

金匱肾气丸辅助治疗对支气管哮喘缓解期患者免疫功能的影响

张 静¹ 陶志国² 许保海¹

(1 北京积水潭医院中药房,北京,100035; 2 北京市药品检验所,北京,102206)

摘要 目的:探讨金匱肾气丸辅助治疗对支气管哮喘缓解期患者免疫功能的影响。方法:选取 2013 年 7 月至 2016 年 4 月在北京积水潭医院接受治疗的支气管哮喘缓解期患者 110 例,回顾治疗方案并分为接受单纯西医治疗的对照组 58 例、接受金匱肾气丸辅助治疗的观察组 52 例。治疗前后,比较 2 组患者的外周血 Th17/Treg 细胞比例,血清中 Th1/Th2 细胞因子及体液免疫指标含量的差异。结果:治疗前,2 组患者外周血中 Th17/Treg 细胞比例,血清中 Th1/Th2 细胞因子及体液免疫指标含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值低于对照组患者,Treg 细胞比例高于对照组患者;血清中白细胞介素-2(IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ) 的含量高于对照组患者,白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)的含量低于对照组患者;血清中体液免疫指标免疫球蛋白 E(IgE)、补体 C3 的含量低于对照组患者($P<0.05$)。结论:金匱肾气丸辅助治疗可优化成人支气管哮喘缓解期患者的细胞免疫、体液免疫功能,具有积极的临床意义。

关键词 支气管哮喘缓解期;金匱肾气丸;免疫功能

Influence of Jinkuishenqiwan Adjuvant Therapy on Immune Function in Adult Bronchial Asthma in Remission Stage Patients

Zhang Jing¹, Tao Zhiguo², Xu Baohai¹

(1 Beijing Jishuitan Hospital TCM Pharmacy, Beijing 100035, China; 2 The Drug Inspection of Beijing, Beijing 102206, China)

Abstract **Objective:** To study the influence of Jinkuishenqiwan adjuvant therapy on immune function in adult bronchial asthma in remission stage patients. **Methods:** One hundred and ten cases of adult bronchial asthma in remission stage patients in our hospital during July 2013 to April 2016 were chosen as research subject, treatment methods were reviewed and all patients were divided into control group ($n=58$) underwent normal western medicine treatment only, observation group ($n=52$) underwent Jinkuishenqiwan adjuvant therapy plus normal western medicine treatment. Before and after treatment, peripheral blood Th17/Treg cell ratio, serum Th1/Th2 cytokines and humoral immune indexes between two groups were compared. **Results:** Before treatment, there were no significant difference between two groups about peripheral blood Th17/Treg cell ratio, serum Th1/Th2 cytokines and humoral immune indexes ($P>0.05$). After treatment, Th17 cells and the ratio of Th17/Treg in observation group in peripheral blood were lower than those in control group, Treg cells was higher than that in control group; serum contents of IL-2, IFN- γ were higher than those in control group, IL-4, IL-5 were lower than those in control group; serum contents of humoral immunity indexes such as IgE, C3 were lower than that in control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Jinkuishenqiwan adjuvant therapy can relieve the cellular immunity, humoral immune function in patients with optimization of adult bronchial asthma, has positive clinical significance.

Key Words Bronchial asthma in remission stage; Jinkuishenqiwan; Immune function

中图分类号: R256.12 文献标识码: A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.022

支气管哮喘是临床最常见的呼吸系统疾患之一,由多种炎症反应细胞及免疫细胞共同参与病情进展,缓解期患者临床症状体征均消失,但仍存在急性发作风险,需积极维持患者的内环境稳态^[1-2]。目前西医治疗缓解期支气管哮喘效果肯定但存在局限性,中医学对哮喘的认识已有数千年历史,较多学者推荐加入中医制剂治疗以扩大疗效。“未发以扶正

气为主,既发以攻邪气为急”是目前中医治疗支气管哮喘的原则,既往研究证实补肾法可较好控制患者气道炎症反应^[3]。金匱肾气丸是具有温补肾阳,化气行水作用的中成药,适用于临床支气管哮喘患者的治疗^[4]。本次研究在常规西医治疗基础上,将金匱肾气丸作为辅助用药加入临床成人支气管哮喘缓解期患者的治疗,探讨联合治疗对患者细胞免疫、体

液免疫等影响,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 7 月至 2016 年 4 月在北京积水潭医院接受治疗的支气管哮喘缓解期患者 110 例,回顾治疗过程,将患者分为:接受单纯西医治疗的对照组 58 例;接受金匱肾气丸辅助西医治疗的观察组 52 例。对照组患者中男 30 例,女 28 例,年龄 22~48 岁,平均年龄(32.47±9.26)岁,哮喘病程 9~23 年,平均病程(15.38±5.23)年;观察组患者中男 27 例,女 25 例,年龄 19~49 岁,平均年龄(31.53±9.87)岁,哮喘病程 8~21 年,平均病程(14.95±5.09)年。2 组患者的性别、年龄、哮喘病程等方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。医院伦理委员会讨论、批准此次研究,所有患者本人了解研究过程并签署知情同意书。

1.2 诊断标准 1)经过治疗或者未经治疗,患者的哮喘症状体征消失;2)肺功能检查各项指标恢复至急性发作前水平;3)上述病情稳定持续时间≥3 个月。

1.3 纳入标准 1)年龄≥18 周岁;2)既往未接受中医治疗;3)全程配合治疗及相关检查。

1.4 排除标准 1)合并急慢性鼻窦炎、慢性阻塞性肺疾病、急性肺炎等其他上下呼吸道疾患;2)合并严重自身免疫性疾病;3)合并全身感染性疾病;4)合并严重心肝肾功能不全。

1.5 治疗方法 对照组患者接受成人支气管哮喘缓解期常规抗炎、解痉治疗。观察组在常规西医治疗基础上,加入金匱肾气丸辅助治疗,具体如下:熟地黄 20 g、山药 15 g、黄芪 15 g、山茱萸 15 g、泽泻 10 g、茯苓 10 g、半夏 10 g、沉香 8 g、肉桂 8 g、五味子 8 g,加水 300 mL 煎煮共取汁 200 mL,口服 100 mL/次,2 次/d,持续治疗 3 个月。

1.6 观察指标 对 2 组患者治疗前、治疗后免疫功能进行观察比较,均抽取 2 组患者的晨起空腹肘静脉血 3.0 mL,经枸橼酸钠(四川南格尔生物科技有限公司生产,国药准字 H20058912)抗凝处理。其中 1.0 mL 直接采用流式细胞仪(美国 Merck Millipore 公司,型号 guava easyCyte 8)测定其中 Th17 细胞、

Treg 细胞比例,计算 Th17/Treg 比值。另 2.0 mL 经 2 500 r/min 离心 10 min 取上层血清,低温离心机购自孚光精仪(中国)有限公司,货号为 MAH66Q,血清冻存于-70 ℃深低温环境下备用。采用酶联免疫吸附法测定血清中 Th1 细胞因子白细胞介素-2(IL-2)、干扰素 γ (IFN- γ),Th2 细胞因子白细胞介素-4(IL-4)、白细胞介素-5(IL-5)的含量,酶联免疫试剂盒购自美国 Roche 公司,货号分别为 MDJ-397、LSK-254、MSY-635、AGS-981。采用全自动化学发光免疫分析仪(美国贝克曼库尔特公司,型号 UniCel DxI800)测定血清中体液免疫指标免疫球蛋白 E(IgE)、补体 C3 的含量。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 21.0 统计软件对数据进行分析。Th17/Treg 细胞比例、Th1/Th2 细胞因子、体液免疫指标等计量资料以平均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Th17/Treg 细胞 治疗前,2 组患者外周血中 Th17、Treg 细胞比例,Th17/Treg 比值水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者外周血中 Th17 细胞比例、Th17/Treg 比值低于治疗前,Treg 细胞比例高于治疗前,且观察组患者的上述指标变化程度大于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 Th1/Th2 细胞因子 治疗前,2 组患者血清中 Th1 细胞因子 IL-2、IFN- γ ,Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者血清中 IL-2、IFN- γ 的含量高于治疗前,IL-4、IL-5 的含量低于治疗前,且观察组患者的上述指标变化程度大于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 体液免疫 治疗前,2 组患者血清中体液免疫指标 IgE、C3 含量的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组患者血清中 IgE、C3 的含量低于治疗前,且观察组患者的上述指标变化程度大于对照组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 1 2 组治疗前后外周血中 Th17/Treg 细胞比例($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Th17(%)		Treg(%)		Th17/Treg 比值	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	2.34±0.25	2.23±0.24*	7.43±0.82	7.78±0.82*	0.37±0.04	0.32±0.04*
观察组	52	2.36±0.27	2.12±0.22* Δ	7.41±0.85	8.17±0.89* Δ	0.36±0.04	0.26±0.03* Δ

注:与组内治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$ 。

表 2 2 组治疗前后血清中 Th1/Th2 细胞因子含量的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-2 (pg/mL)		IFN- γ (pg/mL)		IL-4 (ng/mL)		IL-5 (ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	43.27 $\pm$ 5.98	51.23 $\pm$ 6.09 *	142.18 $\pm$ 17.09	153.27 $\pm$ 18.43 *	1.72 $\pm$ 0.21	1.43 $\pm$ 0.17 *	32.17 $\pm$ 4.09	23.54 $\pm$ 3.17 *
观察组	52	43.45 $\pm$ 5.12	63.72 $\pm$ 7.19 * Δ	141.57 $\pm$ 16.58	172.35 $\pm$ 18.95 * Δ	1.71 $\pm$ 0.19	1.18 $\pm$ 0.14 * Δ	32.32 $\pm$ 4.17	15.73 $\pm$ 2.11 * Δ

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 3 2 组治疗前后血清中体液免疫指标含量的比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgE		C3	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	58	1.12 $\pm$ 0.14	0.83 $\pm$ 0.09 *	142.38 $\pm$ 16.59	125.47 $\pm$ 15.93 *
观察组	52	1.13 $\pm$ 0.15	0.52 $\pm$ 0.07 * Δ	141.76 $\pm$ 15.88	109.45 $\pm$ 12.34 * Δ

注:与组内治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

支气管哮喘属于中医“喘病”“喘证”范畴,病机在脏腑功能失调、宿痰伏肺。遇感邪引触致痰阻气道、肺失肃降。根据“缓则治本”,缓解期是支气管哮喘患者治疗的最佳时期,需采取积极的治疗手段调节机体内环境平衡、抑制哮喘急性发作^[5]。中西医结合治疗是目前缓解期支气管哮喘治疗的趋势,在常规西医治疗的基础上加入针对性中药制剂以均衡脏腑功能,发挥扶正治本的作用。肾是先天之本、藏主纳气,肾精亏损则导致摄纳无权、动则气促,故补肾制剂是缓解期支气管哮喘治疗的可靠方式^[6]。金匱肾气丸是由地黄、山药、茯苓、牡丹皮、山茱萸、牛膝、泽泻等多味中药制成的综合制剂,诸多研究证实该药具有温补肾阳,化气行水的作用,故本次研究将其作为辅助用药用于成人支气管哮喘缓解期的治疗。

支气管哮喘发病机制复杂,经典理论认为 T 细胞介导的免疫失衡在其发生发展中扮演重要角色。研究证实系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等自身免疫性疾病中均存在 Th17 细胞、Treg 细胞及其代表性细胞因子比例失衡,是疾病进展的重要原因之一^[7-8]。Th17 细胞通过分泌 IL-17 进而诱导中性粒细胞在气管局部的聚集、增加气道高反应性,是哮喘患者气道慢性炎性反应发生发展的核心机制之一。Treg 细胞负责调节 T 细胞活化,避免机体因过度免疫而造成损伤,对机体免疫功能具有负调节作用,且目前较多研究已经发现在哮喘重症患者中存在 Treg 细胞数量及功能抑制^[9-10]。本次研究首先检测 2 组患者外周血中 Th17/Treg 细胞比例,发现:2 组患者治疗后外周血中 Th17 细胞比例均下降,Treg 细胞比例均上升,且 Th17/Treg 比值下降,说明 2 种治疗方案均可优化 Th17/Treg 细胞免疫。同时,观察组患者治疗后 Th17 细胞比例较对照组低,Treg 细胞比例

较对照组高,且 Th17/Treg 比值较对照组下降,证实金匱肾气丸辅助治疗有助于抑制过度的细胞免疫,且减轻由此产生的机体损伤。

Th1/Th2 细胞免疫失衡已经是支气管哮喘的公认发病机制,生理状态下机体处于 Th1 细胞优势状态,而在动物实验中证实:哮喘大鼠循环血中 Th1 细胞及其细胞因子的效应减弱,Th2 细胞及其因子的效应增强,Th1/Th2 的极化出现偏移,故检测患者的 Th1/Th2 失衡状态是判断哮喘病情、评估临床治疗效果的可靠手段^[11-13]。IL-2、IFN- γ 是由 Th1 细胞分泌的因子,IL-4、IL-5 则由 Th2 细胞分泌,本次研究比较 2 组患者血清中上述细胞因子含量的差异,发现:2 组患者治疗后 Th1 细胞因子含量均较治疗前增加,Th2 细胞因子含量较治疗前下降,且观察组患者血清中上述细胞因子含量的改变幅度更大,说明加入金匱肾气丸辅助治疗可更为有效的逆转支气管哮喘缓解期患者的 Th1/Th2 失衡,有助于患者免疫均衡状态的实现。

体液免疫失衡也参与支气管哮喘的进展,既往研究证实哮喘患者普遍存在 IgE 含量增加,IgE 与致敏原结合后刺激肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放组胺,从而引发过敏反应及哮喘急性发作^[14-15]。补体系统的异常激活是支气管哮喘气道炎性反应发生的另一重要原因,补体 C3 被裂解为过敏毒素 C3a 后,可发挥强效促炎作用,通过激活肥大细胞、嗜碱性粒细胞、嗜酸性粒细胞而引起气道平滑肌收缩^[16]。本次研究比较 2 组患者的血清 IgE、C3 含量,发现:2 组患者治疗后 IgE、C3 的含量均低于治疗前,且观察组患者 IgE、C3 的含量较对照组低,说明金匱肾气丸辅助治疗可进一步降低体液免疫系统中 IgE、C3 的异常激活,并减轻由此产生的气道炎性反应、缓解哮喘病情并抑制其急性发作,这也是金匱肾气丸发挥支气管哮喘治疗的重要机制之一。

综上所述,得出以下结论:金匱肾气丸辅助治疗可有效优化支气管哮喘缓解期患者的细胞免疫及体液免疫功能,有助于病情优化及急性发作的抑制,是一种高效可行的全新治疗方案,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献

- [1] Zhu L, Zhang W, Wong V, et al. Randomized trial of acupoints herbal patching in Sanfu Days for asthma in clinical remission stage[J]. Clin Transl Med, 2016, 5(1): 5.
- [2] 孙丽凤, 宋志芳, 杨华, 等. 扶正防哮方对支气管哮喘缓解期患者临床疗效观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(6): 1013-1015.
- [3] 王文东, 张念志. 支气管哮喘缓解期的中医药治疗进展[J]. 河南中医, 2013, 33(2): 305-307.
- [4] 罗祥顺, 曾华芳. 金匱肾气丸加味治疗支气管哮喘缓解期 36 例临床观察[J]. 中医药导报, 2013, (2): 65-66.
- [5] 狄冠麟, 刘桂颖, 胡珀, 等. 支气管哮喘缓解期中医体质和证候的分布及分析[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1972-1975.
- [6] 谢占武, 石福恒. 金匱肾气丸加味治疗支气管哮喘缓解期的临床疗效观察[J]. 贵阳医学院学报, 2014, 36(2): 66-68.
- [7] Tao B, Ruan G, Wang D, et al. Imbalance of Peripheral Th17 and Regulatory T Cells in Children with Allergic Rhinitis and Bronchial Asthma[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2015, 14(3): 273-279.
- [8] 王君丽, 徐彦飞, 李小莉, 等. Th17/Treg 细胞在支气管哮喘患者外周血中的表达[J]. 中国医学创新, 2016, 13(24): 117-119.
- [9] Ruan G, Tao B, Wang D, et al. Chinese herbal medicine formula Gu-Ben-Fang-Xiao-Tang attenuates airway inflammation by modulating

Th17/Treg balance in an ovalbumin-induced murine asthma model[J]. Exp Ther Med, 2016, 12(3): 1428-1434.

- [10] Wan G, Wei B. Erythropoietin regulates Treg cells in asthma through TGF β receptor signaling[J]. Am J Transl Res, 2015, 7(11): 2305-15.
- [11] 叶志光, 李惠, 苏雪媚, 等. 加味参蛤散对缓解期哮喘患者 Th1/Th2 平衡及细胞因子水平的影响研究[J]. 中医药学报, 2014, 42(3): 83-86.
- [12] Diaio M, Min J, Guo F, et al. Effects of salbutamol aerosol combined with magnesium sulfate on T-lymphocyte subgroup and Th1/Th2 cytokines of pediatric asthma[J]. Exp Ther Med, 2017, 13(1): 117-120.
- [13] 李磊. 舒利迭对支气管哮喘患儿免疫、呼吸力学及 Th1/Th2 型细胞因子的影响研究[J]. 海南医学院学报, 2013, 19(6): 829-831, 834.
- [14] Bertelsen RJ, Rava M, Carsin AE, et al. Clinical markers of asthma and IgE assessed in parents before conception predict asthma and hayfever in the offspring[J]. Clin Exp Allergy, 2017, 47(5): 627-638.
- [15] 利汉其. 复方丹参注射液对支气管哮喘患儿体液免疫及外周血 T 淋巴细胞亚群的影响[J]. 中国实用医药, 2016, 11(8): 161-165.
- [16] Yong YV, Shafie AA. Development, feasibility, and validity of a computer-based utility assessment tool for measuring asthma-specific health utilities in Malaysia using the standard gamble method[J]. J Asthma, 2016, 53(8): 835-842.

(2017-05-22 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1568 页)

- [3] 侯宛昕, 李和根, 陈智伟, 等. 中医药联合辅助化疗治疗完全性切除非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(6): 648-653.
- [4] 陈信庭, 洪水强, 赵崇瑜. 益气养阴解毒方联合化疗治疗非小细胞肺癌临床研究[J]. 实用中医药杂志, 2015, 2(6): 546-547.
- [5] 顾琳萍, 叶翔鹭, 徐云华, 等. 中医药联合辅助化疗治疗早期非小细胞肺癌的随机双盲对照临床研究[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(6): 394-398.
- [6] 王玉林, 李红岩, 高亮. 四味金银花汤加减联合化疗治疗中心型非小细胞肺癌 40 例临床研究[J]. 河北中医, 2016, 38(4): 541-544.
- [7] 王俊, 卢宏达. 康艾注射液联合化疗治疗非小细胞肺癌患者癌因性疲乏临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2015, 3(5): 5-6.
- [8] 朱可, 陈汉锐, 胡蓉, 等. 喘可治注射液联合化疗对老年非小细胞肺癌患者免疫功能的影响及临床疗效[J]. 肿瘤药学, 2017, 7(1): 44-49.
- [9] 孟金成, 方灿途, 张华堂, 等. 健脾和胃补肾方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 86 例的临床回顾性研究[J]. 中临床临床研究, 2016,

8(29): 75-77.

- [10] 徐炜, 屠建国, 王际云, 等. 中医辨证用药联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌效果观察[J]. 中国乡村医药, 2015, 5(2): 53-54.
- [11] 陈鹏程, 毛伟敏. 清肺合剂联合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(7): 609-615.
- [12] 汪丛丛, 刘洪星, 庄静, 等. 中医药联合同步放化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中国全科医学, 2015, 8(12): 1406-1414.
- [13] 于丽娜, 胥科辉, 王莉, 等. 益气养阴通络法联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌 31 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2016, 32(10): 54-56.
- [14] 王娜, 朱晓燕, 郭婷, 等. 中医辨证施治配合奈达铂联合多西他赛方案治疗晚期非小细胞肺癌的疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 8(2): 171-174.
- [15] 吕翠红, 胡利宏, 程瑞波, 等. 中药结合干扰素联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(7): 45-47.

(2017-06-10 收稿 责任编辑:徐颖)