

# 雷公藤多苷对白塞病患者血清白细胞介素-1β、白细胞介素-2、肿瘤坏死因子-α 及干扰素-γ 的影响

宋 芹 芦济洲 李 健 郭向华 党艳梅 李新建

**摘要 目的** 观察雷公藤多苷对白塞病(Behcet's disease, BD)患者血清白细胞介素(IL)-1β、IL-2、肿瘤坏死因子-α(TNF-α),干扰素-γ(IFN-γ)的影响,探讨雷公藤多苷治疗白塞病可能的机制。**方法** 初治 BD 患者 30 例(BD 组),给予雷公藤多苷片 30 mg/d,疗程 3 个月;另设对照组 30 例,均为健康体检者。采用放免法测定 BD 组治疗前后及对照组的血清 IL-1β、IL-2、TNF-α 及 IFN-γ 的水平。并结合血沉、C-反应蛋白及临床表现等情况进行分析。**结果** (1)BD 组患者治疗前血清 IL-1β、TNF-α、IFN-γ 水平明显高于对照组( $P < 0.05$ ),IL-2 水平亦较对照组升高,但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(2)BD 组雷公藤多苷治疗 3 个月后血清 IL-1β [ $(5.71 \pm 1.04) \mu\text{g/L}$ ]、TNF-α [ $(4.27 \pm 0.76) \mu\text{g/L}$ ]及 IFN-γ [ $(3.44 \pm 0.72) \mu\text{g/L}$ ]水平较治疗前 [ $(10.72 \pm 1.84) \mu\text{g/L}$ 、 $(6.64 \pm 1.05) \mu\text{g/L}$ ]及 [ $(8.93 \pm 1.23) \mu\text{g/L}$ ]均明显降低( $P < 0.05$ );IL-2 水平与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。(3)BD 组 30 例,显效 10 例,有效 16 例,无效 4 例,有效率 86.6%;治疗 3 个月后患者血沉、C-反应蛋白水平均较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。**结论** 雷公藤多苷可能是通过降低血清 IL-1β、TNF-α 及 IFN-γ 水平而达到治疗作用。

**关键词** 雷公藤多苷;白塞病;白细胞介素-1β;白细胞介素-2;肿瘤坏死因子-α;干扰素-γ

Effect of Tripterygium Glycosides on Serum Interleukin-1β, Interleukin-2, Tumor Necrosis Factor α, and Interferon-γ Levels in Patients with Behcet's Disease SONG Qin, LU Ji-zhou, LI Jian, et al *Department of Rheumatology, the Affiliated Hospital of Jining Medical College, Shandong (272029)*

**ABSTRACT Objective** To investigate the possible mechanism of action of tripterygium glycosides (TG) for treatment of Behcet's disease (BD) through observing its effect on serum levels of interleukin-1β (IL-1β), interleukin-2 (IL-2), tumor necrosis factor α (TNF-α) and interferon-γ (IFN-γ). **Methods** Thirty primarily treated BD patients (BD group) were treated with TG 30 mg/d orally for 3 months, and a control group consisting of 30 healthy persons was set up. Serum levels of IL-1β, IL-2, TNF-α and IFN-γ were detected by radio-immunosorbent assay (RIA) before and after treatment respectively. And the outcomes were analyzed in combining with the clinical status of patients as well as related indices as erythrocyte sedimentation (ESR) and C-reactive protein (CRP). **Results** Serum levels of IL-1β, TNF-α, IFN-γ in the BD group were evidently higher ( $P < 0.05$ ) than those in the control group, they all lowered significantly after 3-month TG treatment, from  $10.72 \pm 1.84 \mu\text{g/L}$ ,  $6.64 \pm 1.05 \mu\text{g/L}$  and  $8.93 \pm 1.23 \mu\text{g/L}$  to  $5.71 \pm 1.04 \mu\text{g/L}$ ,  $4.27 \pm 0.76 \mu\text{g/L}$  and  $3.44 \pm 0.72 \mu\text{g/L}$ , respectively ( $P < 0.05$ ), while level of IL-2 in the BD group was insignificantly different before treatment to that in the control (though showed an increasing trend) and was unchanged after treatment ( $P > 0.05$ ). TG treatment showed the effectiveness of markedly effective in 10, effective in 16 and ineffective in 4 BD patients, with the total effective rate of 86.6%. Besides, ESR and CRP levels were evidently decreased in BD patients after treatment ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** TG may treat BD by way of regulating the levels of IL-1β, TNF-α and IFN-γ.

**KEYWORDS** tripterygium glycosides; Behcet's disease; interleukin-1β; interleukin-2; tumor necrosis factor α; interferon-γ

白塞病(Behcet's disease, BD)是一种以反复口腔溃疡、外阴溃疡、皮肤损害以及眼葡萄膜炎为主要特征的多系统受累的慢性疾病,病情进展,可累及心脏大血管及中枢神经系统,严重影响患者的生活质量和生存

基金项目:2008 济宁市科技局立项项目(济科字[2008]51 号)

作者单位:山东省济宁医学院附属医院(山东 272029)

通讯作者:宋 芹, Tel: 0537 - 2903550, E-mail: songqin1230@si-

期。据统计, BD 在我国的发病率为 14/10 万<sup>[1]</sup>, 其确切的发病机制尚不清楚, 研究表明机体免疫功能异常在其发病中具有一定作用, 属于一种自身免疫性疾病, 其中细胞因子作为免疫反应的调节因子和炎性介质参与了 BD 的发病。而雷公藤多苷是雷公藤中的主要有效成分之一, 是我国特有的一种中药制剂, 具有显著的抗炎、抗肿瘤、抗生育及免疫抑制作用<sup>[2]</sup>。我们从分子生物学水平观察了雷公藤多苷对 BD 患者血清白细胞介素(IL)-1 $\beta$ 、IL-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 及干扰素- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 的影响, 现报告于下。

### 资料与方法

1 临床资料 30 例 BD 患者均符合 1989 年 9 月美国提出的白塞病国际新分类标准<sup>[3]</sup>, 均为我院 2007 年 6 月—2009 年 6 月门诊初治 BD 患者(均为无重要脏器受累者), 均处于疾病活动期(BD 组), 男 13 例, 女 17 例; 年龄 13~65 岁, 平均(45.0  $\pm$  17.9) 岁; 病程 5 个月~21 年, 平均(7.4  $\pm$  4.3) 年。对照组 30 例, 男 12 例, 女 18 例; 年龄 26~64 岁, 平均(43.0  $\pm$  15.8) 岁; 均为我院健康体检者。

2 治疗方法 治疗组给予雷公藤多苷片(由浙江得恩德制药有限公司生产, 每片 10 mg) 30 mg/d, 分 3 次口服, 连续服用 3 个月, 随访 6 个月。

3 实验室检查 BD 组于治疗前、治疗后 3 个月采集晨起空腹肘静脉血 3 mL, 分离血清, 分装冻存于 -20  $^{\circ}$ C 冰箱保存备用。对照组以同样方法采集分离血清备用。采用放射免疫法测定血清 IL-1 $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$ , 试剂盒由北京北方生物技术研究所及天津九鼎医学生物工程有限公司提供。严格按照试剂盒说明书操作。同时测定患者的血沉(采用魏氏法)、C-反应蛋白(CRP, 采用速率比浊法)。

4 疗效评定标准 鉴于目前尚无统一的疗效评定标准, 自拟标准如下: 显效: 症状、体征基本消失, 随访半年无复发; 有效: 症状、体征较初诊时减轻, 复发间歇延长; 无效: 症状、体征较初诊时无明显缓解。

5 统计学方法 数据处理应用 SPSS 13.0 统计软件, 组间比较采用两样本均数的 *t* 检验, 治疗前后比较采用配对 *t* 检验。

### 结 果

1 BD 组治疗前后与对照组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  水平比较(表 1) BD 患者治疗前血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平均明显高于对照组( $P < 0.05$ ), IL-2 水平与对照组比较, 差异无统计学意义( $P$

$> 0.05$ )。BD 组治疗后血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  水平较治疗前明显降低( $P < 0.05$ ); IL-2 水平与治疗前比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2 BD 组治疗后疗效及治疗前后血沉、CRP 比较(表 2) BD 组 30 例治疗后显效 10 例, 有效 16 例, 无效 4 例, 有效率 86.6%; 血沉、CRP 较治疗前明显降低( $P < 0.05$ )。

表 1 BD 组治疗前后与健康对照组血清 IL-1 $\beta$ 、IL-2、TNF- $\alpha$  及 IFN- $\gamma$  水平比较 ( $\mu\text{g/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-1 $\beta$	IL-2	IFN- $\gamma$	TNF- $\alpha$
对照	30	—	4.92 $\pm$ 1.33	1.33 $\pm$ 0.41	1.5 $\pm$ 0.46	3.27 $\pm$ 0.59
BD	30	治疗前	10.72 $\pm$ 1.84*	3.70 $\pm$ 0.62	6.64 $\pm$ 1.05*	8.93 $\pm$ 1.23*
		治疗后	5.71 $\pm$ 1.04 $\Delta$	1.70 $\pm$ 0.41	3.44 $\pm$ 0.72 $\Delta$	4.27 $\pm$ 0.76 $\Delta$

注: 与对照组比较, \* $P < 0.05$ ; 与本组治疗前比较,  $\Delta P < 0.05$

表 2 BD 组 30 例治疗前后 CRP、ESR 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数	CRP(g/L)	ESR(mm/h)
治疗前	30	0.20 $\pm$ 0.03	59.77 $\pm$ 19.14
治疗后	30	0.03 $\pm$ 0.01*	17.53 $\pm$ 6.67*

注: 与治疗前比较, \* $P < 0.05$

3 不良反应 BD 组 30 例, 有 7 例(23.3%) 发生不良反应, 主要包括食欲减退、恶心、上腹部不适等消化道症状 3 例, 月经异常 2 例, 肝功能异常 1 例, 白细胞轻度下降 1 例。症状轻微, 无 1 例因不良反应而退出。

### 讨 论

BD 是一种病因未明、慢性病程、以多种症状反复发作作为临床表现的系统性血管炎, 主要累及皮肤、黏膜、眼葡萄膜、关节、血管、胃肠道及神经系统等多器官系统, 其主要的临床症状有反复发作的口腔和生殖器阿弗他溃疡、虹膜睫状体炎及结节红斑样皮肤损害, 病情进展, 可累及心脏大血管及中枢神经系统, 严重影响患者的生活质量和生存期, 因此, 加强对 BD 发病机制的研究, 以及寻求更有效、更安全地治疗手段, 提高患者的生活质量及延长生存期, 具有十分重要的意义。该病由土耳其皮肤病学家 Hu-lusi Behcet 于 1937 年首次报道, 其确切的发病机制尚不清楚。研究表明, 机体免疫功能异常在其发病中具有一定作用, 属于一种自身免疫性疾病, 其中细胞因子作为免疫反应的调节因子和炎性介质参与了 BD 的发病<sup>[4]</sup>。

在 BD 患者中, 由单核巨噬细胞和中性粒细胞分泌的 IL 和趋化因子水平增加, 主要有 IL-1、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12 和 IL-18 等<sup>[5]</sup>。IL-1 主要由单核巨噬细胞分泌, 在免疫反应中参与炎症部位白细胞的移行, 在 BD 的炎症反应中发挥重要的启动作用<sup>[6]</sup>。本研究显示, 活动期 BD 患者的血清炎性细胞因子 IL-1 $\beta$  的水

平明显升高( $P < 0.05$ ),与文献报道一致,但 IL-2 的水平治疗后虽有升高,但与治疗前比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可能与本研究的样本量较小有关。

TNF- $\alpha$  主要来源于单核巨噬细胞系统,如 T 淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和活化内皮细胞,是一种强力致炎因子,对包括 BD 在内的很多炎症起重要作用。TNF- $\alpha$  是 T 细胞、B 细胞和中性粒细胞的辅助刺激因子,上调主要组织相容性复合物 MHC I 和 MHC II, IL-2 受体以及黏附分子表达,诱导其他细胞因子、一氧化氮、前列腺素和基质金属蛋白酶等分子的生成;而 MHC II 能分泌多种促炎因子、趋化因子、生长因子和基质金属蛋白酶(MMPs),参与炎症的启动和维持、白细胞的粘附和迁移、基质的降解和血管新生,具有广泛的促炎作用和组织破坏能力。Ribi C 等<sup>[7]</sup>发现活动期 BD 患者血清 TNF- $\alpha$  水平明显高于对照组,且血清 TNF- $\alpha$  受体水平也增高。本研究结果显示, TNF- $\alpha$  在活动性白塞病患者的血清中亦具有高表达。

IFN- $\gamma$  是 Th1 细胞介导免疫反应的标记性细胞因子,具有免疫调节活性,在活化巨噬细胞方面起重要作用,后者通过激活 Th1 细胞免疫和抑制 Th2 细胞免疫来诱导免疫反应。IFN- $\gamma$  还可通过上调抗原递呈细胞表达 MHC-I 类分子,促进细胞毒性 CD $_8^+$  T 细胞介导的靶细胞凋亡,诱导产生一氧化氮对血管内皮细胞产生毒性作用<sup>[8,9]</sup>。研究表明, BD 患者体内 IFN- $\gamma$  水平和 IFN- $\gamma$  的分泌细胞增加。Hamzaoui K 等<sup>[10]</sup>检测 BD 患者细胞因子水平,发现活动期患者血清 Th1 细胞因子高于缓解期患者和对照组,其中以 IFN- $\gamma$  和 IL-18 水平升高尤为显著,并且活动期患者体内分泌 IFN- $\gamma$  的 CD $_4^+$  T 细胞比例高于缓解期和对照组,尤其是伴有神经系统或肺部病变的活动期患者。本组研究资料表明,血清中的 IFN- $\gamma$  水平在活动期 BD 患者是升高的,与文献报道相一致。

因此, BD 患者体内存在着细胞因子 IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  水平的升高,可能是该病发生发展的分子生物学机制。由于本研究的样本量较小,对细胞因子的研究尚待进一步深入探讨。

雷公藤多苷具有显著的抗炎、抗肿瘤、抗生育及免疫抑制作用,其最早是用于类风湿关节炎的治疗,且疗效较好<sup>[2]</sup>。本研究采用雷公藤多苷治疗 BD,治疗 3 个月后患者临床症状明显缓解,炎症指标血沉、CRP 亦较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),表明雷公藤多苷对 BD 的治疗有效;同时,患者体内的细胞因子 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  水平较治疗前明显减低( $P < 0.05$ )。由此推测,雷公藤多苷可能是通过影响 BD 患者血清 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$

及 IFN- $\gamma$  水平而起到抗炎、抑制免疫的作用。

## 参 考 文 献

- [1] 蒋明, David Yu, 林孝义, 等主编. 中华风湿病学[M]. 北京: 华夏出版社, 2004, 1194-1203.  
Jiang M, David Yu, Lin XY, et al, editors. Chinese rheumatology[M]. Beijing: Huaxia Publisher, 2004: 1194-1203.
- [2] 王一凡, 韦登明. 雷公藤内酯醇治疗类风湿关节炎分子机制的研究进展[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(10): 628-630.  
Wang YF, Wei DM. Research advance of molecular mechanism about triptolide treat rheumatoid arthritis [J]. China J Rheumatol, 2005, 9(10): 628-630.
- [3] 蒋明, 张奉春主编. 风湿病诊断与诊断评析[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2004, 295-301.  
Jiang M, Zhang FC, editors. Diagnosis and evaluation of rheumatism[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publisher, 2004: 295-301.
- [4] 杨永升, 庄曾渊. Beh(c)et 病的免疫学研究进展[J]. 国外医学(眼科学分册), 2005, 29(2): 99-100.  
Yang YS, Zhuang ZY. Immunology advance of Behcet disease[J]. Foreign Med (Ophthalmol Fascicule), 2005, 29(2): 99-100.
- [5] Misumi M, Hagiwara E, Takeno M. Cytokine production profile in patients with Behcet's disease treated with infliximab[J]. Cytokine, 2003, 24(5): 210-218.
- [6] 葛庆曼, 郑日忠. Beh(c)et 病与细胞因子的研究进展[J]. 国际眼科纵览, 2007, 31(2): 120-123.  
Ge QM, Zheng YZ. Beh(c)et's disease and cytokines [J]. Int Rev Ophthalmol, 2007, 31(2): 120-123.
- [7] Ribi C, Sztajzel R, Delavelle J, et al. Efficacy of TNF-alpha blockade in cyclophosphamide resistant neuro-Behcet disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2005, 76(12): 1733-1735.
- [8] Ahn JK, Seo JM, Yu J. Down-regulation of IFN-gamma-producing CD56A<sup>+</sup> T cells after combined low-dose cyclosporine/prednisone treatment in patients with Behcet's uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2005, 46(7): 2458-2464.
- [9] Imamura Y, Kurokawa MS, Yoshikawa H, et al. Involvement of Th1 cells and heat shock protein 60 in the pathogenesis of intestinal Behcet's disease[J]. Clin Exp Immunol, 2005, 139(2): 371-378.
- [10] Hamzaoui K, Hamzaoui A, Guemira F, et al. Cytokine profile in Behcet's disease patients. Relationship with disease activity[J]. Scand J Rheumatol, 2002, 31(4): 205-210.

(收稿: 2009-11-18 修回: 2010-03-20)