

类风湿性关节炎两种不同证型与三种可溶性细胞因子受体之间关系的探讨*

胡祖光¹ 洪介民¹ 高敏² 李典鸿² 李庚华² 钮心怡² 李桂明²

邱河² 何世东³ 宁为民³ 何瑞洪³ 陈硕敏³ 郑志文³

内容提要 目的:探讨痹证中类风湿性关节炎(RA)的两种证型(寒湿阻络证和湿热阻络证)与3种可溶性细胞因子受体(sCKR),即可溶性白细胞介素2、6受体(sIL-2R、sIL-6R)、可溶性肿瘤坏死因子受体(sTNFR₁)之间的关系。方法:用ELISA法测定两证型患者血清中3种sCKR。结果:RA患者中3种sCKR均显著高于健康人,经治疗后均显著下降;寒湿阻络证sIL-2R显著高于湿热阻络证,而sTNFR₁显著低于湿热阻络证,sIL-6R则两证型患者未见明显差异。结论:RA寒湿阻络证患者可能以sIL-2R的显著升高和sTNFR₁的明显降低为特征,湿热阻络证患者可能以sTNFR₁的显著升高和sIL-2R的显著降低为主。

关键词 类风湿性关节炎 寒湿阻络证 湿热阻络证 可溶性细胞因子受体

Study on Relationship between Two Different Syndromes and Three Soluble Cytokine Receptors in Patients with Rheumatoid Arthritis Hu Zuguang, Hong Jiemin, Gao Min, et al *Guangdong Provincial Institute of TCM, Guangzhou (510095)*

Objective: To study the relationship between two different Syndromes (Cold-Damp Syndrome and Damp-Heat Syndrome) and three soluble cytokine receptors (sCKR, soluble interleukin-2 receptor, sIL-2R, soluble interleukin-6 receptor, sIL-6R, soluble tumor necrosis factor receptor 1, sTNFR₁) in rheumatoid arthritis (RA). **Methods:** The serum levels of three soluble receptors were measured by ELISA in patients with RA. **Results:** The serum levels of 3 sCKR were significantly elevated in RA patients compared to healthy controls and obviously lowered after treatment ($P < 0.01$). The level of sIL-2R was significantly higher in Cold-Damp Syndrome than that in Damp-Heat Syndrome ($P < 0.01$), but serum sTNFR₁ was significantly higher in Damp-Heat Syndrome than that in Cold-Damp Syndrome, there was no obvious difference between sIL-6R of two Syndromes. **Conclusion:** The high serum sIL-2R and low sTNFR₁ might be a criterion of Cold-Damp Syndrome, but the high sTNFR₁ and low sIL-2R might be a criterion of Damp-Heat Syndrome, these criteria reflected some states of different functions in immune system in patients with RA.

Key words rheumatoid arthritis, Cold-Damp Syndrome, Damp-Heat Syndrome, soluble interleukin-2 receptor, soluble interleukin-6 receptor, soluble tumor necrosis factor receptor 1

类风湿性关节炎(RA)属中医痹证范畴,迄今为止,病因不明,临床辨证分型较多,治疗十分棘手。从现代医学的观点来看,该病属自身免疫性疾病。随着研究的不断深入,发现它与细胞因子(CK)及细胞因子受体之间有着十分密切的关系。1995~1997年,我们以RA临床常见的寒湿阻络证和湿热阻络证为研究对象,观察了3种可溶性细胞因子受体(sCKR),即可溶

性白细胞介素2、6受体(sIL-2R、sIL-6R)、可溶性肿瘤坏死因子受体1(sTNFR₁)水平的变化,现将结果报告如下。

临床资料

64例RA患者的诊断均符合美国风湿病学会(ARA)1987年制定的标准⁽¹⁾,RA中医辨证分为寒湿阻络证(简称寒湿证),湿热阻络证(简称湿热证)⁽¹⁾。寒湿证患者33例,住院10例,门诊23例;男9例,女24例;年龄13~72岁,平均(49.61±4.09)岁;病程2个月~15年,平均4.76年。湿热证患者31例,住院

* 国家中医药管理局立项课题(No. 95024)

1. 广东省中医研究所(广州 510095);2. 广东省第二中医院;3. 广东省东莞市中医院

11 例, 门诊 20 例; 男 11 例, 女 20 例, 年龄 24~76 岁, 平均(46.16±13.13)岁; 病程 2 个月~11 年, 平均 4.5 年。病情分级(放射性分级)⁽¹⁾: 寒湿证 I 级 5 例, II 级 16 例, III 级 8 例, IV 级 4 例; 其中活动期 18 例, 非活动期 15 例。湿热证 I 级 8 例, II 级 9 例, III 级 11 例, IV 级 3 例; 其中活动期 12 例, 非活动期 19 例。关节功能分级⁽¹⁾: 寒湿证 I 级 12 例, II 级 14 例, III 级 4 例, IV 级 3 例; 湿热证 I 级 12 例, II 级 13 例, III 级 4 例, IV 级 2 例。健康人组 32 名, 男女各 16 名; 年龄 18~56 岁, 平均 32 岁, 为本院健康体检者。

方 法

1 治疗方法 两型患者均以本所研制的消风痛(每片由雷公藤提取物 18mg, 加何首乌、鸡血藤、甘草的提取物制成, 何首乌、鸡血藤、甘草的比例为 5:3:2)治疗为主, 每次 3~4 片, 每天 3 次口服, 2 个月为 1 个疗程。另加辨证中药方, 寒湿证用祛湿通络止痛为主的方药: 黄芪 25g 白术 15g 防风 10g 桂枝 15g 丹参 15g 威灵仙 15g 秦艽 15g 田七片 5g 延胡索 15g 老鹳草 25g。湿热证用清热利湿通络止痛为主的方药: 生地 30g 忍冬藤 20g 半枝莲 20g 地骨皮 15g 知母 15g 土茯苓 30g 络石藤 20g 黄柏 10g 制乳香 5g 制没药 5g, 每天 1 剂水煎服。寒湿证中有 4 例, 湿热证中有 3 例, 曾服用强的松者仍继续服用, 但逐步减量, 在减量过程中加用双氯灭痛。寒湿证患者(33 例)观察时间为(62.52±15.47)天; 湿热证患者(31 例)观察时间为(63.70±19.5)天。

2 观察指标及方法 3 种 sCKR、血沉(ESR)、C 反应蛋白(CRP)、类风湿因子(RF)等。每例患者治疗前后各抽血 1 次, 分离血清, -60℃ 保存备测。sIL-2R 试剂盒购自白求恩医科大学免疫教研室; sIL-6R、sTNFR₁ 试剂盒均购自深圳晶美生物工程有限公司, 上述均按试剂盒所述方法进行操作, ESR、CRP、RF 均用常规法检测。

3 统计学处理 组间显著性检验采用 *t* 检验。

结 果

1 疗效判断标准 参照《中药新药治疗痹病临床研究指导原则》⁽¹⁾ 以及《中西医结合治疗风湿类疾病》⁽²⁾ 中标准执行。

2 结果 寒湿证 33 例, 缓解 5 例, 显效 11 例, 好转 17 例。湿热证 31 例, 缓解 7 例, 显效 5 例, 好转 19 例。

3 RA 两种证型患者治疗前后血清 3 种 sCKR 测

定结果 见表 1。RA 患者中 3 种 sCKR 均显著高于健康人, 经治疗后较治疗前均显著下降, 其中寒湿证 sIL-2R 的水平(治疗前)显著高于湿热证, 而 sTNFR₁ 的水平治疗前后均分别低于湿热证。sIL-6R 治疗前后两证型均未见显著性差异。

表 1 两证型患者治疗前后血清 3 种 sCKR 水平测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sIL-2R (u/ml)	sIL-6R (μg/L)	sTNFR ₁ (μg/L)
健康人	32	299.15±66.03	58.78±17.33	1.52±0.45
寒湿	33	治前 960.07±543.48**	111.05±55.65**	2.03±1.12*
		治后 599.67±487.47**△	82.62±47.51*△	1.34±0.95△
湿热	31	治前 741.54±568.90**▲	117.71±62.34**	3.25±2.16**▲▲
		治后 435.98±409.15△	80.50±47.248*△	1.97±1.51△▲

注: 与健康人组比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01; 与本证型治前比较, △ *P* < 0.01; 与寒湿证同期比较, ▲ *P* < 0.05, ▲▲ *P* < 0.01

4 两证型患者治疗前后 ESR、CRP 测定结果 见表 2。ESR、CRP 治疗前两证型患者均显著高于健康人组, 治疗后均显著下降。RF 转阴率: 寒湿证为 51.61%, 湿热证为 44.4%。

表 2 两证型患者治疗前后 ESR、CRP 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ESR (mm/h)	CRP [▲] (mg/L)
健康人	32	8.37±5.72	4.12±1.88
寒湿	33	治疗前 57.57±28.23*	13.35±6.67*
		治疗后 37.51±33.01*△	8.86±3.34*△
湿热	30	治疗前 72.80±59.07*	15.65±9.90*
		治疗后 40.26±38.66*△	9.78±4.97*△

注: 与健康人组比较, * *P* < 0.01; 与本证型治疗前比较, △ *P* < 0.01; ▲CRP: 寒湿证治疗前后为 19 例, 湿热证治疗前后为 14 例

5 两证型活动期、非活动期患者治疗前后 3 种 sCKR 测定结果 见表 3。治疗后 sIL-2R、sIL-6R、sTNFR₁ 3 个指标两证型组均显著下降, 其中湿热证组无论是活动期还是非活动期 sTNFR₁ 的水平均高于寒湿证, sIL-2R 的水平在活动期两证型无差异, 在非活动期湿热证低于寒湿证, sIL-6R 在活动期寒湿证低于

表 3 两证型活动期、非活动期患者治疗前后 3 种 sCKR 测定结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	sIL-2R (u/ml)	sIL-6R (μg/L)	sTNFR ₁ (μg/L)
活寒湿	18	治前 1328.61±448.68	115.62±53.70	1.70±1.10
动期		治后 815.44±514.98△△	83.42±50.82△	1.01±0.84△
湿	12	治前 1353.11±402.48	148.89±70.77*	3.22±2.11**
热		治后 794.58±445.00△△	94.59±58.13△△	1.73±1.20*△△
非寒湿	15	治前 517.80±215.56▲▲	105.57±59.26	2.19±1.13
活动期		治后 252.43±190.17△△▲▲	81.66±40.97	1.67±1.01▲
湿	19	治前 355.28±183.31**▲▲	94.85±29.24▲	3.55±2.30*
热		治后 209.48±134.59△△▲▲	63.13±20.35*△△▲▲	2.19±1.65△

注: 与同期寒湿型比较, * *P* < 0.05, ** *P* < 0.01; 与同期同证型治疗前比较, △ *P* < 0.05, △△ *P* < 0.01; 与活动期同证型组同期比较, ▲ *P* < 0.05, ▲▲ *P* < 0.01

湿热证,而非活动期治疗前无显著差异,治疗后湿热证则明显低于寒湿证。

讨 论

本结果显示寒湿证 sIL-2R 的水平高于湿热证,而 sTNFR₁ 的水平均低于湿热证。据此我们认为:寒湿证与湿热证在细胞因子的表达与调控方面很可能是不同的。寒湿证可能以 sIL-2R 的显著升高, sTNFR₁ 的明显降低为特征,湿热证可能以 sTNFR₁ 的显著升高,以 sIL-2R 的显著降低为主(两证型之间相比较)。就 sIL-2R 的升高而言,可能与 IL-2 的刺激使大量的 T、B 淋巴细胞活化,产生 IL-2 过多,IL-2 又刺激多种细胞产生 TNF、IL-6 增多;TNF 又促进 IL-2、IL-6 的产生,IL-6 也可增加 IL-2 的产生和 IL-2R 的表达。在众多的细胞因子作用下,体内(尤其是类风湿患者)细胞因子之间的反应明显增强,使得调控细胞因子表达的负反馈作用加强,而导致 sIL-2R 的大量脱落,以求控制 IL-2 的活性有关,但其详细机制不明。又已知 TNF、TNFR、sTNFR 共同构成了一个复杂的生物系统。当 TNF 增加时,诱导 TNFR 脱落,使 sTNFR 增加, sTNFR 与膜 TNFR 竞争性地结合 TNF,使 TNF 与膜 TNFR 结合减少,从而降低 TNF 的活性;相反, TNF 减少, sTNFR 则稳定 TNF 的生物学活性;因此, sTNFR 是 TNF 的天然阻滞剂,对机体产生有利和损伤双重作用。总之,高浓度的 sTNFR 抑制 TNF 的活性,低浓度 sTNFR 则促进 TNF 的活性⁽³⁾,从本研究的结果来看,由于 sTNFR 的水平升高,抑制了 TNF 的活性,可减少 TNF 对 RA 患者的病理损伤。湿热证中的湿与热可以相互诱生、转化、共存的特性与 sTNFR 及 TNF 之间的关系有类似之处,这可能是 RA 湿热证迁延难愈——慢性化产生的病理基础。由于 sTNFR 不仅在湿热证中起作用,而且在 RA 各型中也起作用,故 RA 的慢性病理过程,也可能与此有关。sIL-6R 可与 IL-6 结合,还可与 gp130 结合,增强 IL-6 的刺激活性。本研究中 sIL-6R 水平的升高,可能与 IL-6 的产

生增多有关,但从两证型的比较来看,寒湿证与湿热证在活动期有差异,即寒湿证的水平较低可能与 IL-6 的产生减少有关,具体机理有待进一步探讨。

从治疗结果来看,治疗后 sIL-2R、sIL-6R、sTNFR₁ 均显著下降,同时症状也明显好转。这主要是消风痛中雷公藤提取物所起的作用,其产生作用的机制可能与雷公藤能抑制 T 细胞增殖反应,又可抑制 IL-2 以及 sIL-2R 的产生有关⁽⁴⁾。

综上所述两证型在细胞因子及受体的表达与调控方面可能有所不同,因而也决定了它们各自的病理变化基础也有所不同。我们的测定结果与国内外的结果是一致的^(5~7)。另外,我们认为上述 3 项指标对于从分子——基因水平来认识 RA,评价 RA 的活动性,预测其预后,评价药物的疗效都是有用的。

参 考 文 献

1. 中华人民共和国卫生部制定发布. 中药新药临床研究指导原则. 1993:210—214.
2. 王兆铭,郭晓庄,白人驹,等. 中西医结合治疗风湿类疾病. 天津:天津科学技术出版社,1989:551.
3. 陈淳媛,杨作成,连乃文,等. 肿瘤坏死因子系统的免疫网络机制及其在风湿热中的作用. 国外医学免疫学分册 1998;21(5):255.
4. 吴国福,朱立平,崔莲仙,等. 雷公藤总甙(T II)对 IL-2 和 sIL-2R 基因转录的影响. 中华微生物学和免疫学杂志 1993;13(4):193—197.
5. Crilly A, McInness IB, McDonald AG, et al. Interleukin-6 and soluble receptor levels in patients with rheumatoid arthritis treated with low dose oral methotrexate. J-Rheumatol 1995; Feb; 54(2):137—139.
6. Partsch G, Wagner E, Leeb BF, et al. Upregulation of cytokine receptors sTNFR₅₅, sTNFR₇₅ and sIL-2R in psoriatic arthritis synovial fluid. J-Rheumatol 1998; Jan; 25(1):105—110.
7. 闵伟琪,施桂英. 骨关节炎患者血清和滑液可溶性肿瘤坏死因子受体的测定. 中华风湿病学杂志 1998;2(2):118.

(收稿:1999-03-12 修回:1999-09-22)

征 订 启 事

《河南中医》是河南省中医权威刊物,栏目众多,内容丰富,编排规范,印刷精美。从明年开始,将改为国际流行开本,以崭新的面貌出现在广大读者面前。常设栏目有:张仲景学术思想探讨、经方实验录、历代名医及其著作、中原医林名人、专题笔谈、医林散论、实验综述、方药纵横、方技囊秘、杏林苗圃等。每期 72 页,定价 4.50 元,全年 6 期共计 27.00 元。欢迎订阅。地址:郑州市金水路 1 号。邮政编码 450003。电话:0371—5962973,5962977。