

## 综述与其他

## 中医药对干燥综合征 Th1、Th2 细胞的调控作用

白秋兰<sup>1</sup> 王新昌<sup>2</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第二医院, 浙江 杭州 310005)

**摘要:**干燥综合征的发病原因很多,但是 Th1 和 Th2 细胞因子失衡导致其发病的结论已等到普遍的公认。通过总结近十多年关于中医药治疗干燥综合征的文献发现,临床研究与实验研究均证实其可以通过调节 Th1 和 Th2 细胞因子的失衡治疗干燥综合征。

**关键词:**干燥综合征;中医药;调控

**中图分类号:**R 593.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1002-168X(2015)01-0086-04

**DOI:**10.13424/j.cnki.jsctem.2015.01.034

干燥综合征(Sjogren Syndrome, SS)一种累及全身外分泌腺功能的慢性炎症性自身免疫性疾病,临床上以口干、眼干为主要症状,主要的病理表现为淋巴细胞和浆细胞对靶器官的进行性浸润。国内外诸多研究表明,干燥综合征与 Th 细胞亚群 Th1 和 Th2 有密切关<sup>[1-2]</sup>,而这些亚群通过分泌多种细胞因子从而调节机体的免疫应答。近年来,Th1/Th2 细胞因子越来越受到人们的关注,尤其在自身免疫性疾病中,因其在此类疾病中的作用机制十分复杂,本文就中医药通过调整 Th1/Th2 型细胞因子治疗干燥综合征作一综述。

### 1 Th1/Th2 细胞失衡在 SS 发病中的作用

干燥综合征患者的主要受累部位是唇腺、泪腺、唾液腺等外分泌腺,且以多种炎性细胞的浸润为主,其外分泌腺的破坏程度与浸润的淋巴细胞之间有密切的关系,在 SS 患者外分泌腺中浸润的细胞 70 % 是 T 细胞,其中 60 % ~ 70 % 为 CD4+T 细胞,CD4+T 细胞与 CD8+T 细胞的比值为 3 : 1<sup>[3-4]</sup>。CD4+T 细胞被抗原刺激后可分化为 Th1 细胞和 Th2 细胞等不同的亚群,但是 CD4+T 细胞所处的环境和刺激方式是决定其分化方向因素之一,而且 Th1/Th2 细胞所分泌的细胞因子反过来也是影响 Th1/Th2 分化方向的主要因素<sup>[5]</sup>。

**1.1 Th1、Th2 型细胞因子的作用** Th1 细胞分泌的细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$  和 TNF- $\alpha$  等主要表现为细胞免疫。如 IFN- $\gamma$  可通过特异性识别杀伤颌下

腺组织细胞,导致其损害,还可以促进 Th1 细胞的增殖,抑制 Th2 细胞的增殖,减少 IL-10 的分泌,使颌下腺中浸润淋巴细胞增多,炎症进一步加重。TNF- $\alpha$  作为一种重要的促炎症因子和免疫调节因子<sup>[6]</sup>,因它主要是通过自分泌的形式活化腺泡上皮细胞,故其可能在腺体出现淋巴细胞浸润前就存在,因此腺上皮细胞有可能是局部自身免疫反应的始发部位<sup>[7]</sup>。

Th2 细胞分泌的细胞因子 IL-4、IL-6 和 IL-10 等主要表现为体液免疫。如 IL-4 不仅能促进 B 细胞的增殖和分化,还能促进 Th2 细胞分泌,从而产生抗体介导免疫应答,同时还影响 Th1 细胞的分泌作用。IL-10 是发挥免疫抑制作用的主要细胞因子,与 B 细胞活化及凋亡、T 细胞及细胞因子的调控诸多免疫现象有关,尤其是炎症反应,自身抗体的产生中具有独特的作用。IL-10 还可以通过抑制致炎因子的释放起到抗炎的作用,抑制抗原递呈细胞的功能,抑制 VCAM-1 的表达,阻止淋巴细胞进一步破坏已处于炎症状态的腺体。IL-6 可通过影响 B 细胞的增殖活化过程,诱导其产生抗体的必需因子,在颌下腺局部起促炎的作用<sup>[8-9]</sup>,进一步加重病变。

这两种细胞因子的变化与 SS 的发病有密切的关系,但 IL-2、IL-4 及 IFN- $\gamma$  的相互作用又是维持 Th1/Th2 平衡的关键。如抗炎因子 IL-4 和 IL-10 可以下调 Th1 应答反应,而 IFN- $\gamma$  可抑制 Th2

细胞的增殖<sup>[10]</sup>。

**1.2 Th1/Th2 失衡** 在正常生理状态下, Th1 细胞与 Th2 细胞之间处于动态平衡, 使机体的免疫效应和免疫抑制处于平衡状态。但是在一些因素的影响下 Th0 细胞在向 Th1、Th2 细胞转化时可能会发生变化, 导致 Th1 和 Th2 细胞之间的失衡, 即此现象称之为 Th1/Th2 漂移<sup>[11]</sup>。在这种情况下会引起 Th1 和 Th2 细胞因子失衡, 导致机体的自身免疫功能的紊乱, 从而对机体产生损伤。Kang 等<sup>[12]</sup>实验研究发现 SS 患者唾液量的减少以及其他临床表现与患者颌下腺中 Th1/Th2 细胞因子的比值有密切的关系。周强等<sup>[13]</sup>研究得到的结果与此相同, 并且发现腺体中 Th1/Th2 比值是升高, 向 Th1 偏移。然而 Mitsias DI 等<sup>[14]</sup>通过实验探索, 发现在 SS 患者唾液腺中 Th1、Th2 样细胞因子均有较正常的高表达, 但在疾病的初期 SS 患者的外分泌腺中 Th2 细胞因子表达水平相对低且占优势, 而随着浸润情况的加重, SS 的后期 Th1 样细胞因子的作用则逐渐占主导。

## 2 中药复方临床研究治疗

现在有一些临床研究也通过检测 SS 病人的免疫能力的变化的指标观察治疗效果。吕文增等<sup>[15]</sup>采用津原汤治疗 SS 患者 74 例, 治疗结果显示患者的免疫球蛋白有不同程度的下降, NK 细胞、CD4 比例均有所提高, 临床症状有所改善, 其对免疫失调有调节作用。晏婷婷等<sup>[16]</sup>用麦冬地芍汤治疗 22 例 SS 患者, 结果发现其唾液流量率提高, 通过实验室指标的检测发现其主要通过调节细胞、体液免疫或细胞因子网络, 抑制腺体破坏, 改善腺体分泌功能的作用, 达到有效治疗效果。李海如等<sup>[17]</sup>用小柴胡汤对 SS 患者进行干预治疗, 观察发现其临床症状体征有所好转, 测血清白介素-2 (IL-2) 水平, 发现其较治疗前有所降低。孙剑虹<sup>[18]</sup>等应用补气化瘀通络方治疗 SS 患者, 发现可能是通过免疫调节作用降低免疫球蛋白含量, 减轻其临床表现, 且副作用少安全。

## 3 单味药及有效成分研究治疗

白芍总苷 (TGP) 治疗 SS 临床疗效基本得到肯定, 其治疗 SS 有效的机理与其抗炎、止痛、抗应激和免疫调节等作用相关。白芍总苷是从白芍中提取的一组糖苷类物质, 是白芍的主要有效成分, 占

其总量的 90 % 以上<sup>[19]</sup>。诸多项研究发现, 白芍总苷主要通过双向调节 T、B 淋巴细胞的增殖, 影响某些细胞因子的分泌, 调节 T 淋巴细胞群的平衡, 使失调免疫应答恢复正常<sup>[20,21]</sup>。钟琴等<sup>[22]</sup>通过用白芍总苷治疗 SS 小鼠, 发现可提高其唾液流量、减少其饮水量, 经试验检测发现其外周血中 CD4+ T 细胞及 CD4+/CD8+T 水平降低, 故怀疑 TGP 可能是通过抑制 CD4+细胞活化, 减少 Th1/Th2 细胞因子的产生, 从而维持 Th1/Th2 平衡治疗 SS。

## 4 实验研究治疗

近年来越来越多的人通过制造 SS 动物模型来研究 SS 治疗机制, 以便更好、更安全的应用于临床治疗中。较多。吴国琳等<sup>[23]</sup>应用养阴益气活血中药汤剂灌药治疗 NOD 小鼠, 对治疗前后的 NOD 小鼠外周血和颌下腺组织中 TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$ 、IL-2、IL-4、IL-10 等细胞因子的表达水平进行检测, 发现此方可能调节小鼠血清及颌下腺中 Th1/Th2 细胞因子的水平, 以达到治疗 SS 的目的, 但相关的研究发现在此基础上加西药结合治疗效果更好<sup>[24]</sup>。金桂兰等<sup>[25]</sup>通过应用增液布津汤治疗 SS 小鼠, 检测发现小鼠外周血 INF- $\gamma$ 、INF- $\alpha$ 、IL-6、IL-1 的含量较治疗前均有所减低, 颌下腺淋巴细胞的浸润程度有所缓解, 且 Th1、Th2 细胞因子的比例也发生了改变, 结果分析增液布津汤也许是通过影响 Th1 和 Th2 细胞因子的量来间接地抑制 Th 细胞的分化和增殖, 以调节 Th1/Th2 细胞的失衡而达到治疗 SS 的作用。同时吴晓丹等<sup>[26]</sup>研究也发现, 增液汤对 SS 的治疗或许也是通过抑制细胞因子 IL-6、IFN- $\gamma$  表达, 间接地抑制 Th 细胞的分化增殖, 减低颌下腺浸润的淋巴细胞, 从而减轻炎症反应, 降低腺体结构的破坏。葛林等<sup>[27]</sup>给 SS 小鼠灌路氏滋燥汤治疗, 应用试验检测发现 SS 小鼠颌下腺 IFN- $\gamma$  的表达率减低, IL-10 的表达率增加, 说明路氏滋燥汤能抑制细胞因子致炎效应的同时增强其抗炎作用, 恢复 Th1/Th2 的平衡<sup>[28]</sup>。孙丽英等<sup>[29]</sup>发现 SS 小鼠服用增液汤后其颌下腺中 IL-2、IFN- $\alpha$  的含量减低, 而 IL-4 无明显变化, 说明增液汤可能参与 Th1 细胞的分化增殖, 抑制炎症因子分泌, 起到调节免疫功能。华红等<sup>[30]</sup>发现运用活血生津煎剂治疗免疫缺陷的小鼠, 能增加小鼠的胸腺指数, 提高宿主的 NK 细胞活性, 增加小鼠血清的 IL-

2、IL-6 表达水平,增强免疫功能。

周定华等<sup>[31]</sup>用丹地琼玉颗粒对 SS 小鼠进行干预治疗,观察发现小鼠的唾液流量及口干症状较治疗前有所增加,其可能是通过调节 Th 细胞的失衡,减少自身抗体产生,减低自身免疫反应,使炎症反应减少。卞慧敏等<sup>[32]</sup>研究发现采用生津润燥颗粒治疗 SS 大鼠,测其外周血清中 IL-2R, TNF- $\alpha$  的表达发现均减少,推测此可能减轻涎腺的炎症反应及组织破坏、降低疾病活动性的原因。

## 5 问题及展望

综上所述,Th1/Th2 失衡在 SS 的发病和进展中起至关重要的作用,研究 Th1/Th2 失衡对 SS 早期诊断及早期治疗具有重要的指导意义。但是目前中药通过调节 Th1/Th2 治疗 SS 的研究主要侧重于动物模型的研究。尽管取得了很多实质性的进展,但其实验结果难以与中医理论相联系,不适宜于研究中医证的本质,所以应综合造模的各种因素,模拟中医证型生成的条件,以便于应用于临床研究治疗。

## 参考文献

- [1] Lan RY, Ansari A, Lian ZX, et al. Regulatory T cells development function and role in autoimmunity[J]. Autoimmun Rev, 2005, 4(6): 351-363.
- [2] 何慧珍, 金桂兰. 增液布津汤对干燥综合征模型鼠细胞因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 的影响[J]. 时珍国医国药, 2012, 23(9): 2200-2201.
- [3] Nagai H, Miyaki D, Matsui T, et al. Th1/Th2 balance; an important indicator of efficacy for intra-arterial chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(60): 959-963.
- [4] Fox RL, Cartens SA, Fong S, et al. Use of monoclonal antibodies in sjogren's syndrome[J]. Arthritis Rheum, 1982, 25(4): 419.
- [5] Mgrm J, Connau Ghtonb SE, Warrierr RR, et al. IL-12 deficient mice are defective in IFN gamma production and type1 cytokine responses[J]. Immunity, 1996, 4(5): 471.
- [6] 张东霞, 赵龙凤. 脂糖白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- $\alpha$  在原发性干燥综合征患者血清中的分布及其相关性研究[J]. 中国药物与临床, 2009, 9(9): 826-828.
- [7] 丁大成, 董怡, 李中德, 等. 干燥综合征病人涎腺中细胞因子的表达[J]. 中华医学杂志, 1996, 76(6): 427.
- [8] 王睿, 张丽, 邢恩鸿, 等. Th1、Th2 样细胞因子在干燥综合征模型小鼠颌下腺组织中 mRNA 表达的研究[J]. 中国老年保健医学杂志, 2006, 4(3): 14-16.
- [9] 吴晓梅, 黄雨梅, 王兰兰, 等. 干燥综合征患者的泪腺及血浆中的白介素-2、白介素-6 及其受体的研究[J]. 华西大学学报, 2000, 31(4): 534.
- [10] Zhou L, Chong MM, Littman DR. Plasticity of CD4+T cell lineage differentiation[J]. Immunity, 2009, 30: 646-655.
- [11] Nagai H, Miyaki D, Matsui T, et al. Th1/Th2 balance; an important indicator of efficacy for intra-arterial chemotherapy[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2008, 62(6): 959-963.
- [12] Kang EH, lee YJ, et al. Salivary cytokine profiles in primary sjogren's differ from those in non-sjogrenrms sicca in of TNF- $\alpha$  levels and Th1/Th2 ratios[J]. Clin Exp Rheumatol, 2011, 29(6): 970-976.
- [13] 周强, 柏涛, 吴鸿雁. 干燥综合征患者唇腺粘膜淋巴细胞 Th1/Th2 和 Fas/FasL 表达的相关性研究[J]. 徐州医学院学报, 2008, 28(1): 28-30.
- [14] Mitsias DI, Tzioufas AG, Veiopoulou C, et al. The Th1/Th2 cytokine balance changes with the progress of the immuno pathological lesion of sjogern's syndrome[J]. Clin Exp Immunol, 2002, 12(8): 562-568.
- [15] 吕文增, 李春先. 津源汤治疗原发性干燥综合征 74 例临床观察[J]. 中医杂志, 2008, 49(1): 29-31.
- [16] 晏婷婷, 汪悦. 麦冬地芍汤治疗干燥综合征 20 例临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 2008, 24(1): 63-65.
- [17] 李海如, 郑健. 小柴胡汤对干燥综合征患者血清白细胞介素-2 水平的影响[J]. 标记免疫分析与临床, 1998, 5(2): 110-111.
- [18] 孙剑虹, 徐串联, 严宇仙. 补气化痰通络方治疗干燥综合征临床疗效及对免疫球蛋白的影响[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(8): 1770-1772.
- [19] 王豫巍, 王永钧. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的药理研究与临床应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(2): 240-244.
- [20] 鲁静, 沈晖, 刘永斌, 等. 白芍总苷治疗干燥综合征的临床观察[J]. 中国现代医学杂志, 2006, 16(1): 78-80.
- [21] 张洪峰, 侯平, 肖卫国, 等. 白芍总苷治疗非系统受累干燥综合征的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(7): 596-598.
- [22] 钟琴, 曹跃朋, 刘正奇. 白芍总苷对干燥综合征模型小鼠饮水量和唾液量及 T 细胞亚群的影响[J]. 风湿病与关节炎, 2013, 2(11): 30-69.
- [23] 吴国琳, 李天一, 普兴宏, 等. 养阴益气活血方药对干燥综合征 NOD 小鼠血清及颌下腺 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  表



达的影响[J]. 中国中药杂志,2013,38(3):413-416.

[24] 吴国琳, 普兴宏, 李天一. 养阴益气活血方对干燥综合征 NOD 小鼠血清及颌下腺 Th1/Th2 免疫平衡的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(12):1653-1657.

[25] 金桂兰, 孙丽霞, 汪悦. 增液布津汤对干燥综合征小鼠细胞因 INF- $\gamma$ 、IL-6、IL-1 的影响[J]. 新中医,2011,43(3):125-127.

[26] 吴晓丹, 孙丽英, 周洪伟, 等. 增液汤对干燥综合征模型小鼠颌下腺 Th1 样细胞因子 IL-2、IFN- $\gamma$  及 Th2 样细胞因子 IL-4、IL-6 的影响[J]. 中医药信息,2008,25(3):34-36.

[27] 葛琳, 张华东, 姜泉, 等. 路氏滋燥汤对干燥综合征小鼠颌下腺细胞因 IFN- $\gamma$ 、IL-10 的影响[J]. 新中医,2011,43(3):125-127.

[28] 杨佳, 刘健, 张金山, 等. 新风胶囊对干燥综合征大 IL-10、TNF- $\alpha$ 、IL-17 表达的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2012,7(3):206-209.

[29] 孙丽英, 马育轩, 李微微. 增液汤对 SS 模型鼠颌下腺 Th1 样细胞因子的影响[J]. 中医药学报,2010,38(6):42-44.

[30] 华红, 徐治鸿. 活血生津煎剂对免疫缺陷小鼠免疫功能调节作用[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24:154-156.

[31] 周定华, 张前德, 魏睦新, 等. 丹地琼玉颗粒对干燥综合征小鼠唾液腺的影响[J]. 南京医科大学学报,2005,25(4):266-267.

[32] 卞慧敏, 修媛娟, 刘征堂. 生津润燥颗粒对干燥综合征大鼠模型 TNF- $\alpha$  和 Fas 的影响[J]. 中药药理与临床,2010,26(2):73-75.

(收稿日期:2014-05-17 编辑:巩振东)

(上接第 65 页)

现,白及须根 95 % 乙醇提取聚酰胺吸附 95 % 乙醇洗脱样品,即白及须根醇提物低剂量 (50 mg/kg)、中剂量 (200 mg/kg) 和高剂量 (200 mg/kg) 均能有效抑制急性胃溃疡造成的胃出血,对胃溃疡具有一定的防治作用。其抗胃溃疡的机制是通过下调血清与溃疡表面炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和 PAF 及上调血清与溃疡表面 IL-10 和 VEGF 从而发挥抗胃溃疡的作用。

综上所述,白及须根醇提物对胃溃疡防治作用的发现,在一定程度上体现了其具有一定的开发利用价值,是对中药资源的一种有效补充,为白及资源的充分开发与利用提供了科学依据,为开发具有高效药理活性作用的新药提供研究基础。对白及抗胃溃疡作用细胞因子水平的深入研究为明确白及抗胃溃疡药理作用提供实验依据,并为其他中药现代化研究及临床应用提供参考价值。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典[M]. 2010 年版一部. 北京:中国医药科技出版社,2010:95.

[2] 张永刚, 张竞. 白及粉治疗消化性溃疡两例例析[J]. 实用中医内科杂志,2003,17(1):52-53.

[3] 方应权, 全哲山. 白及正丁醇萃取物对胃溃疡作用研究[J]. 江西中医药,2008,39(11):46-48.

[4] 吴宗德, 刘汉君, 孙颖媛. 白及粉治疗消化性溃疡 60 例疗效观察[J]. 遵义医学院学报,2004,27(3):255-256.

[5] 陶振宇, 兰克涛, 史春雷. 白及和三七联合奥美拉唑和

克拉霉素治疗胃溃疡 70 例疗效观察[J]. 河北医学,2004,10(3):203-205.

[6] 刘莹, 崔炯莫, 李洪斌, 等. 白及超微粉对大鼠实验性胃溃疡的影响[J]. 中草药,2008,39(3):397-400.

[7] 李伟平, 何良艳, 丁志山. 白及的应用及资源现状[J]. 中华中医药学刊,2012,30(1):158-159.

[8] Fusheng Jiang, Weiping Li, Yanfen Huang, Yitao Chen, Bo Jin, Nipi Chen, Zhishan Ding, Xinghong Ding. Antioxidant, Antityrosinase and Antitumor Activity Comparison: The potential Utilization of Fibrous Root part of Bletilla striata (Thunb.) Reichb. f. PLoS One, 2013, 8(2):58004.

[9] Vandenplas Y. Helicobacter pylori infection. World J Gastroenterol,2000,6(1):20-31.

[10] 张澄田. 消化性溃疡发病机理的某些新进展[J]. 实用中西医结合杂志,1994,7(1):35.

[11] 施华秀, 任建林. 氧自由基与胃黏膜损伤[J]. 世界华人消化杂志,2005,13(21):2582-2585.

[12] Colpaert EE, Timmermans JP, Lefebvre RA. Immunohistochemical localization of the antioxidant enzymes biliverdin reductase and heme oxygenase-2 in human and pig gastric fundus. Free Radic Med 2002, (32):630-637.

[13] Othman AI, El-Missiry MA, Amer MA. The protective action of melatonin on indomethacin induced gastric and testicular oxidative stress in rats. Redox Rep 2001, (6):173-177.

(收稿日期:2014-08-29 编辑:文颖娟)