

重症肌无力细胞因子网络失衡与 中医药调控初探

刘建辉, 况时祥, 张献文, 杨 辉, 宋先红

(贵阳中医学院第二附属医院, 贵州 贵阳, 550001)

[关键词] 重症肌无力; 细胞因子网络失衡; 中医药调控

[中图分类号] R277.761 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2018.07.084

重症肌无力(Myasthenia Gravis, MG)是一种累及神经肌肉接头突触后膜的以乙酰胆碱受体抗体(AchR-Ab)介导为主,细胞免疫依赖,补体参与的自身免疫性疾病。细胞因子网络失衡是MG的重要发病机制。靶向干预异常细胞因子,对细胞因子网络失衡进行调控是治疗MG的一个方向^[1-2]。MG细胞因子网络失衡涉及多靶点,单一药物作用有限,中医药具有整体调节优势,可作用于免疫反应的多个环节。因此,在中医学辨证论治基础上,运用中医药对细胞因子网络失衡进行干预,或许是中医药治疗MG的新方向。

本文对MG细胞因子网络失衡与中医药调控做一初步探讨。

1 MG与细胞因子网络失衡

MG的发病与自身反应性B细胞的活化及致病性自身抗体的产生有关,这一过程依赖于CD4⁺辅助细胞性T细胞(Helper T Cell, Th)的作用。CD4⁺Th细胞根据其分泌的细胞因子不同分为不同亚群,包括Th1细胞、Th2细胞、Th3细胞、Th17细胞等。这些细胞因子作用各异,但从总体上来说可分为促炎因子和抑炎因子,它们通过协同、叠加或拮抗等方式相互影响,构成动态的细胞因子网络,其消长平衡决定

- [16] Gabriel V, Jimenez JC, Alktaifi A, et al. Success of endovenous saphenous and perforator ablation in patients with symptomatic venous insufficiency receiving long-term warfarin therapy [J]. Ann Vasc Surg, 2012(26):607-611.
- [17] Mauck KF, Asi N, Undavalli C, et al. Systematic review and meta-analysis of surgical interventions versus conservative therapy for venous ulcers [J]. J Vasc Surg, 2014, 60(2):60-70.
- [18] 粟文娟, 王小平, 蔡惠群, 等. 中医外治法结合泡沫硬化剂注射治疗下肢静脉性溃疡[J]. 世界中西医结合杂志, 2016, 11(8):1113-1116.
- [19] 汪涛, 赵珺, 梅家才, 等. 基底扇形激光穿刺激光灼烧术治疗下肢静脉性溃疡临床研究[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(12):1314-1317.
- [20] 赵成, 曹桦民. 奚九一治疗下肢静脉性溃疡98例临床观察[J]. 中医临床研究, 2012, 4(4):84-85.
- [21] 阙华发, 张臻, 王云飞, 等. 下肢静脉曲张性溃疡的中医治疗策略[J]. 北京中医药, 2017, 35(10):925-927.
- [22] 陈奎明, 王小平, 王珊珊, 等. 中医外科外治法结合微波腔内闭合术治疗下肢静脉曲张伴溃疡[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2017, 23(2):128-133.
- [23] 陈元, 李青, 唐汉钧. 唐汉钧教授治疗慢性下肢溃疡经验撷英[J]. 四川中医, 2014, 32(4):7-9.
- [24] 张玉冬, 刘明, 刘政, 等. 侯玉芬诊治下肢慢性溃疡的经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(1):1035-1037.
- [25] 陈淑长. 实用中医周围血管病学[M]. 北京:人民卫生出版

社, 2005:314-316.

- [26] 符文豪, 宋蒙恩. 崔公让教授疮疡外洗方治疗下肢静脉性溃疡49例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(6):68-69.
- [27] 陈莉, 王艳云, 吴燕民, 等. 中西医结合治疗下肢难愈性静脉曲张效果观察[J]. 中国医学工程, 2015, 23(6):162.
- [28] 陈小江, 张耀周, 周文举. 中西医结合治疗下肢静脉性溃疡36例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2015(6):53.
- [29] 刘明越, 杨博华. 观察湿润烧伤膏合用托毒生肌方治疗脓疮气虚血瘀证的临床疗效[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 4(11):53.
- [30] 罗小才, 曾印华, 涂飞印. 中药湿敷联合曲张静脉抽剥术治疗下肢静脉曲张性溃疡[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(20):93.
- [31] 王刚, 林冬阳, 杨博华. 中药溃疡油治疗下肢脓疮100例临床观察[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4):93-94.
- [32] 李杰辉, 张春霞, 狄钾骐, 等. 艾灸外治下肢静脉性溃疡的临床研究[J]. 中医药导报, 2016, 22(10):61-62.
- [33] 侯乐伟, 邓国瑜, 杨志军, 等. 筋膜下经内镜穿通静脉离断术治疗下肢静脉性溃疡10年临床随访[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(2):3896-3897.
- [34] 马瑞鹏, 戴向晨, 罗宇东, 等. 腔镜深筋膜下交通静脉离断术治疗下肢静脉性溃疡[J]. 中国普通外科杂志, 2012, 21(12):1510-1514.
- [35] 张建华, 黄明华, 耿翠芳, 等. 中西医结合治疗慢性下肢溃疡156例临床观察[J]. 实用临床医药杂志, 2014, 18(13):151-153.

(收稿日期:2017-06-04)

基金项目:贵州省科技厅、贵阳中医学院联合资金资助项目(编号:黔科合中药字[2012]LKZ7005号);贵州省中医药管理局资助项目(编号:QZYY2012-20)

第一作者:刘建辉,男,医学硕士,副主任医师,研究方向:中西医结合防治神经免疫疾病

MG 是否发病。促炎因子主要由 Th1 细胞、Th2 细胞、Th17 细胞分泌。Th1 细胞主要分泌白细胞介素-2 (Interleukin, IL-2)、IL-12、 γ 干扰素 (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等细胞因子。IL-2 是 Th1 分泌的重要促炎因子, Liu 等^[3]发现,向自身免疫性重症肌无力 (EAMG) 小鼠体内注入 IL-2/抗 IL-2 的单克隆抗体 (mAb) 免疫复合物可抑制 AChR-Ab 产生,减轻 EAMG 症状。

IL-2 主要通过诱导 Th1 细胞增殖并产生 IFN- γ 而致病。IFN- γ 可通过增加 MHC II 类分子的表达,促进巨噬细胞分泌 IL-12,进而刺激 B 细胞产生致病性抗体而致病。实验证明,IFN- γ 基因敲除小鼠不产生肌无力症状或肌无力症状比野生型小鼠轻^[4-5],进一步研究发现,IFN- γ 基因敲除小鼠血清抗 AChR IgG1 以及 IgG2a 抗体水平下降^[5]。IL-12 可诱导 Th1 分泌 IFN- γ 。Pal 等^[6]将 IL-12 注入到 EAMG 的 C57BL/6 小鼠中发现,IL-12 可使血清中 IFN- γ 的水平和 AChR-Ab 滴度升高。故 IL-12 与 IFN- γ 相互作用,共同促进 MG 发病。TNF- α 可诱导抗原提呈细胞 (APC) 活化并产生 IL-2 而致病。有报道显示,经免疫抑制等治疗后,患者血清 TNF- α 水平较治疗前降低,其 MG 症状较治疗前好转^[7]。Th2 主要分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等细胞因子。IL-4 的作用存在争议,既往认为 IL-4 对 MG 的发病起促进作用,但也有相反结论。有报道显示,IL-4 基因敲除小鼠和野生型小鼠相比,更容易诱发出 EAMG,且病情更重^[8]。IL-4 主要通过促进 Treg 细胞分化以及转化生长因子- β (TGF- β) 的分泌而诱导免疫耐受,因此,IL-4 被认为对 MG 有保护作用。IL-6 可促进 T 细胞表达 IL-2R 和 IL-2 而致病,在 MG 发病中发挥重要作用。IL-6 还可协同 TGF- β 诱导 T 细胞分化成 Th17 细胞。研究发现,IL-6 基因敲除小鼠对 EAMG 产生抵抗^[9]。IL-10 可抑制 TNF- α 、IL-6 等炎性因子释放,另一方面,IL-10 也有抗感染作用,它可减少 IFN- γ 诱发的 MHC II 类分子和共刺激分子及黏附分子的表达,并抑制 IL-12 的表达。所以,IL-10 有双重作用,目前多数观点认为 IL-10 通过促进 B 细胞和 Th2 细胞的活化而导致 MG 发病。Th17 主要分泌 IL-17,IL-17 能上调免疫应答,在许多实验性自身免疫性疾病的发病过程中发挥重要的作用^[10-12]。Nakae 等^[13]利用 IL-12/IL-23 基因敲除法,证实了 Th17 和 IL-17 参与小鼠 EAMG 的发病过程。也有研究^[14]发现,IL-17 可影响 AChR-Ab 水平,引起肌无力表现。TGF- β 、IL-6 对 Th17 细胞的分化形成有促进作用,而 IL-2、IL-4 和 IFN- γ 则起抑制作用。

抑炎因子 TGF- β 由 Th3 产生,诱导免疫抑制与免疫耐受。TGF- β 在 IL-6 的刺激下,诱导调节性 T 细胞 (Regulatory T Cell, Treg) 的分泌,并拮抗 TNF- α ,抑制自身抗原特异性 T 细胞产生^[15]。而 Treg 细胞可抑制 CD4⁺T 细胞的活化,维持免疫耐受,阻止自身免疫性疾病的发生。目前认为,Treg/Th17 失衡是 MG 的重要发病机制,在合并胸腺瘤的

MG 患者中,Treg Foxp3 表达下降,Th17 细胞及相关细胞因子的表达增多^[16]。

综上所述,Th1/Th2/Th17/Treg 之间构成复杂的细胞因子网络,这些细胞因子之间通过叠加、协同、拮抗等方式相互影响,一旦失衡则导致 MG 的发生。调控这些细胞因子的网络失衡是未来治疗 MG 的新方向。

2 MG 的中医学研究

2.1 本质为阴阳失衡,正虚邪盛 MG 属中医学“痿证”范畴,目前多认为与脾、肾亏虚有关^[17-19]。MG 发病初始多为脾气亏虚,随着病情发展及病程延长,可逐渐出现脾肾阳虚^[20]。阳气虚衰在 MG 中除表现为骨骼肌痿软无力等运动功能不足外,还表现在其证候上,MG 患者病变后期多有怕冷、汗出、舌苔白腻等肾阳虚衰的表现^[20]。肾为先天之本,脾为后天之本,阳气虽源于先天之本,但必须依赖于后天之本不断补充,方能不衰,又必赖于脾之升清实四肢百骸而用。MG 为后天获得性疾病,脾胃亏虚是本病的本质,脾胃亏虚,由虚致损,损及五脏,损及于肾,最终致脾肾阳虚。阳消则阴长,阴邪之气渐盛,出现阴盛阳衰,导致阴阳失衡。脾肾阳虚,则痰、湿、瘀、毒等阴邪滋生,尤以湿浊或湿毒为著^[21]。阴邪一可阻碍气血运行,导致气血生化乏源,肌肉筋脉失于充养而痿弱无力;二则积久不去,郁而成毒,进一步损伤脏腑。湿浊毒邪留滞体内,困遏脾土,加重脾气虚衰,并浸肌腠,从而加重肢体肌肉无力症状,阴盛则阳衰,损及肾阳。肾阳不足,温运无权,水湿不运亦再酿生湿浊毒邪,复困脾土,加重脾气虚衰,如此反复,而成痼疾。因此,MG 发病总不离阴阳,其病机本质为阳虚阴盛、正虚邪盛。

2.2 MG 细胞因子网络失衡与阴阳失衡 免疫是机体抵抗外来侵袭保持内环境相对稳定的一种复杂的生理性保护功能。免疫反应不足或超常都会给机体带来不利影响而致病,人类在长期进化过程中已形成一整套免疫平衡调节机制,即免疫自稳^[22]。人体对外界的免疫力相当于中医学中人体的“阳气”或“正气”,正气充足、阴平阳秘则可抑制超常的免疫反应而使机体处于健康状态;如阴阳失衡或正衰邪盛均可导致免疫失稳而发病。MG 是一种自身免疫性疾病,细胞因子网络失衡是免疫失稳的重要因素。促炎因子和抑炎因子从中医学角度看则为阴阳及邪正双方。促炎因子过盛或抑炎因子不足均导致人体免疫失稳、人体正气虚衰而致病。当细胞因子分泌紊乱,Th1/Th2/Th3/Th17/Treg 细胞因子网络失衡,抑炎因子水平不足以抵抗促炎因子水平时,则导致 MG 的发生。这种细胞因子网络内部的消长平衡与中医学的阴阳平衡和邪正盛衰相似,免疫稳态的双方既对立又统一,任何一方的偏盛或偏衰均可引起免疫失衡。因此,MG 的西医本质是免疫失衡引起神经肌肉接头病理损害,中医学本质则是正气不足或阳气虚损,脾肾阳虚,阳虚阴盛,痰、湿、瘀、毒等阴邪内生,导致异常免疫损伤。

2.3 治疗目标为在辨证论治的基础上调控细胞因子,恢复阴阳平衡。在高水平免疫平衡基础上对免疫失衡进行调控是MG的治疗方向^[22],这与中医药从阴阳失衡这一宏观角度治疗MG相符合。中医药治疗MG主要有补脾益损、兼顾五脏,温补脾肾,化湿蠲浊等治疗原则,临床上均取得良好疗效^[18,23-24]。究其本质,仍是通过调整脏腑虚衰,恢复阴阳平衡来达到治疗MG的目的。中医药具有整体调节的优势,在MG的具体治疗过程中,应既重视整体调节,又注意局部“环节”,正确把握扶正与祛邪、治本与治标的关系,可提高临床疗效。临床与实验研究表明许多中药活性成分有较好的免疫调节作用,如人参、黄芪、枸杞、茯苓、灵芝、女贞子、甘草等。某些中药复方也被动物及临床实验证明对MG细胞因子具有干预作用。王静等^[25]通过实验证实,中药重肌灵片通过上调TGF- β 含量,抑制IFN- γ 、IL-4过量分泌而抑制B细胞增殖分泌抗体,从而起到治疗EAMG大鼠的作用。许骏尧等^[26]以升陷汤治疗EAMG大鼠,发现其能上调TGF- β 水平,下调IFN- γ 、IL-2、IL-4和IL-17的水平。牛广华等^[27]采用以黄芪为主的复方治疗30例MG患者,治疗后IFN- γ 、IL-4、TNF- α 水平显著降低。因此,如能在中医学辨证论治基础上对MG阴阳失衡进行整体调节,结合对细胞因子有干预作用的中药或复方,从宏观和微观层面对MG及其细胞因子网络失衡进行调控,或许能为MG的中医药治疗提供新的方向。

参考文献

- [1] 易芳芳,朱雯华,赵重波.重症肌无力与细胞因子[J].中国临床神经科学,2014(4):470-474.
- [2] 常婷,李柱一.CD4⁺辅助T细胞亚群及其细胞因子失衡在重症肌无力发病中的作用[J].中华神经科杂志,2016,49(6):429-433.
- [3] Liu R, Zhou Q, La CA, et al. Expansion of regulatory T cells via IL-2/anti-IL-2 mAb complexes suppresses experimental myasthenia[J]. Eur J Immunol, 2010, 40(6):1577-1589.
- [4] Balasa B, Deng C, Lee J, et al. Interferon gamma (IFN- γ) is necessary for the genesis of acetylcholine receptor. Induced clinical experimental autoimmune myasthenia gravis in mice[J]. J Exp Med, 1997, 186(3):385-391.
- [5] Wang W, Milanib, Ostlie N, et al. C57BL/6 mice genetically deficient in IL-12/IL-23 and IFN- γ are susceptible to experimental autoimmune myasthenia gravis, suggesting a pathogenic role of non-Th1 cells[J]. J Immunol, 2007, 178(1):7072-7080.
- [6] Pal Z, Antal P, Millinghoffer A, et al. A novel galectin-1 and interleukin 2 receptor B haplotype is associated with autoimmune myasthenia gravis[J]. Journal of Neuroimmunology, 2010, 229(1-2):107-111.
- [7] Guan YZ, Gui LY, Li YF, et al. Tumor necrosis factor- α polymorphism and secretion in myasthenia gravis[J]. Clin Med Sci J, 2005, 20(2):104-107.
- [8] Ostlie N, Milani M, Wang W, et al. Absence of IL-4 facilitates the

development of chronic autoimmune myasthenia gravis in C57BL/6 mice[J]. J Immunol, 2003, 170(1):604-612.

- [9] Deng C, Goluszko E, Tuzun E, et al. Resistance to experimental autoimmune myasthenia gravis in IL-6 deficient mice is associated with reduced germinal center formation and C3 production[J]. J Immunol, 2002, 169(2):1077-1083.
- [10] Park H, Li Z, Yang XO, et al. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17[J]. Nat Immunol, 2005, 6(11):1133-1141.
- [11] Kramer JM, Gaffen SL. Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, auto-immunity, and therapy[J]. J Periodontol, 2007, 78(6):1083-1093.
- [12] Komiyama Y, Nakae S, Matsuki T, et al. IL-17 plays an important role in the development of experimental autoimmune encephalomyelitis[J]. J Immunol, 2006, 177(1):566-573.
- [13] Nakae S, Nambu A, Sudo K, et al. Suppression of immune induction of collagen induced arthritis in IL-17 deficient mice[J]. J Immunol, 2003, 171(11):6173-6177.
- [14] 李福金,白鹰.白细胞介素-17和重症肌无力[J].中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(11):2143-2146.
- [15] Yoshimura A, Muto G. TGF- β function in immune suppression[J]. Curr Top Microbiol Immunol, 2011(350):127-147.
- [16] Wang Z, Wang W, Chen NY, et al. T helper type 17 cells expand in patients with myasthenia-associated thymoma[J]. Scand J Immunol, 2012, 76(1):54-61.
- [17] 刘小斌,刘友章.邓铁涛教授救治重症肌无力危象的方法和思路[J].河南中医, 2004, 24(1):18-19.
- [18] 蒋方建.重症肌无力的中医脾肾论治[J].中医文献杂志, 2009, 27(3):24-27.
- [19] 董凤林,王健.重症肌无力中医药研究[J].长春中医药大学学报, 2015, 31(3):520-522.
- [20] 况时祥.补脾益肾扶阳为主治疗重症肌无力临床体会[J].山东中医杂志, 2008, 27(8):526-527.
- [21] 况时祥,况耀玺.重症肌无力从湿毒论治探讨[J].湖南中医杂志, 2013, 29(12):5-7.
- [22] 刘卫彬.免疫稳态与重症肌无力的目标治疗[J].中国现代神经疾病杂志, 2014(10):839-842.
- [23] 谢地,曹月红,刘凤斌.国医大师邓铁涛治疗脾胃疾病学术思想探讨[J].中医药学报, 2014(3):5-7.
- [24] 姜雄,何前松.况时祥从“毒”论治重症肌无力的临床经验介绍[J].江苏中医药, 2016, 48(8):19-21.
- [25] 王静,周勇,王旭丹,等.中药重肌灵片体内对EAMG大鼠IFN- γ 、IL-4、TGF- β 水平的影响[J].中国免疫学杂志, 2004, 20(1):63-66.
- [26] 许骏尧,朱洁,程杨,等.升陷汤治疗实验性自身免疫性重症肌无力大鼠免疫机制研究[J].中国免疫学杂志, 2016, 32(10):1462-1466.
- [27] 牛广华,孙旭,梁英杰,等.黄芪复方对重症肌无力患者T淋巴细胞亚群及IFN- γ 、TNF- α 、IL4和AChRAb的影响[J].国际免疫学杂志, 2009, 32(3):165-168.