

· 基础研究 ·

益胃汤对干燥综合征 NOD 小鼠颌下腺的保护及抗炎作用研究

吴志红 杨惠琴 谢沛霖

摘要 **目的** 观察益胃汤对干燥综合征(Sjögren syndrome, SS) NOD 小鼠颌下腺的保护效果,初步探讨其对 SS 的治疗作用及机制。**方法** 将 32 只 8 周龄 NOD 小鼠随机分为模型组、中药组、羟氯喹组及中西药组,每组 8 只,另选 Balb/C 小鼠 8 只作为正常组。各组小鼠均同等条件正常饲养,正常组与模型组小鼠给予 0.4 mL/d 蒸馏水灌胃,中药组小鼠给予 0.4 mL/d 益胃汤灌胃,羟氯喹组小鼠给予 0.4 mL/d 羟氯喹片稀释液灌胃,中西药组小鼠给予 0.2 mL/d 益胃汤和 0.2 mL/d 羟氯喹片稀释液灌胃。实验期间记录第 2、4、6、8 周小鼠每日饮水量及每日唾液分泌量;实验 8 周后行股动脉取血后处死小鼠,收集血清,ELISA 检测血清中肿瘤坏死因子(TNF- α)和白介素-1 β (IL-1 β)的水平;摘取颌下腺和脾脏,计算颌下腺和脾脏指数;HE 染色观察颌下腺病理变化。**结果** 与正常组比较,模型组小鼠颌下腺有大量淋巴细胞浸润,而各给药组小鼠颌下腺病理形态明显改善,且中西药组明显优于其他组。与正常组比较,第 2、4、6、8 周模型组小鼠日平均饮水量升高,平均唾液分泌量降低($P < 0.01$);同时模型组小鼠脾脏指数升高,颌下腺指数降低($P < 0.01$),血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,各给药组各时间小鼠日平均饮水量降低,平均唾液分泌量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);同时,各给药组小鼠脾脏指数降低,颌下腺指数升高, TNF- α 和 IL-1 β 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与本组第 2 周末比较,各给药组治疗第 8 周末各组小鼠平均饮水量降低,平均唾液分泌量升高(均 $P < 0.05$)。与羟氯喹组比较,中西药组各时间小鼠平均饮水量降低,平均唾液分泌量升高($P < 0.05$)。与中药组及羟氯喹组比较,中西药组小鼠脾脏指数均降低,颌下腺指数升高(均 $P < 0.05$),血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平均降低(均 $P < 0.05$)。**结论** 益胃汤能显著改善干燥综合征 NOD 小鼠日常饮水量及唾液分泌量,降低脾脏指数,增加颌下腺指数,抑制细胞促炎因子 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌,进而缓解颌下腺的病理状态,从而达到治疗 SS 的目的。

关键词 干燥综合征; NOD 小鼠; 颌下腺; 益胃汤; 抗炎

Protective and Anti-inflammatory Effects of Yiwei Decoction on Submandibular Gland in NOD Mouse with Sjögren Syndrome WU Zhi-hong¹, YANG Hui-qin¹, and XIE Fei-lin¹ Department of Rheumatology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan (430000)

ABSTRACT **Objective** To observe the protective effect of Yiwei Decoction on the submandibular gland of NOD mouse with Sjögren syndrome (SS), and to explore its therapeutic effect on SS and its mechanism preliminarily. **Methods** Totally 32 NOD mice of 8-week-old were randomly divided into model group, traditional Chinese medicine group, hydroxychloroquine group (Western medicine group) and Chinese and Western medicine group, 8 mice in each group and another 8 Balb/C mice was selected as normal group. Mice in each group were raised under the same conditions. In addition, the mice in the normal group and the model group were given 0.4 mL/d distilled water for gavage. The mice in the traditional Chinese medicine group were given 0.4 mL/d Yiwei Decoction for gavage. The mice in the hydroxychloroquine group were given 0.4 mL/d diluted hydroxychloroquine for gavage. The mice in the Chinese and

基金项目: 2016 年度武汉市临床医学(中医药及中西医结合类)科研项目(No. WZ16C11)

作者单位: 武汉市中西医结合医院风湿免疫科(武汉 430000)

通讯作者: 谢沛霖, Tel: 027-85332461, E-mail: xpl3606@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20190729.085

Western medicine group were given 0.2 mL/d Yiwei Decoction and 0.2 mL/d diluted hydroxychloroquine for gavage, respectively. During the experiment, the daily water intake and daily saliva secretion of the mice at week 2, 4, 6 and 8 were recorded. After 8 weeks of experiment, mice were sacrificed after collecting femoral artery blood. The levels of TNF- α and IL-1 β in serum were measured by ELISA. The submandibular gland and spleen were removed and the index of submandibular gland and spleen was calculated. The pathological changes of submandibular gland were observed by HE staining. Results HE staining showed that compared with the normal group, the submandibular glands of mice in the model group had a large number of lymphocytes infiltration, while the pathological changes of the submandibular gland of the mice in each medicated group were significantly improved, and the improved situation of the traditional Chinese and Western medicine group was significantly better than other medicated groups. Throughout the experiment, compared with the normal group, the average daily water intake of each mouse, the spleen index and the levels of TNF- α and IL-1 β were significantly increased, the average salivary secretion and the index of submandibular gland were significantly decreased ($P < 0.01$). Compared with the model group, the average daily water intake of each mouse, the spleen index and the levels of TNF- α and IL-1 β in each medicated group decreased with different degrees ($P < 0.05$, $P < 0.01$), and the average salivary secretion and the index of submandibular gland increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the 2 weeks of treatment, the average daily water intake of each mouse decreased, the average salivary secretion increased in each medicated group (all $P < 0.05$). Compared with the combination group, the spleen index of mice and the levels of TNF- α and IL-1 β in other medicated groups was significantly decreased, while the index of submandibular gland increased (all $P < 0.05$). Conclusion Yiwei Decoction can significantly improve the daily water intake and salivary secretion, reduce the spleen index, increase the submandibular gland index, inhibit the secretion of pro-inflammatory cytokines TNF- α and IL-1 β in NOD mice with SS, and then relieve the pathological state of the submandibular gland, so as to achieve the purpose of treating SS.

KEYWORDS Sjögren syndrome; NOD mouse; submandibular gland; Yiwei Decoction; anti-inflammatory

干燥综合征 (Sjögren syndrome, SS) 是一种主要累及外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫性疾病,临床上可见多系统的受累,引起内脏损害,属于弥漫性结缔组织病,以淋巴细胞介导的病变主要侵犯唾液腺和泪腺等外分泌腺体,从而导致腺体的破坏和分泌减少^[1]。该病临床主要表现为口干、吞咽困难,牙齿片状脱落成猖獗性龋齿,眼干、少泪,关节酸痛,或兼见皮肤干燥、瘙痒,鼻腔干燥、鼻衄,阴道黏膜干燥、瘙痒等^[2]。颌下腺作为唾液腺的重要功能性腺体,主要分泌黏液和浆液状性质的口水,同时也是 SS 的主要受累器官之一^[3]。NOD 小鼠是一种具有自发胰岛素依赖性糖尿病倾向的小鼠,已被证明其自发发展为涎腺炎,浸润主要由 CD4⁺ T 细胞组成^[4],淋巴细胞在腺体内非特异性浸润,形成与人类相似的 SS 特征性淋巴细胞浸润灶,并表现出与人类 SS 相似的临床症状(口干)和血清免疫学特征(存在自身抗体),是研究 SS 的良好动物模型。目前临床上针对 SS 的西药治疗主要存在耐药性及不良反应等缺点,而在辨证思维及“治标兼治本”理念的指导下,中西医结合治疗

SS 得到了快速发展,并取得了良好的临床效果^[6]。益胃汤功效益胃生津、润肺止咳,以食欲不振、口感咽燥、舌红少苔为诊治要点。研究通过观察中药益胃汤对 SS NOD 模型小鼠的饮水量、唾液分泌量、脾脏和颌下腺指数、颌下腺病理损害以及炎症因子分泌的影响,初步探讨其对 SS 颌下腺损害的保护及治疗作用,旨在为 SS 的临床治疗提供更可靠的理论依据。

材料与方法

1 实验动物 SPF 级 NOD 小鼠 32 只及 Balb/c 小鼠 8 只,均 8 周龄,雌性,均为 SPF 级别,体重 18~22 g,于无特殊病菌的恒温条件下喂养。实验动物均由北京华阜康生物科技股份有限公司提供(质量合格证号:No. 11401300043790)。该实验通过了武汉市中西医结合医院动物伦理委员会批准(No. 2016012)。

2 药物 益胃汤(沙参 15 g 麦冬 15 g 生地 12 g 玉竹 10 g 玄参 8 g),所有中药饮片均购

于武汉市第一医院中药房,由武汉市第一医院中药实验室煎制浓缩成含生药量为 0.5 g/mL。硫酸羟氯喹片:0.2 g/片,由 Sanofi-aventissa 公司生产,批号:6R069,用蒸馏水稀释成含生药量 3 mg/mL 备用。

3 试剂及仪器 HE 染色所用试剂苏木素和伊红染色液均购自珠海贝索生物技术有限公司,生产批号分别为:718112、718072。Mouse TNF- α ELISA KIT(批号:SEKM-0034)及 Mouse IL-1 β ELISA KIT(批号:SEKM-0002)均购自北京索莱宝生物科技有限公司。显微镜:南京倍宁医疗器械有限公司,型号:BN-DC-RG13500。

4 动物分组及给药方法 将 32 只 NOD 小鼠采用随机数字表的方法分为 4 组:模型组、中药组、羟氯喹组及中西药联合组(中西药组),每组 8 只。另取 Balb/c 小鼠 8 只做为正常对照组(正常组)。对照组和模型组每天正常饲养。各给药组在正常饲养基础上,于实验开始后每天定时给药 1 次,给药量按动物与人等效剂量换算表计算(相当于临床人用药剂量 9 倍)。中药组每天按照 100 g/kg 剂量分别灌胃益胃汤 0.4 mL。羟氯喹组每天按照 60 mg/kg 剂量灌胃羟氯喹片稀释液 0.4 mL;中西药组每天分别灌胃中药+羟氯喹(益胃汤 100 g/kg+羟氯喹 60 mg/kg)各 0.2 mL。实验进行 8 周后行股动脉取血,处死小鼠,解剖摘取双侧颌下腺、脾脏进行各项检测。

5 检测指标及方法

5.1 颌下腺组织病理学检测 采用 HE 染色法检测。实验结束处死小鼠后,立即摘取双侧颌下腺,于 10%中性福尔马林固定,常规石蜡包埋,4 μ m 切片;二甲苯脱蜡、水洗;二甲苯(I)5 min,二甲苯(II)5 min,100%的乙醇 2 min,95%的乙醇 1 min,80%的乙醇 1 min,75%的乙醇 1 min,蒸馏水洗 2 min;苏木素染色 5 min,自来水冲洗;盐酸乙醇分化 30 s;自来水浸泡 15 min;置伊红液 2 min;常规脱水;透明;中性树脂封片;显微镜下观察病理变化。

5.2 小鼠每日饮水量测定 实验第 1 天开始,每日给药前称重并记录各组小鼠饮水瓶质量,计算各组小鼠每只每日饮水量。分别于实验第 2 周末、第 4 周末、第 6 周末和第 8 周末统计结果。计算公式:每只小鼠每日饮水量(g)=[前一日该组饮水瓶重量(g)-当日该组饮水瓶重量(g)]/该组动物数。

5.3 小鼠唾液分泌量测定 实验方法参照参考文献[7]。于实验第 2、4、6、8 周末分别测定每只小鼠唾液分泌量,测定前禁食 1 h,不禁水。具体方法:测定前做好棉球,并称其干重。测唾液分泌时将已经称

好重的干棉球放入实验小鼠口颊内,3 min 后取出,在电子天平上称湿重。每只小鼠唾液分泌量(mg)=棉球湿重(mg)-棉球干重(mg)。

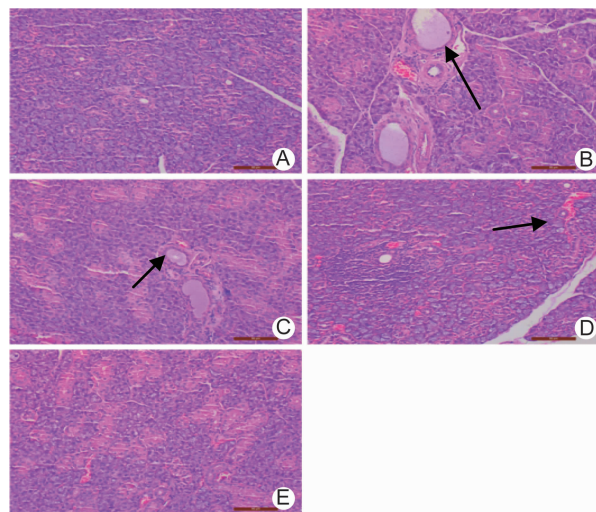
5.4 小鼠颌下腺指数与脾脏指数 实验 8 周后,小鼠股动脉取血后处死,分别摘取小鼠双侧颌下腺和脾脏,称重,计算颌下腺指数和脾脏指数。颌下腺指数(mg/g)=颌下腺质量(mg)/小鼠体质量(g),脾脏指数(mg/g)=脾脏质量(mg)/小鼠体质量(g)。

5.5 TNF- α 和 IL-1 β 检测 采用 ELISA 法检测。实验 8 周后,各组小鼠行股动脉取血,离心收集血清,按照血清 ELISA 检测试剂盒操作进行实验,后根据标准曲线分别计算血清中 TNF- α 和 IL-1 β 的分泌水平。

6 统计学方法 实验数据均用 SPSS 19.0 软件统计分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示。饮水量、唾液分泌量均使用重复测量方差分析,结果显示各组饮水量、唾液分泌量对称检验分析不满足球对称假设($P < 0.001$),说明重复测量数据之间存在相关性,故采用多元方差分析结果。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组 NOD 小鼠颌下腺组织病理学形态比较 (图 1) 各组小鼠颌下腺组织病理学观察结果显示正常组腺泡及导管结构正常,腺泡大小基本均一,间质中未见淋巴细胞浸润;模型组间质有大量淋巴细胞浸润,腺泡大小不等,部分有破坏,可见局部腺体萎缩,纤维组织增生(见图 1B);羟氯喹组及中药组见中度淋巴细



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为羟氯喹组;D 为中药组;E 为中西药组;箭头所指为典型变化处

图 1 各组 NOD 小鼠颌下腺组织病理学形态比较 (HE, $\times 200$)

胞浸润,局部可见腺体萎缩及纤维组织增生(见图 1C、D);而中西药组小鼠颌下腺病理形态学表现仅见少量散在单个淋巴细胞浸润,偶见少量腺泡及导管结构破坏(见图 1D)。

2 各组 NOD 小鼠每日饮水量比较(表 1) 与正常组比较,第 2、4、6、8 周模型组小鼠日平均饮水量显著升高(均 $P < 0.05$);与模型组比较,各给药组各时间段小鼠日平均饮水量不同程度降低($P < 0.05$)。

3 各组小鼠平均唾液分泌量比较(表 2) 与正常组比较,第 2、4、6、8 周末模型组小鼠平均唾液分泌量显著降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组各时间段小鼠平均唾液分泌量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

4 各组小鼠脾脏指数、提高颌下腺指数比较(表 3) 与正常组比较,模型组小鼠脾脏指数升高,颌下腺指数降低($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠脾脏指数降低,颌下腺指数升高($P < 0.05$, $P < 0.01$);与中药组及羟氯喹组比较,中西药组小鼠脾脏指数均降低,颌下腺指数升高(均 $P < 0.05$)。

5 各组小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平比较(表 4) 与正常组比较,模型组小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,各给药组小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与中药组及羟氯喹组比较,中西药组小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平均降低(均 $P < 0.05$)。

讨 论

我国人群 SS 患病率 0.29% ~ 0.77%,好发于中

年女性,男女之比 1:9 ~ 1:20,老人及儿童也可患上本病^[8]。现代医学治疗常用药物为糖皮质激素及羟氯喹等其他免疫抑制剂,其能在一定程度上改善症状、控制和延缓因免疫反应引起的组织器官损害^[9]。例如,Rihl M 等^[10]认为羟氯喹能缓解 SS 患者的口干症状;Yavuz S 等^[11]通过临床研究发现羟氯喹能缓解 SS 患者的眼干症状。但激素、羟氯喹等免疫抑制剂的使用会使感染风险增加,减激素用量的过程中可能会引起疾病的反跳,而且长期使用羟氯喹可能会导致眼底的黄斑变性^[12]。因此联合应用中医药治疗 SS,不仅能提高疗效,而且尚能减轻免疫抑制剂所带来的不良反应。

SS 在中医学中无相似病名的记载,但据其临床表现多数中医学家认为当属“燥证”范畴^[13]。《素问·阴阳应象大论》曰:“燥盛则干”;《素问·玄机原病式》曰:“诸涩枯涸,干劲皴揭,皆属于燥”。说明干燥症状的出现总在于津液的失衡失润,或由津液亏损失却濡润,或由津液敷布受阻,最终导致津液代谢失调所致。《素问·经别论》提出了津液的代谢过程,“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱。水精四布,五经并行”。说明津液的代谢过程与脾、胃、肺、肾经脉相关。水入于胃,经胃的受纳,脾的运化,将水中精华部分化为津液,上输于肺;通过肺的宣发肃降,将津液输布于全身上、下、内、外,以濡润脏腑、组织、器官,代谢后的津液下输膀胱;经肾的蒸腾气化,将水谷精微上输于脾,以供机体之用;将津液中之浊液化为尿液排出体外。

表 1 各组 NOD 小鼠每日饮水量比较 (g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	实验时间			
		第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
正常	8	4.208 $\pm$ 0.307	4.169 $\pm$ 0.286	4.229 $\pm$ 0.267	4.230 $\pm$ 0.335
模型	8	6.378 $\pm$ 0.328 *	6.436 $\pm$ 0.225 *	6.529 $\pm$ 0.386 *	6.736 $\pm$ 0.416 *
中药	8	5.456 $\pm$ 0.236 Δ	5.356 $\pm$ 0.323 Δ	5.276 $\pm$ 0.137 Δ	4.765 $\pm$ 0.293 Δ $\circ$
羟氯喹	8	5.376 $\pm$ 0.375 Δ	5.345 $\pm$ 0.256 Δ	5.278 $\pm$ 0.283 Δ	4.659 $\pm$ 0.156 Δ $\circ$
中西药	8	4.789 $\pm$ 0.356 Δ $\blacktriangle$	4.875 $\pm$ 0.216 Δ $\blacktriangle$	4.356 $\pm$ 0.306 Δ $\blacktriangle$	4.278 $\pm$ 0.396 Δ $\blacktriangle$ $\circ$

注:与正常组同期比较,* $P < 0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05$;与羟氯喹组同期比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与本组第 2 周末比较, $\circ P < 0.05$

表 2 各组小鼠平均唾液分泌量比较 (mg, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	实验时间			
		第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
正常	8	6.780 $\pm$ 0.456	6.623 $\pm$ 0.536	6.875 $\pm$ 0.413	6.726 $\pm$ 0.356
模型	8	3.856 $\pm$ 0.256 *	3.758 $\pm$ 0.316 *	3.426 $\pm$ 0.258 *	3.316 $\pm$ 0.317 *
中药	8	4.276 $\pm$ 0.187 Δ	4.386 $\pm$ 0.276 Δ	4.519 $\pm$ 0.386 Δ	4.935 $\pm$ 0.137 Δ $\circ$
羟氯喹	8	4.373 $\pm$ 0.176 Δ	4.476 $\pm$ 0.257 Δ	4.876 $\pm$ 0.326 Δ	5.134 $\pm$ 0.123 Δ $\circ$
中西药	8	4.738 $\pm$ 0.217 Δ $\blacktriangle$ $\blacktriangle$	5.135 $\pm$ 0.129 Δ $\blacktriangle$ $\blacktriangle$	5.346 $\pm$ 0.236 Δ $\blacktriangle$ $\blacktriangle$	5.678 $\pm$ 0.156 Δ $\blacktriangle$ $\blacktriangle$ $\circ$

注:与正常组同期比较,* $P < 0.01$;与模型组同期比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与羟氯喹组同期比较, $\blacktriangle P < 0.05$;与本组第 2 周比较, $\circ P < 0.05$

表 3 各组小鼠颌下腺指数与脾脏指数比较
(mg/g, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	脾脏指数	颌下腺指数
正常	8	3.076 ± 0.235	0.834 ± 0.196
模型	8	4.786 ± 0.357 *	0.434 ± 0.276 *
中药	8	3.857 ± 0.236 $\Delta\Delta$	0.735 ± 0.137 $\Delta\Delta\Delta$
羟氯喹	8	3.796 ± 0.134 $\Delta\Delta$	0.753 ± 0.273 $\Delta\Delta\Delta$
中西药	8	3.316 ± 0.257 $\Delta\Delta$	0.804 ± 0.135 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与中西药组比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 各组小鼠血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平比较
(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	TNF- α	IL-1 β
正常	8	362.56 ± 39.71	0.35 ± 0.02
模型	8	632.47 ± 72.86 *	0.70 ± 0.05 *
中药	8	564.73 ± 32.15 $\Delta\Delta$	0.61 ± 0.03 $\Delta\Delta$
羟氯喹	8	498.51 ± 42.37 $\Delta\Delta$	0.54 ± 0.01 $\Delta\Delta$
中西药	8	425.65 ± 38.79 $\Delta\Delta$	0.46 ± 0.02 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与中西药组比较, $\Delta P < 0.05$

笔者在采用滋阴养胃法治临床 SS 的先前研究中,用益胃汤加增减取得了良好的效果^[14]。益胃汤出自清代吴鞠通所著《温病条辨》卷二中经方原方,为治燥剂,具有养阴益胃之功效,主治胃阴损伤证。临床应用以食欲不振,口干咽燥,舌红少苔,脉细数者为辨证要点。方中沙参性味甘、凉,能养阴清肺,益胃生津;麦冬有养阴生津,润肺清心之效,现代药理研究证实,麦冬在中枢神经系统、心血管系统和免疫系统方面有多种药理活性,皂苷类、多糖、异黄酮和氨基酸为麦冬的主要有效成分,其中甾体皂苷为主要药理成分,具有多种药理活性^[15]。生地性味甘苦、凉,明·倪朱谟撰《本草汇言》中所曰:“生地,为补肾要药,益阴上品,故凉血补血有功”;玉竹归肺、胃经,滋阴润肺,养胃生津;冰糖性味甘、性平,入肺、脾经,能养阴生津,润肺止咳。方用一派养阴之品,以复胃阴,纳饮食。本实验所用小鼠为 NOD 小鼠,故去冰糖加玄参治疗。玄参具有清热泻火,养阴生津功效。诸药合用,共达养阴生津,润燥养胃之功,以治病求本。

脾脏是人体最重要的免疫器官之一,有丰富的淋巴细胞和巨噬细胞,与体液免疫关系极为密切。脾脏指数能反映其发育和功能状况,可在一定程度上间接反映机体免疫功能的强弱,因此长期以来将脾脏指数作为评判免疫功能的客观指标之一,检测脾脏指数也可了解药物对机体免疫功能特别是细胞免疫的影响。例如,田孟江等^[16]采用养肺滋阴汤对 SS 小鼠模型进行干预,

结果发现与模型组比较,中高剂量的中药组小鼠脾脏指数显著降低,且病理学损伤有效减轻。本研究结果显示中西药组脾脏指数低于羟氯喹组、中药组;中西药组颌下腺指数均高于模型组、中药组和羟氯喹组。提示中药益胃汤不同程度地改善了 NOD 老鼠脾脏指数和颌下腺指数,说明益胃汤对 NOD 小鼠颌下腺的病理改变及其免疫功能具有一定的调节作用。

SS 患者由于病变侵犯颌下腺,随着淋巴细胞浸润,腺体出现破坏,唾液分泌量下降,因而出现口干、口渴等症状,患者往往通过增加饮水量来缓解口干症状。本研究显示中西药组小鼠饮水量明显低于其他给药组;同时唾液分泌量高于羟氯喹组、中药组。钟琴等^[17]采用白芍总苷对 SS 模型小鼠进行干预治疗,结果显示与模型组比较,白芍总苷各组均能不同程度增加 SS 模型小鼠唾液流量,以缓解口干导致的饮水量增加。本实验亦显示随着用药时间的延长,中西药组 NOD 小鼠饮水量及唾液分泌量改善更加明显。且中药联合羟氯喹能明显改善颌下腺病理损害。

目前对于中药治疗 SS 的主要机制尚无统一观点。陆妍等^[18]采用半夏芩连汤对干燥综合征模型 NOD 小鼠进行干预,结果发现半夏芩连汤抑制 SS 外分泌腺神经毒性损伤的分子机制可能与其调控 Th17/IL-17 免疫炎性途径相关。吴国琳等^[19]采用养阴益气活血方对干燥综合征 NOD 小鼠进行干预,结果发现养阴益气活血方能降低 PSS NOD 小鼠血清和颌下腺 Th1、Th2 相关细胞因子的水平,下调血清和颌下腺 IFN- γ /IL-4 比值,提示养阴益气活血方可能通过调节 SS 小鼠 Th1/Th2 免疫平衡达到治疗效果。侯雷等^[20]等采用润燥灵对干燥综合征模型小鼠进行干预,结果发现润燥灵能够抑制 PSS 模型小鼠 TH17 和 TREGS 细胞的叉头样转录因子 3 (fork head box pro-teín3, FOXP3) mRNA 和视黄醇类核内受体 (retinoid-related orphan receptor gamma T, ROR γ T) mRNA 表达量,提示其作用机制可能与调节 Th17/Treg 细胞平衡作用相关。而本实验结果同时显示模型组 NOD 小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 水平均明显高于正常组,表明 SS 存在高水平的 Th1 和 Th2 型细胞因子分泌。在经用益胃汤治疗后,中西药组小鼠血清 TNF- α 、IL-1 β 明显低于羟氯喹组及中药组。提示益胃汤能降低 SS 血清细胞因子 TNF- α 、IL-1 β 的水平,调节 Th1/Th2 免疫平衡,从而达到治疗 SS 的目的,但其具体治疗机制仍需后期进一步深入研究。

利益冲突:本文无任何利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Maslińska M, Przygodzka M, Kwiatkowska B, et al. Sjögren's syndrome: still not fully understood disease [J]. *Rheumatol Int*, 2015, 35(2): 233–241.
- [2] Baldini C, Talarico R, Tzioufas AG, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a critical review [J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(1–2): 9–14.
- [3] Soyfoo MS, Konno A, Bolaky N, et al. Link between inflammation and aquaporin-5 distribution in submandibular gland in Sjögren's syndrome? [J]. *Oral Dis*, 2012, 18(6): 568–574.
- [4] Christianson SW, Shultz LD, Leiter EH. Adoptive transfer of diabetes into immunodeficient NOD-scid/scid mice. Relative contributions of CD4⁺ and CD8⁺ T-cells from diabetic versus prediabetic NOD. NON-Thy-1a donors [J]. *Diabetes*, 1993, 42(1): 44–55.
- [5] Young NA, Wu LC, Bruss M, et al. A chimeric human-mouse model of Sjögren's syndrome [J]. *Clin Immunol*, 2015, 156(1): 1–8.
- [6] 杨红艳, 李文倩, 冯建明, 等. 干燥综合征的中西医治疗新进展 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(5): 677–679.
- [7] 汪红仪, 许超, 李庆平, 等. 津血源颗粒对干燥综合征模型大鼠治疗作用的观察 [J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(6): 1469–1471.
- [8] 李娅. 中国原发性干燥综合征的现况调查及特征分析 [D]. 北京: 中国医学科学院北京协和医学院, 2013.
- [9] Koshy JM, John M, George P. Primary Sjögren syndrome [J]. *Natl Med J India*, 2014, 27(2): 120.
- [10] Rihl M, Ulbricht K, Schmidt RE, et al. Treatment of sicca symptoms with hydroxychloroquine in patients with Sjögren's syndrome [J]. *Rheumatology*, 2009, 48(7): 796–799.
- [11] Yavuz S, Asfuroğlu E, Bicakcigil M, et al. Hydroxychloroquine improves dry eye symptoms of patients with primary Sjögren's syndrome [J]. *Rheumatol Int*, 2011, 31(8): 1045–1049.
- [12] Wang SQ, Zhang LW, Wei P, et al. Is hydroxychloroquine effective in treating primary Sjögren's syndrome: a systematic review and Meta-analysis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2017, 18(1): 186.
- [13] 孙丽英, 吴晓丹. 中医学对干燥综合征病因病机的认识 [J]. *中医药学报*, 2008, 36(5): 5–7.
- [14] 吴志红. 益胃汤治疗原发性干燥综合征的临床观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2013, 35(10): 46–47.
- [15] 张涛. 中药麦冬中甾体皂苷类成分的研究 [D]. 北京: 军事医学科学院, 2009.
- [16] 田孟江, 涂志华, 胡瑞, 等. 养肺滋阴汤对干燥综合征小鼠模型干预作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 63–68.
- [17] 钟琴, 曹跃朋, 刘正奇, 等. 白芍总苷对干燥综合征模型小鼠饮水量和唾液量及 T 细胞亚群的影响 [J]. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(11): 39–41.
- [18] 陆妍, 陈祎, 王亚南, 等. 半夏芩连汤对干燥综合征模型 NOD 小鼠 Th17 / IL-17 免疫炎性途径的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2015, 35(5): 612–617.
- [19] 吴国琳, 普兴宏, 李天一, 等. 养阴益气活血方对干燥综合征 NOD 小鼠血清及颌下腺 Th1/Th2 免疫平衡的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12): 1653–1657.
- [20] 侯雷, 曾苹, 和秀丽, 等. 润燥灵对干燥综合征模型小鼠 Th17/Treg 细胞的影响 [J]. *中药药理与临床*, 2017, 33(2): 158–162.

(收稿: 2017–12–11 在线: 2019–09–02)

责任编辑: 汤 静