



桥本甲状腺炎免疫治疗的研究进展

刘晓云(综述), 段宇, 刘超(审校)

(南京医科大学第一附属医院内分泌科, 南京 210029)

中图分类号: R581.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2006)06-0344-03

摘要: 桥本甲状腺炎是临床常见的自身免疫性甲状腺疾病, 其处理仍以激素替代为主流, 不能从病因的角度加以治疗, 同时患者往往需要反复调药, 负担较重。近年来出现了各种从免疫调节的角度来治疗本病的新方法, 能够使患者的甲状腺自身抗体水平下降, 肿大的甲状腺得到缩小, 患者的自觉症状得到改善等。其中, 针对各种生物和基因治疗、局部免疫调节或祖国传统中医药等的研究资料表明治疗效果显著。

关键词: 桥本甲状腺炎; 免疫治疗; 自身免疫性甲状腺炎; 实验性自身免疫性甲状腺炎

The Progress of Immunotherapy for Hashimoto's Thyroiditis LIU Xiao-yun, DUAN Yu, LIU Chao. (Endocrine and Metabolism Dept, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China)

Abstract: Hashimoto's thyroiditis is the most common autoimmunity thyroiditis, Thyroid hormone substitution is its main therapeutic method which can not cure it based on etiology putting patients under heavy burden because of the needness in drug adjustment again and again. In recent years, there are many new methods based on immune regulation, which can decrease the level of thyroid autoantibody in atients, reduce the volume of tumescent thyroid and amend patient's subjective symptom. Among them, the therapeutic methods based on gene and biology, local immune regulation and traditional Chinese medicine have showed their challenging effect.

Key words: Hashimoto's thyroiditis; Immune therapy; Autoimmune thyroiditis; Experimental autoimmune thyroiditis

众所周知, 桥本甲状腺炎(HT)是一种自身免疫性甲状腺疾病, 目前公认的治疗方法为甲状腺激素替代。但是这种方法并不能从病因着手解决问题, 患者往往需要多次复查甲状腺功能调整服用剂量, 而且, 常常需终生服药, 给患者带来较大的痛苦和心理负担。近年涌现出各种从调节免疫紊乱的角度处理这一疾病的新方法。现仅就 HT 免疫调节治疗的相关进展简要综述。

1 生物制剂在 HT 治疗中的作用

1.1 白细胞介素-10(IL-10) Mignon Godefroy^[1]首次发现, 注射 IL-10 能够使试验性自身免疫性甲状腺炎(EAT)小鼠甲状腺组织中浸润的淋巴细胞减少, 血浆甲状腺球蛋白抗体(TgAb)的滴度下降, 证实对 EAT 具有确切的疗效。Batteux 等^[2]将 IL-10 基因通过非病毒载体转入甲状腺滤泡细胞并获得表达, 可以显著减少 T 淋巴细胞在甲状腺中的浸润, 抑制自身反应性 T 淋巴细胞增殖, 从而缓解自身免疫性甲状腺炎。Zhang 等^[3]直接将甲状腺内注射装载可表达 IL-10 基因的质粒, 结果可显著抑制 EAT 小鼠甲状腺内的淋巴细胞浸润, 缓解病情。而且, IL-10 可以很强烈地抑制树突细胞(DC)诱导 EAT 的能力^[4]。通过大鼠甲状腺组织内局部注射转染 IL-10 质粒, 使甲状腺滤泡上皮细胞表达 IL-10 基因, 结果发现, 这一处理方法能够清除甲状腺内浸润的淋巴细胞, 降低自身抗体水平和针对抗原反应的 T 淋巴细胞增殖反应。而多聚赖氨酸可以延长目的基因表达时间, 使 IL-10 治疗 EAT 的疗效持续时间更长^[5]。

1.2 干扰素 张景义等^[6]使用安福隆(干扰素 α -2b)治疗桥本甲状腺炎患者, 疗效明显优于强的松对照组, 且不良反应少。其可能的机制为干扰素可以灭活一些 T 细胞辅助因子而阻止自身抗体形成, 使迟发型变态反应的发生和发展得以抑制, 从而阻止多种抗甲状腺抗体对甲状腺细胞膜的破坏。另

外, 大剂量干扰素还可以使主要组织相容性复合体表达低下, 从而达到抑制 T 细胞增殖的作用, 由此使细胞免疫反应受到抑制, 也减少了细胞免疫对甲状腺滤泡上皮细胞的破坏。不仅如此, 使用干扰素还可加快免疫复合物的清除, 并提高吞噬细胞处理的功能^[7]。

1.3 单抗 Hutchings 等^[8]发现, 甲状腺内 CD₄⁺ T 细胞单克隆抗体能够选择性的作用于辅助性 T 细胞, 使自身免疫过程被阻断, 从而

阻止 EAT 的诱发。运用 Tg 抗体的抗独特型抗体可以成功阻断 EAT 的发生。 γ -干扰素的单克隆抗体能够降低 EAT 小鼠血清中 Tg 抗体的浓度, 减少淋巴浸润。针对淋巴细胞相关抗原-1(LFA-1)的单克隆抗体也可以使 TgAb 下降, 且抗 LFA-1 和抗细胞间黏附分子-1(ICAM-1)均可使 EAT 小鼠甲状腺淋巴浸润减轻。Chen 等^[9]使用抗 TGF- β ₁ 的抗体或者赖诺普利(lisinopril)抑制 TGF- β ₁, 可以减少肉芽肿性自身免疫性甲状腺炎的纤维化。

1.4 其他 使用可表达 FasL 基因的载体直接注入 EAT 小鼠的甲状腺内, 可以抑制淋巴细胞的浸润, 同时诱导 T 淋巴细胞的死亡, 对 EAT 起到积极的治疗作用^[10]。Vasu 等^[11]使用粒细胞-单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗 Tg 免疫的小鼠, 发现鼠针对 T 细胞的反应低下, 未能诱导出甲状腺炎, 同时产生了更高水平的 IL-4 和 IL-10。提示使用 GM-CSF 选择性的激活树突状细胞, 可能对于 Th1 为主的自身免疫性桥本甲状腺炎有潜在的治疗效果。另一项研究表明, 细胞毒性 T 淋巴细胞相关抗原 4(CTLA-4)与甲状腺相结合可以增加调节性 T 细胞的数量和它们产生 TGF- β ₁ 的能力, 同时 INF- γ 和 TNF- α 下降, 最终导致 EAT 的抑制^[12]。不仅如此, 在鼠甲状腺球蛋白(mTG-LPS)免疫之前使用口服 Tg(pTG), 可以降低小鼠 EAT 的严重程度。而且, 多次分别静脉注射 mTG 也可以抑制 EAT 的发生。此外, 体内阻断 CD₄₀ 和 CD₄₀L 相互结合, 可通过抑制炎症性 Tg 特异性 Th1 细胞, 继而抑制 EAT。人体研究发现, 使用与自身抗原 Tg 相关的抗原治疗自身免疫性甲状腺疾病(AITD)的患者, 虽然体液免疫的各项参数没有特殊变化, 但与细胞免疫相关的某些肽类则受到明显抑制。

2 激素和免疫抑制剂在 HT 治疗中的作用

2.1 全身应用 Nicoletti 等^[13]发现, 使用脱氧精肌菌素(deoxyspergualin, DSP)可有效抑制 EAT 的发生。一种自然提取

物(1-磷酸鞘醇受体阻滞剂)FTY720亦可治疗EAT,显著降低TSH水平,使循环中的淋巴细胞数量减少,且无感染等副作用出现。大剂量的环孢素A(CsA)(360 mg/kg)可预防甲状腺功能减退(甲减)的发生,而小剂量(25~60 mg/kg)却有潜在的降低血清 T_4 的作用。如果小剂量环孢素A与 $1,25(OH)_2$ VitD₃联合应用,则可有效抑制EAT的发生^[14]。陈立曙等^[15]在常规抗甲状腺药物(ATD)治疗的基础上,应用小剂量的硫唑嘌呤(AZP)和强的松治疗使用常规ATD方案治疗1年以上效果不佳的桥本甲状腺功能亢进(甲亢)病例,结果抗体滴度显著下降,同时伴有甲状腺腺体体积或结节缩小、甲状腺血管杂音消失和突眼的改善。

2.2 局部注射 局部注射以及全身静脉应用地塞米松都能明显降低EAT小鼠TgAb、TNF、IL-1水平,同时提高Lyt-2阳性的T细胞数,降低L3T₄/Lyt-2比值,从而逆转自身免疫性甲状腺炎小鼠的病理改变,提示地塞米松有调整T淋巴细胞亚群,抑制细胞因子释放,抑制过强的自身免疫反应等作用。由于局部用药减少了激素的全身性副作用,使其更受临床医生和患者的青睐。临床研究^[16]亦证实地塞米松甲状腺内注射,可有效缩小甲状腺,降低甲状腺过氧化物酶抗体(TpoAb)、TgAb及淋巴细胞/滤泡细胞比值等自身免疫性损伤指标,减少甲减发生率。导致这一现象的机制是多方面的,糖皮质激素可抑制淋巴细胞DNA及蛋白质的合成,干扰淋巴组织在抗原作用下的分裂及增殖,并能阻断致敏T淋巴细胞释放各种淋巴因子,使单核细胞显著减少,免疫活性细胞下降,由此降低TPoAb、TgAb水平,阻断HT的病理环节及发展。顾明君等^[17]的研究表明,联合应用L-T₄和地塞米松甲状腺内注射治疗,对于防止亚临床甲减(SCH)转为临床甲减(OVH),逆转SCH为正常均明显优于单用L-T₄替代者,地塞米松组TPoAb、TgAb水平下降及甲状腺腺体缩小均较单用L-T₄组明显。因此在亚临床甲减阶段进行L-T₄替代和甲状腺内注射地塞米松治疗可保护甲状腺滤泡,延缓或阻止SCH向OVH转化,增加或加快SCH向正常转化。早期干预的良好效果与HT早期以炎症为主的组织学改变也是一致的。利美达松为地塞米松棕榈酸酯化活性物质前体,在体内经白细胞酯酶作用缓慢水解成地塞米松,系长效地塞米松制剂,进入局部组织后,被吞噬细胞识别、吞噬,经白细胞水解酶作用后,缓慢水解释放出地塞米松,从而发挥持久的抗炎作用。其在炎症部位的分布比地塞米松约高2倍,其抗炎作用较水溶性的地塞米松持久且强2~5倍。赵文娟等^[18]使用利美达松局部注射配合应用纠正甲状腺功能紊乱的药物,治疗HT,可减轻淋巴细胞浸润,改善患者甲状腺组织间质纤维化程度,使甲状腺质地变软,肿大减轻,且无1例出现明显激素样副作用。

2.3 局部外用 廖勇敢等^[19]常规治疗的基础上,给予1%地塞米松透皮浸膏(以聚乙二醇醚为透皮吸收剂)外敷颈部,3次/d,疗程3个月。结果可有效缩小甲状腺,降低TPoAb、TgAb及淋巴细胞等自身免疫性损伤指标,减少甲减发生率,疗效确切。临床观察发现,该疗法对甲状腺I°、II°肿大者疗效优于III°肿大者,对质韧者疗效优于质硬者,对有疼痛及压痛者疗效优于无疼痛及压痛者,对无结节者疗效优于有结节者,对未发生甲减者疗效优于已发生甲减者。

3 传统中医中药在HT治疗中的作用

中医中药在HT治疗方面积累了丰富的临床经验,有一定的实用价值。

3.1 扶正清瘵方 祖国医学据临床表现将桥本病归属于中医“瘵瘤”范畴。风温之邪内侵是桥本病发病的外因,正气内虚是桥本病发生的内要基础,正气内虚与外邪侵袭互为因果,外邪乘虚直入厥阴、太阴之经络,经气不行则肝郁气滞,日久化火,火热灼液为痰,肝郁脾虚,痰浊内生,痰阻经络,痰热瘀浊互结于颈前甲状腺部发为甲肿,正邪交争,症见多端。据此病机以扶正清瘵方治疗桥本甲状腺炎疗效明显。扶正清瘵方通过对机体整体的全面作用,调节机体针对甲状腺的自身免疫紊乱,改善受到损伤的甲状腺功能,对甲状腺激素水平显示出双向调节作用。研究发现^[20]扶正清瘵方能明显降低EAT动物模型甲状腺自身抗体水平,改善EAT动物模型甲状腺病理分级,调节T淋巴细胞亚群比例,抑制淋巴细胞因子 γ -干扰素分泌,显示出该方全面调节机体免疫功能的特性。

3.2 甲状腺免疫合剂 甲状腺免疫合剂的主要成分包括黄芪、当归、生地、白芍、丹参、夏枯草、柴胡、生牡蛎。使用该免疫合剂后,自身免疫性甲状腺炎患者的红细胞C₃b受体花环率(RBC-C₃bRR)明显升高,红细胞免疫复合物花环(RBC-ICR)显著降低,提示该配方对自身免疫性甲状腺炎患者红细胞免疫功能低下下的恢复有一定作用。自身免疫性甲状腺炎患者免疫黏附促进因子降低,抑制因子升高。提示该类患者的红细胞免疫黏附调节系统失调。运用甲状腺免疫合剂后,红细胞免疫黏附促进因子(RIEF)升高,红细胞免疫黏附抑制因子(RIIF)降低,说明甲状腺免疫合剂有改善红细胞免疫调节因子活性的作用。不仅如此,使用此药后,患者血清甲状腺微粒体抗体(TmAb)和TgAb均明显下降,抗原抗体复合物也随之减少,从而减轻或阻止自然杀伤细胞的毒性作用,使甲状腺上皮细胞免受损害。但是该研究对于疗程以及所能维持的时间并无详细探讨。

3.3 雷公藤多甙(wilfordii saponins, TII) 实验性研究发现,雷公藤多甙可以很强烈抑制DC诱导EAT的能力^[4]。华川等^[21]实验证实了雷公藤能显著降低EAT小鼠血清TgAb、TmAb滴度,减轻甲状腺组织淋巴细胞浸润程度。同时可以明显降低EAT小鼠脾淋巴细胞Tg刺激的特异性增殖,说明其能有效抑制致敏T淋巴细胞对Tg抗原的反应性,直接对已致敏T淋巴细胞起到抑制作用,从而使致敏T淋巴细胞介导的细胞毒作用和由此导致的自身免疫损伤得到控制。临床上,在激素替代治疗的基础上加用雷公藤,能明显降低桥本甲状腺炎患者的TgAb、TmAb含量,甲状腺滤泡上皮退化细胞明显减少,使肿大的甲状腺回缩,说明雷公藤多甙片较明显的抑制桥本甲状腺炎患者体内的自身免疫反应。

3.4 其他 文献报道芪苈消瘵汤、桂枝茯苓丸、柴胡疏肝汤、健延龄、金水宝胶囊、四七汤、温肾方、蜂毒、五加双参片、温瘵消、消瘵合剂、实脾饮、右归丸、甲瘤胶囊和川黄液等均对于桥本甲状腺炎有一定的免疫调节作用。另外,还有研究使用硒作为甲状腺素替代治疗的辅助措施,发现其对桥本甲状腺炎的甲状腺缩小及自身抗体水平的降低起到有益的作用。

综上所述,大多数免疫调节疗法并不能完全替代目前最主要使用的激素替代的治疗策略。已经尝试的许多方案都是

在原有治疗的基础上再加以辅助措施,或用于激素剂量难以掌握或者偏大而副作用明显者,或用于患者不愿意长期服用激素者。其远期疗效目前尚缺乏循征医学的依据。故在实际应用过程中,仍应以激素替代治疗为主,适当选用上述免疫调节治疗,并在临床实践中进一步探讨这类药物的治疗效果、作用机制和毒副作用。

参考文献:

[1] Mignon-Codefroy K, Rott O, Brazillet MP, et al. Curative and protective effects of IL-10 in experimental autoimmune thyroiditis (EAT)[J]. J Immunol, 1995, 154(12):6634-6643.

[2] Batteux F, Trebeden H, Charreire J, et al. Curative treatment of experimental autoimmune thyroiditis by in vivo administration of plasmid DNA coding for interleukin-10[J]. Eur J Immunol, 1999, 29(3):958-963.

[3] Zhang ZL, Lin B, Yu LY, et al. Gene therapy of experimental autoimmune thyroiditis mice by in vivo administration of plasmid DNA coding for human interleukin-10[J]. Acta Pharmacol Sin, 2003, 24(9):885-890.

[4] Wang SJ, Xu HX, Liu GZ. Tripterygium wilfordii saponins and interleukin-10 prevent induction of experimental autoimmune thyroiditis by dendritic cells[J]. Acta Pharmacol Sin, 2000, 21(10):919-923.

[5] 唐伟,刘超,贾悦,等.大鼠免疫功能恢复与白细胞介素-10基因转染的关系[J].中国临床康复,2003,7(27):3671-3673.

[6] 张景义,马同敏,孟连成,等.干扰素治疗桥本氏甲状腺炎的疗效观察[J].天津医药,2004,32(9):584-585.

[7] Prud'homme GJ, Chang Y, Li X. Immunoinhibitory DNA vaccine protects against autoimmune diabetes through cDNA encoding a selective CTLA-4(CD152)ligand[J]. Hum Gene Ther, 2002, 13(3):395-406.

[8] Hutchings PR, Cooke A, Dawe K, et al. Active suppression induced by anti-CD4[J]. Eur J Immunol, 1993, 23(4):965-968.

[9] Chen K, Wei Y, Sharp GC, et al. Inhibition of TGFbeta1 by anti-TGF-beta1 antibody or lisinopril reduces thyroid fibrosis in granulomatous experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Immunol, 2002, 169(11):

6530-6538.

[10] Batteux F, Lores P, Bucchini D, et al. Transgenic expression of Fas ligand on thyroid follicular cells prevents autoimmune thyroiditis[J]. J Immunol, 2000, 164(4):1681-1688.

[11] Vasu C, Dogan RN, Holterman MJ, et al. Selective induction of dendritic cells using granulocyte macrophage-colony stimulating factor, but not fms-like tyrosine kinase receptor 3-ligand, activates thyroglobulin-specific CD4+/CD25- T cells and suppresses experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Immunol, 2003, 170(11):5511-5522.

[12] Vasu C, Gorla SR, Prabhakar BS, et al. Targeted engagement of CTLA-4 prevents autoimmune thyroiditis[J]. Int Immunol, 2003, 15(5):641-654.

[13] Nicoletti F, Di Marco R, Barcellini W, et al. Protection from experimental autoimmune thyroiditis in CBA mice with the novel immunosuppressant deoxyspergualin[J]. Scand J Immunol, 1994, 39(3):333-336.

[14] Chen W, Lin H, Wang M. Immune intervention effects on the induction of experimental autoimmune thyroiditis[J]. J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci, 2002, 22(4):343.

[15] 陈立曙,郑潜麟.应用小剂量硫唑嘌呤和强的松治疗桥本甲亢[J].实用医学杂志,1997,13(5):292-293.

[16] 廖勇敢,程长明,丁洪成,等.甲状腺内注射地塞米松对桥本甲状腺炎的治疗作用[J].中华医学丛刊,2004,4(4):51-52.

[17] 顾明君,吴文雅,方瑾,等.甲状腺素及甲状腺内注射地塞米松治疗伴亚临床甲减的桥本甲状腺炎[J].第二军医大学学报,2004,25(9):977-980.

[18] 赵文娟,闫胜利,王颜刚,等.利美达松局部注射辅助治疗桥本甲状腺炎的效果[J].青岛大学医学院学报,2004,40(3):214-215.

[19] 廖勇敢,程长明,丁洪成,等.地塞米松膏透皮吸收对桥本甲状腺炎的治疗作用[J].南阳医学院学报,2004,23(3):173.

[20] 刘晓鹤,唐汉钧.扶正清癆方治疗桥本氏甲状腺炎实验研究[J].中医药学刊,2004,22(3):497.

[21] 华川,许芝银.雷公藤治疗桥本氏甲状腺炎实验研究[J].实用中医药杂志,2003,19(8):397-399.

收稿日期:2005-09-16 修回日期:2005-12-20

偏头痛与卒中

毓青,杨卫东

(天津医科大学总医院神经内科,天津 300052)

中图分类号:R747.2

文献标识码:A

文章编号:1006-2084(2006)06-0346-03

摘要:偏头痛与卒中的相关性一直是神经科医生的难题。流行病学的研究认为偏头痛可能是年轻妇女卒中的独立危险因素。一些研究表明偏头痛与卒中有共同的生化过程。偏头痛相关的卒中主要分三种类型:卒中和偏头痛共存,症状性偏头痛和偏头痛诱发的卒中。神经影像学证实偏头痛患者脑白质和脑室周围临床下损害的存在。

关键词:偏头痛;卒中;脑缺血

Migraine and Stroke YU Qing, YANG Wei-dong. (General Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300052, China)

Abstract: The association between migraine and stroke is a tough problem for Neurologists. Epidemiological studies showed that Migraine is an independent risk factor for ischemic stroke in young women. Several studies reported some common biochemical mechanisms between the two diseases. There are three main types in migraine-related stroke, including the coexistence of stroke and migraine, the symptomatic migraine and the migraine-induced stroke. Neuroimaging intensified that there are subclinical lesions around brain alba and cerebral ventricle of patients with migraine.

Key words: Migraine; Stroke; Cerebral ischaemia

偏头痛与卒中的关系是神经科医师需要解决的众多疑难问题之一。偏头痛和卒中都能产生一系列头痛、神经缺损和脑血流改变的联合病症,给疾病的诊断带来一定的困难。

另外,在几个标准下的不同诊断中偏头痛和卒中具有因果关系的相关性。许多研究提出这种可能性:偏头痛是年轻妇女缺血性卒中的一个危险因素。此外,几种放射学系列的检查证明了临床下损害的存在,最典型的损害在偏头痛患者

的脑白质中。近期的一些研究调查了卵圆孔未闭(patent foramen oval, PFO)和颈动脉夹层(cervical arterial dissection, CAD)等疾病在偏头痛中所扮演的角色。现将偏头痛和卒中的相关性、发病机制及与之相关的临床症状简述如下。

1 流行病学

流行病学的研究报告认为卒中的发生在有先兆或无先兆的偏头痛患者中更常见,特别是在伴有其他卒中危险因素,如吸烟和使用口服避孕药的45岁以下妇女中。脑梗死的危险性在无先兆偏头痛中增加3倍,在有先兆偏头痛中增加6倍^[1];吸烟严重的年轻偏头痛妇女,卒中危险性与对照组相比增加10倍^[1]。用口服避孕药的偏头痛妇女的卒中危险性与没有偏头痛和不使用口服避孕药的对照组相比较有更显著的增加^[1]。而且,这种偏头痛患者更可能呈现复发性卒中。这一证据提示偏头痛可能被考虑为年轻妇女卒中的独立危险因素。但不能就此下结论:所有患偏头痛的年轻妇女都是卒中的高危人群。偏头痛妇女缺血