

益元生血方对慢性再生障碍性贫血患者外周血 γ -干扰素与肿瘤坏死因子- α 的影响

张玲端¹ 王祥麒² 陈素美² 黄景玉² 赵怀林¹ 封银曼²

内容提要 目的:探讨益元生血方对慢性再生障碍性贫血(CAA)患者外周血 γ -干扰素(γ -IFN)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的影响。方法:36 例 CAA 患者分为肾阴虚组(21 例)和肾阳虚组(15 例),采用微量细胞病变抑制法及 L_{595} 细胞毒法,检测使用益元生血方前后外周血 γ -IFN、TNF- α 水平,并与正常组(15 名)比较。结果:外周血 γ -IFN、TNF- α 水平,治疗总组与正常组比较,治疗前有明显差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗后无明显差异($P > 0.05$),肾阴虚组与肾阳虚组比较,治疗前后均有明显差异($P < 0.05$, $P < 0.01$),且有效率肾阳虚组高于肾阴虚组。结论:益元生血方是通过降低 CAA 患者体内 γ -IFN、TNF- α 水平,调节紊乱的免疫状态而发挥治疗作用。

关键词 慢性再生障碍性贫血 益元生血方 负调控因子

Experimental Study on the Effect of Yiyuan Shengxue Capsule on γ -Interferon and Tumor Necrosis Factor- α in Patients with Chronic Aplastic Anemia Zhang Lingduan, Wang Xiangqi, Chen Sumei, et al *The 460 Hospital of PLA, Zhengzhou (450007)*

Objective: To explore the effect of Yiyuan Shengxue capsule (YYSXC) on peripheral γ -interferon (γ -IFN) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) in patients with chronic aplastic anemia (CAA). **Methods:** Applying the assay of microcell lesion inhibitory and L_{595} cytotoxicity test to detect γ -IFN and TNF- α level 36 thirty-six cases with CAA before and after treatment with YYSXC. **Results:** To compare the test group with the normal group, the difference was significant before treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but after treatment, the difference was insignificant between these two groups ($P > 0.05$). To compare the group of Kidney Yin Deficiency with Kidney Yang Deficiency, both the difference of before and after treatment were significant. For the therapeutic effective rate, the group of Kidney Yang Deficiency was higher than that of Kidney Yin Deficiency. **Conclusion:** YYSXC could treat CAA through reducing the level of peripheral γ -IFN and TNF- α of CAA patients, and the effect was through regulating the dysfunctional immune state.

Key words chronic aplastic anemia, Yiyuan Shengxue capsule, negative regulatory factor

有文献⁽¹⁾证明:慢性再生障碍性贫血(chronic aplastic anemia, CAA)的病理机制中,负调控因子对骨髓造血的抑制起着重要作用,而 γ -干扰素(γ -IFN)和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)是主要的负调控因子。因此,消除负调控因子对骨髓的造血抑制作用,恢复骨髓正常造血功能,是治疗 CAA 的重要手段。中医中药治疗 CAA 的研究取得了很大进展,中药对造血负调控因子影响的研究,尚未见报道。为了探讨补肾中药对 CAA 患者外周血血清中 γ -IFN、TNF- α 的影响,我们对 36 例 CAA 患者口服补肾中药“益元生血胶囊”前后

进行了外周血血清 γ -IFN、TNF- α 水平检测,并进行了对照研究,现将结果报告如下。

资料与方法

1 研究对象 36 例 CAA 患者为 1997 年 8 月~1998 年 8 月河南中医学院第一附属医院血液肿瘤科和解放军 460 医院的住院患者,男 22 例,女 14 例,年龄 12~53 岁,平均 (27.0 ± 5.6) 岁。所有患者均符合 1987 年第四届全国再障学术会议制定的 CAA 诊断标准⁽²⁾,并参照文献⁽³⁾标准,将 36 例患者分为肾阴虚证(21 例)和肾阳虚证(15 例)两组。正常对照组:15 名健康献血员,男 9 名,女 6 名,年龄 24~56 岁,平均 (28.0 ± 5.8) 岁。

1. 解放军 460 医院内四科(郑州 450007);2. 河南中医学院

2 服药方法 肾阴虚组施以补肾中药“益元生血胶囊 1 号”(熟地 30g 山萸肉 15g 枸杞子 15g 桑椹子 15g 阿胶 15g 黄芪 50g 仙鹤草 15g 鸡血藤 15g 女贞子 15g 何首乌 15g 田鸡油 30g 仙灵脾 20g); 肾阳虚组施以“益元生血胶囊 II 号”(鹿茸 20g 仙灵脾 20g 怀牛膝 20g 菟丝子 20g 海狗鞭 1 具 枸杞子 15g 鸡血藤 15g 何首乌 15g 黄芪 50g 红参 20g 熟地 30g)。3 个月为 1 个疗程, 两个疗程后判断疗效。治疗前后分别检测患者外周血血清的 γ -IFN、TNF- α 水平。

3 标准制备 常规无菌采静脉血, 0.1% $\times$ 0.5ml 肝素抗凝, 经淋巴细胞分离液梯度离心分离单个核细胞, Hnak's 液洗涤两次, 1500r/min, 5min, 弃 Hnak's 液, 然后抽取内含 10% 的小牛血清的 PRIM 1640 培养液放入上述细胞内, 光镜下调整细胞为 5×10^5 /ml, 加入终浓度为 5ng/ml 的 PHA, 混匀按 1ml/孔加至 24 孔细胞培养板中, 置 CO₂ 孵箱中培养 48h, 分别吸取一定量的培养上清液置 -60℃ 冰箱中保存备用。

4 γ -IFN 测定 按照文献^[4]方法进行(略)。

5 TNF- α 测定 按照文献^[5]方法进行(略)。

6 统计学处理 两组间比较用 t 检验, 组内比较用 q 检验。

结 果

1 疗效判定 按 1987 年全国第四届再障学术会议制定的再障疗效标准^[2]判定。

2 各组疗效比较 见表 1。36 例患者经过口服益元生血方 2 个疗程后, 疗效情况如表所示, 总有效率 88.89%, 肾阴虚组总有效率 85.71%, 肾阳虚组总有效率 93.33%。

表 1 各组疗效比较 [例(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗总	36	9(25.00)	12(33.33)	11(30.56)	4(11.11)	(88.89)
肾阴虚	21	3(14.29)	6(28.57)	9(42.86)	3(14.29)	(85.71)
肾阳虚	15	6(40.00)	6(40.00)	2(13.33)	1(6.67)	(93.33)

3 各组治疗前后外周血血清 γ -IFN、TNF- α 水平与正常组比较 见表 2。

患者血清中 γ -IFN、TNF- α 水平, 治疗前治疗总组、肾阴虚组、肾阳虚组均明显高于正常组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 治疗后治疗总组和肾阳虚组与正常组比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 而肾阴虚组明显高于正常组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肾阴虚组与肾阳虚组治疗前

表 2 各组治疗前后外周血血清 γ -IFN、

TNF- α 水平与正常组比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		γ -IFN(μ l/0.1ml)	TNF- α (cytotoxicity %)
治疗总	36	治疗前	$3.04 \pm 0.47^{\Delta}$	$16.37 \pm 2.54^{\Delta\Delta}$
		治疗后	$1.85 \pm 0.17^*$	$7.21 \pm 1.19^{**}$
肾阴虚	21	治疗前	$3.66 \pm 0.47^{\Delta\Delta}$	$20.23 \pm 3.42^{\Delta\Delta}$
		治疗后	$1.89 \pm 0.51^{*\Delta}$	$12.64 \pm 2.54^{**\Delta\Delta}$
肾阳虚	15	治疗前	$2.26 \pm 0.35^{\Delta\Delta}$	$9.11 \pm 2.49^{\Delta\Delta\Delta}$
		治疗后	$1.42 \pm 0.67^{*\circ}$	$6.67 \pm 0.92^{*\circ\circ}$
正 常	15		1.37 ± 0.14	6.41 ± 0.78

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与正常组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与肾阴虚组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与肾阴虚组治疗后比较, $\circ P < 0.05$, $\circ\circ P < 0.01$

后分别进行比较均有显著性差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

讨 论

目前研究资料认为, CAA 的免疫发病机制是细胞因子介导所致, Zoumbos^[6]等认为 CAA 的发病是由于细胞因子分泌紊乱所致, 主要表现在造血负调控因子的过度分泌, 抑制了造血细胞的增殖、分化功能。 γ -IFN 是再障中引起骨髓抑制的主要抑制因子, 很多资料证实部分再障血清及骨髓上清 γ -IFN 水平升高, 外周血单个核细胞分泌 IFN 功能增强^[7]。林柯等^[8]报道 CAA 患者外周血及骨髓单个核细胞经 PHA 诱导产生 γ -IFN 的能力增强, 并随着 γ -IFN 产生的增加, 患者血中的白细胞减少, 骨髓增生减少率加大。TNF- α 是另一类造血负调控因子, 与 γ -IFN 协同时抑制造血作用更强。资料表明, 部分 CAA 患者血清 γ -IFN 水平升高, 与 TNF- α 血清水平升高、病情严重程度、造血抑制活性的存在相关^[9]。因此, 如降低负调控因子对造血细胞的过度抑制是治疗 CAA 的主要途径之一。本研究结果表明: CAA 患者体内处于不均衡的造血调控状态, 负调控水平高于正调控水平, 使造血干、祖细胞受抑制而不能正常增殖、分化。使用益元生血方治疗后 γ -IFN、TNF- α 水平明显下降, 而且临床症状得到不同程度的控制, 以补肾中药为主的益元生血胶囊有降低 CAA 患者体内异常升高 γ -IFN、TNF- α 水平, 调节紊乱的免疫状态的作用, 从而解除过高的负调控因子对造血细胞的过度抑制达到治疗目的。

肾阴虚证与肾阳虚证对补肾中药有着不同的治疗效应, 肾阳虚证对补肾中药的治疗效应优于肾阴虚证。这可能与肾阴虚证和肾阳虚证存在着不同的病理物质基础有关, 这一机理尚待进一步研究。以上结果也验证了中医的“阳虚易治, 阴虚难调”的观点。

参 考 文 献

1. 王 欣, 张明琪, 宋素琴, 等. 再生障碍性贫血患者细胞免疫功能与造血细胞因子的研究. 中华血液学杂志 1997;19(4): 181—185.
2. 张之南主编. 血液病诊断及疗效标准. 天津: 天津科学技术出版社, 1991:31—34.
3. 邓成珊, 周雪祥主编. 当代中西医结合血液病学. 北京: 中国医药科技出版社, 1997:68.
4. 杜 平主编. 医用实验病毒学. 北京: 人民军医出版社, 1985: 196—197.
5. Aggarwa BB, Kohr WJ, Hoss PE, et al. Human tumor necrosis factor production, purification and characterization. J Biol Chem 1985;260(4):2345—2349.
6. Zoumbos NC, Ferris W, Su MH, et al. Analysis of lymphocyte subsets in patients with aplastic anemia. Br J Hematol 1984;58(1):95—101.
7. 周剑锋, 何美冬, 李鸣真, 等. 再生障碍性贫血免疫发病机制研究进展. 国外医学输血与血液学分册 1993;16(5):270.
8. 林 轲, 叶根耀, 蒋本荣. 再生障碍性贫血患者干扰素产生异常及其临床意义. 中华血液学杂志 1989;10(2):60—63.
9. 王俊容, 黄宗干. 再生障碍性贫血患者外周血单个核细胞培养上清液 IL-6 和 TNF 活性测定及其意义. 临床血液学杂志 1996;9(1):10—11.

(收稿:1998-12-11 修回:1999-06-05)

中西医结合治疗小儿过敏性咳嗽 36 例观察

程 燕

小儿过敏性咳嗽系一种特殊类型的咳嗽, 又称变异性哮喘。主要表现为患儿长期持续或反复发作性咳嗽, 且常规应用抗生素难以奏效。1994~1996 年笔者以已故中医儿科专家任宝成原治疗百日咳之方剂百茅汤化裁, 配合西药治疗小儿过敏性咳嗽 36 例, 获较好疗效, 现介绍如下。

临床资料 过敏性咳嗽患儿 66 例, 随机分为两组: 治疗组 36 例, 男性 22 例, 女性 14 例; 年龄 3~15 岁, 平均 7.2 岁; 病程 1~8 个月, 平均 2.5 个月; 有个人过敏史(湿疹、荨麻疹、过敏性鼻炎)13 例; 一、二级亲属中有明确哮喘史者 6 例, 变应原试验阳性者 10 例。对照组 30 例, 男性 18 例, 女性 12 例; 年龄 4~15 岁, 平均 7.8 岁; 病程 1~10 个月, 平均 3 个月; 有个人过敏史 13 例, 家族过敏史 5 例, 变应原试验阳性 11 例(过敏原皮试诊断液由北京协和医院变态反应科提供)。

全部病例均符合以下诊断标准: (1)咳嗽持续或反复发作大于 1 个月(常在夜间或清晨发作), 痰少, 运动后加重, 临床无感染征象或经长期抗生素治疗无效; (2)支气管扩张剂可使咳嗽反复发作缓解(基本诊断条件); (3)有个人过敏史或家族过敏史, 气道呈高反应性, 变应原试验阳性可作辅助诊断。

治疗方法 治疗组: (1)中药治疗为百茅汤(百部 10g 白茅根 30g 旋复花 6g 代赭石 20g 竹茹 6g 桔梗 6g 射干 6g 地龙 10g 僵蚕 10g), 每日 1 剂, 水煎 2 次, 100~200ml, 分 2~4 次口服; (2)西药治疗为美喘清片(中国大塚制药公司, 批号 8G79M, 每片 25μg), 3~6 岁每次 0.5 片, >6 岁者每次 1 片, 每日 2 次, 口服或含服。对照组: 不服中药, 只服美喘清片, 服法用量同治疗组。治疗 10 天为 1 个疗程, 用 3 个疗程停药后 3 个月统计疗效。

结 果

1 疗效标准 (1)近期疗效标准: 治愈: 咳嗽于 1 个疗程内控制, 3 个月无复发。显效: 咳嗽在 2~3 个疗程内控制, 3 个

月无复发。有效: 咳嗽在 3 个疗程内基本控制, 停药后偶有咳嗽。无效: 经治疗 3 个疗程后, 症状无改善或转为哮喘者。(2)远期疗效标准: 临床治愈: 治疗后 0.5 年内症状消失, 2 年内无复发。有效: 治疗后观察 2 年内仍有复发, 但症状及复发次数与治疗前相比有明显减轻者。无效: 治疗后观察 2 年, 症状及复发次数无明显减轻甚至发展为哮喘。

2 结果 两组近期及远期疗效 见表 1、2。治疗组平均治疗天数 13.88 天, 对照组 20.69 天, 两组近期治愈率、远期总有效率及平均治疗天数有显著性差异($P < 0.01$), 近期总有效率两组无明显差异。

表 1 近期疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效
治疗	36	24(67)*	10(28)	2(6)	0(0)
对照	30	6(20)	15(50)	8(27)	1(3)

注: 与对照组比较, * $P < 0.01$

表 2 远期疗效比较 [例(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效
治疗	28	12(43)	12(43)	4(14)	24(86)*
对照	22	8(36)	4(18)	10(45)	12(55)

注: 与对照组比较, * $P < 0.01$

讨 论 中医学认为过敏性咳嗽主要病机为风火郁结于肺之门户咽喉, 以致肺气不利而咳。百茅汤以百部为主, 润肺止咳。白茅根清热凉血。代赭石、旋复花、竹茹降逆镇咳止呕, 射干、桔梗清热利咽, 地龙、僵蚕解痉止咳。如药力不佳, 可加炒莱菔子、苏子、槟榔以增降逆之力, 助百部、白茅根达泻肺利咽, 降逆镇咳之功效。抗过敏止喘药美喘清(盐酸丙卡特罗片)舒张支气管、抗过敏、且可促进呼吸道纤毛运动, 增加呼吸道防御功能。从临床观察看中西医结合治疗小儿过敏性咳嗽, 具有疗效高、疗程短的特点, 对迅速改善咳嗽症状, 巩固疗效等方面, 可起到协同作用。

(收稿:1999-02-10 修回:1999-05-20)