

克鼻敏汤对变应性鼻炎患者血清黏附分子和 Th1/Th2 细胞因子的影响

成丽兰¹ 章诗富¹ 徐军发² 何胜华¹

摘要 目的 研究克鼻敏汤治疗变应性鼻炎的机制。**方法** 60 例变应性鼻炎(allergic rhinitis, AR)患者随机分为克鼻敏汤治疗组(治疗组)和辛芳鼻炎胶囊对照组(对照组)进行治疗,观察两组疗效;采用酶联免疫吸附法(ELISA)对两组治疗前、后血清黏附分子(sICAM-1、P-选择素),Th1 细胞因子(IFN- γ 、IL-2)和 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5)进行了检测;并与健康对照组进行比较。**结果** 治疗组及对照组血清黏附分子和 Th2 细胞因子水平明显高于健康对照组($P < 0.01$),Th1 细胞因子水平低于健康对照组($P < 0.01$);治疗后治疗组血清黏附分子和 Th2 细胞因子水平较治疗前明显下降($P < 0.01$);Th1 细胞因子水平较治疗前明显增高($P < 0.01$),而对照组较治疗前无明显变化($P > 0.05$)。**结论** 克鼻敏汤通过抑制血清黏附分子的产生和调节 Th1 和 Th2 细胞因子的表达,纠正失衡的 Th1/Th2 的细胞因子网络而对变应性鼻炎产生治疗作用。

关键词 克鼻敏汤;变应性鼻炎;黏附分子;白细胞介素

Effect of Kebimin Decoction on Serum Levels of Adhesion Molecule and Th1/Th2 Cytokines in Patients with Allergic Rhinitis CHENG Li-lan, ZHANG Shi-fu, XU Jun-fa, et al *Department of Otorhinolaryngology, Affiliated Hospital of Guangdong Medical College, Guangdong (524001)*

Abstract Objective To investigate the mechanisms of Kebimin decoction (KD) in treating allergic rhinitis (AR). **Methods** Sixty patients with AR were randomly divided into two groups, patients in the treated group (TG) were treated with KD, those in the control group (CG) were given Xinfang rhinitis capsule. The serum levels of adhesion molecule (sICAM-1, P-selectin), Th1 cytokines, including interferon- γ (IFN- γ) and interleukin-2 (IL-2), and Th2 cytokines (IL-4 and IL-5) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) before and after treatment, and compared with those in 30 healthy subjects as control. **Results** The serum levels of adhesion molecule and Th2 cytokines were higher and Th1 cytokines were lower in AR patients than those in healthy control ($P < 0.01$). After treatment, these indexes were restored significantly ($P < 0.01$) in the treated group, but no significant change was found in the control group. **Conclusion** KD has definite effect in treating allergic rhinitis by inhibiting production of adhesion molecule and regulating the levels of Th1/Th2 cytokines to correct the imbalanced Th1/Th2 cytokines network.

Key words Kebimin decoction; allergic rhinitis; adhesion molecule; interleukin

变应性鼻炎被认为是 21 世纪全球性健康问题。新近研究发现 Th2 细胞优势分化和黏附分子-可溶性细胞间黏附分子等过度表达在变应性鼻炎的发病过程中起重要作用^[1-3];克鼻敏汤治疗变应性鼻炎疗效显著^[4]。本研究通过克鼻敏汤对变应性鼻炎患者血清中黏附分子(sICAM-1、P-选择素)、Th1 细胞因子(IFN- γ 、IL-2)和 Th2 细胞因子(IL-4、IL-5)水平的影

响,进一步探讨克鼻敏汤治疗变应性鼻炎的机制。

资料与方法

1 临床资料 按照 1997 年海口会议修订的变应性鼻炎诊断和疗效评价标准^[5]确诊为变应性鼻炎的 60 例门诊患者,区组随机分为克鼻敏汤治疗组(治疗组)和辛芳鼻炎胶囊对照组(对照组)。治疗组 30 例,男 19 例,女 11 例;年龄 13~54 岁,平均 27 岁;病程 1~27 年,平均 8.3 年。对照组 30 例,男 17 例,女 13 例,年龄 14~57 岁,平均 28.3 岁;病程 1~30 年,平均 8.9 年。健康对照组 30 例为本院体检健康者,男 22 例,女 8 例,年龄 20~49 岁,平均 30 岁。

基金项目:广东省湛江市科委攻关课题(No. 2001-85)

作者单位:1. 广东医学院附属医院耳鼻喉科(广东湛江 524001);2. 广东医学院检验系

通讯作者:成丽兰, Tel: 0759-2387522, E-mail: zhshifu@gdmc.edu.cn

2 治疗方法 治疗组口服克鼻敏汤(辛夷 15g 细辛 10g 麻黄 10g 桂枝 10g 黄芩 10g 柴胡 10g 炙甘草 10g 大枣 6 枚)每天 1 剂,10 天为 1 个疗程,连用 3 个疗程;对舌淡而胖,苔薄白,脉细弱之脾气虚者加党参 20g,白术 12g 以补气健脾;舌质淡,苔白润,脉沉细之肾虚者加熟地黄 15g,熟附子 10g 以温补肾阳。对照组口服辛芳鼻炎胶囊(组成:辛夷、防风、桔梗、白芷、川芎等,每粒 0.25g,吉林省通化利民药业有限公司生产),每次 6 粒,每天 3 次口服,连服 30 天。

3 标本的采集 治疗组于治疗前和停药后 1 日、健康对照组于体检时抽取外周血 5 ml,分离血清, -30℃ 保存待测。

4 实验室检测

4.1 血清 sICAM-1、IFN-γ、IL-2、IL-4 和 IL-5 的检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒购自深圳晶美生物工程有限公司。由专人严格按说明书进行操作。所有标本均在同一批内检测。

4.2 血清 P-选择素测定 P-选择素试剂盒购自苏州医学院血检研究所。具体操作由专人严格按试剂说明书进行。所有标本均在同一批内检测。

5 统计学方法 使用 SPSS 11.01 软件包进行统计学处理,用 *t* 检验和方差分析进行组间比较。有效率的比较用 χ^2 检验。

结 果

1 临床疗效 对用药前后症状、体征、鼻黏膜变应原激发试验及鼻腔分泌物涂片嗜酸性粒细胞的阳性反应程度进行比较,按变应性鼻炎疗效评价标准^[5]评定。结果:治疗组 30 例,显效 20 例,好转 8 例,无效 2 例,总有效率 93%;对照组 30 例,显效 8 例,好转 7 例,无效 15 例,总有效率 50%;两组总有效率比较,差异有显著性($\chi^2 = 13.87, P < 0.01$)。

2 克鼻敏汤对 AR 患者血清 sICAM-1、P-选择素水平的影响 AR 患者血清 sICAM-1、P-选择素水平明显高于正常,差异有显著性($P < 0.01$);经克鼻敏汤治疗后血清 sICAM-1、P-选择素明显下降($P < 0.01$);辛芳鼻炎胶囊治疗对照组较治疗前虽有下降,

但差异无显著性($P > 0.05$),见表 1。

表 1 克鼻敏汤对 AR 患者血清 sICAM-1、P-选择素水平的影响 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sICAM-1	P-选择素
健康对照		30	141.42 ± 42.24	22.20 ± 7.21
治疗	治疗前	30	251.17 ± 63.83*	59.40 ± 14.38*
	治疗后	30	151.87 ± 50.83 [△]	25.50 ± 7.26 [△]
对照	治疗前	30	249.63 ± 65.21*	58.93 ± 14.26*
	治疗后	30	217.07 ± 61.54	52.37 ± 12.28

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[▲] $P < 0.01$

3 克鼻敏汤对 AR 患者血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平的影响 见表 2。治疗组及对照组治疗前血清 Th1 细胞因子 IFN-γ、IL-2 水平明显低于健康对照组,而 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 水平明显高于健康对照组,差异有显著性($P < 0.01$)。治疗后治疗组血清 Th1 细胞因子明显升高,Th2 细胞因子水平明显下降($P < 0.01$);对照组治疗后较治疗前虽有变化,但差异无显著性($P > 0.05$)。

讨 论

细胞黏附分子(adhesion molecules, AM)是一类介导细胞-细胞、细胞-细胞外基质黏附的糖蛋白,在胚胎的分化,维持正常组织结构,炎症反应等生理、病理过程中发挥作用。可溶性 ICAM-1 是 ICAM-1 的一种循环形式,由 ICAM-1 膜外段脱落而成,属黏附分子中的免疫超家族,是内皮细胞表达的主要黏附分子;P-选择素是黏附分子选择素家族的重要成员之一。研究发现黏附分子可增加浸润细胞的寿命和促进慢性变态反应的发展^[6];其表达上调可介导嗜酸性粒细胞的跨内皮转移,有助于募集嗜酸性粒细胞进入局部鼻黏膜,而在变应性鼻炎的发病过程中起重要作用^[2]。

正常人体中的 CD⁺ T 细胞根据产生细胞因子的不同主要分为 Th1 和 Th2,正常情况下,Th1 和 Th2 类细胞因子可相互调节,使 Th1/Th2 处于平衡状态。当二者之间的比例失衡时往往会引起多种疾病的发生如哮喘、变应性鼻炎等^[7]。Th1 细胞因子 IL-2 能促进 T 细胞活化、增殖^[8],IFN-γ 能抑制 B 细胞合成 IgE 和

表 2 克鼻敏汤对 AR 患者血清 Th1 和 Th2 细胞因子水平的影响 ($\text{ng/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IFN-γ	IL-2	IL-4	IL-5
健康对照		30	68.16 ± 20.34	36.60 ± 8.61	57.13 ± 12.97	18.83 ± 5.60
治疗	治疗前	30	48.23 ± 14.39*	22.83 ± 6.65*	143.30 ± 22.57*	59.87 ± 15.13*
	治疗后	30	59.13 ± 15.87 [△]	34.33 ± 8.10 [△]	65.57 ± 19.27 [△]	22.53 ± 9.02 [△]
对照	治疗前	30	49.76 ± 15.78*	23.10 ± 6.57*	141.83 ± 24.13*	61.27 ± 15.60*
	治疗后	30	57.03 ± 16.90	26.50 ± 6.69	130.07 ± 23.29	53.33 ± 15.95

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与本组治疗前比较,[△] $P < 0.01$;与对照组治疗后比较,[▲] $P < 0.01$

抑制 Th0 细胞分化为 Th2 型; IL-4 是 Th2 细胞的自分泌生长因子, 不仅能促进 B 细胞合成 IgE, 还促进 Th0 细胞分化为 Th2 细胞^[9]; 并具有炎症趋化因子的作用, 可诱导肥大细胞和巨噬细胞的细胞间黏附分子-1 和血管内皮细胞黏附分子-1 的表达, 有利于这些炎症细胞穿过血管壁, 参与变态反应的发生^[10]。IL-5 能诱导人嗜酸性粒细胞活化、增殖、分化, 以及抑制嗜酸性粒细胞凋亡, 延长其存活时间^[11]; 另外 IL-5 还可提高 sICAM-1 水平和协同 IL-4 促进 IgE 的分泌作用。

变应性鼻炎为耳鼻咽喉科常见病。目前尚无理想的治疗方法。克鼻敏汤是我们自拟的以温肺散寒, 祛风通窍为主的治疗变应性鼻炎方。经临床应用疗效显著^[4]。黏附分子、Th2 细胞优势分化和 Th2 细胞因子 IL-4、IL-5 等过度表达在变应性鼻炎的发病过程中起重要作用^[1-3]。我们对克鼻敏汤治疗的变应性鼻炎患者治疗前后血清黏附分子 (sICAM-1, P-选择素) 和 Th1/Th2 的细胞因子水平进行了动态观察; 鉴于辛芳鼻炎胶囊对慢性鼻炎、过敏性鼻炎有显著疗效, 研究中以辛芳鼻炎胶囊治疗作为对照, 以探讨克鼻敏汤治疗变应性鼻炎的机制, 为进一步开发应用提供理论依据。研究发现变应性鼻炎患者血清 Th1 细胞因子水平明显低于正常, 而血清 sICAM-1、P-选择素和 Th2 细胞因子水平明显高于正常, 与文献报道一致^[1,2,12]。经克鼻敏汤治疗后血清 sICAM-1、P-选择素和 Th2 细胞因子水平较治疗前明显下降; 而 Th1 细胞因子水平较治疗前有明显增高; 其水平接近健康对照组。说明克鼻敏汤可促进 Th1/Th2 分泌的细胞因子比值恢复平衡, 诱导 Th1 细胞分化、成熟及其细胞因子 (IFN- γ 、IL-2) 的产生, 抑制 Th2 细胞分化、成熟及其细胞因子 (IL-4、IL-5) 的产生, 抑制 sICAM-1、P-选择素产生; 从而抑制嗜酸性粒细胞活化、增殖、分化及跨内皮转移, 缩短其存活时间; 减少 IgE 的合成进而达到阻止变态反应性炎症的发生, 对变应性鼻炎产生治疗的作用。

参 考 文 献

- 1 王莲芸, 贺晓东, 张克军, 等. 花粉症患者血清可溶性 ICAM-1 与 IgE 的相关性. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志 2001;9(4):57—58.
Wang LY, He XD, Zhang KJ, et al. Relativity between sICAM-1 and IgE in pollinosis. Chin J Otolaryngol Integr Tradit West Med 2001;9(4):57—58.
- 2 章诗富, 成丽兰, 徐军发. 变应性鼻炎患者血浆 P-选择素的

测定及其意义. 临床耳鼻咽喉科杂志 2003;17(5):275—276.

Zhang SF, Cheng LL, Xu JF. Determination and significance of plasma P-selectin in patients with allergic rhinitis. J Chin Otorhinolaryngol 2003;17(5):275—276.

- 3 李华斌, 韩德民. 变应性鼻炎和环境卫生假说. 临床耳鼻咽喉科杂志 2003;17(8):449—450.
Li HB, Han DM. Allergic rhinitis and environment hygiene hypothesis. J Chin Otorhinolaryngol 2003;17(8):449—450.
- 4 章诗富, 陈向阳, 成丽兰. 克鼻敏汤治疗变应性鼻炎的临床观察. 中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志 2002;10(4):161—162.
Zhang SF, Chen XY, Cheng LL. Clinical observation on the therapeutic effect of Kebimin Decoction on allergic rhinitis. Chin J Otolaryngol Integr Tradit West Med 2002;10(4):161—162.
- 5 中华医学会耳鼻咽喉科分会, 中华耳鼻咽喉科杂志编辑委员会. 全国鼻科学术会议纪要. 中华耳鼻咽喉科杂志 1998;33(3):134.
Otorhinolaryngological Committee of Chinese Medical Association, Editorial Board of Chinese Journal of Otorhinolaryngology. Minute of the national conference of rhiniatry. Chin J Otorhinolaryngol 1998;33(3):134.
- 6 Cook PR, Nishioka GJ. Allergic rhinosinusitis in the pediatric population. Otolaryngol Clin North Am 1996;29(1):39—56.
- 7 Weiss ST. Eat dirt -the hygiene hypothesis and allergic diseases. N Engl J Med 2002;347(12):930—931.
- 8 Van parijs L, Biuckians A, Ibragimov A, et al. Functional responses and apoptosis of CD25 (IL-2R alpha)-deficient T cells expressing a transgenic antigen receptor. J Immunol 1997;158(8):3738—3745.
- 9 Mosmann FR, Sad S. The expanding universe of T-cell subsets: Th1, Th2 and more. Immunol Today 1996;17(3):138—146.
- 10 Calderon E, Lockey RF. A possible role for adhesion molecules in asthma. J Allergy Clin Immunol 1992;90(5):852—865.
- 11 Simon H U, Yousefi S, Schranz C, et al. Direct demonstration of delayed eosinophil apoptosis as a mechanism causing tissue eosinophilia. J Immunol 1997;158(8):3902—3908.
- 12 黄江菊, 洪苏玲, 杨玉成. 变应性鼻炎病人 IL-4、IL-5 和 GM-CSF 的水平观察. 免疫学杂志 2002;18(2):161.
Huang JJ, Hong SL, Yang YC. Determination of serum levels of IL-4, IL-5 and GM-CSF in allergic rhinitis. Immunol J 2002;18(2):161.

(收稿:2005-01-18 修回:2005-03-15)