

黄芪多糖调节免疫作用研究进展*

★ 黄小英 刘端勇** 赵海梅 (江西中医学院 南昌 330004)

摘要:从非特异性免疫、特异性免疫、肿瘤免疫、粘膜免疫等多个角度,对黄芪多糖的调节免疫作用进行了较全面的归纳,同时指出了黄芪多糖对粘膜免疫系统的干预与调节研究较少,为进一步研究黄芪多糖的免疫药理学作用机制提供了一条思路。

关键词:黄芪多糖;免疫学;作用机制;综述

中图分类号:R 285.6 **文献标识码:**A

黄芪多糖(Astragalus Polysacharin, APS)是黄芪中重要的天然有效活性成分,具有促进免疫器官功能和抗体生成,抗菌、抗病毒和抗肿瘤,增强网状内皮系统吞噬肿瘤细胞的作用,促进淋巴细胞转化,激活T细胞和B细胞并能促进抗体的形成等作用。本文就近年来黄芪多糖调节免疫作用做如下综述。

1 黄芪多糖对非特异性免疫的影响

非特异性免疫是指生物体在长期的种系发育和进化过程中逐渐形成的一系列天然防卫机制,主要包括生理屏障作用、局部吞噬细胞、自然杀伤细胞和 $\gamma\delta$ T淋巴细胞对病原体及病毒感染靶细胞的杀伤作用,具有无特异性针对、反应迅速、作用广泛、可遗传等特点。

1.1 黄芪多糖对免疫器官的影响 免疫器官的发育状况会直接影响机体免疫力的高低,对动物免疫器官的影响主要体现在对胸腺、脾脏等免疫器官影响以及对创伤动物免疫器官重量减轻的拮抗作用。单俊杰等^[1]分别观察到黄芪毛状根多糖(HAPS)和黄芪多糖(APS)均能显著增加小鼠脾脏重量;HPAS能提高小鼠胸腺重量。安松兰等^[2]对环磷酰胺处理后小鼠分别用ASP-200、ASP-500、ASP-800刺激,发现各黄芪多糖均可明显提高小鼠的脾脏及胸腺指数,并提示不同质量浓度乙醇提取的黄芪多糖均对环磷酰胺所致机体免疫功能低下有拮抗作用,且分子质量较大的ASP-500组的作用最明显。表明黄芪多糖对创伤性小鼠脾脏、胸腺重量的减轻均有拮抗作用。

1.2 黄芪多糖对吞噬细胞的影响 吞噬细胞是一类多功能免疫细胞,在机体的特异性免疫反应中起着重要作用。黄芪多糖是黄芪中免疫活性较强的一

类物质。黄芪多糖不仅能增加小鼠腹腔巨噬细胞的数量,显著改善小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,而且提高包括自然杀伤细胞(NK)在内的吞噬细胞的活性。细胞毒实验证明^[3],黄芪多糖具有增强S-100荷瘤小鼠NK细胞杀伤靶细胞能力的作用。路景涛^[4]采用LPS体外诱导大鼠腹腔巨噬细胞并用APS进行干预发现APS能不同程度地抑制巨噬细胞分泌TNF α 、NO与IL-1水平,表明APS抑制巨噬细胞的分泌功能可能是其保肝作用的机制之一。姚金凤等^[5]通过在体外培养的小鼠腹腔巨噬细胞中加入不同浓度的APS后,观察其对巨噬细胞一氧化氮(NO)合成及对肿瘤细胞杀伤活性的影响,发现APS能促进巨噬细胞NO合成,并能显著增强小鼠腹腔巨噬细胞对黑色素瘤细胞的杀伤作用。表明APS抗肿瘤作用的机理之一,可能是增强小鼠腹腔巨噬细胞的免疫作用。

1.3 黄芪多糖对红细胞免疫的影响 红细胞表面有许多免疫相关物质,并有完整的自我调控系统,其具有免疫功能主要是通过免疫粘附作用来实现的。红细胞免疫功能的变化与机体疾病的发生、发展及免疫状态有高度的相关性,是机体免疫系统的一个子系统。因此,寻求提高红细胞免疫功能的活性物质在临床上具有重要意义。李树鹏等^[6]用黄芪多糖添加进入鸡的饲料中,并测定了T淋巴细胞率和血清红细胞免疫调节因子活性,结果发现雏鸡红细胞C3b受体花环促进率显著升高、红细胞C3b受体花环抑制率均降低,结果表明,黄芪多糖显著增强红细胞CR1的免疫活性,增强了机体的细胞免疫功能,特别是T淋巴细胞的作用,说明黄芪多糖能提高机体免疫水平。各种血细胞均起源于多向性造血

* 基金项目:江西省自然科学基金资助项目(0640009)

** 通讯作者:刘端勇(1975-),男,讲师,硕士研究生,研究方向:溃疡性结肠炎及免疫药理。Tel:0791-6526385, E-mail:liudanyong@163.com

干细胞,如何更有效地促进骨髓造血干细胞的增殖及动员是目前研究的热点之一。研究表明^[7],黄芪多糖可能从促进骨髓造血干细胞的增殖和外周动员、刺激人外周血单核细胞产生粒细胞集落刺激因子和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子等造血细胞因子、促进骨髓和脾脏造血祖细胞增殖和成熟等作用,从而促进血细胞的再生,为免疫细胞的发育和分化提供前期条件^[8]。

2 黄芪多糖对特异性免疫的影响

特异性免疫主要包括 T、B 淋巴细胞通过识别抗原、活化增殖和产生效应细胞,并对已识别抗原物质进行清除。这种免疫能力不是天生的,但有免疫记忆,当机体再次接触相同抗原时即可产生针对该抗原的特异性免疫应答,所以又称之为获得性免疫。

2.1 黄芪多糖对细胞免疫的影响 细胞免疫是指由 T 细胞结合抗原后、活化、增殖分化为效应细胞,通过直接杀伤靶细胞或产生多种细胞因子来发挥效应。黄芪多糖对细胞免疫的影响主要体现在调节 T 淋巴细胞亚群的平衡及细胞因子表达方面。如:宋淑珍等^[9]对 26 名健康成人口服黄芪多糖 2~4 周后分别观察其免疫力的改变,发现总淋巴细胞水平有明显增高趋势,CD4/CD8 升高、CD8T 水平降低,NK 细胞活性有增高趋势,说明黄芪多糖可通过增高 CD4/CD8 比值及总淋巴细胞、NK 细胞活性来提高人体免疫水平。陈蔚等^[10]在探讨黄芪多糖(APS)对非肥胖性糖尿病小鼠 T 细胞亚群的免疫调节机制时,观察到 APS 可以降低非肥胖性糖尿病小鼠 I 型糖尿病的发病率,下降胰岛浸润炎症细胞及脾脏中的 CD4/CD8 亚群比值下调 IL-1 β 、IL-2、IL-6、IL-12、TNF- α 和 INF- γ 的 mRNA 表达水平明显下调,说明 APS 能纠正 Th1 型细胞因子的免疫失衡状态而预防糖尿病。朱培成等^[11]观察到斑秃患者给服黄芪多糖后可显著下调 Th1 型细胞因子(IFN- γ 、IL-12)及转录因子 T-bet 基因表达,逆转斑秃患者 Th₁ 型反应,提示 APS 可抑制斑秃患者转录因子 T-bet 及 Th1 型细胞因子基因表达,逆转 Th1 型反应,促进 Th2 型细胞因子 IL-10 基因表达,逆转 Th1 型反应,使之向 Th2 型漂移。宋艳等^[12]用黄芪多糖治疗实验性肾盂肾炎并检测 toll 样蛋白 4 时,发现黄芪多糖治疗组炎症程度明显减轻,同时 TLR4 表达显著升高,表明黄芪多糖可能通过增加 TLR4 表达而减轻肾盂肾炎的炎症反应。由此可见,黄芪多糖对细胞免疫的影响可从 T 细胞活化增殖,分类平衡至其活性状态、细胞因子的表达多方面进行调节,作用十分广泛,不同疾病,机制迥然。

2.2 黄芪多糖对体液免疫的影响 体液免疫是由抗体介导的,血清中抗体水平高低为评估其免疫状况的重要指标之一。黄芪多糖能使脾内浆细胞增生,促进抗体的合成,增强体液免疫。马兴铭等发现,黄芪多糖能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬指数,促进 B 细胞产生抗体,从而增强体液免疫^[13]。项杰等^[14]通过注射黄芪多糖感染李斯特菌的小鼠,发现小鼠血清 IgG 滴度显著提高,说明黄芪多糖能够促进 B 细胞的活化、增殖,增强宿主的体液免疫和细胞免疫来保护宿主抵抗抗内菌的感染。

2.3 黄芪多糖对树突状细胞的影响 树突状细胞(DC)是目前发现体内最强的抗原提呈细胞,能激活初始 T 细胞,在诱导特异性免疫反应过程中起着重要作用。肿瘤、慢性肝炎、自身免疫性疾病及移植排斥反应等疾病的发生、发展与 DC 发生了不同程度活化。因此,通过改变 DC 数量及成熟状态^[15],纠正机体免疫紊乱,进而达到治疗和控制疾病的目的,成为新的研究热点。邓昱等^[16]观察到黄芪多糖体外培养可使 DCs 特异性抗原 CD1a、CD80、CD83 和 CD86 显著升高,诱导脐血单核细胞(DCs 前体细胞)定向分化为功能性(成熟)DCs;黄芪多糖诱生的 DCs 具有明显刺激同种异体 T 淋巴细胞增殖的能力,且随 DCs 细胞数量的增加而作用增强。体外试验^[17]也证明了黄芪多糖能够提高 DC 表面分子 CD11c 和 MHC11 的表达,并且呈黄芪多糖浓度依赖性,DC 吞噬功能都明显下降,并促进 DC 白细胞介素-12(IL-12)的表达,电镜观察 DC 的超微结构,可见黄芪多糖可使 DC 突起增多,形态上更加成熟,说明黄芪多糖能促进小鼠骨髓来源的 DC 表型及功能的成熟。

3 黄芪多糖对肿瘤细胞的影响

有关黄芪多糖抗肿瘤免疫机制方面的研究较多,从目前的研究结果^[18]可知:(1)通过调节免疫系统来发挥抗肿瘤作用,通过调节整体细胞免疫功能来增强 IL-2/抗肿瘤作用,通过促进抗癌细胞素的分泌、IL-2R 受体的表达、LAK 前体细胞的增生而达到抗肿瘤作用。(2)通过诱导诱发肿瘤细胞凋亡,将肿瘤细胞的生长周期控制在 G1 期,也是抗肿瘤的一条途径^[19]。有研究表明^[20]通过实验观察到黄芪多糖可抑制肝癌细胞的生长、增殖,并将肝癌细胞周期阻滞于 G1 期。对肝癌细胞有杀伤作用,进而证实黄芪多糖对 S-180 肉瘤细胞有杀伤作用。(3)通过调节具有杀伤肿瘤细胞的细胞因子,发挥杀瘤作用。谷俊朝等^[21]通过复制津白二号小鼠乳腺癌模型并应用黄芪多糖干预,发现黄芪多糖提高了荷瘤小鼠

淋巴细胞活性,降低了肿瘤热休克蛋白(HSP70)、血管内皮生长因子(VEGF)、Bcl-2 的表达,提示黄芪多糖提高了荷瘤小鼠淋巴细胞免疫活性,并抑制了肿瘤血管生成及细胞凋亡相关因子的表达。TNF- α 是巨噬细胞分泌的一种多肽,具有较强的免疫活性,通过对肿瘤细胞的细胞毒性作用以及免疫调节作用,与肿瘤细胞膜上的特异性受体结合,诱导细胞凋亡而实现抑制肿瘤细胞的增殖。INF- γ 也协助 TNF- α 促进肿瘤细胞的凋亡。许杜娟等^[22] 采用小鼠肝癌 HepA 移植瘤的动物模型,以瘤重抑制率为指标,发现 APS 显著抑制小鼠肝癌 HepA 的生长,显著升高 TNF- α 和 INF- γ 的水平,提示黄芪多糖可通过促进 TNF- α 和 INF- γ 表达而抗肿瘤。

4 黄芪多糖对粘膜免疫的影响

由于粘膜免疫在作用方式和功能上完全不同于细胞免疫和体液免疫,使其具有独特的特点和优势。从当前免疫学发展的方向看,粘膜免疫是一种理想的免疫途径,将是未来发展的重要方向。黄芪多糖对粘膜免疫的调节研究相对较少,主要集中在增强肠粘膜的保护作用。欧德渊等^[23] 采用 CaCo₂ 细胞单层肠上皮系统感染并用黄芪多糖进行干预发现,不同浓度的黄芪多糖处理的 CaCo₂ 细胞液的细菌培养数量明显下降,提示黄芪多糖能显著减少大肠埃希菌进入上皮细胞的数量,增强肠粘膜的屏障功能。NO 与免疫细胞产生的细胞因子交互作用,可调节 Th₁/Th₂ 间的平衡并影响 NO 自身的产生,增强机体非特异免疫功能,可作为介质、信使或细胞功能调节因子而参与机体的许多生理活动和病理过程,使机体的免疫调节处于恰当的水平。解慧梅等^[24] 观察到黄芪多糖可使细胞分泌 NO 量在 1、3、6 h 时极显著升高,提示黄芪多糖可引起大鼠肠粘膜微血管内皮细胞 NO 分泌量的升高,可见,黄芪多糖在一定程度上起到对肠粘膜的保护,但其具体能否通过对肠粘膜免疫细胞及其细胞因子的调控,达到调节粘膜免疫功能,有待于进一步研究。

综上所述,APS 可从多层面发挥免疫增强作用:(1)可直接影响细胞内的物质代谢,诱导机体细胞产生相关的体液因子。(2)不仅能增强机体的特异性免疫,而且还能增强机体的非特异性免疫。(3)既可增强正常机体的免疫功能,又可调节异常机体的免疫功能。黄芪多糖具有广泛的药理作用,是很有价值的免疫增强剂,对靶器官有明显的保护作用,具有全面升高全血细胞、调节机体免疫功能及抗肿瘤的作用已得到学术界的普遍认可^[25]。

参考文献

- [1] 单俊杰. 黄芪毛状根多糖与黄芪多糖化学组成及免疫活性的比较[J]. 中草药, 2002, 33(12): 1096-1099.
- [2] 安松兰, 张善玉孙, 朴惠顺. 1 年生黄芪中黄芪多糖对小鼠免疫器官指数的影响[J]. 延边大学医学学报, 2007, 30(1): 195-197.
- [3] 翁玲, 刘彦, 刘学英, 等. 黄芪多糖粉剂对小鼠脾细胞分泌细胞因子及 NK 杀伤能力的影响[J]. 中医医学刊, 2003, 21(9): 1522-1524.
- [4] 路景涛. 黄芪多糖对细菌脂多糖诱导大鼠腹腔巨噬细胞释放 TNF α 、NO 及 IL-1 的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2004, 39(2): 139-141.
- [5] 姚金凤, 王志新, 张晓勇, 等. 黄芪多糖对小鼠腹腔巨噬细胞免疫功能的调节作用研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2005, 24(1): 34-36.
- [6] 李树鹏, 郝艳霜, 陈福星, 等. 黄芪多糖和益生菌对雏鸡免疫机能的影响[J]. 粮食与饲料工业, 2007, (2): 33-34.
- [7] 夏星. 黄芪多糖对丝裂霉素致骨髓抑制小鼠骨髓及脾脏造血祖细胞的生成作用的影响[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(7): 812-814.
- [8] 姜晓芬, 张炳华, 宋京, 等. 黄芪多糖对有核细胞分泌造血细胞因子的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(5): 310-312.
- [9] 宋淑珍, 田亚平, 汪德清, 等. 黄芪多糖对健康体检者淋巴细胞亚群的调节作用[J]. 中国临床康复, 2005, 9(11): 130-131.
- [10] 陈蔚, 李益明, 俞茂华, 等. 黄芪多糖对糖尿病鼠 T 细胞亚群的免疫调节作用[J]. 中国现代医学杂志, 2007, 17(1): 28-32.
- [11] 朱培成, 榻国维, 陈达灿, 等. 黄芪多糖对斑秃患者 PBMC 中 Th1/Th2 型细胞因子、转录因子 T-bet mRNA 表达的调节作用[J]. 广东医学, 2007, 28(10): 1685-1687.
- [12] 宋艳, 丁国华, 桂元. 黄芪多糖对肾盂肾炎大鼠肾脏 TLR4 表达的影响[J]. 武汉大学学报(医学版), 2006, 27(5): 605-609.
- [13] 马兴铭, 赵进昌. 6 种多糖对小鼠免疫功能调节作用的比较[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(4): 14-15.
- [14] 项杰, 王育斌, 徐涛, 等. 黄芪多糖在宿主抵抗李斯特菌中的作用[J]. 武汉大学学报(医学版), 2007, 28(6): 741-743.
- [15] 韩进超, 余永胜, 汤正好. 黄芪多糖对小鼠树突状细胞分化及成熟的影响[J]. 上海医学, 2006, 29(12): 873-877.
- [16] 邓昱, 姜晓兵, 史亦谦, 等. 黄芪多糖定向诱导脾血来源树突状细胞及其对 T 细胞增殖作用的研究[J]. 中国免疫学杂志, 2007, 23(6): 539-544.
- [17] 邵鹏, 赵鲁杭. 黄芪多糖对树突状细胞表型及功能成熟的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(7): 637-640.
- [18] 张小梅. 黄芪多糖的免疫调节作用及抗肿瘤作用研究进展[J]. 大连大学学报, 2003, 24(6): 101-104.
- [19] 黄宏恩, 黄卫彤. 韦鹏涯黄芪多糖协同抗癌药物对肿瘤细胞的杀伤作用[J]. 中国现代临床医学杂志, 2007, 6(4): 1-2.
- [20] 赵莲华, 李清. 黄芪多糖协同顺铂对 BEL-7404 人肝癌细胞的杀伤作用[J]. 实用癌症杂志, 2005, 20(1): 34-35.
- [21] 谷俊朝, 余微波, 王宇, 等. 黄芪多糖对 TA2 小鼠乳腺癌 MA-189 1 移植瘤生长及 HSP70 表达的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(20): 1534-1537.
- [22] 许杜娟, 陈敏珠. 黄芪多糖的抑瘤作用及其机制[J]. 中国医院药学杂志, 2005, 25(10): 923-925.
- [23] 欧德渊, 高铭宇, 刘世会, 等. 黄芪多糖对大肠埃希菌侵入肠上皮细胞的保护研究[J]. 动物医学进展, 2006, 27(8): 85-88.
- [24] 解慧梅, 穆祥, 胡格, 等. 黄芪多糖对大鼠肠粘膜微血管内皮细胞分泌 NO 的影响[J]. 北京农学院学报, 2005, 20(4): 58-60.
- [25] 杨五彪, 陈群力, 马灵筠, 等. 黄芪多糖对兔动脉粥样硬化内皮细胞功能的影响[J]. 陕西医学杂志, 2005, 34(8): 914-918.

(收稿日期: 2008-04-08)