

雷公藤多甙对哮喘患者 T 淋巴细胞亚群和血清白细胞介素-5 浓度的影响*

王西华 张祖贻

内容提要 目的:研究雷公藤多甙(T_{II})治疗哮喘的机制。方法:选择中、重度哮喘发作期患者 30 例,随机分成 3 组。A 组: T_{II} 治疗组,B 组:泼尼松龙治疗组,C 组:哮喘对照组。治疗前和治疗 4 周后分别用流式细胞仪(FCM)测定外周血 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞数,用酶联免疫吸附法(ELISA)测血清白细胞介素-5(IL-5)的浓度。结果:A 组 CD_4^+ T 淋巴细胞由治疗前的 0.462 ± 0.035 降至 0.436 ± 0.039 ($P < 0.01$), CD_8^+ T 淋巴细胞由治疗前的 0.201 ± 0.045 升至 0.253 ± 0.043 ($P < 0.01$),血清 IL-5 中位浓度由 65.3 ng/L 降至 10.9 ng/L ($P < 0.01$)。B 组各指标治疗后变化与 A 组相似,而 C 组各指标治疗后均无明显改变。患者血清 IL-5 浓度与外周血 CD_4^+ T 淋巴细胞数成正相关($r = 0.61$, $P < 0.01$)。结论: T_{II} 通过调节哮喘患者 T 淋巴细胞亚群的紊乱,抑制 IL-5 的生成而对哮喘炎症产生治疗作用。

关键词 哮喘 雷公藤多甙 T 淋巴细胞亚群 白细胞介素-5

Effect of Tripterygium Polyglucoside on T-lymphocyte Subsets and Serum Interleukin-5 Level in Asthma Patients WANG Xi-hua, ZHANG Zu-yi Medical Department of Respiratory Diseases, The Affiliated Hospital of Nanjing Railway Medical College, Nanjing (210009)

Objective: To investigate the therapeutic mechanism of Tripterygium polyglucoside (T_{II}) in treating asthma patients. **Methods:** Thirty asthma patients of middle or severe level were selected and randomly divided into three groups, Group A treated with T_{II} , Group B treated with prednisone and Group C, the control group. Their peripheral CD_4^+ , CD_8^+ T-lymphocytes were counted by flow cytometer and serum interleukin-5 (IL-5) level determined by ELISA before and after 4 weeks' treatment. **Results:** In Group A, after treatment, CD_4^+ T-lymphocytes reduced from 0.462 ± 0.035 to 0.426 ± 0.039 ($P < 0.01$), CD_8^+ increased from 0.201 ± 0.045 to 0.253 ± 0.043 ($P < 0.01$), and serum IL-5 median concentration reduced from 65.3 ng/L to 10.9 ng/L ($P < 0.01$). Similar results was revealed in Group B, while there was insignificant change of the parameters in Group C. The serum concentration of IL-5 was positively correlated with the peripheral CD_4^+ count ($r = 0.61$, $P < 0.01$). **Conclusion:** T_{II} is highly effective in treating asthma through regulating T-lymphocyte subset disorder and inhibiting production of IL-5.

Key words asthma, tripterygium polyglucoside, T-lymphocyte subsets, interleukin-5

支气管哮喘(简称哮喘)是一种由 T 淋巴细胞、嗜酸性粒细胞(eosinophils, EOS)和肥大细胞(mast cells, MCs)等多种炎性细胞参与的气道慢性炎症。T 淋巴细胞是哮喘炎症的中枢细胞,它通过产生白细胞介素-5(interleukin-5, IL-5)等细胞因子调节 EOS 等其他炎性细胞的功能。哮喘患者哮喘发作时出现 T 淋巴细胞亚群的紊乱, CD_4^+ T 淋巴细胞增多,活性增强, CD_8^+ T 淋巴细胞减少。雷公藤多甙(tripterygium

polyglucoside, T_{II})具有较强的抗炎和免疫调节作用,治疗哮喘疗效显著⁽¹⁾。本研究通过 T_{II} 对哮喘患者外周血 T 淋巴细胞亚群和血清 IL-5 浓度的影响,进一步探讨 T_{II} 治疗哮喘的机制。

资料和方法

1 选择中、重度哮喘发作期患者 30 例,男 14 例,女 16 例,年龄 25~62 岁,病程 4~52 年。哮喘诊断标准和严重程度分级参照 1992 年第一届全国哮喘学术会议制订的标准⁽²⁾。其中中度 23 例,重度 7 例。近 6 周内均未用过肾上腺糖皮质激素(简称激素)。

* 本课题受铁道部科研基金资助(No. TW97078)
南京铁道医学院附属医院呼吸内科(南京 210009)

另选 10 名健康人作健康对照组,其中男 6 名,女 4 名,年龄 28~60 岁,平均(41.3±6.7)岁。

2 将患者随机分为 3 组。A 组(T_H 治疗组)10 例,男 4 例,女 6 例,年龄 28~62 岁,平均(40.0±9.3)岁,病程 5~52 年,平均(24.3±11.0)年,口服 T_H 片(泰州市制药厂,批号 951204)1.0 mg/(kg·d);B 组(激素治疗组)男 5 例,女 5 例,年龄 25~58 岁,平均(40.8±12.5)岁,病程 4~48 年,平均(18.9±16.2)年,口服泼尼松龙 0.5 mg/(kg·d);C 组(对照组)男 6 例,女 4 例,年龄 26~52 岁,平均(38.3±7.0)岁,病程 4~46 年,平均(18.3±11.7)年。3 组均口服丙卡特罗(盐酸普鲁卡地鲁,procaterol,大塚公司)100 mg/d,必要时再吸入特布他林气雾剂(Astra 公司),每次 0.5 mg。其他抗感染药物、吸氧雾化等治疗均相同。治疗前 A、B、C 3 组患者第一秒呼气容积(FEV1)占预计值的百分比(FEV1%)分别为(66.0±9.0)%、(68.7±9.8)%、(68.2±11.6)%,3 组患者平均年龄、病程、FEV1%均具有可比性。

3 于治疗前和治疗 4 周后抽取患者外周静脉血,用流式细胞仪(FCM)测定 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞,用酶联免疫吸附法(ELISA)法测定血清 IL-5 浓度。检测试剂盒由法国国际免疫技术公司生产,检测范围 1.5~500 ng/L,按检测说明书提供的方法进行操作。用森迪斯 6200 型体描仪测定肺功能,检测前 6h 停用支气管扩张剂。

4 统计学处理 用方差分析, q 检验和直线相关分析。

结 果

1 临床观察表明,B 组治疗 3 天后,哮喘发作次数逐渐减少,每次发作的程度也逐渐减轻,吸入特布他林的次数逐渐减少。A 组疗效与 B 组相似,只是其显效较迟,大约在服用 T_H 片 10 天左右。有 1 例因控制不良在治疗后第 5 天退出。治疗 4 周后 A、B 两组 FEV1% 均显著改善,分别为(80.2±10.4)%和(83.7±12.6)%。而 C 组病例始终没得到很好控制,哮喘发作频繁且始终需吸入较大剂量的特布他林。有 2 例因哮喘严重分别于第 2 天和第 7 天退出。FEV1% 改善不显著,治疗 4 周后为(73.1±10.3)%。

2 3 组患者治疗前后外周血 T 淋巴细胞亚群的变化 见表 1。治疗后两者 3 组间差异均有显著性($P < 0.01$)。治疗后 CD_4^+ T 淋巴细胞 A、B 两组均低于 C 组,差异有显著性($P < 0.01$, q 值分别为 4.91 和 5.42)。而 CD_8^+ T 淋巴细胞 A、B 两组均高于 C 组,差

异有显著性($P < 0.01$, q 值分别为 4.97 和 4.84);A、B 两组治疗后 CD_4^+ T 淋巴细胞均降低,与治疗前比较差异有显著性($P < 0.01$, t 值分别为 3.42 和 3.64)。A 组治疗后 CD_8^+ T 淋巴细胞显著升高($t = 3.57$, $P < 0.01$),B 组也明显升高($P < 0.05$, $t = 2.87$)。而 C 组治疗前后差异无显著性($P > 0.05$, $t = 1.79$)。

表 1 3 组患者治疗前后外周血 CD_4^+ 、 CD_8^+ T 淋巴细胞变化 (% , $\bar{x} \pm s$)

组别	CD_4^+		CD_8^+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A (9)	0.462±0.035 ^{△△}	0.436±0.039 [*]	0.201±0.045 ^{△△}	0.253±0.043 [*]
B (10)	0.470±0.040 ^{△△}	0.428±0.043 [*]	0.205±0.037 [△]	0.238±0.037 [*]
C (8)	0.468±0.038	0.454±0.036	0.214±0.041	0.227±0.041
F 值	0.6	7.84	0.73	8.20
P 值	> 0.05	< 0.01	> 0.05	< 0.01

注:健康对照组 CD_4^+ 为 0.422±0.049, CD_8^+ 为 0.245±0.036;与 C 组治疗后比较,^{*} $P < 0.01$;与本组治疗后比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$;()内为例数

3 3 组患者治疗前后血清 IL-5 中位浓度变化 见表 2。治疗前 3 组 IL-5 中位浓度差异无显著性($P > 0.05$),而治疗后差异有显著性($P < 0.01$),治疗后 A、B 两组均低于 C 组,差异有显著性($P < 0.01$, q 值分别为 10.6 和 10.9)。

表 2 治疗前后 3 组患者血清 IL-5 中位浓度

组别	例数	IL-5(ng/L)	
		治疗前	治疗后
A	9	65.3(34.5~103.8) [△]	10.9(6.7~18.0) [*]
B	10	72.3(30.9~97.9) [△]	9.7(6.4~16.1) [*]
C	8	66.0(32.4~95.5)	61.3(24.8~93.2)
F 值		0.43	37.7
P 值		> 0.05	< 0.01

注:健康对照组中位浓度为 5.65 ng/L(2.3~8.7 ng/L);与 C 组比较,^{*} $P < 0.01$;与本组治疗后比较,[△] $P < 0.01$

4 血清 IL-5 浓度与 CD_4^+ T 淋巴细胞的关系 通过直线相关分析表明,哮喘患者血清 IL-5 浓度与 CD_4^+ T 淋巴细胞呈正相关($r = 0.61$, $P < 0.01$)。

讨 论

哮喘发作期患者外周血 CD_4^+ T 淋巴细胞(主要是辅助 T 淋巴细胞即 T_H 细胞)增多,活性增加,尤其是 T_H2 细胞,它活化后可产生 IL-5、IL-3、IL-4 等多种细胞因子。其中 IL-5 是特异作用于 EOS 的因子,它对 EOS 的分化、成熟、浸润、渗出,活化释放毒性蛋白和炎症介质均有重要的调节作用。哮喘发作期 CD_4^+ T 淋巴细胞增多的同时, CD_8^+ T 淋巴细胞(主要是抑

制性 T 淋巴细胞即 T_s 细胞)降低, T_s 对 T_h 细胞的抑制作用减弱,间接地促进了 T_h 细胞在过敏原等刺激下分化成 T_h2 细胞而产生 IL-5 等细胞因子。雷公藤多甙和激素治疗后 CD_4^+ T 淋巴细胞减少, CD_8^+ T 淋巴细胞增多;雷公藤多甙治疗后 CD_8^+ T 淋巴细胞上升更明显,而激素治疗组 CD_4^+ T 淋巴细胞降低更明显。说明雷公藤多甙具有更强的调节 T 淋巴细胞亚群紊乱的作用。雷公藤多甙与激素治疗后血清 IL-5 浓度明显降低,说明两者均能抑制 IL-5 的产生。IL-5 的浓度与 CD_4^+ T 淋巴细胞数呈正相关,也说明了 IL-5 主要由 CD_4^+ T 淋巴细胞产生。抑制 CD_4^+ T 淋巴细胞的活性或降低其数目即可抑制 IL-5 的产生。体外研究已经证明了这一点⁽³⁾。体内研究表明雷公藤多甙不仅能使 CD_4^+ T 淋巴细胞的数目减少,而且能降低 CD_4^+ T 淋巴细胞的活性^(1,4)。另外雷公藤多甙还能直接或间接的提高 T_s 细胞的活性⁽⁵⁾,从而加强其对 CD_4^+ T 淋巴细胞的抑制作用,使 IL-5 等细胞因子产生减少,阻断了细胞因子对 EOS 等炎症细胞的调节作用,从而抑制哮喘炎症而对哮喘产生治疗作用。抗 IL-5 单克隆抗体对哮喘豚鼠动物模型的防治作用⁽⁶⁾,

也说明了抑制 CD_4^+ T 淋巴细胞产生 IL-5 是控制哮喘炎症的一条重要途径。

参 考 文 献

1. 梁晓燕,赵波,曾炯权,等.雷公藤多甙片治疗小儿哮喘疗效及其免疫作用机理的研究.中国病理生理杂志 1993;9(4):454—457.
2. 支气管哮喘的定义、诊断、严重度分级及疗效判断标准.中华结核和呼吸杂志 1993;16(哮喘增刊):5—8.
3. 王西华,张祖贻.雷公藤多甙对体外培养正常人外周血单个核细胞产生 IL-5 的抑制作用.南京铁道医学院学报 1998;17(2):81—83.
4. 张晓群,张肇和.雷公藤多甙对哮喘患儿 T 淋巴细胞亚群和淋巴细胞增殖反应的影响.中华微生物与免疫学杂志 1991;11(2):117—119.
5. 张晓,陈顺乐.雷公藤多甙对 SLE 肾炎反抑制 T 细胞的影响.中国免疫学杂志 1993;9(4):230—231.
6. Antoon JM, Van oosternout A, Rudolf C, et al. Effect of anti-IL-5 and IL-5 on air way hyper reactivity and eosinophils in guinea pigs. Am Rev Respir Dis 1993;147:548—552.

(收稿:1999-12-27 修回:2000-09-12)

心服口服 外用的免疫调节剂 左旋咪唑涂布剂 KAIHWA

【批准文号】闽卫药准字(1996)第001024号 请按照说明书正确使用和贮存 地址:福州(文)路2000030002号

免疫治疗

慢性乙型肝炎 过敏性鼻炎 过敏性鼻炎 反复上呼吸道感染 乙肝病毒携带者



外用的免疫调节剂
左旋咪唑涂布剂

应用透皮给药专利技术
左旋咪唑可有效透皮吸收
对机体细胞免疫和体液免疫
以及非特异性免疫系统
均具有增强、促进和调节作用

诚 征 特 约 合 作 门 诊

福建省福州凯华药业有限公司
总代理:北京市新源西里中街甲15号610室 邮政编码:100027
网址:www.kaihwa.com 联系电话:010-84514123 传真:010-64654339