

卡介苗多糖核酸穴位注射对支气管哮喘患者外周血 IgE 含量及哮喘控制测试评分的影响

陈利芳^{1,2*} 方剑乔¹ 贾玲红³ 金肖青³ 蒋朱秀⁴

(1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053;

2. 浙江中医药大学附属第三医院; 3. 浙江医院; 4. 浙江中医药大学附属第二医院)

基金项目: 国家中医药管理局重点学科建设经费资助项目; 浙江省中医药管理局适宜技术项目(2010ZS002);

浙江省“重中之重”学科建设经费资助项目(浙教高科[2008]255 号)

* 通讯作者: clfang@163.com, 13957157278

[摘要] 目的 评价夏季应用卡介苗多糖核酸穴位注射足三里、定喘穴对支气管哮喘患者免疫功能和冬春季发作情况的影响。方法 将 145 例支气管哮喘患者随机分为研究组 73 例和对照组 72 例。于夏季(7—9 月)纳入病例, 研究组以卡介苗多糖核酸穴位注射, 取双侧足三里和定喘穴, 每穴注射 0.5 ml; 对照组行肌肉注射, 每次 2 ml, 两组均隔日治疗 1 次, 10 次为 1 个疗程, 连续治疗 3 个疗程。于治疗前后对患者行哮喘控制测试问卷(ACT)评分以及外周血免疫球蛋白 E(IgE)含量检测, 并于接受治疗当年的 12 月份和次年的 3 月份进行随访, 再次评价 ACT 得分。结果 与本组治疗前比较, 两组治疗后、随访时 ACT 评分均增加($P < 0.05$); 两组治疗后、随访时组间比较, 研究组 ACT 评分均高于对照组($P < 0.05$)。治疗后两组外周血 IgE 含量均较治疗前降低($P < 0.01$); 治疗后组间比较研究组低于对照组($P < 0.01$)。结论 夏季卡介苗多糖核酸穴位注射足三里、定喘穴治疗支气管哮喘, 可以有效提高哮喘患者的 ACT 评分, 降低外周血 IgE 含量, 从而有效减少冬春季哮喘的发作。

[关键词] 卡介苗多糖核酸; 穴位注射; 支气管哮喘; 免疫球蛋白 E; 哮喘控制测试问卷

Effect of BCG-PSN Acupoint Injection on IgE Content and Asthma Control Test Score of Bronchial Asthma

CHEN Lifang^{1,2}, FANG Jianqiao¹, JIA Linghong³, JIN Xiaoping³, JIANG Zhuxiu⁴

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Zhejiang Province 310053; 2. Third Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University; 3. Zhejiang Hospital; 4. Second Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University)

ABSTRACT Objective To observe the effect of acupoint injection with bacillus calmette-guerin polysaccharide nucleic acid (BCG-PSN) applied in the summer on immune function and onset in the winter in bronchial asthma (BA) patients. **Methods** Totally 145 BA patients were included in the summer (from July to September) and randomized into the research group and control group, with 73 and 72 in each. The research group was given acupoint injection with 0.5 ml BCG-PSN on bilateral Zusanli (ST-36) and Dingchuan (Panting Stabilizer) point. The control group was given intramuscular injection with BCG-PSN 2 ml. Both groups were given treatment three times weekly and ten times as one treatment course. The treatment lasted for 3 courses. The asthma control test (ACT) score and immunoglobulin E (IgE) content were observed before and after treatment. The ACT score was evaluated in December of the treatment year and March of the following year. **Results** The ACT scores in both groups were significantly increased after treatment ($P < 0.05$), especially in the research group ($P < 0.05$). The IgE contents in both groups were significantly decreased after treatment ($P < 0.05$), especially in the research group ($P < 0.05$). **Conclusion** BCG-PSN acupoint injection in summer can effectively reduce BA attacks in winter and spring by increasing the ACT score and decreasing the IgE content.

Keywords bacillus calmette-guerin polysaccharide nucleic acid; acupoint injection; bronchial asthma; immunoglobulin E; asthma control test

支气管哮喘是由多种细胞包括炎性细胞和结构细胞以及细胞组分参与的气道慢性炎症性疾病。这种慢性炎症导致气道高反应性, 通常出现广泛多变的可逆性气流受限, 并引起反复发作性的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状, 常在冬春二季发作频繁, 夏季相对低发^[1]。卡介苗多糖核酸(BCG-PSN)作为非特异性免疫调节剂肌肉注射用于防治支气管哮喘

已在临床应用多年。我们在夏季采用 BCG-PSN 穴位注射治疗支气管哮喘患者, 观察其对患者免疫功能及冬春季发作情况的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

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》^[1]制定支气管哮喘诊断标准。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:符合以上诊断标准;支气管哮喘病情严重程度分级^[1]为 1~3 级;年龄 14~70 岁;自愿加入本试验并签署知情同意书者。

排除标准:合并严重与心、肝、肾相关的内科疾病或严重免疫相关性疾病;精神障碍、严重皮肤病和凝血功能异常者。

1.3 一般资料

145 例研究对象来自 2010 年 7 月至 2011 年 9 月浙江中医药大学附属第二医院、浙江中医药大学附属第三医院以及浙江医院的呼吸科与针灸科门诊的支气管哮喘患者,采用随机数字表法分为研究组 73 例和对照组 72 例。表 1 示,两组患者年龄、性别、病程比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表 1 两组患者一般资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	病程 (年, $\bar{x}\pm s$)
		男	女		
研究组	73	38	35	57.88 $\pm$ 2.80	8.92 $\pm$ 2.78
对照组	72	34	38	57.50 $\pm$ 3.22	8.67 $\pm$ 2.83

2 方法

2.1 盲法设计与实施

采用两级设盲法,第一级为随机编码对应的处理组代号,第二级为代号对应的处理组,操作者根据获得的处理组信息对患者进行治疗,患者对自己所在的分组情况未知。开盲须在临床试验全部结束后进行,紧急情况下可紧急破盲。

2.2 治疗方法

所有患者在哮喘急性发作期的治疗均参照文献^[1],给予舒利迭(50 μ g/250 μ g,葛兰素史克公司生产,批号 H20090241)每次 1 吸,每日 2 次作为基础用药。

研究组:穴位注射双侧足三里穴和定喘穴,膻穴定位标准参照文献^[2]。具体操作方法:患者坐位,先准确定位,并在双侧足三里和定喘穴处进行常规消毒,一次性注射器抽取 BCG-PSN 注射液 2 ml(0.7 mg,浙江万马药业有限公司生产,规格 0.35 mg/支,国药准字 S33020001),分别在上述穴位进行穴位注射,每穴 0.5 ml,操作时快速刺入皮下,行捻转提插手法促使患者得气,进针深度根据患者体型胖瘦在 5~10 mm 之间,患者产生酸胀感后

缓慢推注药液 0.5 ml。隔日治疗 1 次,10 次为 1 个疗程,共 3 个疗程。

对照组:一次性注射器抽取 BCG-PSN 注射液 2 ml(0.7 mg),进行常规肌肉注射。隔日治疗 1 次,10 次为 1 个疗程,共 3 个疗程。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 哮喘控制测试问卷(ACT)评分^[1] 治疗前后以及在接受治疗的当年 12 月份和次年 3 月份(随访)对两组患者进行 ACT 评分。

2.3.2 外周血人免疫球蛋白 E(IgE)含量测定 两组患者均于治疗前后采集肘静脉血 3 ml,静置 30 min,以 3 000 r/min 离心 20 min,分离血清,置-70℃超低温冰箱保存。IgE ELISA 试剂盒(96T/48T)购自上海工研生物技术有限公司(批号 GS-E10497),检测过程严格按照试剂盒说明书进行。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计软件,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料采用卡方检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 ACT 评分比较

表 2 示,治疗前两组 ACT 评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组 ACT 评分比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后外周血 IgE 含量比较

表 2 示,治疗前两组外周血 IgE 含量比较差异无统计学意义($P>0.05$);两组治疗后与治疗前 IgE 含量比较差异均有统计学意义($P<0.01$);治疗后两组 IgE 含量比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

表 2 两组患者治疗前后 ACT 评分和外周血 IgE 含量比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ACT 评分(分)	外周血 IgE 含量 (IU/ml)
研究组	治疗前	73	21.90 $\pm$ 3.02	222.68 $\pm$ 16.08
	治疗后	73	23.42 $\pm$ 1.99* Δ	103.73 $\pm$ 14.41** $\Delta\Delta$
对照组	治疗前	72	21.19 $\pm$ 3.21	233.86 $\pm$ 17.45
	治疗后	72	22.40 $\pm$ 2.84*	112.31 $\pm$ 19.89**

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

3.3 两组患者治疗前及随访时 ACT 评分比较

表 3 示,两次随访 ACT 评分与本组治疗前比较差异均有统计学意义($P<0.05$),两组同时时间点比较差异亦均有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 两组患者治疗前及随访时 ACT 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	ACT 评分
研究组	治疗前	73	21.90 $\pm$ 3.02
	当年 12 月份	73	23.51 $\pm$ 2.10* Δ
	次年 3 月份	73	23.04 $\pm$ 2.39* Δ
对照组	治疗前	73	21.19 $\pm$ 3.21
	当年 12 月份	72	22.56 $\pm$ 2.63*
	次年 3 月份	72	22.15 $\pm$ 2.94*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组同时间比较,

$\Delta P < 0.05$

3.4 不良反应

试验过程中研究组 2 例、对照组 1 例在 BCG-PSN 局部注射处存在轻微发红、肿胀,但均在 24 h 内消退;局部注射后有时会有少量出血,经长时间按压后可以止血;未见晕针患者;部分患者自觉注射过程中有疼痛感,但可以忍受;无严重不良反应发生。

4 讨论

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^[3-4]。IgE 不仅能激活肥大细胞及嗜碱性粒细胞,而且能激活树突状细胞和巨噬细胞等参与体内抗原呈递的细胞。故在哮喘发生发展的免疫过程中,IgE 起着关键性的作用^[5-6]。支气管哮喘从本质上说是由 Th2 型淋巴细胞调节产生特异 IgE 抗体以及嗜酸性粒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^[7]。在支气管哮喘的发生发展过程中,Th2 细胞因子通过释放多种细胞因子以及趋化因子来促 IgE 的形成、嗜酸性粒细胞的聚集和活化,从而导致肺组织内黏液的过度分泌以及气道的纤维化^[8]。诸多研究^[9-12]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,体内高水平的血清总 IgE 在支气管哮喘的免疫病理过程中起着重要作用。

BCG-PSN 是卡介苗制剂中的一种,是卡介苗菌体成分提取物。实验研究发现,BCG-PSN 有很强的非特异性免疫刺激作用,能诱导机体产生 Th1 类型免疫反应,表现为促进 Th 细胞向 Th1 型细胞分化,并且活化 Th1 细胞、巨噬细胞、单核细胞,显著增加细胞因子干扰素- γ (IFN- γ)、白细胞介素 12(IL-12)等的分泌,阻断 IgE 的合成,促使肺泡灌洗液中 IL-4、IL-5 等 Th2 型细胞因子的水平降低,降低气道高反应^[4]。临床研究也发现卡介苗制剂能有效调节机体免疫功能,对支气管哮喘患者采用卡介苗治疗,可以诱导机体产生 Th1 类免疫反应,阻断 IgE 的合成,

从而降低气道高反应^[7]。

本试验选择治疗时机为夏季,是中医“不治已病治未病”思想的体现。大多数哮喘患者“遇寒而发”的特点体现了其阳虚本质,在自然界阳气最旺盛的夏季,当顺时而养,通过对人体相关经络腧穴的刺激,激发体内阳气蓄积,从而增强抗病力。穴位注射法是当今中西医结合的典范,本试验通过穴位注射途径给药后提高了药物的疗效。足三里作为人体第一大保健要穴,其对机体免疫功能的调节作用再次得到验证,而定喘穴作为治疗哮喘的经验穴,又属于局部取穴,易使药液对穴位的机械刺激和药理作用直达病所。可见,通过穴位注射的药物效应相对于常规的肌肉注射疗法,具有一定的“高效性”。在选穴适当的情况下,穴位注射可以在短时期内产生与肌肉注射或静脉注射等同或更强的药效,并且当穴位的主治作用与药物药理作用相一致时将显示出最强的穴药疗效^[13]。

本研究证实,在夏季开展 BCG-PSN 穴位注射治疗支气管哮喘,可以明显减少冬春季的哮喘发作次数,提高哮喘控制水平,改善哮喘患者生活质量。临床实践证明本疗法具备安全、有效、便捷等优点,具备较好的依从性,便于向基层临床推广。

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] 国家质量监督检验检疫总局, 国家标准化管理委员会. 腧穴名称与定位[S]. 北京: 中国标准出版社, 2006: 23-25.
- [3] Park SJ, Shin WH, Seo JW, et al. Anthocyanins inhibit airway inflammation and hyperresponsiveness in a murine asthma model [J]. Food Chem Toxicol, 2007, 45(8): 1459-1467.
- [4] 胡国让, 沈自尹, 施赛珠, 等. 血清 IgE 检测在评价补肾法防治支气管哮喘疗效中的作用[J]. 中医杂志, 1982, 23(5): 23-25.
- [5] 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.
- [6] 骆日英, 邱巧玲, 聂琼英, 等. 大剂量参附液治疗婴幼儿哮喘的临床与实验研究[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 797-799.
- [7] 周新. 哮喘治疗新药研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2009, 14(6): 711-713.
- [8] 杨仁旭, 代平, 彭波, 等. 麻杏芍药合剂对哮喘模型大鼠气道炎症的调控作用[J]. 中医杂志, 2012, 53(21): 1847-1851.

(下转第 1216 页)

4 讨论

PCOS 是妇科常见的生殖内分泌失调病症,西医主要应用克罗米芬或促性腺激素等治疗,但患者多伴无优势卵泡,多个发育不成熟的卵泡使卵巢增大。中医治疗本病的优势在于调节整体功能,恢复卵巢排卵^[5]。中医学认为肾之精气不足,冲任胞脉失于濡养,则经血化源不充,影响月经按期来潮;卵子发育不能成熟,故胎孕无能;肾虚气化不利,水湿不运,积聚为痰为脂,阻滞脉道,终致虚实并病^[6]。因此,补肾活血是治疗 PCOS 的基本疗法,肾精亏虚,卵子难以发育成熟是排卵功能障碍的根本原因。中医治法重在补肾为主,兼活血行气。张华等^[7]认为,肾阴可促进精卵的发育,子宫内膜的增殖,肾阳可促进卵子的受精和孕卵在子宫内种植。PCOS 病机以肾虚为本,肾虚易致阴阳气血失常,壅阻冲任胞脉,气血瘀滞成癥,使卵巢增大、卵子难以排出,并受月经周期气血阴阳变化的影响,产生多种病理变化^[8]。周璐等^[9]观察补肾活血方药生精汤对雄激素致无排卵模型大鼠的作用,实验结果说明生精汤能显著降低模型大鼠血清雄激素水平,增加血清雌、孕激素水平促排卵,而单纯用补肾中药治疗,血清雌孕激素水平与模型组相比上升不明显,说明活血中药可能增加卵巢组织局部的血流量,使卵巢包膜厚度变薄,促进补肾药更好的吸收,发挥促排卵、促黄体发育的效果。

补肾活血调肝方根据经后期、排卵前期、排卵后期、行经期肾之气血阴阳的变化,顺势而为,调整补肾药物和活血化瘀药物的用量,促进胞宫按时满溢,月经正常来潮。方中肉苁蓉、菟丝子有补肾固精、养益精血之效;熟地黄滋阴补血;红花活血化瘀;山萸肉补肾同时益肝;柴胡疏肝理气;诸药合用,共奏补肾活血调肝之效。本研究结果显示,经补肾活血调肝方联合克罗米芬治疗后,观察组总有效率达 92.2%,排卵率为 82.2%,妊娠率为 56.7%,明显高

于对照组($P < 0.05$),两组治疗后 LH、T 水平明显较治疗前降低,FSH 水平、子宫内膜厚度较治疗前明显升高,观察组治疗后的 LH、FSH 以及子宫内膜厚度与对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示补肾活血调肝方可能通过受体功能调节神经分泌,提高卵巢对 LH 的反应,从而调节下丘脑—垂体—卵巢轴的功能,促进卵泡生长、发育、成熟并排出,恢复月经周期。

综上所述,补肾活血调肝方联合克罗米芬治疗 PCOS 疗效肯定,可提高患者的排卵率,增加患者妊娠率,效果优于单用克罗米芬,是治疗 PCOS 的有效途径。

参考文献

- [1]李淑萍,徐传花,种丽群,等.五积散联合枸橼酸氯米芬治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床观察[J].南京中医药大学学报,2010,26(4):262-265.
- [2]潘维君.来曲唑与克氯米芬用于多囊卵巢综合征促排卵疗效比较[J].安徽医学,2010,31(2):141-144.
- [3]Carmina E. Dignosis of polycystic ovary synd rome. NIH criteria to ESHRE-ASRM guide lines[J]. Minerva G in-e-col,2004,56(1):1-6.
- [4]徐莲薇,倪晓容,叶玉妹,等.补肾活血调周法治疗多囊卵巢综合征疗效观察[J].上海中医药杂志,2008,42(12):37-39.
- [5]梁静,孙维峰.从肾虚血瘀探讨多囊卵巢综合征[J].中华中医药学刊,2008,26(9):1989-1990.
- [6]周惠萍,黄永澄.中西医结合治疗多囊卵巢综合征 29 例[J].江苏中医药,2008,40(11):102.
- [7]张华,冉雪梦,陈芊,等.补肾活血方增强子宫内膜降钙素基因表达的临床研究[J].中国计划生育学杂志,2007,(3):171-173.
- [8]徐莲薇,倪晓容,叶玉妹,等.补肾活血调周法治疗多囊卵巢综合征 78 例[J].陕西中医,2009,30(3):274-275.
- [9]周璐,章巧萍,徐孝平,等.生精汤对雄激素致无排卵模型大鼠卵巢功能及形态学的影响[J].浙江中医药大学学报,2006,30(6):621-622.

(收稿日期:2013-02-28;修回日期:2013-05-02)

[编辑:邓媛]

(上接第 1209 页)

- [9]黄李平,刘战军,汪清.卡介菌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.
- [10]Contopoulos-loannidis DG, Manoli EN, Loannidis JP. Metaanalysis of the association of β 2-adrenegic receptor Polymorphisms with phenotypes[J]. J Allergy Clin Immunol,2005,115(5):963-972.
- [11]Castro M, Bloch SR, Jenkerson MV, et al. Asthma exacerbations after glucocorticoid withdrawal reflects T

cell recruitment to the airway[J]. Am J Respir Crit Care Med,2004,169(7):842-849.

- [12]Choi IS, Koh YI. Therapeutic effects of BCG vaccination in adult asthma patients; a randomized, controlled trial [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2002,88(6):584-591.
- [13]蔡雪芬,王樟连,陈利芳.黄芪注射液穴位注射治疗慢性盆腔炎的实验研究[J].浙江大学学报(医学版),2006,35(4):430-435.

(收稿日期:2013-03-12;修回日期:2013-03-31)

[编辑:叶晨]