

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.08.010

临床研究

冬病夏治穴位贴敷疗法对慢性支气管炎缓解期患者炎症细胞因子及血清肺表面活性蛋白的影响

闫翠环¹, 王亚利^{1*}, 张明泉², 王鑫国², 李博林¹

(1. 河北医科大学中西医结合学院, 河北省石家庄市中山路 361 号, 050017; 2. 河北中医学院)

摘要 目的 探讨冬病夏治穴位贴敷疗法治疗慢性支气管炎缓解期的可能作用机制。方法 选取慢性支气管炎缓解期患者 50 例为治疗组, 50 例健康志愿者为对照组。治疗组在头伏、二伏、三伏节气的第 1 天分别进行穴位贴敷治疗, 共 3 次, 对照组不进行任何干预。比较治疗前后两组肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 10 (IL-10)、血清肺表面活性蛋白 A (SP-A)、血清肺表面活性蛋白 D (SP-D) 水平。结果 与对照组比较, 治疗组治疗前血清 IL-4、IL-8、TNF- α 水平升高, 血清 IL-10、IFN- γ 、SP-A、SP-D 水平降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 IL-4、IL-8 水平较治疗前降低, 血清 IL-10、IFN- γ 、SP-A、SP-D 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗后治疗组血清 IL-4、TNF- α 水平升高, IFN- γ 、IL-10、SP-A、SP-D 水平降低 ($P < 0.05$), IL-8 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 冬病夏治穴位贴敷法能调节炎症细胞因子的释放, 降低炎症发生的程度, 可能是其预防慢性支气管炎复发的机制之一。

关键词 慢性支气管炎; 穴位贴敷; 冬病夏治; 炎症细胞因子; 血清肺表面活性蛋白

慢性支气管炎是指气管、支气管黏膜及其周围组织的慢性非特异性炎症, 临床以反复发作的咳嗽、咯痰或伴有喘息为主要特征^[1], 随着病情进展, 可并发慢性阻塞性肺气肿、肺源性心脏病等。随着人口老龄化进程, 又兼吸烟、环境污染等慢性支气管炎危险因素的增加, 包括本病在内的呼吸道疾病发病率明显上升^[2]。冬病夏治穴位贴敷法防治慢性支气管炎疗效确切^[3], 但作用机制尚不明确。本研究通过观察冬病夏治穴位贴敷对慢性支气管炎缓解期患者血清炎症因子以及肺表面活性蛋白的影响, 从细胞因子角度探讨穴位贴敷疗法的可能作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准及中医辨证标准

西医诊断标准参照《实用内科学》^[4], 慢性支气管炎分期标准参照《内科学》^[5]。

中医诊断及辨证标准参照《中医病证诊断疗

效标准》^[6]、《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]及《中医内科学》^[8]制定: 1) 咳逆有声, 或伴咽痒咯痰; 2) 内伤咳嗽, 每因外感反复发作, 病程较长, 咳而伴喘; 3) 肺部 X 线摄片检查正常或肺纹理增粗。肺气亏虚证: 病久咳声低微, 咳而伴喘, 咯痰清稀色白, 食少, 气短胸闷, 神倦乏力, 自汗畏寒, 舌淡嫩, 苔白, 脉弱。

1.2 纳入标准

符合上述诊断及中医辨证标准; 处于慢性支气管炎临床缓解期^[5]; 年龄 27~78 岁; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

由肺结核、真菌、肿瘤、矽肺、刺激性气体、过敏、免疫等因素引起的慢性支气管炎; 合并严重心、肺功能不全者; 合并心血管、肾、肺、造血系统等严重原发性疾病及精神疾病者; 妊娠或哺乳期妇女; 过敏体质或对多种药物敏感者; 正在参加其他临床研究者。

1.4 一般资料

选择 2014 年头伏第 1 天(7 月 18 日)、二伏

基金项目: 国家自然科学基金(81273609)

* 通讯作者: wang1955@163.com, (0311) 86261276

第 1 天 (7 月 28 日)、三伏第 1 天 (8 月 7 日) 在河北省中医院呼吸科接受冬病夏治穴位贴敷治疗的慢性支气管炎缓解期患者 50 例作为治疗组, 其中男 21 例, 女 29 例; 年龄 27 ~ 65 岁, 平均年龄 (53.02 ± 8.63) 岁; 病程 2 ~ 32 年, 平均病程 (61.83 ± 9.24) 个月。选择同期河北省中医院体检中心 50 例健康志愿者作为对照组, 其中男 23 例, 女 27 例; 年龄 31 ~ 63 岁, 平均年龄 (51.84 ± 7.51) 岁。两组年龄、性别比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组: 在头伏、二伏、三伏节气的第 1 天分别进行穴位贴敷治疗, 共 3 次。贴敷时间为 2 ~ 6 h, 根据患者耐受程度灵活掌握。贴敷穴位: 双侧定喘、肺俞、肾俞、脾俞、足三里及天突、大椎、膻中。贴敷药物: 白芥子 21 g, 延胡索 30 g, 甘遂 12 g, 细辛 15 g, 清半夏 10 g, 白芷 10 g, 洋金花 10 g, 炙麻黄 15 g。药物研末, 以姜汁调为糊状。对照组: 无任何干预。

2.2 观察指标及方法

治疗组患者分别于治疗前及第三次贴敷治疗后早晨空腹静脉采血 10 ml, 对照组早晨空腹静脉采血 10 ml。血样常温静置 1 h, 3500 r/min、4℃ 低温离心 10 min, 取上清液, -80℃ 冻存。

2.2.1 血清炎症细胞因子水平检测 采用放射免疫法检测血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α , 上海森雄科技实业有限公司, 批号: SX01052)、 γ 干扰素 (IFN- γ , 上海森雄科技实业有限公司, 批号: SX01052)、白细胞介素 4 (IL-4)、白细胞介素 8 (IL-8)、白细胞介素 10 (IL-10) (北京北方生物技术研究所, 批号: 20141125) 含量。

2.2.2 血清肺表面活性蛋白水平检测 采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法检测血清肺表面活性蛋白 A (SP-A) (上海西唐生物科技有限公司, 批号: XT141125)、肺表面活性蛋白 D (SP-D) (上海西唐生物科技有限公司, 批号: XT141122) 含量。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组内比较符合正态分布者采用配对 t 检验, 不符合正态分布者采用秩和检验。组间比较方差齐选择独立样本 t 检验, 方差不齐选择近似 t 检验 (t' 检验)。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗组治疗前后与对照组血清 SP-A、SP-D 水平比较

表 1 示, 治疗组治疗前血清 SP-A、SP-D 水平明显低于对照组 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后血清 SP-A、SP-D 水平较治疗前明显升高 ($P < 0.05$), 但仍明显低于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 治疗组治疗前后与对照组血清 SP-A、SP-D 水平比较 (ng/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	SP-A	SP-D
治疗组	治疗前	50	20.112 $\pm$ 3.087 [△]	4.682 $\pm$ 0.999 [△]
	治疗后	50	22.326 $\pm$ 3.251 * [△]	6.288 $\pm$ 0.963 * [△]
对照组	—	50	31.510 $\pm$ 5.481	7.229 $\pm$ 0.922

注: SP-A, 肺表面活性蛋白 A; SP-D, 肺表面活性蛋白 D; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3.2 治疗组治疗前后与对照组患者血清炎症细胞因子水平比较

表 2 示, 与对照组比较, 治疗组治疗前血清 IL-4、IL-8、TNF- α 水平升高, 血清 IL-10、IFN- γ 水平降低 ($P < 0.05$)。治疗组治疗后血清 IL-4、IL-8 水平较治疗前降低, 血清 IL-10、IFN- γ 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 与对照组比较, 治疗后治疗组血清 IL-4、TNF- α 水平升高, IFN- γ 、IL-10 水平降低 ($P < 0.05$), IL-8 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

4 讨论

慢性支气管炎属于中医学“咳嗽”“喘证”“痰饮”“肺胀”等范畴。本病多表现为本虚标实证, 感邪发作时偏于标实, 缓解期以本虚为主。由于久

表 2 治疗组治疗前后与对照组血清炎症细胞因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-4 (ng/ml)	IL-8 (ng/ml)	IL-10 (ng/ml)	TNF- α (ng/ml)	IFN- γ (pg/ml)
治疗组	治疗前	50	1.002 $\pm$ 0.215 [△]	0.628 $\pm$ 0.137 [△]	25.165 $\pm$ 6.268 [△]	0.841 $\pm$ 0.165 [△]	19.654 $\pm$ 2.962 [△]
	治疗后	50	0.904 $\pm$ 0.206 * [△]	0.505 $\pm$ 0.114*	33.058 $\pm$ 6.236 ^{△*}	0.838 $\pm$ 0.142 [△]	26.361 $\pm$ 3.345 * [△]
对照组	—	50	0.790 $\pm$ 0.192	0.470 $\pm$ 0.066	49.246 $\pm$ 11.262	0.558 $\pm$ 0.088	30.668 $\pm$ 4.690

注: IL-4, 白细胞介素 4; IL-8, 白细胞介素 8; IL-10, 白细胞介素 10; TNF- α , 肿瘤坏死因子 α ; IFN- γ , γ 干扰素; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

病外邪反复侵袭,病久及肾,肾虚或纳气失职,或肾阴不足,虚火灼津生痰,或肾阳温化无权水湿上泛为痰,终致肺、脾、肾三脏俱虚,故培补肺、脾、肾以扶正固本为慢性支气管炎缓解期治疗的关键大法^[8]。从发病特点言,本病的发病和病情变化往往与季节相关,多数患者常于冬季发病,夏季症状缓解,此时病情相对稳定,但人体阳气盛于外而虚于内,若能适时调整脏腑,振奋肺、脾、肾三脏阳气,温化寒痰,清除体内阴寒之气,则可以达到在寒冷季节减少发作或不再发作的目的。同时,盛夏天气炎热,人体腠理开放亦有助于药物迅速吸收。定喘属背部的经外奇穴,可化痰平喘,肃降肺气;肺俞、脾俞、肾俞为足太阳膀胱经的背俞穴,善补肺、脾、肾之气;膻中为心包之募穴,是八会穴之气会,又与肺脏相邻,乃宗气积聚之处,功擅调理气机、宽胸理气、清肺平喘。课题组基于慢性支气管炎缓解期肺气亏虚的证候特征,以定喘、肺俞为主方,配伍脾俞培土生金,配合肾俞增强纳气功能助肺气肃降,联合督脉的大椎穴振奋阳气,疏通经络,祛痰化湿,佐以任脉的天突穴宣肺止咳,降逆化痰,清利咽喉。既扶正祛邪,调理脏腑,又振奋激发阳气,祛除宿邪,达到预防疾病复发的目的。痰饮作为重要的病理因素在慢性支气管炎的发生、发展中起着重要作用。根据“寒者热之”“痰饮之病,当以温药和之”的原则,所用贴敷药物多属辛温香燥之品,以祛除肺中之寒饮伏邪。其中,白芥子辛温走散,温肺化痰,善治“皮里膜外之痰”,细辛既外散表寒,又下气消痰、温肺化饮,清半夏、白芷燥湿化痰,四药合用增强祛除寒痰伏饮之功效;炙麻黄宣肺平喘,洋金花平喘止咳,延胡索调畅气机而祛除伏痰停饮,甘遂泻水逐饮。诸药配伍共同达到宣肺化痰、止咳平喘、利气通络的作用,且白芥子生药粉具有一定的促渗透作用^[10],与生姜的局部刺激作用协同,既可加强贴敷药物的透皮吸收作用,又可以刺激腧穴发挥治疗效应,达到综合作用效果。

慢性支气管炎的主要病理变化是气道尤其是小气道炎症,涉及多种炎症细胞的参与^[9],是促炎因子和抗炎因子体系失衡的结果^[11]。在炎症反应过程中,炎症细胞和细胞因子彼此相互作用,诱导或抑制其产生或表达,共同参与整个炎症的反应过程^[12]。TNF- α 是致病因素作用于机体后产生最早、到达峰值最快的炎症递质^[13]。TNF- α 促发局部的免疫炎症反应,使患者呼吸道内清除能力和免疫功

能下降^[14]。TNF- α 还能诱导巨噬细胞产生白介素细胞 1 β (IL-1 β),两者可共同诱导激活肺泡巨噬细胞,产生 IL-8^[15]。气管管腔内 IL-8 水平升高又趋化和激活中性粒细胞,导致弹性蛋白酶释放增加,诱导气道上皮 IL-8 基因表达,IL-8 分泌进一步增多,如此形成自身的炎症反应放大回路,导致气道慢性炎症和持续损伤^[16]。

IL-10 是最主要的抗炎细胞因子之一,具有广泛的抑炎作用,能够抑制 T 细胞、B 细胞、肥大细胞等众多细胞产生趋化因子和前炎症因子^[17],抑制多种促炎因子的合成^[18],从而有效抑制炎症反应,减轻气道炎症。IFN- γ 能够抑制 Th2 分泌细胞因子,在慢性支气管炎的发病中发挥重要的细胞免疫调节作用^[19]。

本研究结果显示,穴位贴敷治疗后,慢性支气管炎患者血清 IL-4、IL-8 水平下降,IFN- γ 、IL-10、SP-A、SP-D 水平升高,证明穴位贴敷法一方面通过降低 IL-4、IL-8 抑制巨噬细胞过度活化,减少炎症细胞浸润,减轻促炎因子对气道的损伤,另一方面提高 IFN- γ 、IL-10、SP-A、SP-D 水平,发挥抗炎和抑炎因子的防御作用,有效调节机体细胞因子水平从而达到减少慢性支气管炎发作的目的。慢性支气管炎患者治疗后血清 TNF- α 、IFN- γ 、IL-4、IL-10、SP-A、SP-D 水平与对照组比较差异有统计学意义,而血清 IL-8 与对照组比较差异无统计学意义,表明穴位贴敷法在对多个细胞因子发挥调节作用的同时,对作为前炎症因子的 IL-8 干预效果最为显著。

参考文献

- [1] 王吉耀. 内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 31-35.
- [2] YOSHIDA T, FUJIWARA W, ENOMOTO M, et al. An increased number of CD4⁺、CD25⁺ cells induced by an oral administration of lactobacillus plantarum NRIC0380 are involved in antiallergic activity [J]. Int Arch Allergy Immunol, 2013, 162(4): 283-289.
- [3] 文碧玲, 周华, 刘保延, 等. 冬病夏治穴位贴敷疗法防治慢性咳嗽穴位处方探析 [J]. 中国针灸, 2010, 30(8): 647-652.
- [4] 陈灏珠, 林果. 实用内科学 [M]. 13 版. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 1743-1748.
- [5] 叶任高. 内科学 [M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 15-18.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 2-3.

- 〔7〕 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)〔M〕. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 54-58.
- 〔8〕 周仲瑛. 中医内科学〔M〕. 9 版. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 88-96.
- 〔9〕 金在艳, 李辉, 刘世刚. 周平安治疗慢性支气管炎经验〔J〕. 中医杂志, 2012, 53(8): 647-648.
- 〔10〕 马云淑, 罗艳梅, 潘琦. 麻黄的透皮吸收与白芥子促透皮作用的实验研究〔J〕. 中国医药学报, 2002, 17(1): 59-60.
- 〔11〕 玉建勋, 邝晓聪, 吴隐鑫. 促炎因子与抗炎因子在慢性支气管炎发病机制的研究进展〔J〕. 中国医学文摘: 内科学, 2005, 26(3): 336-338.
- 〔12〕 白晶, 钟小宁, 柳广南, 等. 细胞因子在慢性支气管炎和肺气肿大鼠气道炎症中的作用〔J〕. 细胞与分子免疫学杂志, 2006, 22(6): 760-762.
- 〔13〕 PITIDHAMABHOM D, KANTACHUVESIFI S, TOTEM-CHOKCHYAKAM K, et al. Partial construction of apoptotic pathway in PBMC obtained from active SLE patients and the significance of plasma TNF- α on this pathway〔J〕. Clin Rheumatol, 2006, 25(5): 705-714.
- 〔14〕 庞宝森, 王辰, 翁心植, 等. β -胡萝卜素对吸烟所致大鼠支气管炎的保护作用〔J〕. 中华医学杂志, 2000, 80(3): 233-234.
- 〔15〕 LIU X, KOHYAMA T, WANG H, et al. Th2 cytokine regulation of type I collagen gel contraction mediated by human lung mesenchymal cells〔J〕. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2002, 282(5): L1049-L1056.
- 〔16〕 NOGUERA A, BATLE S, IGLESIAS J, et al. Enhanced neutrophil response in chronic obstructive pulmonary disease〔J〕. Thorax, 2001, 56(6): 432-437.
- 〔17〕 ZHOU X, SCHMIDTKE P, ZEPP F, et al. Boosting interleukin-10 production: therapeutic effects and mechanisms〔J〕. Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord, 2005, 5(4): 465-475.
- 〔18〕 MANUELA PULITI, CHRISTINA VON HUNOLSTEIN, CLAUDIE VERWAERDE, et al. Regulatory role of interleukin-10 in experimental group B streptococcal arthritis〔J〕. Infect Immun, 2002, 70(6): 2862-2868.
- 〔19〕 汪新龙, 刘朝晖, 梁志科, 等. 慢性阻塞性肺疾病大鼠气道炎症与白细胞介素 10 的相关性研究〔J〕. 中国呼吸与危重监护杂志, 2014, 13(2): 142-145.

Effect of the Method Winter Diseases Treated in Summer Using Point Application Therapy on Inflammatory Cytokines and Surfactant Pulmonary Protein in Patients with Chronic Bronchitis During Alleviation

YAN Cuihuan¹, WANG Yali¹, ZHANG Mingquan², WANG Xinguo², LI Bolin¹

(1. Integrated Chinese and Western Medicine School, Hebei Medical University, Hebei 050017; 2. Hebei University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To explore the possible mechanism in treating chronic bronchitis alleviation with curing winter diseases in summer using point application therapy. **Methods** Fifty patients with chronic bronchitis during alleviation were assigned as the treatment group, and 50 healthy volunteers as the control group. The treatment group received point application on the first day of the first, the second, and the third dogdays, respectively, for 3 times in total. The control group was not intervened. Serum levels of tumor necrosis factor α (TNF- α), interferon γ (IFN- γ), interleukin 4 (IL-4), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10), surfactant pulmonary protein A (SP-A), and surfactant pulmonary protein D (SP-D) of two groups were compared before and after treatment. **Results** Compared with those in the control group, serum levels of IL-4, IL-8 and TNF- α in the treatment group increased while levels of serum IL-10, IFN- γ , SP-A and SP-D decreased before treatment ($P < 0.05$). Serum levels of IL-4 and IL-8 decreased while serum levels of IL-10, IFN- γ , SP-A and SP-D increased in the treatment group after treatment compared with before ($P < 0.05$). Compared with those in the control group, serum levels of IL-4 and TNF- α in the treatment group increased while serum levels of IL-10, IFN- γ , SP-A and SP-D decreased after treatment ($P < 0.05$). There was no statistical significant difference in level of IL-8 between two groups. **Conclusion** The method winter diseases treated in summer using point application therapy could regulate the release of inflammatory cytokines and decrease the degree of inflammation occurrence, which may be one of the mechanisms in preventing recurrence of chronic bronchitis.

Keywords chronic bronchitis; point application; winter diseases treated in summer; inflammatory cytokines; serum surfactant pulmonary protein

(收稿日期: 2015-09-24; 修回日期: 2015-11-20)

编辑: 王利芬