

· 临床论著 ·

足三里穴位免疫疗法防治过敏性哮喘临床及实验研究*

陈良良¹ 李安生² 陶建宁¹ 陈卫星³ 唐蓉芳²

内容提要 用足三里穴位免疫疗法对过敏性哮喘进行防治研究。临床观察 69 例患者, 结果: 足三里穴位免疫组不仅临床疗效明显高于常规脱敏对照组, 且能明显降低患者血清总 IgE 值, 促进特异性抗尘螨 IgE 转阴, 使 SIgA 值升高, 嗜酸性粒细胞绝对值下降, 肺功能恢复。动物实验结果显示, 穴位免疫疗法较单纯脱敏组和生理盐水组更有效地延长豚鼠过敏性哮喘的引喘潜伏期, 抑制过敏介质组织胺和乙酰胆碱的致喘作用。本研究从临床和动物实验两方面阐述了足三里穴位免疫疗法的作用机理。

关键词 足三里穴位 免疫疗法 过敏性哮喘 临床研究

Clinical and Experimental Studies on Preventing and Treating Anaphylactic Asthma with Zusanli Point Immunotherapy CHEN Liang-liang, LI An-sheng, TAO Jian-ning, et al *Affiliated Hospital of Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou (310006)*

We have studied on preventing and treating anaphylactic asthma with Zusanli (S36) point immunotherapy (ZPIT). Sixty-nine patients were observed. The results showed that the clinical curative effect of ZPIT was not only much higher than that of conventional desensitization therapy, but also the patients' total IgE level was reduced, anti-acarid IgE was lowered, SIgA level was raised, the absolute eosinophilic granulocyte level dropped and pulmonary function recovered. Animal experiment results showed that the ZPIT could more effectively suppress the guinea pigs' anaphylactic asthma allergized by albumin and more obviously resist the guinea pigs' bronchial spasm induced by histamine and acetylcholine than the conventional desensitization therapy and injected normal saline. The immunomodulating action of the ZPIT are elucidated from clinical study and animal experiment in the paper.

Key words Zusanli point, immunotherapy, anaphylactic asthma, clinical study

过敏性哮喘以反复发作作为特点, 如何防治该病的复发一直是医学界关注的热点之一。本研究采用穴位免疫疗法, 将西医脱敏的特异性免疫作用和中医穴位注射的非特异免疫作用结合起来, 希冀提高该病防治疗效。

临 床 研 究

1 临床资料 我们于 1994 年 4 月~1995

年 10 月选择变态反应科支气管哮喘患者, 按中华医学会有关标准诊断和分型⁽¹⁾, 通过常见吸入性变应原皮肤试验, 找到各种不同的特异性致敏原, 以两种以上不同变应原阳性者列为观察对象, 共 69 例。将患者随机分为两组, 治疗组 39 例, 其中男 20 例, 女 19 例, 年龄 5~64 岁, 平均 24.84 岁; 平均哮喘史 12.29 年。对照组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例; 年龄 5~60 岁, 平均 23.63 岁; 平均哮喘史 12.17 年。两组一般情况经统计学分析, $P > 0.05$, 有可比性。

*浙江省卫生厅中医管理局资助课题

1. 浙江中医学院附属医院(杭州 310006); 2. 杭州市第二人民医院; 3. 浙江医科大学附属第一医院

两组哮喘患者均为过敏性哮喘,反复发作为>1年,为哮喘缓解期或发作期经对症治疗缓解后病例,无肺部其他合并症,治疗期间未使用皮质激素及其他特殊药物。

中医辨证分型:参照全国中西医结合虚证会议的“中医虚证参考标准”^②,结合哮喘临床体会分为三型,即肺虚型证见咳嗽,咯痰,自汗乏力,易感冒;脾虚型证见食欲不振,大便稀或溏薄,腹胀不适;肾虚型证见腰膝痠软,耳鸣,发脱,月经不调,早泄,尿有余沥。两组患者共69例,均有肺虚证候,其中肺脾两虚42例,占60.87%,肺肾两虚16例,占23.19%,肺脾肾均虚为5例,占7.05%。

2 治疗方法

2.1 给药方法 治疗组采用足三里穴位(左右交替)注射脱敏液治疗;对照组给予常规上臂三角肌处(左右交替)皮下注射脱敏液治疗,两组脱敏液相同,含有室内尘粉,夏秋花粉,多价霉菌 I、II、III,蒿属花粉,春季花粉 I、II、III,豚草花粉,尘螨,棉花,蚕丝,枕垫料,其他垫料,香烟烟,多价羽毛,多价兽毛等,均由北京协和医院变态反应科提供,为1994年生产。一般从 10^{-7} ~ 10^{-6} 浓度0.1 ml皮下注射开始,以后每周2次,逐次增加剂量(0.2~0.9 ml),并逐渐增加浓度

(10^{-6} ~ 10^{-2}),最后以 10^{-2} 浓度0.5 ml,每周1次作为维持量。两组剂量原则一致,疗程均为0.5~1.5年。

2.2 观察指标 除分别观察各组临床表现的变化外,两组分别在治疗前及治疗0.5年后测定血清总IgE、特异性抗尘螨IgE, SIgA、IgG、嗜酸性细胞(Ec)绝对计数,并行肺功能测定。

3 结果

3.1 临床疗效标准 两组均治疗0.5年以上,并随访1~1.5年后评定疗效,疗效标准参考中华医学会有关标准^①。

3.2 两组临床疗效比较 根据以上标准判断,治疗组和对照组的临床控制分别为9例(23.08%)和2例(6.66%);显效分别为15例(38.46%)和8例(26.67%);好转分别为12例(30.77%)和11例(36.67%);总有效率分别为92.31%和70.00%。经Radit分析, $P<0.05$ 。说明穴位免疫疗法比常规脱敏更有效地控制疾病。

气喘、咳嗽,咯痰,肺部哮鸣音是本病常见的症状和体征,治疗前后上述表现单项疗效比较见表1。治疗组喘、咳、痰、哮的有效率和显效率均比对照组明显升高,说明穴位免疫疗法对上述表现均有较好的控制作用。

表1 两组症状和体征疗效的比较 (例(%))

组别	例数	气 喘		咳 嗽		咯 痰		哮 鸣 音	
		显效	有效	显效	有效	显效	有效	显效	有效
治疗	39	21(53.84)*	37(94.87)*	23(58.97)*	36(92.30)*	22(56.41)*	37(94.87)**	20(51.28)*	35(89.74)**
对照	30	9(30.00)	22(73.33)	7(23.33)	21(70.00)	8(26.67)	20(66.67)	6(20.00)	19(63.33)

注:与对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

由于该病在好发季节极易复发,因此对患者随访>1年,观察好发季节的复发情况,结果对照组有13例在好发季节仍有复发,而治疗组仅3例复发,但其发作程度较往年均有不同程度的减轻。而且从整个疗程观察,治疗组起效时间较对照组早。说明穴位免疫疗法对过敏性哮喘有较好的预防复发作用。

3.3 两组实验室指标测定结果比较 过敏性哮喘属I型变态反应,因此选用总IgE、

特IgE、SIgA、IgG、Ec等特异性免疫指标及肺功能进行观察,治疗前后其值的变化见表2。两组在治疗前均有不同程度的免疫指标异常。治疗后治疗组总IgE值和特IgE阳性率明显降低,SIgA明显升高,与对照组比较有显著性差异,而对照组治疗前后比较无统计学意义。Ec值两组治疗后均较治疗前有明显降低,但组间比较无显著性差异。治疗组IgG虽较治疗前有升高,但治疗前后及组间比较均

无显著性差异。治疗前两组肺最大呼气流速 (Peak expiratory flow rate, PEFR) 均明显降低, 治疗后均有明显升高, 尤以治疗组明显。特异性 IgE 阳性率治疗组从治疗前的 92.30% 降为治疗后的 68.75%, 有显著性差异 ($P <$

0.01); 对照组虽从治疗前的 93.33% 降为治疗后的 89.43%, 但无统计学意义。说明穴位免疫疗法对血清总 IgE 和特异性 IgE 阳性率、Ec 值均有明显降低作用, 对 SIgA 有明显升高作用, 对肺功能有较好的恢复作用。

表 2 两组治疗前后实验室指标测定结果比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	例数		总 IgE (IU/ml)	SIgA (μ g/ml)	IgG (mg/ml)	Ec ($\times 10^3$ /ml)	PEFR (L/min)
治疗	39	治疗前	735.35 $\pm$ 167.12	13.72 $\pm$ 5.59	1081.10 $\pm$ 130.2	0.61 $\pm$ 0.33	186.29 $\pm$ 81.81
		治疗后	285.89 $\pm$ 124.54*** Δ	30.03 $\pm$ 5.76** Δ	1620.78 $\pm$ 173.7	0.21 $\pm$ 0.16***	382.18 $\pm$ 129.14*
对照	30	治疗前	702.30 $\pm$ 239.71	13.56 $\pm$ 4.32	1237.14 $\pm$ 151.3	0.60 $\pm$ 0.25	181.83 $\pm$ 53.63
		治疗后	506.66 $\pm$ 241.23	18.51 $\pm$ 6.49	1401.93 $\pm$ 157.0	0.25 $\pm$ 0.15**	368.84 $\pm$ 98.51

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

实 验 研 究

1 材料

1.1 动物 豚鼠, 300~400 g, 雌雄兼有, 浙江医科大学动物中心供给。

1.2 药物 卵白蛋白片, 京旭东化工厂提供(批号 911110), 磷酸组织胺, 中国科学院上海生物化学研究所提供(批号 880918); 氯化乙酰胆碱, 上海试剂三厂提供(批号 920115)。

1.3 仪器 402 型超声波雾化器, 上海合力医疗仪器厂生产。有机玻璃罩(40 cm $\times$ 30 cm $\times$ 20 cm), 自制。

2 方法与结果

2.1 穴位免疫疗法抗豚鼠卵蛋白过敏性哮喘的实验 造模和测试方法参照文献^[3]。将模型豚鼠随机分成 3 组, 甲组用“足三里”穴位免疫, 乙组用常规脱敏, 丙组用生理盐水注射。乙组用 0.01% 的卵蛋白生理盐水 0.2 ml, 前肢皮下注射, 隔天 1 次, 每次增加 0.2 ml, 直至 1 ml 为 1 个疗程, 提高至上一浓度的 0.1%, 继续下 1 个疗程, 共治疗 3 个疗程; 丙组单纯用生理盐水注射, 其余均同乙组; 甲组根据骨度分寸法取穴^[4], 用卵蛋白穴位注射, 剂量和疗程均同乙组。在每个疗程结束后, 测定卵蛋白引喘潜伏期。结果见表 3。

表 3 3 组豚鼠对卵蛋白引发过敏性哮喘的抑制作用比较 (min, $\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	引 喘 潜 伏 期			
		治疗前	第 1 疗程	第 2 疗程	第 3 疗程
甲	12	2.89 $\pm$ 0.86	3.03 $\pm$ 1.40*	4.70 $\pm$ 1.57*** $\Delta\Delta$	5.52 $\pm$ 1.40*** $\Delta\Delta\Delta\Delta\Delta$
乙	12	3.03 $\pm$ 1.74	2.38 $\pm$ 0.58	3.35 $\pm$ 1.18*	3.19 $\pm$ 0.67***
丙	11	3.05 $\pm$ 1.69	1.89 $\pm$ 0.52	2.08 $\pm$ 0.54	1.77 $\pm$ 0.37

注: 与丙组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$; 与乙组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta P < 0.001$; 下表同

从表 3 可知, 治疗前 3 组的潜伏期无显著性差异, 治疗后组间比较, 哮喘潜伏期甲组或乙组比丙组长。治疗前后比较, 甲组治疗后引喘潜伏期明显延长, 乙组也有延长, 但差异不明显。从疗程看, 甲组随疗程延长而潜伏期越来越长, 而乙组延长到一定程度后, 潜伏期则不再延长, 从程度上观察, 甲组哮喘发作后, 不仅程度减轻, 而且哮喘达到高峰后很快自然

缓解, 即持续时间短, 丙组哮喘持续时间较长。说明穴位免疫疗法较常规脱敏组更有效地抑制卵蛋白过敏性哮喘。

2.2 穴位免疫疗法拮抗过敏介质的实验 选用组织胺和乙酰胆碱两种过敏介质混合造模, 具体造模和测试方法参照文献^[3], 分组及治疗方法见抗豚鼠卵蛋白过敏性哮喘一节。结果见表 4。

表 4 3 组豚鼠对过敏介质的拮抗作用比较 (min, $\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	引 喘 潜 伏 期			
		治疗前	第 1 疗程	第 2 疗程	第 3 疗程
甲	11	0.57±0.13	1.72±0.76 ▲	2.72±1.57 ▲	2.92±1.33**△△▲▲
乙	12	0.77±0.16	1.45±0.45	2.18±1.52 ▲	1.62±0.67 ▲
丙	10	0.75±0.31	1.40±0.47	2.09±1.12	1.33±0.70

从表 4 可见, 组间比较引喘潜伏期甲组较乙组和丙组均有明显延长, 且随着疗程增长而潜伏期延长, 而乙组和丙组的潜伏期接近, 治疗前后比较, 甲组治疗后较治疗前明显延长, 而乙组和丙组较治疗前亦有所延长。说明穴位免疫疗法能更有效地增加模型豚鼠对过敏介质的拮抗作用, 即耐受性增强。

讨 论

过敏性哮喘多属中医“哮证”范畴。哮证的形成与发作, 均以痰为基本原因。我们选择足阳明胃经的合穴足三里, 既可健脾化痰, 又能强身健体。针刺足三里对脾虚型支气管哮喘有 90% 的即刻平喘作用⁽⁵⁾, 用黄芪注射液在足三里及天府穴位注射可减少小儿支气管哮喘的复发, 有效率 80% 左右⁽⁶⁾, 大量研究表明针灸足三里穴位, 可提高机体免疫功能, 使哮喘患者淋巴细胞转化率、SIgA 升高, 调节 cAMP/cGMP 的比例, 改善肺功能⁽⁷⁾。

过敏性哮喘属 IgE 介导的 I 型变态反应, 我们将脱敏治疗的特异性免疫作用与针灸的非特异免疫作用结合起来的穴位免疫疗法, 显然较单纯的脱敏疗法和针灸治疗具有更多的优越性, 而且这种方法在临床上简便易行, 容易推广。临床观察和动物实验结果均说明穴位免疫疗法的疗效均较单纯脱敏和单纯穴位注射生理盐水要明显升高。为了探讨穴位免疫疗法的作用机理, 我们从临床和实验两方面选择了对本病有一定特异性的免疫学指标进行研究。如血清总 IgE, 血清特异性抗尘螨 IgE、SIgA、Ec 等。

不少研究证明在脱敏治疗初期特异性 IgE 升高, 以后逐渐下降, 达到或低于治疗前水平, 且季节性 IgE 增高往往被抑制⁽⁸⁾。本研究发现患者就诊时, 多数患者的 IgE 异常升

高, 特异性 IgE 阳性率较高, 穴位免疫治疗后使总 IgE 和特异性 IgE 阳性率明显降低, 说明穴位免疫疗法对患者 IgE 有明显抑制作用。

SIgA 是由粘膜浆细胞产生, 能凝集颗粒抗原, 阻止抗原穿透粘膜, 起着粘膜屏障作用。过敏性哮喘在发作时 SIgA 明显降低, 经过穴位免疫治疗后, SIgA 值恢复正常。

嗜酸性粒细胞在过敏性哮喘发作时升高, 它对 I 型变态反应具有负反馈调节作用, 不仅可灭活由肥大细胞和嗜碱细胞脱颗粒时释放的多种过敏介质, 而且可在颗粒释放之前吞噬并破坏整个颗粒。本研究也证实多数患者在发病时嗜酸性细胞明显升高, 治疗后随着病情控制, 其值也趋下降, 说明穴位免疫疗法通过嗜酸性粒细胞而起到控制哮喘的作用。

动物实验也证实, 穴位免疫疗法确能抑制机体对过敏原的反应, 且能拮抗组织胺和乙酰胆碱对支气管的痉挛作用, 扩张支气管平滑肌, 从而达到防治哮喘的目的。

参 考 文 献

1. 中华医学会第一届全国哮喘会议. 支气管哮喘的定义、诊断、严重度及疗效判断标准(修正方案). 中华结核和呼吸疾病杂志 1993; 16(增刊): 5—7.
2. 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准. 中西医结合杂志 1983; 3(2): 117.
3. 陈良良, 张鸣鹤, 李建兰. 清肺补肾汤抗过敏性哮喘的研究. 中西医结合杂志 1990; 10(1): 37—38.
4. 北京中医学院. 中国针灸学概要. 第 1 版. 北京: 人民卫生出版社, 1979: 66, 205.
5. 曲敬来. 针刺足三里对脾虚型支气管哮喘的即刻平喘作用. 中医药信息 1990; 6: 38—39.
6. 陈兆英. 黄芪针剂穴位注射防治小儿支气管哮喘远期疗效观察. 上海中医药杂志 1985; (5): 21—22.
7. 王忆群, 朱瑞群, 莫启忠, 等. 中药敷贴治疗哮喘的动物实验研究. 上海中医药杂志 1992; (6): 42—44.
8. Gerald JG, Ellen MZ, Lowell LH. Effect of immunotherapy on IgE and IgG antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. J Allergy Clin Immunol 1982; 72: 261—265.

(收稿: 1996—02—09 修回: 1996—07—07)