

· 临床研究 ·

超短波并川芎嗪雾化吸入疗法对支气管哮喘细胞因子失衡的调节作用

车晓文 张颖 王晖 晋运玲

【摘要】目的 探讨超短波加川芎嗪雾化吸入疗法对支气管哮喘细胞因子失衡的调节作用。**方法** 选取轻、中度支气管哮喘患者 70 例,随机分为超短波加川芎嗪雾化吸入治疗组(超短波组)36 例和单纯川芎嗪雾化吸入治疗组(吸入疗法组)34 例,疗程为 2 周。另选本院无吸烟史的健康体检者 30 例作为健康对照组。所有患者于入院第 1 天治疗前及治疗 2 周后进行症状体征评分,记录无症状天数、 β_2 受体激动剂吸入量,测定肺功能指标,包括 1 秒钟用力呼气容积(FEV_1)、最大呼气流量(PEF)。3 组均抽取静脉血,采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定法检测 IL-4 和 IFN- γ 水平。**结果** 与健康对照组比较,哮喘患者血清 IL-4 水平升高、IFN- γ 水平降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者经治疗后,临床症状评分下降, FEV_1 、PEF 升高,血清 IL-4 水平、IL-4/IFN- γ 比值降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且超短波组上述各指标变化更明显,与吸入疗法组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者 IFN- γ 水平虽有升高,但与治疗前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 超短波加川芎嗪雾化吸入治疗支气管哮喘有较好的临床疗效,其作用机制可能与调节失衡的 TH1/TH2 平衡有关。

【关键词】 超短波; 川芎嗪; 哮喘; TH1/TH2 失衡; 白细胞介素-4; γ -干扰素

The role of ultrashort wave diathermy and ligustrazine fog inhalation in regulation of cytokine disequilibrium in asthmatic patients CHE Xiao-wen, ZHANG Ying, WANG Hui, JIN Yun-ling. Department of Respiration, The Second Hospital of Shandong University, Ji'nan 250033, China

【Abstract】Objective To explore the regulating effects of ultrashort wave diathermy and ligustrazine fog inhalation on cytokine disequilibrium in asthmatic patients. **Methods** Seventy patients with mild and moderate asthmatic were recruited and randomly divided into two groups. Group I ($n = 36$) was given ultrashort wave diathermy and ligustrazine fog inhalation, group II ($n = 34$) underwent ligustrazine fog inhalation only. The interventions lasted for two weeks. Thirty healthy nonsmoking persons were recruited and served as controls. Before and after 2 weeks of treatment, the clinical manifestations including the symptoms and signs, the number of non-symptomatic day and the amount of β_2 receptor activator inhaled were recorded and scored, the index of lung function including the forced expiratory volume at one second (FEV_1) and the peak expiratory flow (PEF) was assessed, the serum concentration of IL-4 and IFN- γ were detected by ELISA with all the patients and the controls. **Results** It was shown that the concentration of IL-4 were higher and the level of IFN- γ were lower in the asthmatic patients than those in the controls ($P < 0.05$). After treatment, the symptom scores were decreased, FEV_1 and PEF increased, the serum concentration of IL-4 and the ratio of IL-4/IFN- γ decreased in the two treatment groups, with the group I changed to a significantly larger extent ($P < 0.05$). However, although the serum concentration of IFN- γ was increased after treatment, the change did not have statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Ultrashort wave diathermy and ligustrazine fog inhalation treatment were efficacious for treating the asthmatic patients, which might be associated with the inhibition of the inflammation via regulating TH1/TH2 balance.

【Key words】 Ultrashort wave diathermy; Ligustrazine; Asthma; TH1/TH2 imbalance; IL-4; IFN- γ

支气管哮喘(简称哮喘)是呼吸系统常见的气道慢性炎症性疾病,临床治愈困难。细胞因子是由免疫细胞或非免疫细胞活化合成分泌的具有调节和介导免疫反应、炎症反应的一组小分子多肽和糖蛋白,在哮喘发病机制中起着非常重要的作用。细胞因子网络失衡可能是哮喘发病的分子学基础之

一^[1]。目前认为 TH1/TH2 类细胞因子失衡在哮喘发病中起重要作用,调节这一失衡状态已成为探索哮喘免疫治疗的新途径。我们应用超短波并川芎嗪雾化吸入治疗支气管哮喘患者 36 例,探讨其对细胞因子失衡的影响。

资料与方法

一、研究对象和分组

作者单位:250033 济南,山东大学第二医院呼吸内科

选取 70 例轻、中度支气管哮喘患者,均符合有关诊断标准^[2],第 1 秒用力呼气容积(forced expiratory volume in one second, FEV₁)或最大呼气流量(peak expiratory flow, PEF)在预计值的 60% ~ 80% 之间,PEF 昼夜变异率 > 20%,所有患者实验前 1 个月内均未使用过糖皮质激素、近 1 个月无上呼吸道感染史。将患者随机分为超短波加川芎嗪雾化吸入治疗组(超短波组)36 例和单纯川芎嗪雾化吸入治疗组(吸入疗法组)34 例。超短波组中,男 22 例,女 14 例;年龄 52 ~ 86 岁,平均(65.1 ± 1.2)岁;病程 5 ~ 17 年,平均(13.0 ± 1.1)年。吸入疗法组中,男 20 例,女 14 例;年龄 49 ~ 80 岁,平均(64.1 ± 1.5)岁;病程 4 ~ 20 年,平均(14.0 ± 1.7)年。2 组患者年龄、性别、病程等比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。另选 30 例本院无吸烟史的健康体检者作为健康对照组,其中男 17 例,女 13 例,年龄 48 ~ 78 岁,平均(64.4 ± 1.7)岁。

二、治疗方法

所有患者均给予吸氧、氨茶碱平喘、抗感染等常规治疗,治疗期间均不应用糖皮质激素^[3],按需要采用 β_2 肾上腺素能受体激动剂(特布他林)吸入治疗。吸入疗法组同时应用川芎嗪注射液 100 mg 加生理盐水 40 ml 超声雾化吸入,每日 2 次,2 周为 1 个疗程。超短波组在吸入疗法的基础上给予超短波治疗。应用上海产 LDT-CD31 型落地式超短波电疗机,频率为 40.68 MHz,波长为 7.4 m,最大输出功率为 200 W。用 2 个大小为 20 cm × 29 cm 的方形电极于胸-背部对置,间隙 2 ~ 3 cm,采用微热量。超短波治疗每日 1 次,每次 20 min,2 周为 1 个疗程。

三、肺功能评定

治疗前和治疗结束后,2 组患者分测定 FEV₁ 和 PEF。肺功能测定前 24 h 停用吸入 β_2 肾上腺素能受体激动剂和其他支气管扩张药物。

四、临床表现评定

治疗期间观察并记录患者喘息症状、肺部哮鸣音以及夜间哮喘发作情况,观察并记录治疗前、后吸入

β_2 肾上腺素能受体激动剂(特布他林)的次数和剂量。以症状计分法为标准对临床症状计分:0 分为无任何症状,可参加所有活动,睡眠好;1 分为喘息每周发作少于 2 次,或吸入 β_2 肾上腺素能受体激动剂次数每周少于 2 次,不能参加重体力活动,夜间可有轻微症状但不影响睡眠;2 分为喘息每周发作多于 2 次,或吸入 β_2 肾上腺素能受体激动剂次数每周多于 2 次,日常活动即有喘息,夜间时常被喘息或咳嗽所惊醒;3 分为喘息每日发作或喘息症状持续存在,不能活动或采取被动体位,夜间喘息发作频繁并严重影响睡眠。

五、检测方法

所有患者于入院第 1 天及治疗 2 周后,分别采集肘正中静脉血 3 ml,离心 10 min 后取血清冷藏于 -80℃ 冰箱中,备测 γ -干扰素(interferon- γ , IFN- γ)和白细胞介素-4(interleukine-4, IL-4)的水平,并抽取健康体检者静脉血备测。检测时采用双抗体夹心酶联免疫吸附测定(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法,试剂盒购自北京晶美生物工程有限公司,操作严格按照试剂盒说明进行。

六、统计学分析

应用 SPSS 10.0 版统计软件进行统计学分析,数据以($\bar{x} \pm s$)表示,组间与组内比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、2 组患者治疗前、后肺功能的改变

2 组患者经治疗后,FEV₁、PEF 值均较治疗前明显增高,差异有统计学意义($P < 0.05$);且超短波组变化更明显,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

二、2 组患者治疗前、后临床表现的比较

2 组患者经治疗后,哮喘发作次数、特布他林吸入量较治疗前明显减少,临床症状评分较治疗前明显降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且超短波组的变化更明显,2 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 2 组患者治疗前、后临床表现及肺功能情况比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	肺功能评定		哮喘发作次数 (次/周)	特布他林吸入量 (mg/周)	临床症状评分 (分)
		FEV ₁ (L)	PEF(L/s)			
超短波组	36					
治疗前		2.08 ± 0.48	4.18 ± 1.19	2.65 ± 0.78	0.67 ± 0.18	1.89 ± 0.53
治疗后		2.99 ± 0.61 ^{ab}	5.79 ± 1.29 ^{ab}	0.99 ± 0.57 ^{ab}	0.25 ± 0.15 ^{ab}	0.79 ± 0.56 ^{ab}
吸入疗法组	34					
治疗前		2.01 ± 0.38	4.16 ± 1.45	2.71 ± 0.79	0.65 ± 0.22	1.76 ± 0.56
治疗后		2.53 ± 0.30 ^a	5.05 ± 1.34 ^a	1.64 ± 0.77 ^a	0.40 ± 0.26 ^a	1.21 ± 0.49 ^a

注:与治疗前组内比较,^a $P < 0.05$;与吸入疗法组治疗后比较,^b $P < 0.05$

三、2 组患者治疗前、后 IL-4 和 IFN- γ 水平的比较
超短波组和吸入疗法组患者治疗前与健康对照组比较,血清 IL-4 水平高、IFN- γ 水平低,IL-4/IFN- γ 比值高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2 组患者治疗后,血清 IL-4 水平、IL-4/IFN- γ 比值降低,与治疗前比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);IFN- γ 水平虽有升高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);超短波组血清 IL-4 水平及 IL-4/IFN- γ 比值变化更明显,与吸入疗法组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 2 各组 IL-4 和 IFN- γ 水平的比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-4	IFN- γ	IL-4/IFN- γ
超短波组	36			
治疗前		94.7 \pm 11.2 ^a	81.7 \pm 16.5 ^a	1.2 \pm 0.6 ^a
治疗后		50.2 \pm 10.1 ^{bc}	88.1 \pm 14.8	0.5 \pm 0.8 ^{bc}
吸入疗法组	34			
治疗前		95.2 \pm 12.4 ^a	80.8 \pm 15.9 ^a	1.3 \pm 0.7 ^a
治疗后		62.1 \pm 11.3 ^c	87.3 \pm 14.9	0.9 \pm 0.8 ^c
健康对照组	30	42.8 \pm 7.7	140.8 \pm 14.2	0.3 \pm 0.4

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与吸入疗法组治疗后比较,^b $P < 0.05$;与治疗前组内比较,^c $P < 0.05$

讨 论

一、细胞因子失衡在支气管哮喘发病中的作用

支气管哮喘的发病机制及防治一直是临床研究的热点,且已取得了重大进展。已证实 T 淋巴细胞及其分泌的各种因子在气道慢性炎症过程中发挥重要作用^[3]。正常机体内环境中的 TH1 和 TH2 类细胞因子处于平衡状态,而支气管哮喘是免疫缺陷导致的变态反应性疾病,表现为 TH1 和 TH2 型细胞亚群失衡,即 TH2 型优势应答,这是支气管哮喘病理过程形成的始动因素和维持因素^[4]。免疫学上一般以 IFN- γ 和 IL-4 分别作为 TH1 和 TH2 细胞的特征性细胞因子,支气管哮喘发生时,出现 IFN- γ 的下调和 IL-4 的上调^[5]。众所周知,Ig E 是支气管哮喘发病中的重要抗体。T 细胞释放多种细胞因子参与人体内 Ig E 的合成,IL-4 是在 B 细胞产生 Ig E 的过程中必不可少的因子。国内学者也相继证实:IL-4 在哮喘患者外周血淋巴细胞培养上清中的水平明显升高,并与 Ig E 水平呈正相关^[6]。IL-4 不仅参与 B 细胞激活产生 Ig E,同时引起 CD23 表达增强,使 Ig E 的合成增加,还可上调 VCAM-1 的表达,从而促使炎症细胞向炎症部位聚集^[7]。与 IL-4 相比,IFN- γ 在 Ig E 生成、CD23 表达以及促进炎性细胞向炎症部位聚集等哮喘发病因素中均起着相反的作用^[8],且两者相互影响、相互抑制,达到平衡。哮喘患者体内免疫功能紊乱,IL-4/IFN- γ 比值处于失衡状态,

导致 Ig E 升高,从而诱发哮喘。本研究结果显示,哮喘患者与健康者比较,血清 IL-4 水平高、IFN- γ 水平低、IL-4/IFN- γ 比值高,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道相一致^[5],证实 TH1/TH2 平衡失调,即 TH2 的优势应答可能诱发哮喘的发生。

二、超短波并川芎嗪雾化吸入治疗对哮喘患者细胞因子失衡的调节

川芎嗪是中药川芎的提取物,在临床应用二十余年,已证明其治疗哮喘有效,但至今为止,关于川芎嗪治疗哮喘的分子生物学和免疫学机制研究尚少。肖伟等^[9]对肺癌患者外周血单个核细胞的研究发现,川芎嗪可以上调 TH1 的表达。杨莉等^[10]发现,川芎嗪治疗组的哮喘大鼠支气管肺泡灌洗液中,IL-4 水平和 IL-4/IFN- γ 比例均显著降低。本研究结果表明,吸入疗法组患者小剂量川芎嗪雾化吸入后,肺功能指标 FEV₁ 和 PEF 明显增高,临床症状评分明显降低,哮喘发作次数、特布他林吸入量明显减少(均 $P < 0.05$);同时,患者血清 IL-4 水平、IL-4/IFN- γ 比值降低,与治疗前比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),IFN- γ 水平虽有增高,但与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。这提示川芎嗪能抑制 TH2 细胞亚群优势反应,但对 TH1 细胞作用较弱,可能通过纠正支气管哮喘的免疫失衡状态而发挥其治疗作用。另外,我们利用超声进行雾化,能产生直径 $< 5 \mu\text{m}$ 的液体颗粒,分布于终末细支气管和肺泡中,从而使其药效充分发挥。

有文献报道,超短波可利用高频电场使治疗部位均匀受热,增强肺部组织的血液循环和淋巴回流,提高局部组织的药物浓度,起到增效作用^[11];可增强机体网状内皮系统功能,使吞噬细胞、外周血白细胞总数及中性粒细胞增多,吞噬功能增强,血液中抗体、补体、调理素、凝集素增加,从而提高机体免疫功能^[12]。本研究显示,加用超短波治疗后,患者肺功能指标 FEV₁、PEF 升高更明显,临床症状评分进一步降低,哮喘发作次数、特布他林吸入量进一步减少;同时,血清 IL-4 水平及 IL-4/IFN- γ 比值变化亦更明显,2 组治疗后比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。这提示超短波辅助治疗可缓解临床症状、改善肺功能,对纠正支气管哮喘的免疫失衡有促进作用,其具体作用机制还有待进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 陈爱观,钟南山. 支气管哮喘的诊治发展. 中华实用内科杂志, 1999, 19:263-266.
- [2] 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、治疗及教育和管理方案). 中华结核和呼吸杂志, 2003, 26:132-138.
- [3] 王群,林江涛,孙洪涛,等. 哮喘患者 TH 亚群的失衡及与相关细胞因子、肺通气功能的相关性研究. 中华结核和呼吸杂志, 2000, 23:147-150.

[4] Rifkin IR, Marshak-Rothstein A. T-bet; the Toll-bridge to class-switch recombination. *Nat Immunol*, 2003, 4:650-652.

[5] Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs TH1 lineage commitment. *Cell*, 2000, 100:655-669.

[6] 刘晓菊, 邢祖林. 白细胞介素-4 和干扰素- γ 对哮喘患者外 IgE 合成调控的研究. *中华结核和呼吸杂志*, 1996, 19:186-189.

[7] Takeshi F, Yaxutsugu F, Toshi N, et al. Role of interleukin-4 and vascular cell adhesion molecule-1 in selective eosinophil migration into the airways in allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 1996, 14:84-94.

[8] 吕国军. IFN- γ / IL-4 失衡在支气管哮喘发病中的作用治疗新进展. *实用中医内科杂志*, 2004, 18:90-91.

[9] 肖伟, 郑春燕, 孙继平, 等. 肺癌患者 TH1/TH2 状态及川芎嗪的调节作用. *上海免疫学杂志*, 2001, 21:242-245.

[10] 杨莉, 陈径, 王文建, 等. 川芎嗪对哮喘大鼠 TH1/TH2 型细胞因子水平的影响. *江苏医药杂志*, 2004, 30:822-823.

[11] 南登崑, 主编. *康复医学*. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2000:107.

[12] 诸福棠, 主编. *实用儿科学*. 6 版. 北京: 人民卫生出版社, 1995:1179.

(收稿日期:2007-06-20)
(本文编辑:吴倩)

综合康复治疗对脑卒中偏瘫患者下肢功能障碍的影响

汪土松

【摘要】目的 探讨综合康复治疗对脑卒中偏瘫患者下肢功能障碍的影响。**方法** 随机将 67 例脑卒中患者分为综合康复治疗组(康复组)35 例和对照组 32 例。康复组患者实施神经发育疗法(NDT)结合运动再学习疗法(MRP)的综合康复治疗,对照组仅采用神经内科常规治疗或加针刺、推拿。**结果** 经治疗后,2 组患者(下肢部分)Brunnstrom 分级与日常生活活动(ADL)能力评分、Fugl-Meyer 运动功能(FMA)下肢部分积分、偏瘫侧下肢步行能力的 Barthel 指数(BI)均有显著提高,2 组结果比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。康复组患者的下肢功能障碍得到显著的恢复,提高了生活质量。**结论** 早期综合康复治疗可明显提高脑卒中患者偏瘫侧肢体功能及日常生活自理能力。

【关键词】 脑卒中; 偏瘫; 下肢功能障碍; 综合康复

研究表明,脑卒中后的早期及持续综合康复治疗对患者运动功能的康复和日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力的提高会产生积极的效果^[1,2]。本研究通过对脑卒中偏瘫患者的综合康复治疗及效果分析,旨在探讨综合康复治疗对脑卒中偏瘫患者下肢功能障碍的影响,并为提高脑卒中的康复疗效、改善患者的生活质量提供依据。

资料与方法

一、研究对象

入选条件:选取 2002 年 4 月至 2004 年 10 月我院神经内科和康复医学科收治的急性脑卒中患者,符合全国第四届脑血管病学术会议修订的脑血管病诊断标准^[3],并经 CT 或 MRI 检查证实;初次发病或虽既往有发作但未遗留神经功能障碍;年龄 < 85 岁;经临床救治 1 周内意识基本恢复,能配合康复医师与治疗师进行康复训练。

排除标准:短暂性脑缺血发作,可逆性缺血性神经症状;蛛网膜下腔出血,发病时有明显的意识障碍;病情恶化,出现新的梗死或出血;心、肺、肝、肾等重要脏器功能减退或衰竭等。

符合上述标准的脑卒中患者共 67 例,将其随机分为综合康复治疗组(康复组)和对照组。康复组 35 例中,男 18 例,女 17 例;年龄(56.74 ± 12.32)岁;脑出血 25 例,脑梗死 10 例;左侧偏瘫 13 例,右侧偏瘫 20 例,双侧瘫 2 例。对照组 32 例中,男 18 例,女 14 例;年龄(63.03 ± 9.83)岁;脑出血 15 例,脑梗死 17 例;左侧偏瘫 17 例,右侧偏瘫 15 例。2 组性别、年龄、病变性

质、侧别等经统计学分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

二、治疗方法

1. 康复组:采用神经发育疗法(neurodevelopment treatment, NDT)和运动再学习(motor relearning program, MRP)^[4],每次 40 min,每周 5 次,持续 4 周。主要内容包括:①急性期保持患者身体正确姿势与体位变换;②患者肢体处于弛缓状态时的被动运动、诱发运动手法等;③运动再学习训练,按翻身-起坐-站立-步行的顺序逐步进行;④采用拮抗肌肌腹加压、拍打以及关节、肌腱牵伸等手法以对抗异常的痉挛模式;⑤指导患者按正确的方式进行肌力增强训练及运动协调性训练,并做一些力所能及的生活自理活动,如穿、脱衣服及进食等;⑥与患者进行心理沟通以提高其自信心及康复训练积极性^[4]。

2. 对照组:采用神经内科常规临床治疗或加针刺、推拿,每周 5 次,持续 4 周。

三、评定方法

所有患者由同一医生在治疗前、后各评定 1 次。运动功能分别采用 Brunnstrom 分级法(下肢部分)与简式 Fugl-Meyer 运动功能量表(Fugl-Meyer assessment, FMA)评定(下肢部分满分为 34 分),ADL 能力和步行能力采用 Barthel 指数(Barthel Index, BI)评定。

四、统计学分析

采用 SPSS 13.0 版软件包进行统计学处理,计量资料组间比较采用 *t* 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

作者单位:321017 金华,浙江省金华市市中医院康复医学科