

# 中医药治疗溃疡性结肠炎实验研究近况

★ 林才志 白德臣 李桂贤 (广西中医学院 南宁 530022)

关键词:溃疡性结肠炎;T淋巴细胞;免疫;综述

中图分类号:R 259.746.2 文献标识码:A

近年来科技工作者运用各种方法对溃疡性结肠炎(UC)的发生、治疗进行了较多研究,兹就中医药对UC实验研究进展综述如下:

## 1 UC的发病机制及动物模型

UC是一种病因学不明的肠道非特异性炎症性疾病,近年来,认为肠粘膜免疫紊乱在UC的发病机制中占有重要的地位。项利娟<sup>[1]</sup>等认为白介素(IL)一族构成细胞网络在UC的炎症反应、免疫调节中起到十分重要的作用,近年来国内外推崇生物学治疗,随着对细胞因子IL一族在UC中的生物学研究不断深入,IL受体拮抗剂、抗IL单克隆抗体、人类重组IL的研究都有一定的成效,将对UC的治疗有所突破。蒋益<sup>[2]</sup>等认为UC的发病机制与T淋巴细胞免疫应答过度有关,细胞毒T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)主要在已激活的T细胞上表达,通过与CD<sub>28</sub>的竞争与B<sub>7</sub>结合,抑制T淋巴细胞激活,维持免疫系统内环境的稳定,CTLA-4基因多态性与一些自身免疫性疾病相关。他对54例无血缘关系的湖北汉族UC患者以及140例正常对照组,采用序列特异性引物PCR方法检测CTLA-4外显子4的3'非转录区。包含AT重复序列的特异性等位基因,扩增产物用12%非变性聚丙烯酰胺、凝胶电泳、硝酸银染色。结果发现CTLA-4基因有18种等位基因,与正常对照组比较,122 bp等位基因在UC中显著增高(7.4% vs 0.3%,  $P = 0.0002/PC = sig$ )结果显示CTLA-4基因微卫星多态性与溃疡性结肠炎显著相关。祁虹、马红<sup>[3]</sup>等对42例UC患者用间接免疫荧光法及单项免疫扩散法分别对外周血T淋巴细胞亚群和免疫球蛋白进行了检测,并对其中8例重症患者皮质激素治疗前后的上述两项指标进行对比观察,结果表明:活动期UC患者CD<sub>3</sub>无明显变化,CD<sub>8</sub>阳性细胞比例增加,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>比值下降,免疫球蛋白IgG含量明显增高,IgM则无明显变化,皮质激素治疗病情缓解后,CD<sub>3</sub>明显增加,

CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>无明显变化,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>比值有所升高,免疫球蛋白IgG、IgA含量明显下降,故此UC的发病与机体的免疫功能密切相关。李桂芝、温方红<sup>[4]</sup>等认为T淋巴细胞是免疫反应中抗原递呈的核心环节,已确定的两个主要亚群即CD<sub>4</sub>(辅助/诱导性T细胞,Th/Ti)和CD<sub>8</sub>(抑制性/细胞毒性T细胞,Ts/Tc)其中Th与Ts细胞是免疫调节的枢纽,控制着免疫应答的强度,CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub>比值是反应T淋巴细胞功能状态的重要指标,当机体受到异己抗原攻击时,T细胞亚群中某一亚群功能增强,另一亚群功能减弱,引起亚群间比例紊乱,免疫调节异常,从而造成肠粘膜组织损伤。T淋巴细胞在宿主防御与免疫监测反应中有重要作用,Perez<sup>[5]</sup>等研究UC患者外周循环血T淋巴细胞的表型与功能状态,发现UC患者T细胞亚群百分比与对照组无差异。王巧民<sup>[6]</sup>等对36例UC患者与20例正常血对照组的外周T淋巴细胞亚群检测,结果36例UC患者外周血CD<sub>3</sub>、CD<sub>4</sub>、CD<sub>8</sub>细胞水平较正常组显著下降( $P < 0.01$ ),而不同病变范围、不同病程UC患者外周血T淋巴细胞亚群水平变化与机体免疫功能无明显差异( $P > 0.05$ ),Neurath<sup>[7]</sup>也认为CD<sub>4</sub>T淋巴细胞有助于肠道炎症启动和维持。

当前UC的动物造模大概可分为三类:化学刺激法造模,如角叉菜胶模型、二硝基氯苯(DNC)模型等;免疫学方法造模,如免疫复合物/福乐马林模型,同种异体或异种异体结肠粘膜组织致敏模型;中医证的模型,如肝郁脾虚证模型、脾虚证模型。上述模型均使组织病理学改变,是确定实验UC模型成立与否的关键。其临床表现与人类UC相似而且病理特征方面能够反映UC疾病的特点,使得我们对UC病因、发病机制及治疗手段从不同角度进行研究<sup>[8]</sup>。

## 2 中医药对UC的作用机理研究

中医药对实验模型进行了广泛的研究,陈治

水<sup>[9]</sup>等用健脾灵(黄芪、党参、白芍、乌梅、儿茶、白术、甘草等)治疗 UC 进行了药理研究,对用免疫法致实验性 UC 大鼠血清抗大肠抗体和 IgG 的滴度有明显降低作用,并能增加实验大鼠胸腺、脾脏等免疫器官的重量。高亚菲<sup>[10]</sup>等用溃结灵(朱砂、田七、白及等)对豚鼠冰乙酸模型进行治疗观察,显示该药有调节 IL-2-IFN-NKC 免疫网络作用。顾立刚<sup>[11]</sup>等观察肝郁虚证 UC 大鼠下丘脑单胺类激素,如 NE、DA5-HT,结肠粘膜组织的 No 含量及 MPo 活性均比单纯醋酸造模组显著升高,应用疏肝健脾方(柴胡、桂枝、干姜、炒黄芩、黄连、党参、黄芪、陈皮、防风、炒白术、白芍、枳实等)治疗后上述指标改善明显。黄永年<sup>[12]</sup>对鼠大肠杆菌造模大鼠进行治疗,使模型鼠免疫复合物下降,淋巴细胞转化率回升。施征<sup>[13]</sup>等采用免疫方法制备大鼠 UC 动物模型,采用不同针灸疗法,结果显示隔药灸与针刺疗法均能有效调节 UC 大鼠的体液免疫功能。

从对 T 淋巴细胞的影响方面探讨中医药治疗对 UC 的作用机制方面取得了一定的成果,如步瑞兰<sup>[14]</sup>等用秦艽椿皮汤(秦艽、苍术、泽泻、当归、升麻、黄柏、椿皮、槟榔)等对大鼠淋巴细胞增殖的实验,结果显示:该方有抑制大鼠淋巴细胞增殖作用,这种作用与中药浓度成正比关系。李薇等<sup>[15]</sup>的研究提示:白头翁汤对大鼠血清 IL-2 有一定影响,而 IL-2 是 T 细胞和 NK 细胞产生的糖蛋白,能诱导 T 淋巴细胞的增殖和分化,促进 B 细胞的增殖与抗体合成<sup>[16]</sup>,IL-2 水平下降可削弱 UC 结肠粘膜局部防御功能,从而导致病原体侵入,发生炎症、溃疡和加重病情<sup>[17]</sup>,实验表明白头翁汤能使降低了的 IL-2 恢复正常。朱莹<sup>[18]</sup>等研究表明埋线治疗 UC,通过羊肠线(异性蛋白)对穴位的持续物理刺激作用及羊肠线的软化、液化、吸收的长时间良性刺激,可较好的改善临床症状,并能明显提高患者 CD<sub>4</sub> 细胞的活性,显著降低 SIL-2R 的水平,而且与临床症状改善成正相关,从而达到治疗目的且安全无毒副作用。吴焕淦<sup>[19]</sup>等对 151 例 UC 患者随机分成隔药灸 1 组(药饼配方为附子、肉桂、丹参、红花、木香、黄连),隔药灸 2 组(药饼配方为檀香、丁香、冰片、川椒),对照组口服 SASP,结果显示隔药灸 1 组近期治愈率 53.8%、总有效率 92.3%,隔药灸 2 组近期治愈率 50%、总有效率 89.3%,对照组近期治愈率 30%、总有效率 66.7%,其作用机理可能是通过抑制或消除肠上皮细胞 HLA-DR 抗原的表达,增强 CD<sub>8</sub><sup>+</sup> 细胞数与功能,调整 T 淋巴细胞亚群间的比例关系,而使结肠粘膜病变得以有效纠正。

### 3 结语

中医药治疗 UC 的方法有多种,且其疗效确切可靠,毒副作用较少,但也存在着一定的不足,如中医辨证分型没有统一的标准,且对治疗 UC 的中药药理研究尚处于初始阶段,至今尚没有完善的药理标准,这些都是今后所需解决的问题。近年也有学者从神经、内分泌、免疫的角度探讨,但尚未真正从这些角度得到可靠的治疗依据,故在今后的研究中有必要进行多系统、多方面、多层次、多靶点地研究,这些正是中医学作用的特点所在,因此,发挥中医药优势来研究治疗 UC 的前景非常广阔。

### 参考文献

- [1]项利娟,陈春晓.白介素与炎症性肠病的研究进展[J].浙江医学,2004,26(7):557
- [2]蒋益,夏冰.细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 基因多态性与炎症性肠病的相关性[J].中华内科杂志,2004,43(3):191
- [3]祁虹,马红.溃疡性结肠炎患者外周血 T 细胞亚群和免疫球蛋白分析[J].辽宁医学杂志,1997,11(2):85
- [4]李桂芝,温方红,李廷军.T 淋巴细胞亚群检测与溃疡性结肠炎[J].临床荟萃,2004,6(19):711
- [5]Perez-machado MA, Espinosa LM. Impaired Intestinal response of peripheral blood T cell in ulcerative colitis due to apoptosis[J]. Dig Dis Sci, 1999, 14(5):2 530
- [6]王巧民,翟志毒,雷勇.溃疡性结肠炎 T 淋巴细胞亚群检测及其意义[J].中华消化杂志,2004,22(6):366
- [7]Neurath MF. Immunotherapy of inflammatory bowel disease: Current concepts and future perspectives[J]. Arch Immunol Ther Exp (warsz), 2000, 48:81
- [8]张雪燕,韩涛.溃疡性结肠炎动物模型制作的研究进展[J].甘肃中医,2004,17(6):2
- [9]陈治水,聂志伟,孙旗立.健脾益气方健脾灵治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效药理[J].世界华人消化杂志,1999,7(11):960
- [10]高亚菲,鲍德虎,陈松盛,等.溃结灵胶囊对溃疡性结肠炎豚鼠模型 IL-2-IFN-NKC 免疫调节网络的影响[J].中国实验方剂杂志,1999,5(6):41
- [11]顾立刚,郭学志,王庆国.大鼠溃疡性结肠炎肝郁脾虚证模型的研究[J].北京中医药大学学报,1999,22(2):21
- [12]黄永年,张元德,邢玉馥.大鼠溃疡性结肠炎模型的建立与观察[J].中华病理学杂志,1995,(24):392
- [13]施征,吴焕淦,陈汉平,等.不同针灸疗法对大鼠实验性溃疡性结肠炎免疫功能的调整作用[J].针灸临床杂志,1996,12(12):23
- [14]步瑞兰.秦艽椿皮汤治疗溃疡性结肠炎机理的实验研究[J].中国中医药科技,1995,2(1):21
- [15]李薇.白头翁汤治疗大鼠溃疡性结肠炎的免疫机制探讨[J].甘肃中医,2004,17(6):38
- [16]陈德源.现代免疫学[M].上海:上海科学技术出版社,1995:56
- [17]陈恩,梁坚,周宇,等.溃疡性结肠炎病人血清 TNF- $\alpha$ 、IL-8 和 SIL-2R 含量的测定[J].上海免疫学杂志,1998,18(2):112
- [18]朱莹,袁伟建,姚红艳,等.穴位埋线对溃疡性结肠炎患者血清 IL-2 受体及 T 淋巴细胞亚群的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(1):58
- [19]吴焕淦,谭卫林,陈汉平,等.隔药灸治疗慢性溃疡性结肠炎的疗效与结肠粘膜免疫学研究[J].针灸杂志,1995,11(8):20

(收稿日期:2005-04-29)