

• 综述 •

从脾虚角度探讨慢性阻塞性肺病患者免疫功能降低

北京医科大学人民医院呼吸内科(北京 100034) 何权瀛

北京医科大学第一医院营养部 孙孟里

慢性阻塞性肺病(简称慢阻肺或COPD)是一组慢性反复发作的呼吸系统疾病。国内外许多研究结果提示,慢阻肺病情进展的原因除病毒、细菌等外界因素的不断侵袭外,更重要的是患者机体免疫功能降低。国内一些学者提出从中医扶正固本法入手提高患者的免疫力可能是一个很有前途的抗复发措施⁽¹⁾。本文重点讨论COPD患者的脾虚与免疫功能低下之间的关系。

目前西医对COPD患者免疫功能变化的认识

一、细胞免疫功能降低:据报告慢支患者的OT试验、双链酶(SK-SD)皮试阳性率明显低于对照组。慢支及肺心病患者的玫瑰花试验、淋转测定结果显示其细胞免疫水平低于正常组,而且病情越重,细胞免疫水平降低的越多。福建莆田、龙溪地区证明慢支患者细胞免疫功能低于正常人,认为其免疫功能失调可能是慢支反复发作的一个重要原因。黄定九等⁽²⁾发现肺心病患者的外周血中T淋巴细胞数低于正常人。肺心病急性发作期淋巴母细胞转化率、玫瑰花结形成率低于健康人,治疗后上述指标显著升高⁽³⁾。李廷谦等⁽⁴⁾报告缓解期肺心病患者的淋转率、玫瑰结率及植物血凝素(PHA)皮试直径均低于正常人。许多单位⁽⁵⁾的研究结果表明肺心病患者淋转率和E-玫瑰花形成率较正常组明显降低;T细胞亚群也有变化,T_r细胞减少,T_u细胞增加;PHA皮试测值低于正常人。吴洁等⁽⁶⁾观察了慢性肺心病患者急性发作期细胞免疫功能与cAMP的关系,发现淋转率与cAMP/cGMP值密切相关($r=0.9$),表明淋巴细胞转换过程与环核苷酸介导作用有关。最近,胡炳熊等⁽⁷⁾经用淋巴细胞、血浆和单核细胞的不同组合进行分析,发现造成大部分COPD患者淋转低下的原因除了直接参与增殖的淋巴细胞外,还涉及另外两个辅助成分——血浆和单核细胞。

二、体液免疫功能改变:这方面的研究结论尚不一致,其中比较一致的是慢支患者痰内分泌型IgA含量减低。有人报告⁽³⁾肺心病患者急性发作期IgG明显低于正常人,治疗后升高。此外还发现肺心病患者痰中

分泌型IgA及IgG低于正常人($P<0.01$),失代偿期降低得更明显。痰中IgA降低。然而也有些单位发现COPD患者免疫球蛋白测定结果没有一致的规律性⁽⁸⁾。

三、非特异性免疫:有作者曾采用测定血液内白细胞吞噬功能、备解素和补体含量、痰内巨噬细胞吞噬功能、痰及血液中溶菌酶含量等多项指标研究慢支患者非特异性免疫功能,结果发现总的趋势是慢支患者上述指标略低于正常对照组。黄定九等⁽²⁾报告肺心病患者血清CH₅₀、C₃水平明显低于正常人。李廷谦等⁽⁸⁾发现肺心病患者,不论是急性发作期还是缓解期,CH₅₀、C₃均显著低于正常人。而缓解期患者治疗半年后CH₅₀和C₃较治疗前显著提高,CH₅₀恢复到正常水平。

近年来人们已经逐步认识到COPD患者可出现不同程度的营养不良^(9~12)。

1. 中~重度营养不良对免疫系统的影响主要是干扰细胞免疫功能。营养不良患者感染结核或接种卡介苗后迟发超敏反应减弱,皮肤硬结直径变小,甚至全无反应。对于这些患者给予两周高蛋白饮食后结核菌素皮内试验可由原来的直径2mm增加到10mm,表明缺乏蛋白可能是细胞免疫低下的原因。有关动物实验也证实营养不良动物的细胞免疫功能降低,而改善饲料后其细胞免疫水平可恢复正常。维生素缺乏也能引起细胞免疫功能下降,如Gross等证实叶酸缺乏者淋转率降低,维生素B₆和泛酸缺乏也可使抗原刺激后产生的抗体形成细胞数量显著减少。营养不良时细胞免疫功能降低主要机制是:(1)营养不良可使淋巴组织发生萎缩性变化,表现为胸腺皮质、髓质分化不良,胸腺细胞减少,纤维血管组织成分相对增多,甚或发生胸腺萎缩。脾脏重量减轻,淋巴结重量减轻,淋巴细胞减少,生发中心数量减少。(2)循环中T淋巴细胞数量减少,T淋巴细胞前体分化障碍,T淋巴细胞对PHA反应降低。

2. 营养不良对血清抗体的影响:营养不良时特异性抗体合成障碍,如营养不良者呼吸道分泌型IgA减

少。

3. 营养不良对非特异性免疫功能的影响: 营养不良时多种血清补体均降低, 其中补体 C_3 受营养不良的影响最为显著。营养状态越差, C_3 水平降低。Hovig-achi等通过动物实验显示营养不良(低蛋白)动物支气管肺泡灌洗液中肺泡吞噬细胞数量明显减少, 吞噬功能也明显减弱。营养不良时随过氧化物酶和尼克酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸盐还原的氧化酶可能缺乏, 而这两种酶是参与吞噬过程的两个重要的酶。

4. 铁传递蛋白减少: 血清铁传递蛋白对防御感染具有重要作用, 实验表明感染的发生与血清中铁传递蛋白浓度下降及血清铁浓度升高有着密切关系。严重营养不良者血清铁传递蛋白明显降低, 血清游离铁增高, 可促进细菌繁殖。

从脾虚角度探讨 COPD 患者免疫功能变化

中医学认为: 正气内存, 邪不可干。正气与肺、脾、肾三脏关系密切, 其中脾肾最为重要。

1. 细胞免疫功能变化: 据刘正才等⁽¹³⁾报告, 脾虚型慢支患者的 T 细胞比值显著低于肺虚组及正常人。高擢岩等报告了一组包括慢支在内的脾虚型患者多项检查结果, 发现脾虚组的玫瑰花形成细胞率及活性 E-玫瑰花形成细胞率均显著低于正常对照组。广东省中医院等单位进行 E-玫瑰花形成实验、外周血淋巴细胞计数、PHA 皮试, 其结果表明脾虚型慢支患者细胞免疫功能低于正常人⁽¹⁵⁾。还有报告慢支患者 E-玫瑰花形成实验中 T 细胞比值均低于健康对照组, 其中以脾虚型最低⁽¹⁶⁾。脾阳虚型慢支治疗前活性玫瑰花形成率、活性 T 细胞数、总玫瑰花形成率、T 细胞总数均明显低于正常人⁽¹⁷⁾。林求诚也报告脾虚型慢支患者细胞免疫功能低于正常人⁽¹⁸⁾。

2. 体液免疫功能: 有研究结果表明脾虚痰湿型慢支患者 IgA、IgM、IgG 含量下降, 提示其体液免疫功能下降⁽¹⁹⁾。林求诚等⁽¹⁹⁾也报告脾虚型慢支患者痰 IgA 含量显著低于正常人。

3. 非特异性免疫: 有人报告脾虚型慢支的血清补体活力下降, C_3 含量下降⁽¹⁹⁾。此外, 有些单位研究结果提示脾虚型慢支体外白细胞吞噬指数显著低于肺虚组及正常人⁽¹⁾。

脾虚为什么会致免疫功能低下, 谢仰洲等⁽²⁰⁾进行的动物实验证实脾虚造模组动物细胞免疫功能显著低于对照组, Hb、RBC 也明显低于对照组。脾虚造模动物脾脏重量显著减轻 ($P < 0.001$), 胸腺重量也显著减轻 ($P < 0.001$)。镜下观察显示胸腺细胞、脾脏 T 细胞区淋巴细胞数目减少、消失。这些

器官的萎缩必然会导致免疫功能下降。孙弼纲等⁽²¹⁾分析了一组几乎包括了内科各个系统疾病的脾虚型患者, 发现: (1) 脾虚组患者总 E-玫瑰花形成细胞率、活性 E-玫瑰花形成细胞率、PHA 皮肤试验反应直径与对照组相比差异显著 ($P < 0.01$), 提示其细胞免疫功能降低。(2) 脾虚组患者存在不同程度的蛋白质营养不良、低蛋白血症(以白蛋白下降为主)、贫血、基础代谢率下降、副亢等。(3) 脾虚组患者的细胞免疫功能测定指标与蛋白质营养不良、体重下降、贫血的严重程度间显著相关 ($r = 0.5 \sim 0.6$)。说明脾虚患者细胞免疫功能降低与营养不良, 特别是蛋白质缺乏、能量代谢障碍有关。

还有一些学者⁽²²⁾认为中医所说的脾实际上可能是以消化系统为主的有关器官系统的综合功能单位。故可认为消化系统本身就是很重要的免疫器官, 它是由肠、肝、脾组成的一个免疫整体。胃肠道本身就是一个具有重要免疫功能的淋巴网状组织。如肠道淋巴组织具有控制体液免疫的功能。肠道固有膜淋巴细胞大多能发育成能够合成和分泌各种免疫球蛋白的浆细胞, 尤其是体内合成 IgA 的主要来源之一。而 SIgA 是人体防御系统中最重要的一道防线之一。肠道中的溶菌酶和备解素可作为第二道防线。胃肠道的局部免疫作用有助于抑制一些致病微生物, 尤其是革兰氏阴性杆菌的入侵, 防止其进入血液循环。已知慢支患者一旦发展到脾虚阶段, 其消化系统, 包括胃肠道的功能和结构均会出现一系列变化⁽²³⁾。这些结构和功能的变化可能会导致肠道局部免疫功能降低。

从脾虚的角度探讨 COPD 患者免疫功能低下的治疗

COPD 患者其标在肺, 其本常在脾肾。本虚易受邪, 招致标证。而标证反复则会加重本虚。因此对于 COPD 患者不但应在急性发作期积极控制各种临床症状, 还应在缓解期继续设法扶正固本, 提高免疫功能, 防止病情复发。近年来越来越多的人认识到提高机体免疫功能是治疗慢阻肺的重要措施之一^(5, 24, 25)。

许多单味补肺健脾中药可以改善免疫功能, 如人参、党参、黄芪、灵芝、白术、茯苓、扁豆、苡仁、山药、陈仓米等⁽¹³⁾。其中人参、党参、黄芪、白术、灵芝能增加血液中白细胞数量, 促进中性粒细胞吞噬功能, 增加单核巨噬细胞系统吞噬功能, 提高 T 细胞比值和淋巴细胞转换率及 IgG、IgA 数量⁽²⁶⁾。据报告单服黄芪后 65.3% 的患者在 20 天内脾虚症状得到改善。黄芪能促进淋巴细胞转换功能, 增强单核巨噬细胞系统功能, 促进组织细胞对病毒诱生干扰素的能

力,使感冒患者鼻腔分泌物中SIgA含量明显增加。

目前用于提高机体免疫力的复方有四君子汤、参苓白术散、补中益气汤和玉屏风散等⁽¹³⁾。谢仰洲等⁽²⁰⁾报告应用四君子汤治疗后脾虚造模组动物的E-玫瑰花结形成率明显提高,同时Hb、RBC显著升高。韩康玲等⁽²⁸⁾报告用益气健脾方治疗可使实验动物PHA皮肤试验二硝基氯苯(DNCB)皮肤试验和T淋巴细胞计数三项指标得到提高。张永华等⁽²⁹⁾报告用四君芪附汤治疗可提高实验动物免疫功能。苏州市第三人民医院报告四君子汤、四物汤、六味地黄丸、参附汤等均可增强细胞免疫功能。李廷谦等⁽⁴⁾报告应用益气活血、扶正固本方剂及卡介苗划痕可以显著提高缓解期肺心病患者的细胞免疫功能,促进网状内皮系统吞噬能力,增强非特异性免疫作用。内蒙中蒙医研究所呼吸四病研究组用固本止咳复治片治疗44例慢支患者,总有效率为88.5%,治疗三个月及一年后淋转率显著提高($P<0.01$),同时发现治疗后IgG、IgA也显著升高($P<0.01$)⁽³⁾。有人用补肺丸对80例缓解期肺心病患者进行治疗,通过2.5年的治疗,经历了三个冬春观察证明治疗后细胞免疫功能上升⁽⁶⁾。有人⁽³⁾报告肺心病急性发作期给予益气活血药物治疗,IgG及淋转率、玫瑰花结形成率明显提高($P<0.05$ 、 <0.01),认为益气活血药可增强网状内皮系统吞噬能力,增强体液免疫力,改善微循环,促进炎症吸收。另有人报告13例慢支病人贴敷扶正固本的消喘膏后巨噬细胞吞噬百分比明显提高($P<0.001$),皮疱液中IgA、IgG含量也明显增加。一些作者⁽¹⁾提出脾虚痰滞型患者,轻者可用苓桂术甘汤,重者用六君子汤加味,这些方药都具有增强免疫功能的作用。总之,我们认为由于许多健脾、益气、活血药物可调节脾胃功能,从根本上改善机体的免疫功能。因此从健脾入手,可望有效地提高COPD患者的免疫功能。

参 考 文 献

1. 刘正才,等. 中医免疫. 第1版. 重庆:重庆出版社, 1983:12—28, 58—59, 86—88.
2. 黄定九,等. 肺心病患者血液免疫状态的进一步观察. 中华医学杂志 1979; 59:521.
3. 四川医学院附属医院中医科. 肺心病患者免疫功能的动态观察. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1979; 2(1):44.
4. 李廷谦,等. 扶正固本与益气活血法对慢性肺心病缓解期作用的探讨. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1980; 3:76.
5. 翁心植. 慢性肺心病的防治研究. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1986:134—164, 177—178.
6. 晏洁,等. 慢性肺心病环磷核苷酸与细胞免疫. 中华内科杂志 1984; 23(5):264.
7. 胡炳熊,等. 慢性阻塞性肺部疾病细胞免疫功能低下的初步研究. 上海第二医科大学学报 1986; (1):6.
8. 李廷谦,等. 肺心病患者血清补体的动态观察. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1984; 7(2):85.
9. McFarlane H, et al (舒俊译). 营养不良与免疫. 见Catsimposias N (舒俊等译). 食品免疫学研究. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1984:363—379.
10. McFarlane H (李德译). 营养与免疫. 见Hegstet (侯祥川等译). 现代营养学知识. 第1版. 北京:人民卫生出版社, 1983:309—314.
11. Moriguchi S. Change of alveolar macrophages in proteindeficient rats. J Nutr 1983; 113(1):40.
12. Chandra RK, et al. Nutrition, immunity and infection present knowledge and future directions. Lancet 1983; 1(8326):688.
13. 刘正才. 肺脾肾与免疫. 浙江中医药. 1979; (1):21.
14. 高坪岩,等. 脾虚病人某些检查指标的变化. 中医杂志 1980; 21(9):27.
15. 邱保国,等. 脾实质研究的进展. 河南中医 1981; (3):43.
16. 张万岱. 中西医结合研究脾本质的进展概况和今后设想. 新中医 1980; (1):31.
17. 福建省慢性气管炎协作组厦门防治点,等. 慢性支气管炎患者免疫状态的初步观察. 中华结核和呼吸系疾病杂志 1978; (2):78.
18. 林求诚. 慢阻肺中医辨证的诊断学意义. 北京中医学院学报 1984; (5):21.
19. 南昌地区防治慢性气管炎中西医结合诊断分型协作组. 慢性气管炎中西医结合诊断分型的探讨. 新医学杂志 1973; (11):29.
20. 谢仰洲,等. 用过劳和饮食失节法塑造大白鼠脾气虚证模型的研究. 中医杂志 1987; (5):57.
21. 孙弼纲,等. 中医脾虚证本质的临床探讨. 安徽中医学院学报 1988; (3):3.
22. 危北海. 脾胃学说中脾主运化的中西医结合研究方法探讨. 见季钟朴,等. 中西医结合研究思路与方法学. 第1版. 上海:上海科学技术出版社, 1985:187—200.
23. 何叔瀛. 慢性阻塞性肺病的脾阳(气)虚与营养障碍. 中西医结合杂志 1989; 9(7):440.
24. 高坪岩. 肺心病固本远期疗效. 中西医结合杂志 1985; 5(8):457.
25. 熊正明. 慢性支气管炎的防治. 中西医结合杂志 1985; 5(8):456.
26. 沈洪,等. 脾与免疫研究的概况和设想. 南京中医学院学报 1987; (3):56.
27. 朱昌汉. 脾胃病证治论. 第1版. 武汉:湖北科学技术出版社, 1986:79—95.
28. 韩康玲,等. 益气健脾方治疗慢性肝损伤的实验研究. 中医研究 1982(7):77.
29. 张永华,等. 脾肾阳虚动物模型造型初步实验观察. 山东医药 1982; (2):2.