

亚健康状态机体免疫功能改变与逍遥丸干预的效果

薛银萍 李 莲 程 琦

(石家庄市第一医院中西医结合科, 石家庄, 050011)

摘要 目的:探讨亚健康人群的机体免疫功能状态,并分析方剂逍遥丸对其免疫功能的影响。方法:随机选取 2015 年 5 月至 2016 年 2 月就诊并确诊为肝郁脾虚型亚健康患者 78 例,均将其纳入观察组,予以口服中成药逍遥丸治疗,并在治疗前后对患者进行疲劳评定量表 (FAI) 及焦虑自评量表 (SAS) 测定,同时检测其血清中免疫球蛋白 G (IgG)、免疫球蛋白 A (IgA)、Th17 在治疗前后的变化,并将其与体检的健康成年人志愿者进行对照。结果:亚健康状态按症状分为郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调等 5 种类型,其中月经不调型占比最大;观察组亚健康患者的 SAS、FAI 评分、Th17 均较治疗前有明显降低 ($P < 0.05$); IgG 和 IgA 水平明显上升 ($P < 0.05$)。结论:逍遥丸大大改善了亚健康人群的免疫能力,并且通过降低外周血 Th17 水平,逍遥丸可抑制 Th17 细胞的异常活化,抑制了机体 T 淋巴细胞功能亢进,修复了受损的免疫系统。

关键词 逍遥丸;亚健康;免疫功能

Changes of Immune Function in Sub-healthy State and Effects of Xiaoyao Pill Intervention

Xue Yinping, Li Lian, Cheng Qi

(Department of Integrated TCM and Western Medicine, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract Objective: To explore the immune function of sub-healthy people, and analyze the therapeutic effects of Xiaoyao Pill on immune function. **Methods:** A total of 78 cases of sub-healthy patients with liver depression and spleen deficiency pattern who were treated and diagnosed in our hospital from May 2015 to February 2016 were randomly included into the treatment group, and treated with oral administration of Chinese patent medicine Xiaoyao Pill. The fatigue assessment instrument (FAI) and self-rating anxiety scale (SAS) of patients before and after treatment were measured. And the changes of serum levels of immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin A (IgA), T Helper 17 (Th17) Cells before and after treatment were detected. They were compared with healthy adult volunteers came to our hospital for physical examination. **Results:** According to the symptoms, sub-health state was divided into 5 types of depression and gloomy, distention pain in chest, dizzy, anorexia and abnormal menstruation. Among them, abnormal menstruation type accounted for the largest. In the treatment group, the SAS, FAI scores and Th17 were significantly decreased ($P < 0.05$). Serum levels of IgG and IgA were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion:** Xiaoyao Pill can greatly improve the immunity of sub-health population, and can inhibit abnormal activation of Th17 cell by reducing the level of Th17 in peripheral blood, inhibit hyperfunction of T lymphocyte, as well as repair damaged immune system.

Key Words Xiaoyao pill; Sub health; Immune function

中图分类号: R289.3; R392 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.018

前苏联研究者于 20 世纪初 80 年代中首次提出了机体“第三状态”的概念,其认为机体在介于健康及疾病之间存在一种机能状态,十余年后我国研究者以“亚健康”指代此种状态,并认为 31 ~ 50 岁是“亚健康”状态的高发年龄,当机体处于“亚健康”状态时可出现生理活力、功能及适应能力减弱,但又不符合于现代医学相关的疾病诊断标准^[1-2]。我国医贤早在《黄帝内经》时期就对“亚健康”状态有所描述,其认为“消患于未兆”“济羸劣以获安”的观点即是疾病未显出征兆或虚损时未必有病,而这正是“亚健康”状态。“肝郁脾虚型”是亚健康状态的主

要证型^[3-6],而逍遥丸是健脾疏肝的经典方剂,我们利用逍遥丸对肝郁脾虚型亚健康人群进行干预,并对其免疫指标进行检测,以期今后治疗亚健康状态提供一些理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取 2015 年 5 月至 2016 年 10 月于我院就诊并确诊为肝郁脾虚型亚健康患者 78 例,均将其纳入观察组,其中女 47 例,男 31 例;年龄 25 ~ 68 岁,平均年龄 (39.62 ± 9.21) 岁;同时选取同一时间段,前来我院体检科就诊的健康成年人,随机抽取 30 例志愿者作为对照组。

1.2 诊断标准 根据 2006 年中华中医药学会发布的《亚健康中医指南》的相关标准,制定亚健康患者的诊断标准。

1.3 纳入标准 1)出现身体不适或社会适应能力减退,持续 3 个月及以上,且持续 1 个月以上未见症状缓解者;2)各实验室指标未见异常且达到疾病的诊断标准者;3)质性病变或精神类疾病者;4)辨证为肝郁脾虚型,表现为郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调、失眠多梦、神疲乏力等;5)排除免疫系统及内分泌系统相关疾病的患者。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准和纳入标准者,或符合诊断纳入标准的妊娠和哺乳期妇女;2)不接受本研究治疗方案,并拒绝签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)发生中药过敏现象或者出现其他严重并发症者;2)治疗期间因其他因素无法继续进完成本研究者;3)本研究中途患者及家属提出异议要求退出者。

1.6 治疗方法 观察组所有患者均组予口服逍遥丸(河南省宛西制药股份有限公司,国药准字 Z41021831)进行治疗,口服,8 丸/次,3 次/d。治疗疗程为 1 个月。服药期间,观察组患者均禁止服用与改善症状有关或影响本次研究评定结果的药物。在疗程前后进行相关指标的检测及评定。对照组不做任何干预。

1.7 观察指标

1.7.1 从症状看亚健康患者功能改变 按症状分为郁闷不舒、胸胁胀痛、头晕目眩、食欲减退、月经不调等 5 种类型。

1.7.2 从心理看亚健康患者功能改变 对患者进行疲劳评定量表(FAI)及焦虑自评量表(SAS)测定,评估其心理免疫状态。

1.7.3 亚健康相关指标分析 治疗前、治疗后,于安静清醒状态下、上午 8~9 时取血测定,用免疫比浊法检测免疫球蛋白 G(IgG)、免疫球蛋白 A(IgA);受试者生活饮食处于日常状态,空腹静脉采血,制备样本,按照要求,分别向已编好号的试管中加入 20 μL 单克隆抗体和同型对照,加入混匀的 100 μL 抗凝血,混匀室温孵育 30 min 并避光,按照流式细胞仪溶血剂说明书溶血,洗、离心、流式细胞仪(Guava EasyCyteTM 8HT,美国)上机测样,检测辅助性 T 细胞 17(Th17)。所有试剂盒均购自上海太阳生物技术有限公司,操作步骤均严格参照说明书进行。对照组健康人群仅检测 1 次。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件进行

相关数据的分析,组内比较采用配对 *t* 检验,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料用平均值 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 亚健康状态症状分型和构成比 按症状分为郁闷不舒(18%)、胸胁胀痛(19%)、头晕目眩(19%)、食欲减退(21%)、月经不调(23%)等 5 种类型。

2.2 治疗前后 SAS、FAI 评分 观察组亚健康患者的 SAS、FAI 评分均较治疗前有明显降低($P < 0.05$),FAI 与正常健康人对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组疲劳评定量表(FAI)及焦虑自评量表(SAS)评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	SAS	FAI
对照组(<i>n</i> = 30)	73.31 $\pm$ 24.55	29.98 $\pm$ 10.42
观察组(<i>n</i> = 78)		
治疗前	179.46 $\pm$ 31.36	43.29 $\pm$ 8.23
治疗后	101.71 $\pm$ 25.58 *	33.17 $\pm$ 10.05 *

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

2.3 2 组治疗前后外周单核细胞 Th17 比较 健康对照组:Th17 细胞占总 T 细胞(CD4)的百分率为(0.823 $\pm$ 0.17)%,治疗后,观察组和对照组均比治疗前低($P < 0.05$),比健康对照组高($P < 0.05$);治疗后,观察组 Th17 细胞占总 T 细胞(CD4)的百分率较对照组低($P < 0.05$)。见图 1。

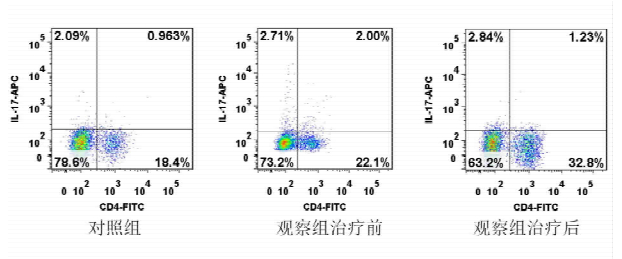


图 1 2 组外周血中 CD4 Th17 细胞百分率变化

2.4 2 组治疗前后 IgG、IgA 比较 在治疗后,观察组的血清内 IgG、IgA 表达水平较治疗前显著升高($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 治疗前后 IgG、IgA 比较($\bar{x} \pm s$,g/L)

组别	IgG	IgA
对照组(<i>n</i> = 30)	15.69 $\pm$ 1.78	3.77 $\pm$ 1.14
观察组(<i>n</i> = 78)		
治疗前	6.46 $\pm$ 83.25	0.66 $\pm$ 0.15
治疗后	11.34 $\pm$ 98.32 *	3.43 $\pm$ 1.29 *

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$

3 讨论

随着现代生活的快节奏,人类功能与心理的承

受能力达到前所未有的高度,因此,亚健康逐渐成为热门话题。处于亚健康状态的机体虽并未处于疾病状态,但其表现出的疲劳、睡眠异常、心理应激等都严重影响人们的健康、工作及日常生活^[7]。有研究人员对动物模型和亚健康人群进行研究发现,不论是处于亚健康状态的人群或者大鼠,其免疫系统存在明显异常^[8-11],因此我们认为着手于免疫指标的监测将是观察亚健康人群技能变化的关键。

免疫球蛋白是一类有抗体活性的蛋白质,主要存在于人类的血液或体液中,在机体防御系统中发挥无可取代的作用,根据不同的结构球蛋白分为若干种类,其中 IgG 属于体液免疫应答的主要免疫球蛋白,是唯一可以通过胎盘获得的免疫球蛋白,IgG 抗体与相应的补体充分结合后继发激活补体系统,随后再次与细胞表面的受体产生亲和效应,进一步激活白细胞系统中的巨噬细胞和中性粒细胞,从而产生吞噬细胞作用,并且通过激活细胞毒性 K 细胞对免疫系统靶细胞产生灭杀行动,从而实现了免疫系统的防御功能。而 IgA 亦是机体重要的免疫因子之一,其浓度仅少于 IgG,其同样在机体中发挥重要的免疫效应。在本研究中我们发现处于亚健康状态的患者,其 IgG 及 IgA 浓度均明显低于正常水平,这说明亚健康状况下机体免疫系统的确受损。在研究中我们对 Th17 同样进行检测,结果发现亚健康状态的患者外周血单核细胞中 Th17 正常水平明显升高,Th17 是近年来新发现的一类 CD4⁺ T 细胞亚群,其非同于 Th1 及 Th2,可分泌大量的 IL-17,并因此而得名,IL-17 是机体重要的促炎因子^[12],与相应受体结合后可作用于机体多类细胞,由此诱导其分泌细胞因子,直接干预炎症反应、免疫应答环节。研究中我们发现 Th17 细胞因子的浓度明显高于正常健康人群,这说明了亚健康机体处于一定的炎症反应状态,这一结果与 de Latour 等^[13]结果相似。

亚健康状态属于中医学“未病”范畴,古代医贤对未病理论进行了大量阐述,张仲景在其《金贵要略》一书中描述:“四肢才觉重滞,即导引、吐纳、针灸、膏摩,勿令九窍闭塞。”朱丹溪又在其《脾胃论》中写到:“与其就疗于有疾之后,不若摄养于无疾之先……是已病而后治,所以为医家之法;未病而先治,所以明养生之理。”认为治未病实为养生之道。在对未病病机探讨中张仲景认为:“见肝之病,知肝传脾,当先实脾”,这说明了亚健康状态的发病根本乃机体阴阳失衡,从而使肝失疏泄,气机不畅,脏腑及气血津液失司,则百病丛生^[14-17]。临床上也以肝

郁脾虚而导致气滞的患者较为多见,故临床上治疗多以疏肝健脾,行气解郁为主^[9]。逍遥散作为疏肝健脾,行气解郁,养血和营的经典方剂,方中柴胡疏肝解郁,调理气机为君;当归、白芍养血敛阴,柔肝缓急为臣术、茯苓健脾去湿,使运化有权,气血有源,炙甘草益气补中,缓肝之急,为佐。生姜温胃和中;薄荷助柴胡升散之力,疏散郁遏之气,透达肝经郁热。诸药合用,使肝郁得疏,血虚得养,脾弱得复,气血兼顾,体用并调,肝脾同治,故治疗肝郁脾虚亚健康状态人群独特的治疗效果。本研究利用逍遥丸对亚健康状态患者进行为期 1 个月的治疗,结果发现亚健康状态人群 SAS、FAI 评分均较治疗前有明显降低,这说明了该药方明显改善了躯体疲劳、精神疲劳、焦虑等症状,并且我们进一步发现逍遥丸可明显显著提高患者的 IgG 及 IgA 浓度,这说明逍遥丸大大改善了亚健康人群的免疫能力,并且通过降低外周血 Th17 水平,逍遥丸可抑制 Th17 细胞的异常活化,抑制了机体 T 淋巴细胞功能亢进,修复了受损的免疫系统。

参考文献

- [1] 朱嵘.《亚健康中医临床指南》解读[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(2): V-VI.
- [2] 邓昊,史红玲,裴冰,等.国内亚健康研究现状综述[J]. 牡丹江师范学院学报:自然科学版,2009,34(4):33-36.
- [3] 朱红红,许家伦.亚健康状态流行病学特征研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2010,12(8):52-54.
- [4] Liang ZH, Yin DZ. Preventive treatment of traditional Chinese medicine as antistress and antiaging strategy[J]. Rejuvenation Res,2010,13(2-3):248-252.
- [5] Wang TF, Xue XL, Zhang YJ, et al. Effects of Xiaopi Yishen herbal extract granules in treatment of fatigue-predominant sub-health due to liver-qi stagnation and spleen-qi deficiency: a prospective, randomized, placebo-controlled and double-blind clinical trial[J]. Zhong Xi Yi Jie He Xue Bao.,2011,9(5):515-524.
- [6] 王宝庆.治未病与干预亚健康析义[J]. 中医药临床杂志,2011,23(9):833.
- [7] Cella M, White PD, Sharpe M, et al. Cognitions, behaviours and comorbid psychiatric diagnoses in patients with chronic fatigue syndrome[J]. Psychol Med,2013,43(2):375-380.
- [8] 中华中医药学会. 亚健康中医临床指南[M]. 北京:中国中医药出版社,2006:1-9.
- [9] Chalder T, Berelowitz G, Pawlikowska T, et al. Development of a fatigue scale[J]. J Psychosom Res,1993,37(2):147-153.
- [10] 王天芳,薛晓琳.疲劳自评量表[J]. 中华中医药杂志,2009,24(3):348-349.
- [11] 刘艳艳,程静茹,余克强,等.疲劳型亚健康小鼠模型的研制[J]. 广东医学,2012,33(1):21-24.

(下接第 2945 页)

基础^[17]。

补肾活络方组方符合肾虚血瘀证的病机特点,由补虚药及化瘀药物组成,方中淫羊藿温补肾阳、女贞子滋补肾阴、菟丝子补肾益精、配合墨旱莲养肝益肾,阴阳双补,平调肾中阴阳。熟地黄补血滋阴、白芍养血调经,覆盆子补精养血,以上诸药合用既温肾助阳,又益肾填精,使冲任得养,血海渐盈,经行如常。当归补血活血、川芎活血行气、桃仁、红花活血祛瘀、路路通疏肝通络、怀牛膝逐瘀通经,引血下行,以上诸药合用既有活血化瘀养血之功,又有理气解郁之效,使气流畅,冲任瘀血消散,经闭得通,诸证自除。全方补肾通调,寓补于通,平补肾中阴阳精血以达通络之功。

本研究结果显示,治疗 3 个周期后 2 组患者的性激素水平和超声检查指标均较治疗前明显改善,但停药后第 3 个周期,对照组各项指标又恢复到治疗前水平,而观察组仍保持治疗后水平。补肾活络方联合达英-35 治疗 POCS 肾虚血瘀证不仅近期疗效确切,且远期疗效优于单用达英-35,值得进一步研究和推广。

参考文献

- [1] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2004: 2449.
- [2] 梅菊丽,王建霞. 补肾活血方联合达英-35 治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征临床观察[J]. 四川中医,2015,33(12):94-95.
- [3] 裴秀君,弭艳红,弭艳旭,等. 达英-35 联合补肾活血方治疗多囊卵巢综合征 66 例临床观察[J]. 中国妇幼保健,2014,29(2):263-264.
- [4] 张晓金,归绥琪,黄书慧,等. 从“瘀瘀”论治多囊卵巢综合征不孕临床研究[J]. 中华中医药杂志,2016,31(02):415-419.
- [5] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J].

国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.

- [6] 陶金红,董莉. 补肾活血方对肾虚血瘀型多囊卵巢综合征激活素-抑制素-卵泡抑素系统的影响[J]. 上海中医药杂志,2014,48(7):58-61.
- [7] 乔杰,尹太郎. 多囊卵巢综合征认知与对策[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):841-844.
- [8] 中华人民共和国卫生部. WS330-2011 中华人民共和国行业标准:多囊卵巢综合征诊断[S]. 北京:中国标准出版社,2011.
- [9] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [10] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 2 版. 北京:中国中医药出版社,2010: 120-128.
- [11] 金炫廷,马堃,单婧. 补肾活血中药治疗多囊卵巢综合征导致排卵障碍性不孕的临床研究[J]. 中国中药杂志,2014,39(1):140-143.
- [12] 张少娣,张合龙,李萌,等. 不同亚型多囊卵巢综合症患者的临床及生化特征比较[J]. 生殖医学杂志,2014,23(2):100-104.
- [13] 王萍,林辉,黄群,等. 补肾活络方治疗多囊卵巢综合征肾虚血瘀证的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2013,36(9):637-644.
- [14] Falsetti L, Gambera A, Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl oestradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovarian syndrome [J]. Hum Reprod,2001,16(1):36-42.
- [15] 平瑜佳,董莉,朱南孙. 补肾活血方治疗肾虚血瘀型多囊卵巢综合征临床疗效观察[J]. 上海中医药杂志,2012,46(11):53-55.
- [16] 向玉,杨惠林,马英兰,等. 调经助育汤治疗多囊卵巢综合征排卵障碍肾虚血瘀证的临床观察[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(22):170-174.
- [17] 赵素蕊,陈佳阳. 燥湿化痰补肾活血方联合克罗米芬治疗痰湿阻滞型多囊卵巢综合征所致不孕症临床观察[J]. 世界中西医结合杂志,2015,10(9):1284-1286.

(2017-02-15 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 2941 页)

- [12] Lebwohl M, Strober B, Menter A, et al. Phase 3 Studies Comparing Brodalumab with Ustekinumab in Psoriasis [J]. N Engl J Med, 2015,373(14):1318-1328.
- [13] de Latour RP, Visconte V, Takaku T, et al. Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia [J]. Blood, 2010,116(20):4175-4184.
- [14] Wang L, Zhao X, Chen J, et al. Biological indicators of sub-optimal health status[J]. J Tradit Chin Med,2013,33(5):647-650.

- [15] 徐孝平,潘永明,刘瑞敏,等. 亚健康状态大鼠的神经-免疫-内分泌机制的研究[J]. 中国比较医学杂志,2012,22(8):33-39.
- [16] 王春华,胡玲,刘磊,等. 亚健康状态人群的疲劳与免疫指标相关性研究[J]. 中医药临床杂志,2015,27(1):50-52. 2015,27(01):50-52.
- [17] 李冠儒,王佳佳,王天芳,等. 疲劳性亚健康肝郁脾虚证人群的生物电反馈指标特征的探索性研究[J]. 天津中医药,2011,28(3):185-187.

(2017-02-22 收稿 责任编辑:杨觉雄)