

雷公藤治疗强直性脊柱炎的研究现状

戴小良 郑 聪 高 旭 张 利 刘 柳

强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis, AS)是一种慢性进行性疾病,主要侵犯骶髂关节、脊柱骨突、脊柱旁软组织及外周关节,并可伴发关节外表现。严重者可发生脊柱畸形和关节强直。强直性脊柱炎归属于中医学“龟背风”、“竹节风”、“骨痹”、“肾痹”、“腰痹”等范畴。雷公藤为卫矛科一年生藤本植物,又名断肠草、黄藤根、南蛇藤等,它作为传统医学中一种常用中草药,具有活血化瘀、清热解毒、消肿散结、杀虫止血等功效。现代药理及临床研究证实,雷公藤具有抗炎、抗肿瘤、免疫调节及抗生育等作用^[1]。现将近 10 年雷公藤治疗 AS 的研究作一综述。

1 雷公藤对 AS 相关因素影响的基础研究

1.1 雷公藤对免疫系统的影响 (1)雷公藤对 T 细胞的影响为抑制激活 T 细胞双信号系统,抑制 T 细胞活化、增殖与分化、对 $\gamma\delta$ T 细胞的作用^[2~5]; (2)雷公藤对 B 细胞有直接和间接抑制作用,直接抑制作用药物浓度需 10 倍于抑制 T 细胞增殖浓度时才出现^[6]; (3)杨帆等^[7]认为雷公藤多苷可以抑制脂多糖激活巨噬细胞分泌促炎症性细胞因子的活性,通过上调 TNF- α 、IL-6 的水平来抑制炎症反应。何为等^[8]发现雷公藤内酯酮能显著抑制小鼠腹腔巨噬细胞分泌一氧化氮及 TNF- α ,起到抗炎和抗损伤作用。

1.2 雷公藤对细胞因子和炎症介质的影响 雷公藤主要药理成分均可抑制多种细胞因子的合成,并可在转录水平影响细胞因子的表达^[9]。雷公藤甲素可抑制人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)分泌 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 、前列腺素 E₂(prostaglandin E₂, PGE₂)和人外周血淋巴细胞分泌 IL-2、IL-4;雷公藤甲素在体内能降低 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6 在 CIA 小鼠关节、血清和脾脏中的含量;在抑制 CIA 大鼠关节滑液中 TNF- α 含量的同时,增加 IL-10,并抑制关节滑膜中核因子 κ B 的表达与活性^[10,11]。雷公藤内酯醇能有效降低 CIA 大鼠外周血清、关节腔中 IL-6、IL-10、TNF- α 含量,及

调节 CIA 大鼠外周血中 $\gamma\delta$ T 细胞内 IL-10、TNF- α 的表达^[5,12]。雷公藤提取物可显著降低炎症部位环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)蛋白表达,抑制炎症部位 PGE₂ 产生,还可显著抑制脂氧化酶(lipoxygenase, LOX),从而抑制白三烯产生^[13]。急性前葡萄膜炎或虹膜睫状体炎是 AS 最常见的关节外表现,黄庆山等^[14]研究发现急性前葡萄膜炎患者存在 IL-2 和 TNF- α 异常改变,雷公藤多甙片对急性前葡萄膜炎患者 IL-2 和 TNF- α 有明显抑制。赵绵松等^[15]研究显示在 AS 早期滑膜组织转化生长因子(TGF- β_1)蛋白表达在不同的滑膜组织区域与 RA 差异有统计学意义,关节镜下滑膜增生程度与滑膜衬里层 TGF- β_1 呈正相关,推测在 AS 早期滑膜组织 TGF- β_1 在促炎作用的同时发挥促纤维细胞增生以及细胞外基质合成的作用,这可能成为 AS 晚期骨化强直现象明显于 RA 的原因之一。AS 早期 TGF- β_1 的高表达是否在关节的局部发挥了保护作用,从而使 AS 外周关节炎的整体预后优于 RA。蒋毅等^[16]研究发现雷公藤可以显著减少 IL-1 β 诱导后气道上皮细胞 TGF- β_1 的蛋白表达,并且随雷公藤作用浓度的增加, TGF- β_1 的蛋白表达呈浓度依赖性减少;雷公藤显著减少炎症因子损伤后气道上皮细胞 TGF- β_1 的表达,因此对抗 TGF- β_1 的过度表达对上皮增殖的抑制作用,可促进上皮正常修复,所以认为雷公藤对气道上皮具有保护作用。

1.3 对信号传导的影响 NF- κ B/RANKL(receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, RANKL)信号转导通路对炎性骨丢失过程起着重要的调节作用。在该信号通路的活化过程中, RANKL 可与破骨细胞膜上的 NF- κ B 受体活化因子(RANK)结合、激活细胞内 NF- κ B 活化,进而导致破骨细胞分化和炎性骨吸收^[17]。已证实 TNF- α 是强有力的 NF- κ B 激活剂,可上调 RANKL 而抑制护骨素(osteoprotegerin, OPG)表达^[18]。赵伟等^[19]研究证实 AS 组滑膜组织中 OPG 表达水平明显高于健康对照组,而 RA、OA 滑膜组织中未见 OPG 表达,说明 OPG 的高水平表达是滑膜组织对炎症反应/关节破坏所特有的表现, OPG 的局部表达是维持 AS 关节骨代谢稳定的重要因素,这可能是大多数 AS 患者外周关节受累预后好于 RA 的原因之一; AS 患者组滑膜软骨交界

作者单位:中国人民解放军第 181 医院风湿科(广西桂林 541002)

通讯作者:郑 聪, Tel:13087733866, E-mail:202962@qq.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.12.1527

区中 OPG 表达量显著减少可能是导致关节骨质破坏的重要原因,提示关节局部应用 OPG 治疗有可能改善受累关节的骨质破坏状况。赵伟等^[20]又研究证实 AS 患者受累外周关节滑膜组织中存在与 RA 相似的高水平 RANKL 表达,并且这种高水平表达与 AS 患者外周关节的骨质破坏程度相关,进一步提示 AS 患者 RANKL 的高水平表达刺激了滑膜组织中破骨细胞前体细胞向成熟破骨细胞的分化,从而引起破骨细胞数量和活性的上调,最终导致了 AS 患者外周关节的骨质破坏的发生^[21]。罗波等^[22]研究发现在关节炎起病初期给予雷公藤多苷片可以降低佐剂性关节炎(AA)大鼠关节炎病程高峰期 RANKL 的水平,进而减缓关节骨侵蚀,但尚不能使其恢复至正常水平,抑制关节中 RANKL 表达为雷公藤多苷抑制 RA 关节骨侵蚀的机制之一。同时发现雷公藤多苷片对 OPG 的表达有抑制作用,可能是雷公藤多苷通过抑制 TNF- α 等促进 OPG 表达的炎症因子所致,初步推断其抑制关节损伤的机制与影响 OPG 表达无关。

1.4 对基因及相关因子表达的影响 王伟等^[23]研究发现骨桥蛋白(osteopontin, OPN)基因第 7 外显子存在基因多态性现象,与强直性脊柱炎发病存在一定相关性。李兴锐等^[24]研究发现 SLE、RA 和 AS 患者的 OPN 血浆水平均高于正常对照组,SLE 患者的 OPN 血浆水平高于 RA 和 AS 患者,RA 和 AS 患者间的 OPN 血浆水平无统计学意义。因此认为,OPN 作为一种与炎症过程有关的促炎症细胞因子,在自身免疫性疾病的发病过程中可能起一定作用,在 AS 的作用机制可能与 RA 相似。常栋等^[25]研究发现经过雷公藤多苷治疗后的 II 型胶原诱导的关节炎(collagen II-induced arthritis, CIA)大鼠,其外周血清中骨桥蛋白的含量、滑膜及软骨中骨桥蛋白及其受体 $\alpha\nu\beta 3$ 的表达水平都显著降低,大鼠的 AI 评分明显下降,滑膜增生和软骨的破坏都明显减轻,说明雷公藤多苷对 CIA 的治疗可能直接或间接下调骨桥蛋白和(或) $\alpha\nu\beta 3$ 的表达水平发挥作用。

2 雷公藤治疗 AS 的临床研究 刘晓玲等^[26]用二藤通痹合剂(由南蛇藤和鸡血藤等组成)治疗 AS,亦有雷公藤煎剂或药酒治疗 AS 者^[27,28]。陈林因等^[29]观察雷公藤合独活寄生汤对 AS 影响。丁育民^[30]则以雷公藤多甙治疗 AS 等等,均取得了较好的疗效,选择的临床观察指标多数如:晨僵持续时间、腰部疼痛程度:10 cm 可视模拟测试表(VAS)、Schober 试验(10 cm 法)、指地距离、枕墙距离、扩胸运动等;实验室指标如:红细胞沉降率(erythrocyte

sedimentation rate, ESR),血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP),骨盆 X 线片等。刑芳等^[31]将雷公藤煎剂与甲氨蝶呤联合柳氮磺吡啶对比治疗 AS,发现二者具有相同的治疗效果,但甲氨蝶呤联合柳氮磺吡啶毒副作用较单服雷公藤大。袁作武等^[32]将幼年型 AS 辨证分型为湿热痹阻型、热毒炽盛型、肾阴虚内热型、肾虚瘀阻型,采用幼脊 I~IV 号方联合雷公藤片治疗,总有效率 98.28%,对关节疼痛,外周关节肿胀、功能障碍指数治疗前后均值具有非常显著的意义,并且血色素值增高,血小板和血沉值均下降。研究结果显示雷公藤片合中药辨证治疗幼年 AS 临床疗效明显,副作用少,是治疗幼年型 AS 的一种有效方法。袁作武^[33]以雷公藤酒合壮筋活血片治疗 AS 取得明显疗效,副作用少,是治疗 AS 的一种有效方法。纪伟等^[34]以雷公藤多甙片治疗 AS45 例与柳氮磺胺吡啶肠溶片治疗 AS20 例作对照,发现雷公藤多甙片治疗 AS 在短期内疗效优于柳氮磺胺吡啶肠溶片,且在短期内应用安全性较好。

综上所述,雷公藤对 AS 相关因素影响主要表现在免疫系统、细胞因子、炎症介质、信号传导、基因及相关因子表达等方面临床研究方面,而上述作用比较分散在类风湿关节炎、系统性红斑狼疮的研究当中,具体以 AS 为研究对象进行上述研究的报道十分少见。中医临床方面每个医家依其经验、体会、认识的不同而仅局限于临床疗效的观察,少见辨证分型论治。基础研究雷公藤已较深入,尤其是对雷公藤的单体研究已达到细胞分子水平,在类风湿及红斑狼疮肾炎等领域的研究也较多,但在 AS 的研究,不论是基础研究还是临床研究都较少,尤其是相关免疫和细胞因子、炎症介质在强直性脊柱炎的研究少之又少。

参 考 文 献

- [1] 马伟光,张滔,张超,等.有毒药物雷公藤的研究及展望[J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(9): 117-120.
- [2] 高小平,李伯刚,周建,等.雷公藤内酯醇体外抗肿瘤作用和诱导细胞凋亡的研究[J]. 天然产物研究与开发, 2000, 12(1): 18-20.
- [3] 王胜军,姚堃,谢芳艺,等.雷公藤多甙和白细胞介素-10 对人树突状细胞表面人类白细胞抗原-DR 和 CD80 表达及白细胞介素-12 p40 转录和分泌的影响[J]. 南京医科大学学报, 2001, 21(1): 1-5.
- [4] 俞瑜,曾耀英,刘良,等.雷公藤甲素对小鼠淋巴细胞体外活化的抑制作用[J]. 中药材, 2005, 28(6): 499-502.
- [5] 曾克勤,胡永红,张明敏,等.雷公藤甲素对 CIA 大鼠 $\gamma\delta T$ 细胞胞内细胞因子表达的影响[J]. 北京中医药大

- 学报, 2004, 27(5): 39-41.
- [6] 朱学军, 刘志红, 刘栋, 等. 雷公藤内酯醇对人的树突状细胞体外发育及免疫学功能的影响[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 2001, 10(3): 217-222.
- [7] 杨帆, 刘开俊, 曾叶, 等. 雷公藤多苷对内毒素激活小鼠腹腔巨噬细胞分泌促炎症细胞因子的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2006, 22(11): 1021-1024.
- [8] 何为, 潘建青, 曾叶, 等. 雷公藤内酯醇对小鼠腹腔巨噬细胞 NO 和 TNF- α 的影响[J]. 华中科技大学学报(医学版), 2005, 34(2): 153-155.
- [9] 汪元, 刘健. 雷公藤治疗类风湿关节炎的神经内分泌免疫学研究进展[J]. 安徽中医学院学报, 2009, 28(5): 83-85.
- [10] Chen BJ. Triptolide, a novel immunosuppressive and anti-inflammatory agent purified from a Chinese herb *Tripterygium wilfordii* Hook F[J]. Leuk Lymphoma, 2001, 42(3): 253-265.
- [11] 傅建斌, 梁遂兴, 任利群, 等. 雷公藤多甙对类风湿关节炎患者血浆 TNF- α 水平影响的研究[J]. 中医正骨, 2001, 13(9): 13-14.
- [12] 涂胜豪, 盛冬云, 胡永红, 等. 雷公藤内酯醇对胶原诱导性关节炎大鼠外周血清和关节腔中细胞因子水平的干预[J]. 中国临床康复, 2006, 10(39): 183-185.
- [13] 姚航平, 邵雪婷, 孙文估, 等. FK506 增强雷公藤内酯醇对滑膜成纤维细胞 cox-2 和 inos 表达的抑制作用[J]. 生物化学生物物理学报, 2003, 35(3): 277-282.
- [14] 黄庆山, 张兆来, 刘玉明. 雷公藤多甙对急性前葡萄膜炎患者血清 IL-2 及 TNF- α 水平的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 432-434.
- [15] 赵绵松, 黄烽, 赵伟, 等. 强直性脊柱炎早期滑膜组织骨化相关因子机制探讨[J]. 中华风湿病学杂志, 2006, 10(3): 158-161.
- [16] 蒋毅, 杜永成, 刘立新, 等. 雷公藤多甙下调 IL-1 β 诱导的呼吸道上皮细胞 TGF- β_1 的表达[J]. 山西医科大学学报, 2006, 37(1): 25-28.
- [17] 朱剑, 黄烽. 炎症与强直性脊柱炎的结构损伤[J]. 中华内科学杂志, 2011, 50(2): 95-98.
- [18] Kutuk O, Basaga H. Aspirin inhibits TNF- α and IL-1-induced NF- κ B activation and sensitizes HeLa cells to apoptosis[J]. Cytokine, 2004, 25(5): 229-237.
- [19] 赵伟, 黄烽. 护骨素在强直性脊柱炎外周关节骨质破坏病理机制中的作用[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(6): 329-333.
- [20] 赵伟, 黄烽. 细胞核因子 κ B 受体活化因子配基在强直性脊柱炎的表达及意义[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(6): 482-485.
- [21] 赵伟, 黄烽. 破骨细胞在强直性脊柱炎滑膜组织中的分化及其在外周关节骨质破坏病理机制中的作用[J]. 解放军医学杂志, 2005, 30(11): 981-984.
- [22] 罗波, 胡永红, 张明敏, 等. 雷公藤多苷对佐剂性关节炎模型大鼠关节中核因子 κ B 受体激活剂配基表达的影响[J]. 医药导报, 2006, 25(5): 395-397.
- [23] 王伟, 丁磊, 黄坤, 等. 骨桥蛋白第 7 外显子基因多态性与强直性脊柱炎遗传易感性相关性研究[J]. 中外医学研究, 2012, 10(21): 5-7.
- [24] 李兴锐, 徐建华, 周小妹. 骨桥蛋白在风湿免疫性疾病患者血浆中的表达及意义[J]. 山东医药, 2007, 47(20): 16-17.
- [25] 常栋, 涂胜豪, 杨宏伟, 等. 雷公藤多苷对胶原诱导性关节炎大鼠骨桥蛋白及其受体 α v β 3 表达的影响[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(12): 839-842.
- [26] 刘晓玲, 陈纪藩, 邓健, 等. 二藤通痹合剂治疗强直性脊柱炎 125 例疗效观察[J]. 中医药学刊, 2005, 23(8): 1543.
- [27] 邢芳, 林威远, 许雄伟, 等. 雷公藤煎剂与甲氨蝶呤联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 中国医药, 2006, 1(2): 75-76.
- [28] 姚万仓, 年宏芳. 雷公藤药酒治疗强直性脊柱炎 145 例分析[J]. 中国药物与临床, 2004, 4(1): 72-73.
- [29] 陈林因, 郭郡浩. 雷公藤合独活寄生汤治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. 南京中医药大学学报, 1998, 14(5): 274-275.
- [30] 丁育民. 雷公藤多甙治疗强直性脊柱炎的临床观察[J]. 甘肃中医学院学报, 1998, 15(1): 21-22.
- [31] 邢芳, 林威远, 许雄伟, 等. 雷公藤煎剂与甲氨蝶呤联合柳氮磺吡啶治疗强直性脊柱炎的疗效观察[J]. 中国医药, 2006, 1(2): 75-76.
- [32] 袁作武, 钟明. 雷公藤片合中药辨证治疗幼年型强直性脊柱炎临床研究[J]. 颈腰痛杂志, 2008, 29(1): 39-41.
- [33] 袁作武. 雷公藤酒合活血壮筋片治疗强直性脊柱炎 120 例[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(3): 68-69.
- [34] 纪伟, 宋亚楠, 李红刚, 等. 雷公藤多甙片治疗强直性脊柱炎 45 例疗效观察[J]. 山东医药, 2011, 57(47): 76-77.

(收稿:2013-05-05 修回:2014-09-21)