

· 综述 ·

# 细胞因子在复发性口腔溃疡中的研究进展

敖敦格日乐<sup>1</sup> 齐文秀<sup>1</sup> 吴柒柱<sup>2</sup> (通讯作者)

(1. 内蒙古民族大学 临床医(蒙医)学院 内蒙古 通辽 028000

2. 内蒙古民族大学附属医院 内蒙古 通辽 028000)

论文资助项目: 2020/1-2022/12 内蒙古自治区自然科学基金项目《蒙药哈它嘎各其-7 调节氧化应激重塑口腔微生态治疗复发性口疮机理研究》

(编号: 2019MS08039)。

摘要: 复发性口腔溃疡是口腔黏膜常见的一种疾病, 具有局部、复发、反复的特点。该病的病因尚不清楚, 对发病机制和治疗的研究一直备受关注, 免疫功能障碍在疾病的发作和复发中起重要作用。近年来, 大量研究表明细胞因子与疾病的发生和发展密切相关。本文探讨了细胞因子在发病机制中的作用及其在治疗过程中的应用。

关键词: 细胞因子; 口腔溃疡; 研究进展

## 一、前言

复发性口腔溃疡, 又称复发性口疮性口炎或复发性口疮性溃疡, 可发生于口腔黏膜的任何部位, 具有局限性、复发性、自愈性等特点。溃疡有明显的局部疼痛, 不仅影响患者的言语和饮食, 还会引起生活、工作、身心问题等, 免疫功能障碍在 RAS 起着重要作用。

## 二、概述

RAS 的好发部位是内侧缘、舌缘、舌腹、口腔黏膜、前庭沟和软腭等, 这些部位的黏膜无角化或角化较弱, 很少发生在完全附着的角化牙龈和硬腭中。在临床上, RAS 分为三个阶段: 轻度、重度和疱疹样溃疡。RAS 临床表现为单个或多个大小不等的近圆形溃疡, 口腔黏膜覆盖乳白色或灰黄色涂层, 边界清晰, 中央凹陷, 去除后可见鲜红色湿基。RAS 患处有灼痛, 影响患者的身体、思想、生活和工作。本病发病率高, 多见于青少年, 女性多于男性。

CK 属于免疫细胞和组织细胞分泌的一类含有小分子的可溶性多肽蛋白, 它可以调节免疫系统, 通过与相关受体结合来调节细胞的生长、多样性和影响, 并起到细胞间相互作用的作用, 来促进免疫反应。能在生理条件下调节免疫细胞的生长、分化和功能, 具有抗感染、抗肿瘤和诱导细胞凋亡的作用; 在病理情况下, 可出现发热、炎症、休克等异常表现。CK 可分为六类: 白细胞介素、干扰素、肿瘤坏死因子、集落刺激因子、生长因子和趋化因子<sup>[1]</sup>。

## 三、在 RAS 发病机制中起作用的 CK

### (一) 促进 RAS 的 CK

L 是一种重要的免疫调节因子, 由许多细胞产生。已报道了数十种 IL, 范围从 L-1 到 L-385。其中, 促进 RAS 的 CK 包括 IL-1、IL-6。IL-12 等在一项针对 24 名 RAS 患者和

20 名健康对照组成员的研究中, 发现 RAS 患者的血清 IL-1、L-13、IL-17、IL-18 和 IFN- $\gamma$  水平高于健康人( $P < 0.005$ )。7p21 染色体上的 IL-6 基因在 RAS 的发病机制中起重要作用, 24-36% 的 RAS 患者有家族史, 提示 RAS 可能在家族中遗传。揭示了由 IL-1 和 L-6 基因编码的 SNP 在 RAS 中的重要性: 与 L-6 分泌增加相关的 IL-6C-174C 单倍型在 RAS 患者中的水平高于对照组。促炎因子 L-6 的释放会加剧炎症反应, 进一步加剧溃疡。国内研究发现, 与正常对照组相比, RAS 患者 Th 表面 L-12 受体的含量较高, 而外周血中 IL-12 的表达较高, 两个结果都具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 这表明 L-12 在 RAS 患者 T 细胞异常激活和功能障碍中起重要作用。然而, 根据国外部分学者研究发现 L-12 (4-188C) 多态性与 RAS 之间没有统计学意义的关系, 因此不能解释 L-12 起重要的病理生理作用。IL-17C 在 RAS 病变的上皮细胞中高表达, 可通过 IL-17RA/IL-17RE 刺激口腔上皮细胞产生促炎 CK。

TNF 是一种主要由单核细胞和巨噬细胞产生的 CK, 可以刺激各种 CK (如 IL-1、IL-6) 和某些炎症介质的产生, 并在免疫和炎症反应过程中发挥作用。有研究表明, 在 RAS 发病过程中, 患者血清 TNF- $\alpha$  含量明显高于健康人, 且 TNF- $\alpha$  含量与疾病严重程度密切相关, 病情越严重, TNF- $\alpha$  含量越高。在 ARS 患者中, 高 TNF- $\alpha$  含量可能会刺激 IL-2、IL-6 和其他炎症因子的功能和含量发生变化, 从而导致它们对口腔黏膜的作用。TNF 不仅能刺激中性粒细胞和单核细胞的吞噬作用, 还能使其释放出一系列趋化因子、氧自由基、弹性蛋白等, 破坏组织结构, 引起组织损伤、组织水肿、破裂<sup>[2]</sup>。

### (二) 抑制 RAS 的 CK

对 RAS 通量起抑制作用的主要 L-2 和 L-10 是 L-2 和 L-10。溃疡期 RAS 患者外周血 IL-2 表达低于正常水平, L-2

减少导致免疫系统功能异常,从而降低口腔黏膜容量来对抗病原体微生物。多种因素引起的机体免疫功能低下是 ARS 的重要病因,其主要免疫发病机制是 CD4Th 和自然杀伤(NK)细胞减少、L-2 受体缺乏和功能低下。SexL-2 有助于 Th 的增殖和活化,使其产生 IFN-1 和其他 L-2 和 CK,同时控制单核细胞、巨噬细胞和 NK 细胞,刺激口腔黏膜对抗病原体,加速溃疡愈合。IL-10 是由 Th2 产生的抗炎因子,是 CK 网络的中心环节,具有强大的抗炎和免疫抑制作用。有研究选择 48 例 RAS 患者作为观察组,48 例健康人作为对照组,L-2、IL-6、IL-10、IL-12 和 IFN 的系列水平观察组不同 RAS 水平患者血清 CK 表达水平。结果显示,与对照组相比,观察组血清 IL-6、L-10 较高,而 L-2、IL-12、IFN- $\gamma$  血清较低,观察组血清 L-2, L-12 和 IFN- $\gamma$  含量降低,另一方面是轻度、重度和疱疹,而血清 IL-6 和 IL-10 正好相反,三个物种的含量均增加 ( $P<0.05$ )。

#### 四、对 RAS 具有治疗前景的 CK

##### (一) IL-2

RAS 患者在溃疡期外周血中 IL-2 含量降低,导致机体免疫系统功能异常,从而降低口腔黏膜对抗病原体、生物和致病的能力。补充外源性 IL-2 可调节机体免疫状态,是一种简便易行的免疫治疗方式,具有无毒、高效、强效等特点,可促进 RAS12 溃疡的修复。30 例间隔 1~2 个月、病程 5~10 年的 RAS 患者,肌肉注射低剂量重组人白细胞介素 2(thIL-2),隔日 1 次,间隔 30 天的治疗,连续注射 2~3 个疗程,大部分患者注射第二天,溃疡部位疼痛明显缓解,服药一周内口腔溃疡痊愈。1 年以上,完全治愈 23 例 (76.67%),显效 7 例 (23.33%),有效率 100% (116 例)

##### (二) 碱性成纤维细胞生长因子

bFGF 在维持组织细胞分化功能和修复组织损伤方面具有重要的生物学功能,可促进细胞分裂、增殖、生长和分化,促进组织修复、再生和创面愈合,缩短创面愈合时间,提高创面愈合质量,加速创面愈合。有学者研究的 83 例 RAS 中,观察组将 bFGF 喷洒在溃疡处,对照组用生理盐水漱口。1 周后结果为有效观察率为 907%,高于对照组 (57.5%) ( $P<0.01$ ),观察组平均溃疡愈合时间短于对照组 ( $P<0.01$ )。一项随机对照临床试验发现,在 134 名 18 岁以上仅有轻度 RA 的患者中,含有双八面体蒙脱石和 bFGF 的敷料在缓解疼痛和促进伤口愈合方面显著有效。

##### (三) 重组人表皮生长因子

EGF 可作为治疗口腔溃疡的外用药物和 CK4 批准的重组药物。在一项针 109 例 RAS 患儿的研究中, rhEGF 表现出良好的愈合效果,可有效缩短患儿愈合时间,减轻患儿疼痛,但在 RAS 创面修复过程中其药理作用有限,因此在治疗 RAS 使用安全,值得临床推广。将 120 例 RAS 患者分 3 组, A 组采用济宁肽 (主要成分为 rhEGF) 治疗, B 组采用化素片治疗, C 组患者采用济宁肽和化素片联合补液连续治疗 3 天。结果表明,使用金黄色葡萄球菌肽的两组总有效率分别为 92.5% (A 组) 和 100% (C 组),而未使用金黄色葡萄球菌肽的 B 组总有效率不超过 62.5%。前后比较,差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ),发现没有证据表 hEGF 可以降低口腔黏膜炎症的发生率,因此 rhEGF 可用于治疗 RAS 但不能预防疾病。

##### (四) 转化生长因子

$\beta$  ITGF-81 可能有炎症细胞和组织修复细胞堆积在溃疡表面,可能直接作用于成纤维细胞,在修复过程中刺激胶原蛋白合成,增加组织肉芽和组织修饰,从而阻止炎症的发生和发展,还促进修复过程中的胶原蛋白合成、肉芽组织生长和组织重塑。它可以通过加速上皮损伤后的修复来限制溃疡炎症<sup>[9]</sup>。

#### 五、结语

综上所述,免疫功能障碍是 RAS 的重要原因之一, CK 在其中发挥着重要作用, CK 不仅促进 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等疾病的发生和发展,而且对 CK 也有良好的作用,预防或治疗 IL-2、bFGF 等疾病。虽然目前对 RAS 中 CK 的研究主要集中在 IL-2、生长因子和 I 等方面,但随着对 CK 与 RAS 关系研究的逐步深入,对于 RAS 和口腔溃疡病的防治将会有更多的思路和新思路。

#### 参考文献

- [1]张军,李玉荣.复发性口腔溃疡的治疗研究进展[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(73):21-22.
- [2]林歆妍,陈宁馨,钮晓音.细胞因子在复发性口腔溃疡中的研究进展[J].现代免疫学,2018,38(01):76-79.
- [3]刘好好,许子悦,谢春雨,余奇文.复发性口腔溃疡与 T 细胞免疫研究进展[J].现代免疫学,2016,36(01):72-75.