

加味逍遥散合激光对尖锐湿疣患者免疫功能的影响

★ 杨瑛¹ 王益平² 王丽珣¹ 赵天群¹ 杨玉峰¹ 刘若樱¹

(1 广东省广州中医药大学附属深圳市中医院 深圳 518033; 2 陕西中医学院 咸阳 712083)

摘要:目的:探讨加味逍遥散对尖锐湿疣(CA)患者细胞免疫功能是否有调节作用。方法:采用流式细胞仪对治疗组(加味逍遥散)66 例及对照组(正常人)14 例外周血 T 淋巴细胞亚群进行检测,并行两组间和治疗前后对比。结果:治疗前,治疗组外周血 CD₃⁺ T 淋巴细胞百分率及 CD₄⁺ T 淋巴细胞百分率明显低于对照组,有显著性差异($P < 0.05$);CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均明显低于正常组,CD₈⁺ T 淋巴细胞百分率明显高于对照组,差异有非常显著性($P < 0.01$)。治疗后,未复发组 45 例 CD₃⁺、CD₄⁺ T 淋巴细胞百分率及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值明显升高,CD₈⁺ T 淋巴细胞百分率明显降低($P < 0.05$);复发组 16 例 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ T 淋巴细胞百分率及 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均无明显变化(P 均 > 0.05)。结论:CA 患者存在细胞免疫功能低下,中药加味逍遥散对其有调节作用。

关键词:加味逍遥散;尖锐湿疣;淋巴细胞亚群;细胞免疫

中图分类号:R 752.5⁺3 **文献标识码:**A

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染引起的一种常见的性传播疾病,近十年来在我国发病人数逐年增加,严重影响着患者的身心健康。本病的复发和治疗抵抗已成为目前临床和科研亟待解决的重要课题。据研究表明 HPV 的感染与机体细胞免疫功能低下有关^[1-3],特别是细胞免疫功能异常贯穿在 HPV 感染的各个阶段,因此积极寻找提高患者全身免疫功能的因素才是彻底治疗、预防及防止复发的根本所在。目前有关中药对 CA 患者细胞免疫功能的调节报道甚少,笔者自 2002 年 1 月~2005 年 11 月本着调节机体免疫的原则,运用中药加味逍遥散治疗 CA 并对治疗前后细胞免疫功能的变化进行检测。现报告如下。

1 临床资料

66 例(观察组)均来自我院皮肤性病科门诊,所有病例均符合 2000 年卫生部防疫司制定 CA 诊断标准。其中男 21 例,女 45 例;年龄 16~54 岁,平均 28.5 岁;病程 2 天~3 月,平均 21 天;凡肝肾功能不全、妊娠、哺乳或不能完成本研究规定疗程以及 1 周内服用抗病毒药、3 个月内接受过免疫调节剂治疗者均作为剔除病例。另选门诊健康体检者 14 人作为对照组,其中男 17 例,女 13 例;年龄 20~40 岁,平均 29.2 岁。

2 方法

2.1 治疗方法 对所选 CA 患者的肉眼可视皮损全部采用 CO₂ 激光逐层去除,同时口服中药加味逍遥散(组方:柴胡 10 g,当归 10 g,白芍 10 g,白术 20 g,茯苓 20 g,薄荷 5 g,黄芪

40 g,板蓝根 30 g,白花蛇舌草 15 g,木贼草 15 g;剂型:由韩国东华煎药机制成水煎剂;规格:每袋 200 mL),1 袋/次,2 次/天,连服 6 周,

2.2 检测方法 采用流式细胞仪(美国 Beckman Coulter 公司提供),对 66 例 CA 患者外周血 T 淋巴细胞亚群(CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值)进行检测(由本院中心实验室检测),并行治疗前后对比;另选健康体检者 14 例(正常人对照组)。分别取静脉血 10 mL 受检,进行两组间治疗前比较。

2.3 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,显著性检验采用 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 治疗前 CA 患者与正常人 T 淋巴细胞亚群比较 见表 1。

表 1 治疗 CA 患者与正常人 T 淋巴细胞亚群比较 %

组别	例数	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
对照组	14	62.86 ± 9.16	39.75 ± 8.37	25.08 ± 5.21	1.62 ± 0.58
治疗组	66	56.82 ± 7.84	33.68 ± 9.03	29.96 ± 4.18	1.06 ± 0.42
t 值		2.542	2.312	3.796	4.223
P 值		<0.05	<0.05	<0.01	<0.01

治疗前,CA 患者外周血 CD₃⁺ T 淋巴细胞百分率及 CD₄⁺ T 淋巴细胞百分率明显低于正常组,有显著性差异($P < 0.05$);CD₄⁺/CD₈⁺ 比值均明显低于正常组,CD₈⁺ T 淋巴细胞百分率明显高于正常组,差异有非常显著性($P < 0.01$)。

3.2 CA 患者复发组与未复发组 T 淋巴细胞亚群比较 见表 2。

表 2 CA 患者复发组与未复发组 T 淋巴细胞亚群比较 %

	组别	例数	CD ₃ ⁺	CD ₄ ⁺	CD ₈ ⁺	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺
未复发	治疗前	45	56.73 ± 7.25	32.92 ± 8.99	29.66 ± 6.35	1.03 ± 0.55
	治疗后	45	60.97 ± 8.41* *	37.84 ± 7.68* *	26.39 ± 5.94* *	1.58 ± 0.78* *
复发	治疗前	16	57.06 ± 5.99	33.74 ± 9.03	28.31 ± 6.86	1.07 ± 0.69
	治疗后	16	59.96 ± 9.01*	34.65 ± 9.42*	27.01 ± 6.39	1.39 ± 0.58

注:与同组治疗前比,* $P > 0.05$,** $P < 0.05$ 。

治疗后,未复发组 45 例治疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分率及 CD_4^+ / CD_8^+ 比值明显高于治疗前, CD_8^+ T 淋巴细胞百分率明显低于治疗前,差异均有显著性($P < 0.05$)。复发组 16 例治疗后 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞百分率及 CD_4^+ / CD_8^+ 比值变化与治疗前比较,差异均无显著性($P > 0.05$)。

3.3 不良反应 观察组所有病例在治疗期间,均未出现任何不良反应。

4 讨论

CA 是由 HPV 感染引起的以乳头瘤样增生为主要临床表现的性传播疾病,也是目前国内发病率最高的性传播疾病之一。而现有的治疗方法和远期疗效均不满意。有关研究表明,感染 HPV 与机体的细胞免疫功能低下有关^[1-3],CA 的迁延不愈和顽固难治与 HPV 逃避机体的免疫监视有关^[4,5],因此机体细胞免疫功能低下是 CA 的发病机制中重要因素之一^[6]。T 淋巴细胞是机体细胞免疫系统中功能最重要的一个细胞群,在正常机体内各 T 淋巴细胞亚群相互作用并维持一定的平衡,以确保免疫功能正常。 CD_3^+ 是指全部外周血 T 淋巴细胞, CD_4^+ 主要以分泌细胞因子、调节肿瘤免疫被称之为辅助性 T 淋巴细胞(Th), CD_8^+ 直接作为效应细胞特意地杀伤癌细胞被称之为杀伤性 T 淋巴细胞(CTL)。而 CD_4^+ / CD_8^+ 比值代表了辅助性 T 细胞亚群与杀伤性 T 细胞亚群的比例,其比值正常与否对维持免疫状态的稳定有着显著意义。当不同淋巴细胞亚群的数量和功能发生异常时,即可导致机体免疫系统紊乱,并发生一系列的病理改变。人体细胞免疫状态是影响 CA 发生、转归的重要基础之一。免疫缺陷的患者,尤其是细胞免疫功能异常者发生 HPV 感染的机会大大增加^[7,8]。因此测定外周血中 T 淋巴细胞亚群的数目和 CD_4^+ / CD_8^+ 比值是估计机体细胞免疫调节平衡状态最有意义的参数之一,也是疾病预后的重要标志之一。

本组研究结果显示,患者治疗前外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ T 淋巴细胞百分率及 CD_4^+ / CD_8^+ 比值均明显低于正常组, CD_8^+ 细胞百分率明显高于正常组。提示辅助性 T 细胞减少,抑制性 T 细胞增加,说明细胞免疫功能受抑制;另一方面 CD_8^+ 细胞百分率升高,表现出机体的免疫抑制功能增强,容易造成 HPV 的感染扩散和反复发作。从而说明 T 淋巴细胞亚群数目的变化与本病的发生和复发有着密切的关系。因此,调节和提高 CA 患者的细胞免疫功能对控制本病的复发,有着重要的意义。

中医学称 CA 为臊疣、臊瘕,并认为 CA 发生的病因病机是房事不洁或间接接触污秽之物品,湿热淫毒从外侵入外阴皮肤粘膜,导致肝经郁热,气血不和,湿热毒邪搏结而成。由于湿毒为阴邪,其性粘滞,缠绵难去,容易耗伤正气,正虚邪恋以致容易复发,难以根治。故在治疗上当以扶正祛邪为大法。治疗上多采用扶正固本、清热解毒、燥湿散结、活血化瘀等法^[9]。加味逍遥散正是基于上述法则为指导并经临床长期观察而产生,该方是由逍遥散原方《太平惠民和剂局方》去生姜加黄芪、板蓝根、白花蛇舌草、木贼草等中药混合而成。方中用逍遥散加黄芪益气养血、活血散瘀以扶正固本,用板蓝根、白花蛇舌草、木贼草清热解毒、燥湿散结来排毒祛邪。

全方诸药相合具补益不恋邪,祛邪不伤正,真正达到了调节免疫与抗病毒合而为一的双重效果。现代药理研究证实,逍遥散可显著提高模型动物脾淋巴细胞转化率并提示该方可显著提高损伤小鼠的细胞免疫和体液免疫功能^[9]。黄芪可使人体 NK 细胞活性明显升高,促进人体淋巴细胞转化,诱导人体产生干扰素的作用;板蓝根可干扰多种病毒 DNA 的合成并对特异性和非特异性免疫、体液免疫及细胞免疫均起一定促进作用^[10];蛇舌草中的多糖具有显著的增强免疫活性作用,除了刺激淋巴细胞外还能刺激巨噬细胞产生白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子,可明显抑制培养瘤细胞增殖的作用^[11];木贼草有消炎收敛之作用;以上所述两种医学理论在认识 CA 方面有着惊人的相似之处,故在治疗上的统一也就不难理解,即扶正(提高机体免疫功能)祛邪(抗病毒)。二者结合不失为一种行之有效的治疗方法,实值推广。从实验研究、现代药理研究两个方面均说明了中药加味逍遥散对 CA 患者的细胞免疫功能有调节作用并能降低该病的复发率。

笔者认为,今后中医药治疗 CA 的研究可从以下几个方面考虑:①制定统一的疗效标准;②多做前瞻性研究;③加强中药专方或单味药的成分研究;④加强中医药治疗本病的实验研究,用现代科学技术的手段探索中医药治疗 CA 的作用机理;⑤加强中西医合作,早日研发出被广大医患均易接受的安全高效、平价的便捷的新制剂。

参考文献

- [1]Goncalves MA,Burattini MN,Donadi EA,et al. Risk factors associated with genital warts in HIV - positive Brazilian women[J]. Tumori 2003,89(1):9~15
- [2]Opancyc AA.The cellular immune system in female patients with or without genital warts :a study of peripheral white blood cell components[J]. Int J STD AIDS,1999,10(12):815~816
- [3]张谊之,张敏,李伟媛. 尖锐湿疣患者细胞免疫功能和血清可溶性黏附分子水平研究[J]. 临床皮肤科杂志,2002,31(9):555~556
- [4]Schnitt SM.Human Immunodeficiency Virus and Acquired Immunodeficiency Syndrome:an update Adv Intern Med,1994,39:413
- [5]芦桂青,程浩,吴金民,等. 尖锐湿疣病损组织粗提蛋白对树突细胞免疫表型的影响[J]. 中华皮肤科杂志,200336(2):102
- [6]顾群,孙脊峰,宗春艳,等. 尖锐湿疣和寻常疣患者外周血 T 淋巴细胞亚群和细胞因子水平的检测[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2002,17(4):397~398
- [7]Avgerinou G,Georgala S,Theodoridis A, et al.Reduction of cell mediated immunity in patients with genital warts of long duration[J]. Genitourin Med,1986,62(6):130~133
- [8]王友才. 中药控制尖锐湿疣激光治疗后复发 30 例[J]. 江西中医药,1997,28(6):15
- [9]黄莉,金若敏. 逍遥散药理研究概况[J]. 上海中医药杂志,2003,37(9):61~62
- [10]陈民,陈晓峰,顾振纶. 板蓝根药理作用和临床应用研究进展[J]. 中国野生植物资源,21(2):3~6
- [11]逯萍,戴乾圃. 白花蛇舌草化学成分研究进展[J]. 北京工业大学学报,2000,26(3):70~71

(收稿日期:2006-02-20)