

综 述

中药诱生细胞因子研究进展

刘清池* 梁 冰*

主题词 中草药/药理学 免疫,细胞/药物作用

细胞因子是一类由免疫细胞和相关细胞产生的调节细胞功能的高活性功能蛋白多肽分子,对人体的免疫调节、造血功能、肿瘤发生、炎症形成、创伤愈合等多方面产生着重要的调控作用。细胞因子疗法是当今世界医学研究的热点之一,外源性细胞因子易于失活,价格昂贵,且大剂量应用往往会产生不易耐受的毒副反应。近年来,中药诱生内源性细胞因子的研究引起了人们的重视,初步研究结果令人鼓舞。

1 白细胞介素 1(IL-1)的诱生

IL-1 主要由单核-巨噬细胞产生,生理功能非常广泛,如丝裂原可激活 T 细胞、刺激 T 和 B 细胞增殖,促使 B 细胞分化、激活巨噬细胞和刺激粒细胞的活性,还能诱导发热和急性相反应蛋白^[1]。人们研究发现一些中药对 IL-1 有诱生或促诱生作用。白芍的有效成分之一白芍总甙对正常人的脂多糖(LPS)诱导外周血单核细胞产生 IL-1 呈浓度性双向调节作用,对类风湿患者 IL-1 的产生有抑制作用,表明白芍总甙对 IL-1 的促诱生作用是功能依赖性的^[2]。另有研究发现白芍总甙、芍药甙和白芍总甙去芍药甙对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1 有调节作用,量效曲线呈倒钟罩形,且白芍总甙作用最强^[3]。丹参水提取物丹参素能激活单核巨噬细胞产生 IL-1,同时又能抑制由内毒素诱导的 IL-1 的产生,提示丹参素对单核巨噬细胞 IL-1 的产生有双向调节作用^[4]。商陆多糖 I 在 LPS 辅助下促进巨噬细胞分泌 IL-1^[5]。漏芦脱皮甾酮在 2.5~10 μ g/ml 时与 LPS 协同能显著增强小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1^[6]。黄芪多糖在体外也可诱生 IL-1^[5]。IL-1 在发生、炎症反应、损伤的修复等病理过程中及神经内分泌调节网络中起重要作用,随着中药诱生 IL-1 研究的深入,可以从分子水平部分揭示某些中药抗炎、调节机体免疫功能的机制。

2 IL-2 的诱生

IL-2 主要由 CD₄⁺T 细胞产生,具有促进 T 细胞

生长、分化,促进 B 细胞增殖、分化和合成抗体,诱导多种其它细胞因子产生和细胞因子受体表达,刺激 NK 细胞增殖,增强 NK 细胞杀伤功能,并诱导产生新型杀伤细胞—淋巴因子激活的杀伤细胞等生物学活性,主要用于治疗肿瘤、感染和免疫功能低下^[7]。近年来 IL-2 中药诱生研究颇多,发现许多补益中药具有诱生或促诱生 IL-2 作用。枸杞可促进 IL-2 产生^[8],银耳、茯苓能显著增强小鼠脾淋巴细胞的 IL-2 活性^[9],黄芪能显著提高 IgG 亚类缺陷病人 IL-2 活性^[10],另有研究证实黄芪对 IL-2 的诱生具有剂量依赖性双向调节作用,5%黄芪(黄芪注射液)能提高刀豆素 A (ConA) 刺激的脾细胞的增殖和 IL-2 产生^[11]。西洋参主要有效成分西洋参茎叶总皂甙在体内能促进小鼠脾脏 T 细胞 IL-2 的产生^[12]。从淫羊藿中提取的主要单体成分淫羊藿甙可协同植物血凝素(PHA)诱导扁桃体单个核细胞产生 IL-2,呈现剂量依赖关系^[13]。淫羊藿多糖对小鼠胸腺和脾脏产生 IL-2 也有促诱生作用,且随药量增加而增加^[14]。人參多糖对健康献血员和肾病患者外周血单核细胞诱生 IL-2 有显著的促进作用,并呈量效依赖关系。人參皂甙 R_{G1} 在体内外均能增强老年大鼠脾淋巴细胞 IL-2 的产生与释放,经 Northen 和 Westhen 印迹分析法证实,人參皂甙 R_{G1} 可明显促进 IL-2 基因和蛋白的表达^[15]。人们在研究单味药、单体成分的同时,也对某些方剂在诱生 IL-2 方面的作用进行了研究。由潞党参、黄芪、白术、七叶一枝花、石见穿、薏苡仁、白花蛇舌草、生地组成的扶正抗癌冲剂可显著提高晚期胃癌患者术后 IL-2 水平^[16]。右归饮可显著提高皮质酮大鼠 IL-2 水平^[17]。补中益气汤能明显增强脾虚模型小鼠淋巴细胞 IL-2 活性,而对正常小鼠无明显影响^[18]。

通过中药诱生 IL-2 的研究,从一个侧面揭示了中药调节机体免疫功能、抗癌的机制,为开发高效抗癌药物提供了实验研究的依据。中药诱生 IL-2 量效关系的研究证明,一些中药在诱生 IL-2 作用上,药量与其作用关系并非呈正相关,部分药表现为小剂量呈促进作用,大剂量反呈抑制作用,这一发现对纠正目前临床治疗中为提高疗效而盲目加大药量的倾向,无疑有着十分重要的意义。

* 河北省廊坊市血液病研究所,廊坊市银河大街

114 号(065000)

收稿日期:1997-07-16

3 IL-3的诱生

IL-3主要来源于激活的T淋巴细胞,主要作用为促进多能造血干细胞的增殖和分化,刺激血细胞的产生并发挥功能^[19],是一个重要的广谱造血生长因子。最新研究表明,一些中药对IL-3有诱生、促诱生作用。赵勇等^[19]采用依赖细胞株法,检测了淫羊藿甙协同诱生IL-3的作用,结果表明,淫羊藿甙可协同PHA诱导扁桃体单个核细胞产生IL-3,并呈剂量依赖关系,动力学观察表明,IL-3最大分泌时相为72小时。另有研究发现低浓度枸杞子多糖可促进IL-3分泌,高浓度则降低IL-3水平,表明枸杞子多糖对IL-3的分泌呈剂量双向作用^[5]。淫羊藿、枸杞子作为补肾养血要药应用于再生障碍性贫血等贫血性疾患的治疗已有多,上述研究从造血因子的调控水平,证明了淫羊藿、枸杞子的促造血作用。这也为研究阐明其它补血养血中药的作用开辟了一条新途径。

4 IL-6的诱生

IL-6可由单核巨噬细胞、内皮细胞、成纤维细胞等多种细胞产生并作用于多种细胞,表现出广泛的生物学活性,包括刺激B细胞分化为浆细胞而产生抗体、促进多能干细胞增殖和分化,加快巨核细胞成熟和产生血小板、促进T细胞分化为细胞毒性T细胞、激活破骨细胞促进溶骨作用等。一些学者对黄芪、枸杞子、淫羊藿、丹参、人参等益气养血中药诱生IL-6的作用进行了观察。研究发现黄芪能显著提高IgG亚类缺陷病人IL-6活性水平^[10]。枸杞子水提取物不仅可促进LPS活性的全血细胞产生IL-6,单独亦可诱导全血培养细胞分泌IL-6^[20]。淫羊藿甙可协同PHA诱导扁桃体单个核细胞产生IL-6,呈剂量依赖关系^[13],临床研究发现应用淫羊藿治疗慢性肾功能衰竭患者3个月后,可使其低下的IL-6水平基本恢复正常^[21]。丹参水溶性有效成分丹参素能激活单核巨噬细胞产生IL-6,而抑制由内毒素诱导的IL-6的产生,说明丹参素对IL-6的产生具有双向调节作用^[4]。人参提取物人参三醇可促进PHA活化的淋巴细胞分泌IL-6,且此作用是直接促进IL-6基因转录而增加IL-6mRNA产量的结果^[22]。这些研究提示广泛应用临床的人参、黄芪、枸杞子、丹参、淫羊藿等益气养血中药具有调节机体产生IL-6的作用,且可能是其促造血、提高机体免疫功能的重要机制之一。

5 肿瘤坏死因子(TNF)的诱生

TNF主要由激活的单核巨噬细胞和激活的T细胞产生,其生物学活性广泛,已显著超过其名称含义,除具有抗肿瘤作用外,对免疫反应、机体代谢、炎症反应具有重要的调节和介导作用。外源性TNF应用于机体可引起强烈的炎症反应,限制了其临床应用,TNF

的体内诱生研究受到重视。许多清热解毒中药对TNF的产生具有诱生作用或促诱生作用。周立等^[23]报道板蓝根、马齿苋、鱼腥草、凤尾草、十大功劳叶、山慈菇、猫爪草7味中草药各自提取物对KM小鼠腹腔巨噬细胞TNF有不同程度的诱生作用,诱生效果依次增加,以猫爪草效果最好。一些行气活血药物也能诱生TNF或抑制TNF的内生。叶加等^[24]用八月札、广木香、佛手水煎剂灌胃治疗荷瘤小鼠12天,其血清TNF活性显著高于对照组(生理盐水灌胃),有较好的诱导荷瘤机体产生TNF的作用。牛膝多糖能促进ConA诱导小鼠细胞TNF- β 的产生^[25]。丹参素能激活单核巨噬细胞产生TNF,还能抑制由内毒素诱导的TNF的产生^[4]。白芍总甙对大鼠腹腔巨噬细胞产生TNF具有浓度依赖性双向调节作用,表现为低浓度可诱生TNF,高浓度则抑制TNF的诱生^[26]。北芪能明显提高老龄机体TNF水平^[27]。清热解毒、行气活血中药临床上广泛用于炎症及肿瘤患者的治疗,对这些药物诱生TNF的研究,揭示出TNF效应机制可能是这些药物抗炎、抗肿瘤、调节机体代谢的机制之一。

6 干扰素(IFN)的诱生

IFN主要由各类白细胞产生,通过直接抑制肿瘤细胞生长、增强NK细胞杀伤活性、增强细胞毒性T细胞和巨噬细胞活性而产生广泛生物学效应,临床广泛用于治疗多种肿瘤和各种病毒感染。外源性IFN价格昂贵,副反应发生率高,长期应用易产生抗体,限制了其临床应用,因而IFN的诱生研究有重要的临床意义。近年来研究发现,一些中药有较好的IFN促诱生或诱生作用。白芍总甙可促进ConA诱生 γ -IFN、促进新城疫I弱毒冻干疫苗诱生 α -IFN^[28]。西洋参茎叶总皂甙在体内能促进小鼠脾脏T细胞 γ -IFN的产生能力^[12]。服用北芪能明显提高老龄机体 γ -IFN水平^[27]。右归饮(熟地、山药、山茱萸、枸杞、当归、附子、肉桂、杜仲、菟丝子、鹿角胶)能明显提高皮质酮大鼠 γ -IFN水平^[17]。健脾益气之剂补中益气汤可明显提高脾虚模型小鼠脾细胞 γ -IFN效价,而对正常小鼠无明显影响,说明补中益气汤对 γ -IFN产生有调节作用^[18]。张国成等^[29]观察了清温冲剂(大青叶、芦根、连翘、柴胡等)对呼吸道病毒感染小儿机体的免疫调节作用,发现清温冲剂能促进外周血单核细胞表达 γ -IFN。中药诱生IFN的研究,为临床应用中药抗病毒、治疗恶性肿瘤提供了实验依据,提示一些中药抗病毒、抗肿瘤作用可能是通过促进机体产生IFN实现的,同时也为筛选高效抗病毒、抗肿瘤中药提供了新方法。

7 结语

中药有着悠久历史和广泛的药理作用,但其药理作用机制远未被阐明。通过中药诱生细胞因子研究,可

以看出中药广泛的生物学效应与细胞因子网络直接相关,部分中药抗炎、抗肿瘤、调整机体免疫功能、促进造血是通过细胞因子机制实现的。通过中药诱导细胞因子研究,为阐明中药的药理学作用机制开辟了一条新的研究途径,为开发利用高效抗病毒、抗肿瘤、调节免疫、促进血中中药提供了新方法。通过中药诱导细胞因子研究,已经把某些中药的药理作用机制提高到了基因调控水平,这些研究对中药的开发利用具有重要和深远的意义。

8 参考文献

- 1 吴克复. 造血细胞生长调节因子. 见:杨天楹、张之南、郝玉书主编,临床血液学进展. 北京:中国协和医科大学、北京医科大学联合出版社,1992:13.
- 2 刘鹰翔、马玉卓. 白芍的化学成分与药理研究进展. 中草药 1995;26(8):437.
- 3 葛志东、周爱武、王斌,等. 白芍总甙、芍药甙和白芍总甙去除芍药甙对佐剂性关节炎大鼠的免疫调节作用. 中国药理学通报 1995;11(4):303.
- 4 王文俊、吴威中、姚智,等. 丹参素对单核-巨噬细胞功能影响的体外实验. 实用中西医结合杂志 1995;8(7):390.
- 5 曹广文. 生物活性多糖对淋巴细胞/细胞素的调节与抗肿瘤作用. 免疫学杂志 1992;8(4):273.
- 6 顾立刚、龚树生. 漏芦脱皮甾酮对小鼠腹腔巨噬细胞的影响. 中国免疫学杂志 1993;9(6):381.
- 7 曹雪涛. 细胞因子的生物学活性及其临床意义. 中华消化杂志 1995;15(3):167.
- 8 胡国俊、白惠卿、杜守英,等. 枸杞对 IL-2 产生和 IL-2 受体(α 、 β)表达的调节. 中国免疫学杂志 1995;11(4):253.
- 9 林晓明、冯建英、龙珠. 银耳、茯苓对鼠免疫调节反应的观察. 免疫学杂志 1995;11(1):65.
- 10 涂文伟、杨锡强、王莉佳,等. 黄芪调节 IgG 亚类缺陷病人 IL-2、BCGF、IL-6 活性的体外观察. 中国免疫学杂志 1995;11(1):34.
- 11 邵启祥、陈苏红、夏圣,等. 黄芪对小鼠免疫功能的调节作用. 中国实验临床免疫学杂志 1996;8(1):48.
- 12 杨春隆、杨贵贞. 西洋参茎叶总皂甙在小鼠体内外免疫效应. 中国免疫学杂志 1992;8(3):188.
- 13 赵勇、崔正言、张玲,等. 淫羊藿甙协同诱导 IL-2、3、6 作用的研究. 中国免疫学杂志 1996;12(1):43.
- 14 丁雁、邢善田、周金黄,等. 人参多糖对肾病患者外周血单核细胞产生白细胞介素-2 及其受体活性影响. 中国中西医结合杂志 1995;15(7):411.
- 15 刘杰、张均田. 人参皂甙 R_{g1} 对老年大鼠免疫功能的调节作用. 药理学报 1995;30(11):818.
- 16 朱全水、徐家裕、王冠庭,等. 细胞因子水平与晚期胃癌患者治疗及预后相关研究. 中华微生物和免疫学杂志 1995;15(1):49.
- 17 蔡定芳、沈自尹、张玲娟,等. 右归饮对皮质酮大鼠细胞免疫及细胞因子的影响. 中国免疫学杂志 1995;11(4):

248.

- 18 万幸、梁昱若、王建华,等. 补中益气汤对正常及脾虚模型小鼠 NKC-IL-2-IFN- γ 调节网的影响. 中国免疫学杂志 1993;9(3):封4.
- 19 侯健、王东星、胥军民主编. 人类细胞因子手册. 第1版. 武汉:同济大学出版社,1996:94.
- 20 杜守英. 枸杞子水提取物对白介素 6 和肿瘤坏死因子产生的影响. 中国免疫学杂志 1994;10(6):356.
- 21 陈香美、周美华、王建中,等. 血液透析患者 SIL-2R、IL-6 变化与淫羊藿的免疫调节作用. 中华内科杂志 1995;34(2):102.
- 22 田志刚、刘杰、孙内. 人参三醇型皂甙对 IL-6 基因的促转录效应. 中国药理学通报 1993;9(5):371.
- 23 周立、张炜、许津. 猫爪草有效成分诱导肿瘤坏死因子的作用. 中国医学科学院学报 1995;17(6):456.
- 24 叶加、钱伯文、于尔章,等. 理气药对荷瘤小鼠 TNF 和 NK 细胞活性的影响. 中草药 1995;26(5):272.
- 25 向道斌. 牛膝多糖对 T 淋巴细胞和天然杀伤细胞功能的影响. 中国药理学与毒理学杂志 1994;8(3):209.
- 26 王斌、陈敏珠、徐淑云. 白芍总甙对大鼠腹腔巨噬细胞产生肿瘤坏死因子的影响. 中国药理学通报 1995;11(1):36.
- 27 王文余、常金兰、高静,等. 北芪对老龄机体细胞因子产生影响的实验研究. 中国免疫学杂志 1995;11(3):167.
- 28 肖尚喜、张咏南、史百芬. 白芍总甙促干扰素诱导及抗病毒作用的研究. 中国药理学通报 1993;9(1):58.
- 29 张国成、李佐华、沈青,等. 清温冲剂对呼吸道感染小儿机体免疫调节作用研究. 中国中西医结合杂志 1995;15(7):408.

• 征 文 •

中国中医药学会定于1998年3月在河南百泉全国药交会期间召开“中医药技术难题招标及中医药科技成果临床应用推广研讨会”。

1. 征文内容:临床各科已经批准的新药,正在研究有待开发的新药的成果负责提供信息;中药新剂型、新工艺、新技术及剂型改革、炮制方法,加工程序,有效成份提取等;中药制剂,单体等国家 I、II、III 类新药的推广应用;中医药诊断、治疗仪器及相关信息;中医保健美容制品及健身器材。

2. 要求:来稿请寄成果项目及说明,实验结果,主要内容,特点特色,技术难题材料及要求。每篇论文3千至4千字,并附400字以内论文摘要和单位介绍信,并加盖公章。每篇论文收20元专家评审费。自制展板,提供展位。

会议期间将同时举办中医学术专题报告及有关成果展示,包括:中医药技术难题招标;中药材栽培、种植技术成果展示;中药饮片贮藏、炮制加工技术成果展示;中药新药开发成果展示;中医药诊疗仪器及软件成果展示;中医药保健品及健身器材。

主办单位:中国中医药学会;承办单位:河南省医药局和辉县人民政府;支持单位:国家中医药管理局生产流通司、科技教育司和中国中医药报;协办单位:国家中医药管理局科技交流中心、中国医药学报、中医杂志、河南省中医药学会。

截稿日期:1998年1月20日,联系人:靳丽霞,联系地址:北京和平里东街樱花路甲4号中国中医药学会,邮政编码:100029,电话:64216650。