

综述 ·

中医药调控黏膜免疫研究概况

赵海梅¹ 刘端勇² 黄小英³

(1. 江西中医学院科技学院教务办公室, 江西省南昌市抚生路666号, 330004;

2. 江西中医学院科技学院药系; 3. 江西中医学院科研处)

[关键词] 中医药; 黏膜免疫; 综述

在黏膜免疫日益受到重视的今天, 中医中药在黏膜免疫系统中的应用和开发成为研究的热点, 近年来, 无论是理论研究, 还是实验研究, 中医中药在黏膜免疫领域的研究都得到了发展, 本文就其理论基础及研究情况概述如下。

1 中医药调控黏膜免疫的理论基础

1.1 从“肺与大肠相表里”论证黏膜免疫

“肺与大肠相表里”出自《黄帝内经》, 是中医脏腑相关理论的重要组成部分, 揭示了人体脏腑之间相互影响、相互作用的关系, 从而有助于从整体水平诊治疾病。近年来, 现代黏膜免疫理论主要从如下两个方面来诠释“肺与大肠相表里”^[1,2]。首先, sIgA 是体现“肺与大肠相表里”的重要物质基础之一。sIgA 的形成和作用主要局限于黏膜区, 同时伴随黏膜淋巴细胞的迁徙过程, 分布于身体各处黏膜, 在泪液、乳汁、呼吸道分泌物、尿液等中检测出共同的特异性 sIgA 抗体, 这充分说明了 sIgA 是联系包括肺、大肠在内的各处黏膜免疫的共同分子基础。李建生等^[3]发现, 毒素清治疗后肺炎老龄大鼠肺泡灌洗液及肠内容物 sIgA 水平显著降低, 表明肺炎发生时呼吸道及肠道黏膜 sIgA 下降, 用毒素清治疗后, 能够显著提高肺和小肠 sIgA 含量以提高局部免疫力, 提示 sIgA 是肺与大肠相表里的重要物质基础。张磊等^[4]并用玉屏风散总多糖治疗黏膜损伤小鼠, 发现模型组肠—呼吸道 IgA 分泌减少, 玉屏风散总多糖干预后则有随着造模完成后给药时间的延长而肠—呼吸道 IgA 分泌逐渐上升的趋势; 说明肠—呼吸道黏膜分泌 IgA 在时相上具有一定的相关性, 进一步说明 sIgA 是肺与大肠相互关联的物质基础, 同时玉屏风散总多糖可作用于肠道黏膜, 影响肠道黏膜和呼吸道黏膜 IgA 分泌, 发挥黏膜免疫作用。其次, 黏膜淋

巴细胞归巢是肺与大肠相互表里的纽带。黏膜淋巴细胞归巢又称之为淋巴细胞再循环, 是黏膜免疫重要活动之一, 具有选择性。这种选择性是与黏膜淋巴细胞表面的归巢受体与黏膜部位血管内皮细胞上表达的血管地址素特异性识别有关。王岚等^[5]发现小鼠滴鼻感染福氏志贺菌后48小时, 在肠系膜淋巴结、PP 中均发现有 MAdCAM-1分子高表达, 表明滴鼻感染后效应细胞能有效地归巢至肠道等黏膜部位, 能产生强而广泛的黏膜免疫应答。

1.2 从卫气论证黏膜免疫

卫气又名卫阳, 其主要功能是: (1) 护卫肌表, 防御外邪入侵; (2) 温养脏腑、肌肉等; (3) 调控腠理开合、汗液排泄, 以维持体温的相对恒定等。其功能类似于免疫系统功能。有人^[6]认为, 参与黏膜免疫的细胞分子是卫气重要的物质基础。包含由皮肤和黏膜上皮细胞及其附属成分, 构成体表物理屏障, 由皮肤和黏膜分泌物中杀抑菌物质构成化学屏障, 由正常菌群构成生物屏障, 发挥皮肤非特异性免疫作用, 与卫气防御功能相似。肺气虚、脾气虚患者往往出现黏膜部位的细胞和体液免疫功能低下, Th 细胞数目减少, sIgA 水平低下, 给予补气药后, 可使黏膜 sIgA 含量升高, 说明黏膜表面抗体等免疫分子实际是卫气防御功能的物质基础。黏膜免疫系统是开放的, 黏膜中 $\gamma\delta$ 细胞在肠上皮淋巴细胞中占数量上的绝对优势, 是发挥天然免疫作用的主要细胞, 可直接杀伤感染的靶细胞、清除坏死细胞和异物、抗肿瘤等发挥非特异性天然免疫作用, 这一功能与卫气的监督功能相似。而卫气自稳功能与肠上皮内细胞也呈相关性, 肠上皮细胞具有营养吸收、气体交换、分泌转运、排泄、抗原提升等重要生理功能, 与卫气的温养脏腑、肌肉, 调控腠理开阖、汗液排泄及护卫肌肤的功能相似。黏膜免疫理论认为, M 细胞主要功能是摄取和转运抗原到黏膜免疫系统, 是免疫应答的第一步, 具有选择性作用, 决定哪些抗原可直接与黏膜免疫系统相接, 这和卫气“司开阖”的功能相似, 进而从多个

类比的角度论证了卫气和黏膜免疫之间的关系。

1.3 从脾论证黏膜免疫

脾为后天之本, 气血生化之源, 其主要功能是主运化、升清和统血。在与疾病发生关系上, 认为“四季脾旺不受邪”、“百病皆由脾胃衰而生也”, 即说明脾的功能旺盛是保证机体健康与抵御外邪的重要因素。脾与现代系统免疫关系十分密切, 并得到现代药理学的证实, 同时与黏膜免疫关系也十分密切, 王文波等^[7]依据脾主卫外功能的实质, 从胃肠黏膜屏障功能减低, 胃肠黏膜局部免疫功能状态较差, 肠道菌群失调, 胃肠激素中前列腺素、前列环素、胃泌素、表皮生长因子下降, 生长抑素亢进, 自由基在胃黏膜异常增高等5个方面的胃肠黏膜免疫改变, 对脾虚证的本质进行了探讨, 提示脾与胃肠黏膜免疫功能息息相关。赵宁等^[8]也通过观察四君子汤对利血平所致脾虚大鼠肠道黏膜免疫功能的影响, 证明脾虚组大鼠空肠 TGF- β 表达明显降低, TNF- α 明显升高, 而四君子汤可以通过增加空肠内 TGF- β 表达, 降低 TNF- α 表达, 说明脾虚状态下, 黏膜免疫 Th1/Th2 型细胞因子失衡, 而通过给予补脾益气的中药可调整黏膜免疫失衡状态。

2 中医药对黏膜系统的保护性作用

2.1 加强屏障保护功能

肠道屏障功能是指肠道上皮具有分隔肠腔内物质、防止致病性抗原侵入的功能。肠黏膜屏障包括机械性屏障、免疫性屏障和菌群屏障。肠黏膜屏障以机械屏障最为重要, 其结构基础为完整的肠黏膜上皮细胞以及上皮细胞间的紧密连接。中医药对肠黏膜机械屏障的保护主要通过以下几个方面来实现。①加强黏膜表面黏液的稳定性, 如黄国栋等^[9]发现, 健胃愈疡颗粒可增加胃黏膜氨基己糖、磷脂含量明显增高, 且和 PAF、PS2 的表达呈直线相关, 表明健胃愈疡颗粒通过提高 PS2 和下调 PAF 的表达, 通过影响胃黏膜氨基己糖及磷脂含量, 从而影响胃黏膜疏水性, 加强黏液凝胶层稳定性, 加强胃黏膜屏障保护功能, 促进溃疡愈合。②维持肠黏膜组织的完整性, 如李小梅等^[10]观察到胃热证大鼠胃黏膜呈现出弥漫性充血、黏膜固有层可见中性粒细胞浸润、黏膜表层黏液细胞分泌减少、主细胞和壁细胞数减少等现象, 分别经归胃经的寒性中药治疗后, 各组大鼠胃黏膜均呈现不同程度的充血减轻、炎性细胞减少、黏液细胞分泌量增加、主细胞和壁细胞数增加, 绝大多数大鼠胃黏膜组织学表现接近正常组。表明归胃经的寒性中药可有效缓解胃热证大鼠胃黏膜损伤, 促进胃黏膜上皮再生, 促进修复, 保护胃黏膜。③降低过高的肠黏膜通透性, 如姜黄素可降低小肠炎大鼠

疾病活动指数、肠黏膜损伤指数、D-乳酸、二胺氧化酶水平、MPO 活性、ICAM-1 表达水平, 表明姜黄素可以改善肠黏膜的通透性, 保护肠黏膜^[11]。④促进肠蠕动, 如大承气可明显提高传输功能及肌电慢波频率和振幅, 说明大承气可明显促进肠蠕动, 保护和增强胃肠运动功能^[12]。⑤增加肠黏膜的血流量, 如张俊杰等^[13]发现, 苓连合剂可明显降低胃溃疡大鼠胃黏膜细胞内钙离子浓度, 增加胃黏膜血流量, 改善局部循环, 减轻线粒体损伤, 从而保护黏膜组织细胞。

2.2 抑制上皮细胞凋亡

无论何种损伤因素通过何种方式作用于黏膜, 最终都是造成细胞结构和功能的改变, 细胞死亡和增殖失衡, 从而造成黏膜损伤。中药可以通过调节细胞凋亡的途径, 降低黏膜细胞的凋亡数, 加快炎症细胞的凋亡速度, 保护黏膜。如大黄多糖通过降低 Caspase3、Fas、FasL 蛋白表达, 从而抑制结肠上皮细胞的凋亡, 同时增加外周血中性粒细胞凋亡率, 减少中性粒细胞向结肠的募集, 从而减轻肠道局部免疫反应, 起到治疗溃疡性结肠炎的作用^[14]。张永锋等^[15]观察到结肠康泰可明显降低大鼠细胞凋亡指数, 降低 c-Myc、p53 蛋白表达, 升高 bcl-2 表达, 说明结肠康泰可通过调控基因 bcl-2、c-myc、p53, 抑制结肠炎大鼠结肠黏膜细胞凋亡。

2.3 促进淋巴细胞凋亡

淋巴细胞凋亡延迟, 导致肠道免疫-炎症调节功能异常, 不能将免疫反应下调, 使得肠道炎症反应得以持续; 加之肠黏膜通透性增加, 肠腔内大量抗原摄入并反复刺激, 使得肠免疫系统过度反应和错误识别, 最终激活巨噬细胞和淋巴细胞, 一系列的细胞因子和炎性介质激活释放, 导致机体细胞和体液免疫反应。这个免疫过程一旦启动, 则该免疫反应就会级联放大, 造成组织损伤^[16]。如大蒜素可以抑制 bcl-2 蛋白表达加速结肠受损局部炎细胞的凋亡, 达到保护结肠黏膜的作用^[17]。张涛等^[18]观察到结肠黏膜固有层淋巴细胞的减慢和溃疡性结肠炎的发生存在一定关系, 同时清肠栓可能通过诱导结肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡达到缓解溃疡性结肠炎的目的。

3 中医复方及中药主要成分对黏膜免疫系统的调控

3.1 调节黏膜免疫细胞功能

黏膜免疫系统作为机体相对独立的免疫系统, 是由大量独特的免疫分子和独特的细胞群构成的。黏膜免疫诱导部位主要是黏膜诱导部位包括集合淋巴结和腹腔淋巴结, 包括肠集合淋巴结细胞, 肠上皮细胞、微皱褶细胞和专职抗原呈递细胞及肥大细胞等, 是黏膜

接触并摄取抗原和最初反应的部位,效应部位是发生免疫反应的部位,包括上皮内淋巴细胞和固有层淋巴细胞^[19]。每部分均有 CD4T 和 CD8T 细胞的不同类型和比例,正常的肠黏膜中效应细胞和调节细胞处在动态平衡状态,保持肠黏膜免疫系统稳定。如果效应细胞的作用远远超过调节性细胞,或者是调节性细胞不足,均可打破二者平衡,导致肠黏膜免疫损伤。到目前为止所研究的所有结肠炎模型中黏膜组织浸润中最主要的细胞类型即为 CD4T 细胞;而且在一些研究中,体内删除 CD4T 细胞,炎症即好转^[20]。中医药多从调节黏膜免疫诱导部位和效应部位 T 淋巴细胞亚群、B 细胞、肥大细胞等细胞数量或活性角度干预黏膜免疫功能,治疗某些黏膜免疫紊乱性疾病。如藿香正气胶囊可降低菌群失调腹泻小鼠小肠 PP 结淋巴细胞 CD4T 细胞的表达,调节 CD4、CD8T 淋巴细胞平衡,降低 TNF- α 纠正异常的黏膜免疫应答,同时可减少 BSD 小鼠腹泻次数,缩短病程预防和治疗菌群失调腹泻^[21]。雷公藤多苷可以显著降低 PP 结个数,升高 PP 结中的 CD8T 细胞含量,降低 CD4T 细胞水平,维持 CD4/CD8 的动态平衡,抑制关节局部 IL-6、TNF- α 的表达,使免疫反应趋于稳定,在黏膜免疫的水平调节类风湿性关节炎免疫功能^[22]。庞文斌等^[23]发现,安肠胶囊治疗后,溃疡性结肠炎患者黏膜固有层的 IgA 细胞的数量明显增加, IgG 和肥大细胞下降,表明安肠胶囊通过局部 IgA、IgG 细胞和肥大细胞数量的调节,改善黏膜免疫状态而达到治疗目的。

3.2 调节是 sIgA 的表达

sIgA 在黏膜免疫中起主要作用,它既有免疫防御功能,保护黏膜不受肠道抗原性异物、微生物的侵袭,又可减轻炎症造成的组织损伤,而且细菌或病毒特异性的抗体 IgA 还可以通过共同黏膜免疫系统出现在各处黏膜部位^[24]。大黄能使肠黏膜固有层浆细胞增多,促进 sIgA 分泌,增强肠道局部免疫能力,并能延迟并下调肠道相关淋巴细胞凋亡,从而达到保护肠黏膜屏障的作用^[25]。周莲娣等^[26]认为,吴茱萸可升高黏膜免疫损伤小鼠肠 PP 结数目、计分值及小肠液中 sIgA 的表达。周桂琴等^[27]发现,应用桂枝汤(高、低剂量)后,胶原诱导免疫性关节炎小鼠肠黏膜 CD4T 淋巴细胞及 SIgA 数量明显升高,桂枝汤促使黏膜 T 细胞免疫增强后,激活了黏膜免疫系统中的 B 细胞, IgA 分泌增加,从而增强小鼠肠道黏膜免疫功能。

3.3 调节细胞因子表达水平

黏膜免疫细胞在合成和分泌各种细胞因子过程中十分活跃,中药及中药的主要成分多从调节黏膜免疫

细胞分泌细胞因子能力或细胞因子间平衡来达到调节黏膜免疫状态。研究表明^[28,29],人參多糖和猪苓多糖均可以使 PPL 培养上清液中 TNF- α 和 IFN- γ 水平升高;猪苓多糖也可使 IEL 培养上清液中 TNF- α 和 IFN- γ 水平升高;人參多糖和猪苓多糖可以使 LPL 培养上清液中 TNF- α 和 IFN- γ 水平降低。表明人參多糖和猪苓多糖对大鼠肠道黏膜淋巴细胞功能具有调节作用。而且将人參多糖和猪苓多糖运用于胶原免疫性关节炎中,也同样发现,不同浓度的人參多糖和猪苓多糖均可使 PPL 分泌 TNF- α 减少,但使 IFN- γ 的分泌增加;而 IEL 和 LPL 分泌 TNF- α 和 IFN- γ 的水平均有不同程度的降低。提示人參多糖和猪苓多糖对 CIA 大鼠 PPL 具有不同的免疫调节作用;而对于 IEL 和 LPL,则可导致其免疫活性降低。赵宁等^[8]发现,四君子汤给药后在脾虚大鼠小肠 PP 结数量及其中的 T 淋巴细胞亚群无显著差异。但可通过增加空肠内 TGF- β 表达,降低 TNF- α 表达,表明四君子汤可以通过平衡 TGF- β /TNF- α 细胞网络,改善 Th1/Th2 细胞因子平衡状态,调节肠道免疫,减轻局部炎症反应,并对机体整体免疫功能产生影响,调节机体免疫状态,从而达到治疗脾虚证的目的。

4 结语

中医学多从肺与大肠相表里、卫气以及脾等多条途径阐述黏膜免疫与中医药的关系,并通过这种关系研究并指导科研及临床实践,中医药可以通过加强黏膜保护,通过对非特异性免疫及特异性细胞免疫、体液免疫及细胞因子等的广泛影响而作用于黏膜免疫系统,达到改善黏膜免疫状态的目的,但中医药对黏膜免疫的理论诠释,还不够充分和系统,没有形成科学系统的中医黏膜免疫理论和概念,如何将黏膜免疫与中医辨证论治和整体观念相结合,总结、提出具有指导临床和科研实践的中医黏膜免疫理论将是今后努力的方向,同时中医药调节黏膜免疫的研究目前尚属起步阶段,对黏膜免疫系统所特定的定向细胞传输系统、淋巴细胞归巢、黏膜免疫耐受的形成与调节和 sIgA 的产生等干预研究较少,研究尚缺乏系统性和完整性,还有待于进一步深入。

参考文献

- [1]靳文学,杨宇.从黏膜免疫系统看“肺与大肠相表里”.四川中医,2005,23(12):1-3.
- [2]周东浩,张蕾,周明爱.肺与大肠相表里今释.中国中医基础医学杂志,2003,9(8):567-569.
- [3]李健生,马利军,李素云,等.毒素清除对肺炎双球菌肺炎老龄大鼠小肠分泌型 IgA 和肿瘤坏死因子的影响.中国中医急症,2003,12(3):252-253.

- [4]张磊,李东晓,吴瑕.玉屏风散总多糖影响肠道黏膜损伤小鼠肠一呼吸道 IgA 分泌研究.中药药理与临床,2007,23(5):43-45.
- [5]王岚,易绍琼,高杰英.不同途径感染志贺菌小鼠黏膜免疫中的 MAdCAM-1 表达.现代免疫学,2004,24(2):137.
- [6]许朝进,席孝贤,贺新怀.卫气与黏膜免疫相关性辨识.中医药学刊,2005,23(1):120-123.
- [7]王文波,谢湘峰,程艳荣.脾虚证胃肠黏膜屏障保护功能的研究集要.中医药学刊,2002,20(4):504-505.
- [8]赵宁,张皖东,贾红伟.四君子汤对利血平所致脾虚大鼠肠道黏膜 TGF- β 和 TNF- α 表达的影响.中国中医基础医学杂志,2007,13(1):44-46.
- [9]黄国栋,黄媛华,李家邦,等.健胃愈疡颗粒干预下胃溃疡黏膜 Ps2 和 PAF 的表达及其抗 Pu 复发的机理探讨.中药材,2007,30(12):1625-1629.
- [10]李小梅,孙桂波,李续娥,等.归胃经寒性中药对胃热证大鼠胃黏膜组织学的影响.广州中医药大学学报,2007,24(2):144-147.
- [11]宋卫兵,张振书,肖冰,等.姜黄素对肠黏膜损伤保护作用的研究.南方医科大学学报,2008,28(1):119-192.
- [12]刘勇,齐清会.MODS 肠运动障碍机制和大承气冲剂的治疗作用.中国中西医结合杂志,2004,24(6):430-432.
- [13]张俊杰,林庚庭,周庚生,等.芩连合剂对急性胃溃疡大鼠胃黏膜细胞内钙离子含量影响的实验研究.中国中医药科技,2008,15(1):22-23.
- [14]王志鹏,张蓉,刘莉,等.大黄多糖对溃疡性结肠炎小鼠结肠上皮细胞和外周血中性粒细胞凋亡的影响.世界华人消化杂志,2006,14(1):29-34.
- [15]张永锋,吴正治,熊鹰,等.结肠康泰对结肠炎大鼠结肠黏膜细胞凋亡及相关调控基因表达影响的实验研究.中国中医药科技,2008,15(1):16-17.
- [16]Souza HS, Tortori CJ, Castelo-Branco MT, et al. Apoptosis in the intestinal mucosa of patients with inflammatory bowel disease: evidence of altered expression of FasI and perforin cytotoxic pathways. Int J Colorectal Dis, 2005, 20(3):277-286.
- [17]徐细明,于皆平,何小飞,等.大蒜素对大鼠溃疡性结肠炎 bcl-2、Bax 蛋白表达的影响.医药导报,2003,22(12):835-837.
- [18]张涛,施斌,谢建群.清肠栓对溃疡性结肠炎结肠黏膜固有层淋巴细胞凋亡影响的实验研究.浙江中医杂志,2006,41(12):695-697.
- [19]范骏.肠道黏膜免疫.国际免疫学杂志,2006,29(2):111-115.
- [20]王旭丹,袁学勤.肠黏膜免疫调节紊乱介导炎症性肠病的发生.世界华人消化杂志,2005,13(18):2257-2262.
- [21]何颖辉,罗晓健,钱星文,等.藿香正气胶囊对菌群失调小鼠黏膜免疫的影响.中国中药杂志,2007,32(22):2397-2340.
- [22]肖诚,周静,贾红伟,等.雷公藤多苷对大鼠胶原免疫性关节炎黏膜免疫的影响.中国中医基础医学杂志,2005,11(7):499-501.
- [23]庞文斌,肖振球,张锡流.安肠胶囊对慢性溃疡性结肠炎患者黏膜局部免疫细胞的影响.现代中西医结合杂志,2004,13(21):2819-2820.
- [24]水野海腾,吴皓,周超凡,等.前胡咳痰汤药理作用黏膜免疫机制研究.中国中医基础医学杂志,2005,11(7):506-507.
- [25]张云杰.肠道屏障功能损伤的中医药研究概况.山东中医药大学学报,2008,32(1):86-88.
- [26]周莲娣,张起辉,李建春.吴茱萸对小鼠肠道黏膜相关淋巴组织影响的实验研究.中医药学刊,2005,23(10):1848-1848.
- [27]周桂琴,肖诚,周静,等.桂枝汤对痹证(胶原诱导免疫性关节炎)小鼠肠黏膜免疫系统中 CD4⁺、CD8⁺T 淋巴细胞及 SIgA 的影响.中国中西医结合杂志,2004,24(4):336-338.
- [28]张皖东,吕诚,刘振丽,等.人參多糖和猪苓多糖对大鼠肠道黏膜淋巴细胞功能的影响.中草药,2007,38(2):221-224.
- [29]张皖东,吕诚,赵宏艳,等.人參多糖和猪苓多糖对 CIA 大鼠肠道黏膜免疫细胞功能的影响.细胞与分子免疫学杂志,2007,23(9):867-869.

(收稿日期:2008-04-21)

[编辑:李 巍]

第七次全国特色医疗学术会暨特效疗法培训班通知

由《科普文摘》(医学论坛专辑)杂志社主办,北京聚医杰医药科学研究院承办的“第七次全国特色医疗学术会暨特效疗法培训班”,拟于2009年5月中旬在山东省烟台市举办。特邀请各级中医、西医、中西医结合医、民间医生、社区医生、乡村医生投稿或参加会议。

一、征文要求:运用中西医各法治疗常见病多发病、疑难病等方面的特色疗法经验总结及民间疗法等,特别是各种非药物疗法。论文要求打印,每文2000字左右,另附200字以内作者简介。论文评审后,入选者除参加会议交流外,安排在杂志上发表。优秀者发“中国特色医疗名医证书”和“中国特色医疗优秀学术成果证书”。

二、培训内容:由专家教授作实用特效疗法的讲座,使学员能掌握几门特色疗法。1. 由著名痛症治疗专家崔振芳教授讲授:(1) 三叉神经痛、肩周炎、腰椎间盘突出症、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎等病的中西医特效疗法;(2) 激能电摩疗法的临床应用;2. 由微创穴位埋线发明人、著名针灸专家任晓艳主任医师讲授微创穴位埋线疗法;3. 著名民间中医蒋可定传授治疗哮喘、支气管炎等病的点穴疗法;4. 中医治疗白癜风专家宋明柱传授中医治白癜风的特效疗法。培训班还提供实习机会,颁发继续教育学分证书。

参会论文及参会报名申请,无论文者也可参会,请在2009年3月30日前寄北京100073信箱77分箱,中华医学论坛杂志编辑部李莹莹或叶续宗主任收,邮编100073,注明“七次特色医疗会投稿”或“报名”,联系电话:010-51344508、87013859 Email:100036-98@163.com