

急性肺损伤 Th1/Th2 细胞因子平衡与中医药的调节作用

★ 邹晓 指导:宋康 (浙江中医药大学 杭州 310053)

关键词:急性肺损伤;Th1/Th2 细胞因子;中医药疗法

中图分类号:R 256.3 文献标识码:B

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种破坏性极大的急性肺损伤综合征。它是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)发展到后期的典型表现。机体炎症反应失控是急性肺损伤的本质,而促炎反应和抗炎反应失衡则是炎症反应失控的主要表现。T 辅助淋巴细胞 Th1/Th2 的功能能够反映机体促炎和抗炎反应的失衡情况:Th1 细胞以分泌干扰素- γ (IFN- γ)等促炎细胞因子为主, Th2 细胞以分泌白介素-4(IL-4)等抗炎细胞因子为主,两者的平衡实际上反映了促炎和抗炎的平衡。对于 ALI/ARDS 除了西医的支持对症治疗,中医学的作用也不容小视,越来越多的中药的加

入,使得 ALI/ARDS 的治疗更加有效,现将 ALI/ARDS 发病过程中 Th1/Th2 细胞因子平衡关系与中医药的调节作用作一综述。

1 Th1/Th2 细胞的特点

1.1 Th1/Th2 细胞分群 早在 1986 年 Mosmann 等^[1]发现小鼠 CD+ T 细胞按细胞因子产生的模式和生物功能可分为两种不同的亚群:Th1、Th2。其中分泌白细胞介素-2(IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)为特征的被称为 Th1 细胞,分泌 IL-4、IL-5 为特征的被称为 Th2 细胞。后来, Romagnani^[2]于 1991 年发现人类同样存在两个 T 细胞亚群。同年 Maggi^[3]等也发现,人 CD4+ T 细胞也有类似的亚群分型,不过在

入,使得 ALI/ARDS 的治疗更加有效,现将 ALI/ARDS 发病过程中 Th1/Th2 细胞因子平衡关系与中医药的调节作用作一综述。

参考文献

- [1]邵振鸿,王秀玲,郭三仁.乳酸菌素片治疗功能性消化不良疗效观察[J].人民军医,2006,49(6):323-324.
- [2]陈继红,罗和生,魏少忠,等.功能性消化不良症状严重程度的心理学因素[J].中华消化杂志,2001,21(9):436-437.
- [3]周秋涛,廖镇.依托必利与氟西汀联用治疗功能性消化不良的疗效观察[J].医学临床研究,2007,24(7):144-146.
- [4]王志刚,秦新裕,刘凤林,等.红霉素促动力作用易感性的实验研究[J].中华医学杂志,2003,6(3):46.
- [5]宋珍,胡建平.小剂量红霉素治疗功能性消化不良 50 例疗效观察[J].宁夏医学杂志,2004,26(10):664.
- [6]张薰.耳穴配合中医分型治疗功能性消化不良[J].中华现代中医学杂志,2006,2(3):31.
- [7]李文生,曹蓓,黎定玉.健脾理气汤治疗功能性消化不良 272 例[J].中国中西医结合消化杂志,2007,15(2):121-122.
- [8]余幼鸣,劳绍贤.复方丁香开胃贴治疗功能性消化不良疗效观察

[J].中国中西医结合消化杂志,2004,12(4):230-231.

- [9]田冰,赵小敏,赵可成.中西医结合治疗功能性消化不良 42 例疗效观察[J].新中医,2004,36(5):55-56.
- [10]潘义斌,张保荣.中西医结合治疗顽固性功能性消化不良的临床研究[J].中华中医药学刊,2005,23(8):1536-1538.
- [11]唐胜修,徐祖豪,唐萍,等.针刺治疗功能性消化不良(FD)的临床效果[J].四川中医,2006,24(4):101-102.
- [12]周信文,刘新华,朱梁,等.推拿治疗功能性消化不良 B 超胃排空检测前后的观察[J].浙江中医学院学报,2002,26(4):59-61.
- [13]王彦刚,姚树坤.低频脉冲加耳穴贴磁治疗功能性消化不良及其对胃电的影响[J].中国针灸,2007,4(4):245.
- [14]张国华,李岩.心理干预对功能性消化不良患者抑郁情绪的改善作用[J].中国临床康复,2006,10(26):160-161.
- [15]储浩然,马骏,孔红兵.针药并用治疗功能性消化不良的疗效观察[J].安徽中医学院学报,2004,23(3):25-26.
- [16]汤泓涵.中药结合胃起搏仪治疗功能性消化不良 64 例观察[J].中国现代医生,2007,21(9):25-26.

(收稿日期:2007-12-25)

程度上不如小鼠的典型。未致敏 CD4 + T 细胞在受到抗原刺激后,分化为 Th1 和 Th2 两个亚群。Th1 主要分泌 IL-2、IFN- γ 、TNF- β ,介导细胞免疫反应;Th2 主要分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13,介导体液免疫反应。这两种细胞亚群之间存在交互抑制作用,一旦 CD4 + T 细胞向某一亚群分化,它最终会向这一极端分化到底,即习惯上常说的 Th1/Th2 的漂移。我们把 Th1 及其细胞因子占优势的状态称为 Th1 状态,Th2 及其细胞因子占优势的状态称为 Th2 状态。由于无明确的表面标志,目前区分 Th1 和 Th2 细胞仍根据产生的细胞因子和生物效应来确定。因此,可将 IL-4 活性作为 Th2 功能指标,IFN- γ 活性作为 Th1 功能指标。

1.2 Th1/Th2 细胞功能 Th1 细胞活化 Tc、NK 细胞和巨噬细胞,主要促进细胞免疫。Th2 细胞主要参与体液免疫。Th1 细胞为主的免疫应答与炎症及组织损伤有关,因为两种主要的 Th1 型细胞因子 TNF- α 及 IFN- γ 可激活 T 细胞、炎症细胞和内皮细胞以增强细胞介导的免疫应答引起的组织损伤。其功能亢进,将导致炎症慢性迁延,器官特异性自身免疫疾病,急性排斥反应和接触性皮炎等的发病或免疫病理损伤。

Th2 细胞主要参与体液免疫。其中 IL-4 能诱导 B 细胞产生 IgE 类抗体,在 IgE 依赖的巨噬细胞介导的免疫反应中起重要作用。IL-5 是一种嗜酸性粒细胞激活因子,IL-4 及 IL-5 参与变态反应及抗寄生虫感染。Th2 细胞产生的细胞因子有抗炎作用。IL-4 及 IL-13 可拮抗 IFN- γ 的巨噬细胞激活作用;IL-10 可抑制巨噬细胞反应。因此,Th2 细胞的激活可抑制急性及慢性炎症。其功能亢进,将导致特异性过敏反应,参与高 IgE 综合征和嗜酸性粒细胞增多症。这提示 Th2 细胞因子的生理作用不仅仅是效应分子,而更重要的是免疫调节分子。研究显示 T 细胞在体外被激活时,Th1 参与的细胞免疫反应常发生在早期,Th2 细胞随着免疫应答的发展而增多。

在感染症、自身免疫病、过敏症、排斥反应中以及人类免疫缺陷病毒 HIV 感染和肿瘤恶化过程中,均伴有 Th1 和 Th2 细胞平衡偏离。大凡 Th1 占优势者感染局限,预后良好;凡 Th2 占优势者,感染扩散,预后不良^[4]。

2 内毒素性肺损伤时 Th1/Th2 细胞因子的平衡变化

新近研究证实 IL-1 β 与 TNF- α 是前炎症细胞因子,为炎症反应启动物质。它们在细菌和嗜肺军团菌(LPS)侵入机体激活了吞噬细胞后被释放,然后再一起激活内皮细胞及其他炎症细胞,启动趋化因子的合成,产生炎症细胞滚动效应,促成白细胞粘附与跨内皮移行于血管外至炎症部位,进一步导致组织的炎症损伤。

蒋氏等^[5]研究发现:ALI 组小鼠脾细胞中 IFN- γ 、IL-4 与对照组比较,ALI 时 BLAB/C 小鼠脾细胞中 IFN- γ 下降了近 60%,而 IL-4 升高了 3 倍多。这种变化说明 ALI 时 Th1 向 Th2 漂移。冯氏^[6]等在对内毒素导致肺损伤大鼠研究中证实了 LPS 致伤后能出现 Th1 向 Th2 的漂移现象,而 Th1/Th2 漂移的方向及程度在一定程度上左右着急性炎症反应发展的速度与转归。Th1 占优势时感染局限,预后良好;Th2 占优势时感染扩散,预后不良。王氏^[7]等对内毒素休克性肺损伤大鼠中观察到:LPS 进入大鼠体内后 6 小时,外周血单个核细胞培养上清液中 Th1 类细胞因子 IFN- γ 水平升高,而 Th2 类细胞因子(IL-4)水平差异无显著性,其比值 IFN- γ /IL-4 明显升高;病理切片证实大鼠发生 ALI。这说明内毒素休克性肺损伤时存在 Th1/Th2 类细胞因子水平失衡。张氏^[8]等也证明 LPS 休克肺损伤时,体内存在 Th1/Th2 类细胞因子水平失衡。

3 急性肺损伤的中医药研究

中医无急性肺损伤的概念,近代对急性肺损伤的认识来自高热、惊厥、谵语、神昏、结胸、腑实、阴脱、阳脱、气脱等外感病导致的危重症候,认为肺失宣降是 ALI 发生的病理基础,痰热瘀闭是 ALI 发展的病机,肺不主气是 ALI 转危之病理关键,系全身感染致邪毒内归于肺,而肺之功能失常则气机升降出入失调,又致病理产物内聚,机体炎症反应加重,病变由肺而累及全身多脏器^[9]。中药对急性肺损伤的治疗集中在通里攻下、清热解毒、活血化痰、回阳救逆四法。实验证明,白藜芦醇、黄芩、赤芍、刺五加、丹参、肉苁蓉、虎杖晶、血必净、参附注射液、生脉注射液、麻杏石甘汤等对 ALI/ARDS 都有干预作用,各种药物通过不同的作用机制对 ALI/ARDS 模型起到干预、预防和治疗作用。例如赤芍对内毒素性 ALI 的防治作用可能与抑制肺组织 iNOS 异常高表达和增加 eNOS 表达有关^[10];黄芪注射液能抑制 PMN 的粘附功能,减少血清中 TNF- α 、IL-6 的生成,减轻肺损伤^[11];参附注射液可能通过减少肺组

织 NF- κ B 的激活,进而减少 NF- κ B 的产生而起到保护作用^[12]等。

4 ALI 时中药干预 Th1/Th2 平衡的研究现状

目前,大部分的动物实验证实:ALI/ARDS 时存在 IFN- γ 的减少及 IL-4 的明显升高,提示机体以抗炎反应为主,存在 Th1 向 Th2 漂移。有文献指出:注射内毒素早 IFN- γ 急剧升高达高峰,随后逐渐下降,而抗炎因子 IL-4 达高峰,这可能与 ALI 的病程有关。药物通过干预 Th1/Th2 平衡来恢复促炎/抗炎平衡,就需要当机体以 Th1 为主时抑制促炎反应,降低 IFN- γ 水平;以 Th2 为主时以抗炎反应,降低 IL-4,升高 IFN- γ 水平,促进淋巴细胞增殖,增强免疫功能。

4.1 抑制炎症因子 在多器官功能障碍综合征(MODS)的临床研究中,曹氏等^[13]发现大承气汤能使治疗组患者血浆内毒素水平显著降低,并下调抗炎介质 IL-4、IL-10 的产生,认为大承气汤结合西医治疗能够调节患者的免疫功能,改善 MODS 病情和患者预后。在内毒素性 ALI 的动物实验中,蒋氏等^[14]发现地塞米松、雷公藤多甙作用后 IFN- γ 及 IL-4 均有下降,提示两药对促炎与抗炎反应均有抑制作用,但地塞米松对促炎反应抑制较强,雷公藤多甙对抗炎反应抑制较强,由此推测,促炎反应占优势时应用地塞米松较合适,而抗炎反应占优势时应用雷公藤多甙较合适。

4.2 促进抗炎反应 张氏^[15]等在中药虎杖的提取物白藜芦醇苷(polydatin,PD)对内毒素休克肺损伤大鼠研究结果显示:体内实验中,PD 能促使 IL-4 水平显著升高,使失衡的 IFN- γ /IL-4 比值接近正常对照组,减轻肺损伤。

4.3 促进细胞免疫 谢氏^[16]在对某些汉方研究中发现,小柴胡汤能使 IFN- γ 分泌占优势,从而使 Th1/Th2 平衡中 Th2 占优势转变为 Th1 占优势。而长期服用补中益气汤也可以通过影响机体 Th1/Th2 来削减 Th2 的优势。刘氏^[17]等通过实验证明黄芪有诱导 IFN- γ 功能,提示黄芪的“补气扶正”作用与增强和调节机体免疫功能,提高机体抗病能力,维持机体内环境平衡密切相关。

5 展望

虽然 ALI/ARDS 在诊断、治疗上都较从前有了很大的进展,但是我们仍然无法从根本上完全攻克本病,目前关于 ALI 时存在 Th1/Th2 失衡,大多停

留在动物实验阶段,临床少有报道。同时,关于促炎和抗炎的时机,无论是动物实验还是临床都缺乏研究。而中药在急性肺损伤的治疗中复方制剂临床应用较多而且有效,单药治疗临床报道少见。而在基础研究中,以单味中药为多。加大开发复方制剂的基础和临床研究非常重要。剂型落后也是长期阻碍中药发展的关键。如何更有效地把中西医结合起来共同治疗疾病,是我们长期而艰巨的任务。

参考文献

- [1] Mosmann TR, Chewinssre H, Bond MW, et al. Two types of murine T helper cell clone: definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins[J]. J Immunol, 1986, 136(4): 2348.
- [2] Romagnani S. Human Th1 and Th2 subsets; doubt no more[J]. J Immunol Today, 1991, 12(8): 256.
- [3] Maggi E, Biswas P, Del Prete G, et al. Accumulation of Th-2-like helper T cells in The conjunctive of patients with vernal conjunctivitis[J]. J Immunol, 1991, 146(4): 1169-1174.
- [4] 李富荣. Th1/Th2 检测及其临床意义[J]. 医学综述, 2001, 7(12): 714-715.
- [5] 蒋雄斌, 邱海波. 急性肺损伤时 Th1/Th2 平衡变化及意义探讨[J]. 江苏大学学报(医学版), 2003, 13(3): 202-204.
- [6] 冯英凯, 徐剑斌. 内毒素肺损伤大鼠 Th1/Th2 细胞漂移的变化及其作用[J]. 实用医学杂志, 2004, 20(5): 485-488.
- [7] 王兴勇, 张明静. Th1/Th2 类细胞因子失衡和一氧化氮合酶在内毒素休克性肺损伤中的作用机制[J]. 中国急救医学, 2004, 24(4): 269-270.
- [8] 张明静. 内毒素休克性肺损伤与 IFN- γ /IL-4 失衡[J]. 重庆医科大学学报, 2004, 29(1): 15-17.
- [9] 丁慧芬. 中医肺与急性肺损伤的发病关系初探[J]. 辽宁中医杂志, 2004, 31(10): 823-824.
- [10] 陈畅. 赤芍对大鼠内毒素性急性肺损伤时肺 iNOS 和 eNOS 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2005, 26(1): 35-38.
- [11] 解珂. 黄芪对急性肺损伤鼠中性粒细胞粘附功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2006, 22(5): 375-377.
- [12] 艾宇航, 彭莹, 张丽娜. 参附注射液对内毒素所致肺损伤的保护作用[J]. 中国急救医学, 2006, 26(4): 285-286.
- [13] 曹书华, 王今达. 大承气汤在多器官功能障碍综合征治疗过程中的免疫调节作用[J]. 中华创伤杂志, 2004, 20(12): 720-723.
- [14] 蒋雄斌, 邱海波. 雷公藤多甙对实验性急性肺损伤的防治作用及机理探讨[J]. 江苏医药杂志, 2002, 28(9): 674-676.
- [15] 张明静. 白藜芦醇苷对内毒素休克肺损伤大鼠 Th1/Th2 失衡的干预作用[J]. 儿科药杂志, 2003, 9(3): 1-3.
- [16] 谢峰伟. 汉方药影响 Th1/Th2 平衡的疗效研究[J]. 国外医学中医中药分册, 2002, 24(6): 335-337.
- [17] 刘建华. 内毒素血症时小鼠 Th1、Th2 细胞的变化以及黄芪的免疫调节作用[J]. 中华儿科杂志, 2003, 41(8): 613-614.

(收稿日期: 2007-09-25)