

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.11.011

金匱肾气丸联合穴位敷贴对支气管哮喘临床缓解期肾阳虚证患者免疫功能的影响

蒋朱秀^{*}, 郑小伟², 江劲¹, 李敏静¹, 蔡宛如¹

(1. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江省杭州市拱墅区潮王路 318 号, 310005; 2. 浙江中医药大学)

摘要 目的 观察金匱肾气丸联合穴位敷贴对支气管哮喘临床缓解期肾阳虚证患者哮喘控制情况和免疫功能的影响。方法 将 80 例支气管哮喘患者随机分为治疗组和对照组各 40 例, 于夏季三伏天 (7~8 月) 开始治疗。对照组仅予吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂治疗, 治疗组在对照组治疗的基础上, 在二伏期间给予穴位敷贴和内服金匱肾气丸治疗 1 个月。两组患者于治疗前以及治疗 3 个月后分别进行哮喘控制测试问卷 (ACT) 评分及血清 IgE 含量、T 细胞亚群水平测定。结果 治疗组 40 例患者中完全控制 18 例占 45.0%, 部分控制 20 例占 50.0%, 未得到控制 2 例占 5.0%; 对照组 40 例中完全控制 3 例占 7.5%, 部分控制 16 例占 40.0%, 未得到控制 21 例占 52.5%, 治疗组疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 ACT 评分上升, 血清 IgE 含量、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、 $CD8^+$ 上升 ($P < 0.05$), 且治疗组均优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 金匱肾气丸联合穴位敷贴可以有效提高支气管哮喘临床缓解期肾阳虚证患者的免疫功能, 改善临床症状。

关键词 支气管哮喘; 金匱肾气丸; 穴位敷贴; 哮喘控制测试问卷; 免疫功能

支气管哮喘简称“哮喘”, 是由多种细胞和细胞组分参与的慢性气道变态反应性炎症性疾病^[1]。研究认为, 哮喘缓解期是其治疗的关键, 而补肾法则具有较佳的减轻气道炎症、降低气道反应性的作用, 在三伏天穴位敷贴疗法对预防哮喘缓解期患者急性发作具有明显优势^[2]。我们在夏季对肾阳虚证哮喘临床缓解期患者进行穴位敷贴联合内服金匱肾气丸, 观察患者免疫功能和哮喘控制评分情况, 现报道如下。

1 资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准及分期标准根据 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)》^[3] 制定。1) 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽, 多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激、病毒性上呼吸道感染、运动等有关。2) 发作时双肺可闻及散在或弥漫性、以呼气相为主的哮

鸣音, 呼气相延长。3) 上述症状可经治疗后缓解或自行缓解。4) 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。5) 临床表现不典型者 (如无明显喘息或体征), 应至少具备以下一项试验阳性: 支气管激发试验或运动试验阳性; 支气管舒张试验阳性; 1 秒钟用力呼气容积 (FEV₁) 增加 12% 以上, 且 FEV₁ 增加绝对值 > 200 ml; 最大呼气流量 (PEF) 日内 (或 2 周) 变异率 ≥ 20%。符合 1~4 条或 4、5 条者, 即可以诊断。根据临床表现哮喘可分为急性发作期、慢性持续期和临床缓解期。临床缓解期系指经过治疗或未经治疗症状、体征消失, 肺功能恢复到急性发作前水平, 并维持 3 个月以上。

中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 中哮喘肾阳虚证有关内容制定。主症: 1) 畏寒肢冷; 2) 腰酸肢软; 3) 性欲减退; 4) 平素气息短促, 动则加剧。次症: 1) 面色苍白; 2) 夜尿频多; 3) 下肢浮肿。舌脉: 舌质淡、苔白滑; 脉沉迟无力。符合以上主症 3 项并具备次症 2 项, 参照舌脉即可辨证为肾阳虚证。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断和中医辨证标准; 分期属于

基金项目: 浙江省名老中医专家传承工作室建设计划 (GZS2012012)

* 通讯作者: 5792673@qq.com, 18968180186

临床缓解期; 年龄 18 ~ 70 岁。

1.3 排除标准

1) 合并严重心、肝、肾相关的内科疾病或严重免疫相关性疾病; 2) 患皮肤病及敷贴局部皮肤有破损者; 3) 妊娠或哺乳期妇女; 4) 对穴位敷贴过敏者。

1.4 一般资料

80 例研究对象均来自 2012 年 7 月至 2014 年 8 月浙江中医药大学附属第二医院呼吸内科的支气管哮喘临床缓解期肾阳虚证患者, 采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 40 例。其中治疗组男 24 例, 女 16 例; 年龄 25 ~ 70 岁, 平均 (56.30 ± 2.30) 岁; 病程 1 ~ 20 年, 平均 (11.75 ± 9.90) 年。对照组男 22 例, 女 18 例; 年龄 26 ~ 68 岁, 平均 (57.65 ± 3.25) 岁; 病程 1 ~ 21 年, 平均 (10.55 ± 6.69) 年。两组患者一般资料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

对照组: 于夏季三伏天 (7 ~ 8 月) 按照哮喘长期规范治疗方案吸入布地奈德福莫特罗粉吸入剂 (160 μg/4.5 μg/吸, 阿斯利康公司, 进口药品注册证号 H20140458), 每日 2 次, 每次 1 吸, 共治疗 3 个月。

治疗组: 在对照组治疗的基础上于三伏期间给予穴位敷贴和内服金匱肾气丸治疗 1 个月。穴位贴敷取穴: 取双侧肺俞、定喘、肾俞; 贴膏药物: 白芥子、细辛、甘遂、延胡索、炮附片、肉桂各等分, 碾碎成粉末, 用前将药与生姜汁调和成糊状备用。贴敷时间及操作: 将药饼制作成直径 1 cm, 厚 0.3 cm 的药饼置于双侧穴位处, 用医用敷贴固定, 每次贴敷 4 ~ 6 h。口服金匱肾气丸, 每丸相当于原生药 3 g, 主要成分: 肉桂、附子 (制)、熟地黄、山茱萸 (制)、牡丹皮、山药、茯苓、泽泻。河南宛西制药厂生产, 批号 120206, 每次服用 8 丸, 每日 3 次, 共 1 个月。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 哮喘控制测试问卷 (ACT) 评分 采用 Nathan 等^[4]设计的 ACT, 其内容为 5 个问题, 按程度用 1 ~ 5 分进行评分, 最后将每个问题的分数相加, 记录患者治疗前及治疗 3 个月后的 ACT 评分。

2.2.2 外周血 IgE 含量和 T 细胞亚群 两组患者均于治疗前及治疗 3 个月采取静脉血 5 ml, 静置

30 min 后离心分离血清, 置 -70℃ 低温冰箱保存, 测定 IgE 含量以及 T 细胞亚群。检测过程按照试剂盒说明进行 (IgE 试剂盒, 批号 M504614, 贝克曼公司; T 细胞亚群试剂盒, 批号 39974, 美国 BD 公司)。

2.2.3 安全性观察 治疗期间观察患者出现的不良事件, 并检测血、尿、便常规及肝肾功能。

2.3 疗效判定标准

根据哮喘控制测试表评分进行判定^[4]: ACT 得分为满分 25 分时为完全控制, 20 ~ 24 分为部分控制, 低于 20 分为未得到控制。

2.4 统计学方法

采用 SPSS15.0 统计学软件, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者哮喘控制疗效比较

治疗组 40 例患者中完全控制 18 例占 45.0%, 部分控制 20 例占 50.0%, 未得到控制 2 例占 5.0%。对照组 40 例中完全控制 3 例占 7.50%, 部分控制 16 例占 40.0%, 未得到控制 21 例占 52.5%。治疗组疗效明显优于对照组, 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者治疗前后 ACT 评分比较

表 1 示, 两组患者治疗前 ACT 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 ACT 评分明显上升 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后 ACT 评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 ACT 评分与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后血清 IgE 含量比较

表 1 示, 两组患者治疗前 IgE 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后外周血 IgE 含量明显下降 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后 IgE 含量比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组 IgE 含量与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后血清 T 细胞亚群水平比较

表 1 示, 两组患者治疗前 T 细胞亚群比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 CD4⁺ 下降, CD8⁺ 上升, CD4⁺/CD8⁺ 下降 ($P < 0.05$); 对照组治疗前后 CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 比较差异无统计学意义 ($P >$

表 1 两组哮喘临床缓解期肾阳虚证患者治疗前后 ACT 评分及血清 IgE、T 细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ACT 评分 (分)	IgE (IU/ml)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	治疗前	40	18.89 ± 1.71	223.68 ± 19.08	36.67 ± 5.87	24.29 ± 4.37	1.41 ± 0.41
	治疗后	40	23.40 ± 2.10 ^{*△}	105.33 ± 15.41 ^{*△△}	30.34 ± 5.39 ^{*△}	29.68 ± 1.67 ^{*△}	1.09 ± 0.21 ^{*△}
对照组	治疗前	40	18.29 ± 1.12	232.68 ± 15.45	35.57 ± 3.64	24.43 ± 3.23	1.39 ± 0.26
	治疗后	40	19.56 ± 1.46	208.47 ± 16.58	34.71 ± 3.04	25.24 ± 3.06	1.34 ± 0.31

注: ACT, 哮喘控制测试问卷; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

0.05)。治疗后治疗组与对照组比较 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 下降, CD8⁺ 上升, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3.5 安全性分析

治疗期间, 治疗组患者有 2 例穴位贴敷处出现局部小水泡, 经常规碘酒消毒处理后无明显皮肤破溃, 无特大水泡出现。两组患者均未见有血、尿、便常规以及肝肾功能异常。

4 讨论

支气管哮喘属中医学“哮病”的范畴, 其病机在于机体脏腑功能失调, 宿痰伏肺, 遇诱因或感邪引触, 以致痰阻气道, 肺失肃降, 痰气搏击而引起发作性痰鸣气喘疾患。发作时以攻邪治标, 缓解期当以扶正治本。肾为先天之本、气之根、主纳气, 若肾精亏损, 摄纳无权, 则呼吸困难, 动则气促^[9]。而哮病的发生及病情进展与“寒”关系密切。张仲景提出的“病痰饮者, 当以温药和之”乃临床治疗哮病的一大准则。其中虚寒型哮喘是由肺肾阳虚所致, 《证治准绳》中提及“肺虚则少气而喘”^[9]。故虚寒型哮喘的病机为肾阳虚微, 无以化气, 肾无化气之根, 肺难为气之主, 气不归元, 上下不济则咳喘不断。

冬病夏治法源于《黄帝内经》中“春夏养阳, 秋冬养阴”学说。张志聪在《黄帝内经·素问集注》中将此概括为“春夏阳盛于外而虚于内, 故当养其内虚之阳; 秋冬阴盛于外而虚于内, 故当养其内虚之阴”^[9]。冬病夏治法通过“夏治”使体内阳气充盛, 从而达到在寒冷季节减少发作甚或不再发作的目的, 体现了中医“治未病”的思想。本研究选用金匱肾气丸口服联合穴位敷贴在夏季三伏天进行冬病夏治, 就是针对哮病肾阳虚而设, 敷贴膏药选用炮附子、肉桂补火助阳, 延胡索通行血气而利肺气, 白芥子温肺化痰理气, 甘遂苦寒逐饮利大肠以宣通肺气, 细辛、生姜辛温化饮而宣肺, 全方温而不燥, 攻补兼施。贴敷所取穴位均属足太阳膀胱经。肺俞和肾俞属于背俞穴, 背俞穴是五脏六腑之精气输注于体表的部位, 能够调节脏腑功能、

振奋人体正气, 用温阳通络之药贴敷, 可以沟通诸阳, 并且使其内达本脏。金匱肾气丸源于《金匱要略》, 具有阴阳双补之功效, 用熟地黄为君药, 大补血虚不足与补肾; 山药强阴益气; 山茱萸强阴益精而壮元气; 白茯苓补阳长阴而益气; 牡丹皮泻阴火, 泽泻养五脏, 益气力, 起阴气, 而补虚损五劳, 肉桂、附子补下焦火也。现代研究表明, 金匱肾气丸具有促使肾上腺皮质分泌糖皮质激素的作用, 其主要生理基础是下丘脑-脑垂体-肾上腺轴, 通过调节血中 17-羟促肾上腺皮质激素水平, 从而达到抗炎、抗过敏的作用^[9]。

支气管哮喘患者血清总 IgE 水平是其免疫病理改变的重要指标^[9]。支气管哮喘从本质上说是 Th2 型淋巴细胞调节产生 IgE 抗体以及嗜酸细胞在气道内和肺组织滞留引起的过敏反应导致的气道高反应性和气道内炎症^[10], 诸多研究也发现 IgE 的高水平不仅存在于支气管哮喘的急性发作期, 在支气管哮喘缓解期其指标与正常者比较仍处于较高水平, 体内高水平的血清 IgE 在支气管哮喘的免疫病理过程中起着重要作用^[11]。

T 细胞在机体细胞免疫应答中起重要调节作用, 依据表型和功能特性分为不同的类型及亚群, T 淋巴细胞亚群紊乱, 辅助 T 细胞 (CD4⁺) 水平明显降低, 抑制 T 细胞 (CD8⁺) 水平明显升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值失调, 最终导致 IgE 升高和气道高反应性而诱导哮喘发作^[12]。另外 CD4⁺/CD8⁺ 比值一定程度上可直接了解机体细胞免疫功能情况, 所以检测 T 淋巴细胞亚群可以更深刻地了解机体免疫功能。

本研究结果表明, 在西医常规治疗基础上, 经金匱肾气丸联合穴位敷贴治疗后患者的 IgE 含量、CD4⁺ 下降, CD8⁺ 升高, CD4⁺/CD8⁺ 比值下降, 从而推测金匱肾气丸联合穴位敷贴可能通过免疫调节增强哮喘患者 Th1 细胞功能, 抑制其亢进的 Th2 反应, 阻断 IgE 合成, 从而一定程度上调整 Th1/Th2 细胞失衡, 降低气道的炎症反应, 改善机体免疫功能, 减少哮喘发作次数、减轻哮喘发作程度, 控制哮喘的发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 杨宏志, 姚欣. 三伏天灸联合益肺胶囊治疗支气管哮喘疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 71-72.
- [3] 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: 60-66.
- [4] NATHAN RA, SORKNESS CA, KOSINSKI M, et al. Development of the Asthma Control Test: A survey for assessing asthma control [J]. J Allergy Clin Immunol, 2004, 113(1): 59-65.
- [5] 沈素娥, 汪建飞, 苏静, 等. 穴位埋线联合舒利迭治疗支气管哮喘的疗效 [J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 602-604.
- [6] 王肯堂. 证治准绳 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991: 100-103.
- [7] 张志聪. 黄帝内经·素问集注 [M]. 北京: 中国古籍出版社, 2015: 9-12.
- [8] 郑小伟, 宋红, 王颖, 等. 肾气虚哮喘模型及中西药联合干预的实验研究 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 2(2): 129-131.
- [9] 李刚. 哮喘患者血清 TNF- α 、IL-13、IgE 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2007, 47(20): 57-58.
- [10] 周新. 哮喘治疗新药研究进展 [J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(6): 711-712.
- [11] 黄李平, 刘战军, 汪清. 卡介苗多糖核酸和特异性免疫治疗对哮喘儿童肺功能和血清 IgE 的影响 [J]. 西部医学, 2011, 23(6): 1066-1068.
- [12] 吴祖群, 沈华浩. T 细胞在哮喘免疫调节中的作用 [J]. 国外医学呼吸系统分册, 2005, 25(9): 690-695.

The Effects of *Jingui Shenqi Wan* (金匱肾气丸) Combined with Acupoint Application to Immune Function in Patients of Clinical Remission Stage Bronchial Asthma with Kidney-yang Deficiency Syndrome

JIANG Zhuxiu¹, ZHENG Xiaowei², JIANG Jin¹, LI Minjing¹, CAI Wanru¹

(1. The Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medicine University, Hangzhou, 310005 2. Zhejiang Chinese Medicine University)

ABSTRACT Objective To observe the effects of *Jingui Shenqi Wan* (金匱肾气丸) combined with acupoint application on disease controlling and the immune function in the patients of clinical remission stage bronchial asthma with kidney-yang deficiency. **Methods** Eighty cases of bronchial asthma patients were randomly divided into treatment group and control group, with 40 cases in each group, starting treatment in Dog Days (July to August). The control group were only treated with Inhaled Budesonide and Formoterol. In addition to the treatment of the control group, acupoint application and *Jingui Shenqi Wan* were given for one month in Dog Days in the treatment group. Before treatment and three months after the treatment, asthma control test questionnaire (ACT) score and serum IgE level, T cell subsets level were measured in the two groups respectively. **Results** In the treatment group, 18 complete control cases accounted for 45.0%, 20 partial control cases accounted for 50.0%, 2 failing cases accounted for 5.0%. In the control group, 3 complete control cases accounted for 7.5%, 16 partial control cases accounted for 40.0% and 21 failing cases accounted for 52.5%. The efficacy of treatment group is obviously superior to that of the control group ($P < 0.01$). After treatment, the ACT score in the treatment group increased, and the serum levels of IgE, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, CD8⁺ increased respectively ($P < 0.05$). All the parameters in the treatment group were superior to those of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** For patients of clinical remission stage bronchial asthma with kidney-yang deficiency syndrome, *Jingui Shenqi Wan* combined with acupoint application can effectively improve the immune function, and improve the clinical symptoms.

Keywords bronchial asthma; *Jingui Shenqi Wan* (金匱肾气丸); acupoint application; asthma control questionnaire; immune function

(收稿日期: 2015-10-27; 修回日期: 2015-12-14)

编辑: 叶晨