

补肾法预防哮喘的变态和非变态 反应机理研究

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 许得盛 陈伟华 张玲娟

内容提要 本文在多年采用温阳片预防哮喘的原理研究基础上,进一步阐明温阳片由于能全面影响哮喘发病的变态反应(IgE反应,介质释放)和非变态反应(免疫调节, β 受体功能,内分泌功能)的多个主要环节,从而发挥了多环节、多途径的作用。

温阳片(补肾防喘片)预防哮喘季节性发作卓有成效,有关内分泌及免疫学原理研究已有报道^(1~3),但这些只是控制哮喘发作的部分环节。1984~1986年对温阳片在变态反应及非变态反应中多个主要环节进行了研究,现将结果报告如下。

临床资料

1984~1986年选择260例支气管哮喘患者均符合国内诊断标准,并具备下列条件:(1)16周岁以上;(2)最近连续3年均有哮喘秋季发作史;(3)无合并慢性肺部感染、肺心病、妊娠期及长期服用肾上腺皮质激素情况。其中男166例,女94例;年龄16~54岁,平均30.6岁;病程6~50年,平均24.3年;过敏型227例,感染型8例,混合型25例。温阳片组186例,空白片对照组74例,两组患者在平均年龄、性别、病程、发作程度等均相似。

方法

一、预防治疗方法:温阳片组服用本室自拟方(附子、生地、熟地、补骨脂、菟丝子、仙灵脾等),每日3次,每次5片,每年7月底开始,到10月底止并评定疗效。对照组服用与温阳片外形相同的空白片。疗效考核方法及标准同前文⁽³⁾。

二、实验室检测方法

1.外周血淋巴细胞 β 受体功能测定:以血浆cAMP含量为指示系统,测定采用RIA法,

试剂盒由上海第二医科大学同位素室提供。

2.血清总IgE、特异性IgE测定:均采用酶标法。免疫抗体由中国医学科学院基础医学研究所免疫室提供,酶标羊抗人IgE由上海第三人民医院免疫室提供;测定特异性IgE的变应原——尘螨提取液由上海医科大学寄生虫教研室提供。

3.组胺释放试验:过敏原为尘螨提取液,蛋白质含量1mg/ml;组胺标准液由上海生化制剂厂生产。

4.组胺吸入激发试验:用FUKUDA水封式肺量仪测肺功能,用PAKI 36型定量雾化器。测FEV₁值后,逐级加大吸入组胺的浓度,当FEV₁%从对照值下降20%时,该组胺浓度即为PC₂₀值。组间肺功能值用t检验法比较,PC₂₀值比较用X²检验。

结果

一、防治效果:临床疗效分为极显著进步、显著进步、好转、无效4个等级⁽³⁾。186例温阳片组好转以上者169例,总有效率占90.9%;显著进步以上者110例,显效率占59.1%。74例对照组好转以上者21例,总有效率占28.4%;显著进步以上者5例,显效率占6.8%,两组相比 $P<0.005$ 。这一疗效完全能重复以往的观察结果^(2,3)。

二、血清IgE检测:治疗前两组总IgE和特异性IgE(尘螨诱导产生)水平均相似,而治疗后对照组均呈季节性升高,温阳片组则均较

明显下降, 见表1。表明两组尘螨特异性IgE的变化趋势与总IgE相似。

表1 两组哮喘患者治疗前后总IgE、特异性IgE的比较

		总 IgE* (IU/ml)	特异性 IgE** (OD 值)
温阳片组 (77例)	治前	420.7 (168.5~1051)	0.36±0.23
	治后	395.0 (154.2~911.8)	0.33±0.23
对照组 (25例)	治前	405.9 (140.1~1176)	0.36±0.22
	治后	550.5 (182.1~1665)	0.40±0.23
P 值		<0.005	<0.005

*均数为几何均值, 统计时经反对数转换、秩和法检验差别的显著性; **治疗前后差别用配对资料t检验法比较

三、组胺释放试验: 22例健康人平均组胺释放率为2.4%, 102例哮喘患者平均为15.4%, 明显高于健康人($P<0.001$)。治疗前77例温阳片组为15.7%, 与对照组14.9%相比, $P>0.05$; 而治疗后温阳片组降为8.4%, 对照组反略增高为15.5%, 温阳片组组胺释放率明显低于对照组($P<0.005$)。温阳片组特异性IgE治疗前后变化差数与组胺释放率变化差数相比, $P<0.05$, 说明特异性IgE与组胺释放率呈明显正相关。

四、组胺吸入试验: 使第1秒用力呼气量($FEV_1\%$)下降20%的组胺浓度称为 PC_{20} 值。30例哮喘患者的 $FEV_1\%$ 比33例健康人略有降低; 但 PC_{20} 值前者仅0.90mg/ml, 后者在32mg/ml以上, 表明哮喘患者的气道反应性远远高于健康人($P<0.001$)。治疗前两组患者 FEV_1 与 PC_{20} 值均无明显差异; 但治疗后对照组 FEV_1 明显降低($P<0.05$), 而 PC_{20} 值降低更为显著($P<0.001$), 见表2。显示哮喘患者若无有效的防治, 发作期的气道反应性呈季节性升高趋势, 与临床发病情况相符, 也与文献报道一致⁽⁴⁾。而温阳片组治疗后的 FEV_1 和 PC_{20} 值还较缓解期略高, 与对照组相比, $P<0.001$, 表明补肾法

表2 两组哮喘患者治疗前后 FEV_1 和 PC_{20} 值的比较 (M±SE)

		FEV_1 (L)	P 值	PC_{20} (mg/ml)	P 值
温阳片组 (19例)	治前	2.49±0.71	>0.05	0.87±0.09	>0.05
	治后	2.51±0.63		0.98±0.10	
对照组 (11例)	治前	2.53±0.61	<0.05	0.91±0.12	<0.001
	治后	2.14±0.59		0.56±0.08	

对哮喘发作期的气道反应性升高有一定抑制作用。

五、外周血淋巴细胞 β 受体功能检测: 以淋巴细胞内cAMP的异丙基肾上腺素刺激上升值来反映 β 受体功能。25例健康人的上升百分率为 $324\pm35\%$, 而38例哮喘患者为 $147\pm15\%$ ($P<0.001$), 表明哮喘患者 β 受体功能明显低于健康人。治疗前两组 β 受体功能接近 ($P>0.05$); 治疗后对照组明显低于温阳片组 ($P<0.01$), 见表3。说明补肾法可使哮喘患者免于因哮喘发作和用药等因素造成 β 受体功能下降, 有利于哮喘发作的缓解和增加对治疗药物的反应。

表3 两组哮喘患者治疗前后 β 受体功能的比较 (M±SE)

		cAMP		上升百分率
		基 值	反应值	
温阳片组 (52例)	治前	5.22±0.50	6.51±0.62	136.1±9.7
	治后	5.31±0.61	6.36±0.63	141.9±9.4*
对照组 (27例)	治前	6.78±0.30	8.29±0.38	122.9±6.1
	治后	4.05±0.42	4.34±0.50	104.9±6.5**

*与对照组比, $P<0.01$; **与治疗前比, $P<0.05$

讨 论

目前认为介导I型变态反应的主要反应素是IgE, 当变应原与靶细胞上的IgE结合, 引起靶细胞内受cAMP系统调节的一系列变化, 促使肥大/嗜碱细胞“脱颗粒”, 释放组胺、白三烯等过敏介质, 导致支气管平滑肌收缩、分泌增加, 引起临床症状。故IgE的反应, 组胺释放试验, 以及用组胺吸入激发试验已广泛用于估计哮喘

在变态反应方面疗效的指标⁽⁵⁾。

致使哮喘反复发作的主要原因之一，是自主神经系统异常所致的支气管敏感，即“气道反应性”，其中除迷走神经过分活跃外，主要是由于 β 受体的反应减弱所致， β 受体功能低下既是哮喘发作的结果，又是哮喘反复发作的病因⁽⁶⁾，这种恶性循环成为哮喘发病过程中的一个重要病理生理环节。60%以上的哮喘患者在发作季节时 IgE 水平显著升高，如果能通过调节免疫活性细胞(Ts与Th, T与B细胞)间作用而调节 IgE 的季节性升高，则是预防哮喘发作的重要途径。我们发现哮喘(非激素依赖性)久发也有一定程度的垂体—肾上腺皮质功能的减退，这和 Shapiro⁽⁷⁾的结论是一致的，肾上腺皮质功能的减弱必然影响 cAMP 调节系统以及 β 受体功能，使哮喘也进入一种恶性循环。这些都是估计哮喘在非变态反应方面疗效的指标。

上述种种在哮喘发作过程中均起重要作用的环节，有的属于变态反应，有的属于非变态反应系统。两系统间相互关联，相互影响，并在一定条件下成因果关系，故作用于某系统亦可能间接影响另一系统变化。因而，在研究预防哮喘的机理中，所观察的环节、指标越多，越有助于验证疗效，探究机理。

在对变态反应系统作用研究方面，我们对血清 IgE 及用同一变应原(尘螨)诱导的特异性 IgE 和组胺释放试验，这两个 IgE 反应和脱颗粒阶段主要指标的同步观察中，两者始终存在着正相关的关系⁽⁸⁾。联系以往工作，提示补肾法系提高哮喘患者的 Ts 功能，从而抑制 IgE 并减少过敏介质的释放，使哮喘发作减轻以至中止。

哮喘患者本身 β 受体功能就明显低于健康人，发作季节进一步降低，温阳片组使 β 受体功能维持在发作前水平，明显高于对照组($P < 0.01$)，表明补肾法能保护或改善哮喘患者的 β 受体功能⁽⁹⁾，至于补肾法影响 β 受体功能的途径可能是综合性作用的结果，如病情减轻，用治标西药减少及改善肾上腺皮质功能等。

气道反应性与 IgE 反应机理不同，主要受自主神经系统的控制，哮喘患者由于胆碱能反应超过 β 肾上腺素反应的这种不平衡，导致气道反应性明显增高，从具有高度特异性的组胺吸入试验，对照组在发作季节的 PC₂₀ 值进一步明显下降，而补肾组的 PC₂₀ 值保持在缓解期水平，表明补肾法可稳定哮喘患者的气道反应性，因而也提示，补肾法可对自主神经系统的调节产生影响。

补肾法能从整体出发，同时影响变态反应和非变态反应(或称免疫和神经内分泌反应)的主要环节，就可能在不同病情的哮喘患者身上择其薄弱环节直接发挥作用。显而易见，这与现有的西药脱敏，抗组胺药物的作用点比较专一，且其特异性强有所区别。由此我们推论，补肾法可能对这两个反应系统起多环节与多途径的调节，致使哮喘患者免疫系统和神经内分泌系统功能得以改善，并影响变态反应系统，逐步摆脱哮喘发作的恶性循环，进入良性循环，最终减轻或中止哮喘的季节性发作。

参 考 文 献

1. 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): 1.
2. 沈自尹, 等。温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究。中西医结合杂志 1986; 6(1): 17.
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): 243.
4. Madonini E, et al. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergy rhinitis. J Allergy and Clin Immune 1987; 79(2): 358.
5. 张洪燕, 等。酮替芬对支气管哮喘的防治效果。中华内科杂志 1987; 26(2): 90.
6. Goldberg ND. Cyclic nucleotides, receptors and asthma. Advance in Cyclic Nucleotide Research 1980; 12: 147.
7. Shapiro GG, et al. Physiology of steroid dependent and non-steroid dependent asthmatic youths. Annals of Allergy 1977; 38: 237.
8. 许得盛, 等。温阳片对哮喘患者组胺释放、IgE 作用的同步观察。中西医结合杂志 1988; 8(6): 330.
9. 胡国让, 等。哮喘患者淋巴细胞 β 受体功能测定和对温阳片疗效的评价。中西医结合杂志 1987; 7(2): 71.

Clinical and Experimental Studies on the Effect of Xue Mai Tong (血脉通) on Coronary Heart Disease

Li Yiyi(李以义), et al

Xinjiang Institute of TCM, Wulumuqi

This article deals with the treatment of hypercoagulability with CHD by the mechanism of resolving phlegm and alleviating stagnation on the basis of the viewpoints that "body fluid and blood are derived from the same source" and that "Phlegm and blood are of the same stasis". The study on 74 patients who received Xue Mai Tong and 31 controls who were treated by promoting blood circulation to remove stasis showed an overall effective rate of 85.13% (63 cases) and a evident effective rate of 59.46% (44 cases) for angina pectoris in the treatment group. The efficacy of the treatment group with Xue Mai Tong was proved to be better than that of the controls ($P < 0.05$). Animal experiments demonstrated that Xue Mai Tong improved microcirculation perfusion as compared with the controls ($P < 0.05$) as evaluated by the length and wet weight of the thrombus.

(Original article on page 79)

Study on the Allergic and Non-Allergic Mechanism of the Prevention for Asthma with Kidney-Reinforcing Regimen

Shen Ziyin(沈自尹), et al

*Visceral Manifestation Lab., Institute of Integration of TCM and WM,
Shanghai Medical University, Shanghai*

The onset of asthma involves the non-allergic mechanism as well as the allergic mechanism. Based on the markedly effectiveness in the prevention of the asthmatic attack with Wen Yang (温阳) Pill (WYP, a prescription of Kidney-reinforcing regimen (KRR)), the authors investigated its mechanism in the endocrinologic and immunologic aspects and found that WYP could regulate the function of the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis and inhibit the seasonal increasement of the serum IgE level in the attack season through the improvement of the function of suppressor T cell. For further study, the authors observed the specific IgE level and the histamine release simultaneously induced by the same allergen the dust mite extraction. A positive relationship was seen between the specific IgE level and the histamine release in their differences before and after the treatment. The histamine inhalation test showed that the PC_{20} value and β -receptor function of the lymphocyte of the controls were furtherly decreased in the anaphase of the attack season, while those of the WYP group were slightly increased in the same phase.

The major pathological linkage were not all the same in the asthma patients and these patients had various manifestations. Since WYP could act on the main linkages of the allergic (IgE, mediator release) and non-allergic (immune regulation, β -receptor function, endocrine function) mechanism, it could be available for the asthma patients with the different manifestations and make them get rid of the vicious circle of the asthmatic attack. In the way, it could relieve or suspend the seasonal attack. According to the above data, the authors concluded that KRR(WYP) had a multi-way regulatory effect on the body.

(Original article on page 82)

Observation on Efficacy and Experimental Study with Compound

Suanzaoren Ansen (酸枣仁安神) Capsules for Insomnia

Ma Youdu(马有度), Li Rongheng(李荣亨), et al

Dept. of TCM, The First Affiliated Hospital, Chongqing University of Medical Sciences, Chongqing

374 patients suffering from insomnia were divided into three groups by random: 202 cases in group I were treated with compound Suanzaoren Ansen capsules (SAC); 85 cases in group II were treated with Zhusha Ansen (珠砂安神) pills (ZAP) as control; 87 cases in group III were treated with Methaqualone (Hyminal) also as control. The therapeutic results were as follows: Groups I, II and