

◆文献研究◆

中药通过调节中性粒细胞活性治疗自身免疫性疾病研究进展

唐珊珊, 徐友华

澳门科技大学中医药学院, 澳门 999078

[摘要] 自身免疫性疾病 (Autoimmune disease, AID) 是一类异质性很强的疾病, 是在多种环境因素刺激下, 对机体自身的抗原产生病理性免疫反应的过程。目前还没有确切的理论解释其发病机制。中性粒细胞是非特异性免疫系统的重要一员, 具有介导吞噬和杀菌的作用。近年来, 作为中性粒细胞的一种全新机制, 中性粒细胞胞外诱捕网 (Neutrophil extracellular traps, NETs) 在自身免疫性疾病上的研究备受关注。目前临床上常应用的化学药免疫抑制剂因毒副作用大而无法从根本上控制疾病的发生发展。而中药免疫抑制剂则具有毒副作用小、疗效好等特点, 逐渐广泛应用于临床。笔者结合近年来的文献对 NETs 的形成、NETs 参与 AID 的发生发展以及有关中药免疫抑制作用的基础研究和临床作用分别进行了综述, 为进一步研究提供参考。

[关键词] 中性粒细胞胞外诱捕网; 自身免疫性疾病; 中药; 免疫抑制剂

[中图分类号] R593.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0184-06

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.049

Research Progress of Chinese Medicine for Autoimmune Disease by Adjusting Activity of Neutrophils

TANG Shanshan, XU Youhua

Abstract: Autoimmune disease(AID) is a kind of disease with high heterogeneity, which is a progress that pathological immune responses was induced by antigen of oneself under the stimulation of various environmental factors. There is no definite theory to explain its pathogenesis at present. Neutrophils play an important role in non-specific immune system with functions of mediation, phagocytosis and sterilization. In recent years, neutrophil extracellular traps (NETs), a novel mechanism for neutrophils, have attracted much attention in the study of autoimmune diseases. The commonly used immunosuppressant of chemical medicine in clinic can not radically control the occurrence and development of disease for its serious side effects, while the immunosuppressant of Chinese medicine is characterized by little side effects and good efficacy and is gradually applied widely in clinic. Based on the literature in recent years, the authors carried on the review respectively on the formation of NETs, the occurrence and development of NETs participating in autoimmune disease, basic researches on immunosuppressive effect of Chinese medicine and its clinical effect, to provide a reference for further study.

Keywords: Neutrophil extracellular traps; Autoimmune disease; Chinese medicine; Immunosuppressant

中性粒细胞作为机体的第一道防线, 在非特异性免疫和感染初期的防御中均具有十分重要的作用。当机体遭到病原微生物侵袭, 尤其当化脓性细菌入侵时, 中性粒细胞随即被激活, 通过脱颗粒释放抗菌蛋白进入到胞外环境中或者直接吞噬入侵的病原菌以此来发挥抗炎症作用。有相关研究表明, 当组织遭到病原微生物感染后, 经白介素 8(IL-8)、佛波酯(PMA)和脂多糖

(LPS)等的刺激活化后, 中性粒细胞可释放出一种纤维网状结构, 即中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)。其可网罗、杀伤病原体从而参与机体自身的免疫应答。笔者将从 NETs 的形成及其杀灭病原微生物的作用等方面着手, 对 NETs 在自身免疫性疾病(Autoimmune disease, AID)发生发展中所起到的影响进行阐述; 同时还将重点探讨中药对

[收稿日期] 2017-11-30

[基金项目] 澳门特区科学技术发展基金项目 (FDCT: 071/2014/A)

[作者简介] 唐珊珊 (1991-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中药对糖尿病及其并发症干预作用。

[通信作者] 徐友华, E-mail: yhxu@must.edu.mo。

NETs的影响及中药在治疗AID中发挥的作用。

1 NETs的概述

1.1 NETs的形成 中性粒细胞在机体抵御病原微生物入侵时发挥重要作用,是非特异性免疫的重要组成成分。NETs的形成是一种新的死亡程序,它区别于凋亡和坏死。NETs的组成包括细胞内解聚的DNA、组蛋白、颗粒成分和30多种胞浆蛋白。其形成过程为:最初,中性粒细胞通过收缩,细胞核膨胀;然后,核膜形成双分子层结构,失去了核染色质;核染色质进入细胞质,细胞质失去了完整性;一些颗粒物质如髓过氧化物酶、抗菌肽(LL37)和弹性蛋白酶(Elastase)等和染色质相结合。这些酶类可导致周围相关蛋白如弹性蛋白酶进一步催化并可部分或特异地降解组蛋白和促进细胞核去致密化;最后,胞浆膜很快破裂,形成了NETs^[1]。诱导机制及细胞死亡途径的不同证明了网捕死亡(NETosis)与中性粒细胞的凋亡有很大的区别。NETs的形成依赖细胞内肽酰基精氨酸脱亚胺酶4(PAD4)的作用;炎症刺激下的中性粒细胞可诱导大量的PAD4活性生成,而在细胞凋亡中,PAD4则受到抑制。此外中性粒细胞形成NETs过程中细胞膜会破裂,而凋亡细胞通过凋亡途径产生的凋亡小体是一个完整细胞膜包被的整体^[2]。因此,NETosis是不同于细胞凋亡和坏死的另一种程序性死亡途径。

1.2 NETs杀灭病原微生物的机制 中性粒细胞作为非特异性效应细胞,在自身免疫应答中吞噬病原体后随即凋亡。其凋亡的结果使自身组织免受中性粒细胞活化后产生的蛋白酶的氧自由基的破坏。在微生物或细胞因子的作用下,因中性粒细胞的凋亡被抑制,使得中性粒细胞得以持续活化,进而导致其他细胞的非特异性损伤且招募其他炎性细胞的聚集^[3]。中性粒细胞可通过形成NETs,达到识别和诱捕细菌、真菌和寄生虫,甚至某些病毒的目的,并且通过组蛋白、中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)、过氧化物酶(MPO)、活性氧(ROS)、抗菌肽LL37等抗菌物质的大量表达,在局部形成了高浓度的杀菌环境迅速杀灭病原微生物^[4]。在慢性炎症性疾病过程中,均可导致NETs的形成。

1.3 NETs的组织损伤效应 NETs在抗病原微生物过程的重要作用众所周知,而NETs的形成是以损伤自身机体细胞为代价的。NETs的形成或是清除不及时,都会给机体造成不良的作用。多种病理过程中都可见到NETs的组织损伤效应^[5]。例如,发生严重的脓毒症时,机体内的血小板与中性粒细胞相互作用以及Toll样受体(TLRs)信号通路的激活,可使NETs快速形成,它能诱捕并杀灭病原微生物,但同时也会造成对血管内皮细胞的损伤^[6]。NETs还能在损伤的血管处形成支架,导致血栓形成^[7]。再者,除外NETs的整体结构可产生损伤,其组成成分如组蛋白、颗粒酶、活性氧均可引起组织的损伤效应。

此外,因NETs的形成伴随着大量自身抗原的暴露,从而可引发或加重自身免疫病。2009年Kessenbrock K等^[8]报道小血管炎患者的ANCA可刺激中性粒细胞释放NETs,其由MPO

和蛋白酶3(PR3)组成;小血管炎处于活动期的病人血清中NETs的水平明显升高。以上研究表明了NETs可通过呈递抗原及介导血管损伤参与小血管炎的病理过程。不仅如此,现在越来越多的研究发现,NETs在自身免疫性疾病的发生和发展过程中起到了非常重要的作用。

2 NETs与自身免疫性疾病的研究进展

2.1 NETs与类风湿关节炎(RA) RA是一种以炎性滑膜炎特点的慢性自身免疫性疾病,是最常见的炎性关节病,其发病机制至今尚未完全阐明。主要病理特征表现为关节炎滑膜系统性炎症引起的关节软骨和骨侵蚀^[9]。中性粒细胞在RA的发生发展过程中扮演着重要的角色。在RA发生的早期,中性粒细胞通过分泌大量的炎性介质,造成组织的炎性损伤。另外,NETs是RA瓜氨酸化的自身抗原的重要来源之一,且抗-瓜氨酸蛋白抗原可诱导RA炎症反应^[10]。NETs参与了早期RA病人自身抗体的产生过程。因此,中性粒细胞是治疗RA的重要靶点。陈本露等^[11]通过临床实验,收集了88例RA患者空腹外周静脉血,应用PicoGreen dsDNA定量试剂盒测其血清中游离DsDNA/NETs,结果显示RA患者血清中dsDNA/NETs的浓度高于健康对照组,提示中性粒细胞可能通过形成NETs参与RA的发生发展。Khandpur R等^[12]发现,RA病人的中性粒细胞形成NETs的能力要比正常人强。

2.2 NETs与系统性红斑狼疮(SLE) SLE是一种以抗核抗体产生及免疫复合物聚集为特征的自身免疫系统疾病,可累及多系统、多器官^[13]。在NETs的产生过程中,大量的DNA和组蛋白被释放并暴露于细胞表面,若产生后不能得到及时地清除,可能会形成自身抗原而引起自身抗体的产生,形成免疫复合物,进一步使某些炎性细胞因子受到刺激而加强分泌,因而SLE的发病机制可能与NETs有密切的关系^[14]。有研究表明,SLE患者的体内可以产生脱氧核糖核酸酶I抑制剂或是形成NETs相应抗体,导致机体降解NETs的能力下降,故而加重SLE疾病进展^[15]。此外,Leffler J等^[16]发现,SLE患者血清中的补体可以和不能完全降解的NETs相结合,这又是导致其降解能力降低的原因之一;并证实了NETs在SLE组织中沉积并激活补体,使炎症反应进一步放大。Courtney PA等^[17]利用流式细胞术进行分析,结果表明SL患者的外周血中死亡倾向的中性粒细胞数目增加且双链DNA抗体水平也随之增加,并且和SLE发展的严重程度呈正相关。Lande R等^[18]研究发现,在SLE患者的血清中性粒细胞颗粒肽LL37和双链DNA所形成的免疫复合物(ICs)可以通过TLR9受体,并激活浆细胞样树突状细胞(pDCs),且可作为自身抗原激活β细胞产生自身抗体,表明激活NETs、pDCs与自身免疫有重要的联系。蒋秋梅等^[19]通过临床实验,收集了44例女性SLE患者空腹外周静脉血,采用荧光亮度法定量测定NETs形成率,结果显示女性SLE患者组NETs水平显著高于健康对照组,表明SLE患者NETs形成增强。此外,SLE患者NETs水平与SLE疾病活动度评分呈

正相关,表明 NETs 可能作为 SLE 严重程度的评价指标。总之,大量的实验证明了 NETs 在 SLE 发生发展过程中起到重要的作用。

2.3 NETs 与糖尿病 (DM) DM 是一种以胰岛素抵抗、慢性炎症及 β 细胞受损为特征的慢性代谢性疾病。机体慢性低度炎症状态是糖尿病的重要特征之一^[20]。外周血白细胞计数是重要的炎症标志物,其通过释放 NETs 达到杀死细菌的作用,并发挥促炎和促血栓作用。Carestia A 等^[21]研究发现,NET 可以作为 2 型糖尿病的生物标记,但 NETs 的升高与血糖控制及血栓形成无任何关联,与促炎性细胞因子作用有关。Wang Y 等^[22]研究发现,1 型糖尿病患者血清中的弹性蛋白酶和蛋白酶 3 水平均升高,并且和 β 细胞自身的免疫程度呈正相关,证明了 NETs 与 1 型糖尿病发生发展密切相关。Diana J 等^[23]发现胰腺嗜中性粒细胞和 β -1a 细胞合作激活 pDCs 并启动了 1 型糖尿病的发生。此外,在 1 型糖尿病患者的胰腺组织中发现有 NETs 存在^[24]。

3 中医药治疗自身免疫性疾病的研究概况

临床上常用的免疫抑制药物大多数只能改善症状,不能从根本上有效控制疾病的发生发展,如激素、环磷酰胺、孢菌素等,这些药的疗效虽然已被证实,但其毒副作用大,且不能长期持续应用^[25]。所以,寻找和开发高效、无毒的免疫抑制药物,对于人类健康来说,是重中之重。中药是我国的宝贵财富,中药不仅资源丰富,疗效显著,而且副作用小,多成分多靶点。目前,国内外科学家和药企均对中药的研究有浓厚的兴趣。虽然中药的疗效确切,但是其药效物质和作用机制尚不明确,故使它的使用和推广受到了限制。中药免疫抑制剂与化学药免疫抑制剂相比,有以下特点:①成分多样,药理作用广泛,如具有抗炎、抗过敏及免疫抑制和免疫双向调节等作用;②毒性小、副作用少,虽然有部分药有毒性,但减量或停药后毒性和副作用即消失;③与其它免疫抑制剂合用后能明显提高疗效,降低后者的毒副作用^[26]。因此,中药作为免疫抑制剂来治疗免疫性疾病,越来越受到人们的欢迎。

3.1 中药治疗 RA 中医学理论中 RA 属于痹证的范畴,有骨痹、顽痹、历节风等称谓。根据其病因又可分为寒痹、湿痹、热痹等。当人体正气不足时,易被风寒湿热之邪侵犯而引起。故本病的病机为气血阴阳脏腑亏损为本,外受风寒湿热之邪,邪气稽留关节、痹阻气血为标。如《素问·痹论》中记载:“风寒湿三气杂至,合而为痹。”因此治疗上以祛风除湿、行气活血、通络止痛为主^[27]。雷公藤又名黄藤、莽草、水莽子、南蛇藤等,是卫矛科雷公藤属多年生植物。雷公藤具有祛风除湿、活血通络、消肿止痛、解毒杀虫等功效,其性寒味苦,归肝、肾二经。在过往,雷公藤主要作为杀虫药,也用于治疗关节炎、皮肤病等疾病。二十世纪六七十年代,我国医务工作者发现雷公藤能抑制麻风病的炎症反应并成功将雷公藤应用于麻风病的治疗上。此后,逐步将雷公藤的运用推广到治疗

类风湿关节炎、慢性肾炎、血管炎、肿瘤等多种疑难杂症,均有比较独特的效果。目前已经从雷公藤中提取出雷公藤甲素、雷公藤红素、雷公藤碱、雷公藤酸等 100 多种有效的化学成分^[28-29]。临床上雷公藤是治疗 RA 的有效药物,但其作用机制尚未完全阐明。近年来研究发现,中性粒细胞能够合成释放大量炎性因子和 ROS,并攻击自身组织。中性粒细胞在炎症部位可以抑制凋亡,延长存活寿命,扩大炎症的释放^[30]。中性粒细胞还可以形成 NETs,在 RA 的发病中起到了重要作用。袁凯^[31]通过动物实验和体外细胞实验发现,雷公藤甲素能明显缓解 AA 小鼠关节炎的症状;通过对炎症部位做了病理分析,雷公藤甲素治疗组炎症部位病理切片的炎症程度较未治疗组得到了显著的改善,炎性细胞的浸润显著减少;通过免疫荧光法分析雷公藤甲素对 NETs 的抑制作用发现,采用刺激物 PMA 刺激后,中性粒细胞产生的 NETs 增加;而加入 200 nM 雷公藤甲素后,中性粒细胞产生的 NETs 减少。表明雷公藤甲素可抑制中性粒细胞 NETs 的形成,其可通过抑制中性粒细胞介导的炎症反应来达到治疗 RA 的目的。

3.2 中药治疗 SLE 从症状表现上看,SLE 属于中医学红蝴蝶病、阴阳毒、热毒斑等范畴。中医学认为其病因不外乎内外两类,内因为先天禀赋不足、肝肾不足、阳气虚弱等;外因为外感热毒、疲劳过度、七情内伤等。内外热毒相结合,郁结于内,发于外则出现皮肤红斑,所以该病以热毒蕴结为标,肝肾亏虚为本。丹参又名赤参、血丹参、紫丹参等,为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bunge)的干燥根及根茎。《日华子诸家本草》载其能:“养神定志,通利血脉,治冷热劳,骨节疼痛,四肢不遂,排脓痛,生肌长肉,破宿血,补新生血等”。丹参作为一味经典的活血化瘀中药,有“一味丹参饮,功同四物汤”之说。临床上丹参主要用于预防和治疗脑血管病、中枢神经系统疾病、肿瘤等危险性疾病,随着研究的深入,丹参的其他药理功效将进一步被开发,使其在临床上的运用价值越来越高^[32]。近年来越来越多的研究显示,中性粒细胞在 SLE 的发生发展过程中起着重要的作用,同时它与器官损伤之间的关系也十分密切;NETs 由 DNA 和抗菌肽组成,形成了 SLE 自身抗原的主要来源,其与 SLE 活动、LN、低补体等均有相关性^[33]。现代药理学研究证明,丹参的主要活性成分丹参酮 IIA,可以直接作用于中性粒细胞,使中性粒细胞呼吸爆发受到抑制以及减少氧自由基的产生,并且对人白细胞的游走趋化有明显的抑制作用,且抑制作用有明显的剂量依赖性,并且呈现出很好的直线相关性^[34]。丹参酮 IIA 可以抑制炎症反应和减少组织损伤。近年来也有研究证实,丹参酮 IIA 不仅可诱导中性粒细胞的凋亡,还可促进中性粒细胞的反向迁移,从而消除炎症。此外,丹参酮 IIA 还可以阻断体内中性粒细胞的促炎信号。上述研究结果均提示丹参能从多条途径调节中性粒细胞的功能。史建强等^[35]采用人外周血中性粒细胞体外培养细胞模型进行实验研究,检测中性粒细胞产生超氧阴离子(O_2^-)和一氧化氮(NO)

的量, 还通过运用不同质量浓度的丹参来检测其对 SLE 患者外周血中性粒细胞的凋亡率及 O_2 和 NO 产生量的影响; 结果显示, SLE 组的外周血中性粒细胞的凋亡率及产生的 O_2 和 NO 较正常组均明显升高; 在体外丹参明显抑制 SLE 患者中性粒细胞的凋亡, 同时丹参还可抑制 SLE 患者中性粒细胞释放 O_2 、合成 NO。上述研究结果表明了丹参对 SLE 患者体外中性粒细胞的凋亡及其产生 O_2 和 NO 等活性介质有一定调节作用。但是丹参酮 IIA 是否通过调节中性粒细胞的功能达到治疗 SLE 的目的, 目前尚缺乏研究。

3.3 中药治疗 DM 中医学认为, DM 属于消渴的范畴, 主要病机以阴虚为本, 燥热为标。临床上以烦渴多饮、消谷善饥、形体羸瘦、或尿有甜味为主要症状。姜黄有破血行气、通经止痛的功效, 常用于治疗胸胁刺痛、风湿肩臂疼痛、跌打肿痛、闭经、癥瘕等多种病症。姜黄的化学成分主要是姜黄素类和姜黄挥发油, 姜黄素类主要包括姜黄素、脱甲氧基姜黄素和双脱甲氧基姜黄素。其中, 姜黄素是姜黄发挥药理作用最重要的化学成分。现代药理学研究发现, 姜黄素具有抗炎、抗氧化、抗肿瘤、保护肝肾等多种作用^[36]。有研究表明, 姜黄素对 DM 大鼠及其并发症可能具有较好的防治作用^[37]。DM 患者感染类鼻疽假单胞菌后, 患者检测 NETs 的生成量减少, 一定程度上对 DM 患者容易感染病原体的原因做出解释^[38]。Wong SL 等^[39]研究发现, DM 患者体内的中性粒细胞容易自发或是因机体离子紊乱产生 NETs, 在 DM 患者体内提取的中性粒细胞中发现 PAD4 的表达量增加, 而 PAD4 是染色质解旋的重要物质, 也是 NETs 的第一步, 从一定程度上说明 NETs 参与了 DM 的发生发展。由于 DM 患者的糖代谢发生紊乱, 从而导致机体葡萄糖自身氧化、蛋白非酶糖化、肾素-血管紧张素系统激活及代谢应激等, 使机体产生大量的活性氧; 同时, 由于抗氧化酶发生糖化或氧化, 机体抗氧化酶活性和清除自由基的能力均下降, 而脂质过氧化的终末产物丙二醛(MDA)等反映氧化应激水平的物质的含量明显升高。故 DM 发生发展时, 机体氧化应激水平明显升高。于冬青等^[40]通过动物实验研究发现, 姜黄素治疗组大鼠的血清 SOD 和 CAT 活性与 DM 组大鼠相比明显升高, 而 MDA 的含量明显下降, 表明姜黄素能增加 DM 大鼠的抗氧化酶活性及有效地清除自由基和减轻脂质过氧化, 对 DM 及其慢性并发症可能具有较好的防治作用。但是姜黄素是否通过调节中性粒细胞的功能达到治疗 DM 的目的, 目前尚缺乏研究。

4 讨论

AID 的形成是一个非常复杂的过程, 其发生的基本机制是免疫系统对自身组织失去耐受性, 即免疫耐受的缺失。自身免疫反应不仅能导致自身免疫疾病的发生, 而且由于其本身存在性循环, 使得疾病久治不愈, 预后不良^[41]。

自 2004 年发现并命名 NETs 至今, 已经证实 NETs 具有强大的抗菌作用, 其作为一种全新的机体防御形式, 在多种疾病

中发挥着重要作用。NETs 中所含的多种自身抗原和修饰酶, 可导致多种自身免疫病的发生, 自身抗体与 NETs 及组织可形成免疫复合体并在组织的损伤中扮演着重要角色。不过, 事物总是有两面性的, 虽然 NETs 的产生对于机体具有一定的保护作用, 但随着 NETs 的产生, 机体患病的几率也大大增加^[42]。因此国内外学者对其进行大量研究以期能更好地认识 NETs 对人体疾病形成过程中所发挥的作用, 为开发药物和改善治疗措施提供有价值的参考依据。

中药免疫抑制剂因其药理作用广泛和副作用小等优点, 在临床上越来越多的被应用于治疗自身免疫性疾病。但大多数中药免疫抑制剂存在如缺乏特异性和选择性, 可能会导致正常的和病理的免疫应答过程同时受到影响, 免疫抑制作用对初次的较对再次的免疫应答反应要强等缺陷^[43]。此外, 中药免疫抑制作用研究方面还存在着很多问题, 如: ①可供研究的样品大多是粗提物, 在分子水平上难以阐明它们的构效关系、药理作用和机制; ②缺乏横向比较性研究, 即在同一实验条件下同一水平上, 对不同中药及其成分进行比较性的免疫药理研究; ③现今虽然有不少中药免疫调节剂在国内已应用于临床, 但它们的化学成分组成和结构尚不明确, 且质量难以控制, 药效的重复性差, 所以不符合国际规范, 难以进入国际市场^[44]。因此, 今后应该加强对具有免疫抑制作用的中药进行免疫抑制活性成分系统筛选, 并对其化学结构、活性成分的作用和机制进行深入研究, 从细胞水平、分子水平或基因水平上揭示中药药理作用。

[参考文献]

- [1] Saitoh T, Komano J, Saitoh Y, et al. Neutrophil extracellular traps mediate a host defense response to human immunodeficiency virus-1 [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 12(9): 109-116.
- [2] Leshner M, Wang S, Lewis C, et al. PAD4 mediated histone hypercitrullination induces heterochromatin decondensation and chromatin unfolding to form neutrophil extracellular trap-like structures[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 307.
- [3] Marin Esteban V, Turbica I, Dufour G, et al. Afa/Dr diffusely adhering Escherichia coli strain C1845 induces neutrophil extracellular traps that kill bacteria and damage human enterocyte-like cells[J]. *Infect Immun*, 2012, 80(5): 1891-1899.
- [4] Hakkim A, Fuchs TA, Martinez NE, et al. Activation of the Raf-MEK-ERK pathway is required for neutrophil extracellular trap formation[J]. *Nat Chem Biol*, 2011, 7(2): 75-77.
- [5] Fuchs TA, Brill A, Duerschmied D, et al. Extracellular DNA traps promote thrombosis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2010, 107(36): 15880-15885.
- [6] Zhang Q, Raof M, Chen Y, et al. Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury [J]. *Nature*, 2010, 464: 104-107.
- [7] Cao Y, Tian L, Li W, et al. Predictors of treatment resistance and relapse in Chinese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody associated disease [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(5): 916-922.
- [8] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
- [9] Buchbender C, Sewefin P, Mattes-Gyorgy K, et al. Utility of combined high-resolution bone SPECT and MRI for the identification of rheumatoid arthritis patients with high-risk for erosive progression [J]. *Eur J Radiol*, 2013, 82(2): 374-379.
- [10] Desai J, Kumar SV, Mulay SR, et al. PMA and crystal-induced neutrophil extracellular trap formation involves RIPK1-RIPK3-MLKL signaling [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(1): 223-229.
- [11] 陈本露. 中性粒细胞胞外诱捕网与类风湿关节炎发病机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2016.
- [12] Khandpur R, Carmona-Rivera C, Vivekanandagiri A, et al. NETs Are a Source of Citrullinated Autoantigens and Stimulate Inflammatory Responses in Rheumatoid Arthritis [J]. *Science Translational Medicine*, 5, 178ra40(2013).
- [13] Wahren-Herlenius M, Dorner T. Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease [J]. *Lancet*, 2013, 382: 819-831.
- [14] Christian L, Blanco LP, Purmalek MM, et al. Neutrophil extracellular traps enriched in oxidized mitochondrial DNA are interferogenic and contribute to lupus-like disease [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 146-153.
- [15] Hakkim A, Furnrohr BG, Amann K, et al. Impairment of neutrophil extracellular trap degradation is associated with lupus nephritis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(21): 9813-9818.
- [16] Leffler J, Martin M, Gullstrand B, et al. Neutrophil extracellular traps that are not degraded in systemic lupus erythematosus activate complement exacerbating the disease [J]. *J Immunol*, 2012, 188(7): 3522-3531.
- [17] Courtney PA, Crockard AD, Williamson K, et al. Increased apoptotic peripheral blood neutrophils in systemic lupus erythematosus: relations with disease activity, antibodies to double stranded DNA, and neutropenia [J]. *Ann Rheum Dis*, 1999, 58(5): 309-314.
- [18] Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus [J]. *Science Translational Medicine*, 3, 73ra19(2011).
- [19] 蒋秋梅. 中性粒细胞胞外诱捕网在 SLE 中的作用[D]. 南充: 川北医学院, 2017.
- [20] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(7): 447-498.
- [21] Carestia A, Frechtel G, Cerrone G, et al. NETosis before and after hyperglycemic control in type 2 diabetes mellitus patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168647.
- [22] Wang Y, Xiao Y, Zhong L, et al. Increased neutrophil elastase and proteinase 3 and augmented NETosis are closely associated with β -cell autoimmunity in patients with type 1 diabetes [J]. *Diabetes*, 2014, 63(12): 4239-4248.
- [23] Diana J, Simoni Y, Furio L, et al. Crosstalk between neutrophils, B-1a cells and plasmacytoid dendritic cells initiates autoimmune diabetes [J]. *Nat Med*, 2013, 19(1): 65-73.
- [24] Kessenbrock K, Krumbholz M, Schonermarck U, et al. Netting neutrophils in autoimmune small-vessel vasculitis [J]. *Nat Med*, 2009, 15(6): 623-625.
- [25] 张欣悦, 高永翔. 中药的免疫抑制作用研究进展 [J]. *中药与临床*, 2016, 7(1): 59-61.
- [26] 徐文俊, 王莒生. 中药对 T 淋巴细胞免疫抑制作用的研究进展 [J]. *世界中西医结合杂志*, 2015, 10(3): 440-444.
- [27] 刘世儒, 刘红燕, 魏淑玲. 类风湿性关节炎中医药治疗研究新进展 [J]. *双足与保健*, 2017, 26(14): 165-166.
- [28] 李海松, 崔瑛雷. 雷公藤用于大鼠类风湿性关节炎治疗中的效果分析 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2016, 3(46): 9102-9103.
- [29] 林君容, 林兵, 宋洪涛, 等. 雷公藤甲素与雷公藤红素的体内药理学研究进展 [J]. *中草药*, 2016, 47(3): 528-532.
- [30] 孟海妹, 焦亚冲, 刘宜昕, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网促进类风湿关节炎血管新生的初步研究 [J]. *天津医药*, 2017, 45(1): 13-16.
- [31] 袁凯. 雷公藤甲素、雷公藤红素通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿性关节炎的机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [32] 张涛, 张娟红, 徐丽婷, 等. 中药丹参类制剂临床研究及应用进展 [J]. *实用药物与临床*, 2015, 18(3): 330-334.
- [33] Kahlenberg JM, Cartnana-Rivera C, Smith CK, et al.

- Neutrophil extracellular trap-associated protein activation of the NLRP3 inflammasome is enhanced in lupus-macrophages[J]. *J Immunol*, 2013, 190(3): 1217-1226.
- [34] 张珊. 丹参酮ⅡA通过调节中性粒细胞活性治疗类风湿关节炎的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [35] 史建强, 吴志华, 黎兆军, 等. 丹参对红斑狼疮患者外周血中性粒细胞凋亡及 O_2^- 和NO产生的调节作用[J]. *广东医学*, 2008, 29(7): 1222-1223.
- [36] Kocaadam B, Anlier N. Curcumin, an active component of turmeric(*Curcuma longa*), and its effects on health[J]. *Critical Reviews in Food Technology*, 2017, 57(13): 2889.
- [37] 许崇德, 成之福. 姜黄素改善2型糖尿病的机制研究进展[J]. *医药导报*, 2016, 35(11): 1234-1237.
- [38] Odobasie D, Kitehing AR, Holdsworth SR. Neutrophil-Mediated Regulation of Innate and Adaptive Immunity: The Role of My-Eloperoxidase. [J]. *J Immunol Res*, 2016: 2349817.
- [39] Wong SL, Demers M, Martinod K, et al. Diabetes primes neutrophils to undergo NETosis, which impairs wound healing[J]. *Nat Med*, 2015, 21(7): 815-819.
- [40] 于冬青, 刘金波, 邓华聪. 姜黄素对糖尿病大鼠肾脏晚期糖化终产物的影响[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2009, 10(4): 338-339.
- [41] Anaya JM. The diagnosis and clinical significance of Polyautoimmunity[J]. *Autoimmun Rev*, 2014, 13(4-5): 423-426.
- [42] Darrah E, Andrade F. NETs: the missing link between cell death and systemic autoimmune diseases[J]. *Front Immunol*, 2012, 3: 428.
- [43] 刘天成. 中药免疫抑制剂治疗慢性肾病经验分析[J]. *中国伤残医学*, 2016, 24(1): 114-115.
- [44] 侯安存. 中药免疫抑制剂研究进展[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(3): 251-255.

(责任编辑: 冯天保)

艾灸治疗腹泻型肠易激综合征临床研究进展

张诗燕¹, 高宏^{1,2}, 张全爱^{1,2}, 李邦伟^{1,2}

1. 浙江中医药大学第三临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江中医药大学附属第三医院针灸科, 浙江 杭州 310005

[摘要] 以温和灸、热敏灸、隔物灸等不同灸法为纲, 对艾灸治疗腹泻型肠易激综合征(IBS-D) 的临床治疗进展进行综述, 总结分析灸法在 IBS-D 治疗中的作用及其施灸材料、部位、适应症以及联合其他疗法等相关技术参数; 认为加强规范艾灸治疗 IBS-D 的操作技术, 保障施灸安全, 提高临床疗效, 有利于艾灸治疗 IBS-D 的推广运用; 并对目前临床研究中存在的问题进行了反思。

[关键词] 腹泻型肠易激综合征; 艾灸疗法; 技术参数; 文献综述

[中图分类号] R574.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 05-0189-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.05.050

Research Progress of Moxibustion Therapy for Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome

ZHANG Shiyan, GAO Hong, ZHANG Quan'ai, LI Bangwei

Abstract: Based on the outline of different moxibustions such as mild moxibustion, heat-sensitive moxibustion and indirect moxibustion, provided a review of research progress of moxibustion therapy for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS-D). Summarized and analyzed the role moxibustion played in the treatment of IBS-D and such relevant

[收稿日期] 2017-09-10

[基金项目] 浙江省中医药科技计划项目 (2017ZA070); 浙江省教育厅科研项目 (Y201636014)

[作者简介] 张诗燕 (1990-), 男, 硕士研究生, 研究方向: 针灸治疗消化系统疾病。

[通信作者] 高宏, E-mail: qtgh@vip.qq.com。