

抗Ⅳ型变态反应中药治疗湿疹的研究*

林熙然¹ 涂彩霞¹ 杨春梅¹ 高明阳¹ 谷 玲²

内容提要 **目的:**在抗Ⅳ型变态反应中药实验研究的基础上,研究治疗湿疹的中药复方。**方法:**将具有抑制小鼠接触性皮炎作用的中药,按中医治疗湿疹的治则配成不同方剂。研究其对二硝基氟苯诱导小鼠皮炎耳厚度、重量、真皮炎症细胞数和血浆降钙素基因相关肽(CGRP)的影响。以中医治疗湿疹的治则为指导,制成复方茯苓冲剂,用于治疗不包括异位性皮炎的湿疹 63 例,与 59 例用抗组织胺剂(作用于Ⅰ型变态反应)治疗者比较。**结果:**实验研究显示中药的 4 个方剂均有抗Ⅳ型变态反应的作用,其中以凉血清热祛风利湿方作用最强;同时该方还可上调血浆 CGRP 浓度。口服复方茯苓冲剂的治疗组临床治愈率 47.6%,对照组临床治愈率 22.0%,两组比较,有显著性差异($u=2.9555, P<0.01$)。**结论:**中药有抗Ⅳ型变态反应的作用,复方茯苓冲剂治疗湿疹有较好的疗效。

关键词 湿疹 Ⅳ型变态反应 中药复方

Study on Treatment of Eczema by Chinese Herbal Medicine with Anti-Type Ⅳ Allergic Activity LIN Xiran, TU Caixia, YANG Chunmei, et al *Institute of Dermatology, Dalian Medical University, Liaoning (116011)*

Objective: To study Chinese herbal prescription for treatment of eczema based on the suppressive effect of Chinese herbal medicine on type Ⅳ allergic reaction. **Methods:** Various formulae composed of Chinese herbal medicines possessing suppressive effect on allergic contact dermatitis were formed based on the therapeutic principles of traditional Chinese medicine in treating eczema, and their effect on murine ear swelling, ear flake weight, dermal inflammatory infiltration cell count and plasma level of calcitonin gene related peptide (CGRP) were examined in mice with dinitrofluorobenzene induced dermatitis. A prescription, Composite Poria Decoction was formulated and made into granule form, which was used to treat 63 cases of eczema (atopic dermatitis was excluded), and compared with 59 cases treated with antihistamine that was aimed at the type Ⅰ allergic reaction. **Results:** Experimental study showed that all the 4 Chinese prescriptions had the effect of anti-type Ⅳ allergic reaction, among them, the formula for cooling blood, remove Heat, Wind and Dampness evil possessed the most potent effect in suppressing murine dermatitis, and it was also able to up-regulate the plasma CGRP concentration. The clinical cure rate of Composite Poria Granule treatment was 47.6%, and that of control was 22.0%, the difference was significant between the two groups ($u=2.9555, P<0.01$). **Conclusions:** Chinese herbal medicine has effect of anti-type Ⅳ allergic reaction. Composite Poria Granule has good effect in treating eczema.

Key words eczema, type Ⅳ allergic reaction, Chinese herbal medicine prescription

湿疹的发病机理主要是Ⅳ型变态反应⁽¹⁾,但是目前常用于治疗该病的内用药仍是抗组织胺剂,主要作用于Ⅰ型变态反应⁽¹⁾。对Ⅳ型变态反应有作用的皮质类固醇和免疫抑制剂均有产生严重副作用的可能,不宜用作治疗湿疹的第一线药物。中医治疗湿疹积累了丰富的经验,可期从中开发出疗效好而副作用小的治疗药物。

查阅 1953~1991 年国内文献报告治疗湿疹有效的方剂,去其重复由 110 味中药组成。我们对其中最常用的 30 味及 4 个复方进行了抗Ⅳ型变态反应的实验研究,并以实验结果中作用较强的复方为基础进行了临床观察。现报告如下。

30 种中药抗Ⅳ型变态反应的实验研究

1 材料 (1)动物:本校实验动物中心提供,昆明种远交系健康小鼠,体重 20~30g。(2)试剂和药物:二硝基氟苯(DNFB)以 4:1 丙酮橄榄油配成 0.25% 和

* 辽宁省教委(1994)、大连市科委(1995)资助课题

1. 大连医科大学皮肤病研究所(辽宁 116011);2. 大连医科大学附属第一医院

0.5%溶液。30 种中药为:生地、甘草、苦参、金银花、当归、防风、白鲜皮、蝉蜕、荆芥、苍术、茯苓、泽泻、木通、赤芍、黄芩、栀子、黄柏、牛蒡子、龙胆草、连翘、滑石、丹皮、石膏、知母、薏苡仁、蛇床子、柴胡、黄连、川芎和浮萍。按国家药典人体用量约 10 倍以传统方法制成煎剂。阳性对照用氢化可的松(每天 24mg/kg),以生理盐水配成溶液。药液浓度均校正到在实验中每 10g 体重每日灌饲 0.4ml。

2 方法

2.1 DNFB 诱发皮炎 实验前 1 日于小鼠腹部去毛约 3cm²。开始日(第 0 日)和第 1 日于去毛部涂 0.5% DNFB 25μl 致敏。第 5 日于左耳背涂 0.25% DNFB 20μl 诱发皮炎,右耳涂基质 20μl 作对照。

2.2 灌药 每种中药为一实验组,氢化可的松和生理盐水分别为阳性和阴性对照,共 32 组,每组 10 只小鼠。第 0、1、2 日及第 5 日诱发前 2h 和诱发后 6h 以药液或生理盐水灌饲。

2.3 观察指标 (1)耳厚度:临诱发前和诱发后 24h 在乙醚麻醉下用外径千分尺单盲测定耳中部厚度,计算左耳诱发前后厚度差(S_1)和诱发后左右耳的厚度差(S_2)。(2)耳重量:测定厚度后以打孔器取耳中部组织块,分析天平称重,计算左右耳组织块的重量差(S_3)。比较各组数值,以两样本均值差异显著性 t 检验作统计学处理。

2.4 判定 凡 3 项指标与阴性对照均有显著差异为对小鼠变态反应性接触性皮炎有显著抑制作用。3 项中有 2 项有显著差异为有一定抑制作用。

3 结果 氢化可的松及黄柏、栀子、浮萍、甘草、当归、泽泻、赤芍、蝉蜕、荆芥、苍术、金银花、黄连、茯苓、防风、木通和连翘有显著抑制作用;牛蒡子、龙胆草、生地、丹皮和知母有一定抑制作用。

4 种中药复方对小鼠实验性皮炎的作用

1 材料 (1)动物、试剂、皮炎的诱发、阴阳性对照及给药方法[除降钙素基因相关肽(CGRP)试剂购自东亚免疫技术研究所外],均同前。(2)中药复方:共 4 方,均由对小鼠 DNFB 皮炎有显著抑制作用的中药组成。I. 养血凉血清热利湿:当归 1.5g 赤芍 2g 黄柏 2g 泽泻 1.5g 甘草 1.5g; II. 清热祛风利湿:苍术 1.5g 蝉蜕 1g 金银花 2.5g 茯苓 2.5g 黄连 0.75g; III. 凉血清热祛风利湿:荆芥 1.5g 浮萍 1.5g 茯苓 2.5g 栀子 1.5g 赤芍 2g; IV. 祛风利湿:泽泻 1.5g 蝉蜕 1g 木通 1g 浮萍 1.5g 防风 1.5g。以上为小鼠每日每公斤体重用量,相当于国家药典人

体用量的 10 倍。

2 方法

2.1 耳厚度及耳重量 方法同前。

2.2 真皮单一核及多形核白细胞 将左右耳组织制成常规 HE 染色切片,在光镜下用网形目镜测微尺以单盲法计数每 mm² 单一核和多形核白细胞数。

2.3 血浆 CGRP 浓度 除 4 个复方组和 2 个对照组外,另取 10 只小鼠,不用 DNFB 诱发皮炎,仅用生理盐水作为正常对照。经眼球取血 1ml,注入 10% EDTA 和抑肽酶的试管中,混匀,40℃、3000r/min、10min 分离血浆,用放射免疫分析法测定 CGRP 浓度。

2.4 统计学处理 两样本均数 t 检验,方差分析和组间两两比较 q 检验。

3 结果

3.1 各组小鼠耳厚度及重量比较 见表 1。各中药复方与生理盐水比较均有显著差异,而以 III 方作用最强。4 个复方面方差分析 S_1 、 S_2 有显著性差异($P < 0.05$)。组间两两比较 q 检验,III 方与 IV 方的 S_2 有显著性差异($P < 0.05$)。

3.2 真皮炎症细胞浸润 见表 2。4 个复方对左右耳真皮多形核白细胞和单一核白细胞差值的影响与生理盐水比较均有显著差异,而以中药 III 方作用最强。

表 1 各组小鼠耳厚度及重量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$S_1(\mu m)$	$S_2(\mu m)$	$S_3(mg)$
生理盐水	10	9.38 ± 3.15	8.97 ± 3.01	2.55 ± 0.80
氢化可的松	10	1.58 ± 1.21(7.38)*	1.56 ± 1.06(7.37)*	0.57 ± 0.23(6.50)*
中药 I	10	4.58 ± 2.35(3.54)*	4.53 ± 2.19(3.68)*	1.39 ± 0.84(3.17)*
中药 II	10	3.60 ± 1.90(4.41)*	3.57 ± 1.55(4.73)*	1.05 ± 0.65(4.59)*
中药 III	10	2.92 ± 2.14(5.02)*	2.64 ± 2.15(4.74)*	0.96 ± 0.44(5.50)*
中药 IV	10	4.91 ± 1.81(3.90)*	4.62 ± 1.85(3.89)*	1.44 ± 0.78(3.13)*

注:()内为与生理盐水组比较的 t 值,* $P < 0.01$

表 2 各组小鼠左右耳真皮炎症细胞数

差值的比较 (个/mm², $\bar{x} \pm s$)

组别	n	多形核白细胞	单一核白细胞
生理盐水	10	188.4 ± 162.2	1548.7 ± 656.3
氢化可的松	10	22.8 ± 20.4**	157.2 ± 143.7**
中药 I	10	43.1 ± 34.2*	250.5 ± 198.1**
中药 II	10	37.0 ± 32.9**	239.9 ± 205.9**
中药 III	10	29.9 ± 27.9**	191.6 ± 175.6**
中药 IV	10	46.0 ± 34.8*	263.7 ± 184.9**

注:与生理盐水组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

3.3 血浆 CGRP 正常对照组小鼠血浆 CGRP 浓度(ng/L)251.2 ± 57.2, DNFB 诱发皮炎生理盐水组 CGRP 显著下降至 156.3 ± 41.8($P < 0.01$)。氢化可的松组 175.9 ± 37.8、中药 I 方组 171.6 ± 45.6、II 方 184.1 ± 50.8、III 方 195.1 ± 39.8、IV 方 180.6 ± 50.0,各用药组与生理盐水组比较,均有不同程度上调,而以

Ⅲ方作用显著($P < 0.05$)。

临床观察

1 临床资料 治疗对象为急性、亚急性及慢性湿疹,诊断标准按赵辨主编《临床皮肤病学》,不包括特殊型湿疹和异位性皮炎^[1],1个月内未内用皮质类固醇或免疫抑制剂者。为开放对照观察,按来诊次序分为中药治疗组和对照组。中药组完成治疗者 63 例;其中男 28 例,女 35 例;年龄 12~69 岁,平均 40.8 岁;急性 22 例,亚急性 30 例,慢性 11 例;病程 1~48 个月,平均 27.4 个月。对照组完成治疗 59 例;其中男 22 例,女 37 例;年龄 11~66 岁,平均 39.7 岁;急性 28 例,亚急性 20 例,慢性 11 例;病程 11~23 个月,平均 8.4 个月。除中药组病程较对照组长外,两组在性别、年龄和病情等方面均有可比性。

2 治疗方法 中药组以小鼠 DNFB 皮炎作用最强的中药Ⅲ方为基础,拟就兼顾利湿清热凉血祛风养血的复方茯苓汤:茯苓 15g 泽泻 9g 黄柏 9g 栀子 9g 赤芍 9g 浮萍 9g 当归 9g 甘草 6g(以上为成人 1 日量),制成冲剂,每次服 10g,每日 2~3 次。对照组用抗组织胺剂赛根啉 2mg,每天 3 次。除一般外用对症治疗外,不合并其他治疗。观察症状和皮损的变化、有无副作用并记录,4 周后判定疗效。

3 结果 疗效判定标准参照卫生部《药物临床试验指导》:临床治愈:皮损完全消失,症状消失;有效:皮损部分消退,症状减轻;无效:皮损未见消退。中药组 63 例,临床治愈 30 例,有效 30 例,无效 3 例;临床治愈率 47.6%。对照组 59 例,临床治愈 13 例,有效 43 例,无效 3 例;临床治愈率 22.0%。两组临床治愈率比较,有显著性差异($u = 2.9555, P < 0.01$),中药组疗效显著优于对照组。中药组未见明显副作用,对照组

有 8 例出现嗜睡、口干、不适等,但不影响治疗。

讨论

湿疹的发病机理主要是Ⅳ型变态反应,而 DNFB 小鼠变态反应性接触性皮炎是Ⅳ型变态反应的原型。文献报道最常用于治疗湿疹的 30 味中药中多达 21 味显示有抑制 DNFB 皮炎的作用,提示中药治疗湿疹的机理至少部分在于抗Ⅳ型变态反应。

本实验显示:由抗Ⅳ型变态反应中药在不同治则配合指导下组成的 4 个方剂均有显著抗Ⅳ型变态反应作用,但其强度又有差别。其中以治则最全面的Ⅲ方的作用最强,说明治则在组方时的重要性。

Lorens 等^[2]的研究显示 CGRP 在Ⅳ型变态反应中起作用,本实验结果支持其观点。中药Ⅲ方抑制小鼠Ⅳ型变态反应作用最强,同时又可显著上调血浆 CGRP 浓度。相反,氢化可的松对小鼠 CGRP 的影响与其抑制皮炎的作用不相称,提示中药抗变态反应的作用机理有别于皮质类固醇。

复方茯苓冲剂清热利湿祛风,凉血活血养血,方中重用茯苓,取其具有较强抗Ⅳ型变态反应作用并具健脾利湿功用,适应中医对湿疹不离脾湿健运、湿热内生与外邪相搏的病机认识。临床观察显示该方治疗湿疹疗效较好。我们认为在中医理法指导下的实验研究,是提高临床疗效的可行途径。

参考文献

1. 赵 辨. 临床皮肤病学. 第 2 版. 南京:江苏科技出版社, 1989:512, 114—116, 513—515.
2. Lorens EK, Elvar T. Tachykinins and calcitonin gene-related peptide in oxazolone induced allergic contact dermatitis in mice. J Invest Dermatol 1990;94:761—767.

(收稿:1999-09-22 修回:2000-01-03)

国际中西医结合骨科学术会议征文通知

经中国科技部[国科外审字(2000)0201 号]及国家中医药管理局[国中医药外联(2000)17 号]批准,由中国中医研究院骨伤科研究所、中国中医研究院望京医院和《世界医学杂志》社联合主办的“国际中西医结合骨科学术会议”,拟定于 2000 年第 4 季度在北京召开。会议将邀请国内外有关专家教授作专题讲座,并进行学术交流。现向国内外同道征文如下。

1 征文范围 中医、西医及中西医结合诊治骨折和脱位、类风湿性关节炎、骨与关节感染、颈肩腰腿痛、运动系统损伤、骨缺血性坏死、骨病及骨肿瘤、肢体畸形矫正、骨科护理、骨科相关生物力学及其他基础研究等。

2 征文要求 (1)文章切合主题,资料准确,文稿 4000 字以内,附 400~600 字中、英文摘要(请寄打印稿);欢迎寄送软盘;来稿不退,请自留底稿。(2)截稿日期:2000 年 6 月 30 日(以当地邮戳为准)。信封请注明“骨科会议征文”字样。

3 征文请寄 北京市海淀区苏州街 75 号鼎钧大厦 B106(邮编:100080),联系人:杨雪瑾,于玮玮。电话:(010)62552556 转 1063;传真:(010)62648550。E-mail: bnihzb@21cn.com。