

# 加味参附姜苓汤对围月经期咳嗽变异性哮喘患者血清IL-4、IFN- $\gamma$ 和IL-8表达的影响

陈世伟<sup>1</sup>,李卫青<sup>1</sup>,李巨奇<sup>1</sup>,王建国<sup>2\*</sup>

(1.深圳市罗湖区人民医院,深圳 518001;2.湖南中医药大学中医诊断学湖南省重点实验室,湖南 长沙 410208)

**[摘要]** **目的** 研究加味参附姜苓汤对围月经期咳嗽变异性哮喘患者血清炎症因子IL-4、IFN- $\gamma$ 和IL-8表达的影响,为其临床治疗提供科学的实证依据。**方法** 将围月经期咳嗽变异性哮喘患者80例,随机分为观察组(40例)和对照组(40例)。观察组患者采用加味参附姜苓汤进行治疗,对照组采用口服氨茶碱缓释片联合酮替芬片进行治疗,连续治疗3个月。分别采集治疗前、后各组患者的静脉血,经离心后,取血清,采用酶联免疫法检测血清IL-4、IFN- $\gamma$ 和IL-8表达水平。**结果** 经3个月治疗后,观察组总有效率为90%,显著优于对照组的72.5%( $P<0.05$ )。与治疗前相比,观察组血清IL-4和IL-8表达显著降低( $P<0.01$ ),IFN- $\gamma$ 水平显著上升( $P<0.01$ )。与对照组相比,观察组血清IL-4、IL-8和IFN- $\gamma$ 表达水平差异具有统计学意义( $P<0.01$ , $P<0.05$ )。**结论** 加味参附姜苓汤对围月经期咳嗽变异性哮喘患者具有较好的治疗效果,其作用机制可能与其促进围月经期咳嗽变异性哮喘患者IFN- $\gamma$ 的表达和抑制IL-4和IL-8释放有关。

**[关键词]** 咳嗽变异性哮喘;围月经期;加味参附姜苓汤;炎症因子;IL-4;IFN- $\gamma$ ;IL-8

**[中图分类号]**R256.12 **[文献标识码]**B **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.04.014

## Effects of Modified Shenfu Jiangling Decoction on the Expression of Serum IL-4, IFN- $\gamma$ and IL-8 of Patients with Cough Variant Asthma in Perimenopausal Period

CHEN Shiwei<sup>1</sup>, LI Weiqing<sup>1</sup>, LI Juqi<sup>1</sup>, WANG Jianguo<sup>2\*</sup>

(1.Shenzhen Luohu People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518001, China; 2.Hunan Provincial Key Laboratory of Diagnostics in Chinese Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the modified Shenfu Jiangling decoction on the expression of serum IL-4, IFN- $\gamma$  and IL-8 of patients with cough variant asthma in perimenopausal period. **Methods** 80 patients with cough variant asthma in perimenopausal period were randomly divided into the observation group (40 cases) and control group (40 cases). The observation group was treated with modified Shenfu Jiangling decoction, while the control group was treated with aminophylline sustained-release tablets combined with ketotifen tablets, continuous treatment for 3 months. The venous blood of the two groups was collected before and after treatment. The IL-4, IFN- $\gamma$  and IL-8 expression levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** The total effective rate in the treatment group was 90%, which was significantly higher than the control group with 72.5% ( $P<0.05$ ). Compare with pre-treatment, the level of IL-4 and IL-8 of the treatment group were significantly decreased ( $P<0.01$ ), and the level of IF- $\gamma$  of the treatment group was significantly increased ( $P<0.01$ ). Compared with the control group, the expression levels of IL-4, IL-8 and IFN- $\gamma$  were statistically significant ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ). **Conclusion** The modified Shenfu Jiangling decoction shows good curative effect in treatment of patients with cough variant asthma. Its mechanism may be associated with regulate the expression levels of serum IL-4, IFN- $\gamma$  and IL-8.

**[收稿日期]**2015-05-20

**[基金项目]**广东省中医药科学技术计划项目(20142133)。

**[作者简介]**陈世伟,男,副主任中医师,研究方向:肺系疾病中医证治规律的临床研究。

**[通讯作者]**\*王建国,男,副主任医师, E-mail:707973244@qq.com。

[**Keywords**] cough variant asthma; perimenopausal period; modified Shenfu Jiangling decoction; inflammatory cytokines; Interleukin-4; Interferon- $\gamma$ ; Interleukin-8

咳嗽变异性哮喘是非典型性哮喘,是哮喘的特殊类型,以慢性、反复发作性咳嗽为特征,清晨或夜间加重,无喘息、呼吸困难等典型症状<sup>[1-2]</sup>。围月经期咳嗽变异性哮喘是一种特殊的咳嗽变异性哮喘,其临床表现仅为慢性、反复发作性咳嗽,且月经前及月经期加重,无喘息、呼吸困难等典型症状,临床体查、辅助检查亦无明显肺部阳性体征及感染性指征<sup>[3-4]</sup>。流行病学调查显示,围月经期咳嗽变异性哮喘发病率约占哮喘妇女的30%~40%<sup>[5]</sup>。目前,围月经期咳嗽变异性哮喘发病机制尚未完全明确,研究认为其主要与免疫因素,尤其是T细胞免疫和女性月经周期体内性激素水平密切相关<sup>[6-7]</sup>。

根据其临床特征,中医学认为围月经期咳嗽变异性哮喘归属于“咳喘”范畴。我院李卫青教授认为,热入血室,肺肾阳虚,痰瘀内结是围月经期咳嗽变异性哮喘的主要病机<sup>[4]</sup>,临床采用温补肺肾法,自拟参附姜苓汤治疗,临床疗效显著。本研究拟从T细胞免疫角度,对其疗效机制进行研究,以期明确参附姜苓汤治疗围月经期咳嗽变异性哮喘的作用机制,为其临床应用提高科学的实证依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取2014年9月至2015年1月于深圳市罗湖区人民医院中医科就诊的围月经期咳嗽变异性哮喘患者80例,随机分为观察组40例和对照组40例。观察组年龄22~40岁,平均(32.7 $\pm$ 5.5)岁;对照组年龄23~40岁,平均(32.9 $\pm$ 6.1)岁。观察组病程10~120月,平均(54.1 $\pm$ 25.0)月,对照组病程11~119月,平均(51.7 $\pm$ 23.7)月。经统计,两组患者年龄、病程差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,本研究经深圳市罗湖区人民医院伦理委员会审查通过。

### 1.2 病例选择

1.2.1 诊断标准 符合支气管哮喘防治指南(2013版)的相关诊断标准<sup>[8]</sup>,并且符合月经前期4d,月经期及月经后3d哮喘发作或者加重的标准。

1.2.2 纳入标准 (1)符合上述诊断标准;(2)年龄18~40岁;(3)自愿参加,且知情同意。

1.2.3 排除标准 (1)肺结核、肺癌、哮喘;(2)严重肝、肾功能不全、心功能衰竭等心、肺、肾等疾病或其功能不全者;(3)精神意识障碍者;(4)入选本次研究前2周曾使用过糖皮质激素者;(5)2周内服用过白三烯受体调节剂者。

### 1.3 治疗方法

观察组采用加味参附姜苓汤治疗,方药组成为制附片10g(先煎1h),干姜15g,红参15g(另炖,冲服),茯苓30g,五味子15g,细辛10g,柴胡15g,黄芩10g,法半夏15g,乌药10g(后下),鸡血藤30g,淫羊藿30g,炙甘草15g。每日1剂。所有中药饮片均由深圳市罗湖区人民医院药剂科统一购制及发药。

对照组予以口服氨茶碱缓释片(修正药业集团股份有限公司,0.1g/片)0.1~0.2g,3次/d;酮替芬片(海南制药厂有限公司制药一厂,1mg/片)1mg,1次/d。两组连续治疗3个月。上述药物由深圳市罗湖区人民医院药剂科统一购制及发药。

### 1.4 疗效评价标准<sup>[9]</sup>

显效:治疗期间和疗程结束后,哮喘消失,随访3个月不复发;有效:治疗期间和治疗结束后,哮喘发作明显减少、程度减轻;无效:治疗前后,哮喘发作次数无明显减少,程度也无明显减轻。

### 1.5 血清IL-4、IFN- $\gamma$ 、IL-8表达水平检测

观察组和对照组所有患者均于治疗前日清晨和治疗结束后次日清晨,空腹采集静脉血,3000r/min,离心10min,取血清,采用ELISA检测血清炎症因子IL-4、IFN- $\gamma$ 和IL-8表达。

### 1.6 统计学分析

采用SPSS19.0进行统计学分析,计量资料用“ $\bar{x}\pm s$ ”表示。采用 $t$ 检验或非参数法进行两样本比较,采用 $\chi^2$ 检验进行率的比较,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

经3个月治疗后,观察组总有效率90.0%,对照组总有效率72.5%。观察组的临床疗效显著优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结果见表1。

表1 两组临床疗效比较 (n=40,例)

组别	显效	有效	无效	总有效率(%)
观察组	28	8	4	90.0*
对照组	19	10	11	72.5

注:与对照组比较 \*P<0.05。

### 2.2 两组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-8 表达水平比较

研究结果显示,与治疗前比较,观察组血清 IFN- $\gamma$  水平明显升高(P<0.01),血清 IL-4、IL-8 水平显著降低(P<0.01);治疗后,观察组血清 IFN- $\gamma$  水平显著高于对照组(P<0.05),血清 IL-4、IL-8 水平显著低于对照组(P<0.01)。研究结果提示加味参附姜苓汤能促进围月经期咳嗽变异性哮喘患者血清 IFN- $\gamma$  的表达,抑制血清 IL-4、IL-8 的表达,且疗效优于对照组。结果见表2。

表2 两组血清 IFN- $\gamma$ 、IL-4、IL-8 表达水平比较 ( $\bar{x}\pm s, n=40$ )

组别		IFN- $\gamma$ (ng/L)	IL-4(ng/L)	IL-8(pg/L)
观察组	治疗前	70.52 $\pm$ 3.42	58.31 $\pm$ 5.66	580.98 $\pm$ 14.41
	治疗后	84.13 $\pm$ 5.62** $\Delta$	42.38 $\pm$ 4.71** $\Delta$	555.39 $\pm$ 6.63** $\Delta$
对照组	治疗前	71.34 $\pm$ 4.43	56.11 $\pm$ 5.16	584.10 $\pm$ 13.66
	治疗后	76.28 $\pm$ 5.73*	49.13 $\pm$ 3.64*	569.27 $\pm$ 12.09*

注:与同组治疗前比较 \*P<0.05, \*\*P<0.01;与对照组治疗后比较,  $\Delta$ P<0.05。

## 3 讨论

中医学认为围月经期咳嗽变异性哮喘属于“咳嗽”、“哮喘”范畴。我院李卫青教授认为女性生理、病理特点表现为:月经前期阳盛阴消,阴充阳盛肾阳由盛趋衰;月经期激素水平降低,阳气至重,重阳转阴;月经后期,血海空虚,肾阴不充;月经间期重阴转阳,阴阳转化,当上述不能正常循行时,病情日久,反复发作,肾精虚耗,累及肺中阳气,水津输布失职,聚液生痰,久病成瘀,痰瘀互结,形成“肺肾阳虚,痰瘀内结”病机特征<sup>[4]</sup>。临床采用温补肺肾法,自拟加味参附姜苓汤治疗,以苓甘五味姜辛汤温补肺阳,四逆汤温固肾阳,小柴胡汤调畅枢机,解血室之邪,三方合一,三阴同治;再配合乌药温肾纳气,法半夏降气化痰,鸡血藤补血调经、活血通络,淫羊藿温肾助阳,固元阳之根本,共奏“温补肺肾,化痰祛瘀,调畅枢机”之功。

IFN- $\gamma$  和 IL-4 分别是哮喘发病中的关键的 Th1 和 Th2 细胞因子。IFN- $\gamma$  是重要的抗哮喘因子,和促 Th 细胞分化因子,可以协助 IL-2 促进 Th1 细

胞分化<sup>[10]</sup>。IL-4 是在炎症发生发展中具有主导作用的细胞因子,IL-4 可以抑制 IFN- $\gamma$  的分泌,使 Th1/Th2 平衡向 Th2 倾斜<sup>[11]</sup>,而 Th2 因子可直接调节释放炎症介质、毒性蛋白和氧自由基导致气道炎症的关键因子-嗜酸性粒细胞的活化和促进其炎性浸润,而导致围月经期咳嗽变异性哮喘的产生<sup>[12]</sup>。本研究发现,围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IFN- $\gamma$  表达水平降低,IL-4 表达水平升高,与报道相一致。经加味参附姜苓汤治疗 3 个月后,围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IFN- $\gamma$  表达水平显著升高 (P<0.01),IL-4 表达水平显著降低(P<0.01),研究提示,加味参附姜苓汤可通过促进围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IFN- $\gamma$  表达和抑制 IL-4 表达,恢复 Th1/Th2 平衡而发挥其治疗作用。

IL-8 是参与围月经期咳嗽变异性哮喘炎症的重要的趋化因子,可以通过趋化中性粒细胞,促进其脱颗粒,诱导气道上皮细胞 IL-8 基因表达,进一步分泌 IL-8,导致呼吸爆发,形成气道内“炎性恶性循环”<sup>[13]</sup>。本研究亦发现,围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IL-8 水平显著升高,与报道相类。经加味参附姜苓汤治疗 3 个月后,围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IL-8 水平较治疗前明显降低(P<0.01)。研究提示,加味参附姜苓汤通过抑制 IL-8 的释放而治疗围月经期咳嗽变异性哮喘。

综上,加味参附姜苓汤对围月经期咳嗽变异性哮喘患者具有较好的治疗效果,其机制可能与促进围月经期咳嗽变异性哮喘患者 IFN- $\gamma$  的表达和抑制 IL-4 和 IL-8 释放有关。

### 参考文献:

- [1] Fisher T, Turcotte S E, Fisher J T, et al. Bronchodilating And Bronchoprotective Effects Of Deep Inspirations In Asthma, Cough Variant Asthma And Methacholine-Induced Cough But Normal Airway Sensitivity[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2015, 191:A4115.
- [2] Chiara Magni, Elisa Chellini, Alessandro Zanasi. Cough variant asthma and atopic cough [J]. Multidiscip Respir Med, 2010, 5 (2): 99-103.
- [3] Gibbs CJ, Coutts II, Lock R, et al. Premenstrual exacerbation of asthma[J]. Thorax,1984,39:833-836.
- [4] 方宇林,李卫青.李卫青治疗围月经期咳嗽变异性哮喘经验[J].陕西中医,2015,31(2):7-8.

展也复杂多样<sup>⑧</sup>。本研究中 DFU 患者的平均年龄为 58.34 岁,特别是血瘀质患者平均年龄 72.80 岁,病程超过 10 年,且病变程度重,伤口愈合速率慢,提示老年、病程长的 DM 患者并发 DFU 甚至截肢的危险性较大。说明 DFU 的发生与年龄、病程因素有关,这与国内外报道相一致。本研究发现,DFU 患者中体质量重指数超标的患者比例很高 (BMI>24 的占 52.3%),痰湿质最大,说明体质量指数超标对 DFU 的发病有影响,这一结果与相关文献报道一致。糖尿病迁延不愈,脏腑、气血津液代谢失常,正气日损以致血瘀痰浊等邪实内生,搏阻脉络,发展为糖尿病兼证,反映在机体的血糖和血脂代谢上,表现为高血糖、高血脂等代谢异常。尽管本研究显示三组 DFU 高危体质的血糖、血脂无统计学差异,但是患者血糖血脂平均水平普遍比较高,特别是 HbA1c 均大于 8,说明糖尿病患者血糖血脂控制不理想是 DFU 的危险因素。

目前,中医学方面,应从中医体质入手还是从中医证型入手仍有争论。笔者认为,从体质入手可能更佳。原因其一是从事 DFU 伤口管理者主要是护理人员,证型判断标准较复杂,而中医体质更简化,方便临床护士伤口管理;其二,DFU 早期预防是关键,体质较证型判断更稳定,可以更早期更便捷地指导预防。

由于本研究数据均来源三甲医院内分泌科住院

患者,后续的随访虽然大多在门诊进行,但总体调查的患者 Wagner 分级在 2~3 级,感染较多,Wagner 分级较重的患者数量较少,同时缺乏感染较轻,或者是溃疡和全身情况不重没有及时住院治疗等情况的资料,这可能对分析的全面性有一定影响。但从本文数据中,还是可以反映足溃疡不同体质的特点及对 DFU 的影响。

#### 参考文献:

- [1] 李莉芳,唐望海,王焱乾,等.中医体质与 2 型糖尿病患者胰岛细胞功能的关系[J].吉林中医药,2013,33(1):45-47.
- [2] 王 琦.9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据[J].北京中医药大学学报,2005,28(4):1-8.
- [3] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment [J]. Foot Ankle, 1981, 2(2):64-122.
- [4] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of Americans diabetic foot infection classification system [J]. Clinical Infectious Diseases, 2007, 44: 562-565.
- [5] 杨博华,秦建辉,张东萍,等.清热解利湿法治疗糖尿病足湿性坏疽[J].中医药学刊,2006,24(7):1 205-1 206.
- [6] 奚九一.奚九一谈脉管病[M].上海:上海科技教育出版社,2004: 132.
- [7] 董 静,王 瑜,吴宏东.代谢综合征体质因素的病例-对照研究 [J].中国康复理论与实践,2007,13(5):464-465.
- [8] 贺 妍,谢梦洲,瞿昊宇,等.脉象识别体质初探[J].湖南中医药大学学报,2014,34(11):25-27.

(本文编辑 李 杰)

#### (上接第 55 页)

- [5] Redmond AM, James AW, Nolan SH, et al. Premenstrual asthma: emphasis on drug therapy options [J]. J Asthma, 2004, 41: 687-693.
- [6] 蒋雷服,殷凯生,孙晶洲.围月经期哮喘的诊治进展[J].国际呼吸杂志,2010,30(15):930-932.
- [7] Al Obaidi AH. Expired breath condensate hydrogen peroxide concentration and pH for screening cough variant asthma among chronic cough[J]. Ann Thorac Med,2007,2(1):18-22.
- [8] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组.中国支气管哮喘防治指南(基层版)[J].中华结核和呼吸杂志,2013,36(5):331-336.
- [9] 张 颖.咳嗽变异型哮喘的研究进展[J].国外医学·呼吸系统分册,

2008,24(3):160.

- [10] 樊彩娥.射贝止咳液对咳嗽变异性哮喘患儿 IFN- $\gamma$  和 IL-4 的影响[J].西部中医药,2013,26(7):14-16.
- [11] Shirai T, Suzuki K, Inui N, et al. Th1/Th2 profile in peripheral blood in atopic cough and atopic asthma [J]. Clin Exp Allergy, 2003,33(1):84-89.
- [12] Tajiri T, Niimi A, Matsumoto H. Prevalence and clinical relevance of allergic rhinitis in patients with classic asthma and cough variant asthma[J]. Respiration, 2014,87(3):211-8.
- [13] 杨海涛,刘海峰,王海彦.Hcy、NO 及 IL-8 在慢性阻塞性肺疾病中的变化与意义[J].中国医药导刊,2015,17(3):246-247.

(本文编辑 匡静之)