

雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的临床研究

张 炜¹, 崔曼丽¹, 邹 磊¹, 黄耀辉¹, 曾 鸣¹, 陈 茗^{2*}

1. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518000

2. 中山大学孙逸仙纪念医院, 广东 广州 510120

摘要: **目的** 观察雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的临床疗效, 并探讨其对 Th17/Treg 失衡的影响。**方法** 选取深圳市第二人民医院 2014 年 3 月—2015 年 3 月收治的中重度支气管哮喘患者 100 例, 随机分为对照组和治疗组, 每组各 50 例。对照组给予常规治疗, 治疗组在对照组的基础上口服雷公藤多苷片 20 mg/次, 3 次/d, 两组患者均连续治疗 14 d。治疗后, 观察两组的临床疗效, 同时比较两组外周血 Th17/Treg 细胞比例, Th17 和 Treg 细胞因子白介素-17 (IL-17)、白介素-23 (IL-23)、白介素-10 (IL-10)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1), 肺功能指标第 1 秒时间肺活量 (FEV₁)、第 1 秒时间肺活量/用力肺活量 (FEV₁/FVC)。**结果** 治疗后, 治疗组的总有效率 (92.0%) 明显高于对照组 (76.0%), 两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组外周血 Th17 细胞比例显著降低, Treg 细胞比例显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组治疗后的改善程度优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者血浆中 IL-17、IL-23 显著降低, TGF- β_1 、IL-10 显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 IL-17、IL-23 显著降低, TGF- β_1 、IL-10 显著升高, 与对照组治疗后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组的 FEV₁、FEV₁/FVC 较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 FEV₁、FEV₁/FVC 较对照组治疗后显著升高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 雷公藤多苷片治疗支气管哮喘疗效较好, 可显著改善肺功能, 调节 Th17/Treg 免疫平衡可能是其作用机制。

关键词: 雷公藤多苷片; 支气管哮喘; Th17; Treg

中图分类号: R974

文献标志码: A

文章编号: 1674-5515(2016)01-0079-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.01.019

Clinical study on of Tripterygium Glycosides Tablets in treatment of bronchial asthma

ZHANG Wei¹, CUI Man-li¹, WU lei¹, HUANG Yao-hui¹, ZENG Ming¹, CHEN Ming²

1. The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen 518000, China

2. Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510120, China

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of Tripterygium Glycosides Tablets in treatment of bronchial asthma, and to investigate the influence of Tripterygium Glycosides Tablets to the unbalance of Th17/Treg. **Methods** Patients (100 cases) with moderately severe bronchial asthma in The First Affiliated Hospital of Shenzhen University from March 2014 to March 2015 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 50 cases. Patients in the control group were treated with conventional therapy, and patients in the treatment group were *po* administered with Tripterygium Glycosides Tablets on the basis of conventional therapy, 20 mg/time, three times daily. The patients in two groups were treated for 14 d. After treatment, the efficacy was evaluated, and the changes of Th17/Treg cell ratio in peripheral blood, Th17/Treg cytokines interleukin-17 (IL-17), interleukin-23 (IL-23), interleukin-10 (IL-10), and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), and lung function indices forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), forced expiratory volume in 1 s/forced vital capacity (FEV₁/FVC) were compared. **Results** After treatment, the clinical efficacy of patients in treatment group (92.0%) were higher than those in control group (76.0%) with significant difference ($P < 0.05$). Th17 cell ratio in peripheral blood of two groups was significantly reduced, and Treg cell ratio was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). The observational indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). IL-17 and IL-23 in blood plasma of two

收稿日期: 2015-10-22

作者简介: 张 炜 (1982—), 男, 主治医师, 研究方向为老年病。Tel: 13728699160 E-mail: dfyzhw0409@163.com

*通信作者 陈 茗 (1984—), 男, 重庆人, 主治医师, 研究方向为支气管哮喘。Tel: 15914380692 E-mail: chenm9@foxmail.com

groups were significantly reduced, and TGF- β_1 and IL-10 was significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). IL-17, IL-23, TGF- β_1 , and IL-10 in the treatment group were better than those in control group, and the difference was significant between two groups ($P < 0.05$). FEV₁ and FEV₁/FVC of two groups were increased more than those before treatment with significant difference ($P < 0.05$). FEV₁ and FEV₁/FVC in treatment group were increased more than those in the control group, and the difference was significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Tripterygium Glycosides Tablets has clinical curative effect in treatment of bronchial asthma, and can significantly improve lung function, and adjusting the Th17/Treg immune balance may be its mechanism.

Key words: Tripterygium Glycosides Tablets; bronchial asthma; Th17; Treg

支气管哮喘是常见的呼吸系统疾病,以气道局部炎症及气道重塑为病理基础,具有迁延不愈、反复发作等特点^[1]。目前,支气管哮喘的临床治疗主要以吸入性糖皮质激素(ICS)联合长效 β_2 激动剂(LABA)为主,可起到抑制局部炎症作用,近期疗效确切,但仍有5%~10%的患者无法获益^[2]。研究证实,支气管哮喘患者多存在Th17/Treg免疫失衡现象,无法纠正机体Th17/Treg失衡可能是导致ICS/LABA治疗失效的主要因素。雷公藤多苷是从雷公藤根茎中提取的总苷,具有显著的免疫调节作用,用于治疗支气管哮喘^[3-5]。本研究拟选取支气管哮喘患者为研究对象,探讨雷公藤多苷片对其Th17/Treg失衡的调节作用,旨在明确雷公藤多苷片治疗支气管哮喘的作用及机制,以期为临床用药提供可靠依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取深圳市第二人民医院2014年3月—2015年3月收治的中重度支气管哮喘患者100例,支气管哮喘诊断标准及严重程度分级依据2008年中华医学会呼吸病学分会哮喘学组制定的《支气管哮喘防治指南》^[6]。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:(1)符合支气管哮喘诊断标准;(2)年龄>18岁;(3)知情同意并签署知情同意书者。

排除标准:(1)近3个月内使用糖皮质激素或免疫抑制剂者;(2)合并恶性肿瘤者或其他自身免疫性疾病者;(3)合并支气管扩张、慢性阻塞性肺疾病、间质性肺疾病等慢性呼吸系统疾病者;(4)孕妇或哺乳期妇女。

1.3 药物

雷公藤多苷片由湖南千金协力药业有限公司提供,规格10 mg/片,生产批号20130504。

1.4 分组及治疗方法

按入组顺序进行编号,奇数者纳入对照组,偶

数者纳入治疗组,每组50例。对照组男28例,女22例;年龄22~73岁,平均年龄(45.2±13.9)岁;病程1~9年,平均病程(4.3±1.8)年;严重程度分级:中度41例,重度9例。治疗组男27例,女23例;年龄20~76岁,平均年龄(46.5±15.1)岁;病程1~11年,平均病程(4.6±2.0)年;严重程度分级:中度39例,重度11例。两组患者年龄、性别、病情等一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

两组均给予吸氧等基础治疗。对照组给予止咳化痰、解痉平喘及抗感染等常规治疗。治疗组在对照组基础上口服雷公藤多苷片20 mg/次,3次/d,连续服用3个月。

1.5 疗效判定标准^[7]

显效:无哮喘发作,偶见感冒,但病情较轻;有效:偶见哮喘发作,但发作程度较轻;无效:临床症状及体征无改善,甚至恶化者。

总有效率=(显效+有效)/总例数

1.6 观察指标

1.6.1 Th17和Treg细胞比例 抽取受试者治疗前及治疗后清晨空腹肘静脉血,采用流式细胞仪检测外周血Th17和Treg细胞比例。

1.6.2 Th17和Treg细胞因子表达 抽取受试者治疗前及治疗后清晨空腹肘静脉血,常规分离血浆,采用酶联免疫吸附法(Elisa)检测血浆Th17和Treg细胞因子表达水平,包括白介素-17(IL-17)、白介素-23(IL-23)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、血白介素-10(IL-10)。

1.6.3 肺功能 分别于治疗前及治疗后,采用COSMED PFT4型肺功能检测仪检测受试者肺功能,包括第1秒时间肺活量(FEV₁)及第1秒时间肺活量/用力肺活量(FEV₁/FVC)。

1.7 不良反应

观察两组患者治疗过程中有无心悸、胸闷、头昏、嗜睡、恶心呕吐等不良反应。

1.8 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较使用 t 检验; 计数资料以率表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组的临床疗效比较

治疗后, 对照组显效 24 例, 有效 14 例, 无效 12 例, 总有效率为 76.0%; 治疗组显效 31 例, 有效 15 例, 无效 4 例, 总有效率为 92.0%, 显著高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组外周血 Th17 和 Treg 细胞比例比较

治疗后, 两组外周血 Th17 细胞比例显著降低, Treg 细胞比例显著升高, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 Th17 细胞比例显著降低, Treg 细胞比例显著升高, 与对照组治疗后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组的 Th17 和 Treg 细胞因子表达比较

治疗后, 两组患者血浆中 IL-17、IL-23 显著降低, TGF- β_1 、IL-10 显著升高, 同组治疗前后差异

具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 IL-17、IL-23 显著降低, TGF- β_1 、IL-10 显著升高, 与对照组治疗后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

2.4 两组的肺功能比较

治疗后, 两组的 FEV₁、FEV₁/FVC 较治疗前显著升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后的 FEV₁、FEV₁/FVC 较对照组治疗后显著升高, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 不良反应

两组患者治疗期间均未发生严重不良反应。

3 讨论

免疫-炎症机制是当前支气管哮喘发病机制的主流学说。Th1/Th2 免疫平衡是经典的免疫学说, 以 Th2 功能亢进为特征的 Th1/Th2 免疫失衡被认为是诱发支气管哮喘的主要机制。近年来, 随着新辅助性 T 细胞亚群的发现, 人们对机体免疫机制的有了新的认识。Th17 和 Treg 细胞作为新发现的 T 细

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	50	24	14	12	76.0
治疗	50	31	15	4	92.0*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组的 Th17 和 Treg 细胞百分比比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 2 Comparison on Th17 and Treg ratio between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	Th17/%		Treg/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	2.8 $\pm$ 0.9	1.9 $\pm$ 0.4*	2.4 $\pm$ 0.8	3.7 $\pm$ 1.3*
治疗	2.7 $\pm$ 1.1	1.3 $\pm$ 0.5* Δ	2.5 $\pm$ 1.0	5.0 $\pm$ 1.6* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表 3 两组的 Th17 和 Treg 细胞因子表达比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

Table 3 Comparison on Th17 and Treg cytokines expression between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	IL-17/(ng·mL ⁻¹)		IL-23/(ng·mL ⁻¹)		TGF- β_1 /(ng·mL ⁻¹)		IL-10/(ng·mL ⁻¹)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	70.6 $\pm$ 7.2	40.6 $\pm$ 9.2*	153.9 $\pm$ 21.8	104.8 $\pm$ 11.9*	23.6 $\pm$ 7.5	32.4 $\pm$ 4.2*	5.6 $\pm$ 1.9	6.2 $\pm$ 1.0*
治疗	71.2 $\pm$ 6.3	23.7 $\pm$ 4.5* Δ	155.7 $\pm$ 24.6	69.2 $\pm$ 8.5* Δ	22.7 $\pm$ 8.1	39.1 $\pm$ 6.3* Δ	5.4 $\pm$ 2.1	8.9 $\pm$ 1.6* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表4 两组的肺功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)Table 4 Comparison on lung function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 50$)

组别	FEV ₁ /L		FEV ₁ /FVC/%	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	1.3±0.3	1.5±0.2*	59.4±10.7	68.1±8.3*
治疗	1.2±0.4	1.7±0.2*▲	61.2±9.5	80.3±7.6*▲

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ▲ $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ▲ $P < 0.05$ vs control group after treatment

胞亚群,其在免疫反应中的作用与 Th1/Th2 细胞大不相同。在正常机体状态下二者相互制约,其免疫平衡有利于维持机体内稳态^[8]。研究证实, Th17/Treg 免疫失衡与支气管哮喘的发生发展密切相关^[9]。故有学者提出,调节 Th17/Treg 免疫平衡可能是治疗支气管哮喘的新思路^[10]。

施宇衡等^[11]研究证实,与健康人群相比,支气管哮喘患者外周血 Th17 细胞比例显著升高 ($P < 0.05$),同时 Treg 细胞比例显著降低 ($P < 0.05$),且上述现象与哮喘严重程度及症状控制情况密切相关。本研究结果显示,采用雷公藤多苷片治疗可显著降低支气管哮喘患者外周血 Th17 细胞比例,同时提高其 Treg 细胞比例,与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示雷公藤多苷片治疗可有效拮抗支气管哮喘所致的 Th17 细胞增殖及 Treg 细胞抑制,从而起到调控机体 Th17/Treg 免疫平衡的作用。

Th17/Treg 细胞相关的细胞因子在 Th17/Treg 免疫反应中起着至关重要的作用^[12]。IL-17、IL-23 主要由 Th17 细胞分泌。IL-17 作为强大的促炎因子,其表达上调可放大免疫级联反应,促进支气管上皮细胞和平滑肌细胞活化^[13]。IL-23 虽不直接参与 Th17 细胞分化,但其可通过刺激 CD4⁺T 淋巴细胞加速 IL-17 的合成,从而进一步加重细末支气管痉挛^[14]。TGF- β_1 、IL-10 主要由 Treg 细胞分泌,二者可通过细胞间的直接接触抑制抗原特异性免疫应答,促使机体产生免疫耐受,进而达到抑制气道高反应性、舒张支气管平滑肌的作用^[15]。陈济明等^[16]研究证实,与健康人群相比较,支气管哮喘患者血浆中 IL-17、IL-23 表达显著升高 ($P < 0.05$),同时 TGF- β_1 、IL-10 表达显著降低 ($P < 0.05$),且上述改变与疾病严重程度密切相关。本研究结果显示,采用雷公藤多苷片治疗可显著降低支气管哮喘患者血浆 IL-17、IL-23 表达,同时提高其 TGF- β_1 与 IL-10 表达,与常规治疗组比较差异显著 ($P < 0.05$),提

示联合雷公藤多苷片治疗可有效拮抗支气管哮喘所致的 Th17/Treg 相关细胞因子表达失衡,从而发挥对免疫-炎症机制的调控作用。

本研究结果显示,采用雷公藤多苷片治疗可显著提高支气管哮喘患者肺功能的相关指标,提高临床疗效,其效果优于常规治疗 ($P < 0.05$),分析其原因,可能与雷公藤多苷片下调 Th17 相关细胞因子表达,抑制支气管炎症反应有关;此外,上调 Treg 相关细胞因子表达,可有效舒张支气管平滑肌,对于缓解哮喘症状也是十分有利的。

综上所述,雷公藤多苷片治疗支气管哮喘,可显著改善肺功能,提高临床治疗有效率,调节 Th17/Treg 免疫平衡可能是其作用机制。

参考文献

- [1] Calhoun W J, Ameredes B T, King T S, *et al.* Comparison of physician-, biomarker-, and symptom-based strategies for adjustment of inhaled corticosteroid therapy in adults with asthma: the BASALT randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 2012, 308(10): 987-997.
- [2] Boulet L P, FitzGerald J M, Levy M L, *et al.* A guide to the translation of the Global Initiative for Asthma (GINA) strategy into improved care [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(5): 1220-1229.
- [3] 冯先礼, 岑国栋. 雷公藤多苷对小鼠细胞免疫功能的影响 [J]. *现代药物与临床*, 2009, 24(5): 289-291.
- [4] 官杰, 孙艳, 王琪. 雷公藤多苷与激素联合应用对哮喘病人血清中 IL-5 的影响 [J]. *中国基层医药*, 2002, 9(7): 611-612.
- [5] 张敏, 王守安, 刘黎星. 雷公藤多苷干预 TLR-NF- κ B 通路发挥免疫抑制作用 [J]. *中草药*, 2014, 45(9): 1288-1292.
- [6] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南(支气管哮喘的定义, 治疗及教育和管理方案) [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2003, 26(3): 132-137.
- [7] 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2008, 31(3): 177-185.

- [8] Wei Y, Liu B, Sun J, *et al.* Regulation of Th17/Treg function contributes to the attenuation of chronic airway inflammation by icariin in ovalbumin-induced murine asthma model [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(6): 789-797.
- [9] Yamamoto M, Singh A, Ruan J, *et al.* Peripheral blood Th17/Treg ratio increases in late asthmatic response [J]. *Eur Respir J*, 2013, 42(Suppl 57): 3154-3155.
- [10] 龚 臣, 邓静敏. Th17/Treg 在支气管哮喘发病机制中的作用及研究进展 [J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 7(3): 41-42.
- [11] 施宇衡, 时国朝, 万欢英, 等. 支气管哮喘患者外周血 Th17, CD⁴⁺ CD²⁵⁺ Treg 细胞表达特征 [J]. 中国免疫学杂志, 2010, 26(8): 740-743.
- [12] 周海澜. Th17, Treg 细胞在儿童哮喘中的表达及平衡的意义 [J]. 中国基层医药, 2014, 21(3): 352-355.
- [13] 周 辰, 陈军浩, 殷凯生. 辅助性 T 细胞 17 和调节性 T 细胞在哮喘小鼠中的失衡表达及其意义 [J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2010, 2(1): 28-31.
- [14] 赵凯妹, 成焕吉, 潘黎明, 等. IL-23 与支气管哮喘的动物实验研究 [J]. 中国妇幼保健, 2009, 24(29): 4143-4146.
- [15] 钱一龙, 赵振中, 朱建俊, 等. 激素抵抗性哮喘患者外周血 CD⁴⁺, CD²⁵⁺, Foxp³⁺ 调节性 T 细胞及 IL-10, TGF- β_1 的变化及意义 [J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2013, 5(2): 82-84.
- [16] 陈济明, 李一禄, 黄 平, 等. 布地奈德对支气管哮喘患者 Th17/Treg 平衡的干预机制研究 [J]. 中华哮喘杂志: 电子版, 2012, 6(5): 329-331.