

# 逍遥丸对亚健康人群疲劳及 Th1/Th2 平衡漂移的影响

薛银萍<sup>1</sup> 张冲<sup>2</sup> 程琦<sup>1</sup> 丁秋蕾<sup>1</sup>

(1 石家庄市第一医院中西医结合科,石家庄,050011; 2 石家庄市第八医院中西医结合科,石家庄,050011)

**摘要** 观察逍遥丸对亚健康人群疲劳改善及对细胞免疫功能的影响。**方法:**选取2016年1月01日至2016年12月31日在石家庄市第一医院体检的亚健康人群,通过随机数字法抽取40例纳入观察组,同时将随机选择20例健康人作为对照组,观察组口服逍遥丸,对照组不进行干预治疗。干预前后评定并记录2组受试者的疲劳指数(FSAS),亚健康评定量表(SHMS),同时定量检测患者血清免疫球蛋白IgA,IgG,Th1/Th2比例进行检测。**结果:**治疗前2组受试者在FASA、SHMS、IgA,IgG,Th1/Th2比例差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),经过为期4周的治疗后观察组FASA、SHMS较治疗前增加,且与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组患者经治疗4周后,其血清IgA、IgG水平明显升高( $P < 0.05$ ),且接近对照组,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组患者Th1/Th2比例较对照组低,经过为期4周的临床干预后观察组Th1/Th2比例上调,虽与健康对照组相比仍偏低,但较治疗前有明显提升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论:**口服逍遥丸可减轻亚健康人群的疲劳程度,提高人体细胞免疫功能,改善亚健康状态。

**关键词** 亚健康;逍遥丸;疲劳评定量表;免疫

## Study on the Impact of Xiaoyao Pills on Fatigue and Th1/Th2 Balance Drift of Sub-health Population

Xue Yinping<sup>1</sup>, Zhang Chong<sup>2</sup>, Cheng Qi<sup>1</sup>, Ding Qiulei<sup>1</sup>

(1 Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang 050011, China;

2 Department of Integrated Traditional and Western Medicine, Shijiazhuang Eighth Hospital, Shijiazhuang 050011, China)

**Abstract Objective:** To observe the influence of improving the fatigue and the cellular immune function by intervention with Xiaoyao pills for sub-health population, and to analyze the mechanism. **Methods:** Sub-health population who had physical examination in Physical Examination Department in Shijiazhuang First Hospital from January 1st 2016 to December 31st, 2016 were selected. A total of 40 patients were included into the observation group by random numbers method, meanwhile 20 cases of healthy people were selected randomly as the control group. The observation group was orally given Xiaoyao pills, and the control group didn't have intervention treatment. Fatigue Self-Assessment Scale (FSAS) and Sub-health Measurement Scale (SHMS) of the two groups before and after the intervention were evaluated and recorded, and the serum immunoglobulin IgA, IgG, Th1/Th2 ratio in the patients were quantitatively detected. **Results:** 1) Before treatment, the differences of FASA, SHMS, IgA, IgG, Th1/Th2 ratio in the two groups were statistically significant ( $P < 0.05$ ). After 4 weeks of treatment, FASA and SHMS increased in the observation group than before treatment, and there were no statistically differences compared with the control group ( $P > 0.05$ ); 2) After 4 weeks of treatment, the serum IgA, IgG levels of patients in observation group increased significantly ( $P < 0.05$ ), and close to the healthy control group. The two groups were with no statistical differences ( $P > 0.05$ ). 3) The Th1/Th2 ratio of the observation group was lower than that of control group. After 4 weeks of clinical intervention group, Th1/Th2 ratio of the observation group increased, but was lower than healthy control group. It had significant improvement than before the treatment, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Oral administration of Xiaoyao pills can reduce the degree of fatigue in sub-health population, improve the human cellular immunity, as well as improve the sub-health status.

**Key Words** Sub-health; Xiaoyao pills; Fatigue Self-Assessment Scale; Immune

中图分类号:R289.5;R392 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.054

亚健康这一概念于20世纪80年代末首次提出,亚健康状态隶属于健康与疾病之间的一种机体状态,处于亚健康状态患者虽无明显或独特的征候群,但身体、精神或社交能力表现出一系列异常症状严重影响患者日常生活。随着亚健康患者逐渐增

多,对其研究亦日渐增多。亚健康与免疫学异常存在密切关系,并逐渐形成一套成熟的系统理论<sup>[1-5]</sup>。查阅文献<sup>[6-7]</sup>后我们认为亚健康多由心因为主导,即情志所伤而致,五脏中肝主疏泄,与情志关系最为密切,持续的情绪不畅可导致肝气郁结,随着疾病的发

展,肝气横逆犯脾,最终引起脾气亏虚,出现肝郁脾虚证型。基于此,逍遥丸是经典疏肝健脾要方,本团队利用逍遥丸进行临床干预,且取得一定的临床疗效,现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年1月01日至2016年12月31日,在石家庄市第一医院体检科体检的亚健康人群,通过选取随机数字法抽取40例纳入观察组,年龄31~65岁,平均年龄( $52.4 \pm 12.5$ )岁,其中男26例,女14例。同时将随机选择的20例健康人作为对照组,对照组男11例,女9例,年龄30~65岁。平均年龄( $49.5 \pm 13.3$ )岁。2组患者在年龄、性别、职业等方面比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。具有可比性。

1.2 诊断标准 参照2006年中华中医药学会颁发的《亚健康中医临床指南》中的相关诊断标准制定:1)存在持续难以恢复的疲劳状态或生理、心理、社会等能力显著减退,持续3个月以上,但能维持正常工作;2)不适但经过相关实验室检查指标正常或轻度改变,无特殊意义无法构成疾病诊断标准;3)有非重大疾病,无需用药或者治疗控制,且与不适症状出现无因果关系。

1.3 纳入标准 1)根据本研究制定的诊断标准,符合亚健康状态,且病程3个月以上者;2)年龄30~65岁;3)无心、脑、血管及其他脏器重大疾病或精神疾病者;4)签署知情同意书者。

1.4 排除标准 1)不符合上述诊断标准和纳入标准者;2)在本研究治疗期间使用其他药物或治疗方法者;3)治疗期间并发其他疾病,如感冒、外伤等影响研究者;4)妊娠及哺乳期妇女或不签署知情同意书者。

1.5 脱落与剔除标准 1)在治疗过程中因故中途退出者;2)随访中自然脱落者;3)治疗过程出现明显不良反应者;4)依从性差者。

## 1.6 治疗方法

1.6.1 观察组 所纳入观察组的患者均予逍遥丸(上海宝龙安庆药业有限公司,国药准字Z34020541)口服,8g/次,2次/d。共服用4周。

1.6.2 对照组 对照组所选健康人不进行干预治疗。

## 1.7 观察指标

1.7.1 疲劳指数评定 采用FSAS疲劳评定量表评估患者的疲劳情况,全表由23项组成,主要包括疲劳类型、疲劳程度、疲劳特征3大类,并细分为躯体

疲劳、精神疲劳、疲劳后果、疲劳对睡眠的反应、疲劳情景性及疲劳程度总分。疲劳总分值越高,则疲劳程度越高。

1.7.2 亚健康评定量表 根据Likert五等级评分法制定的亚健康评定量表(SHMS V1.0),条目共39项,其中正向条目20个,反向19个,涵盖生理亚健康(PS)、心理亚健康(MS)、社会亚健康(SS)及总体评价指标(GS)。其中GS得分越高说明健康状况越佳。

1.7.3 血液指标检测 主要试剂及仪器:人淋巴细胞分离液(购自上海索莱宝科技有限公司),RPMI 1640培养液及胎牛血清(北京方程嘉鸿科技有限公司),CD4-FITC、IL—IFN- $\gamma$ -PE流式抗体、流式细胞仪(Partec GmbH 德国,产品型号:YZB/GEM 946-40)。

IgA、IgG水平检测:在治疗前(即第1周)及结束后(即第4周),分别抽取观察组及对照组空腹血液5mL,全自动化学发光免疫分析仪检测血清免疫球蛋白IgA、IgG。检测过程严格按照操作流程进行。

人外周淋巴单核细胞Th1及Th2水平检测:观察组治疗前后于生活饮食处于日常状态,抽取空腹状态下前臂外周静脉抗凝血5mL,用人淋巴细胞分离液提取外周单核细胞200  $\mu$ L,保持细胞浓度在 $1 \times 10^6$ 个/mL,将提取的单核细胞置于10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中进行培养,24h后于培养瓶加入事先配制的工作液进行细胞刺激,并置于37 $^{\circ}$ C,5%CO<sub>2</sub>环境中进行培养4~6h,培养结束后于培养瓶中用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗,然后进行细胞收集,再加入相应的荧光素进行细胞标记,随后将细胞置于流式细胞仪中进行检测,所有操作流程均严格按照说明书进行。对照组健康人群仅检测1次。

1.8 统计学方法 用SPSS 17.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验。计数资料都采用率表示,用 $\chi^2$ 检验。相关性分析采用Pearson检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 2组在治疗前后疲劳评定比较 逍遥丸组在治疗后的疲劳评定总分显示,经干预治疗后,疲劳总分均较前改善( $P < 0.05$ ),且与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表1。

2.2 2组亚健康量表评定 在经过4周的干预后,观察组患者的SHMS评分均较前升高( $P < 0.05$ ),

且与对照组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表2。

表1 2组患者FSAS总分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	第1周	第4周
观察组( $n=40$ )	60.02 ± 11.53	83.23 ± 13.32*
对照组( $n=20$ )	84.45 ± 15.32	87.15 ± 14.71

注:与同组第1周比较,\* $P < 0.05$

表2 2组患者亚健康评定量表总分比较( $\bar{x} \pm s$ ,分)

组别	第1周	第4周
观察组( $n=40$ )	45.12 ± 17.38	79.43 ± 13.31*
对照组( $n=20$ )	84.35 ± 12.92	85.15 ± 12.65

注:与同组第1周比较,\* $P < 0.05$

2.3 2组治疗前后血清免疫球蛋白比较 观察组患者经治疗4周后,其血清IgA、IgG水平明显升高( $P < 0.05$ ),且接近正常人组,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图1。

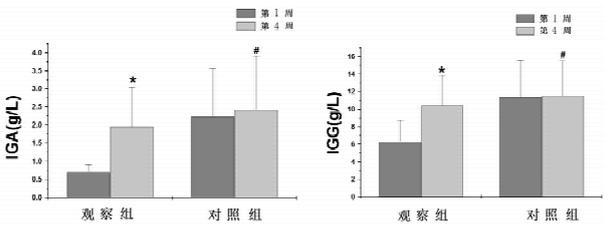


图1 2组血清IgA、IgG比较(g/L)

注:与同组第1周比较,\* $P < 0.05$

2.4 2组治疗前后Th1及Th2细胞水平比较 观察组患者Th1/Th2比例较对照组低,经过为期4周临床干预后观察组Th1/Th2比例上调,虽与健康对照组相比仍偏低,但较治疗前有明显提升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图2。

### 3 讨论

亚健康状态指的是非病非健康状态,是介于疾病与健康之间的状态,患者可表现为一定时间内各项功能减退,但又与现代医学有关疾病的诊断标准不相符合。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<sup>[8-10]</sup>,因此,可认为调整免疫系统是改善亚健康状态关键。在各类抗原、细胞因子等因素作用下致敏的CD4<sup>+</sup>Th细胞可转化成Th1及Th2细胞,或者Th1及Th2细胞之间彼此转化,抗原呈递细胞(APC)在受到特异性抗原刺激后可诱导Thp'细胞的形成,随后分化成ThOA及ThOB两类Th细胞亚型,而ThOA可分泌IL-2、IL-4, ThOB可分泌IL-2、IL-4及IFN- $\gamma$ ,在上述3种生长因子中IL-4Th0转化成Th1或Th2的关键调控因子,

当IL-4处于高浓度时转化成Th2细胞的趋势更为明显,当IL-4分泌缺乏时Th0多数转化成Th1细胞, Th1分泌的IFN- $\gamma$ 以及Th2分泌的IL-4对于细胞的分化成熟有着关键的作用,与此同时又可发挥抑制对方细胞的发育成熟,正常机体状态下Th0、Th1、Th2以及各类细胞因子组成一个调解网络,并处于动态平衡状态。处于亚健康状态患者机体Th0多向Th2转化,于是患者靶细胞聚集大量Th2细胞,并因此导致其相关细胞因子大量分泌,我们研究亦证实这一现象的确存在于亚健康患者中,亚健康患者Th1/Th2比例明显低于健康对照组,利用逍遥丸对亚健康状态患者进行干预,结果显示服用逍遥丸后可明显改善亚健康状态患者的疲劳感等症状,于此同时我们发现亚健康状态患者的确存在Th1/Th2失衡的状态,结果证实逍遥丸可校正上述失衡。抗体水平与免疫的关系密切,血清Ig是各类免疫缺陷疾病的重要指标,而IgA及IgG是机体体液免疫的重要效能因子,研究中我们发现亚健康状态患者机体IgA及IgG水平确比健康对照组低,经过逍遥丸干预后均较治疗前提升,这进一步解释亚健康状态患者具有一定程度的免疫受损,而逍遥丸可改善这一状态<sup>[11-12]</sup>。

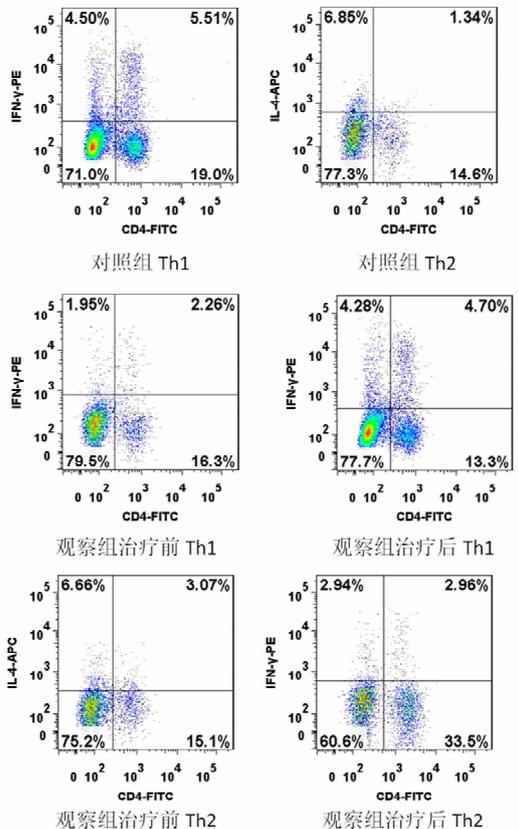


图2 观察组治疗前后和对照组Th1与Th2细胞水平

从中医学角度我们探析逍遥丸治疗亚健康状态的机理,中医未无亚健康状态的病名描述,其属于“未病”范畴,而治未病亦乃古代医者上工之明显体现,《脾胃论》一书中朱丹溪认为:“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。”

《素问·四气调神大论》一书中亦提到:“是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也。夫病已成而后药之,乱已成而后治之,譬犹渴而穿井,斗而铸锥,不亦晚乎。”上述各观点均生动地揭示了“治未病”的重要意义。而在《素问·刺热》中有言曰:“肝热病者左颊先赤,心热病者颜先赤,脾热病者鼻先赤,肺热病者右颊先赤,肾热病者颐先赤。病虽未发,见赤色者刺之,名曰治未病。”此文中提到的“病虽未发”亦本研究中亚健康状态,机体已然受到邪气侵犯,但机体尚处于无症状或症状较少的阶段,如若无运用合理手段加以干预则此类潜在病态可能向疾病转化,进入疾病早期阶段。古代医贤认为疾病潜状态的存在乃机体阴阳失衡,从而使肝失疏泄,气机不畅,脏腑及气血津液失司的结果。在多年临床研究中我们对亚健康状态患者进行总结,结果显示肝郁脾虚而导致气滞的患者较为多见,由此健脾疏肝是主要治则,逍遥丸是经典疏肝解郁,养血健脾的经典名方,源自《太平惠民和剂局方》<sup>[13-17]</sup>,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。我们对亚健康状态患者予以逍遥丸进行为期4周的干预,结果显示,不论是在改善亚健康量表还是改善疲劳状况等方面逍遥丸均显示出明显优势,对其机制进一步研究证

实逍遥丸改善病情可能与纠正免疫系统紊乱有关。

#### 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(4): 33-36.
- [3] 朱红红, 许家佗. 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] 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.
- [5] 庞静, 李英华, 杨宠, 等. 我国6省市5类职业人群亚健康状况及影响因素研究[J]. 中国健康教育, 2011, 27(11): 803-806, 812.
- [6] 中华中医药学会. 亚健康中医临床指南[S]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 1.
- [7] 王雪. 亚健康状态肝郁脾虚证候临床机理及干预的研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015: 15-34.
- [8] 刘加洪, 王英年, 赵云峰, 等. Th1-Th2 平衡失调与人类疾病关系及其相关治疗研究现状[J]. 青岛大学医学院学报, 2002, 38(4): 366-368.
- [9] 姚金晶, 陈宜涛. Th1/Th2 平衡调节与疾病发生的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2009, 9(13): 2597-2600.
- [10] 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.
- [11] 高永生, 黄维星, 时丽秀. 不同年龄组血清中免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 的含量特点[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2012, 29(5): 497-498.
- [12] 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.
- [13] 邹立华, 李慧, 陈小丹, 等. 逍遥丸联合西比灵治疗偏头痛的临床研究[J]. 现代中医药, 2010, 30(3): 12-13.
- [14] 颀瑞, 王刚平. 帕罗西汀联合逍遥丸治疗慢性疲劳综合症对照研究[J]. 临床心身疾病杂志, 2009, 15(4): 307-308.
- [15] 李晓一. 逍遥丸治疗利培酮口服液引起的高催乳素血症[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(4): 485-486.
- [16] 韦史利. 逍遥丸对失眠及其相关疾病的药理学研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [17] 王复宁. 逍遥丸对口服铁剂服药依从性的观察[J]. 中国临床新医学, 2009, 2(8): 854-855.

(2017-03-28 收稿 责任编辑: 杨觉雄)

(上接第 219 页)

- [18] Dhital R, Whittlesea CM, Milligan P, et al. The impact of training and delivering alcohol brief intervention on the knowledge and attitudes of community pharmacists: a before and after study[J]. Drug Alcohol Rev, 2013, 32(2): 147-156.
- [19] 张俐, 张桂芬, 周晨霞, 等. 江苏常熟市3家医院2013-2015年中药注射剂使用分析[J]. 中国药房, 2016, 27(35): 4913-4916.
- [20] Kimura T, Ogura F, Yamamoto K, et al. Potentially inappropriate medications in elderly Japanese patients: effects of pharmacists' assessment and intervention based on Screening Tool of Older Persons'

Potentially Inappropriate Prescriptions criteria ver. 2[J]. J Clin Pharm Ther, 2016, 7(23): 67-73.

- [21] 李晟琰, 苏秋平, 李连茂, 等. 药学干预对中药注射剂合理使用的影晌分析[J]. 中国药房, 2016, 27(23): 3298-3300.
- [22] 杨洪军, 于振兰. 中药注射剂安全性问题文献研究[J]. 中国药房, 2017, 28(11): 1489-1492.
- [23] 冯焕村, 徐雅玫, 林清雯. 2010~2013年某院中药注射剂使用情况分析及合理性评价[J]. 中国医药导报, 2014, 7(11): 97-100.

(2017-03-06 收稿 责任编辑: 张文婷)