波,刘永锋,等. 天灸发展的思考 [J]. 新中医,2015,47(9):258-259.

- [2] 刘兰英,吴文忠,王和生,等. 哮喘停穴位贴敷治疗诱发接触性皮炎与支气管哮喘复发的相关性分析 [J]. 中华中医药杂志,2016,31(6):2309-2312.
- [3] 崔淑华,李娜,邢燕军,等. 穴位贴敷不同皮肤反应对防治支气管哮喘发作的影响 [J]. 针刺研究,2014,39(3):222-227.
- [4] LIU LY, MATHUR SK, SEDGWICK JB, et al. Human airway and peripheral blood eosinophils enhance Th1 and Th2 cytokine secretion [J]. Allergy, 2006, 61(5): 589-597.
- [5] KUTUKCULER N, AZARSIZ E, AKSU G, et al. CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ T regulatory cells, Th1 (CCR5, IL-2, IFN- γ) and Th2 (CCR4, IL-4, IL-13) type chemokine receptors and intracellular cytokines in children with common variable immunodeficiency [J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2016, 29(2): 241-251.
- [6] 李辉,吴振宇,张云,等. 哮喘膏穴位贴敷对卵蛋白诱发哮喘大鼠 Th1/Th2 的调节作用 [J]. 北京中医药大学学报,2012,35(9):623-625.
- [7] 姜玥,王基云,李娟,等. 哮喘膏对哮喘模型小鼠气道炎症及 IL-4、IFN- γ 水平的实验研究 [J]. 时珍国医国药,2016,27(10):2391-2394.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案) [J]. 中华结核和呼吸杂志,2008,31(3):177-185.
- [9] 叶涵,邵娟. ACT 评分在支气管哮喘治疗中的应用 [J]. 实用临床医学,2014,15(1):34-35.
- [10] 顾红丹. 冬病夏治哮喘穴位贴敷疗法对儿童哮喘复发及 Th1/Th2 细胞因子的影响 [J]. 中华中医药学刊,2017,35(4):67-69.
- [11] 刘阳. 冬病夏治三伏贴治疗支气管哮喘缓解期临床观察 [J]. 四川中医,2016,34(6):210-211.
- [12] 刘超武,袁琛,刘桂颖. 支气管哮喘患者穴位贴敷治疗中皮肤反应与临床疗效的相关性研究 [J]. 天津中医药,2016,33(7):398-402.
- [13] 史丽颖,吴海歌,姚子昂,等. 白芥子中脂肪酸成分的分析 [J]. 大连大学学报,2003,24(4):98-101.
- [14] 郑维发,陈才法,朱爱华. 甘遂醇提物抗流感病毒 FM-1 有效部位的筛选 [J]. 中成药,2002,24(5):362-365.
- [15] 叶刚飒,余书洪,杨卫芳,等. 生姜的有效成分与药理作用研究进展 [J]. 浙江树人大学学报(自然科学版),2011,11(3):24-27.
- [16] 王茵萍,蔡红,周静珠,等. 皮部理论与穴位贴敷疗法的相关性 [J]. 中华中医药杂志,2012,27(6):1554-1557.
- [17] 肖小芹,贺艳萍,邓桂明,等. 哮喘穴位敷贴对哮喘大鼠 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(5):6-10.
- [18] 姚红,童娟,王铮,等. 中药穴位敷贴疗法对哮喘大鼠肺组织中白细胞介素-4、 γ 干扰素表达的影响 [J]. 针刺研究,2007,32(3):174-178.

Effect of Acupoint Application Induced Contact Dermatitis on Asthma Control and Serum IFN- γ /IL-4 in Asthmatic Patients

WANG Hui^{1,2}, WANG Hesheng², LIU Lanying², QIN Duo¹, ZHANG Cong², LIU Chengyong², DONG Jie², CAO Hailing^{1,2}, PENG Bo^{1,2}

(1. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210029; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the effect of contact dermatitis induced by acupoint application on the asthma control level and its potential mechanism. **Methods** Forty-one patients with bronchial asthma treated with acupoint application in 2016 dog days were divided into contact dermatitis group and non-contact dermatitis group according to the contact dermatitis situation after acupoint application, observing the asthma control test (ACT) scores 3 months (November 2016) and 6 months (February 2017) after the end of treatment and in the same period of the previous year (November 2015 and February 2016). Serum interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-4 (IL-4) levels were measured before and after treatment to calculate IFN- γ /IL-4. **Results** Compared with that in the own group in November 2015, the ACT scores increased in both groups in November 2016 ($P < 0.05$); the ACT score in contact dermatitis group in February 2017 also increased compared with that in February 2016 in this group ($P < 0.05$). In the contact dermatitis group, the IL-4 level decreased after treatment ($P < 0.05$), but the IFN- γ level and IFN- γ /IL-4 had no significant difference ($P > 0.05$) from those before treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in the levels of IL-4, IFN- γ and IFN- γ /IL-4 before and after treatment in the non-contact dermatitis group ($P > 0.05$). **Conclusion** Contact dermatitis after acupoint application can improve asthma control in patients with bronchial asthma, better than non-contact dermatitis. The mechanism may be related to the inhibition of inflammation.

Keywords contact dermatitis; acupoint application; bronchial asthma; interferon- γ ; interleukin-4

(收稿日期: 2017-08-13; 修回日期: 2017-12-11)

编辑: 邓媛

(上接第 568 页)

Network Analysis on the Relationship between Acupuncture Point and Efficacy in Acupuncture Animal Experimental Study

HUANG Manting, LEI Lei, LI Haiyan, YANG Ce, NIE Ying, KANG Li

(Institute of Information on Chinese Medicine, China Academy of Chinese Medicine Sciences, Beijing, 100700)

ABSTRACT Objective To explore the relationship between acupoints and effects implied in the results of acupuncture animal experimental studies. **Methods** CNKI, the Wanfang Data Base and the China Biology Medicine disc were searched for the literature of animal experiments on acupuncture. The relevant information included in the literatures including acupuncture points and corresponding effect data, namely the function score was extracted to establish a database. The frequency of function score, acupuncture points and the co-occurrence frequency of the two were calculated and the co-occurrence status was analyzed by network graph. **Results** A total of 1635 articles were included in the study, involving 223 acupuncture points and 164 related function score indicators. The top 5 function score indicators were memory deficit (417), learning disorder (399), pain (332), neurological manifestation (263) and neurobehavioral manifestation (183). The top 5 acupuncture points were “Baihui” (GV20) (580), “Zusanli” (ST36) (495), “Dazhui” (GV14) (236), “Sanyinjiao” (SP6) (166) and “Shenshu” (BL23) (153). The inter-column statistics between acupuncture points and functional scores were taken to obtain the frequency of mutual co-occurrence of the two and to construct a network diagram of co-occurrence relationship of the two. The top 3 node degree of function scores were memory deficit (84), learning disorder (81) and neurological manifestation (79). The top 3 node degree of acupuncture points were “Zusanli” (ST36) (81), “Baihui” (GV20) (51) and “Sanyinjiao” (SP6) (48). **Conclusion** The experimental effects of acupoints seem to be interlinked with the theoretically basic functions of the acupoints. The acupoints with the same indication were basically consistent. The acupoints with different indications seem to have remarkable difference.

Keywords acupuncture point; acupoint effect; function score; biological effect; network analysis

(收稿日期: 2017-08-18; 修回日期: 2018-01-04)

编辑: 崔京艳