

免疫平衡在风热证和湿热证致病机制中的作用比较

张洁, 李华锋

广州医科大学第二附属医院中医科, 广东 广州 510260

[摘要] 目的: 比较风热证和湿热证患者治疗前后外周血中干扰素 (IFN) γ 、白细胞介素 (IL) -4 的表达水平变化, 探讨免疫平衡在风热证和湿热证致病机制中的作用区别。方法: 收集本院 2011~2013 年确诊为外感风热证和湿热证患者各 30 例分别设为风热组和湿热组, 分别于治疗前后采外周血, 用 ELISA 法检测 IFN- γ 、IL-4 的表达水平。另设 10 名健康人为正常对照组。结果: 风热组患者 IFN- γ 水平在治疗前后无明显差别 ($P > 0.05$), 且均与正常对照组水平无差别 ($P > 0.05$)。湿热组治疗前 IFN- γ 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$), 并于治疗后回落, 但仍高于正常对照组 ($P < 0.05$)。风热组治疗前 IL-4 水平明显高于正常对照组 ($P < 0.05$), 并于治疗后回落, 但仍高于正常对照组 ($P < 0.05$)。湿热组患者 IL-4 水平治疗前后无差别 ($P > 0.05$), 且均与正常对照组水平无差别 ($P > 0.05$)。风热组治疗前 IFN- γ /IL-4 比值明显降低 ($P < 0.05$), 并于治疗后上升, 但仍低于正常对照组 ($P < 0.05$)。湿热证患者 IFN- γ /IL-4 比值明显升高 ($P < 0.05$), 并于治疗后下降, 但仍高于正常对照组 ($P < 0.05$)。结论: Th1/Th2 免疫平衡可能参与了外感风热证和湿热证的致病机制, 这一机制由 IFN- γ 、IL-4 所介导。

[关键词] 免疫平衡; 外感风热证; 外感湿热证; 干扰素 (IFN) γ ; 白细胞介素 (IL) -4

[中图分类号] R254; R562 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 10-0063-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.10.026

急性上呼吸道感染是临床常见病, 多属温病范畴, 岭南地区辨证属风热型与湿热型为多。但其具体致病机制未明, 故中医学往往从症状、体征、舌脉等表现来判断, 暂时缺乏客观依据及标准^[1]。中医学治疗此类疾病的重点不在于治疗病原体本身, 而是强调恢复机体的阴阳平衡, 让邪气透达^[2], 此经验与免疫学的免疫平衡理论有诸多相似之处, 是否意味着免疫平衡参与了风热证与湿热证的发病机制? 倘若能从免疫平衡的角度验证其致病机制, 则能更好的指导风热证与湿热证的鉴别及诊疗, 并能为其制订规范的诊疗标准。

1 临床资料

1.1 一般资料 本院于 2011~2013 年确诊为外感风热证的 30 例患者设为风热组, 确诊为外感湿热证的 30 例患者设为湿热组, 年龄 22~43 岁, 平均 29 岁, 男 30 例, 女 30 例。另设 10 名健康人为正常对照组。3 组一般资料经统计学处理, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 以普通高等教育“十五”国家级规划教材《温病学》温热类温病的卫气分证治为外感风热证标准, 主症: ①发热或微恶寒; ②舌淡红或舌边尖略红; ③苔薄白, 或薄黄。次症: ①咳嗽; ②咽痒或咽痛; ③鼻塞; ④流涕或喷嚏; ⑤头痛; ⑥脉浮数。具备主症①②③, 次症两个以上, 即可诊断为外感风热证初起患者。外感湿热证的标准, 主症: ①发热或微恶寒; ②身重倦怠; ③胸脘痞闷; ④纳呆或伴恶心呕吐; ⑤便溏; ⑥苔薄白、或薄黄、或黄厚、或黄腻。次症: ①咳嗽; ②咽痒或咽痛; ③鼻塞; ④流涕或喷嚏; ⑤头痛; ⑥脉浮数或滑数、濡数。具备主症①, 余主症具备 2 个以上, 次症 2 个以上, 即可诊断为外感湿热证初起患者。

2 治疗方法

2.1 风热组 银翘散治疗 3 天, 处方: 金银花、连翘、桔梗、淡竹叶、淡豆豉各 10 g, 荆芥、甘草各 6 g, 薄荷(后下)9 g, 牛蒡子 12 g, 芦根 20 g。中药汤剂, 每天 1 剂, 水煎服。

[收稿日期] 2014-06-09

[基金项目] 广东省中医药局项目 (编号: 20121136)

[作者简介] 张洁 (1968-), 女, 副主任中医师, 研究方向: 呼吸道感染中医辨证。

2.2 湿热组 三仁汤治疗, 处方: 白豆蔻(后下)9 g, 苦杏仁 12 g, 薏苡仁 25 g, 淡竹叶、半夏、厚朴各 10 g, 滑石 20 g, 通草、甘草各 6 g。中药汤剂, 每天 1 剂, 水煎服。疗程为 3 天。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 治疗前后分别采集外周血, 10 例健康人亦采取外周血。血清干扰素(IFN)- γ 、白细胞介素(IL)-4 检测采用 ELISA 法, IL-4 试剂盒购自晶美生物有限公司, 批号: 2013120; IFN- γ 试剂盒购自晶美生物有限公司, 批号: 2013165。用抗 IFN- γ 或 IL-4 单抗包被于酶标板上, 标准品和待测样品中的 IFN- γ 或 IL-4 与单抗结合, 加入生物素化的抗 IFN- γ 或 IL-4 抗体, 形成免疫复合物连接在板上, 辣根过氧化物酶标记的 Steptavidin 与生物素结合, 加入酶底物 OPD 出现黄色, 加终止液硫酸, 颜色变深, 在 492 nm 波长处测吸光度值 A, IFN- γ 或 IL-4 浓度与 A 值成正比, 通过绘制标准曲线求出标本中的 IFN- γ 或 IL-4 浓度。

3.2 统计学方法 运用 SPSS15.0 统计软件进行数据处理, 计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 LSD 法处理。

4 治疗结果

各组外周血 IFN- γ 、IL-4 表达比较, 见表 1。风热组患者 IFN- γ 水平在治疗前后无明显差别($P > 0.05$), 且均与正常对照组水平无差别($P > 0.05$)。湿热组治疗前 IFN- γ 水平明显高于正常对照组($P < 0.05$), 并于治疗后回落, 但仍高于正常对照组($P < 0.05$)。风热组治疗前 IL-4 水平明显高于正常对照组($P < 0.05$), 并于治疗后回落, 但仍高于正常对照组($P < 0.05$)。湿热组患者 IL-4 水平在治疗前后无明显差别($P > 0.05$), 且均与正常对照组水平无差别($P > 0.05$)。风热组治疗前 IFN- γ /IL-4 比值明显降低($P < 0.05$), 并于治疗后上升, 但仍低于正常对照组($P < 0.05$)。湿热证患者 IFN- γ /IL-4 比值明显升高($P < 0.05$), 并于治疗后下降, 但仍高于正常对照组($P < 0.05$)。

5 讨论

急性上呼吸道感染大多数是病毒感染所致, 少数为细菌感染所致, 临床中在辨证急性上呼吸道感染时, 习惯将其大致分为风温及湿温。其中风热型的病因在于岭南地区夏长冬暖, 气候温暖多风, 多风热为患, 或冬季应寒反暖, 亦有风热之邪化生, 故岭南人

表 1 各组外周血 IFN- γ 、IL-4 表达比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	n	IFN- γ (pg/mL)	IL-4 (pg/mL)	IFN- γ /IL-4
风热组	治疗前	30	0.24 \pm 0.05	0.76 \pm 0.13 ^①	0.32 \pm 0.07 ^①
	治疗后		0.25 \pm 0.08	0.51 \pm 0.11 ^①	0.49 \pm 0.12 ^①
湿热组	治疗前	30	0.51 \pm 0.11 ^①	0.31 \pm 0.10	1.64 \pm 0.28 ^①
	治疗后		0.37 \pm 0.10 ^①	0.27 \pm 0.05	1.37 \pm 0.18 ^①
正常对照组		10	0.21 \pm 0.03	0.29 \pm 0.08	0.72 \pm 0.19

与正常对照组比较, ① $P < 0.05$

易患风湿。又因岭南地区除气温偏高, 雨水也偏盛, 地湿上蒸, 天暑下迫, 湿热弥漫于天地之间; 加之岭南人嗜食生冷、海鲜, 易损伤脾胃, 内湿易生, 内外相引, 故病湿热。因而岭南地区的上呼吸道感染其实多为外感风热及湿热证。有研究者认为, 免疫系统可以认为是阴阳平衡的调节系统, 免疫调节也相当于是对阴阳平衡的调节, 热为阳邪, 风热相合, 则病风湿, 可见温病风热证和湿热证的发病和治疗与“平衡”有着极大的关系^[3]。那么, 外感风热证和湿热证患者的免疫有无失衡呢?

机体的获得性免疫平衡主要由 Th1 型和 Th2 型细胞因子进行调节。Th1 主要分泌 IL-2、IFN- β 、IFN- γ 等, Th2 细胞主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等, Th1 细胞主要介导与细胞毒和局部炎症有关的免疫应答, 参与细胞免疫与迟发性超敏性炎症的形成, 在抗胞内病原体(病毒、细菌及寄生虫)感染中发挥重要作用; Th2 细胞的主要功能是刺激 B 细胞增生并产生抗体, 与体液免疫相关。Th1 细胞与 Th2 细胞之间相互制约可以有效的进行调节并维持免疫平衡。Th1 和 Th2 细胞还能相互调节, Th1 细胞生成的 IFN- γ 直接抑制 IL-4 的分泌和 Th0 细胞向 Th2 细胞的分化; 而 IL-4 和 IL-10 抑制 IL-12 和 IFN- γ 的分泌, 阻止 Th0 细胞向 Th1 细胞的分化。因此目前许多研究者用 IFN- γ /IL-4 来了解 Th1/Th2 的失衡状态, 其研究已经十分成熟^[4]。

在本研究中, 发现外感风热证患者的外周血中 IFN- γ 水平在治疗前后无明显差别, 且与正常对照组水平无明显差别, 提示 IFN- γ 这一炎症通路在外感风热证患者体内可能并未激活, 而且意味着 Th1 型免疫反应在体内处于抑制状态。与之相对照的是, 风热证患者 IL-4 水平却明显升高, 治疗后有明显回落, 提示 IL-4 这一炎症通路已被激活, Th2 型免疫反应已经上调, 这与外感风热证患者鼻塞、流涕、喷

嚏等卡他症状是相符的, 因为 Th2 型免疫反应是以体液免疫为主, 刺激体内各种 IgG、IgM 的分泌并游出至上呼吸道敏感部位^[5~6]。与之形成鲜明对照的是, 外感湿热证患者的 IFN- γ 水平明显高于正常人, 并于治疗后回落, 提示湿热证中 IFN- γ 这一炎症通路已被激活, 机体通过上调促炎因子通路来促进炎症反应的进行, 而 IL-4 这一炎症通路却处于抑制状态, 湿热证患者 Th1 型免疫反应被启动, 这与外感湿热患者的身重倦怠、恶心呕吐这些全身反应是相一致的, 因为 Th1 型免疫反应主要介导细胞毒和局部炎症有关的免疫应答, 参与细胞免疫与迟发性超敏性炎症的形成。

本研究还发现, 外感风热证患者 IFN- γ /IL-4 比值较正常对照组明显降低, 证实 Th1/Th2 的平衡已被打破, 这与已有的研究结果是一致的, 国外学者曾对频发的反复呼吸道感染 44 例进行研究, 发现其血浆 IL-4、IL-10 增加; IFN- γ 、IL-12 减少, 说明反复呼吸道感染患者呈 Th2 反应优势, Th1、Th2 失衡与反复呼吸道感染有关^[7]。中医学理论认为, 若正气强盛, 虽被邪气侵扰, 不会发病, 即“正气存内, 邪不可干”; 若正气不足或邪气相对强盛, 干扰了人体正常机能, 破坏了阴阳平衡, 若不能迅速恢复, 就会发病, 即“邪之所凑, 其气必虚”^[8]。对于外感湿热证患者, IFN- γ /IL-4 比值较正常人亦有上升, Th1/Th2 的平衡被破坏后向 Th1 型主导的方向发展, 治疗上应纠正这一失衡, 这恰恰与中医学治疗湿热性疾病时讲究“徒清热则湿不退, 徒祛湿则热愈炽”、“湿热两伤, 不可偏治”是相一致的, 可见温病湿热证的发病、治疗与 Th1 免疫反应的平衡及其恢复有着极大的关系。

本研究发现经治疗 3 天后, 外感风热证患者 IL-4 水平虽有下降, 但仍高于正常人水平, 而与之相应的是 IFN- γ /IL-4 比值虽有上升, 但亦明显低于正常水平, 对于外感湿热证患者, IFN- γ /IL-4 比值虽较正常人亦有上升, 但在治疗后下降。这些现象进

一步说明中医治疗上呼吸道疾病时可能并不是通过消除病原体本身, 而是通过调节机体的免疫平衡, 逐渐达到免疫稳态, 从而下调致病原所引起的炎症反应^[9~10]。这一结果在风热证和湿热证患者身上都得到印证, 倘若能延长观察时间, 检测治疗更长时间后的机体炎症水平, 则能更为精确的描述达到免疫平衡所需的时间以及在外感风热证中免疫平衡与临床症状缓解之间的关系。

[参考文献]

- [1] 蔡柏蔷, 李龙芝. 协和呼吸病学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 579-580.
- [2] 郑苏娜, 李华锋. 岭南外感热病初起贵在“透邪”的体会[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009, 11(1): 25.
- [3] 赵述武. 免疫平衡研究及其临床意义[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 90.
- [4] 龚非力. 医学免疫学[M]. 北京: 科学出版社, 2000: 83, 155, 248.
- [5] 窦肇华, 张远强, 郭顺根. 免疫细胞学与疾病[M]. 北京, 中国医药科技出版社, 2004: 51.
- [6] Li Volt G, Malapente G, Bevelacqua V, et al. Persistent high plasma levels of interleukins 18 and 4 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract [J]. Transplant Proc, 2003, 35 (8): 2911-2915.
- [7] Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A, et al. Critical roles for interleukin-4 and interleukin-5 during respiratory syncytial virus infection in the development of airway hyperresponsiveness after airway sensitization[J]. AMJ Respir Crit Care Med, 2000, 162(2 Pt 1): 380-386.
- [8] 闻玉梅. 天然免疫与中西医结合[J]. 中西医结合学报, 2004(1): 1-2.
- [9] Muraille E, Leo O. Revisiting the Th1/Th2 paradigm[J]. Scand J Immunol, 1998, 47: 1-9.
- [10] 李华锋, 刘叶, 林培政. 外感湿热证患者 Th1/Th2 细胞因子水平的变化的研究[J]. 新中医, 2011, 43(1): 40.

(责任编辑: 骆欢欢)