

类风湿性关节炎患者外周血 T 细胞亚群异常及调节的研究

李英楠 赵育松 李 秀

内容提要 目的 观察类风湿性关节炎(RA)患者外周血 T 细胞亚群的变化及扶正祛痹汤治疗对 T 细胞亚群的影响。方法 将 30 例 RA 患者随机分成两组,分别给西药联合治疗及中西药治疗 1 个月,检测治疗前后外周血 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 百分比和血清 Ig 值。结果 :RA 患者外周血 T 细胞 CD_4^+ 、 CD_8^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值、血清 IgG、IgA 水平显著升高($P<0.05$)。中西药治疗后 CD_4^+/CD_8^+ 、IgG、IgA 显著降低($P<0.05$)。结论 :RA 患者存在细胞免疫异常。中西药合用可治疗调节 T 细胞亚群比例平衡。

关键词 类风湿性关节炎 T 细胞亚群 中药治疗

Study on Abnormality and Regulation of T-Lymphocyte Subsets in Peripheral Blood of Rheumatoid Arthritis Patients LI Ying-nan, ZHAO Yu-song, LI Xiu Department of Rheumatoid Diseases, the Second Affiliated Hospital to Harbin Medical University, Harbin (150086)

Objective : To investigate the change of T-lymphocyte subsets in peripheral blood of rheumatoid arthritis (RA) patients and analyze the effects of Fuzheng Qubi Decoction (FZQBD) on T-cell subsets. **Methods :** Thirty RA patients were randomly divided into two groups, and treated with FZQBD or western medicine combination therapy respectively for one month, the percentage of peripheral CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ as well as the serum IgG and IgA levels were determined. **Results :** The percentage of peripheral CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ ratio, IgG and IgA levels increased significantly ($P<0.001$) in RA patients before treatment. After 1 month of FZQBD treatment, the CD_4^+/CD_8^+ ratio decreased obviously ($P<0.05$). **Conclusion :** Abnormal cellular immunity exists in RA patients, FZQBD could adjust the abnormal T-lymphocyte subsets to normalize it.

Key words rheumatoid arthritis, T-lymphocyte subsets, Chinese herbal treatment

类风湿性关节炎(RA)是一种常见的、以慢性对称性多关节和关节外病变为主要临床表现的自身免疫病。在 RA 的发病机制中细胞免疫可能通过 T 细胞亚群之间比例的异常引起异常免疫反应,导致关节损伤。我们检测了 1999 年 10 月~2000 年 4 月间我院初诊的 RA 患者外周血 T 细胞亚群及血清 Ig 的水平,并观察中药扶正祛痹汤对 T 细胞亚群的调节情况。

资料与方法

1 临床资料 符合 1987 年美国风湿病协会(ARA)诊断标准^[1]的 RA 患者 30 例,均为本科初诊患者,全部处于活动期。随机分成两组 西药组 15 例,男 3 例,女 12 例,年龄 17~62 岁,平均(39.9 ± 13.9)岁;病程 3 个月~5 年,平均(20.9 ± 18.4)个月。中西药

组 15 例,男 2 例,女 13 例 年龄 15~58 岁,平均(38.1 ± 11.9)岁 病程 3 个月~5 年,平均(19.3 ± 17.0)个月。设 20 名健康成人(本院查体健康者)为健康对照组,其中男 8 名,女 12 名,年龄 18~50 岁,平均(33 ± 9)岁。

2 服药方法 西药组 给予双氯芬酸钠(扶他林,北京诺华制药有限公司,批号 :99009),150mg/日,口服 甲氨蝶呤注射剂(上海华联制药有限公司,批号 :980120),5mg/周,肌肉注射 柳氮磺胺吡啶片(上海三维制药有限公司,批号 :981214),初起剂量 0.25g,每日 3 次,口服,每周增加 0.25g/次,直至 0.75g/次;复方免疫调节胶囊 8 号(每粒内含强的松 3.3mg,本院自制,生产批号 :990615),3 粒/日,早晨顿服。中西药组 给予双氯芬酸钠,150mg/日,口服;中药扶正祛痹汤,药物组成 :黄芪 50g 穿山龙、秦艽、元胡、鳖甲各 20g 五加皮 25g 鹿角霜、淫羊藿各 15g 赤芍 30g 白芍 30g。每日 1 剂,水煎温服。应用以上药物治疗 1

个月。治疗前后采血并记录临床指标。

3 临床指标的观察 (1) 关节疼痛数: 计数自觉疼痛的关节数。(2) 关节压痛指数: 无压痛为 0, 轻压痛为 1, 压痛回缩为 2, 回缩拒压为 3, 各关节压痛计分之总和为关节压痛指数。(3) 关节肿胀指数: 0 为无肿胀, 1 为平骨标志, 2 为高出骨标志, 3 为关节周围肿或积液征, 各关节肿胀计分之总和为关节肿胀指数。

4 T 细胞亚群测定 肝素抗凝全血经流式细胞仪分析后, 随机的 cell quest 软件统计出 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 的表达式。

5 血清 Ig 值测定 采用单扩散法 血沉(ESR)测定 采用魏氏法。

6 统计学处理 数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用两样本均数的双侧 t 检验进行显著性检验。

结 果

1 各组外周血 T 细胞亚群及 Ig 值比较 见表 1。活动性 RA 患者外周血 CD_3^+ 及 IgM 变化不显著; CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 比值较健康对照组增高, CD_8^+ T 细胞较健康对照组降低, IgG、IgA 水平较健康对照组增高 ($P < 0.01$)。说明 RA 患者体内存在着 T 细胞亚群比例及免疫球蛋白水平的异常。

2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群及 Ig 值的变化 见表 1。西药组治疗后 CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 、IgA 值均有显著降低, CD_8^+ 显著升高 ($P < 0.01$), 且接近健康对照组 ($P > 0.05$), IgG 改变不显著。中西药组 CD_4^+ / CD_8^+ 、IgG、IgA 较治疗前有显著降低 ($P < 0.05$), 但与健康对照组比较差异仍有显著性 ($P < 0.05$), 其余值改善不明显。

3 两组患者治疗前后临床指标及 ESR 的变化 见表 2。两组患者治疗后与治疗前比较临床症状及血沉均显著改善, 差异有显著性 ($P < 0.01$), 说明两组经治疗均能明显改善临床症状及血沉。两组治疗后各指标比较差异亦有显著性 ($P < 0.01$)。

讨 论

RA 是高度致残的疾病, 早期合理的治疗方案至

表 1 各组外周血 T 细胞亚群及 Ig 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_3^+ (%)	CD_4^+ (%)	CD_8^+ (%)	CD_4^+ / CD_8^+	IgG (g/L)	IgM (g/L)	IgA (g/L)
健康对照	20	69.85 $\pm$ 5.52	43.60 $\pm$ 5.68	25.65 $\pm$ 3.28	1.73 $\pm$ 0.37	11.20 $\pm$ 1.82	1.31 $\pm$ 0.37	1.70 $\pm$ 0.31
RA 患者	30	67.92 $\pm$ 5.61	48.82 $\pm$ 3.70 *	20.31 $\pm$ 2.82 *	2.50 $\pm$ 0.49 *	13.80 $\pm$ 2.61 *	1.31 $\pm$ 0.45	2.51 $\pm$ 1.01 *
西药	15	67.87 $\pm$ 4.96	48.33 $\pm$ 2.94	20.27 $\pm$ 2.81	2.45 $\pm$ 0.53	13.67 $\pm$ 2.74	1.33 $\pm$ 0.58	2.45 $\pm$ 1.13
	15	66.31 $\pm$ 4.90	41.40 $\pm$ 3.81 $\triangle\triangle$	24.51 $\pm$ 5.50 $\triangle\triangle$	1.67 $\pm$ 0.34 $\triangle\triangle$	12.63 $\pm$ 2.82	1.41 $\pm$ 0.58	1.88 $\pm$ 0.67 $\triangle\triangle$
中西药	15	67.93 $\pm$ 6.04	49.33 $\pm$ 4.56	20.27 $\pm$ 2.87	2.51 $\pm$ 0.51	13.89 $\pm$ 2.52	1.29 $\pm$ 0.21	2.59 $\pm$ 0.93
	15	68.87 $\pm$ 2.17	47.01 $\pm$ 3.52	21.87 $\pm$ 1.88	2.18 $\pm$ 0.33 * $\triangle$	13.51 $\pm$ 2.50 *	1.40 $\pm$ 0.61	2.34 $\pm$ 0.94 *

注 与健康对照组比较, * $P < 0.05$ 与本组治疗前比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$

表 2 两组治疗前后临床指标及 ESR 的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	关节疼痛数	关节压痛指数	关节肿胀指数	ESR (mm/h)
西药 疗前	14.47 $\pm$ 5.68	14.27 $\pm$ 6.62	8.93 $\pm$ 4.73	73.93 $\pm$ 14.36
(15) 疗后	4.60 $\pm$ 3.68 *	4.67 $\pm$ 2.97 *	2.80 $\pm$ 2.51 *	31.27 $\pm$ 11.23 *
中西药 疗前	13.20 $\pm$ 3.59	14.67 $\pm$ 3.39	9.60 $\pm$ 2.64	72.53 $\pm$ 15.01
(15) 疗后	7.67 $\pm$ 3.92 * $\triangle$	8.87 $\pm$ 3.93 * $\triangle$	5.60 $\pm$ 2.44 * $\triangle$	51.33 $\pm$ 12.60 * $\triangle$

注 与本组治疗前比较, * $P < 0.01$ 与西药组治疗后比较, $\triangle P < 0.01$ ($\triangle$) 内数据为例数

关重要, 目前在美国 99% 的风湿病医生采用联合改变病情药治疗。大多数采用强的松 10mg/日加 MTX 加 SASP 的治疗方案, 许多临床研究已经证实其治疗类风湿有效⁽²⁾。但不良反应较多, 往往因为毒副反应而影响患者坚持治疗。

在相当长的一段时间里, 体液免疫导致 RA 组织损伤论一直被作为 RA 发病机理的基础, 但近几年认为细胞免疫的调节异常是本病的关键。对外周血 CD_3^+ 的检测各家报道不完全一致, 国内有报道 RA 患者 CD_3^+ 显著低于健康人群, 也有报道高于健康人群, 但大多数研究 CD_3^+ 总数与健康对照组比较差异无显著性⁽³⁾, 差异主要在 CD_4^+ 、 CD_8^+ 比例失衡, 这与本研究结果一致。

关于 RA 患者 T 细胞亚群变化方面的研究国内外均有报道, 但各实验结果存在分歧。目前主要有两种意见: 一种观点认为 CD_4^+ 和 CD_8^+ 相对比 (CD_4^+ / CD_8^+) 由于存在 CD_4^+ 细胞数量增加或 CD_8^+ 数量下降而上升, 从而 Th 细胞功能相对亢进, Ts 细胞功能相对减弱导致 B 细胞功能亢进, 免疫球蛋白表达失控⁽⁴⁾。另一种观点则认为 RA 患者 CD_4^+ / CD_8^+ 没有上升, 甚至下降。持此观点者认为细胞数量的相对变化并不能准确地反应细胞功能的相对变化。而且 CD_4^+ 、 CD_8^+ 这一研究水平上无变化, 并不代表着进一步分类水平上无变化。本研究对 RA 活动期 T 细胞亚群的检测支持第一种观点。在经过 1 个月的治疗后上述异常值都随临床症状改善而得到了纠正。临床上可以 CD_4^+ 、 CD_8^+ 数目, 尤其 CD_4^+ / CD_8^+ 比值的变化来评价患者的免疫功能。

RA 属中医学的“痹症”范畴, 扶正祛痹汤具有扶正疏风、补肾益气、活血通络的作用。应用该药的患

者,在改善临床症状及 ESR 方面获得了满意的效果($P < 0.01$)。对 CD_4^+/CD_8^+ 的降低有显著意义($P < 0.05$)。方剂中较明确的具有免疫调节作用的药物主要为黄芪、淫羊藿及白芍。

黄芪为补气益阳之药,主要有效成分为黄芪黄酮、黄芪皂甙、黄芪多糖等⁽⁵⁾,具有良好的双向免疫调节作用。有研究显示小剂量黄芪有免疫促进作用,大剂量有免疫抑制作用。在小鼠的体外实验中表现了小剂量黄芪刺激 T 细胞增殖活化,中大剂量抑制 T 细胞增殖活化,加强循环免疫复合物清除。在人体内黄芪可促进 T 细胞分化成熟⁽⁶⁾。在反复呼吸道感染的患儿体内,无论 T 细胞亚群比例升高或降低,黄芪治疗后均可恢复正常⁽⁷⁾。

淫羊藿为补肾壮阳、扶正固本之药,其中所含的两种有效成分作用相反。淫羊藿多糖对 T_s 细胞有增强作用,淫羊藿甙对 T_s 细胞有抑制作用,因此淫羊藿对机体细胞免疫功能也具有双向调节作用。此外,它还可作用于机体多种细胞,促进细胞因子分泌,从而发挥免疫调节作用。

白芍为养血止痛之药,有效成分为芍药甙、芍药内酯甙等。研究表明白芍对 RA 患者 T_s 及 Th/Th_1 均有功能依赖作用,即无论数值升高还是降低均可使其恢复正常⁽⁸⁾。白芍既具有抗炎又具有免疫调节作用。

参 考 文 献

1. Arnett FC, Edworthy Sm, Bloch DA, et al. American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988;31:315—324.
2. 张卓莉,董 怡. 类风湿性关节炎早期慢作用抗风湿药物的应用. *风湿病学杂志* 1996;1(2):85—88.
3. Duke O, Panayi GS, Janossy G, et al. Analysis of T cell subsets in the peripheral blood and synovial fluid of patients with RA by means of monoclonal antibodies. *Ann Rheum Dis* 1983;43:357.
4. 王兰君,王香玲,张玉刚,等. 类风湿性关节炎患者外周血淋巴细胞亚群的分析. *中国实验临床免疫学杂志* 1992;4(1):29—30.
5. 贺正全,王宝琴. 蒙古黄芪化学成分的分离鉴定. *药学报* 1991;25(9):694.
6. 李广勋. 中药药理毒理与临床. 天津:天津科技翻译出版社,1992:343.
7. 金意华,肖咏梅,陈培丽,等. 黄芪对反复呼吸道感染患儿 T 细胞亚群的影响. *上海医药* 1997;3:24.
8. 王志坚,陈敏珠,孙桂华,等. 白芍总甙治疗类风湿性关节炎的临床药理研究. *中国药理学通报* 1994;10(2):117—122.

(收稿 2001-11-06 修回 2002-01-28)

· 病例报告 ·

历时 6 年诊断口服红花严重过敏反应 1 例

王兰香 李 镁

病历简介 某女,45 岁,干部。1995 年 7 月 20 日晚 10:30 因病服中药(内含红花 12g),服药后 10min,即感觉舌麻,咽部不适,旋即出现嘶嘶,气憋感,0.5h 后手足心瘙痒,鼻塞胸闷,继而全身皮肤潮红,出现弥漫性分布的风团样皮疹伴瘙痒,腹痛腹泻,为水样便,自服“息斯敏”1 片后胸闷症状缓解,仍感全身瘙痒,发热,并有四肢颤抖。0:30 来院就诊,查体见: $T 36.5^{\circ}C$,浅表淋巴结不肿大,全身皮肤潮红,有弥漫性分布的斑丘疹,按之褪色,四肢呈颤抖状态,眼睑轻度水肿。血常规: $WBC 11.4 \times 10^9/L$, $N 43\%$, $L 54\%$, $M 3\%$,嗜酸细胞计数 $88/mm^3$,门诊遂以“中药过敏”(具体药物不详)收入院治疗。给予扑尔敏 8mg,复合维生素 B 2 片,维生素 C 0.2g 治疗,1 天后症状消退出院。患者事后回忆,多年来因病多次服用中药,也曾发生中药过敏 1 次,当时即怀疑与“红花”有关。

2001 年 9 月 21 日患者因病再次到中医科就诊,处方为桃

红四物汤加减(内含红花 10g),因 1995 年有中药过敏史,医生嘱其服药时先服少量观察。患者按医嘱先服 10ml,立即出现咽部堵塞感,继而声音嘶哑,马上服扑尔敏 4mg,1h 后症状消失。次日就诊,去掉“红花”,余药不变,连服 15 剂,未再发生过敏反应。

讨 论 本例经 6 年确诊为红花过敏,可见中药过敏诊断之不易。红花乃菊科植物红花的干燥花,其主要成分为红花甙(又名红色素)及红花黄色素。经检索 10 年来报道,仅见 1 例口服红花致过敏反应,1 例红花注射液过敏,口服红花致严重过敏反应则无相关报道。纵观本例患者,其过敏症状主要表现为皮肤、内脏症状,属 I 型变态反应,经常规治疗后可很快好转。同时还提示我们,患者一旦发生过敏,虽经数年,仍处于致敏状态,一经接触,仍可再发。

(收稿 2001-11-26)