

痹痛定胶囊对类风湿性关节炎患者辅助 T 细胞的影响

张荒生 王进军

(武汉市中医医院风湿科, 湖北省武汉市江岸区黎黄陂路 49 号, 430014)

[摘要] **目的** 研究痹痛定胶囊对类风湿性关节炎(RA)患者辅助 T 细胞(Th^1/Th^2)的影响。**方法** 通过酶联免疫法检测 RA 患者及健康人血清标本中 γ 干扰素($IFN-\gamma$)和白细胞介素 4($IL-4$)的水平。**结果** RA 患者组血清 $IFN-\gamma$ 、 $IL-4$ 水平和 $IFN-\gamma/IL-4$ 比值显著高于健康对照组($P < 0.01$);经痹痛定胶囊治疗后 RA 患者 $IFN-\gamma$ 、 $IL-4$ 水平和 $IFN-\gamma/IL-4$ 比值均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论** 痹痛定胶囊可通过抑制血清中 $IFN-\gamma$ 和 $IL-4$ 水平而抑制体液免疫和细胞免疫功能,提示痹痛定胶囊可调节 RA 患者体内 Th^1/Th^2 细胞的激活状况。

[关键词] 类风湿性关节炎;辅助 T 细胞;痹痛定胶囊

Effect of Bitongding Capsule on Helper T Cells in Rheumatoid Arthritis Patients

ZHANG Huang-sheng, WANG Jin-jun

(Wuhan Hospital of Chinese Medicine, Wuhan 430014)

ABSTRACT **Objective** To study the effect of Bitongding Capsule on helper T cells (Th^1 and Th^2) in rheumatoid arthritis(RA) patients. **Methods** Euzymelinked immunosorbent assay was used to detect the serum level of interferon- γ ($IFN-\gamma$) and interleukin-4($IL-4$) in RA patients and healthy controllers. **Results** The serum level of $IFN-\gamma$ and $IL-4$ and ratio of $IFN-\gamma$ and $IL-4$ in RA patient group increased significantly as compared with healthy control group($P < 0.01$), while decreased significantly after treatment($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** Bitongding Capsule can inhibit humoral and cellular immune functions by inhibiting the serum level of $IFN-\gamma$ and $IL-4$, and regulate the activation of Th^1 and Th^2 in RA patients.

Key Words Rheumatoid arthritis; Helper T Cells; Bitongding Capsule

目前大量资料支持类风湿性关节炎(RA)是免疫系统调节功能紊乱所致的炎症反应性疾病,不仅有体液免疫紊乱,细胞免疫紊乱亦参与其中。辅助 T 细胞(Th^1/Th^2)是机体免疫系统具有重要作用的一个细胞群,对细胞免疫及体液免疫均有重要作用。 Th^1 介导细胞免疫应答,主要分泌白细胞介素 2($IL-2$)、 γ 干扰素($IFN-\gamma$)、 β 干扰素($IFN-\beta$);而 Th^2 主要分泌白细胞介素 4($IL-4$)、白细胞介素 5($IL-5$)、白细胞介素 6($IL-6$)、白细胞介素 13($IL-13$),介导体液免疫应答^[1]。已知 Th 亚群激活比率的失衡与多种病理性炎症反应有关。

为了解 RA 患者体液免疫和细胞免疫的情况,以及痹痛定胶囊的作用机理,我们对 36 例 RA 患者及 36 名健康人的血清标本进行了 Th^1 细胞因子 $IFN-\gamma$ 和 Th^2 细胞因子 $IL-4$ 水平的检测,以间接了解患者 Th^1/Th^2 细胞的激活状况。

1 资料与方法

1.1 研究对象

36 例 RA 患者(RA 患者组)来自武汉市中医医院风湿科 2005 年 2 月~7 月门诊及住院病例。诊断符合美国风湿病协会 1987 年修订的标准^[2]。其中女性 30

例,男性 6 例;年龄 18~65 岁,平均 44.5 岁;早、中、晚期患者各 12 例。健康对照组共 36 名,来自武汉市中医医院健康体检者,其中女性 29 名,男性 7 名,年龄 18~65 岁,平均 43.4 岁。

1.2 试剂

$IFN-\gamma$ 、 $IL-4$ 、ELISA 试剂盒(美国进口分装,深圳晶美生物工程有限公司)。

1.3 研究方法

RA 患者组口服痹痛定胶囊(由黄芪、青风藤、全蝎组成,武汉市中医医院药剂科制备,批号:鄂药制字 2001 第 BZ05-039 号,每粒相当于生药 3.56g),每次 3 粒,每日 3 次。3 个月为 1 个疗程,观察 1 个疗程。治疗前后检查 RA 患者血清 $IFN-\gamma$ 和 $IL-4$ 各 1 次,健康对照组检测血清 $IFN-\gamma$ 和 $IL-4$ 1 次。

1.4 统计学方法

采用 t 检验,在 SPSS 11.0 统计软件下操作完成。

2 结果

2.1 RA 患者与健康人血清 $IFN-\gamma$ 和 $IL-4$ 水平比较

表 1 示,RA 患者组血清 $IFN-\gamma$ 、 $IL-4$ 水平和 $IFN-\gamma/IL-4$ 比值均显著高于健康对照组($P < 0.01$),提示 RA 患者体内 Th^1/Th^2 水平失衡。

2.2 RA 患者病程不同时期 $IFN-\gamma$ 和 $IL-4$ 水平变化比较

表 2 示,在 RA 早期, Th1 细胞因子 IFN- γ 、Th2 细胞因子 IL-4 水平和 IFN- γ /IL-4 比值均升高,且 IFN- γ 水平与 IFN- γ /IL-4 比值升高尤为显著 ($P < 0.01$),提示在 RA 早期,以 Th1 占优势;在 RA 中晚期,IFN- γ 水平和 IFN- γ /IL-4 比值均显著下降,而 IL-4 水平未发生显著变化,表现为 Th2 水平显著优于 Th1 水平,提示在 RA 中晚期,以 Th2 占优势,提示 RA 患者体内 Th1/Th2 的水平与病程有关。

表 1 RA 患者与健康人血清 IFN- γ 和 IL-4 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IFN- γ /IL-4
RA 患者组	36	15.86 $\pm$ 12.88*	6.77 $\pm$ 3.17*	2.94 $\pm$ 3.40*
健康对照组	36	6.53 $\pm$ 1.48	3.58 $\pm$ 0.73	1.87 $\pm$ 0.57

与健康对照组比较, * $P < 0.01$

表 2 RA 患者不同时期 IFN- γ 和 IL-4 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

病程	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IFN- γ /IL-4
早期	12	25.45 $\pm$ 8.01*	6.72 $\pm$ 3.43	4.84 $\pm$ 3.48*
中期	12	16.45 $\pm$ 9.13*	6.69 $\pm$ 3.51	3.40 $\pm$ 1.23*
晚期	12	3.39 $\pm$ 3.77	6.80 $\pm$ 3.10	0.47 $\pm$ 0.32

与晚期同项目比较, * $P < 0.01$

2.3 痹痛定胶囊治疗前后 RA 患者血清 IFN- γ 和 IL-4 水平变化比较

表 3 示,经痹痛定胶囊治疗后,RA 患者 IFN- γ 和 IL-4 水平显著下降 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。提示痹痛定胶囊治疗 RA 与抑制 RA 患者血清 IFN- γ 和 IL-4 水平及调节 Th1/Th2 平衡有关。

表 3 治疗前后 RA 患者血清 IFN- γ 和 IL-4 水平变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-4 (pg/ml)	IFN- γ /IL-4
治疗前	36	15.86 $\pm$ 12.88	6.77 $\pm$ 3.17	2.94 $\pm$ 3.40
治疗后	36	10.41 $\pm$ 4.01*	4.83 $\pm$ 1.21**	2.26 $\pm$ 0.99

与治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

3 讨论

RA 是一种以慢性炎症性多关节炎为主要表现的全身性疾病,其特征为以大量 T 细胞浸润为主的慢性滑膜炎。RA 的发病机理尚不清,辅助性 T 细胞在 RA 发病中的作用越来越受到重视,炎症局部的 Th1/Th2 细胞因子模式能够影响疾病的进程^[3]。Th1 主要介导细胞免疫,其功能亢进将导致炎症慢性迁延、器官特异自身免疫病、急性排斥反应等免疫病理损伤;Th2 主要介导体液免疫,其功能亢进将导致特异性过敏反应、高免疫球蛋白 E 综合征及嗜酸性粒细胞增多症^[4]。

RA 是一种器官特异性的自身免疫疾病,促炎性的 Th1 及其细胞因子 IFN- γ 和抗炎性的 Th2 及其细胞因子 IL-4 的不平衡被认为在自身免疫疾病的发病

机制中有重要作用^[5]。由于尚无明确的表面标志,目前区分 Th1 和 Th2 细胞仍根据其产生的细胞因子和生物效应来确定。测定细胞因子变化可间接反应 Th1/Th2 细胞亚群的变化,从而间接反映 RA 患者体内体液免疫和细胞免疫情况。

本研究结果显示,在 RA 病变中,细胞免疫和体液免疫功能均亢进。其血清 IFN- γ 水平和 IFN- γ /IL-4 比值与病情轻重程度有关:在 RA 早期,IFN- γ 、IL-4 水平和 IFN- γ /IL-4 比值均升高,且 Th1 水平比 Th2 水平具有更显著的优越性, Th1 占优势,细胞免疫和体液免疫功能都亢进,但以细胞免疫功能亢进为主。细胞免疫功能亢进导致炎症慢性迁延,临床表现以患者关节局部炎症肿胀疼痛为主;在 RA 中晚期,IFN- γ 水平和 IFN- γ /IL-4 比值均显著下降,而 IL-4 水平未发现有显著变化,且 Th2 水平显著优于 Th1 水平,提示在 RA 中晚期,以 Th2 占优势,以体液免疫功能亢进为主,异常增生的免疫球蛋白与类风湿因子组成免疫复合物,最后形成类风湿细胞。在消除复合物的过程中,类风湿细胞的溶酶体释放大量的酶,导致组织损伤、破坏,临床表现以功能障碍、关节畸形为主。因此,调节 RA 患者体内 Th1/Th2 的平衡有利于控制 RA 的进程。

痹痛定胶囊由黄芪、青风藤、全蝎的有效成分提取物制成。青风藤祛风湿、利小便,具有较强的镇痛抗炎作用,黄芪对免疫具有双向调节作用^[6],全蝎具有镇痛作用。本研究结果表明,痹痛定胶囊对 Th1 水平具有显著的抑制作用,对 Th2 水平具有下调作用,其作用机理有待进一步研究。

参考文献

- [1] Del Prete GF, De Carli M, Ricci M, et al. Helper activity for immunoglobulin synthesis of T helper type (Th1) and Th2 human T cell clones; the help of Th1 clones is limited by their cytolytic capacity. J Exp Med, 1991, 174(4): 809~813.
- [2] 姚凤祥, 麻世迹, 陈阳主编. 现代风湿病学. 北京: 人民军医出版社, 1995: 209.
- [3] Germann T, Szeliga J, Hess H, et al. Administration of interleukin 12 in combination with type II collagen induces severe arthritis in DBA/1 mice. Proc Natl Acad Sci USA, 1995, 92(11): 4823~4827.
- [4] Romagnani S. Lymphokine production by human T cell in disease states. Annu Rev Immunol, 1994, 12: 227~257.
- [5] Miossec P, van den Berg W. Th1/Th2 cytokine balance in arthritis. Arthritis Rheum, 1997, 40(12): 2105~2115.
- [6] 耿长山. 黄芪的免疫药理作用研究. 中西医结合杂志, 1986, 6(1): 62.