

温阳化浊通络方对系统性硬化病患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡的影响

卞 华¹ 袁 敏¹ 郜中明² 毕晓东³ 韩 立¹ 胡久略¹ 毛秉豫¹

摘要 目的 观察温阳化浊通络方对系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)阳气亏虚、浊邪阻络证患者外周血辅助性 T 细胞 17(T helper 17 cells, Th17)/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)及其细胞因子 IL-17、IL-10 水平的影响。**方法** 将 82 例 SSc 患者按随机数字表分为西医组(对照组)和中西医结合组(治疗组),每组各 41 例。两组均予甲氨蝶呤片、泼尼松片口服治疗,治疗组加温阳化浊通络方口服,两组均连续治疗 6 个月。另选择 70 名健康志愿者作为健康对照组(健康组)。采用流式细胞术检测外周血 Th17 和 Treg 细胞数量,采取双抗体夹心 ELISA 法检测血清 IL-17、IL-10、血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、Ⅲ型前胶原氨基端原肽(aminoterminal propeptide of type Ⅲ procollagen, PⅢNP)、I 型胶原羧基交联末肽(cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, I CTP)水平,采用 Pearson 相关分析观察 Th17/Treg 与 vWF、PⅢNP、I CTP 水平及皮肤积分、疾病活动指数相关性。**结果** SSc 患者外周血 Th17 比例、Th17/Treg 及血清 IL-17 含量高于健康组,而 Treg 比例及血清 IL-10 含量低于健康组,差异均有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后 Th17 比例、Th17/Treg、IL-17 含量、vWF 及 PⅢNP 水平均较治疗前降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), Treg 比例、IL-10 含量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组 I CTP 水平较治疗前升高($P < 0.05$)。除 Th17 比例外,治疗组各指标水平改善优于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。SSc 患者治疗前后 Th17/Treg 与 vWF、PⅢNP 水平及皮肤积分、疾病活动指数呈正相关性($P < 0.01$),与 I CTP 水平无明显相关性($P > 0.05$)。**结论** 温阳化浊通络方能够通过调节 SSc 患者外周血 Th17/Treg 细胞失衡、降低 vWF 和 PⅢNP 水平、升高 I CTP 水平而发挥治疗作用。

关键词 系统性硬化病;温阳化浊通络方;辅助性 T 细胞 17;调节性 T 细胞

Effect of Wenyang Huazhuo Tongluo Recipe on Peripheral Blood Th17/Treg Cell Balance in Systemic Sclerosis Patients BIAN Hua¹, YUAN Min², GAO Zhong-ming², BI Xiao-dong³, HAN Li¹, HU Jiu-lue¹, and MAO Bing-yu¹ 1 Medical School, Nanyang Institute of Technology, Henan (473004); 2 Department of Rheumatism, First Affiliated Hospital, Nanyang Institute of Technology, Henan (473003); 3 Department of Dermatology, Nanyang First People's Hospital, Henan (473002)

ABSTRACT Objective To observe the effect of Wenyang Huazhuo Tongluo Recipe (WYHZTLR) on the proportion of T helper 17 cells (Th17)/regulatory T cells (Treg), and serum levels of IL-17 and IL-10 in peripheral blood of systemic sclerosis (SSc) patients with yang qi insufficiency and turbidity induced collaterals blockage syndrome (YQITCBS). **Methods** Totally 82 SSc patients were randomly assigned to the Western medicine group (as the control group) and the integrated Chinese and Western medicine group (as the treatment group), 41 cases in each group. All patients took methotrexate (MTX) tablet and prednisone tablet. Patients in the treatment group additionally took WYHZTLR. The treatment course for all was six consecutive months. Besides, another 70 healthy volunteers were recruited as a healthy control group (as the healthy group). Percentages of Th17 and Treg in peripheral blood were de-

基金项目:河南省科学技术厅计划项目(No. 122300410223);河南省中医内科学重点学科支撑项目(No. 2012-186)

作者单位:1.南阳理工学院张仲景国医学院(河南 473004);2.南阳理工学院附属第一医院风湿科(河南 473003);3.河南省南阳市第一人民医院皮肤科(河南 473002)

通讯作者:卞 华, Tel: 0377-62071311, E-mail: biancrown@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.08.0975

ected by flow cytometry. Serum levels of IL-17, IL-10, von Willebrand factor (vWF), aminoterminal propeptide of type III procollagen (PⅢNP), and cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (I CTP) were measured by double antibody sandwich ELISA. The correlations between Th17/Treg and levels of vWF, PⅢNP, I CTP, skin score, and disease activity index were observed by *Pearson* correlation analysis. Results The percentage of Th17 in peripheral blood, ratios of Th17/Treg, and the serum level of IL-17 were significantly higher, but the percentage of Treg and the serum level of IL-10 were significantly lower in SSc patients, when compared with those of the healthy group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with the same group before treatment, the percentage of Th17, ratios of Th17/Treg, and levels of IL-17, vWF, and PⅢNP all decreased in the two groups after treatment ($P < 0.05$, $P < 0.01$), but the percentage of Treg and the IL-10 level increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Meanwhile, the level of I CTP was higher in the treatment group after treatment ($P < 0.05$). The improvement of all indices except the percentage of Th17 was more obvious in the treatment group than in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The ratio of Th17/Treg was positively correlated with levels of vWF, PⅢNP, skin score, and disease activity index before and after treatment respectively ($P < 0.01$), but with no obvious correlation with the level of I CTP ($P > 0.05$). Conclusion WYHZTLR could achieve its therapeutic effect on SSc patients by regulating Th17/Treg imbalance, lowering levels of vWF and PⅢNP, and elevating the level of I CTP.

KEYWORDS systemic sclerosis; Wenyang Huazhuo Tongluo Recipe; T helper 17 cell; regulatory T cell

系统性硬化病(systemic sclerosis, SSc)是一种以皮肤增厚和纤维化及内脏器官(包括心、肺、肾和消化道等)受累为特征的自身免疫性疾病。目前认为,免疫学异常、血管病变、结缔组织代谢异常以及三者间的相互影响是 SSc 的主要机制,其中免疫系统,特别是细胞介导的免疫反应在 SSc 的发病中起着主导作用,是 SSc 血管病变和纤维化过程中的一个关键因素^[1]。研究显示 SSc 患者 Th17 细胞应答增强,而 Treg 细胞免疫抑制下降,存在明显的 Th17/Treg 细胞失衡现象^[2]。本课题组通过长期临床实践,根据肺脾肾——皮毛相关等中医学理论,创立以补肺健脾益肾、化浊通络为基本法则,以温阳化浊通络方为基本方治疗本病的理论体系。本研究观察了温阳化浊通络方对 SSc 阳气亏虚、浊邪阻络证患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡的调节作用,报道如下。

资料与方法

1 诊断标准及中医辨证分型标准 SSc 诊断标准参照 1980 年美国风湿病学会制定的 SSc 分类标准^[3],具备下列主要指标或 2~3 项次要指标。主要指标:近端皮肤硬化:手指及掌指(跖趾)关节近端皮肤增厚、紧绷、肿胀。类似病变可累及整个肢体、面部、颈部及躯干。次要指标:(1)指端硬化;(2)指端凹陷性瘢痕或指垫变薄;(3)双侧肺底纤维化。中医阳气亏虚、浊邪阻络证辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(第二辑)》相关标准^[4]。

2 纳入、排除及剔除标准 纳入标准:符合诊断及辨证分型标准;病程 ≤ 2 年;年龄 18~60 岁;患者签署知情同意书。排除标准:晚期患者,皮肤严重萎缩、硬化;合并心、肺、肾、造血系统等严重疾病;合并其他风湿病;妊娠或哺乳期;精神病。剔除标准:受试者未完成全疗程的观察,造成资料不全。

3 一般资料 本研究经伦理委员会批准。选择 82 例 2012 年 1 月—2013 年 12 月就诊于南阳理工学院附属第一医院风湿科、南阳市第一人民医院皮肤科住院及门诊 SSc 患者,采用随机数字表法分为两组,西医组(对照组)41 例,男 7 例,女 34 例;年龄 20~60 岁,平均(40 $\pm$ 8)岁;病程 1~24 个月,平均(14 $\pm$ 9)个月。中西医结合组(治疗组)41 例,男 8 例,女 33 例;年龄 22~60 岁,平均(39 $\pm$ 10)岁;病程 2~24 个月,平均(13 $\pm$ 10)个月。另选择本院同期健康体检者 70 名作为健康对照组(健康组),其中男 12 名,女 58 名,年龄(41 $\pm$ 11)岁。各组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4 治疗方法 对照组及治疗组均予西药治疗:甲氨蝶呤片(2.5 mg/片,上海信谊药厂有限公司,批号:36131109)10 mg 口服,每周 1 次,每周增加 2.5 mg,直至靶剂量 15 mg/周;醋酸泼尼松片(5 mg/片,浙江仙琚制药股份有限公司,批号:110810)30 mg 口服,隔日 1 次,每 4 周减 2.5 mg,直至隔日 5 mg。治疗组加用温阳化浊通络方煎剂(由黄芪 30 g、党参 15 g、山药 12 g、桂枝 9 g、淫羊

藿 12 g、积雪草 15 g、白芥子 9 g、丝瓜络 12 g、槲果藤 12 g、熟地 12 g 组成,由医院药剂科制备,提取至 300 mL/剂),每日 1 剂,分早、晚 2 次口服。两组均治疗 6 个月。每月患者门诊随访 1 次。

5 观察指标及方法

5.1 Th17 细胞和 Treg 细胞检测 采集 SSc 患者治疗前后和健康组静脉血 5 mL, Ficoll 密度梯度离心法分离外周单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC), 用 RPMI-1640 培养液调整细胞浓度至 2×10^6 /mL。

5.1.1 外周血 Th17 细胞检测 取 PBMC 置于 24 孔板中,加入 50 μ g/L 佛波酯, 1 μ mol/L 离子霉素, 750 μ g/L 莫能霉素,混匀后于 37 $^{\circ}$ C、5% CO₂ 条件下培养 5 h。2 000 r/min 离心 10 min,弃上清, PBS 洗 2 次。加入异硫氰酸荧光素(FITC)标记的 CD4 单克隆抗体(美国 BD Pharmingen 公司), 4 $^{\circ}$ C 避光孵育 20 min;按 Fixation/Permeabilization 试剂盒说明进行透膜/固定 30 min;加入藻红蛋白标记的 IL-17 单克隆抗体(美国 eBioscience 公司),对照管加入同型对照抗体,室温避光反应 30 min,染色, PBS 重悬细胞上流式细胞仪检测。

5.1.2 外周血 Treg 细胞检测 方法与 Th17 细胞检测基本相同,但无需佛波酯、离子霉素及莫能霉素培养,首先进行细胞膜 FITC-CD4、别藻蓝蛋白-CD25 单克隆抗体双标记(美国 eBioscience 公司),透膜/固定后,进行藻红蛋白-Foxp3 单克隆抗体(美国 eBioscience 公司)胞内染色,对照管加入同型对照抗体,室温避光反应 30 min。

5.1.3 流式细胞仪分析检测 以 CD4⁺ 细胞设门,配置各荧光通道间的补偿,采用 CellQuest 软件分析 Th17 细胞和 Treg 细胞分别占 CD4⁺ T 细胞的比例。

5.2 血清 IL-10、IL-17、人血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)、Ⅲ型前胶原氨基末端原肽(aminoterminal propeptide of type Ⅲ procollagen, PⅢNP)和 I 型胶原羧基交联末端肽(cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen, I CTP)的含量检测 采集 SSc 患者治疗前

后及健康组肱静脉血 5 mL, 1 000 r/min 离心 15 min,吸取上层血清,置 -80 $^{\circ}$ C 冰箱保存待测。按试剂盒说明书步骤,采用双抗体夹心 ELISA 法检测 IL-10、IL-17、vWF、PⅢNP 和 I CTP 含量。

5.3 皮肤积分和疾病活动指数 采用改良的 Rodnan 皮肤厚度积分方法(modified Rodnan skin score, MRSS)评价皮肤积分^[5],参考文献[6]方法评估疾病活动指数。

5.4 Th17/Treg 与 vWF、PⅢNP、I CTP 水平及皮肤积分、疾病活动指数相关性分析 采用 Pearson 相关分析 Th17/Treg 与 vWF、PⅢNP、I CTP 水平及皮肤积分、疾病活动指数相关性。

5.5 不良反应观察 检测血、尿常规,肝、肾功能,心电图有无异常。

6 统计学方法 采用 SPSS 16.0 统计软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布组内比较采用配对 *t* 检验,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,非正态分布用非参数秩和检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 随访情况 两组共 78 例患者完成随访,4 例患者不能坚持服药未能完成随访,其中对照组 3 例,治疗组 1 例。

2 健康组和 SSc 患者外周血 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、IL-17 含量及 IL-10 含量比较(表 1)与健康组比较,SSc 患者外周血 Th17 比例升高,Treg 比例降低,Th17/Treg 升高(*P* < 0.01),IL-17 含量升高,IL-10 含量降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

3 两组患者治疗前后外周血 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、IL-17 含量及 IL-10 含量比较(表 2)两组患者治疗前 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、IL-17 含量及 IL-10 含量比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。与本组治疗前比较,两组治疗后 Th17 比例、Th17/Treg、IL-17 含量降低,Treg 比例、IL-10 含量升高(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。与对照组治疗后比较,治疗组 Treg 比例、IL-10 含量升高,Th17/Treg、IL-17 含量降低(*P* < 0.05, *P* < 0.01)。

表 1 健康组和 SSc 患者外周血 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、IL-17 含量及 IL-10 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Th17 (%)	Treg (%)	Th17/Treg	IL-17 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
健康	70	1.13 $\pm$ 0.28	3.5 $\pm$ 0.4	0.29 $\pm$ 0.14	1.9 $\pm$ 0.6	29 $\pm$ 6
SSc	82	1.62 $\pm$ 0.27**	1.9 $\pm$ 0.4**	0.86 $\pm$ 0.26**	3.2 $\pm$ 0.6**	19 $\pm$ 7*

注:与健康组比较,**P* < 0.05,***P* < 0.01

表 2 两组患者治疗前后外周血 Th17 比例、Treg 比例、Th17/Treg、IL-17 含量及 IL-10 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Th17 (%)	Treg (%)	Th17/Treg	IL-17 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)
对照	38	治疗前	1.63 ± 0.26	1.89 ± 0.41	0.85 ± 0.32	3.2 ± 0.6	19 ± 7
		治疗后	1.45 ± 0.44 *	2.20 ± 0.21 **	0.65 ± 0.20 *	2.9 ± 0.7 *	22 ± 9 *
治疗	40	治疗前	1.60 ± 0.29	1.80 ± 0.38	0.87 ± 0.25	3.2 ± 0.5	19 ± 6
		治疗后	1.36 ± 0.24 **	3.07 ± 0.53 **△△	0.44 ± 0.11 **△	2.5 ± 0.6 **△	27 ± 9 **△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

4 两组患者治疗前后外周血 vWF、PⅢNP 及 I CTP 水平比较(表 3) 与本组治疗前比较,两组治疗后 vWF 和 PⅢNP 水平降低($P < 0.05$, $P < 0.01$),治疗组 I CTP 水平升高($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较,治疗组 vWF、PⅢNP 降低, I CTP 升高($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

表 3 两组患者治疗前后外周血 vWF、PⅢNP 及 I CTP 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	vWF (U/mL)	PⅢNP (μg/L)	I CTP (μg/L)
对照	38	治疗前	24 ± 9	6.8 ± 2.2	4.5 ± 1.7
		治疗后	19 ± 7 *	6.3 ± 1.2 *	4.7 ± 1.4
治疗	40	治疗前	25 ± 8	6.8 ± 2.1	4.7 ± 1.9
		治疗后	13 ± 6 **△△	5.6 ± 1.0 **△	5.4 ± 1.0 *△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$,△△ $P < 0.01$

5 两组患者治疗前后皮肤积分、疾病活动指数比较(表 4) 与本组治疗前比较,两组治疗后皮肤积分、疾病活动指数降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);与对照组治疗后比较,治疗组皮肤积分、疾病活动指数降低($P < 0.05$)。

表 4 两组患者治疗前后皮肤积分、疾病活动指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	皮肤积分(分)	疾病活动指数
对照	38	治疗前	22 ± 9	4.8 ± 1.2
		治疗后	17 ± 7 *	4.0 ± 1.2 *
治疗	40	治疗前	22 ± 9	4.7 ± 1.4
		治疗后	12 ± 6 **△	3.4 ± 0.9 **△

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;与对照组同期比较,△ $P < 0.05$

6 Th17 /Treg 与 vWF、PⅢNP、I CTP 水平及皮肤积分、疾病活动指数相关性分析 SSc 患者治疗前 Th17 /Treg 与 vWF、PⅢNP 水平、皮肤积分、疾病活动指数均呈正相关($r = 0.632$, $r = 0.563$, $r = 0.506$, $r = 0.478$, $P < 0.01$),与 I CTP 水平无相关性($r = 0.126$, $P > 0.05$);SSc 患者治疗后 Th17 /Treg 与 vWF、PⅢNP 水平及皮肤积分、疾病活动指数也呈正相关($r = 0.539$, $r = 0.497$, $r = 0.471$,

$r = 0.439$, $P < 0.01$),与 I CTP 水平无相关性($r = 0.097$, $P > 0.05$)。

7 不良反应 对照组有 3 例出现呕心、呕吐,给予叶酸或胃复安处理后缓解,2 例出现焦虑、失眠,仍坚持服药完成治疗,有 3 例出现呼吸道感染和肝功能损害后退出研究。治疗组有 1 例出现药物过敏退出研究。其余患者未见明显不良反应,治疗后血、尿常规,肝、肾功能,心电图均未出现异常。

讨 论

Th17 细胞和 Treg 细胞是初始 CD4⁺ T 细胞分化而成的新亚群,已成为目前自身免疫性疾病的研究热点。2005 年 Harrington LE 等^[7]首次提出 Th17 细胞的概念,其主要分泌标志性细胞因子 IL-17 而介导炎症反应,在自身免疫疾病等的发生、发展和转归过程中发挥重要的作用。Treg 细胞是一群增殖能力低、具有免疫抑制作用的 CD4⁺ T 细胞,能控制免疫应答强度,避免自身免疫疾病的发生。IL-10 是 Treg 细胞的主要细胞因子,在 Treg 细胞的分化和功能行使中起着非常重要的作用,研究证实 Treg 细胞发挥免疫抑制作用主要是通过细胞间的直接接触和分泌 IL-10 等抑制性细胞因子而实现^[8]。介导免疫耐受的 Treg 细胞和介导炎症反应的 Th17 细胞在数量上此消彼长,在功能上相互拮抗,从而使机体的免疫功能保持相对稳态。反之,Th17/Treg 失衡是导致自身免疫性疾病的重要原因之一^[9]。

研究发现,Th17 细胞和 Treg 细胞在 SSc 的发病中均起着重要的作用,SSc 患者血清 Th17 比例升高,且与疾病活动性和严重程度密切相关,同时活动期 SSc 患者外周血 IL-17 含量高于稳定期 SSc 患者及健康人,IL-17 还能促进 SSc 患者皮肤成纤维细胞的增殖和 I、Ⅲ型胶原 mRNA 表达^[10,11]。Treg 细胞数量的减少及功能改变也与 SSc 的发病有关。Papp G 等^[12]发现 SSc 患者外周血 Treg 细胞的数量明显减少,同时 Treg 细胞对效应 T 细胞的抑制能力也明显降低。本研究结果显示,SSc 患者外周血 Th17 细胞数量、Th17/Treg 及 IL-17 水平高于健康人,而 Treg

细胞数量降低,表明 SSc 患者体内 Th17/Treg 细胞表达失衡,使免疫平衡转向免疫激活,这可能是 SSc 免疫发病机制中的重要环节,与上述文献报道一致。同时本研究发现 SSc 患者血清中 IL-10 水平降低,推测这可能会进一步引起 Treg 细胞数量减少及其免疫抑制作用降低,导致无法有效对抗 Th17 细胞的促炎作用。可见,明确 Th17/Treg 细胞失衡在 SSc 发生发展中的作用非常重要,对其进行调节将为 SSc 临床治疗提供新思路^[13]。

中医学无 SSc 病名,就其发病和临床表现而言,应属“皮痹”或“皮痹疽”等范畴。本研究基于肺脾肾——皮毛相关等中医理论,深入分析 SSc 病因病机特点:肺气虚弱,脾肾阳虚,腠理不密,卫外不固,外邪乘虚侵袭,浊邪阻络,闭塞不通,皮肤失养而发病。审因论治,以黄芪桂枝五物汤、补肺汤等为基础创制温阳化浊通络方^[14,15]。该方中黄芪补气益卫固表,党参补益脾肺之气,淫羊藿补肾壮阳,祛风除湿,故重用为君药;积雪草活血化瘀,白芥子温通经络,善散“皮里膜外”之痰,去除浊邪,俱为臣药;桂枝等辛温通络是属佐使之用。诸药相伍,通补并用、标本兼顾,具有补肺健脾益肾、化浊通络之效,共奏扶正祛邪之功。

前期研究表明,温阳化浊通络方能阻止 SSc 皮肤成纤维细胞周期由 G₁ 期进入 S 期,进而控制细胞分裂,抑制其增殖,减少胶原合成^[16,17]。本研究进一步观察了温阳化浊通络方对 SSc 患者外周血 Th17/Treg 细胞平衡的影响,发现 SSc 患者经温阳化浊通络方治疗后 Th17 比例、Th7/Treg 及 IL-17 含量降低,而 Treg 比例及 IL-10 含量升高,与治疗前比较差异均有统计学意义。上述结果提示,温阳化浊通络方可能通过抑制 Th17 和 IL-17 的表达,上调 Treg 及 IL-10 水平,干预 Th17/Treg 细胞失衡,具有良好的免疫抑制活性。

vWF 是血管病变的标记,PⅢNP 反映Ⅲ型胶原合成情况,I CTP 反映Ⅰ型胶原降解情况,是纤维化的标志,上述指标是目前 SSc 临床试验中专家共识的主要生物学标志物^[18]。本研究显示,SSc 患者治疗前后 Th17/Treg 与 vWF、PⅢNP 水平及皮肤积分、疾病活动指数呈正相关,该结果充分证实了 Th17/Treg 细胞平衡与皮肤积分、疾病活动性的关系。经温阳化浊通络方治疗后,SSc 患者血清 vWF、PⅢNP 含量明显降低,I CTP 水平升高,而皮肤积分、疾病活动指数也随之下降,提示温阳化浊通络方能减轻 SSc 患者的血管病变,调控胶原代谢,阻止纤维化,改善临床症状,这可能与其调节 SSc 患者 Th17/Treg 细胞平衡,抑制

自身免疫反应,减轻炎症有关。然而,本研究尚缺乏患者实体组织的免疫组化结果,还不能解释该方调节 Th17/Treg 细胞平衡的具体机制,在今后的研究中,将进一步完善。

参 考 文 献

- [1] Greenblatt MB, Aliprantis AO. The immune pathogenesis of scleroderma: context is everything [J]. *Curr Rheumatol Rep*, 2013, 15(1): 297–310.
- [2] Fenoglio D, Battaglia F, Parodi A, et al. Alteration of Th17 and Treg cell subpopulations co-exist in patients affected with systemic sclerosis [J]. *Clin Immunol*, 2011, 139(3): 249–257.
- [3] Subcommittee of Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma) [J]. *Arthritis Rheum*, 1980, 23(5): 581–590.
- [4] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则(第二辑)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1995: 196–198.
- [5] Valentini G, D'Angelo S, Della Rossa A, et al. European Scleroderma Study Group to define disease activity criteria for systemic sclerosis. IV: assessment of skin thickening by modified Rodnan skin score [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62(9): 904–905.
- [6] Valentini G, Silman AJ, Veale D. Assessment of disease activity [J]. *Clin Exp Rheumatol*, 2003, 21(Suppl 29): S39–S41.
- [7] Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, et al. Interleukin 17-producing CD4⁺ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(11): 1123–1132.
- [8] Sakaguchi S, Yamaguchi T, Nomura T, et al. Regulatory T cells and immune tolerance [J]. *Cell*, 2008, 133(5): 775–787.
- [9] Dang EV, Arbi J, Yang HY, et al. Control of T(H)17/T(reg) balance by hypoxia-inducible factor 1 [J]. *Cell*, 2011, 146(5): 772–784.
- [10] Yang X, Yang J, Xing X, et al. Increased frequency of Th17 cells in systemic sclerosis is related to disease activity and collagen overproduction [J]. *Arthritis Res Ther*, 2014, 16(1): R4.
- [11] Nakashima T, Jinnin M, Yamane K, et al. Impaired IL-17 signaling pathway contributes to the increased collagen expression in scleroderma fibroblasts [J].

- J Immunol, 2012, 188(8): 3573-3583.
- [12] Papp G, Horvath IF, Barath S, et al. Altered T-cell and regulatory cell repertoire in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis [J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40(3): 205-210.
- [13] Baraut J, Grigore EI, Jean-Louis F, et al. Peripheral blood regulatory T cells in patients with diffuse systemic sclerosis (SSc) before and after autologous hematopoietic SCT: a pilot study [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49(3): 349-354.
- [14] 卞华, 吕芹. 温阳化浊通络方治疗早期系统性硬化病临床观察 [J]. 四川中医, 2009, 27(6): 66-67.
- [15] 卞华, 吕芹, 韩立, 等. 温阳化浊通络方对系统性硬化症模型小鼠 TGF- β_1 /Smad 信号通路的影响 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 327-331.
- [16] 卞华, 范永升, 楼兰花, 等. 温阳化浊通络方对系统性硬皮病成纤维细胞周期和增殖的影响 [J]. 中药材, 2009, 32(6): 936-939.
- [17] 吕芹, 卞华, 陈志国, 等. 温阳化浊通络方含药血清对硬皮病成纤维细胞胶原分泌和 TGF- β 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(16): 184-187.
- [18] Chung L, Denton CP, Distler O, et al. Clinical trial design in scleroderma: where are we and where do we go next [J]. Clin Exp Rheumatol, 2012, 30(2 Suppl 71): S97-S102.

(收稿: 2014-10-15 修回: 2015-04-20)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯 灿
唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王宁生	王 伟	王 阶	王拥军(上海)	王拥军(北京)		
王昌恩	王学美	王硕仁	王 舒	车镇涛	卞兆祥	方邦江	尹光耀	邓跃毅	叶文才	史载祥
白彦萍	吕志平	吕维柏	朱元杰	朱 兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘 平	刘 良
刘建平	刘建勋	刘保延	刘鲁明	齐清会	阮新民	孙汉董	孙 燕	苏 励	杨任民	杨宇飞
杨秀伟	李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李顺成	李 恩
李 涛	李焕荣	连 方	吴大嵘	吴万垠	吴泰相	吴根诚	吴 烈	时毓民	邱 峰	张大钊
张永贤	张永祥	张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	张敏建	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕
范吉平	范维琥	林志彬	林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	季 光	周 俊	周霭祥	郑国庆
赵一鸣	赵伟康	赵健雄	胡义扬	胡镜清	侯凡凡	饶向荣	洪传岳	顾振纶	栗原 博(日本)	
徐凤芹	徐治鸿	徐 浩	殷惠军	郭 军	郭赛珊	唐旭东	凌昌全	黄光英	黄晓愚	黄 熙
黄璐琦	梅之南	曹小定	崔 红	麻 柔	梁晓春	梁繁荣	葛秦生	董竞成	董福慧	韩济生
谢竹藩	谢明村	谢 恬	蔡定芳	裴正学	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	Yung-chi CHENG(美国)		

Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)