

中医药诱导 T 细胞活化后凋亡治疗类风湿性关节炎

赵霞 任丽娅 白琳 曾升平
(成都中医药大学 四川成都 610075)

关键词: 类风湿性关节炎; 中药; T 细胞; 凋亡

中图分类号: R 593.22

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2007)03-0025-02

类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)的发病机制十分复杂,目前仍然是一种原因不明的全身性异质性自身免疫性疾病。由于 RA 病程漫长以及检测手段不同,T 细胞在 RA 发病机制中的作用一直颇有争议。19 世纪 80 年代,由于抗淋巴细胞单抗的发展,对 T 细胞在生物学方面的作用有了深入的研究和了解,推测 T 细胞在各种免疫介导疾病如 RA 的发病中起重要的作用^[1]。因而正确理解 T 细胞在 RA 中的作用,对探索治疗 RA 的新方法、研制新药物及指导临床治疗都具有重要意义。

1 T 细胞在类风湿性关节炎中的作用

RA 作为一种全身性自身免疫病,患者全身功能性 T 细胞受体库发生改变,T 细胞自稳功能受损,外周耐受机制紊乱。有关研究表明^[2],RA 患者存在高比例潜在性自身反应性 T 细胞,其 T 细胞平均克隆体积比正常人大 10 倍,异常增殖的潜在性自身反应性 T 细胞与其它正常增殖的 T 细胞竞争性生长,当自身反应性 T 细胞克隆体积增大到某一阈值时,则成为致病性 T 细胞。致病性 T 细胞竞争性地抑制其它正常 T 细胞的增殖,导致 T 细胞克隆多样性明显减少。RA 患者存在大量表达 CD4⁺CD28⁻表型的自身反应性 T 细胞,有关节外症状尤其是有类风湿性血管炎表现的患者这种细胞的比例更大。研究还表明,此类人群的 T 细胞存在向 Th2 表型分化障碍^[3]。可见,RA 患者的 T 细胞全身性异常是 RA 发病的内在因素。

2 T 细胞凋亡与免疫耐受

机体平衡的维持不仅依赖于细胞增殖和分化,还需要细胞凋亡调控。正常情况下,体内的自身反应性 T 细胞大多处

目前,临床上使用的西布曲明是经过临床验证了的具有较好疗效的减肥药,是 5-羟色胺和去甲肾上腺素能再摄取抑制药,用后虽可降低食欲,增加饱腹感,使摄食减少,体重减轻,但常伴有一些不良反应,如头痛、口干、厌食、失眠、便秘、心率加快、血压轻度升高等,严重时可出现心脑血管病变^[4]。对于减肥药物的使用,在 2000 年,国际肥胖特别工作组关于亚太地区肥胖防治指导意见中指出:儿童、孕妇、乳母、对该类药物有不良反应者、正在服用其他选择性血清素再摄取抑制药者不宜应用减肥药物^[5]。因此,减肥药物在使用时有一定的局限性,尤其要特别注意其适应证和禁忌证。而采用针刺脐周 8 穴治疗单纯性肥胖症是依靠经脉之间的相互协调来平衡阴阳,调理脏腑,从而使紊乱的身体达到“阴平阳秘”状态,对人体没有任何副作用,符合医学界关于健康减肥的要求,值得推广和运用。

本项研究表明:虽然治疗组和对照组疗效无显著性差

于未活化或者活性封闭状态,还会有一部分发生凋亡。外周血中细胞凋亡发生后,它不仅参与细胞毒 T 细胞介导靶细胞溶解,更为重要的是,由于凋亡细胞不提供危险信号,在缺乏危险信号的情况下,导致周围 T 细胞形成免疫耐受^[6]。由于 MHC-II 类限制的辅助 T(Th)细胞对于所有细胞和体液免疫应答是至关重要的调控因素,故 T 淋巴细胞耐受是保持对自身抗原无应答性的特别有效方式。一旦正常的凋亡程序被打破,无法清除发育过程中潜在的自身反应性淋巴细胞和免疫反应后过剩的细胞,则可造成自身免疫病。因此,有效的促进 T 细胞凋亡是维持机体免疫稳态的重要因素之一^[5-7]。细胞凋亡的研究,从分子及细胞水平阐明了自身免疫性疾病的发病机制,同时为免疫病治疗提供了新思路^[8,9]。Pender^[10]提出:在靶器官中对自身的和对同种反应的 T 细胞活化诱导细胞凋亡是免疫耐受的主要发生机制,激活使外周 T 细胞对凋亡敏感。

3 干预细胞凋亡治疗类风湿性关节炎

应用细胞凋亡的机制选择性地清除自身反应性 T 细胞,再次诱导对自身抗原的耐受,可能对治疗自身免疫性疾病有效。

在临床运用中药治疗类风湿性关节炎的过程中,我们发现大剂量附子治疗效果显著的 RA 患者都有两点相似的变化:其一,患者在治疗前淋巴细胞数明显高于正常,治疗后恢复正常,甚至低于正常;其二,在加大药物剂量过程中,关节肿痛症状呈现先加重再减轻的变化,而且症状最重的关节先减轻。这使我们联想到是不是大剂量附子诱导了淋巴细胞凋亡?患者体内的淋巴细胞是否经历了先活化再凋亡的过程?异,但采用针刺脐周 8 穴法减肥对于腰围、臀围指标的改善优于对照组,即有较好的塑形效果,特别适合腰腹肥胖的患者。同时采用针刺脐周 8 穴法减肥,18~45 岁患者疗效优于其他年龄段,该年龄段的人体各方面的功能较健全,通过针刺治疗较易调整内在脏腑功能达到减肥的目的,治疗效果比较理想。治疗同时,应嘱患者少食高热量、高脂肪的食物,尽量进食绿色蔬菜、水果、低脂、低盐食品,并适当进行一些体育活动,这对针刺疗效的提高有一定的帮助。

参考文献

[1]傅祖植.肥胖症的诊断和治疗进展[J].新医学,2003,34(9):580~582
[2]全国中西医结合肥胖症研究学术会议委员会.单纯性肥胖症的诊断及疗效评定标准[J].中国中西医结合杂志,1998,18(5):317
[3]刘志诚,孙凤岷.肥胖症的针灸治疗[J].现代康复,2001,5(9):16~17
[4]薄智云.腹针疗法[M].北京:中国科学技术出版社,1999.81~83,93~95,79~88

(收稿日期:2006-12-01)

防己黄芪汤加减治疗腰椎间盘突出症 60 例

付海龙

(江西省进贤县中医院 进贤 331700)

关键词: 腰椎间盘突出症;防己黄芪汤;牵引

中图分类号: R 681.53

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2007)03-0026-02

腰椎间盘突出症为临床常见病,好发于 20~50 岁青壮年,是引起腰腿痛的主要疾病之一,以腰部疼痛及下肢放射性疼痛,咳嗽、喷嚏、用力排便等腹压增高情形及步行、弯腰、伸膝起坐时疼痛加剧,或伴下肢感觉麻木为临床特征。腰椎间盘突出症在中医学属于“痹证、腰痛、伤筋”的范畴,其病理

近年来有体内实验证明,附子粗多糖和酸性多糖可显著提高荷瘤小鼠的肿瘤细胞凋亡率^[1]。由于淋巴瘤和淋巴细胞白血病常与 RA 等自身免疫病合并存在,所以我们前期选用了 B 细胞淋巴瘤和 T 细胞白血病细胞株作体外细胞培养实验,证实附子多糖类提取物确实可以诱导淋巴细胞凋亡。在对 T 细胞白血病细胞株的预试验观察中,发现过低剂量的附子多糖类提取物是促进细胞数增加的。因此推测在有效剂量诱导淋巴细胞凋亡的早期阶段,可能经历过细胞活化。

大量研究表明,中药多糖是一种高活性的免疫调节剂,其作用几乎涉及到机体免疫系统的各个方面^[2]。中药多糖能够激活 T、B 淋巴细胞,这也是其作为免疫调节剂的作用方式和途径之一。马宝瑕等^[3]研究发现中药多糖能治疗诸如风湿病之类的自身免疫疾病。冯刚等^[4]通过实验研究发现中药多糖在早期可促进细胞凋亡,中药可能通过信号传导通路中的一条或几条途径实现诱导细胞的凋亡,发挥其自身独特的多靶点效应,在 RA 发生发展过程中起着一定的作用。目前对细胞凋亡机制已有比较深入的了解,运用中药对此类机制适当给予干预,证明中医药在免疫耐受治疗领域应有的作用,有望达到治疗 RA 的目的。

4 讨论

目前西医在临床上治疗 RA 普遍使用的主导治疗药物为免疫抑制剂,该类药物除对肝、肾、骨髓及生殖系统有毒性损害外,还使免疫系统处于抑制状态,引起诸多严重副作用。由于 RA 是自身免疫耐受状态受破坏而造成的免疫性疾病,所以国内外学者一直努力寻求能有效恢复患者自身免疫耐受的治疗方法。目前国内外学者进行的与免疫耐受有关的基础和临床研究,大多针对自身反应性 T 细胞,但从目前国外已进行的临床试验情况看,实际疗效并不满意,与预期目标相距甚远,有关问题还需要进一步研究解决。

中医药在治疗 RA 等自身免疫病方面有着独特优势,其作用机制是多靶点效应。如能证实中医药能使自身反应性 T 细胞活化后凋亡,并最终达到清除,形成功能性耐受,就证明中医药诱导免疫耐受具有临床实用价值和开发前景。而且,由于活化后凋亡是免疫应答负反馈调控的主要机制,即 T 细胞在达到充分活化后自动转入凋亡程序,活化程度越高的自身反应性 T 细胞克隆越接近充分活化,越易被诱导凋亡

机制,大多学者赞同的有机械性挤压、自身免疫、化学性神经根炎三种。治疗分手术治疗与非手术治疗,非手术治疗有针灸、按摩推拿、牵引、封闭、物理治疗、中药外敷等疗法。笔者自 2000 年元月~2005 年 8 月用内服中药防己黄芪汤加减配合牵引的方法治疗腰椎间盘突出症 83 例取得较好疗效。现而清除,因而应用中医药诱导 T 细胞活化后凋亡所获得的免疫耐受,从理论上讲,要比国外应用某些特定抗原诱导获得的免疫耐受更全面彻底。

综上所述,随着对细胞凋亡研究的不断深入,人们对 RA 发病机制的认识亦会不断深化,对疾病的治疗手段必将会不断拓展,过去被人们认为难以治疗的 RA,最终有望得到根治。

参考文献

[1]Janossy G, Panayi G, Duke O, et al. Rheumatoid arthritis: a disease of T-lymphocyte/macrophage immunoregulation[J]. Lancet, 1981, 2: 839~842

[2]郭丽丽,周勇.T 细胞在类风湿性关节炎中的作用[J].上海免疫学杂志,2002,22(3):213~214

[3]Isomaki P, Luukkainen R, Lassila O, et al. Synovial fluid T cells from patients with rheumatoid arthritis are refractory to the T helper type 2 differentiation inducing effects of interleukin-4 [J]. Immunology,1999,96:358

[4]Mountz JD,Zhou T,Wu J,et al.Regulation of apoptosis in immune cells[J].J ClinImmunol,1995, 15(1): 1

[5]范祖森,马宝骊,王利.T 细胞无能与凋亡关系初探[J].中国免疫学杂志,1999,15(8):342

[6]Geenen V,Martens H,Brilot F,et al.Thymic neuroendocrine selfantigens Role in T-cell development and central T-cell self-tolerance[J].Ann NY Acad Sci,2000,917: 710

[7]Cohen JJ.Apoptosis[J].Immunol Today,1993,14(3): 126

[8]Tan EM.Autoimmunity and apoptosis [J].J Exp Med, 1994, 179: 1 083~1 086

[9]Thompson CB. Apoptosis in the pathogenesis and treatment of diseases [J]. Science, 1995, 267: 1 456~1 462

[10]Pender MP. Activation-induced apoptosis of autoreactive and alloreactive T lymphocytes in the target organ as a major mechanism of tolerance[J]. Immunol Cell Biol,1999,77:216~223

[11]董兰凤,刘京生,苗智慧,等.附子多糖对 H22 和 S180 荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(9): 14~17

[12]Li XY, Wang JF, Zhu PP,et al. Immune enhancement of a polysaccharides' peptides isolated from Coriolus Versicolour [J]. Acta Pharmacol Sin, 1990,11(6): 542~545

[13]马宝瑕,陈新,邓军娥.中药多糖研究进展[J].中国医院药学杂志,2003,23(6):360

[14]冯刚,罗利琼,孔庆志,等.中药多糖在信号转导中诱导细胞凋亡的探讨[J].肿瘤防治研究,2005,32(9):559

(收稿日期: 2006-09-05)