

类风湿性关节炎发病机制及中药靶向治疗的研究进展[△]

高远*,李永吉[#](黑龙江中医药大学北药基础与应用研究重点实验室,哈尔滨 150040)

中图分类号 R91 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5030-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.45

摘要 目的:了解类风湿性关节炎(RA)发病机制及中药靶向治疗的研究进展。方法:查阅近年来国内外相关文献,就RA的发病机制及中药靶向治疗的研究进行归纳和总结。结果与结论:B淋巴细胞在RA的发生与进展中参与了递呈抗原、免疫信号活化和细胞因子分泌等,针对上述机制可以B淋巴细胞为靶向目标,采取淋巴细胞刺激因子靶向治疗、自然杀伤细胞靶向治疗、抑制B淋巴细胞第一信号和第二信号活性、调节炎症因子的释放、抑制破骨细胞形成等。中药以B淋巴细胞作为靶点进行特异性干预RA,可调节B淋巴细胞功能,进而调节免疫功能,缓解RA的进展。

关键词 类风湿性关节炎;B淋巴细胞;中药靶向治疗;受体拮抗;免疫调节

类风湿性关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)被认为是由于免疫系统不适当的应答而产生的自身免疫系统疾病,是机体多种免疫细胞相互作用的结果。B淋巴细胞的分泌物从正负两个方面产生免疫调节,被认为与RA的发病、进展相关^[1-2]。近年来,随着对B淋巴细胞病理性生物作用的进一步认识,以

其为靶点的临床试验不断开展,获得了良好的疗效^[3]。中药在临床应用的过程中,往往作用于多个环节的多个靶点,常用于治疗RA的中药是否通过影响B淋巴细胞的功能缓解RA的发生,尚未见系统性的综述。鉴于此,笔者查阅近年来国内外相关文献,就RA的发病机制及中药靶向治疗的研究进行归纳和

- dents[J]. *Endocrinology*, 2012, 153(10):4 687.
- [6] Nakamura T, Onaga T, Kitazawa T. Ghrelin stimulates gastric motility of the guinea pig through activation of a capsaicin-sensitive neural pathway: in vivo and in vitro functional studies[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2010, 22(4): 446.
- [7] Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, et al. Ghrelin, desacyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility[J]. *Peptides*, 2011, 32(11):2 348.
- [8] Von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2010, 1(1):1.
- [9] Akamizu T, Takaya K, Irako T, et al. Pharmacokinetics, safety and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects[J]. *Eur J Endocrinol*, 2004, 150(4):447.
- [10] Esposito A, Criscitello C, Gelao L, et al. Mechanisms of anorexia-cachexia syndrome and rationale for treatment with selective ghrelin receptor agonist[J]. *Cancer Treat Rev*, 2015, 41(9):793.
- [11] Wiedmer P, Strasser F, Horvath TL. Ghrelin-induced hypothermia: a physiological basis but no clinical risk[J]. *Physiol Behav*, 2011, 105(1):43.
- [12] Chavoshan B, Fournier M, Lewis MI, et al. Testosterone and resistance training effects on muscle nitric oxide synthase isoforms in COPD men[J]. *Respir Med*, 2012, 106(2):269.
- [13] Kodama T, Ashitani J, Matsumoto N, et al. Ghrelin treatment suppresses neutrophil-dominant inflammation in airways of patients with chronic respiratory infection[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2008, 21(5):774.
- [14] Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin[J]. *Eur J Intern Med*, 2012, 23(3):197.
- [15] Xu ZW, Wu WK, Lan TH, et al. Protective effects of extract of Ginkgo biloba on adriamycin-induced heart failure and its mechanism: role of Ghrelin peptide[J]. *Chin J Chin Med*, 2009, 34(21):2 786.
- [16] Gullett NP, Hebbar G, Ziegler TR. Update on clinical trials of growth factors and anabolic steroids in cachexia and wasting [J]. *Am J Clin Nutr*, 2010, 91(4):1 143.
- [17] Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, et al. Repeated administration of ghrelin to patients with functional dyspepsia: its effects on food intake and appetite[J]. *Eur J Endocrinol*, 2008, 158(4):491.
- [18] Ohno T, Mochiki E, Kuwano H. The roles of motilin and ghrelin in gastrointestinal motility[J]. *Int J Pept*, 2010, doi:10.1155/2010/820794.
- [19] Date Y. Ghrelin and the vagus nerve[J]. *Methods Enzymol*, 2012, doi:10.1016/B978-0-12-381272.8.00016-7.
- [20] Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(5): 2 920.
- [21] Temel J, Currow D, Fearon K, et al. Anamorelin for the treatment of cancer anorexia-cachexia in NSCLC: results from the phase 3 studies ROMANA 1 and 2[J]. *Ann Oncol*, 2014, doi:10.2217/fon.14.14.

[△] 基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81473359)

* 博士研究生。研究方向:中药药剂学与药理学。电话:0451-87266893。E-mail: 1834922189@qq.com

[#] 通信作者:教授,博士生导师。研究方向:中药药剂学与新药开发。电话:0451-87266893。E-mail:liyongji2009@163.com

(收稿日期:2016-02-25 修回日期:2016-11-04)

(编辑:陶婷婷)

总结,以期为RA的靶向治疗提供参考。

1 B淋巴细胞参与递呈抗原及相关治疗

1.1 B淋巴细胞刺激因子(BLyS)靶向治疗

在RA的发病过程中,B淋巴细胞能够选择性摄取抗原,对形成新的抗原-免疫球蛋白(Ig)复合物进行特异性识别,并对抗原部分的多肽分子进行加工,从而引发T淋巴细胞的活化,产生自身免疫应答效应。B淋巴细胞刺激因子是自身免疫过程的重要调节器,位于B淋巴细胞参与免疫应答过程的上游阶段,在其刺激下成熟分化,并表达不同的功能。BLyS的过表达与RA等自身免疫系统疾病的发病机制和疾病进程有密切联系,可作为抑制RA发病的靶点进行干预。Jacobi AM等^[1]利用单克隆抗体贝利木单抗(Belumumab)抑制BLyS的活性,影响B淋巴细胞的增殖和活化,阻碍患者自身免疫应答的发生。患者接受贝利木单抗治疗后,其血清中的IgM水平降低,B淋巴细胞总量减少,该药物专一作用于效应B细胞,对记忆B细胞和浆细胞数量没有影响;同时,B淋巴细胞对天然抗原表位和隐蔽表位的识别能力降低,识别及接受抗原的通路被阻断,自身免疫应答过程受到抑制。可见,在自身免疫性疾病的发病过程中,BLyS与B淋巴细胞协同发挥了识别抗原、结合抗原、内化吸收抗原、递呈抗原肽复合物等一系列作用。Teng YK等^[2]的研究旨在通过影响效应B细胞,加快B淋巴细胞损耗,从而对抗顽固性RA。研究给予患者B淋巴细胞表面受体CD20⁺拮抗药(6个月),疗效评分表明专一以B淋巴细胞为靶点的给药方案的疗效优于联合抑制IgG抗体的方案,且在病程较长的患者中获得了更好的疗效;在长达2年的跟踪检测中,患者的血液、骨髓、滑膜内的效应B细胞存活时间较正常水平明显缩短,而防护性B淋巴细胞的存活受影响较小。

1.2 自然杀伤(NK)细胞靶向治疗

RA患者关节滑液内存在大量的NK细胞,会导致类风湿性自身免疫应答,其分泌的大量炎症介质并不会直接产生炎症反应,而是与免疫细胞及滑膜组织细胞相互作用而导致RA,其间需要有B淋巴细胞参与,才能完成类风湿因子的递呈过程。Coulthard LD等^[3]研究给予受试者英夫利昔单抗(Infliximab)2周后,受试者血液内NK细胞数量明显减少,由B淋巴细胞分泌的肿瘤坏死因子(TNF)表达明显降低;英夫利昔单抗只影响了NK细胞的分泌,B淋巴细胞和T淋巴细胞的数量并没有明显变化。可见,英夫利昔单抗只阻断了B淋巴细胞对炎症因子的传导,并未影响B淋巴细胞和T淋巴细胞的数量。Söderström K等^[4]从RA患者关节滑液中提取细胞进行体外培养和分析的研究发现,RA患者关节滑液中的NK细胞在B淋巴细胞和T淋巴细胞的参与下,可以诱导CD14⁺单核细胞向破骨细胞分化,进一步加剧RA的病理进程。因此,阻断NK细胞传导通路能够从保护骨细胞方面延缓RA的进程。在调节免疫的过程中,抗原提呈细胞(APCs)和T淋巴细胞的协同作用,只有在B淋巴细胞的刺激下,T淋巴细胞才会诱使关节部位病变。

2 B淋巴细胞参与免疫信号活化及相关治疗

2.1 B淋巴细胞参与第一信号活化及相关治疗

Ganna A等^[5]研究了参与RA免疫应答的B淋巴细胞信号传导,通过对32例RA患者的外周血液样本分析后发现,在非活化的B淋巴细胞CD19⁺CD27⁺IgD⁺IgM^{low}通路中能够检测到Ca²⁺信号和磷酸化信号,只有在该通路的刺激下,特异性的B淋巴细胞才会产生应答。通过这种方式可以从血液样本中所有的B淋巴细胞里筛选出参与RA发病的B淋巴细胞。Smo-

len JS等^[6]从五大洲23个国家收集不同人种的RA患者给予生物制剂Tabalumab进行治疗,患者体内IgM、IgA、IgG均有不同程度的下降,CD19⁺信号的B淋巴细胞数量减少、活性降低,关节部位炎症减轻。Guo Y等^[7]研究发现,RA患者与健康人群相比,其血液内CD19⁺FOXP3⁺和CD19⁺TGβ⁺信号强度明显下降,这两项指标与RA的严重程度呈负相关,但并没有发现与RA的进程存在相关性。B淋巴细胞受体信号被阻断会导致自身免疫应答中止,在RA的发病过程中,CD19⁺FOXP3⁺和CD19⁺TGβ⁺两组调节性B淋巴细胞集合必然有一组发挥主导作用^[11-12],并不明确由谁发挥主导作用,但阻断这组细胞信号传导以影响B淋巴细胞的功能有望成为治疗RA的新思路。

2.2 B淋巴细胞参与第二信号活化及相关治疗

B淋巴细胞表面CD40只有与激活的T淋巴细胞表面CD40L相互作用,才能形成B淋巴细胞活化信号,是引发B淋巴细胞活性最强的第二信号。Pigott E等^[13]的研究通过大量消耗B淋巴细胞来治疗RA的方法降低B淋巴细胞活性,阻断信号向T淋巴细胞传导。该研究选取Ig基因敲除的小鼠,抑制其2,3-二吡啶胺氧化酶活性,观察体内致病性B淋巴细胞的活性。结果显示,干预后的B淋巴细胞活性显著改变,对自身抗原的识别能力下降,提示以2,3-二吡啶胺氧化酶抑制剂抑制B淋巴细胞分化,可中断B淋巴细胞介导的免疫过程。在RA早期治疗中,阻滞B淋巴细胞并不能改善关节部位的炎症症状,只有在增加药物剂量及延长疗程后,阻滞B淋巴细胞信号传导的作用才可以体现,这种长效的作用机制能够在预防RA反复发作方面起到良好的效果。

B淋巴细胞、T淋巴细胞于淋巴结中进行信息交换,继而针对特异性的抗原发生免疫反应,在这个过程中,B淋巴细胞和T淋巴细胞相互作用引发RA。因此,学者们普遍认为单纯由T淋巴细胞引发RA是不全面的。Pescovitz MD等^[14]的研究给予RA患者单克隆抗体Rituximab,使淋巴组织间T淋巴细胞、B淋巴细胞的相互作用被阻断,第二信号传导中止,RA患者的症状明显好转,发病延缓。由B淋巴细胞参与导致RA发病的抗体谱中,大量的自身抗原可被其识别,随着相关研究的深入,与RA相关的抗体谱还在不断扩大^[15],这些自身抗体与抗原相结合导致了RA发病及持续发作。因此,相比于阻断B淋巴细胞表面因子的信号传导,阻断B淋巴细胞和T淋巴细胞间信号传导具有更强的特异性。

3 B淋巴细胞参与细胞因子分泌及相关治疗

3.1 细胞因子调节炎症因子的释放

B淋巴细胞在自身免疫应答过程中同时存在正向调节和负向调节作用。通过产生抗体发挥免疫功能属于正向调节作用,B淋巴细胞分泌白细胞介素(IL)-10、IL-4发挥免疫调节的抑制作用,这一类B淋巴细胞称为调节性B细胞。人体存在的调节性B细胞主要表型为CD24^{hi}CD27⁺、CD19⁺CD25^{hi}CD86^{hi}CD1d^{hi}和CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}^[16-21]。在健康人群血样中,CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi}-B淋巴细胞能够通过分泌IL-10抑制CD4⁺CD25⁺T淋巴细胞增殖,抑制调节性T细胞向Th1、Th17分化^[22]。由此可以解释,在健康人群及RA静止期患者的外周血液中,Th细胞数量明显高于RA发病期的患者,可见调节性B细胞是导致RA发病的关键。Tian J等^[23]的研究发现,B淋巴细胞经细菌脂多糖(LPS)激活后能分泌转化生长因子(TGF)-β,诱导Th1细胞凋亡。抑制Th1细胞介导的免疫反应,同时抑制其APCs的功能,干扰抗原的识别过程,起到负向调节的作用。该研究还显示,相对于嵌合野生型小鼠而言,IL-10缺陷小鼠在同样造模

条件下,其RA症状更严重,Th细胞的数量更低,而Th1和Th17细胞数量则显著增加,证实了B淋巴细胞通过其表面的特异性受体召集调节性T细胞及NK细胞等具有抑制炎症作用的细胞,从而抑制Th1、Th17分化和发育,发挥负性调节作用。单克隆抗体Tocilizumab抑制IL-6的临床试验显示,受试者体内的IgG、IgA水平明显下降,类风湿因子(RF)无明显变化,B淋巴细胞的分化发生改变,记忆B细胞的分配比例下降,调节性B细胞明显增加^[24]。Muhammad K等^[25]的后续研究发现,在IL-6拮抗药的干预下,B淋巴细胞突变频率显著降低,这说明IL-6不仅能够刺激B淋巴细胞产生抗体,并且能协助B淋巴细胞识别抗原。B淋巴细胞分泌因子IL-6通过信号传导激活了Th17并促进IL-17生成,这一发现引出IL-17A导致B淋巴细胞激活的猜想^[26-27],学者们在RA患者和健康人群体内的CD19⁺B淋巴细胞中均发现了IL-17A,这是一种具有多种效应的细胞因子,能够参与调节免疫功能、炎症反应和骨细胞破坏等。Genovese MC等^[28]给予RA患者IL-17拮抗药LY2439821,患者炎症减轻、症状缓解、发病率下降。IL-17是由Th17分化产生的,在分泌TNF- α 的过程中起到调节作用,并直接参与了B淋巴细胞的成熟和分化,包括B淋巴细胞的存活、增殖和识别过程。但是,究竟是IL-17独立起作用还是与B淋巴细胞活化因子(BAF)协同发挥作用,还需进一步研究^[29]。

3.2 细胞因子参与破骨细胞形成

为了更深刻地认识细胞因子在RA发病过程中的作用,Liubchenko GA等^[30]研究了B淋巴细胞参与RA的信号传导过程,通过对RA患者关节液中细胞因子群mRNA的分析,发现B淋巴细胞配体核转录因子受体激活蛋白配体(RANKL)对于破骨细胞活化起到关键作用。该激活程序只存在于滑液和滑膜组织中的B淋巴细胞内,而没有在外周血的B淋巴细胞中发现。因此,在抑制B淋巴细胞分泌细胞因子的治疗过程中,将存在于滑液中的B淋巴细胞作为靶点的研究值得关注。该结论在Yeo L等^[31]的研究中得到证实,通过对不同类型淋巴细胞群落的基因表达进行分析,发现活性IL-12、IL-23在关节滑液中存在着过高表达,与之前发现的IL-1和TNF- α 一同成为导致RA炎症发生的关键因子。在类风湿炎症环境中,存在于滑液中的B淋巴细胞是RANKL的主要来源,并证实了其直接参与了破骨细胞的形成。Frey S等^[32]研究认为,由于B淋巴细胞浸润于滑膜组织而引发了关节腔内细胞因子的大量分泌,其中IL-36 α 能够作用于滑膜纤维母细胞,进一步加重炎症部位的病变。这一假说的提出让学者们认识到,组织内的浸润性B淋巴细胞也许不仅仅参与造血过程,还可通过旁分泌作用对关节局部组织产生影响。可见,在RA的发病过程中,B淋巴细胞不仅能影响自身免疫应答的过程,还能分泌细胞因子,直接破坏骨细胞,引发关节滑液的炎症反应。

4 中药调节B淋巴细胞功能

化学药治疗RA靶向性强,但药效单一,中药在人体内可以从多层次、多环节发挥免疫调节作用,使B淋巴细胞的不同功能受到影响,综合发挥免疫调节作用,因此具有更广阔的研究前景。中医对于RA有着系统的理论研究,且具有良好的治疗效果^[33-37]。祛风湿药既能发挥抗炎、镇痛的作用以缓解关节部位的肿痛,也能够抑制自身免疫应答的发生,调节全身免疫系统;活血化痰药能够改善关节部位的微循环,发挥散瘀化滞的作用,同时也能够降低相关免疫细胞及免疫分子的活性,减轻自身免疫性疾病的发病率。中药在RA的治疗中发挥了重要作用,但目前仍缺少系统且深入的机制研究。

4.1 中药复方、单味中药调节B淋巴细胞功能

郑京等^[38]的研究给予40例慢性肾功能不全患者益肾降浊汤(组方为黄芪、茯苓、太子参和当归等),患者体内的B淋巴细胞瘤(Bcl-2)基因表达显著提高,起到了抑制B淋巴细胞凋亡的作用,同时外周血内CD4⁺下降了30%,CD19⁺增加了50%,而其他指标无显著变化,可见该组方能够在不影响T淋巴细胞的情况下,显著调节B淋巴细胞功能。赵海梅等^[39]连续40d给予RA模型大鼠具有镇静、止痛和散结功效的全蝎、蜈蚣粉碎后与氯化钠注射液配制而成的混悬液,采用酶联免疫吸附(ELISA)法检测大鼠体内B淋巴细胞分化因子IL-10、IL-4的表达水平。结果显示,IL-10水平显著升高,IL-4水平显著降低,其炎症指标明显缓解。胡志萍等^[40]的研究纳入60例Ⅲ~Ⅳ期的RA合并非小细胞肺癌患者,给予能够抑制肿瘤血管形成的抗肿瘤经验方白龙灵沙汤,患者血液内NK细胞由11.15%上升至15.73%,CD19⁺系列B淋巴细胞由20.27%下降至11.31%,与对照组患者比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),可见白龙灵沙汤能明显调节患者免疫系统功能,抑制B淋巴细胞的功能表达。张启春等^[41]发现,中药生津润燥颗粒能减轻RA模型小鼠颌下腺病理改变,高、中、低剂量组均能够显著抑制B淋巴细胞的增殖,光密度(OD)、刺激指数均有不同程度升高。可见,生津润燥颗粒可通过抑制B淋巴细胞增殖,进而调节免疫功能,减轻颌下腺细胞浸润。

4.2 中药提取物调节B淋巴细胞功能

李桂英等^[42]的研究纳入狼疮肾炎患者20例,分别给予激素+环磷酰胺(对照组)和激素+长春新碱+环磷酰胺(治疗组),采用蛋白质印迹法检测患者血液中B细胞活化因子(BAF)蛋白的表达,利用荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)法检测BAF-mRNA的表达。结果显示,治疗组的BAF蛋白和BAF-mRNA均显著下降($P < 0.01$),且治疗效果优于对照组。王健^[43]的研究纳入60例RA患者,利用流式细胞仪检测CD19⁺B淋巴细胞Toll样受体(TLR)9的表达,采用ELISA法检测干扰素(IFN)- α 浓度,旨在寻找白芍药总苷抑制免疫的机制。结果显示,白芍药总苷能够抑制磷酸胞苷鸟苷的寡聚脱氧核苷酸对TLR9的上调作用,从而抑制其分泌物IFN- α 的表达,起到抑制B淋巴细胞增殖的作用。中药提取物芍药苷和板蓝根-葡聚糖药效实验表明,小鼠给药后体内CD19⁺细胞在外周血中所占的比例受到影响,提高了小鼠的细胞免疫功能^[44]。目前,中药治疗RA的靶向研究主要集中在T淋巴细胞,影响B淋巴细胞功能的报道还不多见,特别是在中药干预下,体内B淋巴细胞功能的改变及其作用机制还需进一步探索。

5 结语

RA属于中医“痹病”范畴,风寒湿邪导致经络闭阻为病机,行痹、寒痹、湿痹和热痹为病因,临床治疗常采用具有破血行气、通经止痛之功效的中药,治疗方法为祛风除湿和通筋活络。现代研究认为,RA的发病与B淋巴细胞相关,当前以其为靶点的研究正在开展,按其靶向目标可分为:针对递呈抗原机制的淋巴细胞刺激因子靶向治疗、NK细胞靶向治疗,针对免疫活化信号的抑制B淋巴细胞第一信号和第二信号活性,针对调节细胞因子分泌的炎症因子的释放、抑制破骨细胞形成等。中药以B淋巴细胞作为靶点进行特异性干预RA,可调节B淋巴细胞功能,进而调节免疫功能,缓解RA的进展,有望进一步从中医理论角度系统阐述RA的发病机制及寻找更好的中药治疗方案。

参考文献

- [1] Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis[J]. *New Engl J Med*, 2004, 350(25) : 2 572.
- [2] Pitashny M, Shoenfeld Y. B-cell depletion in autoimmune rheumatic diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2005, 4 (7) : 436.
- [3] Serena B, Barbara V, Roberto C, *et al.* B-cell in rheumatoid arthritis: from pathogenic players to disease biomarkers[J]. *Bio Med Res Int*, 2014, doi: 10.1155/2014/681678.
- [4] Jacobi AM, Huang W, Wang T, *et al.* Effect of long-term-belimumab treatment on B-cell in systemic lupus erythematosus: extension of a phase II , double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(1) : 201.
- [5] Teng YK, Gillian W, Vanessa EH, *et al.* Induction of long-term B-cell depletion in refractory rheumatoid arthritis patients preferentially affects autoreactive more than protective humoral immunity[J]. *Arth Res Ther*, 2012, 14 (2) : R57.
- [6] Coulthard LD, Geiler J, Mathews RJ, *et al.* Differential effects of infliximab on absolute circulating blood leucocyte counts of innate immune cells in early and late rheumatoid arthritis patients[J]. *Clin Exp Immunol*, 2012, 170(1) : 36.
- [7] Söderström K, Stein E, Colmenero P, *et al.* Natural killer cells trigger osteoclastogenesis and bone destruction in arthritis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(29) : 13 028.
- [8] Ganna A, Liubchenko HC, Christopher CS, *et al.* Rheumatoid arthritis is associated with signaling alterations in naturally occurring autoreactive B-lymphocytes[J]. *J Autoimmun*, 2013, 40(10) : 111.
- [9] Smolen JS, Weinblatt ME, van der Heijde D, *et al.* Efficacy and safety of tabalumab, an anti-B-cell-activating factor monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis who had an inadequate response to methotrexate therapy: results from a phase III multicentre, randomised, double-blind study[J]. *Ann Rheum Dis*, 2015, 74(8) : 1 567.
- [10] Guo Y, Zhang X, Qin M, *et al.* Changes in peripheral CD19⁺Foxp3⁺ and CD19⁺TGFβ⁺ regulatory B-cell populations in rheumatoid arthritis patients with interstitial lung disease[J]. *J Thorac Dis*, 2015, 7(3) : 471.
- [11] Ma L, Liu B, Jiang Z, *et al.* Reduced numbers of regulatory B-cell are negatively correlated with disease activity in patients with new-onset rheumatoid arthritis[J]. *Clin Rheumatol*, 2014, 33(2) : 187.
- [12] Wilde B, Thewissen M, Damoiseaux J, *et al.* Regulatory B-cell in ANCA-associated vasculitis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(8) : 1 416.
- [13] Pigott E, Mandik-Nayak L. Addition of an indoleamine 2, 3-dioxygenase inhibitor to B-cell depletion therapy blocks autoreactive B-cell activation and recurrence of arthritis in K/BxN mice[J]. *Arthritis Rheum*, 2012, 64(7) : 2 169.
- [14] Pescovitz MD, Greenbaum CJ, Krause-Steinrauf H, *et al.* Rituximab, B-lymphocyte depletion, and preservation of Beta-cell function[J]. *New Engl J Med*, 2009, 361(22) : 2 143.
- [15] Finnegan A, Ashaye S, Hamel KM, *et al.* B effector cells in rheumatoid arthritis and experimental arthritis[J]. *Autoimmunity*, 2012, 45(5) : 353.
- [16] Blair PA, Norena LY, Flores-Borja F, *et al.* CD19⁺CD24^{hi}CD38^{hi} B-cell exhibit regulatory capacity in healthy individuals but are functionally impaired in systemic lupus erythematosus patients[J]. *Immunity*, 2010, 32(1) : 129.
- [17] Iwata Y, Matsushita T, Horikawa M, *et al.* Characterization of a rare IL-10-competent B-cell subset in humans that parallels mouse regulatory B10 cells[J]. *Blood*, 2011, 117(2) : 530.
- [18] Bhattacharyya S. A review on biology and function of regulatory B-cell with special reference to inflammation and autoimmune pathogenesis[J]. *Proc Zoological Soc*, 2014, doi: 10.1007/s12595-013-0077-0.
- [19] He Y, Qian HY, Liu Y, *et al.* The roles of regulatory B-cell in cancer[J]. *J Immunol Res*, 2014, doi: 11.1155/2014/215471.
- [20] Vitale G, Mion F, Pucillo C, *et al.* Regulatory B-cell: evidence, developmental origin and population diversity[J]. *Mol Immunol*, 2010, 48(1/2/3) : 1.
- [21] Kessel A, Haj T, Peri R, *et al.* Human CD19⁺CD25^{high} B regulatory cells suppress proliferation of CD4⁺ T-cell and enhance Foxp3 and CTLA-4 expression in T-regulatory cells[J]. *Autoimmun Rev*, 2012, 11(9) : 670.
- [22] Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC, *et al.* Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B-cell develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/ Th17 but a decrease in regulatory T-cell [J]. *J Immunol*, 2011, 186(10) : 5 569.
- [23] Tian J, Zekzer D, Hanssen L, *et al.* Lipopolysaccharide-activated B-cell down-regulate Th1 immunity and prevent autoimmune diabetes in nonobese diabetic mice[J]. *J Immunol*, 2011, 167(2) : 1 081.
- [24] Roll P, Muhammad K, Schumann M, *et al.* In vivo effects of the anti-interleukin-6 receptor inhibitor tocilizumab on the B-cell compartment[J]. *Arthritis Rheum*, 2011, 63 (12) : 1 255.
- [25] Muhammad K, Roll P, Seibold T, *et al.* Impact of IL-6 receptor inhibition on human memory B-cell in vivo: impaired somatic permutation in pre-switch memory B-cell and modulation of mutational targeting in memory B-cell[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(15) : 1 507.
- [26] Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, *et al.* 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(10) : 2 557.
- [27] Schlegel PM, Steiert I, Kötter I, *et al.* B-cell contribute to heterogeneity of IL-17 producing cells in rheumatoid arthritis and healthy controls[J]. *PloS One*, 2013, 8 (12) : e82 580.
- [28] Genovese MC, van den Bosch F, Roberson SA, *et al.* LY2439821, a humanized anti-interleukin-17 monoclonal

夏枯草制剂的临床应用进展^Δ

林志斌^{1*},何杰¹,胡洋¹,卜振军²,马宁^{1#}(1.长沙医学院药学院,长沙 410219;2.湖南九典制药有限公司,长沙 410331)

中图分类号 R978.7;R969.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)35-5034-04
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.35.46

摘要 目的:了解夏枯草各种制剂的临床应用进展。方法:查阅近年来国内相关文献,就夏枯草的制剂类型和临床应用进行归纳和总结。结果与结论:夏枯草的制剂类型分为膏剂、胶囊、颗粒、注射剂、口服液和片剂等。夏枯草膏的养肝血、散郁结功效,可用于部分眼科疾病和乳腺增生、乳腺炎等;夏枯草胶囊和颗粒剂具有清肝泻火、散结消肿功效,单药用于甲状腺疾病,还可与化学药联用,显著提高疗效并降低药品不良反应;夏枯草口服液、夏枯草注射液对胰腺癌细胞等有明显的凋亡诱导作用,在抗癌治疗中显示出良好的应用前景;夏枯草片联用其他药物可治疗子宫肌瘤等。

关键词 夏枯草;制剂;临床应用

夏枯草为唇形科双子叶植物夏枯草的干燥果穗,始载于《神农本草经》,味苦、辛,性寒,具有清肝泻火、明目、散结消肿之功,用于赤肿痛、目珠夜痛、头痛眩晕、瘰疬、癭瘤、乳疔、乳癖和乳房胀痛等^[1]。在《滇南本草》中有“祛肝风、行经络、治口眼歪斜,行肝气、开肝郁,止筋骨疼痛、目珠痛,散瘰疬、周身结核”的记载;在《本草从新》有“治瘰疬、鼠瘻、癭瘤、癥坚、乳疔、乳岩”的记载;在《摄生众妙方》中有“夏枯草六两,水二钟,煎至七分,去滓,食远服。治瘰疬马刀,不问已溃未溃,或日久成漏。虚甚当煎浓膏服,并涂患处,多服益善”的记载。可见,我

国古代医家已熟知夏枯草的药性和使用方法。夏枯草主要含有三萜及其苷类、甾醇及其苷类、黄酮类、苯丙素类、有机酸、挥发油和糖类等成分^[2],其药理作用有抗肿瘤^[3](如淋巴瘤、甲状腺癌、膀胱癌、结肠癌、胰腺癌、口腔癌等)、消炎、抗菌、抗病毒、降血压、降血糖、降血脂、调节免疫、保肝、镇咳祛痰、抑眼眶成纤维细胞增生、防止尿酸钙结晶形成(大鼠)、抗氧化、镇静催眠和抗抑郁等^[4]。2015年版《中国药典》(一部)已收录了夏枯草口服液和夏枯草膏2种制剂,其片剂、颗粒剂和注射剂也广泛应用于临床研究和治疗。笔者查阅近年来国内相

antibody, in the treatment of patients with rheumatoid arthritis: a phase I randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(4):929.

[29] Doreau A, Belot A, Bastid J, et al. Interleukin 17 acts in synergy with B cell-activating factor to influence B-cell biology and the pathophysiology of systemic lupus erythematosus[J]. *Nat Immunol*, 2009, 85(10):778.

[30] Liubchenko GA, Appleberry HC, Striebich CC, et al. Rheumatoid arthritis is associated with signaling alterations in naturally occurring autoreactive B-lymphocytes[J]. *Autoi*, 2013, 40(21):111.

[31] Yeo L, Toellner KM, Salmon M, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B-cell as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2011, 70(11):2 022.

[32] Frey S, Derer A, Messbacher ME, et al. The novel cytokine interleukin-36 α is expressed in psoriatic and rheumatoid arthritis synovium[J]. *Ann Rheum Dis*, 2013, 72(9):1 569.

[33] 戴杏,郭晓蓉,魏伟.芍药苷对肿瘤坏死因子- α 诱导的人成纤维样滑膜细胞功能的影响[J]. *中国临床药理学杂志*, 2009, 25(1):58.

[34] 张天齐,玄玲玲,姜仁涛,等.雷公藤叶组分TZT-5对大鼠关节炎的抑制作用[J]. *中草药*, 2013, 44(12):1 628.

[35] 丁静,李海然,范丽萍.腰痛宁胶囊治疗类风湿性关节炎的疗效观察[J]. *中国药房*, 2011, 22(44):4 171.

[36] 周铭,马丽华,崔颖,等.雷公藤甲素对类风湿性关节炎患者外周血T细胞的免疫抑制作用[J]. *中国药房*, 2014, 25(47):4 441.

[37] 黄传兵,刘健,谌曦.新风胶囊治疗类风湿性关节炎疗效观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(12):1 599.

[38] 郑京,林上忠,陈雪兰,等.益肾降浊冲剂对慢性肾功能不全患者B淋巴细胞及调节性T细胞的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(1):37.

[39] 赵海梅,左志琴,程绍民,等.全蝎、蜈蚣对胶原诱导型关节炎大鼠小肠黏膜IL-2、IL-4、IL-10表达及关节损伤的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(1):80.

[40] 胡志萍,甘宁,张光顺,等.白龙灵沙汤对非小细胞肺癌免疫功能的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2015, 21(4):182.

[41] 张启春,俞晶华,卜慧敏.生津润燥颗粒对干燥综合征模型小鼠的影响[J]. *中国药房*, 2010, 21(19):1 740.

[42] 李桂英,燕霞,余红艳.长春新碱环磷酰胺序贯治疗对狼疮肾炎患者外周血B淋巴细胞活化因子表达的影响[J]. *临床荟萃*, 2012, 27(11):933.

[43] 王健.白芍总苷对系统性红斑狼疮患者外周血B细胞内TLR9表达和IFN- α 分泌的影响[D].蚌埠:蚌埠医学院, 2012.

^Δ基金项目:湖南省社发领域科技重点研发计划项目(No.2015SK20736);湖南省普通高校实践教学建设项目(No.湘教通[2014]272号);长沙医学院校级立项大学生研究性学习和创新性实验计划项目(No.长医教[2015]15号)

* 本科生。研究方向:中药质量控制。电话:0731-88498780。E-mail:935042561@qq.com

通信作者:教授,博士。研究方向:药品质量控制。电话:0731-88498780。E-mail:761472615@qq.com

(收稿日期:2016-06-21 修回日期:2016-11-02)

(编辑:陶婷婷)