

冬病夏治消喘膏穴位贴敷对稳定期慢性阻塞性肺病患者炎症因子的影响

田 怡 王 蕾* 刘瑞华 刘 丽 李国勤 陈双厚

(中国中医科学院广安门医院,北京市西城区广安门内北线阁 5 号,100053)

基金项目:首都医学科技发展基金重点支持项目(2005-SF-II-024)

* 通讯作者:rudu0226@163.com, (010)88001019

[摘要] 目的 评价冬病夏治消喘膏穴位贴敷疗法对慢性阻塞性肺病(COPD)稳定期患者气道炎症的影响及作用机制。方法 将 60 例稳定期 COPD 患者随机分为治疗组和对照组各 30 例,在西医常规治疗的同时,治疗组给予消喘膏穴位贴敷,对照组给予安慰剂贴敷,两组均于夏季三伏天贴治 3 次,敷贴治疗前及治疗后 6 个月分别留取诱导痰,观察诱导痰白细胞计数、中性粒细胞比例及上清液中白细胞介素-8(IL-8)、分泌型 IgA(sIgA)水平的变化。结果 治疗后治疗组中性粒细胞比例较治疗前下降($P < 0.05$),对照组治疗前后中性粒细胞比例比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗组治疗后诱导痰中 IL-8 水平较治疗前及对照组治疗后降低($P < 0.05$)。治疗组治疗后诱导痰 sIgA 水平较治疗前及对照组治疗后明显升高($P < 0.05$)。结论 冬病夏治消喘膏贴敷疗法治疗稳定期 COPD 的可能作用机制在于减轻气道局部炎症反应,增强气道黏膜保护的作用。**[关键词]** 冬病夏治;消喘膏;诱导痰;炎症因子;穴位贴敷

Effect of Xiaochuan Paste Acupoint Application on Inflammatory Cytokines of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Stable Phase: Based on the Method of Winter Disease Treated in the Summer

TIAN Yi, WANG Lei*, LIU Ruihua, LIU Li, LI Guoqin, CHEN Shuanghou

(Guang'anmen Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053)

ABSTRACT **Objective** To evaluate the effect and mechanism of Xiaochuan Paste (acupoint paste for asthma, XCAP) acupoint application on airway inflammation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in stable phase. **Methods** Sixty COPD patients in stable phase were randomized into treatment group and control group with 30 cases in each group. Both groups were given basic treatment. Then the treatment group and control group was given sticking therapy of XCAP and placebo respectively for 3 times in Sanfu (dog days). The white blood cell, neutrophil, interleukin-8 (IL-8) and secretory IgA (sIgA) in induced sputum were detected before and after 6-month treatment. **Results** Comparing with before treatment and the control group, the neutrophil ratio and IL-8 content was significantly decreased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). Comparing with before treatment and the control group, the sIgA content was significantly increased in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusion** The action mechanism of XCAP may be reducing the local inflammatory response of airway and enhancing the protection of airway mucosa.

Keywords winter summer disease governance; Xiaochuan Paste; induced sputum; inflammation factor; acupoint application

慢性阻塞性肺疾病(COPD)发病的关键环节是小气道炎性改变和气流阻塞进行性进展,中性粒细胞和白细胞介素-8(IL-8)在此过程中有着肯定的作用^[1],分泌型 IgA(sIgA)也与 COPD 患者气道的慢性炎症进展有关^[2]。冬病夏治消喘膏穴位贴敷疗法是以“春夏养阳,秋冬养阴”为理论基础的中医传统疗法,前期工作证实本疗法在改善稳定期 COPD 生存质量、减少患者急性加重方面有一定疗效^[3]。本研究旨在观察消喘膏对稳定期 COPD 患者诱导痰中气道炎症因子及 sIgA 的影响,初步探讨消喘膏穴位贴敷疗法的作用机制。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准依据 2006 年世界卫生组织(WHO)修订的全球 COPD 防治倡议中诊断及分级标准^[4]。稳定期指患者咳嗽、咯痰、气短等症状稳定或症状轻微并维持 ≥ 3 个月。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]及《中医内科学》^[6]中关于咳嗽、喘证、肺胀的论述,辨证为肺肾两虚证。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合上述诊断标准;年龄 45~75 岁;

病程>3 年;病情分级为Ⅰ~Ⅲ级;既往未接受消喘膏治疗;签署知情同意书者。

排除标准:急性加重期患者;合并糖尿病、自身免疫性疾病或慢性消耗性疾病等其他严重患者;妊娠及哺乳期妇女。

1.3 一般资料

60 例患者来自 2009 年 5—8 月中国中医科学院广安门医院呼吸科门诊。采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 30 例。试验结束后完成有效病例 56 例,共脱落 4 例。治疗组 30 例中男 19 例,女 11 例;年龄 51~75 岁,平均(64.97±7.38)岁;病程 3~32 年,平均(16.44±17.04)年。对照组 26 例中男 16 例,女 10 例;年龄 55~75 岁,平均(67.85±8.96)岁;病程 5~30 年,平均(13.02±10.26)年。两组患者性别、年龄、病程等方面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

两组西医常规治疗采用支气管舒张剂和祛痰药物。异丙托溴铵气雾剂(勃林格殷格翰药业有限公司,批号:703423),80 μg/次,每日 4 次吸入;盐酸氨溴索片(勃林格殷格翰药业有限公司,批号:784042),每次 30 mg,每日 3 次口服。

治疗组加用消喘膏[由炒白芥子、葶苈、麻黄等药物组成,每粒含原生药 6.7 g。由中国中医科学院广安门医院制剂室提供,批准文号:(99)京卫药制字(058)第 F-1656 号]穴位贴敷。

对照组给予安慰剂贴膏(由糊精、焦糖粉、淀粉等组成)穴位贴敷,安慰剂外观、重量与消喘膏相似,由中国中医科学院广安门医院制剂室提供。

药物贴敷部位和方法:背部双侧肺俞、心俞、膈俞,坐位暴露背部,将药丸放置穴位上,先用脱敏胶布固定,拍击药物成饼状,上覆橡皮膏。贴敷 6 h 后将药物及胶布去除,温水轻洗用药部位保持局部洁净。

疗程:夏季三伏天每 10 天贴敷 1 次,共计贴敷 3 次。

2.2 观察指标与方法

2.2.1 诱导痰的收集 参照文献[7]方法,分别于贴敷治疗前及治疗后 6 个月收集诱导痰。患者漱口后,吸入 200 μg 沙丁胺醇气雾剂,在室温下超声雾化吸入(雾化量为 0.35 ml/min,持续 5 min)3% 高渗生理盐水,有排痰感后使用无菌蒸馏水清洁口腔,深咳排出气管深部痰液,用无菌干燥痰盒留取痰液约

5 ml,停止诱导。

2.2.2 标本的处理 标本在 2 h 内及时处理,镜检鳞状上皮细胞占有核细胞比例<20%为合格标本。加入 4 倍痰重的 0.11% 二硫苏糖醇漩涡振荡 15 min,充分混匀,4℃ 2000 r/min 离心 10 min,留取上清液-70℃ 保存。痰沉淀细胞用磷酸盐缓冲液重悬,台盼蓝染色检测细胞活性,血细胞计数板进行总细胞计数。调整细胞浓度为(0.6~1.0)×10⁶/L,行瑞氏染色。

2.2.3 检测方法 涂片在光学显微镜下计数 400 个非鳞状上皮细胞,并进行白细胞分类计数;计算中性粒细胞百分率[中性粒细胞百分率=(中性粒细胞数/白细胞总数)×100%]。用夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)检测诱导痰上清液中 IL-8、sIgA 水平,试剂盒购自北京华英生物技术研究所公司(IL-8 试剂盒批号 20101020, sIgA 试剂盒批号 20101018)。具体步骤严格按照试剂盒说明书进行。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 11.0 进行数据处理。数据符合正态分布者采用 t 检验,以($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布者采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后诱导痰白细胞总数及中性粒细胞比例比较

表 1 示,治疗前两组患者痰液中的白细胞总数比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组中性粒细胞比例较治疗前下降($P<0.05$),对照组治疗前后中性粒细胞比例比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗组较对照组下降明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 两组患者治疗前后诱导痰白细胞总数及中性粒细胞比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	白细胞总数 (×10 ⁹ /L)	中性粒细胞 (%)
治疗组	治疗前	30	5.32±3.12	61.84±9.15
	治疗后	30	5.60±2.69	52.02±7.82*△
对照组	治疗前	26	5.83±3.71	58.47±9.59
	治疗后	26	5.21±3.45	59.72±9.02

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,△ $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后诱导痰 IL-8、sIgA 水平比较

表 2 示,治疗前两组 IL-8、sIgA 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组治疗后诱导痰 IL-8 水平较治疗前及对照组同时间下降,差异有统计

学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后诱导痰 sIgA 水平较治疗前升高,且较对照组治疗后亦明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后诱导痰 IL-8 和 sIgA 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	IL-8(pg/ml)	sIgA(ng/ml)
治疗组	治疗前	30	343.12 $\pm$ 73.27	1.76 $\pm$ 0.45
	治疗后	30	265.72 $\pm$ 83.85* Δ	2.47 $\pm$ 1.59* Δ
对照组	治疗前	26	327.11 $\pm$ 82.86	1.59 $\pm$ 0.43
	治疗后	26	346.15 $\pm$ 54.48	1.85 $\pm$ 0.30

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较,

$\Delta P<0.05$

4 讨论

冬病夏治消喘膏是根据《黄帝内经》“春夏养阳、秋冬养阴”和“治未病”理论研制而成,选用麻黄、白芥子、生姜等辛温药物以起到温阳散寒、豁痰平喘的作用。在人体腠理开泄、荣卫通达的夏季,采用背部穴位贴敷扶助正气、驱除内伏寒饮,从而预防常于冬季发作和加重的咳喘疾病。自 1955 年广安门医院老专家根据清代《张氏医通》^[8]验方研制以来,已临床应用多年。近年来,冬病夏治贴敷疗法在全国广泛开展,但尚欠缺针对这项传统疗法的作用机制的相关研究。本课题采用随机、对照的临床试验方法纳入稳定期 COPD 患者,通过诱导痰检测评价对患者气道炎症及黏膜保护的作用。

COPD 主要病理改变是多种炎症细胞和炎症介质参与的慢性气道炎症,气道分泌物中炎症细胞数目增加,炎症细胞释放多种细胞因子和炎症介质,其中,IL-8 作为一种前炎症因子,对中性粒细胞起到趋化与活化的作用^[9],在 COPD 的发病中具有重要意义。同时,除了正常气道组织破坏外,全身或局部免疫功能减退、免疫球蛋白减少亦可促进气道疾病的发生和发展。sIgA 是气道黏膜表面重要的抗菌、抗病毒和抗毒素的免疫因素,对保护呼吸道黏膜、防止病菌和其他抗原物质侵入机体起重要作用^[10]。故本研究选择从炎症细胞、炎症介质和黏膜保护的不同层面来评价消喘膏对气道的影响。

痰液是来源于外周气道至中央气道的分泌物,能够反映气道分泌物的自然状态,痰液分析已广泛用于气道炎症的研究中。与自然痰相比,诱导痰中白细胞总数和其中的单核细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的绝对计数显著增加,而细胞分

类计数无差别^[11]。作为唯一直接的非侵入性定量定性检测气道炎症的方法,诱导痰具有安全、标本来源丰富、易获得、结果可重复的特点。本研究结果显示,消喘膏贴敷治疗后,患者诱导痰中白细胞总数无显著变化,但中性粒细胞比例较对照组下降;诱导痰中细胞因子 IL-8 水平下降,提示可能减少了炎症介质对中性粒细胞等炎症细胞的趋化及活化反应,故亦降低了气道分泌物中性粒细胞的水平,进而抑制肺部慢性炎症反应。本研究结果显示,贴敷后患者气道分泌物中 sIgA 水平提高,提示本疗法可能提高患者气道黏膜局部免疫力,从而减轻肺部炎症反应。消喘膏贴敷疗法的作用机制可能在于降低减轻气道局部炎症反应,增强气道黏膜保护的作用。

参考文献

- [1]王伟,徐少华,柳相珍,等.慢性阻塞性肺疾病急性发作期外周血及痰中 IL-8 和 TNF- α 测定的意义[J].现代免疫杂志,2004,24(1):63-65.
- [2]胡正强,江永梅.sIgA 基础与临床研究进展[J].免疫学杂志,2003,19(3):75-78.
- [3]王蕾,李国勤,边永君,等.消喘膏穴位贴敷疗法治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病 64 例临床研究[J].中医杂志,2011,52(21):1831-1835.
- [4]Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease; GOLD executive summary [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2007,176(6):532-555.
- [5]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:56-58.
- [6]张伯臾.中医内科学[M].上海:上海科学技术出版社,1985:43-71.
- [7]Kurashima K, Fujimura M, Matsuda T. Surface activity of sputum from acute asthmatic patients [J]. Am J Respir Crit Care Med,1997,155(4):1254-1259.
- [8]张璐.张氏医通[M].北京:中国中医药出版社,1995:85.
- [9]杨国章,洪敏俐,高建平,等.慢性阻塞性肺疾病诱导痰炎症细胞和白细胞介素-8 的检测及意义[J].检验医学与临床,2006,3(6):97-98.
- [10]曹照龙,何权瀛.分泌型 IgA 与慢性呼吸道疾病[J].中国慢性病预防与控制,2004,12(3):140-142.
- [11]魏为利,吕寒静,杨忠民,等.自然痰与诱导痰涂片细胞分类计数比较[J].第四军医大学学报,2004,25(21):1976-1978.

(收稿日期:2012-12-31;修回日期:2013-01-28)

[编辑:叶晨]