

微小残留白血病患者细胞免疫功能与中医分型关系的研究

张姗姗 许勇钢 杨晓红 杨经敏 刘 锋 麻 柔

摘要 目的:分析微小残留白血病(MRL)患者细胞免疫功能与中医辨证分型的相关性。方法:用三标记荧光抗体和流式细胞仪测定 MRL 患者 30 例、健康人 55 名及急性白血病患者 36 例的细胞免疫功能,比较分析其细胞免疫功能和中医辨证分型相关关系。结果:MRL 患者与健康人比较,各项指标普遍降低,包括 WBC 总数、总 T 淋巴细胞绝对值、辅助 T 淋巴细胞绝对值($P<0.05$)、淋巴细胞总数、自然杀伤(NK)细胞百分率和绝对值($P<0.01$);总 T 淋巴细胞百分率、 $CD_4^+CD_{29}^+$ 细胞百分率、抑制 T 淋巴细胞百分率、记忆 T 淋巴细胞百分率增高($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但绝对值不升高。MRL 患者与急性白血病患者比较差异无显著性。MRL 患者气血不足型免疫功能紊乱严重,包括辅助 T 淋巴细胞和抑制 T 淋巴细胞比值较正常降低等。气血不足型免疫功能紊乱最明显,气阴两虚型患者紊乱相对较轻,阴虚火旺者介于二者之间。结论:MRL 患者免疫功能低下,属中医正虚邪恋。不同中医证型细胞免疫紊乱程度不同,对不同证型采用不同药物与剂量是有必要的。

关键词 微小残留白血病患者 细胞免疫 中医辨证分型

Study on Relationship between Cellular Immunity and TCM Typing in Patients with Minimal Residual Leukemia ZHANG Shan-shan, XU Yong-gang, YANG Xiao-hong, et al *Department of Hematology, Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing (100091)*

Objective: To analyse the correlation between the cellular immunity and TCM Syndrome typing of patients with minimal residual leukemia (MRI). **Methods:** The analysis was performed by detecting cellular immunological parameters in 30 MRI patients, 55 healthy persons and 36 patients with acute leukemia (AL) using three fluoresceine-conjugated monoclonal antibodies and flow cytometer. **Results:** As compared with those in the healthy persons, universal reductions of various parameters were shown in the MRI patients, including WBC count, absolute value of total T-lymphocytes, T-helper lymphocyte ($P<0.05$) and total lymphocytes; the percentage and absolute value of NK cells ($P<0.01$); and the percentages of total T-lymphocytes, $CD_4^+CD_{29}^+$, T-suppressor cells and T-memory cells ($P<0.05$ or $P<0.01$), but without any rising of absolute value. As compared with those in the patients with AL, parameters were similar in the two groups with insignificant difference. The disturbances, including the lowering on ratio of T-helper/T-suppressor lymphocytes, in MRI patients of Qi-blood insufficiency type was the severest, that in the patients of Qi-Yin deficiency type was the mildest, and that in patients of Yin-deficiency with excess Fire type located between them. **Conclusion:** The immune function of MRI patients is low, belonging to the TCM Syndrome of vital energy deficiency with evil-lingering. Since the degree of cellular immune disturbance is different in various TCM Syndrome types, therefore, they should be treated with different dosages of different drugs.

Key words minimal residual leukemia, cellular immunity, TCM Syndrome typing

微小残留白血病(minimal residual leukemia, MRL)是一种白血病经治疗后体内残留微量白血病细胞的状态,是白血病复发的根源。到目前为止国内外

尚无 MRL 的诊断标准。一般认为 MRL 细胞占骨髓细胞总数的 $1/1\ 000 - 1/10\ 000$ 以下,用常规细胞形态学不能检测出,常用检测方法包括多聚酶链式反应(PCR)。中医学认为疾病是人体正邪相争的过程,正气的强弱决定疾病的发生、发展、变化和转归。“正气”可以理解为人体的免疫系统的正常功能。MRL 患者多

表现面色白、口唇爪甲色淡、头晕、气短、乏力、腰腿酸软等症,以正虚为主,证属正虚邪恋,多为气阴两虚、气血不足、阴虚火旺。本研究检测了 MRL 患者淋巴细胞辅助分子 CD_3 、 CD_4 、 CD_8 、 CD_{19} 、 CD_{56} 、 CD_{29} 、 CD_{28} 、 $CD_{45}RA$ 、 $CD_{45}RO$ 、 CD_{25} 、HLA-DR 的表达,希望从细胞免疫水平总结出 MRL 患者的细胞免疫功能缺陷性质、程度与中医辨证分型的相关性,找到中西医结合治疗 MRL 的切入点。

资料和方法

1 健康对照组 体检健康人共 55 名,男性 22 名,女性 33 名,年龄 16~69 岁,平均 45.2 ± 14.2 岁。

2 急性白血病患者 各类型急性白血病患者 36 例,包括 M_0 2 例、 M_1 4 例、 M_2 8 例、 M_3 2 例、 M_4 2 例、 M_5 4 例、 M_6 1 例、ALL 9 例,慢粒急变 2 例、急性混合细胞白血病 2 例,其中男 21 例,女 15 例,年龄 8~76 岁,平均 47.4 ± 17.6 岁。所有病例均参照张之南《血液病诊断及疗效标准》^[1] 诊断,经临床、形态学、细胞组织化学染色及免疫学确诊。

3 MRL 患者 各型完全缓解并经强化治疗后的急性白血病患者(经 PCR 检测达到微小残留白血病标准)30 例,包括 M_0 1 例、 M_2 6 例、 M_3 11 例、 M_5 4 例、 M_6 1 例、ALL 7 例,其中男 10 例,女 20 例,年龄 15~70 岁,平均 42.3 ± 14.9 岁。CCR 时间 2~75 个月。

4 辨证分型 参考“中医虚证辨证参考标准”^[2]。气虚证:神疲乏力,少气或懒言,自汗,舌胖或有齿痕,脉虚无力。具备 3 项。血虚证:面色苍白,起立时眼前昏暗,唇舌色淡,脉细,头晕,耳鸣,心悸。具备 3 项(本证与气虚证同时存在为气血不足证)。阴虚证:主证:五心烦热,咽干口燥,舌红,少苔或无苔,脉细数;次证:午后潮热,便结而尿短赤,低热、潮热、盗汗。具备主证 3 项,次证 1 项为阴虚火旺(本证与气虚证同时存在为气阴两虚证)。

根据患者抽血检测当天的主诉、症状及舌苔脉象,30 例 MRL 患者分属气阴两虚(15 例)、阴虚火旺(7 例)、气血不足(8 例)3 型。

5 单克隆抗体 均为小鼠抗人 IgG 型单克隆抗体,异硫氰荧光素(FITC)、藻红蛋白(PE)、藻红蛋白花青素(PE-CY5 即 PC5)3 种荧光直接标记。每份标本同时标记: CD_3 -PC5/ CD_4 -FITC/ CD_8 -PE、 CD_3 -FITC/ CD_{19} -PE、 CD_3 -FITC/ CD_{16+56} -PE、 CD_3 -FITC/ CD_{25} -PE/HLA-DR-PC5、 CD_4 -PC5/ CD_{45} RA-FITC/ CD_{45} RO-PE、 CD_8 -FITC/ CD_{28} -PE/ CD_4 -PC5、 CD_{29} -PE/ CD_4 -PC5 及阴性对照

IgG-FITC、IgG-PE、IgG-PC5。其中 CD_3 / CD_4 / CD_8 、 CD_3 / CD_{19} 、 CD_3 / CD_{16+56} 、 CD_3 / CD_{25} /HLA-DR、PC5- CD_4 及其同型阴性对照均为美国 COULTER-IMMUNOTECH 公司产品, $CD_{45}RA$ / $CD_{45}RO$ 、 CD_8 / CD_{28} 、 CD_{29} 及其同型阴性对照均为美国 BECTON-DIKINSON 公司产品。红细胞裂解液为美国 COULTER-IMMUNOTECH 公司产品。

6 检测项目及方法

6.1 外周血白细胞分类及计数 取静脉血 2ml,EDTA 抗凝,在 0.5h 内用 MEK-6318K 血细胞计数仪进行自动分类及计数,测得白细胞总数。涂血片人工显微镜下分类白细胞 300~500 个,测得淋巴细胞百分比。

6.2 免疫标记 采用活细胞直接免疫荧光法。

6.3 免疫功能检测 使用 EPICS-ELITE 流式细胞仪(美国 BECMAN-COULTER 公司)及其配套软件计数和分析。每份标本检测 10000 以上细胞。在前向散射光(FSC)和侧向散射光(SSC)的散点图中圈出淋巴细胞群,再分别检测淋巴细胞群中标记的三色荧光的百分比。圈出淋巴细胞中 CD_4^+ 细胞群检测 $CD_{45}RA$ / $CD_{45}RO$ 及 CD_{29} 、圈出淋巴细胞中 CD_4^+ 及 CD_8^+ 细胞群检测 CD_{28} 、圈出淋巴细胞中 CD_3^+ 细胞群检测 CD_{25} /HLA-DR。

7 统计学分析 使用 SPSS 软件进行 F 检验和 t 检验,分析检测结果。

结 果

1 微小残留白血病患者与健康人及急性白血病患者免疫功能比较 见表 1、2。MRL 患者与健康人比较,各项指标普遍降低,包括 WBC 总数、总 T 淋巴细胞(CD_3^+ CD_{19}^- 即 T_3)绝对值、辅助 T 淋巴细胞(CD_3^+ CD_4^+ CD_8^- 即 T_4)绝对值($P < 0.05$)、淋巴细胞总数、NK 细胞(CD_3^- CD_{56}^+)百分率和绝对值($P < 0.01$);虽然总 T 淋巴细胞(T_3)百分率、 CD_4^+ CD_{29}^+ 百分率($P < 0.01$)、抑制 T 淋巴细胞(CD_3^+ CD_4^- CD_8^+)百分率、记忆 T 淋巴细胞(CD_4^+ $CD_{45}RA^-$ $CD_{45}RO^+$)百分率增高($P < 0.05$),但绝对值并不升高。

MRL 患者与急性白血病患者比较,差异较少,仅总 T 淋巴细胞百分率($P < 0.05$)、 CD_4^+ CD_{29}^+ 百分率($P < 0.01$)增高。

2 MRL 患者中医分型的免疫功能比较 见表 3、4、5。MRL 患者不同证型免疫功能紊乱表现异质性。气血不足型免疫功能紊乱最明显:NK 细胞百分率较正常降低、 CD_4^+ CD_{28}^+ 细胞百分率较其余两型降低($P < 0.05$)、 CD_3^+ CD_{25}^+ 细胞百分率较健康人($P <$

表 1 MRL 患者与健康人及急性白血病患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	LC($\times 10^9/L$)	T ₄ (%)	T ₄ C($\times 10^9/L$)	T ₈ (%)	T ₈ C($\times 10^9/L$)	T ₄ /T ₈
健康人	55	6.87 $\pm$ 1.80	2.28 $\pm$ 0.64	36.10 $\pm$ 7.49	0.81 $\pm$ 0.25	29.10 $\pm$ 8.80	0.67 $\pm$ 0.32	1.41 $\pm$ 0.60
急性白血病患者	36	53.50 $\pm$ 97.10	2.49 $\pm$ 2.90	39.40 $\pm$ 11.08	1.03 $\pm$ 1.45	38.30 $\pm$ 13.60	0.94 $\pm$ 1.18	1.21 $\pm$ 0.69
MRL 患者	30	4.97 $\pm$ 2.07* Δ	1.82 $\pm$ 0.70**	37.60 $\pm$ 10.70	0.66 $\pm$ 0.31*	33.75 $\pm$ 8.84*	0.60 $\pm$ 0.26	1.24 $\pm$ 0.62

注:与健康人比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与急性白血病患者比较, $\Delta P<0.01$

表 2 MRL 患者与健康人及急性白血病患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₃ (%)	T ₃ C($\times 10^9/L$)	NK(%)	CD ₃ ⁺ CD ₅₆ ⁺ (%)	NK C($\times 10^9/L$)	CD ₄ ⁺ CD ₂₉ ⁺	CD ₄ ⁺ RA-RO ⁺
健康人	55	70.90 $\pm$ 7.30	1.62 $\pm$ 0.48	16.60 $\pm$ 7.50	8.50 $\pm$ 4.37	0.39 $\pm$ 0.21	61.4 $\pm$ 11.8	54.76 $\pm$ 14.31
急性白血病患者	36	69.17 $\pm$ 15.44	1.60 $\pm$ 1.70	9.18 $\pm$ 7.40	11.98 $\pm$ 9.73	0.25 $\pm$ 0.36	53.8 $\pm$ 13.8	56.21 $\pm$ 16.23
MRL 患者	30	76.78 $\pm$ 11.89** Δ	1.36 $\pm$ 0.54*	10.99 $\pm$ 6.10**	10.75 $\pm$ 5.55*	0.21 $\pm$ 0.16**	70.3 $\pm$ 11.2** Δ	61.43 $\pm$ 13.46*

注:与健康人比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与急性白血病患者比较, $\Delta P<0.05$, $\Delta\Delta P<0.01$

表 3 MRL 患者中医分型免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC($\times 10^9/L$)	LC($\times 10^9/L$)	T ₄ (%)	T ₄ C($\times 10^9/L$)	$\gamma\delta T$ (%)	T ₃ (%)
健康人	55	6.87 $\pm$ 1.80	2.28 $\pm$ 0.64	36.10 $\pm$ 7.49	0.81 $\pm$ 0.25	4.66 $\pm$ 3.03	70.90 $\pm$ 7.30
气阴两虚	15	4.74 $\pm$ 1.49**	1.94 $\pm$ 0.67	37.12 $\pm$ 9.23	0.72 $\pm$ 0.33	3.74 $\pm$ 1.86 Δ	75.68 $\pm$ 12.05
阴虚火旺	7	5.55 $\pm$ 3.27	1.60 $\pm$ 0.91*	35.82 $\pm$ 3.22	0.59 $\pm$ 0.34	5.72 $\pm$ 3.91	77.45 $\pm$ 9.20*
气血不足	8	5.93 $\pm$ 2.04	2.23 $\pm$ 0.61	31.18 $\pm$ 9.05	0.69 $\pm$ 0.30	7.39 $\pm$ 5.56*	72.48 $\pm$ 14.25

注:与健康人比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与气血不足型比较, $\Delta P<0.05$

表 4 MRL 患者中医分型免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NK(%)	NK C($\times 10^9/L$)	H(%)	B C($\times 10^9/L$)	CD ₄ ⁺ CD ₂₉ ⁺	CD ₄ ⁺ CD ₂₈ ⁺
健康人	55	16.60 $\pm$ 7.50	0.39 $\pm$ 0.21	10.60 $\pm$ 3.80	0.24 $\pm$ 0.11	61.40 $\pm$ 11.80	91.82 $\pm$ 9.64
气阴两虚	15	12.54 $\pm$ 6.84	0.25 $\pm$ 0.15*	9.88 $\pm$ 9.39	0.20 $\pm$ 0.21	73.45 $\pm$ 8.41**	93.79 $\pm$ 4.72 Δ
阴虚火旺	7	11.13 $\pm$ 5.19	0.21 $\pm$ 0.17	8.05 $\pm$ 6.00	0.15 $\pm$ 0.18	72.65 $\pm$ 12.61*	96.20 $\pm$ 3.67 Δ
气血不足	8	10.18 $\pm$ 6.95*	0.25 $\pm$ 0.21	15.51 $\pm$ 10.28*	0.36 $\pm$ 0.24*	68.01 $\pm$ 12.05	87.22 $\pm$ 7.09

注:与健康人比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与气血不足型比较, $\Delta P<0.05$

表 5 MRL 患者中医分型免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD ₄ ⁺ RA ⁺ RO ⁻	CD ₄ ⁺ RA ⁻ RO ⁺	T ₄ /T ₈	CD ₃ ⁺ CD ₂₅ ⁺	CD ₃ ⁺ HLADR ⁺
健康人	55	29.52 $\pm$ 15.06	54.76 $\pm$ 14.31	1.41 $\pm$ 0.60	11.11 $\pm$ 4.60	25.21 $\pm$ 12.11
气阴两虚	15	18.97 $\pm$ 7.83* Δ	65.44 $\pm$ 10.81*	1.19 $\pm$ 0.44	9.92 $\pm$ 2.92	30.84 $\pm$ 10.97
阴虚火旺	7	23.15 $\pm$ 14.01	63.30 $\pm$ 16.88	1.09 $\pm$ 0.41	12.08 $\pm$ 7.79 Δ	30.38 $\pm$ 17.46
气血不足	8	29.17 $\pm$ 14.38	58.07 $\pm$ 10.75	0.95 $\pm$ 0.35*	6.05 $\pm$ 2.04**	38.17 $\pm$ 11.16**

注:与健康人比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与气血不足型比较, $\Delta P<0.05$

讨 论

0.05)及气阴两虚型($P<0.01$)降低。辅助 T 淋巴细胞与抑制 T 淋巴细胞比值(T_4/T_8)较正常降低($P<0.05$),且为 3 型中最低者; $\gamma\delta T$ ($CD_3^+CD_4^-CD_8^-$)细胞百分率较健康人及气阴两虚者升高($P<0.05$);B 淋巴细胞($CD_3^-CD_{19}^+$)百分率与绝对值较正常增高($P<0.05$); CD_3^+ HLA-DR⁺细胞百分率较正常增高($P<0.01$)。

阴虚火旺型:淋巴细胞总数较正常偏低;总 T 淋巴细胞百分率及 $CD_4^+CD_{29}^+$ 细胞百分率较正常偏高($P<0.05$)。气阴两虚型:WBC 总数较正常偏低($P<0.01$)。纯真 T 淋巴细胞($CD_4^+CD_{45}RA^+CD_{45}RO^-$)百分率较正常及气血不足者降低($P<0.05$)。记忆 T 淋巴细胞百分率($P<0.05$)及 $CD_4^+CD_{29}^+$ 细胞百分率($P<0.01$)较正常偏高,差异均有显著性。

急性白血病患者免疫功能异常与预后密切相关,尤其在 MRL 阶段,经过诱导(巩固)治疗后残留的白血病细胞能抵抗药物诱导的凋亡,但对免疫诱导的细胞杀伤作用仍敏感,因此研究 MRL 患者免疫功能十分重要。我们以前的研究发现急性白血病患者免疫功能低下,目前白血病的主要治疗方法——化疗祛邪亦伤正,完全缓解后处于 MRL 阶段时,免疫功能虽较完全缓解前有所恢复,但仍较健康人低下,表明 MRL 患者免疫功能仍有缺陷,这与国内外其他学者研究结果相符^[3,4]。我们根据对 MRL 患者中医临床症状的分析和免疫功能的检测,提出 MRL 患者以正虚为主,证属正虚邪恋,分型多为气阴两虚型,此外还有阴虚火旺、气血不足两种表现。

NK 细胞是一种能溶解特定肿瘤和病毒感染细胞的第三类淋巴细胞,在机体免疫监视功能中是抗肿瘤的第一道防线,与白血病的发生、发展、预后密切相关^[5,6]。早在 1986 年就观察到了 $CD_3^+ CD_{56}^+$ 细胞的存在,其在外周血淋巴细胞中比例虽然很少,但具有非主要组织相容性复合体(MHC)限制性的细胞毒活性,体外细胞毒活性介于 $CD_3^+ CD_{56}^-$ T 细胞与 $CD_3^- CD_{56}^+$ NK 细胞间^[7]。 CD_{25} 是白介素 2(IL-2R)受体,表达水平代表了机体外周血中 Th 细胞活化程度^[8]。 $\gamma\delta$ T 细胞是系统进化中较 NK 细胞出现早的自然杀伤细胞,只占健康人外周血淋巴细胞总数的 3%~10%^[9],最近发现可分泌 IL-10 参与对 Th1 细胞的免疫调节^[10]且有裂解靶细胞的能力,许多研究报道了 $\gamma\delta$ T 细胞抗肿瘤效应,也注意到在某些免疫性疾病患者外周血中有其数量的增高。 CD_{29} 是 T 细胞整合素的 β_1 链,它的特异配体是血管细胞粘附分子 I,它与细胞外基质的结合也提供 T 细胞激活的共刺激信号,并可介导肿瘤细胞的转移^[11,12]。T 淋巴细胞的两个亚群纯真 T 淋巴细胞有抑制诱导功能,记忆 T 淋巴细胞有辅助诱导 B 淋巴细胞合成免疫球蛋白功能^[13]。

MRL 患者与健康人比较,各项指标普遍降低,MRL 患者与急性白血病患者比较差异较少。说明 MRL 患者较急性白血病患者免疫功能虽有一定程度改善,但仍存在较严重的免疫功能紊乱,符合中医正气虚的特点。

MRL 气血不足型患者辅助 T 淋巴细胞与抑制 T 淋巴细胞比值倒置、NK 细胞百分率降低,均为 3 型中最低,较早期激活细胞 CD_{25}^+ 细胞百分率较正常降低,反映晚期激活的 HLA-DR 百分率增高,其意义有待进一步研究, $\gamma\delta$ T 细胞百分率较健康人及气阴两虚者高,提示其 $\gamma\delta$ T 淋巴细胞对白血病细胞起了一定杀伤作用。气阴两虚患者的记忆 T 淋巴细胞百分率较正常增高、纯真 T 淋巴细胞百分率较正常降低,提示此型患者的纯真 T 细胞受抗原刺激后向记忆 T 细胞转变较明显,与 $CD_3^+ HLA-DR^+$ 细胞百分率增高结果一致,此型患者辅助 T 淋巴细胞与抑制 T 淋巴细胞比值虽低于正常,但是 3 型中相对高者; $CD_4^+ CD_{29}^+$ 细胞百分率较正常增高,是 3 型患者中最高者,但反映共刺激通路状态的主要指标—T 细胞辅助刺激信号受体 CD_{28} 无明显变化,其结果有待进一步研究讨论。

我们测定的健康人淋巴细胞上表现的免疫老化的标志,随着年龄的增长, $\gamma\delta$ T 细胞百分率降低, CD_{28} 在 CD_8^+ T 淋巴细胞上、 $CD_{45}RA$ 在 CD_4^+ T 淋巴细胞上表

达递减, CD_{29} 、 $CD_{45}RO$ 在 CD_4^+ T 淋巴细胞上、HLA-DR 在 CD_3^+ 淋巴细胞上表达递增,但在 MRL 患者中丧失了这种正常增龄变化。

MRL 患者存在细胞免疫紊乱,免疫功能低下,符合中医正气虚的特点。这些患者经过中医辨证分型后,各型细胞免疫紊乱各不相同,表现异质性。气血不足型的患者各项细胞免疫功能指标紊乱较严重,提示此型患者免疫功能最为低下,正虚较甚。气阴两虚型患者与气血不足型差异较多,在 3 型中免疫功能相对较好,阴虚火旺者介于二者之间。我们针对 MRL 患者正气虚的特点使用补益中药,根据不同证型及免疫紊乱程度采用不同药物与不同剂量是有必要的。

参 考 文 献

- 1 张之南,沈 悌.血液病诊断及疗效标准.第 2 版.北京:科学出版社,1998:171—175.
Zhang ZN, Shen T. Standard for diagnosis and therapeutic efficacy evaluation of hematopathy. 2nd edition. Beijing: Publishing House of Science, 1998:171—175.
- 2 沈自尹,王文健整理.中医虚证辨证参考标准.中西医结合杂志 1986 10(10):598.
Edited by Shen ZY, Wang WJ. Reference criteria of syndrome differentiation of TCM deficiency syndromes. Chin J Integr Tradit and West Med 1986 10(10):598.
- 3 李 姍,王冠军,姚 程.白血病 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞功能分析.中国实验诊断学 1998 3(3):106—107.
Li S, Wang GJ, Yao C. Analysis on T lymphocyte subsets and NK cells' function in patients with leukemia. Chin J Exp Diagn 1998 3(3):106—107.
- 4 麻 柔,刘 锋,杨经敏,等.扶正抗白冲剂对急性白血病患者长期存活影响的临床研究.中国中西医结合杂志 1998; 18(5):276—278.
Ma R, Liu F, Yang JM, et al. Clinical study on effect of Fuzheng Kangbai Granule on long-term survival of patients with acute leukemia. Chin J Integr Tradit and West Med 1998; 18(5):276—278.
- 5 Robertson MJ, Ritz J. Biology and clinical relevance of human natural killer cells. Blood 1990 76(12):2421.
- 6 Tratkiewicz JA, Szer J. Loss of natural killer activity as an indicator of relapse in acute leukemia. Clin Exp Immunol 1990; 80:241—245.
- 7 任 欢,张宇阳. $CD_3^+ CD_{56}^+$ T 细胞的免疫学特性及其抗肿瘤作用.国外医学免疫学分册 1999 22(3):123—127.
Ren H, Zhang YY. The immunological characteristics and anti-tumor effects of CD_3^+ and CD_{56}^+ . Foreign Med Sci(Fascicle of Immunol) 1999 22(3):123—127.
- 8 Siegel JP, Puri RK. Interleukin-2 toxicity. J Clin Oncol

- 1991 9(4):694—704.
- 9 Hacker G, Wagner H. Proliferative and cytolytic responses of human $\gamma\delta$ T cells display a distinct specificity pattern. Immunol 1994 81(4):564—568.
- 10 Hsieh B, Schrenzel MD, Mulvania T. In vitro cytokine production in murine listeriosis: evidence for immunoregulation by $\gamma\delta$ + T cells. J Immunol 1996 156(1):232—237.
- 11 Yamada KM, Kennedy DW, Yamada SS, et al. Monoclonal antibody and synthetic peptide inhibitors of human tumor cell migration. Cancer Res 1990 50(15):4485—4496.
- 12 Moser TL, Pizzo SV, Bafetti LM, et al. Evidence for preferential adhesion of ovarian epithelial carcinoma cells to type I collagen mediated by the $\alpha_2\beta_1$ integrin. Int J Cancer 1996 67(5):695—701.
- 13 Smith SH, Brown MH, Rowe D, et al. Functional subsets of human helper-inducer cells defined by a monoclonal antibody. Immunol 1986 58(1):63—70.

(收稿 2002-07-10 修回 2003-09-25)

消痤肤乐饮联合必麦森治疗痤疮 75 例疗效分析

樊 敏 宋 宪

我院皮肤科自 2002 年 1 月—2003 年 4 月采用自拟消痤肤乐饮口服联合必麦森凝胶外用治疗寻常性痤疮,取得了满意效果。现报告如下。

资料和方法

1 诊断标准 根据《中药新药临床研究指导原则》(试行)中关于痤疮的诊断标准,西医诊断按 Pill Sburv 分类法,并符合中医证候诊断标准(郑筱萸主编,北京:中国医药科技出版社,2002:292—293)。

2 临床资料 123 例作为观察对象,按 3:2 的比例,以随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 75 例,男 32 例,女 43 例,年龄 15~36 岁,平均 20.1 岁;病程 15 天~9 年,平均 478.5 天。其中,Ⅰ级痤疮者 38 例,Ⅱ级 20 例,Ⅲ级 12 例,Ⅳ级 5 例;对照组 48 例,男 20 例,女 28 例,年龄 15~34 岁,平均 18.8 岁,病程 15 天~8 年,平均 446.9 天。Ⅰ级痤疮者 23 例,Ⅱ级 14 例,Ⅲ级 7 例,Ⅳ级 4 例。所有患者 1 个月内未使用过其他治疗痤疮的药物,血常规、肝肾功能检查正常。妊娠、哺乳期妇女及 1 年内拟生育者除外。两级的性别、年龄、病程、皮疹分级的平均值差异无显著性,两组资料具可比性。

3 治疗方法 治疗组口服消痤肤乐饮,基本方:白花蛇舌草 30g,金银花 15g,蒲公英 15g,虎杖 12g,山楂 15g,枳壳 10g,制大黄 10g。Ⅰ级痤疮患者服基本方;Ⅱ级患者服基本方加连翘、黄芩、栀子;Ⅲ级患者服基本方加败酱草、地丁、牡丹皮;Ⅳ级患者服基本方加浙贝母、牡蛎、夏枯草。部分女性患者若行经不畅或痛经者加益母草、泽兰、香附;皮脂溢出多者加生白术、生薏苡仁、生苡苡。由本院制剂室采用韩国煎药机密封沸腾混煎制成袋装合剂,100ml/袋,200ml/d,分两次口服;对照组口服维胺酯胶囊(山东良福制药有限公司生产,25mg/粒),100mg/d,分两次口服。两组同时外用必麦森凝胶(山东德美克制药有限公司生产)洗净面部,擦干后涂于患处,早晚各 1 次。并嘱忌食甜腻、辛辣、多脂等饮食。慎用化妆品,忌用激素类及油脂性外用药物。忌挤压并保持大便通畅,保持乐观稳定的情绪。两组均 4 周为 1 个疗程,每周复诊 1 次,4 周后判定疗效。

治疗期间,不合并使用任何对疗效有影响的药物。

结 果

1 疗效判定标准 按国家中医药管理局 1994 年发布的《中医病症诊断疗效标准》进行疗效判定。痊愈:皮损消退,自觉症状消失;显效:皮损消退 > 60%,症状明显减轻;有效:皮损消退 30%~60%,症状减轻;无效:皮损消退 < 30%,症状无改善。总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) × 100%。

2 临床疗效 治疗组 75 例,痊愈 44 例(58.7%),显效 19 例(25.3%),有效 9 例(12.0%),无效 3 例(4.0%),总有效率 96.0%;对照组 48 例,痊愈 31 例(64.6%),显效 11 例(22.9%),有效 5 例(10.4%),无效 1 例(2.1%),总有效率 97.9%。经统计学处理,两组总有效率比较差异无显著性($\chi^2=0.34, P>0.05$)。

3 不良反应 治疗组轻度腹泻 1 例,面部出现轻度红斑、干燥脱屑 12 例,不良反应发生 13 例(17.3%)。对照组轻度口角炎 2 例,大便干燥 2 例,面部红斑、干燥脱屑 16 例,其中轻度 14 例,中度 2 例,不良反应发生 20 例(41.7%)。所有患者均能坚持用药并逐渐耐受,部分患者于 7~10 天后自然消退,其余在停药 2~3 天后自行消退。两组的不良反应对照组显著高于治疗组($\chi^2=8.83, P<0.05$)。

讨 论 中医学认为痤疮系内热炽盛、相火过旺,加之过食肥甘厚味,肺胃湿热上蒸头面,血热郁滞所致。故治宜清肺胃之湿热,解血分之热毒。方中白花蛇舌草清热解毒,活血消痈;金银花、蒲公英清宣肺热、消肿散结,解毒抗菌;虎杖、山楂活血行气,消积透疹;枳壳、制大黄除湿消肿,通腑泻热。全方上宣下清,故使症状缓解,皮疹消退。Ⅱ级痤疮以炎性皮疹及浅脓疱为主,感染较重,证属湿壅型,原方加用连翘、黄芩、栀子。Ⅲ级痤疮以深性脓疱为主,且皮疹蔓延增多,证属热毒型,加用败酱草、地丁、牡丹皮,凉血解毒,排脓消痈。Ⅳ级痤疮以结节、囊肿、疤痕为主,证属血瘀型,加用浙贝母、生牡蛎、夏枯草,解瘀消肿,软坚散结。中西药联合治疗,不良反应明显减少,是值得提倡及推广的疗法。

(收稿 2003-09-17 修回 2003-11-11)