

本文引用:王 华,孟 盼,陈鸣凤,张素英.双黄片对急性上呼吸道感染患者炎症因子及免疫功能的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(5): 570-573.

# 双黄片对急性上呼吸道感染患者炎症因子及免疫功能的影响

王 华<sup>1</sup>,孟 盼<sup>2</sup>,陈鸣凤<sup>3</sup>,张素英<sup>2\*</sup>

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208;  
3.长沙市八医院,湖南 长沙 410100)

**〔摘要〕**目的 探讨双黄片对急性上呼吸道感染患者炎症因子和免疫功能的影响。方法 将72例受试者按1:1的比例,随机分为双黄片治疗组和感冒清片对照组,疗程5 d;观察急性上呼吸道感染疾病的临床疗效,采用双抗体夹心ABC-ELISA法测定血清炎症因子IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 含量,流式细胞仪(FACS Calibur)检测外周血T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平。结果 经治疗后,治疗组疾病综合疗效明显高于对照组( $P<0.01$ )。治疗组患者血清炎症因子IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗组患者的T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 双黄片治疗急性上呼吸道感染有较好的疗效,可降低炎症因子水平,提高机体免疫能力。

**〔关键词〕**急性上呼吸道感染;风热证;双黄片;炎症因子;免疫功能

**〔中图分类号〕**R289.5;R254.1

**〔文献标志码〕**B

**〔文章编号〕**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.05.021

## Effect of Shuanghuanghua Tablet on Inflammatory Factors and Immune Function in Patients with Acute Upper Respiratory Infection

WANG Hua<sup>1</sup>, MENG Pan<sup>2</sup>, CHEN Mingfeng<sup>3</sup>, ZHANG Suying<sup>2\*</sup>

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;  
2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 3. The Eighth Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410100, China)

**〔Abstract〕 Objective** To explore the effect of Shuanghuanghua tablet on inflammatory factors and immune function in patients with acute upper respiratory infection. **Methods** A randomized method was used to divide 72 subjects into the treatment group (Shuanghuanghua tablet) and the control group (Ganmaoqing tablet), according to the proportion of 1:1, with a course of 5 days. The clinical efficacy of acute upper respiratory tract infection was observed. The serum inflammatory factors interleukin 2 (IL-2), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8) and tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) were determined by double-antibody sandwich ABC-ELISA. The level of T cell subsets of peripheral blood CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> was detected by Flow cytometry (FACS Calibur). **Results** After treatment, the curative effect of the treatment group was significantly higher than the control group ( $P<0.01$ ). The levels of serum inflammatory factors IL-2, IL-6, IL-8 and TNF- $\alpha$  in the treatment group were significantly lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The T-

**〔收稿日期〕**2017-12-12

**〔基金项目〕**湖南省高校创新平台开放基金项目(13K075)。

**〔作者简介〕**王 华,女,博士,副研究员,研究方向:新药研发。

**〔通讯作者〕**\*张素英,女,博士,副主任医师,E-mail:576146150@qq.com。

cell subgroup CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> in the treatment group were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** Shuanghuanghua tablet has a good therapeutic effect on acute upper respiratory infection, which can reduce the level of inflammatory factors and improve the immune ability of the body.

〔**Keywords**〕 acute upper respiratory infection; wind-heat syndrome; Shuanghuanghua tablet; inflammatory factors; immune function

急性上呼吸道感染主要是由病毒感染引起<sup>[1]</sup>,由于病毒类型较多,其发病率非常高。感染病毒的种类不同及病人个体免疫力不同,病情轻重也不一。迄今为止,西医多以退热对症治疗或抗生素辅助治疗方法为主,缺乏特效抗病毒药物。因病毒侵袭人体后,会启动一系列免疫病理变化<sup>[2]</sup>。本课题选取了72例急性上呼吸道感染(风热证)患者炎症因子IL-2、IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$ 的水平 and T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>免疫功能的影响。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

1.1.1 西医诊断标准 参照“十一五”国家级规划教材《内科学》第七版内容<sup>[3]</sup>。(1)有感冒反复发作史。(2)以局部症状为主,全身症状可有或不明显。①局部症状:喷嚏、鼻塞、流涕、有时咳嗽、咽痛、咽喉红肿、声嘶、流泪;②全身症状:发热微恶寒、全身不适、头痛头昏、倦怠无力、气短懒言。(3)血象:白细胞计数多正常或偏低。

1.1.2 中医诊断标准 参照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》<sup>[4]</sup>和专家意见制定。(1)主症:①发热;②咽痛;③鼻塞;④喷嚏;⑤气短乏力、少气懒言;(2)次症:①流涕;②咳嗽;③头痛;④肢体酸痛;⑤恶寒;⑥口干。凡具备主症①②③④ $\geq 2$ 项,次症 $\geq 2$ 项,结合体征及舌脉即可辨证为急性上呼吸道感染风热证。

1.1.3 纳入标准 (1)符合西医、中医疾病诊断标准;(2)符合风热证的中医证候诊断标准;(3)病程 $\leq 36$ 小时;(4)年龄为18岁~65岁;(5)自愿加入本研究,并签署知情同意书。

1.1.4 排除标准 (1)本次就诊前36小时内已使用其他治疗本病药物者(包括抗病毒、激素、解热镇痛等中西药物和治疗方法);(2)体温 $\geq 39.0$ ℃;(3)根据体征、症状、实验室检查或咽拭子细菌培养有细菌感染的高度可能性,如白细胞计数 $>10.0 \times 10^9/L$ 、嗜中性粒细胞 $\geq 80\%$ 或咽拭子细菌培养结果为阳性;(4)已经发现肺部出现阴影或感染体征;(5)合并气管—支气管炎、咽—结膜热、鼻窦炎、过敏性鼻

炎、化脓性扁桃体炎、肺炎、肺结核等;(6)合并心、脑、肺、肝、肾及造血等系统严重原发性疾病,以及精神病受试者;(7)过敏性体质(对2类以上物质过敏者),或对本制剂组成成分过敏者;(8)血肌酐(Cr)超过正常值上限,谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、尿素氮(BUN)超过正常值上限1.5倍;(9)妊娠、哺乳期及准备受孕妇女;(10)在入组前1个月内参加其他临床研究。

注:因纳入标准中规定病人发病时间需在36h内,而咽拭子细菌培养结果需3~5d才能出来,则受试者可先入组,等咽拭子细菌培养结果出来后,剔除结果阳性者。

### 1.2 一般资料

观察患者72例为2015年5月至2016年12月湖南中医药大学第一附属医院呼吸科门诊病人。随机分为治疗组36例,对照组36例,病程 $\leq 36$ h。治疗组中,男19例,女17例;平均年龄 $(36.03 \pm 6.35)$ 岁。对照组男16例,女20例;平均年龄 $(38.42 \pm 7.01)$ 岁。两组病例的基线资料包括身高、生命体征(腋下体温、呼吸、脉搏)等差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具可比性。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 双黄片(由黄芪、黄芩、金银花组成,由湖南中医药大学第一附属医院药剂室提供,批号20150201),用法用量为:口服,3片/次,3次/d。

1.3.2 对照组 感冒清片[国药准字Z13021722,圣大(唐山)药业有限公司,0.22g/片]口服,3片/次,3次/d。

2组疗程均为5d。

### 1.4 观察指标和方法

1.4.1 疾病的临床疗效判定<sup>[5]</sup> 临床症状积分计分标准为主症按无、轻、中、重度分别计0、2、4、6分,舌象、脉象仅做参考,不计入总分。痊愈:治疗5d以内体温恢复正常,症状体征消失,且无反复。显效:治疗5d以内体温恢复正常,症状积分减少 $\geq 70\%$ 。有效:治疗5d以内体温较以前降低,症状积分减少 $\geq 30\%$ ,但 $<70\%$ 。无效:治疗5d以内体温未降或升高,症状积分减少 $<30\%$ 。

1.4.2 免疫细胞检测 患者空腹于治疗前和治疗

后分别取外周血 5 mL,采用不同单抗染色测定CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>细胞水平。每个采样管采集 50 μL 血液,分别加入 5 μL PerCP 偶联 CD3 单克隆抗体、FITC 偶联 CD4 单克隆抗体、PE 偶联 CD8 单克隆抗体、FITC 偶联 CD3 单克隆抗体和 PE 偶联 CD16CD56 单克隆抗体。样品在室温下放置 0.5 h,再加入 FACS 细胞裂解液,静置 6 min。用 PBS 缓冲液洗过 2 遍后,进流式细胞仪(FACS Calibur)上检测。

**1.4.3 炎症因子检测** 患者空腹于治疗前和治疗后分别取外周血 5 mL,分离血清,采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法测定 IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 含量。抗人 IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 单抗包被于酶标板上,标准品和样品中的 IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 与单抗结合,分别加入生物素标记的抗人 IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α 抗体,形成免疫复合物连接在板上,过氧化物酶标记的亲的和素与生物素结合,加入酶底物 TMB,出现颜色,加 TMB 终止液,颜色改变。在不同波长处测定 OD 值,通过绘制标准曲线求出标本中的物质浓度。

IL-2、IL-6、IL-8、TNF-α ELISA 试剂盒购自北京中杉金桥公司,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>抗体购自 BD 公司。MK3 型酶标仪购自美国 Thermo 公司,流式细胞仪购自美国 BD 公司。

### 1.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 统计学软件进行结果分析。所有的统计检验均采用双侧检验,计量资料用“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,*t* 检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床疗效比较

治疗 5 d 后,治疗组患者总有效率为 94% 显著高于对照组 72%,差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),结果见表 1。

表 1 2 组急性上呼吸道感染患者疾病综合疗效比较 [例(%)]

组别	<i>n</i>	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	$\chi^2$	<i>P</i>
对照组	36	8	7	11	10	72	15.20	0.0002
治疗组	36	22	8	4	2	94		

### 2.2 两组患者血清炎症因子比较

治疗前 2 组患者的血清炎症因子 TNF-α、IL-2、IL-6、IL-8 水平比较,差异无统计学意义。治疗后治疗组患者的血清炎症因子 TNF-α、IL-2、IL-6、IL-8

水平明显低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果见表 2。

表 2 2 组患者治疗前后血清炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ , pg/mL)

组别	<i>n</i>	时间	TNF-α	IL-2	IL-6	IL-8
对照组	36	治疗前	18.02±2.32	43.32±4.46	2.75±0.66	2.86±0.53
		治疗后	14.48±1.91*	34.64±3.25*	2.04±0.38*	2.20±0.36*
治疗组	36	治疗前	18.34±2.67	42.12±5.08	2.83±0.52	2.77±0.42
		治疗后	11.92±1.78**	26.73±4.12**	1.56±0.44**	1.86±0.28**

注:与同组治疗前比较 \* $P < 0.05$ ;与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

### 2.3 两组患者免疫功能比较

治疗前 2 组患者的 T 细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平比较,差异无统计学意义。治疗后治疗组患者的 T 细胞亚群 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),结果见表 3。

表 3 2 组患者治疗前后免疫功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ , %)

组别	<i>n</i>	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>
对照组	36	治疗前	38.58±5.12	30.12±4.42	24.69±3.34	1.21±0.22
		治疗后	45.13±4.73*	33.26±3.68*	28.87±4.51*	1.34±0.41*
治疗组	36	治疗前	36.06±4.66	28.86±3.95	23.88±4.01	1.12±0.31
		治疗后	50.30±5.39**	36.58±4.23**	35.32±5.23**	1.51±0.36**

注:与同组治疗前比较, \* $P < 0.05$ ;与对照组比较, # $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

急性上呼吸道感染,是鼻腔、咽或喉部急性炎症的概称,绝大多数是自限性疾病,也是基层医院最常见的疾病之一<sup>[6-7]</sup>。西医治疗急性上呼吸道感染采用抗生素治疗,目前滥用抗生素现象仍然十分严重,已成为世界性难题,我国抗生素的使用率不仅严重呈上升趋势,而且引起耐抗生素致病菌日渐增多<sup>[8-10]</sup>。中医学认为上呼吸道感染是由于风邪兼挟寒热暑湿等邪外袭肺卫而引起,同时也与体虚卫外不固、肺经素有痰热伏火等禀赋素质有关<sup>[11]</sup>。中医药治疗具有早期起效迅速、疗效显著、费用低、副作用较少等特点。

本研究结果表明,治疗 5 d 后,治疗组患者疾病综合疗效总有效率为 94%,显著高于对照组 72%,双黄片主要由黄芪、黄芩、金银花组成,具有清热解毒、益气扶正作用,起到扶正祛邪之效。黄芪素有“入肺补气,入表实卫,为补气诸药之最”味甘,性微温,为补气升阳之圣药,又能增强机体的免疫力<sup>[12]</sup>。金银花芳香疏散,善散肺经热邪,透热达表,黄芩苦寒,善邪肺火及上焦实热,与金银花配伍,清热解毒之功大增<sup>[13]</sup>。

三药搭配攻补兼施,相辅相成,具有清宣肺气、清热解毒、平衡阴阳,从而达到“扶正以祛邪”“邪去而正安”的目的。急性上呼吸道感染存在炎症反应,外周血中肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor alpha, TNF- $\alpha$ )和IL-1、IL-2、IL-6、IL-8等炎性细胞因子的高表达已成为病毒感染的标志<sup>[14]</sup>,TNF- $\alpha$ 可通过激活T细胞,促进IL-1、IL-2、IL-6、IL-8的产生及分泌,而IL、TNF- $\alpha$ 及趋化因子对介导炎症反应发生、调节免疫应答强度起重要作用<sup>[15]</sup>。这些炎症因子在外周血含量上升将会导致机体发热等一系列炎症反应产生和病情的加重。治疗后治疗组患者的血清炎症因子IL-2、IL-6、IL-8、和TNF- $\alpha$ 明显低于对照组( $P<0.05$ )。说明双黄花片可减轻急性上呼吸道感染的炎症反应。急性上呼吸道感染导致机体免疫功能的免疫细胞亚群、免疫细胞及因子失衡,而机体抵御病毒感染主要依靠T细胞介导的细胞免疫,CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>等T细胞亚群降低,双向免疫功能紊乱<sup>[16]</sup>。治疗后治疗组患者的T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>水平明显高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明双黄花片可提高上呼吸道感染的免疫功能,其作用机理可能与调节T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>有关,从而保护机体,阻止疾病的发展,促进的疾病的恢复。双黄花有较好的镇咳、祛痰、退热及调节免疫等药理作用<sup>[17]</sup>,有研究表明金银花中黄酮类、有机酸、三萜皂苷类,黄芩中黄芩素、黄芩苷,黄芩中黄酮类,均具有抗炎、抗菌、调节免疫等药理作用<sup>[18-20]</sup>。总之,双黄花片通过调节机体免疫网络,降低炎症因子水平,提高免疫功能,起到抗病毒免疫作用,对治疗急性上呼吸道具有较好的临床疗效。

#### 参考文献:

- [1] 马俊贤.急性上呼吸道感染的合理用药分析[J].临床合理用药,2017,10(10):79.
- [2] 张春燕,党 震.上呼吸道感染患者临床发病因素及其腺病毒水平[J].预防医学,2017,10(10):91-92.
- [3] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2007:10.
- [4] 中华人民共和国中医药行业标准.中医病证诊断疗效标准[S].北京:中国医药科技出版社,2012:32.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:257-261.
- [6] 刘金英,阙伟东.急性上呼吸道感染的用药误区[J].中国医药指南,2011,9(2):160-161.
- [7] BUTLER CC, KELLY MJ, HOOD K, et al. Antibiotic prescribing for disco-loured sputum in acute cough/lower respiratory tract infection[J]. Eur Respir J, 2011, 38(1):119-125.
- [8] 林卫英,梅 伟.阿奇霉素治疗呼吸道感染疗效观察[J].中国基层医药,2011,18(3):394-395.
- [9] KRISHNAN P, RAJENDRAN P, SAMBANDAN A P, et al. Evaluation of coamoxiclav and other antibiotics against S pneumoniae and H influenzae from paediatric cases of acute respiratory infections[J]. J Indian Med Assoc, 2011,109(4):241-242.
- [10] MAZUR E. Rational antibiotic therapy of acute upper respiratory tract infections[J]. Pol Merkur Lekarski, 2010, 29(173):304-308.
- [11] 米 爽.透邪法在外感温热病中的应用[J].吉林中医药,2018,1(38):13-14.
- [12] 李刘生,张 昱.黄芪治“肾”新论[J].世界中西医结合杂志,2017,12(11):1612-1615.
- [13] 莫干才.清开灵治疗上呼吸道感染高热的临床效果分析[J].蛇志,2017,29(4):451-452.
- [14] MOGENSEN T H, PALUDAN S R. Molecular pathways in virus-induced cytokine production[J]. Microbiol Mol Biol Rev, 2001,65(1):131-150.
- [15] VOHRA N, VERJAE GEM M, MARTOM L, et al. Pilon-Thomas S. TNF- $\alpha$ -treated DC exacerbates disease in amurine tumor metastasis model[J]. Cancer Immunol Immunother, 2010, 59(5):729-736.
- [16] 向 涛,高建东.玉屏分散预防慢性肾炎患者感冒及对免疫调节的临床研究[J].四川中医,2011,29(7):86-89.
- [17] 刘 林,杨 惠.双黄花颗粒镇咳祛痰及免疫药理作用的研究[J].中国中医急症,2014,23(5):823-825.
- [18] 孙立娟.金银花的成分及药理学研究[J].中国实用医学,2011,6(30):239-240.
- [19] 罗诚浩,宋旭艳,魏 敏,等.黄芩苷、木犀草素混合物镇咳祛痰平喘作用的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2012,7(7):212-215.
- [20] 颜培宇,于晓红,张德山,等.黄芪总黄酮对免疫功能低下小鼠T细胞极化的影响[J].浙江中医药大学学报,2014,23(5):823-825.

(本文编辑 鲁 姗)