

射干麻黄重楼汤加减对老年过敏性哮喘冬季发作患者血清 Th1/Th2 因子影响的研究

罗登攀，戴凌云，何雪云，曾洁

衢州市人民医院，浙江 衢州 324000

[摘要] 目的：探讨射干麻黄重楼汤加减对老年过敏性哮喘冬季发作患者血清 Th1/Th2 因子的影响。方法：研究对象选取 74 例老年过敏性哮喘患者，均尘螨点刺结果阳性，随机分成 2 组各 37 例。均予氨茶碱、特布他林等常规治疗，对照组予粉尘螨滴剂舌下含服，研究组在上述基础上予中药射干麻黄重楼汤加减口服。检测治疗前后血清 Th1/Th2 因子、特异性 SIgG4 以及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白 (ECP)，评估肺功能和日夜间过敏性哮喘症状评分，比较治疗效果及安全性。结果：与治疗前比较，2 组治疗后血清 IL-2、IFN- γ 水平均升高 ($P < 0.05$)，IL-4 以及 IgE 水平均降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较，研究组 IL-2、IFN- γ 水平均较高 ($P < 0.05$)，IL-4 以及 IgE 水平均较低 ($P < 0.05$)。与治疗前比较，2 组血清户尘螨 SIgG4 及粉尘螨 SIgG4 水平均明显升高 ($P < 0.05$)，ECP 水平明显降低 ($P < 0.05$)；与对照组治疗后比较，研究组户尘螨 SIgG4 及粉尘螨 SIgG4 水平均明显较高 ($P < 0.05$)，ECP 水平明显较低 ($P < 0.05$)。2 组治疗后肺功能指标呼气峰流速 (PEF)、1 秒用力呼气量容积 (FEV₁) 以及 FEV₁/FVC 均升高 ($P < 0.01$)；与对照组治疗后比较，研究组 PEF、FEV₁ 以及 FEV₁/FVC 均显著较高 ($P < 0.01$)。与治疗前比较，2 组日间、夜间过敏性哮喘评分均降低 ($P < 0.01$)；与对照组比较，研究组日间、夜间过敏性哮喘评分均较低 ($P < 0.01$)。对照组总有效率为 83.78%，研究组总有效率为 91.89%，2 组比较，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论：射干麻黄重楼汤加减治疗过敏性哮喘效果理想，且能调节血清 Th1/Th2 细胞因子平衡。

[关键词] 过敏性哮喘；射干麻黄重楼汤；尘螨 SIgG4；Th1；Th2

[中图分类号] R256.12 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0153-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.044

Modified Shegan Mahuang Chonglou Tang Has Effect on Th1/Th2 Cytokines in Serum of Senile Patients with Allergic Asthma Attack in Winter

LUO Dengpan, DAI Lingyun, HE Xueyun, ZENG Jie

Abstract: Objective: To discuss the effect of modified Shegan Mahuang Chonglou tang on Th1/Th2 cytokines in serum of senile patients with allergic asthma attack in winter. Methods: Selected 74 cases of senile patients with allergic asthma who had positive results of skin prick test of dust mites, and divided them into two groups randomly, 37 cases in each group. Both groups were given the routine treatment with aminophylline and terbutaline, and the control group received the sublingual administration of dermatophagoides farinae drops, while the study group additionally received the oral administration of modified Shegan Mahuang Chonglou tang. Detected Th1/Th2 cytokines in serum, specific SIgG4 and eosinophil cationic protein(ECP) before and after treatment, evaluated the pulmonary functions and scores of allergic asthma symptoms during daytime and nighttime, and compared the clinical effect and safety. Results: Comparing with those before treatment, the levels of IL-2 and IFN- γ in both groups were increased ($P < 0.05$), and the levels of IL-4 and IgE were decreased ($P < 0.05$). Comparing with those in the control group after treatment, the levels of IL-2 and IFN- γ in the study group were higher ($P < 0.05$), and the levels of IL-4 and IgE were lower ($P < 0.05$). Comparing with those before treatment, the levels of SIgG4 in dermatophagoides pteronyssinus and dermatophagoides farinae in serum of both groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of ECP were significantly decreased ($P < 0.05$). Comparing with those in the control group after treatment, the levels of SIgG4 in dermatophagoides pteronyssinus and dermatophagoides farinae in serum

[收稿日期] 2017-09-26

[作者简介] 罗登攀 (1975-)，男，副主任医师，研究方向：老年呼吸病学。

[通信作者] 何雪云，E-mail: 13732502208@163.com。

of the study group were significantly higher($P < 0.05$), and the level of ECP was significantly lower($P < 0.05$). After treatment, the pulmonary function indexes including peakexpiratory flow (PEF), forced expiratory volume in one second (FEV₁) and FEV₁/FVC in both groups were increased($P < 0.01$); comparing with those in the control group after treatment, PEF, FEV₁ and FEV₁/FVC in the study group were significantly higher($P < 0.01$). Comparing with those before treatment, scores of allergic asthma symptoms during daytime and nighttime in both groups were respectively decreased($P < 0.01$); comparing with those in the control group, scores of allergic asthma symptoms during daytime and nighttime in the study group were respectively lower($P < 0.01$). The total effective rate was 83.78% in the control group and 91.89% in the study group, difference being significant($P < 0.05$). Conclusion: Modified Shegan Mahuang Chonglou tang has optimal effect in treating allergic asthma, and can regulate the balance of Th1/Th2 cytokines in serum.

Keywords: Allergic asthma; Shegan Mahuang Chonglou tang; Dust mite SIgG4; Th1; Th2

过敏性哮喘是多种细胞尤其是嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞参与的慢性气道炎症^[1], 约 40%伴有打喷嚏、流鼻涕等过敏性鼻炎症状^[2]。粉尘螨变应原是过敏性哮喘反复发作最常见的诱因之一, 而 Th1/Th2 比例失衡是本病重要发病机制^[3]。研究证实, 中医药治疗过敏性鼻炎 - 哮喘综合征(CARAS)具有疗效理想、药效持续时间长、副作用小、善于预防和长于治本的优点^[4], 笔者采用射干麻黄重楼汤加减治疗过敏性哮喘患者, 以探讨其对血清 Th1/Th2 因子的影响, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 研究对象选取 2016 年 1 月—2017 年 3 月在本院呼吸科收治的 74 例老年尘螨过敏的冬季发作过敏性哮喘患者, 参照随机数字表法分成 2 组各 37 例。对照组男 20 例, 女 17 例; 年龄 55~77 岁, 平均(59.27 ± 10.01)岁; 体质量 54~88 kg, 平均体质量(65.68 ± 9.22)kg; 过敏性哮喘病史 12 月~4 年, 平均病程(2.19 ± 0.30)年; 皮肤点刺: (++)22 例, (+++)15 例。研究组男 18 例, 女 19 例; 年龄 54~80 岁, 平均(60.17 ± 11.12)岁。体质量 58~76 kg, 平均体质量(66.22 ± 9.30)kg; 过敏性哮喘病史 13 月~5 年, 平均病程(2.32 ± 0.32)年; 皮肤点刺: (++)19 例, (+++)18 例。2 组基本临床资料经统计学处理, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断标准: 均符合《支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)》^[5]中相关诊断标准以及轻 - 中度严重度分级。中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定, 症见气喘, 喉中痰鸣, 胸膈满闷如塞, 咳不甚, 痰少咯吐不爽, 色白而多泡沫, 形寒怕冷, 天冷或受寒所发, 舌苔白腻, 脉滑, 辨为冷哮。

1.3 病例选择 符合临床轻 - 中度过敏性哮喘诊断标准, 伴常年慢性哮喘病史以及(不)伴过敏性鼻炎, 并符合中医辨证为冷哮; 尘螨皮肤点刺结果阳性(++)或(++)以上), 特异性 IgE 分级 III ~ IV 级; 1 秒用力呼气量容积(FEV₁)≥80%; 4 周内未服用相关糖皮质激素; 经本院医学伦理会审核通过, 患者或家属签署知情同意书, 自愿参与研究。排除伴其他免疫性或变应性疾病; 重度或危重度哮喘; 存在行脱敏治疗史; 伴心、肝、肾和

肺等器官疾病; 中药成分过敏; 严重并发症或特殊生理变化等, 难以继续参与治疗; 依从性差, 不能按时服药。

2 治疗方法

2 组均尽量消除过敏原, 予氨茶碱(国药集团汕头金石制药有限公司, 国药准字 H44021063), 每次 3~5 mg/kg, 口服, 每天 3 次; 特布他林(AstraZeneca AB, 批准文号 H20090134) 5 mg + 布地奈德(AstraZeneca Pty Ltd, 批准文号 H20140475) 0.25~0.5 mg 混合, 雾化吸入, 每天 2 次。

2.1 对照组 在常规治疗基础上予粉尘螨滴剂(浙江我武生物科技有限公司, 批准文号 S20060012)舌下含 1~3min 后吞服, 每天 1 次。治疗第 1 周尘螨总蛋白 1 mg/L, 第 2 周 10 mg/L, 第 3 周 100 mg/L, 每周内剂量逐日递增, 依次为 1、2、3、4、6、8、10 滴, 每滴 40 uL, 第 4 周 333 mg/L, 每次 3 滴, 每滴 40 uL。

2.2 研究组 在上述治疗基础上再予射干麻黄重楼汤口服, 处方: 射干、地龙各 10 g, 麻黄、半夏各 6 g, 苏子 15 g, 荸荔子 12 g, 细辛、重楼、白芥子各 3 g。上诸药, 每天 1 剂, 水煎煮 100 mL, 分早晚温服。

2 组治疗疗程均为 4 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①血清 Th1/Th2 因子, 治疗前后采集晨起空腹静脉血 3 mL, 经离心后取上层血清于 EP 管中, 白细胞介素 -2(IL-2)、干扰素 -γ(IFN-γ)、白细胞介素 -4(IL-4)以及免疫球蛋白 E(IgE), 上述指标均采用 ELISA 法检测, 试剂盒由北京北方生物技术研究所提供, 并严格在说明书指导下操作。②特异性 SIgG4 及嗜酸性粒细胞阳离子蛋白(ECP), 使用瑞典法玛西亚公司研制 UniCAP 100 仪器, 采用 ELISA 法定量检测户尘螨 SIgG4、粉尘螨 SIgG4 以及 ECP。③肺功能, 采用 MIR 米尔肺功能仪[米尔思维(北京)医疗科技有限公司]检测肺功能指标: 呼气峰流速(PEF)、FEV₁、用力肺活量(FVC), 并计算 FEV₁/FVC。④过敏性哮喘症状评分, 依据气促、喘鸣、咳嗽、呼吸困难、胸闷等过敏性哮喘的临床症状进行日、夜间评估^[7]。日间评分: 0 分, 无症状; 1 分, 轻微症状; 2 分, 发生

2次或2次以上症状；3分，较频繁发生轻微症状，对日常生活影响较小；4分，频繁发生严重症状，影响日间生活。夜间评分：0分，无症状；1分，轻微症状；2分，发生2次或2次以上症状；3分，较频繁出现症状，夜间醒来多次；4分，症状频繁发作，无法入睡。^⑤安全性，动态检测血尿常规以及肝肾功等常规检查，记录给药期间任何可能相关药物不良反应事件，并酌情予对症处理。

3.2 统计学方法 使用SPSS17.0软件行统计学分析，计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，组间比较采用配对t检验；计数资料以率(%)表示，采用 χ^2 检验；等级资料以率(%)表示，采用秩和检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床疗效评价标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)¹⁰拟定如下：临床控制：喘、咳等症状均完全缓解或消失；显效：喘、咳等症状明显好转，疗效指数≥70%；好转：喘、咳等症状有所好转，30%<疗效指数<70%；无效：喘、咳等症状无变化，甚至恶化加重，疗效指数≤30%。疗效指数=[(中医症候治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ ，总有效率=(临床控制例数+显效例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2组血清Th1/Th2因子水平比较 见表1。与治疗前比较，2组治疗后血清IL-2、IFN- γ 水平均升高($P<0.05$)，IL-4以及IgE水平均降低($P<0.05$)。与对照组治疗后比较，研究组IL-2、IFN- γ 水平均较高($P<0.05$)，IL-4以及IgE水平均较低($P<0.05$)。

表1 2组血清Th1/Th2因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	IL-2(ng/mL)	IFN- γ (ng/mL)	IL-4(ng/mL)	IgE(U/mL)
对照组	37	治疗前	2.41±0.32	138.69±14.74	6.76±0.88	12.36±1.69
		治疗后	2.87±0.37 ^①	161.17±19.18 ^①	5.29±0.71 ^①	10.22±1.33 ^①
研究组	37	治疗前	2.40±0.34	139.05±15.28	6.70±0.94	12.42±1.73
		治疗后	3.19±0.44 ^②	174.52±22.36 ^②	4.49±0.55 ^②	8.01±1.03 ^②

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P<0.05$

4.3 2组特异性SIgG4及ECP水平比较 见表2。与治疗前比较，2组血清户尘螨SIgG4及粉尘螨SIgG4水平平均明显升高($P<0.05$)，ECP水平明显降低($P<0.05$)；与对照组治疗后比较，研究组户尘螨SIgG4及粉尘螨SIgG4水平均明显较高($P<0.05$)，ECP水平明显较低($P<0.05$)。

表2 2组特异性SIgG4及ECP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	户尘螨SIgG4(U/mL)	粉尘螨SIgG4(U/mL)	ECP(ng/mL)
对照组	37	治疗前	0.34±0.04	0.31±0.03	36.76±5.16
		治疗后	0.47±0.06 ^①	0.44±0.05 ^①	34.44±4.74
研究组	37	治疗前	0.33±0.03	0.30±0.03	36.80±5.20
		治疗后	0.69±0.08 ^②	0.61±0.07 ^②	32.21±4.29 ^②

与本组治疗前比较，^① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，^② $P<0.05$

4.4 2组肺功能指标比较 见表3。与治疗前比较，2组治疗后肺功能指标PEF、FEV₁以及FEV₁/FVC均升高($P<0.01$)；与对照组治疗后比较，研究组PEF、FEV₁以及FEV₁/FVC均显著较高($P<0.01$)。

表3 2组肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	时间	PEF(%)	FEV ₁ (%)	FEV ₁ /FVC
对照组	37	治疗前	34.56±4.49	38.77±5.37	36.16±4.72
		治疗后	77.86±10.67 ^①	71.66±11.07 ^①	62.82±8.80 ^①
研究组	37	治疗前	33.69±4.62	37.94±5.40	35.93±5.04
		治疗后	90.79±12.58 ^②	89.65±12.73 ^②	83.61±11.69 ^②

与本组治疗前比较，^① $P<0.01$ ；与对照组治疗后比较，^② $P<0.01$

4.5 2组过敏性哮喘症状评分比较 见表4。与治疗前比较，2组日间、夜间过敏性哮喘评分均降低($P<0.01$)；与对照组比较，研究组日间、夜间过敏性哮喘评分均较低($P<0.01$)。

4.6 2组临床疗效比较 见表5。经治疗后，对照组总有效率为83.78%，研究组总有效率为91.89%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表4 2组过敏性哮喘症状评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	日间评分		t值	P值	夜间评分		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	37	2.37±0.31	1.22±0.16	20.052	0.000	1.89±0.24	1.09±0.13	17.828	0.000
研究组	37	2.40±0.34	0.81±0.09	27.499	0.000	1.93±0.26	0.76±0.10	25.548	0.000
t值		0.397	13.585			0.688	12.239		
P值		0.693	0.000			0.494	0.000		

4.7 2组安全性评估 2组治疗期间，均无严重不良反应发生。对照组疲劳1例，胃肠道不适1例，皮疹3例，不良反应发生率为13.51%；研究组发生皮疹2例，不良反应发生率为5.41%，2组比较，差异无统计学意义($\chi^2=0.631$ ， $P=0.427>0.05$)，上述症状予对症处理均可消失。

5 讨论

过敏性哮喘是一种多发、常见的慢性气道疾病，持续存在的气道炎症与高反应性是其主要特征¹³。随着外界气候环境、居住条件以及饮食结构等因素的改变，本病发病率呈逐年增高的趋势。父母哮喘史、食物和药物过敏史、职业接触粉尘以及

表5 2组临床疗效比较

组别	n	临床控制	显效	好转	无效	总有效率(%)
对照组	37	4(10.81)	11(29.73)	16(43.24)	6(16.22)	83.78
研究组	37	9(24.32)	15(40.54)	10(27.03)	3(8.11)	91.89
Z值					-2.180	
P值					0.029	

不经常晾晒床褥等均为过敏性哮喘的危险因素^[9]。中医学中并无与过敏性哮喘相对应的病名，众医家将其归属于哮病范畴，具有反复发作、迁延难愈的特点。本病多因夙根内伏于肺，复因外邪、饮食、情志、劳逸等因素而引触，致气滞痰阻、气道痉挛而发病。而冬季发作时多感受寒邪，肺气不宣，痰壅于肺，肺失和降，形成咳喘痰多等证。《丹溪心法》曰：“未发以扶正气为主，既发以攻邪气为急”，故本病发作时当以开郁肃肺散寒，兼以化痰止哮。方中，重用射干开郁散结，豁痰利咽；麻黄温散寒邪、宣肺平喘，其中麻黄碱能直接兴奋支气管平滑肌β受体，舒张支气管，但其对横纹肌也有兴奋作用，使心率加快，血压升高，从而引起心烦不安和颤抖。麻黄碱抑制气道炎症和EOS浸润，抑制IL-13与Eotaxin蛋白的表达^[10]，可能是治疗哮喘的作用机制之一；地龙性沉降，与麻黄性升散同用，功擅宣肺平喘，有升降既济、开合适度之妙；重楼清热解毒，其水煎剂有明显镇咳、平喘作用；半夏、细辛合用，温肺降逆；苏子、葶苈子和白芥子共用，起到化痰泻肺平喘止哮的效果。全方共用，共奏开郁肃肺散寒、化痰止哮之效，切中过敏性哮喘冬季发作时病机。

哮喘发病与Th1/Th2细胞功能紊乱密切相关，变应原对特异性个体诱导高Th2细胞因子IL-4、IL-5等应答和低Th1细胞因子IL-2、IFN-γ等应答，从而导致Th1/Th2分化与调控比例的失衡。IL-2由Th细胞分泌，与IFN-γ共同作用，对IgE产生和Th2克隆表达起抑制作用^[11]。而IL-4在Th1、Th2细胞网络中处于重要地位，能够促进B细胞活化和增殖，调节抗体同种型转换效应。IL-4能诱导IgE分泌，促进IgE介导的速发性变态反应过程，此外还能抑制IL-2诱导的T细胞增殖，抑制细胞免疫^[12]。ECP是嗜酸性粒细胞释放的毒性蛋白之一，在过敏性哮喘的病理生理过程中起重要作用^[13]。尘螨是过敏性哮喘最常见变应原，进入鼻腔后，吸附于鼻黏膜和支气管壁表面，刺激机体产生SIgG4。SIgG4能抑制变应原与IgE结合，阻止IgE介导的肥大细胞和嗜碱性粒细胞分泌炎性介质^[14]。在肺功能和过敏性哮喘日夜间评分比较上，研究组优于对照组($P < 0.05$)。推测可能机制为射干麻黄重楼汤加减通过多途径、多靶点等作用，使得变应原特异性应答从Th2转移到Th1，调节Th1/Th2细胞因子间平衡，从而降低了气道对变应原的特异性反应，提高其反应阈值，大大减少炎症细胞的浸

润，抑制了气道炎症的发生和恶化，促进肺功能的恢复。

综上，射干麻黄重楼汤加减能缓解哮喘症状，促进肺功能的恢复，可能与调节Th1/Th2细胞平衡有关，且易于接受以及耐受，用药安全可靠，但具体机制有待下一步探讨。

【参考文献】

- 王荣宝, 杨翠萍. 麻黄葶苈汤合抗敏煎治疗过敏性哮喘40例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(8): 56-57.
- 侯瑞蕊. 夏季中药穴位贴敷及冬季序贯服用膏方治疗140例过敏性哮喘患者疗效观察[J]. 四川中医, 2013, 31(11): 74-75.
- 李艳春, 赵丽娜, 华树成. 记忆T细胞在支气管哮喘中的作用[J]. 中国实验诊断学, 2013, 17(12): 2290-2293.
- 张小朴, 史锁芳. 中医药治疗过敏性鼻炎-哮喘综合征研究概况[J]. 中国中医急症, 2015, 24(1): 114-116.
- 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义、诊断、治疗和管理方案)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(3): 177-185.
- 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 61-65.
- 陈雪明, 闵峰. 舌下含服粉尘螨滴剂治疗小儿过敏性哮喘的疗效及其对肺功能的影响[J]. 医学综述, 2016, 22(17): 3507-3510.
- 马礼兵, 高远, 孙亚冰, 等. 心房钠尿肽在过敏性哮喘气道炎症和气道高反应中的作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2016, 37(3): 371-376.
- 鲍志坚, 徐俭朴, 李柏颖. 杭州市成人过敏性哮喘影响因素的病例对照研究[J]. 实用预防医学, 2015, 22(3): 314-316.
- 王娇, 熊瑛, 熊彬, 等. 麻黄水提物雾化吸入对哮喘小鼠气道炎症的影响[J]. 重庆医学, 2013, 42(3): 304-307.
- 黄伟强, 李惠, 袁梅, 等. 支气管哮喘患者外周血T细胞亚群Th1、Th2及其相关细胞因子水平变化及意义[J]. 山东医药, 2015, 55(20): 40-41.
- 姚德志, 黄磊瑛. 舌下特异性免疫治疗对过敏性哮喘患者诱导痰中炎性因子、趋化因子、T细胞亚群含量的影响[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(7): 911-913.
- 李晶, 伦立民. SLIT对过敏性哮喘儿童血清免疫学指标的影响[J]. 青岛大学医学院学报, 2015, 51(3): 319-321.
- 顾猛, 丁翠君, 陆冬明, 等. 血清sIgE和sIgG4检测在儿童过敏性疾病中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3013-3014.

(责任编辑: 吴凌, 李海霞)