

# 细胞因子在复发性口腔溃疡中的研究进展

林歆妍<sup>1,2</sup>, 陈宁馨<sup>1,2</sup> 综述, 钮晓音<sup>1</sup> 审校

(1. 上海交通大学医学院 上海市免疫学研究所, 上海 200025; 2. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200023)

**摘要:** 复发性口腔溃疡是常见的口腔黏膜病, 具有局限性、复发性、自愈性等特点。该病的发病原因至今不详, 致病机制与治疗的研究一向备受关注。免疫功能异常在该病发生与复发过程中有着重要影响。近年来, 大量研究提示细胞因子与该病的发生发展密切相关。本文对细胞因子在发病过程中所起的作用, 以及在其治疗过程中的应用作一综述。

**关键词:** 复发性口腔溃疡; 细胞因子; 免疫治疗

中图分类号: R781.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-2478(2018)01-0076-04

复发性口腔溃疡(recurrent oral ulcer, ROU) 又称复发性阿弗他性口炎(recurrent aphthous stomatitis, RAS) 或复发性阿弗他溃疡(recurrent aphthous ulcer, RAU), 可发生在口腔黏膜的任何部位, 特点为局限性、复发性、自愈性等<sup>[1]</sup>。溃疡局部疼痛明显, 呈灼烧样, 不仅影响患者的说话和进食, 还会带来生活、工作及身心等方面的困扰。免疫功能紊乱在 RAS 中起着重要作用, Scully 等<sup>[2]</sup> 研究认为体内细胞因子(cytokine, CK) 与 RAS 发病有密切联系。本文就 CK 在 RAS 中的研究进展作一综述。

## 1 概述

RAS 的好发部位为唇内侧、舌侧、舌腹、颊黏膜、前庭沟、软腭等, 这些部位的黏膜缺乏角质化层或角质化较差, 在角质化完全的附着龈和硬腭中很少发生。临床上将 RAS 分为三级: 轻型、重型以及疱疹样溃疡。RAS 临床表现为单个或多个大小不一的接近圆形的溃疡, 伴乳白色或灰黄色薄膜覆盖在口腔黏膜上, 薄膜有清楚的边界, 中央凹陷, 其鲜红湿润的基底在被擦拭后可见。RAS 患处有灼热性疼痛, 影响患者身心、生活和工作。该病发病率较高, 好发于青壮年, 女性多于男性<sup>[3]</sup>。

CK 属于免疫细胞和组织细胞分泌的一类小分子可溶性多肽蛋白, 能进行免疫调节, 通过结合相对应的受体来调节细胞生长分化和效应发挥, 在细胞间发挥相互调控作用, 调节免疫应答。它们在生理情况下可调控免疫细胞的发育、分化和功能, 具有抗感染、抗肿瘤等作用, 还可诱导细胞凋亡; 在病理情况下, 可有发热、炎症、休克等异常表现。CK 可分为白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、集落刺激因子(colony-stimulating factor, CSF)、生长因子(growth factor, GF) 和趋化因子(chemokine) 等 6 类<sup>[4]</sup>。

## 2 在 RAS 发病机制中起作用的 CK

CK 在 RAS 中所起的作用成为近年来研究的关注点。Scully 等<sup>[2]</sup> 认为, RAS 有遗传易感性, 尤其是与 IL 的基因型有很强的相关性, 在某些病例中还存在着家族史的现象。

**2.1 促进 RAS 的 CK** IL 是一种重要免疫调节因子, 由多种细胞产生, 目前已报道的 IL 有数十种, 从 IL-1 到 IL-38<sup>[5]</sup>, 其中促进 RAS 的 CK 有 IL-1、IL-6、IL-12 等。Ozyurt 等<sup>[3]</sup> 在 24 名 RAS 患者和 20 名健康对照组成员的研究中发现, RAS 患者血清中的 IL-1、IL-13、IL-17、IL-18 以及 IFN- $\gamma$  较健康人血清中高( $P < 0.005$ )。染色体 7p21 上的 IL-6 基因在 RAS 发病过程中起重要作用, (24~36)% 的 RAS 患者有家族史, 提示 RAS 可能是家族遗传。Najafi 等<sup>[6]</sup> 所做的研究揭示了编码 IL-1 和 IL-6 基因的单核苷酸多态性在 RAS 中的重要

收稿日期: 2017-06-04

基金项目: 上海交通大学医工交叉面上项目(YG2014MS77); 上海市卫生和计划生育委员会项目(201640137); 上海交通大学医学院 2016 年度 RBL 项目

作者简介: 林歆妍(1996-), 口腔七年制医学生

通信作者: 钮晓音(E-mail: niuxiaoyin@163.com)

性:与IL-6分泌增加有关的IL-6 C-174C单倍体,其在RAS患者中检测到的含量较对照组高。促炎因子IL-6在体内释放,会加重炎症反应,促使溃疡进一步加重<sup>[7]</sup>。马晓喆等<sup>[8]</sup>发现,与正常对照组相比,RAS患者Th表面IL-12受体含量较高,而外周血中IL-12的表达较低,两结果均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),证明IL-12在RAS患者T淋巴细胞异常活化和功能失衡中起到重要作用。但依据Moqadam等<sup>[9]</sup>的研究,IL-12(A-188C)的多态性与RAS之间并无统计学意义上的关联,因此也就无法说明IL-12在RAS的病理生理机制中起重要作用。IL-17C在RAS病灶的上皮细胞中高度表达,它可能通过IL-17RA/IL-17RE来刺激口腔上皮细胞产生促炎CK<sup>[10]</sup>。

TNF是主要由单核巨噬细胞产生的CK,可诱导包括自身在内的多种CK(如IL-1、IL-6)以及一些炎性介质的产生,在免疫和炎症反应等过程中起重要作用<sup>[4]</sup>。多项研究显示,在RAS的发病过程中,患者血清TNF- $\alpha$ 的含量较健康人明显增高,且TNF- $\alpha$ 的含量与病情轻重密切相关,即病情越重,TNF- $\alpha$ 含量越高<sup>[11]</sup>。在RAS患者中,TNF- $\alpha$ 含量升高可刺激IL-2、IL-6等炎性因子功能和含量的改变,使其作用于口腔黏膜。TNF- $\alpha$ 不仅可以促进中性粒细胞和单核细胞的吞噬功能,还能使其释放多种趋化因子、氧自由基、弹性蛋白等,并破坏组织结构,引起组织溶解、水肿、破溃<sup>[7]</sup>。

**2.2 抑制RAS的CK对RAS病程起到抑制作用的IL主要是IL-2和IL-10等。**IL-2在RAS患者溃疡期外周血中的表达低于正常水平,IL-2的降低导致机体免疫功能的异常,从而使口腔黏膜抵抗病原微生物的能力下降而发病<sup>[12]</sup>。多因素造成的机体免疫功能低下是RAS的重要病因,其主要免疫发病机制是CD4<sup>+</sup>的Th和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的减少、IL-2受体缺乏及功能低下,补充外源性IL-2有利于Th的增殖活化,使其产生IFN- $\gamma$ 和IL-2等CK,同时对单核巨噬细胞和NK细胞进行免疫调节,促进口腔黏膜抵御病原微生物,加快溃疡的愈合<sup>[13]</sup>。IL-10是由Th2产生的抑炎因子,是CK网络的中心环节,有较强的抗炎作用和免疫抑制作用<sup>[14]</sup>。在史延菊<sup>[15]</sup>的研究中,选取了48例RAS患者作为观察组,同时选取48例健康人作为对照组,比较两组的血清IL-2、IL-6、IL-10、IL-12及IFN- $\gamma$ 的水平,及观察组中不

同程度的RAS患者以上血清CK表达情况。结果表明,与对照组相比,观察组的血清IL-6与IL-10较高,而血清IL-2、IL-12与IFN- $\gamma$ 较低,且观察组中,血清IL-2、IL-12与IFN- $\gamma$ 含量由轻型、疱疹型、重型依次降低;而血清IL-6与IL-10则恰好相反,含量在3型中依次升高( $P < 0.05$ )。

### 3 对RAS具有治疗前景的CK

CK抑制RAS的相关研究报道有很多,因此有学者开始探讨如何使用CK治疗RAS,希望能更好地治疗RAS患者,减轻病痛。

**3.1 IL-2** RAS患者溃疡期外周血IL-2的含量减少,这种减少导致了机体免疫功能异常,从而使口腔黏膜抵御病原微生物的能力下降而发病。补充外源性IL-2可以调节机体的免疫状态,是一种简单实用的免疫治疗方法,而且具有无毒、高效、增强抵抗能力的特点,能够促进RAS溃疡面的修复<sup>[12]</sup>。在30例发作间隔时间1~2个月、病程在5~10年的RAS患者中,采用小剂量重组人白细胞介素2(rhIL-2)进行肌肉注射,隔日一次,以30d为一个疗程,连续注射2~3个疗程。大部分患者于注射的第2天,溃疡面的疼痛明显减轻,于用药1周内口腔溃疡愈合,观察1年以上,完全治愈23例(76.67%),显效7例(23.33%),有效率100%<sup>[16]</sup>。

**3.2 碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)** bFGF在组织细胞分化功能维持及组织损伤修复等方面具有重要的生物学功能,能促进细胞分裂增殖、生长分化,促进组织的修复、再生和愈合,缩短愈合时间,改善愈合质量,加速创面愈合。贺飞<sup>[17]</sup>研究的83例RAS病例中,观察组用bFGF喷涂溃疡面,对照组用生理盐水漱口,1周后的结果是观察组的有效率达90.7%,显著高于对照组的57.5%( $P < 0.01$ ),观察组的溃疡平均愈合时间比对照组短( $P < 0.01$ )。一项双盲的随机对照临床试验发现,在134名18岁以上仅患轻型RAS的患者中,含有双八面体蒙脱石和bFGF的涂料在缓解这些患者的疼痛及促进溃疡愈合方面有显著疗效<sup>[18]</sup>。

**3.3 重组人表皮生长因子(recombinant human epidermal growth factor, rhEGF)** EGF可作为外用药物治疗口腔溃疡,属于已批准上市的重组CK药物<sup>[4]</sup>。在109例RAS患儿的研究中<sup>[19]</sup>,rhEGF显

示出良好的疗效,能有效缩短治愈时间,减少患儿痛苦,并且其药理作用只局限于RAS创面修复期,用其治疗RAS是安全的,无明显异味,且给药方便,值得临床推广。陈宏<sup>[20]</sup>将120例RAS患者分为3组,甲组用金因肽(主要成分是rhEGF),乙组用华素片,丙组患者联合使用金因肽和华素片,连续治疗3d。结果显示,使用金因肽的2组总有效率分别为92.5%(甲组)、100%(丙组),而未使用金因肽的乙组总有效率仅为62.5%。前后两者相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。Kim等<sup>[21]</sup>发现,目前无证据表明rhEGF能降低口腔黏膜炎症的发生率,因此rhEGF可用于RAS治疗,但不能用于预防该病发生。

**3.4 转化生长因子(transforming growth factor, TGF) $\beta$ 1** TGF- $\beta$ 1的高表达能够趋化炎症细胞及组织修复细胞向溃疡面聚集,可直接作用于成纤维细胞促进胶原合成、肉芽组织生长及修复期的组织改建,抑制炎症的发生与发展,还能通过加速上皮的损伤后修复来局限溃疡炎症。张敬等<sup>[14]</sup>采用限制性片段长度多态性-聚合酶链式反应(restriction fragment length polymorphism, RFLP-PCR)法和序列特异性引物-聚合酶链式反应(single specific primer-polymerase chain reaction, SSP-PCR)法对138例RAS患者进行单核苷酸多态性的检测分析,针对TGF- $\beta$ 1-509位点与IL-10-1082位点,同时以124例健康人作为对照。结果显示,这2个位点都是RAS患者的易感基因位点,说明TGF- $\beta$ 1-509T/C位点和IL-10-1082A/G位点与RAS的发病率有关,提示研究者可以从TGF- $\beta$ 1与IL-10的协同作用方面入手来探索RAS的治疗方案。

**3.5 IFN $\alpha$ -2b** IFN $\alpha$ -2b是临床上一种较新的基因重组IFN,能够抗病毒、抑制细胞增殖及引起免疫增强等,其作用机制主要是与细胞表面的特异性膜受体结合,从而诱导细胞产生多种抗病毒蛋白,切断病毒mRNA的转录和翻译,以此来抑制病毒的复制。卢敏等<sup>[22]</sup>选取口腔科确诊的35例RAS患者作为观察组,漱口并涂敷软膏后,肌肉注射IFN $\alpha$ -2b 150万单位,每周2次,连用12周,并以同期的30例健康人作为对照组;治疗12周后,观察组总有效率为91.4%,未发生严重的不良反应。谷爱玲<sup>[23]</sup>将98例RAS患者随机分成2组,对照组采用维生素片等药物对症治疗,治疗组采用IFN $\alpha$ -2b肌肉注射,疗程结束后随访6个月,治疗组总有效率87.7%,显著优于对照组(46.9%)。

**3.6 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)** Herranz等<sup>[24]</sup>用GM-CSF成功治疗3名艾滋病患者的RAS,疗效显著,患者在几天内就完全愈合,并且无不良反应,在后续的随访中患者的口腔溃疡发作频率和严重程度都明显减少和减轻。GM-CSF在RAS治疗方面的报道并不多见,可能是由于该制剂与传统的口腔溃疡治疗药物(例如皮质类固醇和沙利度胺等)相比,价格较昂贵,但零星的临床研究报告显示,对于艾滋病患者RAS的治疗,局部应用GM-CSF是颇有成效的,GM-CSF可作为当患者对一线药物产生抵抗或者患者使用其他药物受限时的一个选择,这值得进一步的研究。

综上所述,以上6种CK在RAS治疗中具有潜在的价值(表1)。

表1 6种CK与RAS的治疗

作为活性成分的CK种类	中国国家食品药品监督管理局(China Food and Drug Administration, CFDA)	美国国家食品药品监督管理局(the US Food and Drug Administration, FDA)	是否已用于临床治疗	备注
IL-2	已批准上市	已批准上市	是 <sup>[16]</sup>	该类药主要用于治疗癌症,较少用于治疗RAS
bFGF	已批准上市	未批准上市	是 <sup>[17-18]</sup>	其中与bFGF联合使用的双八面体蒙脱石经FDA批准 <sup>[25]</sup>
rhEGF	已批准上市	未批准上市	是 <sup>[19-20]</sup>	可治疗RAS但无法预防其发生 <sup>[21]</sup>
TGF- $\beta$ 1	未批准上市	未批准上市	否	
IFN $\alpha$ -2b	已批准上市	已批准上市	是 <sup>[22-23]</sup>	该类药主要用于治疗病毒性疾病和某些恶性肿瘤,较少用于治疗RAS
GM-CSF	已批准上市	未批准上市	是 <sup>[24]</sup>	该类药主要用于防治白细胞减少症等,较少用于治疗RAS

## 4 结语

免疫功能紊乱是 RAS 的重要病因之一, CK 在其中起到很大作用, 既有促进疾病发生发展的 CK, 如 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等, 也有抑制或治疗疾病的 CK, 如 IL-2、bFGF 等。尽管目前对于 CK 在 RAS 中的研究主要集中于 IL、生长因子、IFN, 但随着对 CK 与 RAS 关系研究的逐步深入, 将会有更多预防与治疗 RAS 及口腔溃疡类疾病的新思路与新方案。

## 参考文献

- [1] 张燕, 刘文娟, 王弘轶, 等. 复发性口腔溃疡免疫病因学相关研究[J]. 现代免疫学, 2012, 32(5): 434-437.
- [2] Scully C, Porter S. Oral mucosal disease; recurrent aphthous stomatitis[J]. Br J Oral Maxillofac Surg, 2008, 46(3): 198-206.
- [3] Ozyurt K, Çelik A, Sayarhologlu M, *et al.* Serum Th1, Th2 and Th17 cytokine profiles and alpha-enolase levels in recurrent aphthous stomatitis[J]. J Oral Pathol Med, 2014, 43(9): 691-695.
- [4] 曹雪涛. 医学免疫学[M]. 第6版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 49-57.
- [5] Akdis M, Aab A, Altunbulakli C, *et al.* Interleukins(from IL-1 to IL-38), interferons, transforming growth factor  $\beta$ , and TNF- $\alpha$ : receptors, functions, and roles in diseases[J]. J Allergy Clin Immunol, 2016, 138(4): 984-1010.
- [6] Najafi S, Yousefi H, Mohammadzadeh M, *et al.* Association study of interleukin-1 family and interleukin-6 gene single nucleotide polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis[J]. Int J Immunogenet, 2015, 42(6): 428-431.
- [7] 邹玉红, 杨静, 陈春华. 复发性口腔溃疡患者血清中 TNF- $\alpha$ 、IL-2、6 与免疫功能的相关性[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(9): 1299-1301.
- [8] 马晓喆, 李言君, 付爱丽, 等. IL-12 及其受体在复发性口腔溃疡患者中的表达[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(16): 2931-2934.
- [9] Moqadam IF, Najafi S, Mohammadzadeh M, *et al.* Lack of association between interleukin-12 gene polymorphisms and recurrent aphthous stomatitis[J]. Avicenna J Med Biotechnol, 2016, 8(4): 200-201.
- [10] Al-Samadi A, Kouri VP, Salem A, *et al.* IL-17C and its receptor IL-17RA/IL-17RE identify human oral epithelial cell as an inflammatory cell in recurrent aphthous ulcer[J]. J Oral Pathol Med, 2014, 43(2): 117-124.
- [11] 王明海, 焦学高, 钟正华, 等. 复发性口腔溃疡患者血清肿瘤坏死因子  $\alpha$  变化及组织病理学改变[J]. 吉林医学, 2014, 35(36): 8075-8076.
- [12] 王栋. 调节性 T 细胞在复发性口腔溃疡患者中表达的研究[D]. 滨州: 滨州医学院, 2012.
- [13] Kalpana R, Thubashini M, Sundharam BS. Detection of salivary interleukin-2 in recurrent aphthous stomatitis[J]. J Oral Maxillofac Pathol, 2014, 18(3): 361-364.
- [14] 张敬, 沙晶晶, 龚娟. 转化生长因子- $\beta$ 1 和白细胞介素-10 单核苷酸多态性与复发性口腔溃疡易感性的研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2016, 34(1): 27-31.
- [15] 史延菊. 复发性口腔溃疡患者血清 CK 的变化观察[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(10): 36-37.
- [16] 孙黎飞, 刘海军, 田野苹, 等. IL-2 对复发性口腔溃疡患者细胞免疫功能的调节作用[J]. 前卫医药杂志, 2001, 18(4): 252-257.
- [17] 贺飞. 碱性成纤维细胞生长因子治疗复发性口腔溃疡 83 例[J]. 口腔医学研究, 2013, 29(5): 476-477.
- [18] Jiang XW, Zhang Y, Zhang H, *et al.* Double-blind, randomized, controlled clinical trial of the effects of diosmectite and basic fibroblast growth factor paste on the treatment of minor recurrent aphthous stomatitis[J]. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 2013, 116(5): 570-575.
- [19] 胡哲勤, 杨湘晖, 龚博林. 重组人表皮生长因子治疗儿童复发性口腔溃疡的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(21): 3255-3257.
- [20] 陈宏. 金因肽联合华素片治疗复发性口腔溃疡的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(30): 439-440.
- [21] Kim JW, Kim MG, Lee HJ, *et al.* Topical recombinant human epidermal growth factor for oral mucositis induced by intensive chemotherapy with hematopoietic stem cell transplantation: final analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial [J]. PLoS One, 2017, 12(1): e0168854.
- [22] 卢敏, 胡艺平, 吴珠燕, 等. 复发性口腔溃疡患者血浆炎症因子的变化及干扰素  $\alpha$ 2b 的干预作用[J]. 海峡药学, 2012, 24(5): 89-90.
- [23] 谷爱玲. 干扰素  $\alpha$ 2b 治疗复发性口腔溃疡的临床疗效观察[J]. 中国现代药物应用, 2013, 7(20): 166-167.
- [24] Herranz P, Arribas JR, Navarro A, *et al.* Successful treatment of aphthous ulcerations in AIDS patients using topical granulocyte-macrophage colony-stimulating factor [J]. Br J Dermatol, 2000, 142(1): 171-176.
- [25] Food and Drug Administration. Antidiarrheal drug products for over-the-counter human use; final monograph. Final rule [J]. Fed Regis, 2003, 68: 18869-18882.