

扶正祛邪颗粒对呼吸道病毒感染人群 免疫细胞及因子的影响

董竞成¹ 刘羽华¹ 宫兆华¹ 董晓辉¹ 谢瑾玉¹ 巫善美¹

崔焱¹ 蔡蓉² 胡燕蓉³ 倪勤龙⁴ 倪世昌⁵

摘要 目的 观察扶正祛邪颗粒对呼吸道病毒感染人群免疫细胞及细胞因子的影响。**方法** 59 例患者随机分为 3 组,即治疗组(19 例,用常规西药加中药治疗)、西药组(19 例,单用常规西药治疗)和中药组(21 例,单用中药治疗),分别于治疗前、治疗 1 周和 2 周测定 T 淋巴细胞亚群、白细胞介素(IL-2、4、6、10)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、干扰素- γ (IFN- γ)及 Th1/Th2 比值的变化。**结果** 3 组患者治疗前 TNF- α 、IL-2、IL-6、IL-10 和 IFN- γ 水平均比健康人明显升高($P < 0.05$),治疗 1 周时血清 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平比治疗前明显降低($P < 0.05$);西药组血清 IL-2 和 IFN- γ 于第 2 周时已降至正常,治疗组及中药组至第 2 周时血清 IL-2 和 IFN- γ 浓度仍保持较高水平($P < 0.05$)。血清 IL-4 水平 3 组治疗前后比较差异无显著性。治疗第 2 周时治疗组和中药组 Th1/Th2 比值比西药组和 治疗前升高($P < 0.05$);3 组 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)和分类(B 和 NK)细胞百分比治疗前后比较差异无显著性。**结论** 扶正祛邪颗粒在一定程度上能正面调节上呼吸道感染人群的免疫功能。

关键词 扶正祛邪颗粒;上呼吸道感染;免疫细胞;细胞因子

Effects of Fuzheng Quxie Granule on Immune Cells and Cytokines in Populations with Respiratory Viral Infection DONG Jing-cheng, LIU Yu-hua, GONG Zhao-hua, et al *Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai (200040)*

Abstract Objective To investigate the effect of Fuzheng Quxie granule (FQG) on immune cells and cytokines in populations with respiratory viral infection. **Methods** Fifty-nine patients were randomly divided into 3 groups, that is, 19 patients treated with conventional western medicine (WM) plus FQG in the treated group, 19 patients treated with conventional western medicine alone in the WM group, and 21 patients treated with FQG alone in the TCM group. The levels of T lymphocyte subsets, interleukine-2,4,6,10 (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interferon- γ (INF- γ) and Th1/Th2 were determined before treatment, and at the end of 1st and 2nd week of treatment respectively. **Results** Before treatment, levels of TNF- α , IL-2, IL-6, IL-10 and INF- γ in all patients were significantly higher than normal range ($P < 0.05$). After being treated for 1 week, the levels of serum TNF- α , IL-6, and IL-10 were significantly decreased in all groups ($P < 0.05$), serum IL-2 and INF- γ decreased to the normal level in the WM group, but in the treated and the FQG group by the end of the 2nd week, the two indexes still remained at the rather higher level ($P < 0.05$). The ratio of Th1 and Th2 in the treated group and the FQG group increased significantly by the end of 2nd week, reached the level higher than that in the WM group and that before treatment ($P < 0.05$). No significant difference in, T lymphocytes subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) and percentage of B and NK cells before and after treatment was found in all the 3 groups. **Conclusion** FQG can positively regulate the immune function of patients with respiratory tract viral infection in certain degree.

Key words Fuzheng Quxie granule; respiratory tract viral infection; immune cells; cytokines

基金项目:上海市科委基金资助项目(No. 03DZ19603)

作者单位:1. 复旦大学附属华山医院(上海 200040);2. 上海控江医院;3. 上海建工医院;4. 上海奉贤中心医院;5. 上海奉贤中医医院

通讯作者:董竞成, Tel: 021 - 62494664, E-mail: jcdong2004@126.com

呼吸道感染是呼吸系统的常见病和多发病,对人类健康危害极大。本课题基于呼吸道感染相关理论、机体的免疫防御机制及中药玉屏风散等在调节机体免疫功能方面的优势,选取具有改善机体免疫

功能及抗病毒作用的中药黄芪^[1]、金银花等制成扶正祛邪颗粒,于 2003 年 5 月—2004 年 4 月观察其对呼吸道感染病毒感染人群免疫细胞和细胞因子的影响,现报告如下。

临床资料

1 纳入病例 病例来源于上海市 5 家医院(华山医院、控江医院、建工医院、奉贤中心医院和奉贤中医医院)发热门诊患者。选择:(1)出现急起畏寒、高热、头痛、头晕、浑身酸痛、乏力等中毒症状,可伴有咽痛、干咳、流鼻涕等症状;(2)外周血象:白细胞总数不高或减低,淋巴细胞相对增加;(3)鼻咽分泌物中可分离到病毒;(4)中医辨证均为外感风寒。排除:(1)伴有呼吸道疾患(如哮喘、慢性支气管炎、支气管扩张,上呼吸道感染);(2)心、肝、肾功能受损及糖尿病患者;(3)伴有影响免疫功能的相关疾病者(如结缔组织病、肿瘤等);(4)妊娠及哺乳期妇女;(5)有过敏性疾病或药物过敏史者;(6)研究过程中服用了其他影响免疫功能的药物(如胸腺肽、糖皮质激素、转移因子、干扰素);(7)依从性差,不能按医嘱要求服药者;(8)中医辨证为阴虚内热者。

2 一般资料 按数字表法将 59 例患者(其中华山医院 32 例、控江医院 6 例、建工医院 6 例、奉贤中心医院 9 例、奉贤中医医院 6 例)随机分为 3 组:治疗组 19 例,男 10 例,女 9 例;年龄 25~65 岁,平均(53.1±8.2)岁;病程 3~6 天,平均(4.3±1.1)天;病情程度:轻度 5 例,中度 6 例,重度 8 例;主要症状:发热($T > 38^{\circ}\text{C}$)19 例,咳嗽 16 例,咽痛 19 例。西药组 19 例,男 7 例,女 12 例;年龄 26~70 岁,平均(54.6±7.8)岁;病程 2~6 天,平均(4.9±0.9)天;病情程度:轻度 4 例,中度 8 例,重度 7 例;主要症状:发热 19 例,咳嗽 18 例,咽痛 17 例。中药组 21 例,男 10 例,女 11 例;年龄 23~69 岁,平均(56.3±7.1)岁;病程 3~7 天,平均(4.2±0.8)天;病情程度:轻度 5 例,中度 7 例,重度 9 例;主要症状:发热 21 例,咳嗽 18 例,咽痛 19 例。3 组患者资料比较差异无显著性。对照组(为健康体检者,作为相关指标检测正常参考值)20 例,男 10 例,女 10 例;年龄 23~65 岁。

方 法

1 治疗方法 中药组采用扶正祛邪颗粒(由黄芪 15g 白术 15g 防风 10g 贯众 9g 金银花 9g 陈皮 9g 组成,制成颗粒剂,每包含生药 8g,由上海市非典防治中医专家咨询组推荐,上海雷允上药业有限公司生产

提供),每次 1 包,每天 2 次餐前服用,疗程 2 周。西药组用威乐星口服液(每支含利巴韦林 300mg,由上海禾丰制药有限公司生产),每次 2 支,每天 2 次,疗程 2 周。治疗组采用以上两种药合用,剂量和疗程同上。

2 检测方法 分别于治疗前、治疗 1 周和 2 周测定 T 淋巴细胞亚群(CD3^+ 、 CD4^+ 、 CD8^+)及分类(B 细胞及 NK 百分比)、血清细胞因子[包括白细胞介素(IL)-2、4、6、10、肿瘤坏死因子(TNF)- α]、干扰素(IFN)- γ 和 Th1/Th2 比值的变化。T 淋巴细胞亚群及分类采用流式细胞法,仪器为美国 Becton dickson 公司提供的 Facsclibur 型流式细胞仪(flow cytometer,FCM),抗体为 Simultest TMIMK-Lymphocyte 型抗体。血清细胞因子采用放射免疫法,试剂盒为上海森雄生物科技有限公司产品,采用丹麦 LABSYS-TEMS(MK2 型)酶标仪检测,具体操作方法按试剂盒说明书。

3 统计学方法 采用 SPSS 10 统计软件处理,数据进行正态性检验,采用方差分析和卡方检验。

结 果

1 疗效评定标准 痊愈:咳嗽、咽痛和发热及其他临床症状完全消失;显效:咳嗽、咽痛明显减轻,其他临床症状明显好转;有效:咳嗽、咽痛有所减轻,其他临床症状有所好转;无效:咳嗽、咽痛和发热及其他临床症状均无变化。

2 3 组患者疗效比较 西药组 19 例,痊愈 8 例,显效 6 例,有效 3 例,无效 2 例,总有效率为 89.5%;中药组 21 例,痊愈 11 例,显效 4 例,有效 4 例,无效 2 例,总有效率为 90.5%;治疗组 19 例,痊愈 9 例,显效 6 例,有效 3 例,无效 1 例,总有效率为 94.7%,3 组疗效比较差异无显著性。

3 3 组患者症状疗效 见表 1。治疗组和中药组患者服用扶正祛邪颗粒后退热、止咳、消除咽痛时间较西药组快,但 3 组比较差异无显著性。

4 3 组患者治疗前后不同时间细胞因子测定结果 见表 2。3 组患者治疗前除血清 IL-4 外,其他细胞因子均较对照组明显升高($P < 0.05$);治疗 1 周时 3 组血清 IL-6、IL-10 和 TNF- α 浓度较治疗前明显降低($P < 0.05$);至第 2 周时西药组血清 IL-2、IL-6 和 IFN- γ 已降至正常,中药组 IL-10 也降至正常。

5 3 组患者治疗前后不同时间 Th1/Th2 比值比较 见表 3。治疗组和中药组患者服药 2 周时血清 Th1/Th2 比值较本组服药前、对照组和西药组同期均明显升高($P < 0.05$)。

表 1 3 组患者退热、止咳、消除咽痛时间比较(例)

组别	例数	退热(h)				例数	止咳(d)			例数	咽痛消除(d)		
		≤12	13~24	25~48	>48		≤1	1~3	>3		≤1	1~3	>3
西药	19	0	7	6	6	18	5	5	8	17	2	8	7
治疗	19	5	6	8	0	16	6	7	3	19	5	11	3
中药	21	3	8	7	3	18	8	8	2	19	8	9	2

表 2 各组治疗前后不同时间细胞因子测定结果比较 (ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IL-2	IL-4	IL-6	IL-10	TNF- α	γ -IFN
西药	19	治疗前	53.81 ± 6.48*	25.60 ± 6.06	28.48 ± 5.80*	25.50 ± 16.01*	26.20 ± 5.44*	21.59 ± 4.38*
		治疗 1 周	57.94 ± 8.87*	23.46 ± 6.20	21.78 ± 5.34 Δ	21.89 ± 5.38 Δ	20.41 ± 6.12 Δ	19.62 ± 4.35
		2 周	63.39 ± 9.28*	24.50 ± 5.78	19.68 ± 4.91 Δ	21.73 ± 4.64 Δ	16.72 ± 6.38 Δ	21.87 ± 3.34*
治疗	19	治疗前	52.01 ± 8.02*	26.39 ± 6.52	25.20 ± 7.19*	27.08 ± 7.30*	25.29 ± 7.17*	19.75 ± 3.48*
		治疗 1 周	54.22 ± 9.03*	24.23 ± 6.85	22.83 ± 3.89 Δ	23.14 ± 4.72	19.38 ± 4.90 Δ	15.63 ± 4.30
		2 周	47.30 ± 7.61 Δ	23.21 ± 5.63	18.28 ± 3.35 Δ	22.85 ± 5.17 Δ	17.43 ± 5.06 Δ	14.47 ± 3.23 Δ
中药	21	治疗前	51.10 ± 11.98*	26.09 ± 8.35	27.06 ± 4.92*	26.57 ± 5.57*	24.83 ± 5.84*	22.64 ± 3.39*
		治疗 1 周	55.06 ± 11.29*	24.28 ± 5.73	23.77 ± 7.77 Δ	23.29 ± 5.08	19.32 ± 6.39 Δ	24.76 ± 3.38
		2 周	62.07 ± 8.99*	25.19 ± 8.91	19.97 ± 6.08 Δ	19.66 ± 5.57 Δ	15.80 ± 7.29 Δ	22.18 ± 4.45*
对照	20	治疗前	47.38 ± 4.27	23.35 ± 6.45	18.88 ± 3.72	18.61 ± 8.25	14.06 ± 3.24	14.63 ± 3.29
		治疗 1 周	48.51 ± 7.08	22.30 ± 5.81	20.02 ± 3.80	21.43 ± 3.25	16.48 ± 4.30	13.66 ± 3.80
		2 周	46.40 ± 8.63	23.80 ± 7.43	18.60 ± 3.56	20.50 ± 3.89	15.68 ± 4.17	14.58 ± 3.11

注:与对照组同期比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 各组治疗前后不同时间 Th1/Th2

比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 周	治疗 2 周
西药	19	0.668 ± 0.207	0.680 ± 0.234	0.649 ± 0.170
治疗	19	0.714 ± 0.234	0.755 ± 0.243	0.963 ± 0.350* Δ
中药	21	0.722 ± 0.208	0.826 ± 0.278	0.991 ± 0.381* Δ
对照	20	0.650 ± 0.174	0.638 ± 0.183	0.664 ± 0.219

注:与对照组和西药组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.05$

6 3 组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群及分类计数比较 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、分类(B 及 NK)细胞百分比治疗前后比较差异无显著性(具体数据省略)。

7 不良反应 服药观察期间治疗组有 2 例发生腹泻,中药组有 3 例发生腹泻,未经处理均可自行缓解,未见有其他与服药有关之不良反应发生。

讨 论

免疫细胞和细胞因子在免疫应答及多种炎症反应中发挥着重要作用,IFN 是机体受病毒或其他 IFN 诱生剂刺激而产生的一组蛋白质,具有抑制病毒复制作用。有研究表明^[2]呼吸道感染后血清中的 IFN- γ 升高,它并非直接杀灭病毒,但可增强几乎所有的杀伤细胞[包括 NK 细胞、细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)和巨噬细胞]的杀伤功能,具有广谱抗病毒和调节免疫作用。IL-2 是由辅助性 T 细胞产生,具有广泛生物活性的细胞因子,它能有效提高免疫功能,有防御病毒感染

的重要作用。此外,NK 细胞可被体内的干扰素和 IL-2 活化,NK 细胞自然活性的维持取决于体内持续存在的 IL-2,它可促使活化的 NK 细胞释放更多的细胞因子,提高杀伤效应。TNF- α 能有效诱导其靶细胞表达,促进炎症发生的其他细胞因子和炎症介质,故被认为是主要的前炎症细胞因子之一^[3]。IL-4 在人类主要由活化 T 细胞产生,它可抑制 IFN- γ mRNA 的转录和抑制 IFN- γ 诱导 B 细胞产生 IgG2a。在小鼠实验中,多数情况下 IL-4 对 CTL 和淋巴因子激活杀伤细胞(LAK 细胞)的分化有正调节作用。而对人的杀伤细胞则有时表现为负调节作用。IL-6 是主要由单核细胞分泌的一种致炎因子,被视为感染中诱发合成急性期蛋白的最主要糖蛋白,但过量的 IL-6 合成,有可能导致病毒感染的病理变化,如有研究表明,在炎症初期血清 IL-6 和 TNF- α 浓度的升高,与患者发热的程度呈正相关^[4]。IL-10 可抑制 IL-1、TNF- α 、IL-6、IL-8 及粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)等炎症因子,具有抗炎性反应的作用^[5],上述细胞因子的平衡与失衡影响着机体的免疫功能、病情变化和抗病毒能力。

本研究通过中医传统方剂理论并结合中药的现代药理立法组方,不单纯着眼于抗病毒作用,更强调调整机体的免疫功能,利用中药多靶点整体调节的特点,重视呼吸道感染疾病过程,特别是致炎因子和抗炎因子的关系和变化,结果表明:中药组和治疗组在上呼吸道感染患者中可以看到血清 IL-2 和 IFN-

γ 水平在服药 2 周后(与对照组相比)仍能保持较高水平,这有可能与该复方中调节免疫的有效成分刺激免疫活性细胞(如 NK 细胞释放因子)有关;同时可以发现,各组炎症患者在感染的初期,血清中的致炎因子和抗炎因子与健康人对照组相比均有不同程度的升高,这与齐文杰等研究结果相符^[5]。中医学认为外感时驱邪(以清为主),而以补为主的玉屏风散主要用于非感染期。但本观察表明源自玉屏风散清补兼施的扶正祛邪颗粒并没有加重或延长急性期的炎性反应,反而减轻了症状,缩短了病期,正面调节了促炎和抗炎因子。T 淋巴细胞分类计数及细胞百分比各组间比较差异无显著性,但可以看到感染初期各组患者血中 NK 细胞百分比与健康人对照组比较有上升趋势,可能与感染后的免疫应激有关,而细胞因子浓度的上调可能与服药后相关免疫细胞功能的活跃有关;Th1 细胞产生的细胞因子包括 IL-2、IFN 等, Th1 细胞效应主要是诱导巨噬细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞活性,有抗病毒的作用;Th2 细胞产生除了 IL-4 及 IL-5 外,还包括 IL-6、IL-10 等,主要参与了过敏性变态反应及寄生虫感染性疾病。有研究表明呼吸道合胞病毒感染患者血清 Th1/Th2 的上调有利于抗病毒治疗^[6]。本研究中观察到服用扶正祛邪颗粒后患者血清中 Th1/Th2 较服药前和健康人对照组比较明显上升,说明扶正祛邪颗粒还有上调血清 Th1/Th2 的作用,即增强细胞免疫的作用。

参 考 文 献

1 董竞成,董晓辉. 黄芪注射液与白细胞介素 2 增强树突细胞

抗肿瘤转移作用的比较. 中国中西医结合杂志 2005;25(3): 236—239.

Dong JC, Dong XH. Comparative study on effect of astragalus injection and interleukin-2 in enhancing anti-tumor metastasis action of dendrite cells. Chin J Integr Tradit West Med 2005; 25(3):236—239.

2 Kragstbjerg P, Vikerfors T, Holmberg H. Cytokine responses in patients with pneumonia caused by Chlamydia or Mycoplasma. Respiration 1998; 65(4):299—303.

3 Van Reeth K, Labarque G, Nauwynck H. Differential production of proinflammatory cytokines in the pig lung during different respiratory virus infections; correlations with pathogenicity. Res Vet Sci 1999 Aug;67(1):47—52.

4 Van Reeth K. Cytokines in the pathogenesis of influenza. Vet Microbiol 2000 May 22;74(1-2):109—116.

5 齐文杰,任爱民,张淑文,等. 血液促炎、抗炎因子在急性感染患者中的动态变化及中药干预的影响. 中国中西医结合杂志 2000;20(11):824—827.

Qi WJ, Ren AM, Zhang SW, et al. Dynamic changes of serum pro-inflammatory cytokines and anti-inflammatory cytokines in patients with acute infection and the effect of Chinese herbal medicine intervention. Chin J Integr Tradit West Med 2000 ; 20(11):824—827.

6 Openshaw PJ. Potential therapeutic implications of new insights into respiratory syncytial virus disease. Respir Res 2002; 3(Suppl 1):S15—S20.

(收稿:2004-09-22 修回:2005-02-25)

中医“证”及其相关术语的英译

袁洪仁

证,又名证候,是机体在疾病发展过程中某一阶段的病理概括,包括了病变的部位、原因、性质及邪正关系,反映出疾病发展过程中某一阶段的病理变化之本质。证是在诊察(临床感知)病象的基础上,依据病因模式或辨证纲领等进行临床判断而获得的。现代证本质的研究表明,证是一种综合性的功能态,是全身多器官综合协调的结果,并随时间的推移而动态变化[阎利,吴圣贤. 证本质研究思考. 中国中西医结合杂志 2000; 20(5):384]。可见,证是疾病阶段性、状态性的病象概括。故将“证”译作“pathographihood”,意为“某一时期的病象”、“某种状态的病象”。前缀“pathographi-”意为“病象”、“用特殊方式

对疾病记录的结果”[袁洪仁. 谈藏象与脏腑术语的英译. 中国中西医结合杂志 2000;20(3):164],不仅表达了“病藏于中,证形于外”的象数思维特征,而且表达了作为证候的病象并非停留于诊察——临床感知阶段,而是在感知的基础上作出的理性判断——“用特殊方式对疾病记录的结果”,即对疾病的病理变化之概括。后缀“-hood”表示时期、状态等意思,从而使“pathographihood”表达出证是疾病阶段性、状态性的病象概括之内涵。可将“pathographihood”缩写为 PGH,则“辨证论治”可译为“Treatment decision according to PGH differentiation”,意即“治疗决策依据于证的辨别”。如“血虚证”、“脏腑辨证”等可译作“Blood-deficiency PGH”、“Viscera PGH differentiation”等。

作者单位:江苏省海门卫校(江苏 226100)

(收稿:2004-09-17)