

温阳片预防支气管哮喘 季节性发作及其原理研究

上海医科大学中西医结合研究所脏象研究室

沈自尹 胡国让 施赛珠 张玲娟 吴波水 陈伟华 陈素珍

上海市静安区康定路地段医院 涂 灏 黄 杰

内容提要 本文采用温阳片预防哮喘季节性发作, 治疗组5批284例, 显效率63.4~75.0%。对照组3批81例显效率仅18.5~22.2% ($P<0.01$)。免疫学研究发现温阳片能抑制血清IgE的季节性升高, 提高抑制性T细胞(Ts)功能。同步观察治疗前后Ts和血清IgE的相关变化, 发现温阳片组IgE与Ts治疗前后差数呈明显负相关($r=-0.440$, $p<0.05$), 对照组则无明显直线相关。提示温阳片可能通过免疫调节而发挥预防作用。

我们既往的工作初步肯定了补肾法能使哮喘患者获得远期疗效^①, 在对哮喘患者的内分泌功能研究中表明, 即使临床无肾虚见证者, 也可能有轻微的或潜在的肾上腺皮质功能不足^②, 故从补肾着手防治哮喘是有科学根据的。近5年, 在原有补肾法所用方药的基础上固定方剂, 创造了“温阳片”, 继续用不同形式的对照方法, 观察其对哮喘季节性发作的预防作用, 并从免疫方面作进一步的研究, 探讨其作用的可能原理。

临 床 资 料

一、病例选择: 同前文^③。

1979~1983年皆按上述条件, 以门诊、工厂、区和地段医院为基地, 选择共365例哮喘患者, 其中5批共284例为温阳片组, 3批共81例为小青龙汤对照组或空白片对照组, 进行预防哮喘季节性发作的观察与免疫方面的研究。

以上同批设对照组者, 两组哮喘患者在平均年龄、性别、平均病程、发作程度等方面基本对等。作免疫测试者均无湿疹、血吸虫病等明显影响血清IgE水平的疾病。

二、预防方法: 温阳片成分同前文^③。对照组用小青龙汤者系以小青龙汤制成冲剂冲服,

用空白片者系制成与温阳片相同外形的片剂。

预防时间从8月初开始, 于10月底止并考核疗效, 方法同前文^③。

三、实验室检查: 1. 血清总IgE测定: 采用(1)放射性单扩散法(二步法)^④。(2)酶标法。药盒由中国医学科学院基础医学研究所免疫室提供。

2. 抑制性T细胞(Ts)功能测定: 采用ConA诱导的Ts测定法, 以ConA激发淋巴细胞转化作为指示系统, 一次采血经2天培养的自体淋巴细胞作为反应细胞, 再培养3天, 将³H-TdR掺入以显示Ts功能。

结 果

一、防治效果: 5批温阳片组的预防哮喘季节性发作的显效率为63.4~75%, 而2批采取小青龙汤作对照组的显效率为19.5~22.2%, 1批采取空白片作双盲对照组的显效率亦为18.5%。温阳片组与各种对照组之间均有极显著差异($P<0.01$), 见表1。

二、血清IgE测定结果: 根据哮喘患者血清IgE有季节性升高这一特点, 1980年^⑤与1981年均比较了温阳片组和小青龙汤组对血清IgE季节性改变的影响, 获得相同结果。

表1 历年哮喘患者的防治疗效统计

年份	药物剂型	例数	极显著进步 (%)	显著进步 (%)	进步 (%)	无效 (%)	显著进步以上 (%)
1979	温阳片	40	32.5	32.5	27.5	7.5	65.0
1980	温阳片	41	34.1	29.3	26.8	9.8	63.4
	小青龙汤	18	5.5	16.7	16.7	61.1	22.2
1981	温阳片	60	40.0	35.0	15.0	10.0	75.0
	小青龙汤	36	2.8	16.7	30.5	50.0	19.5
1982	温阳片	69	41.0	23.0	25.0	11.0	64.0
1983	温阳片	74	35.1	39.2	14.9	10.8	74.3
	空白片	27	—	18.5	26.0	5.55	18.5

以1981年为例⁽⁴⁾, 7月份时温阳片组和小青龙汤组血清IgE水平并无显著性差异, 但到10月份(发病季节)小青龙汤组出现明显季节性升高 ($P < 0.01$), 温阳片组则10月份水平与7月份水平接近 ($P > 0.05$), 未再出现明显季节性升高, 见表2。

表2 温阳片组与小青龙汤组血清IgE水平的比较

组别	例数	7月份 (IU/ml)	10月份 (IU/ml)
温阳片组	50	97.74 (37.39~255.44)	94.99 (36.38~248.02)
小青龙汤组	33	115.15 (44.26~299.63)	147.43* (53.20~408.59)

注: 表中括弧内数字为几何均值 ± 1 个对数标准差

* 与7月份的测定结果比较 $P < 0.01$

进一步比较高血清IgE患者的血清IgE季节性升高现象, 两年(1980及1981年)共测定正常人40例, 血清IgE的几何均值为42.88 IU/ml, 以均值 ± 1 个标准差(64 IU/ml)作为划分高血清IgE者的界线, 则温阳片组中高血清IgE者32例, 呈明显季节性升高(血清IgE在发病季节中升高大于1个标准差)者4例; 小青龙汤组中高血清IgE者25例, 呈明显季节性升高者16例, 两组比较有极显著差异 ($P < 0.001$), 表明经温阳片防治后, 高血清IgE患者的血清IgE季节性升高现象明显较小青龙汤组为少。

在温阳片组中分析疗效与血清IgE季节性

升高现象的关系, 可见疗效较好者的血清IgE季节性升高现象较疗效差者明显为少, 见表3。

表3 温阳片组中血清IgE季节性变化与疗效的关系 例(%)

组别	例数	血清IgE呈明显季节性升高	血清IgE无明显季节性升高	P值
显效以上组	39	1 (2.5)	38 (97.4)	<0.05
进步以下组	11	3 (27.3)	8 (72.7)	

以上从不同角度进行的比较分析, 均显示温阳片之发挥疗效, 与抑制血清IgE的季节性升高有关。

三、抑制性T细胞(Ts)功能测定结果: 17例正常成人的Ts抑制率为 $52.6 \pm 9.3\%$, 45例哮喘患者未经任何治疗时Ts抑制率为 $32.0 \pm 14.1\%$, 明显低于正常成人 ($P < 0.001$)。此45例患者中, 中度患者不计, 重症患者18例, Ts抑制率平均为 $29.1 \pm 15.1\%$, 轻症患者13例, Ts抑制率为 $40.6 \pm 15.1\%$, 两组比较, $P < 0.05$, 提示哮喘病情与Ts抑制率呈平行关系。

比较温阳片组和空白片对照组哮喘患者治疗前后的Ts抑制率, 结果见表4。温阳片组

表4 治疗前后Ts抑制率测定结果比较

组别	例数	治疗前(%)	治疗后(%)	P
温阳片组	28	33.2 ± 15.4	50.9 ± 10.5	<0.001
对照组	13	30.8 ± 13.0	42.8 ± 13.2	
P	—	>0.5	<0.05	—

与对照组治前的Ts值并无差异 ($P > 0.5$), 说明条件相同。温阳片组治后Ts值 ($50.9 \pm 10.5\%$) 较治前明显升高, 并已恢复至正常人水平 ($52.6 \pm 9.3\%$), 两组比较并无差异 ($P > 0.5$); 对照组治后Ts值 ($42.8 \pm 13.2\%$) 虽亦有明显升高, 但仍明显低于正常人, 两组比较有显著差异 ($P < 0.05$)。

至于对照组治后Ts值升高, 应考虑到升高细胞内cAMP的药物(氨茶碱和异丙基肾上腺素)对哮喘患者Ts功能的异常促进作用, 但

温阳片组治疗后 Ts 值比对照组升高更为显著 (与对照组相比, $P < 0.05$)。且从两组使用升高细胞内 cAMP 药物量进行比较, 温阳片组用药量 (舒喘灵气雾剂平均 0.73 支, 氨茶碱平均 88 片) 较对照组 (舒喘灵气雾剂平均 2.04 支, 氨茶碱平均 97 片) 为少, 故而温阳片组 Ts 值恢复至正常水平, 主要系由温阳片的治疗作用所致。

四、温阳片治疗后血清 IgE 与 Ts 变化的相关性: 1983 年在季节性发作的哮喘患者中, 经反向被动血凝法作粗筛, 以血凝效价在 1:16 以上者作为高血清 IgE 者, 共计 43 例, 随机分为温阳片组 30 例, 对照组 (空白对照片) 13 例, 用药前后分别于 7 月下旬及 10 月下旬以酶标法测定血清 IgE, 结果如下:

温阳片组: 治前 $\text{IgE} = 1245.2 \text{ IU/ml}$ (几何均值, 下同), 范围为 638.5~2428.4; 治后 IgE 水平降为 1039.1, 范围为 546.7~1974.8, $P < 0.05$ 。对照组: 治前 $\text{IgE} = 915.7$, 范围为 524.8~1598.5; 治后为 1049.9, 范围为 591.8~1862.7, 有上升趋势。

两组患者治前 IgE 水平比较, $P > 0.05$, 表明治前两组患者 IgE 水平无明显差异。

两组治疗前后 IgE 的差数的组间比较 $P < 0.01$, 两组之间显示出显著的差异性。

经采用医科院基础医学研究所免疫室建立的更为精确的酶标法测定血清 IgE, 其结果能重复 1980~1981 年用放射性单扩散法所做的工作。

将以上同时进行 IgE 与 Ts 测定并前后资料齐全的患者, 计温阳片组 27 例, 对照组 13 例, 作两组 IgE 与 Ts 治疗前后差数的相关性检验, 结果: 温阳片组 IgE 和 Ts 治疗前后差数的相关性比较, $r = -0.440$, $P < 0.05$ ($n = 27$)。对照组 IgE 和 Ts 治疗前后差数的相关性比较, $r = +0.318$, $P > 0.20$ ($n = 13$)。

从温阳片治疗前后 IgE 和 Ts 都有变化, 治疗前后差数可反映各自的变化趋势, 故以差数作相关性检验, IgE 差数在下降, Ts 差数为升高, 两者经统计呈明显负相关, $P < 0.05$ 。而对

照组则无此现象。

讨 论

近年来国内外逐渐重视开展对支气管哮喘的预防发作的研究, 例如采用脱敏和色苷酸钠等, 虽有一定疗效, 但尚欠理想。因此, 探寻新的有效防治措施是国内外正在关注的问题。

祖国医学早已重视哮喘的预防, 从发时治肺、平时治肾的整体观念来调整阴阳, 改善体质, 以获得哮喘的远期疗效。我们从 1957~1965 年共有 6 批患者计 183 例采用补肾法防治哮喘, 显效率为 57.7~86.9%, 而同时期 3 批患者计 90 例采用各种对照组 (一般平喘药与空白片双盲对照) 的显效率仅 10.6~22.6%⁽²⁾。由于温阳片的方药是从以上补肾法所用方药演进而来, 故 1979~1983 年采用温阳片预防哮喘季节性发作 5 批计 284 例。显效率为 63.4~75%。与补肾汤剂、片剂的疗效相当, 而同时期 3 批各种对照组的显效率仅 18.5~22.2%。因此, 温阳片经过反复对照验证, 可以肯定在预防哮喘季节性发作上是确有成效的, 从而具有实用、推广价值。

在取得疗效的基础上, 曾进行内分泌方面的原理研究⁽³⁾, 发现哮喘患者确有潜在性的下丘脑—垂体—肾上腺轴功能改变。调整肾上腺皮质轴的功能可改善哮喘的发作, 犹如肾上腺皮质激素能有效地控制哮喘的发作。但温阳片又不同于一般的激素治疗, 它避免了激素治疗的弊端, 它能促进靶腺的分泌, 在提高靶腺功能的同时, 又不象外源性激素那样会引起较高中枢的受抑。从治后的 ACTH 浓度恢复正常来看, 温阳片对下丘脑—垂体—肾上腺轴的不同水平的功能, 同时都有促进作用。

过敏性哮喘由 I 型变态反应引起, 血清 IgE 则是引起 I 型变态反应的主要抗体。Johansson 等报告特应性患者的血清 IgE 有季节性升高现象⁽⁵⁾。温阳片能有效地减轻哮喘的季节性发作, 是否与影响血清 IgE 的季节性升高有关? 为此, 1980 年起连续两年测定了哮喘患者的夏秋季血清 IgE 水平。结果表明, 对照组患

者出现明显的血清 IgE 季节性升高,而温阳片组防治后,这种季节性升高受到明显抑制。说明温阳片不论其通过什么途径,确能作用于 IgE 的调节系统。

自从1971年 Okumura 和Tada⁽⁶⁾发现IgE的应答受T细胞的调节以来,对IgE的免疫调节机制引起了广泛的重视,对T细胞亚群作了深入的研究,近年来国外普遍采用的ConA诱导Ts功能检测法是T细胞亚群功能分类的代表性方法,Jensen(1981年)证实特异性患者ConA诱导的Ts功能也降低⁽⁷⁾,Marek(1981年)进一步发现哮喘患者不但Ts功能降低,并且与血清IgE呈负相关,故而认为血清IgE受Ts的调节⁽⁸⁾。但迄今国内外对此免疫调节紊乱情况尚未见有效的免疫调控方法的报道。1983年我们对季节性发作的哮喘患者在温阳片及空白对照片治疗前后作血清IgE与Ts功能的同步测定,发现温阳片组治疗前后的血清IgE与Ts差数呈明显负相关,并伴有明显预防哮喘季节性发作的疗效,而对照组则无此现象,因而可以认为温阳片具有一定的免疫调节作用,系通过提高Ts功能对血清IgE的季节性升高进行调节。

我们在肾阳虚证本质的研究中已有大量证据表明温补肾阳法(温阳片)提高下丘脑—垂体—靶腺轴的功能,主要是通过下丘脑(或更高中枢)而发挥其对内分泌的调节作用。现已知道下丘脑是联结神经、内分泌、免疫三大系统(现有称之为神经—内分泌—免疫整合网)的整合中枢,本文的工作或可推论为温阳片作用于下丘脑,从而对神经内分泌免疫整合网进行

调节,达到提高机体的抗病能力,改善过敏状态,而预防有害的刺激因素(如花粉)对哮喘的季节性诱发作用。

参 考 文 献

1. 沈自尹,等. 中医补肾法治疗支气管哮喘的研究. 中华内科杂志1965; 13(12):1209.
2. 沈自尹,等. 支气管哮喘采用补肾法防治及其内分泌和免疫方面的观察. 中医杂志1981; 22(5):341.
3. 胡国让,等. 血清IgE检测在评价补肾法防治支气管哮喘疗效中的应用. 中医杂志1982; 23(5):343.
4. 胡国让,等. 补肾法对支气管哮喘患者血清IgE和T细胞亚群水平的影响. 中医杂志1983; 24(5):353.
5. Berg T & Johansson SGO. In vitro diagnosis of atopic allergy II IgE and reaginic antibodies during and after rush desensitization. IV. Seasonal variations of IgE antibodies in children allergic to pollens. Int Arch Allergy Appl Immunol 1971; 41:434, 452.
6. Okumura & Tada. Regulation of homocytotropic antibody formation in the rat. VI Inhibitory effect of thymocytes on the homocytotropic antibody response. J Immunol 1971; 107:1682.
7. Jensen J R, et al. Subpopulations of T lymphocytes and non-specific suppressor cell activity in patients with atopic dermatitis. Clin Exp Immunol 1981; 45:118.
8. Marek RP, et al. Suppressor cell function in respiration allergy modulation by aminophylline and isoproterenol. Int Arch Allergy Appl Immunol 1981; 64:361.
9. 沈自尹,等. 老年人与“肾阳虚”患者的甲状腺轴功能对比观察. 中西医结合杂志; 1982; 2(1):9.
10. 王文健,等. 肾阳虚患者和老年人(男性)的下丘脑—垂体—性腺轴功能初步观察. 中西医结合杂志 1982 2(3):149.
11. 沈自尹,等. 肾阳虚证的下丘脑—垂体—甲状腺、性腺、肾上腺皮质轴功能的对比观察. 医学研究通讯 1983; (10):21.

《实用中医内科学》出版

由著名中医内科教授黄文东总审,由任应秋教授等10人组成专家审稿组,由方药中、邓铁涛、李克光、陈可冀、金寿山、黄星垣、董建华为主编,组织全国30名中医内科专家集体编著的《实用中医内科学》已由上海科技出版社出版,全国公开发行,全书共165万字。卫生部胡熙明副部长为该书撰写了序言,指出该书“系统整理古代内科学家的学术成就和丰富经验,同时充分反映现代中医内科的新发展,新成果。……它的出版,将为中医的临床、教学和科研工作提供有益的参考,为繁荣和发展中医事业作出积极的贡献。”

该书出版后,将同时在日本等其他国家和地区发行。

(沪印)

Abstracts of Original Articles

Comparative Study on Clinical Effects and Prognosis of 204 Hypertensive Patients Treated with Qigong (气功) on A 20-Year Follow-up and Its Mechanism

Kuang Ankun (邝安焜), Wang Chongxing (王崇行), et al

Shanghai Hypertension Research Institute, Shanghai

204 hypertensive patients were divided randomly into "Qigong group" (Qigong with small doses of regular hypotensor) and "control group" (with regular hypotensor only). The 20-year follow-up showed that the clinical effective rate was 85.00~90.20% and 66.67~69.07% respectively, much in favor of Qigong group. During the period of 20 years, accumulative mortality rate in Qigong group was 17.31%, its stroke mortality rate was 11.54%, while in control group, they were 32.00% and 23.00% respectively. Both rates in Qigong group were much lower than that of control group, indicating that Qigong had played an important role in preventing stroke and improving the prognosis of hypertension. EEG computer analysis showed that Qigong was effective in regulating brain functions. After 6 months of Qigong practice, plasma dopamine- β -hydroxylase (DBH) activity was decreased, plasma HDL-c increased, blood viscosity and platelet aggregation abnormalities improved. In the course of Qigong practice, the infrared radiation was enhanced, while hyperresponse of blood pressure to stress reduced. According to our past and present experiences, we believe that Qigong played a major role in both improving the self regulation and relaxing the multiple cerebro-cardiovascular risk factors. This might be the mechanism by which stroke was prevented.

(Original article on page 9)

Clinical Effects of Ginseng Injection and Ginseng Co. Injection on the Aged Patients with Heart Failure Using Computerized Nuclear Stethoscope

Liang Hongzhi (梁洪之), Chen Keji (陈可冀), et al

Xiyuan Hospital, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing

The left ventricular function of 24 aged patients with heart failure were measured after intravenously giving them 20ml of Ginseng Injection and Ginseng Co. Injection respectively, which equally contains 2g of crude Ginseng. The immediate effects of the above injections were comparatively studied by means of a computerized nuclear stethoscope. 5% glucose 20ml given intravenously before medication was carried out in 14 cases, who then served as control themselves.

The results showed that there was no apparent change of the ejection fraction (EF), relative cardiac output (RCO) and stroke volume (SV) values of left ventricular systolic function, and the fast filling rate (FFR) and peak filling rate (PFR) of diastolic function after giving 5% glucose in the control group. The effects of Ginseng Injection on the above values were also insignificant. On the other hand, the Ginseng Co. Injection with equal amount of crude Ginseng evidently raised the EF, RCO and SV. The effectiveness could be detected 10 min. after medication and the peak response reached 20 min. later. Before medication, the EF value was 0.35 ± 0.02 ($M \pm SE$) and it was raised to 0.42 ± 0.02 in 30 min. after medication ($P < 0.001$). The Ginseng Co. Injection also elevated the FFR and PFR values of diastolic ventricular function markedly and continuously. It is also showed that the Ginseng Co. Injection probably strengthened the myocardial contraction, and thus improved the pump function of left ventricle. Ginseng Injection also raised the DBP, but showed no marked effects on SBP, while the Ginseng Co. Injection showed no marked effects on both SBP and DBP at all. Both injections lowered the heart rate.

These results indicated the pharmacologic effects of Ginseng Co. Injection were more effective than those of Ginseng Injection in improving left ventricular function of aged heart failure patients.

Symptom-complex differentiation of these 24 cases of aged heart failure patients has been carried out. The research showed that therapy with the differentiation of symptom-complex is of utmost importance.

(Original article on page 13)

Study on Prevention of Seasonal Attack of Bronchial Asthma with Wen Yang Tablet (温阳片) and Its Mechanism

Shen Ziyin (沈自尹), et al

Research Laboratory of Visceral Manifestation, Institute of Integrated Traditional and Western Medicine, Shanghai Medical University, Shanghai

In the practice of prevention and treatment of bronchial asthma, 284 asthmatics were treated in the last five years in 5 batches with Wen Yang Tablet (WYT) in contrast to 81 asthmatics treated with Xiao Qing Long