

中药泻火养阴散对 Graves' 病患者 Th₁/Th₂ 细胞因子平衡的影响

徐寒松^{1*}, 孔德明¹, 向慧²

(1. 贵阳中医学院第二附属医院内分泌科, 贵阳 550003; 2. 贵州省人民医院, 贵阳 550001)

[摘要] 目的: 观察中药泻火养阴散对 Graves' 病(GD)患者外周血 Th₁/Th₂ 细胞因子平衡的影响。方法: 50 例初发 GD 患者随机分为 2 组: 单用他巴唑治疗组 25 例(A 组), 泻火养阴散联用他巴唑治疗组 25 例(B 组); 另设正常对照组 20 例(C 组)。采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)检测 GD 患者治疗前后及正常人外周血 γ 干扰素(IFN- γ)和白介素-4(IL-4)水平。以 IFN- γ /IL-4 作为反映 Th₁/Th₂ 细胞因子的指标。结果: 初发 GD 患者与正常组比较, 血清 IFN- γ , IL-4 水平及 IFN- γ /IL-4 均显著升高($P < 0.01$); 治疗后 GD 患者与治疗前比较, 血清 IFN- γ 水平降低($P < 0.01$), 血清 IL-4 水平降低($P < 0.05$); IFN- γ /IL-4 比值降低($P < 0.01$); 与 A 组治疗后比较, B 组治疗后血清中 IFN- γ 水平(7.87 ± 1.62) vs (8.96 ± 1.87) ng · L⁻¹ 及 IFN- γ /IL-4 更低, 差异有显著性意义($P < 0.01$)。结论: 中药泻火养阴散可使 Graves' 病患者血清中 IFN- γ 水平(1.53 ± 0.11) vs (1.61 ± 0.18) ng · L⁻¹ 降低, IFN- γ /IL-4 比值降低, 通过调节 Th₁ 和 Th₂ 类细胞因子的表达来调整 Th₁/Th₂ 平衡, 改善 GD 患者的免疫失衡状态。

[关键词] 泻火养阴散; Graves' 病; IFN- γ ; IL-4; Th₁/Th₂ 细胞

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0231-03

Effects of Xiehuo Yangyin Powder on Balance of Th₁/Th₂ Cytokines in Patients with Graves' Disease

XU Han-song^{1*}, KONG De-ming¹, XIANG Hui²

(Department of Endocrinology, The Second Affiliated Hospital of Guiyang College
of Traditional Chinese Medicine, Guiyang 550003, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Xiehuo Yangyin powder on balance of peripheral blood Th₁/Th₂ cytokines in Graves' disease(GD). **Method:** Fifty first diagnosed cases of GD were randomly divided into two groups, group A treated with methimazole and group B treated with methimazole combined with Xiehuo Yangyin powder. Besides, a normal group(group C) was set up for control. The peripheral blood IFN- γ and IL-4 in all the groups were detected by the ELISA once before and after the treatment. **Result:** The serum IFN- γ , IL-4 levels and the IFN- γ /IL-4 ratios of first diagnosed GD patients were significantly higher than those in healthy group ($P < 0.01$); The values of IFN- γ , IL-4 and the IFN- γ /IL-4 ratios in the treatment groups decreased after the treatment ($P < 0.01$); And comparison between the two treated groups after treatment, the decreasing was more significant in group B($P < 0.01$). **Conclusion:** Xiehuo Yangyin powder can regulate the Th₁/Th₂ balance by modifying the expression of Th₁/Th₂ cytokines, which might lead to alleviation of immunological imbalance in patients with GD.

[Key words] Xiehuo Yangyin powder; Graves' disease; Th₁/Th₂ cells; IFN- γ ; IL-4

Graves' 病(Graves' disease, GD)是一种自身免疫 疫性甲状腺疾病,以甲状腺肿大、突眼、高代谢症候

[收稿日期] 20110120(010)

[通讯作者] * 徐寒松, 医学博士, 副教授, 从事糖尿病慢性并发症研究, Tel: 0851-8150204, 13368611069, E-mail: xuhansong911@163.com

群、胫前黏液性水肿等为临床表现,属于中医“瘰病”范畴。我们采用中药泻火养阴散联用他巴唑治疗 Graves' 病,能快速、有效地缓解患者临床症状,降低甲状腺激素水平,减少他巴唑用量^[1]。在 GD 发病过程中,辅助性 T 细胞(Th)的活化发挥着相当重要的作用。Th 细胞根据其分泌细胞因子的不同可见为两种功能不同的亚群,即 Th₁ 和 Th₂ 细胞。Th₁ 细胞介导细胞免疫,而 Th₂ 细胞介导体液免疫。本研究选择 γ 干扰素(IFN- γ)代表 Th₁ 类细胞因子,白介素-4(IL-4)代表 Th₂ 类细胞因子,观察中药泻火养阴散对 GD 患者血清 IFN- γ , IL-4 水平的影响,旨在探讨中药泻火养阴散治疗 GD 过程中对免疫平衡的调节作用。

1 临床资料

50 例均为贵阳中医学院第二附属医院内分泌科 2006 年 1 ~ 12 月门诊或住院患者,均符合 Graves' 病诊断标准,排除甲亢危象、甲亢复发者,合并糖尿病、肝、肾疾病及其他系统严重的原发性疾病者。将观察病例按就诊时间,采用分层数字表法随机分为 2 组。单用他巴唑治疗组(A 组)25 例,男 6 例,女 19 例;年龄 18 ~ 45 岁,平均(31.23 ± 11.43)岁;病程 1 ~ 10 个月,平均(6.32 ± 2.67)月。泻火养阴散联用他巴唑治疗组(B 组)25 例,男 5 例,女 20 例;年龄 16 ~ 46 岁,平均(33.26 ± 12.74)岁;病程 1 ~ 9 个月,平均(5.71 ± 3.12)月。正常对照组(C 组):健康志愿者 20 例,男 7 例,女 13 例;年龄 18 ~ 43 岁,平均(32.47 ± 11.92)岁;两组患者及正常对照组在性别、年龄、病程上差异无显著性,具有可比性。

2 方法

2.1 泻火养阴散组成 龙胆草 9 g, 栀子 9 g, 青黛 9 g, 佛手 10 g, 青皮 10 g, 生地黄 15 g, 玄参 15 g, 沙参 15 g, 白芍 9 g, 太子参 18 g, 泽泻 10 g, 淡竹叶 10 g, 黄药子 9 g, 以上药物研末制成散剂。

2.2 给药方法 单用他巴唑治疗组服用他巴唑片每次 5 ~ 15 mg, 每日 3 次,心得安片每次 10 mg, 每日 3 次;泻火养阴散联用他巴唑治疗组在服用西药同时,加服泻火养阴散,每次 10 g, 每天 2 次沸水冲服。2 组疗程均为 3 个月。

2.3 观察指标与方法 治疗组治疗前后以及正常对照组均于清晨空腹抽取外周静脉血 10 mL, 2% 乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,离心后收集血清, -20 ℃

保存。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 IFN- γ 和 IL-4 含量。ELISA 检测试剂盒购自深圳晶美生物工程公司;采用放射免疫法测定游离三碘甲状腺原氨酸(FT₃)、游离甲状腺素(FT₄)、血清促甲状腺激素(TSH),药盒由天津九鼎公司提供。

2.4 统计学方法 计量资料以表示,组间资料比较采用 ANOVA 和 *t* 检验, *P* < 0.05 有统计学意义。

3 结果

3.1 2 组治疗前后 FT₃, FT₄ 及 TSH 测定 2 组治疗前 FT₃, FT₄ 及 TSH 测定结果比较差异无显著性;2 组治疗后 FT₃, FT₄ 均较治疗前下降,但 B 组显著优于 A 组(*P* < 0.05);治疗后 2 组 TSH 上升,与治疗前比较,差异有显著性(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 FT₃, FT₄ 及 TSH 测定($\bar{x} \pm s, n = 25$)

组别	时间	FT ₃	FT ₄	TSH
		/pmol·L ⁻¹	/pmol·L ⁻¹	/U·L ⁻¹
A	治疗前	10.81 ± 1.81	42.19 ± 11.64	0.69 ± 0.23
	治疗后	6.25 ± 1.29 ¹⁾	25.35 ± 6.52 ¹⁾	1.72 ± 0.77 ¹⁾
B	治疗前	11.26 ± 1.93	43.32 ± 12.52	0.73 ± 0.31
	治疗后	5.49 ± 1.25 ^{1,2)}	22.49 ± 5.17 ^{1,2)}	1.59 ± 0.72 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.01;与 A 组治疗后比较²⁾ *P* < 0.05。

3.2 2 组治疗前后及 C 组血清 IFN- γ , IL-4 水平及 IFN- γ /IL-4 比较 Graves' 病患者血清 IFN- γ , IL-4 水平及 IFN- γ /IL-4 升高,A, B 两组治疗后血清 IFN- γ 水平降低(*P* < 0.05),血清 IL-4 水平降低(*P* < 0.01); IFN- γ /IL-4 降低(*P* < 0.01),但 B 组优于 A 组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 两组治疗前后及 C 组 IFN- γ , IL-4 水平与

组别	例数	时间	IFN- γ /IL-4 比较($\bar{x} \pm s$)		
			IFN- γ	IL-4	IFN- γ /IL-4
A	25	治疗前	10.58 ± 2.15 ⁴⁾	6.11 ± 1.65 ⁴⁾	1.89 ± 0.27 ⁴⁾
		治疗后	8.96 ± 1.87 ^{2,4)}	5.33 ± 1.26 ^{1,4)}	1.61 ± 0.18 ^{1,4)}
B	25	治疗前	10.62 ± 2.36 ⁴⁾	6.25 ± 1.42 ⁴⁾	1.81 ± 0.23 ⁴⁾
		治疗后	7.87 ± 1.62 ^{2,3,4)}	4.77 ± 1.01 ^{2,3,4)}	1.53 ± 0.11 ^{2,3,4)}
C	20		4.97 ± 1.12	3.38 ± 1.06	1.42 ± 0.18

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01;与 A 组治疗后比较³⁾ *P* < 0.05;与 C 组比较⁴⁾ *P* < 0.01。

4 讨论

Graves' 病是一种自身免疫性甲状腺疾病,属于中医学的“瘰病”范畴。其发病原因与情志内伤和素体阴亏有关。情志内伤致肝失疏泄,气机郁滞,津

液凝聚成痰,痰气郁结颈前则发瘰疬,肝气久郁化火,肝火旺盛,耗伤阴津,素体阴亏之人遇气郁痰滞,则更易化火。因此,肝火旺盛、阴津亏耗是 Graves' 病初发的病机关键。泻火养阴散以龙胆草、栀子、青黛清泄肝火,苦寒泻下以制火盛伤阴;佛手、青皮疏肝理气,调畅气机;生地黄、玄参、沙参等滋阴清热;太子参益气养阴以防正气受损;泽泻、淡竹叶清热利湿,导热从小便行;黄药子散结治瘰,清热解毒。诸药共奏清肝泻火,养阴益气之功。我们前期研究证实其能快速、有效地缓解患者临床症状,降低甲状腺激素水平,减少他巴唑用量^[1]。

在 GD 发病机制研究中,关于 Th₁/Th₂ 细胞因子平衡的偏离是近年来的研究热点。IFN- γ 是最典型的 Th₁ 型细胞因子,可以增强甲状腺上皮细胞 HLA-II 类抗原的表达,触发自身免疫的发生,激活免疫细胞,趋化大量的单核细胞和 T 淋巴细胞进入甲状腺内,增强细胞毒性作用,诱导 B 细胞分化、成熟,促进自身抗体的产生,引起免疫变态反应,参与机体的病理损伤,是 GD 的煽动性因子。而 IL-4 作为典型的 Th₂ 型细胞因子,在 GD 患者对 TSH 受体的免疫应答中抑制 IFN- γ 产生、抑制体液免疫激活,阻止 GD 的全身免疫变态反应,参与机体病理损伤的保护^[2]。抑制 Th₁ 细胞是 IL-4 最重要的生物功能,是 Th₂ 细胞交叉调节 Th₁ 细胞的基础^[3]。IFN- γ 主导 Th₁ 细胞应答,IL-4 主导 Th₂ 细胞应答^[4]。因此,我们测定 IFN- γ 代表 Th₁ 细胞,IL-4 代表 Th₂ 细胞,以观察泻火养阴散对 GD 免疫平衡的影响。

本文显示,GD 患者血清 IFN- γ 和 IL-4 水平明显升高,说明初发时机体病理损伤与保护并存,与其他报道一致^[5];IFN- γ /IL-4 升高,表明 GD 免疫平衡向 Th₁ 偏移,与文献报道相符^[2,6-7],应用抗甲状腺药物治疗,甲亢缓解后,IFN- γ 水平及 IFN- γ /IL-4 有所降低,但仍高于健康对照组,提示 IFN- γ 在 GD 中的煽动性作用不随甲状腺功能的恢复而减弱,GD 的“免

疫缓解”落后于“功能缓解”,免疫恢复是一个缓慢的过程,可能是导致 GD 容易复发、抗甲状腺药物治疗较长的重要因素之一。

而本研究证实,采用中药泻火养阴散联合西药治疗组较单用西药治疗组 GD 患者患者血清中 IFN- γ 水平及 IFN- γ /IL-4 更低,提示中药泻火养阴散可能具有免疫调节作用,有效促进 GD 的“免疫缓解”,抑制 GD 的免疫损伤;中药泻火养阴散在免疫平衡调节方面优于单纯使用西药,其可通过调节 IFN- γ /IL-4 的表达来调整 Th₁/Th₂ 平衡,从而改善 GD 患者的免疫失衡状态。

[参考文献]

- [1] 李雪梅,曹永芬,杨娟,等.中药泻火养阴散治疗初发毒性弥漫性甲状腺肿 30 例临床观察[J].中国中西医结合杂志,2003,23(11):829.
- [2] Nagayama Y, Mizuguchi H, Hayakawa T. Prevention of autoantibody-mediated Graves'-like hyperthyroidism in mice with IL-4, a Th₂ cytokine[J]. J Immunol, 2003, 170(7):3522.
- [3] 赵武述.免疫平衡研究及其临床意义[M].北京:科学出版社,2005:101.
- [4] Singh V K, Mehrota S, Agarwall S S. The paradigm of Th₁ and Th₂ cytokines: its relevance to autoimmunity and allergy[J]. Immunol Rev, 1999,20:147.
- [5] Al-Humaidi M A. Serum cytokines levels in Graves' disease[J]. Saudi Med J,2000,21(7):639.
- [6] Bluhner M, Krohn K, Wallaschofski H, et al. Cytokine gene expression in autoimmune thyroiditis in Bio Breeding/Worcester rats [J]. Thyroid, 1999, 9(10):1049.
- [7] 林夏鸿,林玲,李希圣.自身免疫性甲状腺病 Th₁/Th₂ 细胞因子平衡的偏离[J].医师进修杂志,2005,28(11):38.

[责任编辑 邹晓翠]