

● 论 著 ●

清热祛湿法治疗流行性感 60 例临床疗效观察 *

高璟¹ 刘叶² 兰琴¹ 王倩³ 倪晨³

(1 广东省佛山市顺德区桂洲医院 佛山 528305; 2 广州中医药大学第一附属医院 广东广州 510405; 3 广州中医药大学 广东广州 510407)

摘要:目的:观察、比较运用清热祛湿法(蒿芩清胆汤加减)治疗流感(湿阻少阳证)的临床疗效,评价清热祛湿药物的免疫调节作用。方法:将 60 例流行性感 湿阻少阳证患者随机分为治疗组 30 例与对照组 30 例,治疗组予蒿芩清胆汤加减,每日 1 剂,水煎服 2 次,1 周为 1 个疗程;对照组予利巴韦林,每次 100mg,每日 3 次,连服 5d,在症状出现 2d 内开始用药。观察两组用药后临床疗效、退热过程、症状改善及两组治疗前后血清 TNF- α 、IL-6 水平。结果:(1)治疗组治愈 26 例(86.7%),对照组治愈 12 例(40.0%),两组治愈率有显著性差异($P<0.05$);治疗组退热时间、症状改善均明显优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(2)两组治疗后血清 TNF- α 、IL-6 水平均有所下降,治疗组较对照组下降明显,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:清热祛湿法治疗流行性感 湿阻少阳证)临床疗效满意,可明显降低流感病毒感染患者血清中 TNF- α 及 IL-6 的含量。

关键词: 流行性感;清热祛湿法;蒿芩清胆汤加减;TNF- α ;IL-6

Abstract:Objective:To observe and compare the clinical effect of influenza (wet resistance in shao-yang)by the method of eliminating heat and wetness evil (Haoqin Qingdan decoction).Evaluation the immunomodulatory effect of the drugs of eliminating heat and wetness evil.Methods:Sixty patients with influenza of the syndrome wet resistance in Shao-yang were randomly divided into two groups as treatment and control group ,each of them contained 30 cases and the treated group was given Haoqin Qingdan Decoction respectively for orally taking,bid,for one week as a treatment course.The control group was given ribavirin,100mg,tid,continuous taking 5 days. 2 days after the onset of symptoms began medication.Clinical efficacy were observed after treatment, cooling time,symptom improvement, and the TNF- α , IL-6 levels of serum were observed.Results:(1)Treatment group was cured 26 cases (86.7%), the control group 2 cases (40.0%), the two groups was significant difference in cure rate ($P<0.05$).The cooling time and the symptoms improve time of treatment group was shorter than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$ or $P<0.01$). (2)The serum TNF- α , IL-6 levels of both group decreased after treatment, the treatment group compared with the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$).Conclusion:Heat treatment of influenza dampness (wet resistance in Shao-yang) clinical efficacy is very significantly reduced influenza virus infection in TNF- α and serum IL-6 levels.

Key words: Influenza;the method of eliminating heat and wetness evil;Haoqin Qingdan Tang;TNF- α ;IL-6

中图分类号:R 511.7

文献标识码:B

doi:10.3969/j.issn.1671-4040.2010.03.001

流行性感(简称流感)是由流感病毒引起的急性呼吸道传染病,起病急,传染性强,传播面广,易引起流行和大流行。20 世纪以来全球已有 4 次流感大流行夺去几千万人的生命,死亡人数超过第一、二次世界大战死亡人数的总和^[1,2]。目前除针对流感病毒及副流感病毒感染存在有效的抗病毒治疗(神经氨酸酶抑制剂)外,对于其它大多数病毒感染尚缺乏特异性的抗病毒制剂。而且抗病毒药只有早期应用才能收到较满意的效果,一旦发病时间超过 48h 以后,其作用将很有限。中医药在辨证治疗呼吸道病毒感染方面积累了大量经验,温病学家总结出一系列行之有效的治法和原则在历史上几次大的感染/传染性疾病疫情中发挥了巨大作用。2008 年 1 月~2009 年 6 月,笔者以清热祛湿法治疗流行性感 30 例,并与利巴韦林治疗 30 例对照观察。现报告如下:

1 资料与方法

1.1 诊断及纳入标准 西医诊断标准^[3]:参照《内科疾病诊断标准》中急性病毒性上呼吸道感染及流行性感 诊断标准(GB15994-1995)执行。中医诊断及分型标准^[4,5]:参照《中药新药临床研究指导原则》及

中医温病辨证方法属暑湿或湿热阻 少阳证者纳入研究范围。暑湿或湿热阻 少阳型辨证要点:临床表现为急性起病,发热伴恶寒,头痛,全身酸痛,乏力,口苦口干,恶心,食欲减退,可有胁腹胀痛、呕吐、腹泻,可伴咽痛、咳嗽痰多、鼻塞流涕、流泪等症,舌苔厚腻,脉滑数。

1.2 排除标准 年龄小于 15 岁及大于 70 岁者;有严重心肝肾功能不全者;血液病及肿瘤患者;败血症及菌血症发热者;精神病患者;孕妇及哺乳期患者;不能接受治疗及检测者。

1.3 一般资料 全部病例均为本院门诊、急诊及病房患者,随机分为两组。治疗组 30 例,男 17 例,女 13 例;年龄 18~52 岁,平均年龄(27.5 $\pm$ 8.3)岁;发热 28 例。对照组 30 例,男 20 例,女 10 例;年龄 17~60 岁,平均年龄(27.9 $\pm$ 7.9)岁;发热 27 例。两组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组患者治疗前症状和体征积分:治疗组(12.26 $\pm$ 1.92)分,对照组(12.07 $\pm$ 1.75)分;体温:治疗组(38.32 $\pm$ 0.56) $^{\circ}$ C,对照组(38.47 $\pm$ 0.29) $^{\circ}$ C,两组患者治疗前症状和体征无显著性差异($P>0.05$)。

1.4 治疗方法

* 广东省佛山市医疗卫生科研计划立项课题(项目号:2008327)

• 2 •

1.4.1 治疗组 以清热利湿、和解少阳为治法,予蒿芩清胆汤加减:青蒿 10g(后下),竹茹 10g,半夏 10g,茯苓 15g,黄芩 15g,枳壳 10g,陈皮 5g,滑石 30g,大青叶 10g,板蓝根 30g,北杏仁 10g,甘草 6g。每日 1 剂,水煎服 2 次,1 周为 1 个疗程。

1.4.2 对照组 予利巴韦林 (Ribavirin, 别名病毒唑,三氮唑核苷)每次 100mg,每日 3 次,连服 5d,在症状出现 2d 内开始用药。

1.5 观察项目

1.5.1 临床观察项目 (1)退热时间;(2)症状改善情况(按量表计分统计);(3)临床疗效。

表 1 症状评分标准				
症状	无(0分)	轻度(1分)	中度(2分)	重度(3分)
头痛	无症状	偶有头痛	介于轻度和重度之间	严重头痛,影响日常生活和工作
肌肉酸痛	无症状	偶有肌肉关节酸痛	介于轻度和重度之间	全身肌肉关节酸痛
咽痛	无症状	偶有咽喉痛	介于轻度和重度之间	咽喉疼痛严重,影响吞咽
咳嗽	无症状	间断咳嗽,不影响正常生活工作	介于轻度和重度之间	昼夜频繁咳嗽,影响睡眠和工作
鼻塞流涕	无症状	一侧鼻塞/流涕少量	双侧鼻塞/流涕,介于轻度和重度之间	双侧鼻塞/流涕量多,张口呼吸,影响睡眠
乏力	无症状	轻度乏力,不影响正常生活工作	介于轻度和重度之间	重度乏力,影响正常生活工作
舌苔	薄白	薄腻,色白或黄白相间	介于轻度和重度之间	厚腻

1.5.2 实验观察项目 血清学检测:急性期(发病后 7d 内)和恢复期(发病后 7~14d)采集双份血清检测,血清 TNF-α、IL-6 采用双抗体夹心法 ELISA 试剂盒检测。

1.6 疗效标准 根据疗效指数评定治疗后临床症状的改善情况。疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%,以百分数表示。临床痊愈:疗效指数≥80%;显效:50%≤疗效指数<80%;有效:25%≤疗效指数<50%;无效:疗效指数<25%。

1.7 统计学方法 分类资料用χ²检验,两样本均数比较用t检验或Wilcoxon秩和检验,自身前后比较用配对t检验或配对Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 两组退热时间比较 见表 2。治疗组退热时间快于对照组,两组间比较具有显著性差异(P<0.05)。

表 2 两组不同治疗时间退热情况比较 例(%)					
组别	n	<12h	12~24h	24~48h	48~72h
治疗组	28	10(35.7)	18(64.3)	24(85.7)	27(96.4)
对照组	27	3(11.1)	10(37.0)	16(59.2)	20(74.1)
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 两组主要临床症状改善比较 见表 3。治疗组头痛、肌肉酸痛、咽痛、咳嗽、鼻塞、乏力、舌苔改善疗效指数均高于对照组,差异有显著性。

表 3 两组症状改善(疗效指数)比较 (X±S)									
组别	n	头痛	肌肉酸痛	咽痛	咳嗽	鼻塞	乏力	舌苔	
治疗组	30	0.72±0.23	0.67±0.25	0.76±0.47	0.55±0.34	0.79±0.26	0.82±0.33	0.93±0.42	
对照组	30	0.29±0.37	0.31±0.42	0.43±0.32	0.25±0.16	0.48±0.34	0.32±0.21	0.45±0.28	
P		<0.01	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	<0.01	

2.3 两组临床疗效比较 见表 4。

表 4 两组临床疗效比较 例(%)							
组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率(%)	P
治疗组	30	26(86.7)	2(6.7)	1(3.3)	1(3.3)	96.7	
对照组	30	12(40.0)	6(20.0)	4(13.3)	8(26.7)	73.3	<0.05

2.4 两组治疗前后血清 TNF-α、IL-6 水平比较 见表 5。两组治疗后 TNF-α、IL-6 水平均有所下降,差异有统计学意义。治疗后,治疗组与对照组比较, TNF-α、IL-6 均有统计学差异。结果提示:清热祛湿法具有抑制上呼吸道感染湿热证患者血清免疫炎症因子 TNF-α、IL-6 释放的作用,与利巴韦林比较有统计学差异。

表 5 两组治疗前后 IL-6、TNF-α 含量的比较 (X±S) pg/mL					
项目	对照组		治疗组		
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	
TNF-α	22.27±3.36	19.74±3.42*	22.09±2.32	16.12±2.25**△	
IL-6	39.96±3.28	37.52±3.76*	40.83±3.13	36.08±3.79**△	

注:与治疗前比较,*P<0.05,**P<0.01;与对照组治疗后比较,△P<0.05。

3 讨论

中医认为呼吸道病毒性感染性疾病主要归属于“外感热病”范畴,是温病学说研究和防治的主要对象。呼吸道病毒感染的临床表现及特征,与温病的卫表及气分阶段证候极为类似,证候多夹湿^[9]。暑湿或湿热阻滞少阳是呼吸道感染中极为常见的证型之一。蒿芩清胆汤由青蒿、竹茹、黄芩、陈皮、半夏、茯苓、碧玉散、枳壳组成,是清热祛湿法的代表方,最适合外感热病湿热证的治疗。近年来研究表明:蒿芩清胆汤治疗呼吸道感染有良好效果,能够抗流感病毒^[9]、解热、抗炎^[7],增强非特异及特异性免疫^[8],并作为 SARS 中期治疗主方曾发挥巨大作用^[9]。

近年来关于病毒诱导的细胞因子释放及在病毒感染中作用的研究结果认为^[10,11]:IL-6、TNF-α 具有激活、诱导 T、B 淋巴细胞分化,增强单核细胞和 NK 细胞的杀伤等功能,同时也是机体炎症反应一系列病理生理过程的重要介质;病毒感染过程中,病毒刺激单核巨噬细胞分泌,参与抗病毒免疫及免疫病理过程;IL-6 与炎症密切相关,也与 TNF-α 之间相互诱生,相互协同,过量产生则加重炎症发展。IL-6 和 TNF-α 在免疫、造血、炎症及损伤修复等反应中起着关键性的调节作用,在生物学功能上既有广泛的重叠,又相互调节。TNF-α 既能抑制病毒的增殖,又介导炎症反应导致组织损伤,所以在阐明机体的免疫反应和病理损伤中有重要价值。

虽然本次临床观察的样本量不够大,但通过运用清热祛湿法(蒿芩清胆汤加减)治疗流感(湿阻少阳证),临床疗效确切,可明显降低上呼吸道感染患者血清 IL-6、TNF-α 的含量。结果显示蒿芩清胆汤加减治疗湿阻少阳型流感,可调节 TNF-α、IL-6 等多种炎症因子的表达,增强 T 淋巴细胞的效应机制,清除体内病原体,改善机体的整体状态,增强抗病毒感染的能力。(下转第 4 页)

3 结果与分析

3.1 血脂平冲剂对 HLP 大鼠血脂水平的影响 从表 1 可以看出, 高脂病理模型组大鼠 TC、TG 和 LDL-C 含量较空白对照组均显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$), HDL-C 略有降低 ($P<0.05$), 表明本次实验造模成功。实验结果表明, 血脂平冲剂具有显著的调脂效果, 并且大剂量组效果最好。

表 1 血脂平冲剂对 HLP 大鼠血脂水平的影响 ($\bar{X}\pm S$) mmol/L					
组别	n	剂量	TC	TG	LDL-C
A	10	—	1.81± 0.29	0.39± 0.08	0.52± 0.09
B	10	—	2.21± 0.25 [▲]	0.70± 0.18 [▲]	0.39± 0.08 ^{▲▲}
C	10	0.625g/kg	1.82± 0.29 ^{△△}	0.48± 0.09 ^{△△}	0.51± 0.08 ^{△△}
D	10	10mL/kg	1.83± 0.29 ^{△△}	0.42± 0.09 [△]	0.53± 0.05 [△]
E	10	4mL/kg	1.88± 0.26 ^{△△}	0.49± 0.09 ^{△△}	0.52± 0.08 ^{△△}
F	10	2mL/kg	2.15± 0.28	0.51± 0.10 ^{△△}	0.41± 0.08

注: 与空白组比较, [▲] $P<0.01$, ^{▲▲} $P<0.05$; 与模型组比较, [△] $P<0.01$, ^{△△} $P<0.05$ 。

3.2 血脂平冲剂对 HLP 大鼠 CD55、CD59 表达的影响 从表 2 可见, 与高脂病理模型组相比, 血脂平冲剂能使 HLP 大鼠白细胞 CD55、CD59 的表达明显上调, 且呈现出明显的量效正相关关系。

表 2 血脂平冲剂对 HLP 大鼠 CD55、CD59 的影响 ($\bar{X}\pm S$)					
	A	B	C	D	E
CD55	2.40± 0.25	1.81± 0.12 [▲]	2.47± 0.39 [△]	2.34± 0.20 [△]	2.20± 0.15 [△]
CD59	2.39± 0.21	2.00± 0.09 [▲]	2.78± 0.19 [△]	2.76± 0.12 [△]	2.69± 0.39 [△]

注: 与空白组比较, [▲] $P<0.01$; 与模型组比较, [△] $P<0.01$, ^{△△} $P<0.05$ 。

4 讨论

补体是机体免疫系统的重要组成部分, 补体系统的过度激活则会直接或间接地导致机体自身正常组织的损伤。补体调节蛋白是调节补体功能的补体抑制因子, 能够抑制补体的过度激活, 保护宿主细胞免受补体介导的免疫损伤^[4]。TC、TG 增高是 HLP 的显著标志, 以往治疗该病均以调节 TC、TG 为主。随着分子免疫学的发展, 大量研究证实 HLP 中补体参与非常活跃, 补体激活在 AS 的发生发展中起重要作用^[5], 实验报道也证实补体活化可促进 AS 的进展和不稳定斑块的形成^[6]。国内研究发现, HLP 患者血清 C3、C4 升高并与血脂水平相关, 表明高脂血症患者存在补体生成升高, 提示补体系统功能活跃, 这与国外研究结果相一致^[7]。唐氏等^[8]认为补体 C3 参与肾脏疾病患儿血脂代谢的调节。补体调节蛋白可抑制补体的活性, 尤其是 CD55、CD59。CD55 又称衰变加速因子 (DAF), 具有促进 C3、C4 转化酶衰变的活性, 可阻止补体 C3、C4 转化酶的形成, 并且可使已形成的 C3、C4 转化酶失去其稳定 (上接第 2 页)

参考文献

[1]Cox NJ,Subbarao K.Global epidemiology of influenza:past and present[J].Annu Rev Med,2000,51:407-421
[2]Nichol,Son KG,Wood JM,et al.Influenza [J].Lancet,2003,362:1 733-1 745
[3]贝政平,蔡映云.内科疾病诊断标准[M].北京:科学出版社,2001. 380,411
[4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002.158
[5]唐雪春,彭胜利.呼吸道感染与湿的相关性研究[J].中国中医药信息杂志,2000,7(10): 39

性,避免补体对自身组织细胞的溶解、破裂^[9];CD59 又称保护素, 可阻碍补体 C7、C8 与相应受体的结合,抑制膜攻击复合体 (MAC) 的形成,使自身正常组织细胞免受补体损伤^[10,11]。

本研究结果显示病理模型组 CD55、CD59 平均荧光强度明显降低,随着 CD55、CD59 表达的上调, 血脂含量明显下降,表明血脂水平与补体调节蛋白 CD55、CD59 具有相关性, 并且具有显著的量效关系。血脂平冲剂降脂、调脂作用可能是通过促进 CD55、CD59 高表达实现的, 其详细机理还需要更为深入的基础研究。HLP 患者 CD55 表达下调,降低了机体对补体活化的抑制作用, 有利于 AS 的形成^[12]。而血脂平冲剂可促进 CD55、CD59 的表达上调,则说明血脂平冲剂可抑制补体的活性,可直接干预 AS 的发生。

参考文献

[1]陆宗良,项志敏.血脂异常的治疗[M].第 2 版.北京:人民卫生出版社,2008.1
[2]许爱英.血脂平冲剂对大鼠高脂血症的影响[J].陕西中医学院学报, 2007,30 (2): 42-43
[3]许爱英.血脂平冲剂对大鼠高脂血症 CAM3、NO 的影响[J].陕西中医学院学报,2006,29 (2): 52-53
[4]Ballard LL,Bora NS,Yu GH,et al.Biochemical characterization of membrane cofactor protein of the complement system [J]. Immunology,1988,141 (11):3 923
[5]刘永铭,严祥,刘艳英.补体与动脉粥样硬化[J].中华心血管病杂志, 2005,33 (9): 866-869
[6]Niculescu F,Rus H.Complement activation and atherosclerosis [J]. Mol Immunol,1999,36:949-955
[7]Meijssen S, Van Dijk H,Verseyden C,et al.Delaye and exaggerated postprandial complement component 3 response in familial combined hyperlipidemia[J].Arterioscler Thromb Vasc Biol,2002,22 (5):811-816
[8]唐锦辉,温宇.肾脏疾病儿童血浆促酰化蛋白水平测定的意义[J].实用儿科临床杂志,2008,23 (5): 337-339
[9]Weller AN,Wang CE. Structure and function of decay acceleration factor CD55P[J].Lab Clin Med,1994,123(4):485
[10]Tada T,Okada H, Okada N,et al. Membrane attack complex of complement and 20 kda homologous restriction factor (CD59) in myocardial infarction[J].Virchows Arch,1997,430(4):327
[11]Rooney IA,Morgan BP. Protection of human amniotic epithelial cells (HAEC) from complement-mediated lysis: expression on the cells of three complement inhibitory membrane proteins [J]. Immunology,1990,71:308-311
[12]刘艳英,刘永铭.高脂血症患者补体调节蛋白 CD55、CD59 表达与脂肪细胞因子的关系研究 [J]. 中国老年学杂志,2009,29 (7): 1 622-1 624

(收稿日期: 2010-01-18)

[6]莫日根,韩雪梅,新燕.蒿芩清胆汤抗流感病毒的实验研究[J].中医研究, 2005,18(5): 16
[7]卢志刚.蒿芩清胆汤解热抗炎作用的实验研究[J].中医药学刊, 2005, 23 (3): 454
[8]李鹏.蒿芩清胆汤的免疫作用研究[J].中医研究, 2004, 17 (5): 22
[9]王建华,张永祥.中药药理与临床研究进展[M].北京:军事医学科学出版社, 2006.608
[10]樊万虎,张成文.肿瘤坏死因子与病毒性疾病[J].中华实验临床免疫学杂志,1993,5(3): 47-49
[11] 黄祯祥. 医学病毒学基础及实验技术 [M]. 北京: 科学出版社, 1990.56-58

(收稿日期: 2010-01-19)