

中药对免疫细胞双向调节作用的研究进展

★ 杨翠萍 万红娇 (江西中医学院 南昌 330004)

关键词:免疫细胞;中药;双向调节;综述

中图分类号:R 285 文献标识码:A

近年来,各类具有扶正祛邪功效的中药单方及复方的免疫学研究已取得很大的进展。现代科学研究证明,中药对免疫功能的调节受其剂量、机体的机能状态、药物的不同成分、药物的配伍等多方面因素的影响,很多中药在不同的条件下,针对不同的对象,可显示促进或抑制机体免疫功能的作用,这是中药独特而复杂的药性决定的,也是中医辨证论治观点的具体体现。从中药中寻找高效、安全的免疫调节剂应用于自身免疫相关性疾病的治疗,是当今免疫药理学的热门课题,因此中药对免疫功能的调节方面的研究近年来有很多新的进展,现作一综述。

1 中药对免疫细胞凋亡的影响

现代药理学研究表明,中药对机体免疫功能具有很好的调节作用。王君等^[1]采用原位末端标记(TUNEL)法、免疫组织化学等方法,观察增液煎剂对幼鼠胸腺细胞凋亡及其相关基因的影响,结果表明增液煎剂通过调控凋亡基因 bcl-2/bax 表达,增强胸腺细胞对地塞米松的抵抗,进而抑制细胞凋亡,可能是增液煎剂抑制幼鼠胸腺细胞凋亡的重要作用环节之一。杨燕萍等^[2]研究益气健脾之加味玉屏风煎剂(黄芪、党参、白术)200~400 μg/mL 可使胸腺细胞的自发凋亡率明显降低。不同浓度加味玉屏风煎剂(200~400 μg/ml)可不同程度抑制胸腺细胞的自发凋亡及由地塞米松磷酸钠(10^{-7} -mol·L⁻⁴)诱导的凋亡。陈瑜等^[3]实验研究皮质酮鼠激活诱导的 T 细胞凋亡敏感性显著增高,补肾方右归饮,补肾益寿胶囊(何首乌、黄精、人参、枸杞子、仙灵脾、灵芝等)均可显著降低皮质酮鼠激活诱导的 T 细胞凋亡,提示下调激活诱导的 T 细胞凋亡可能是补肾方改善皮质酮鼠 T 淋巴细胞功能的重要机制之一。郑振等^[4]研究补肾方与活血复方调节老年鼠 T 细胞凋亡的对比,得出结论是激活诱导的 T 细胞过多凋亡是老年肾虚 T 细胞功能减退的重要机制,下调激活诱导的 T 细胞凋亡可能是补肾方延缓免疫衰老的主要途径。刘喜德等^[5]研究由生地、熟地、丹皮、白花蛇舌草组方治疗系统性红斑狼疮(SLE),疗效较好,该组方可能通过抑制 T、B 淋巴细胞过度凋

亡,阻碍过量核酸抗原释放,从而抑制了 B 细胞的异常增生活化,使自身抗体产生减少而达到治疗 SLE 的目的。

2 中药的剂量对免疫功能的影响

实验显示,白芍总苷对小鼠脾淋巴细胞体外诱生抗羊红细胞 IgM 类抗体呈低浓度(<0.4 μg/ml)促进、高浓度(>0.4 μg/mL)抑制的双向调节,对体外 ConA 诱导的脾淋巴细胞增殖反应也呈浓度依赖性双向调节^[6]。在 0.1~0.5mg/L 剂量下,白芍总苷对正常人脂多糖诱导的单个核细胞产生白细胞介素-1(IL-1)水平、PHA-P 诱导的淋巴细胞增殖反应及白细胞介素-2(IL-2)的产生均呈浓度依赖性双向调节。白芍总苷对大鼠腹腔巨噬细胞产生肿瘤坏死因子(TNF)也具有浓度依赖性双向调节作用,表现为低浓度可促其诱生,高浓度则相反。枸杞多糖低浓度时可促进白细胞介素-3(IL-3)分泌增多,而高浓度则降低其水平。雷公藤小剂量可增强 NK 细胞毒百分比,提高脾细胞活解单位数及相对细胞活性,较大剂量则有抑制作用^[7]。中药对免疫调节的量效关系提示,中药有效发挥作用有其最适的浓度范围,不能急于求成而盲目加大剂量,否则必致正气受损。

3 中药对不同状态下的机体的免疫调节作用

补肾回阳、补中益气的四逆汤对正常小鼠巨噬细胞吞噬率、吞噬指数及溶菌酶含量无明显影响,但能使受环磷酰胺抑制的小鼠指标达到正常水平。对正常小鼠及免疫功能低下小鼠 T 细胞增殖有促进作用,并使后者达正常水平,而对 B 细胞增殖效应则有抑制作用,且与环磷酰胺有明显协同效应^[8]。黄芪多糖(50,200 g/L)体外对正常小鼠 ConA 活化的脾细胞产生 IL-2 无明显作用,而对大黄“脾虚”小鼠 IL-2 的产生具有促进作用^[9]。补中益气汤能明显增强脾虚小鼠淋巴细胞 IL-2 活性,而对正常小鼠无影响^[10]。清肺泄热、宣肺平喘的麻杏石甘汤由麻黄、杏仁、甘草、生石膏组成,所能治疗的超敏反应性疾病如哮喘、荨麻疹等均属 I 型超敏反应,实验证实其机制为抑制变应原刺激的肥大细胞脱颗粒,并

具有抑制组胺释放的作用。而在免疫功能低下的机体,麻杏石甘汤则能调节 T 细胞亚群的比值,提高 IgG 水平,提高机体的免疫功能^[10]。因此,中药的应用须谨记“虚者补之”的原则,小虚就不宜大补。只有补益得当、祛邪对证才能达到理想效果,否则可能适得其反。

4 中药的不同成分对免疫功能的影响

4.1 补益中药多糖对 T 细胞功能的影响 罗文哲等^[11]在研究牛膝多糖(ABP)免疫作用的实验中发现,予以 ABP 60 mg/kg/d + 腹腔注射连续 14 d 后,正常小鼠外周血中 T 细胞活性有所增加,并使免疫低下小鼠外周血中 T 细胞的活性明显增强,且可提高 CD₄⁺ 分子和降低 CD₈⁺ 分子的百分率,恢复 CD₄⁺/CD₈⁺ 比值,结果表明 ABP 是一种免疫增强剂。赵国华等^[12]的研究表明,低、中、高剂量(50、150、250 mg/kg/d)的山药多糖(RDPS-I)均能极显著地提高小鼠 T 淋巴细胞的增殖能力($P < 0.01$)。徐梓辉等^[13]予以薏苡仁多糖 50、100、200 mg/(kg·d)能使免疫低下大鼠 T 淋巴细胞亚群的 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₈⁺ 比例均有不同程度的恢复($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。另外,研究发现黄芪多糖对免疫低下小鼠脾脏、胸腺 T 淋巴细胞增殖具有促进作用^[14];枸杞多糖具有正向免疫调节作用,能增加总 T 细胞及 Th 亚群百分比,提高淋巴细胞转化率^[15]。

4.2 补益中药多糖对 B 细胞功能的影响 研究表明白术多糖对小鼠的免疫增强作用有明显的剂量效应关系,在低剂量[20mg/(kg·d)]时小鼠某些免疫指标无明显影响,但在中、高剂量[50、80 mg/(kg·d)]时能提高刺激 B 细胞分化增殖转变为浆细胞的功能,明显增加机体内抗体水平,增强体液免疫功能^[16]。刘霞等^[17]通过甘草多糖(GPS)对小鼠脾淋巴细胞增殖反应的研究表明,三种剂量(43、64、85g/L)都能明显促进小鼠脾淋巴细胞体外增殖增殖率,亦能直接刺激小鼠体内脾 B 淋巴细胞增殖,诱导 IgM 和 IgG 的产生,且与剂量呈正相关。山药多糖亦能使小鼠血清溶血素的活性及 IgG 含量明显增高^[12]。而当归多糖(AP)则具有双向免疫调节作用,对小鼠血清溶血素、IgG、IgM 的生成均有较强的抑制作用($P < 0.05$),但能明显增强增强小鼠腹腔巨噬细胞的增殖和巨噬细胞的碳粒廓清率($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明 AP 能增强非特异性免疫功能和抑制体液免疫功能的作用^[18]。

4.3 补益中药多糖对巨噬细胞功能的影响 国外报道甘草有多种免疫增强功能,能激活网状内皮系统^[19]及具有抗补体活性^[20]。国内有研究发现对正常小鼠予以甘草多糖(GPS)三个剂量[0.25、0.5、1

g/(kg·d)]分别灌胃和腹腔注射连续 10 d 后测定墨汁廓清指数,结果与对照组比较灌胃高剂量组有显著性差异($P < 0.05$),腹腔注射高、中剂量组有非常显著性差异($P < 0.01$),表明 GPS 能增强小鼠巨噬细胞吞噬功能,提高非特异性免疫功能^[21]。茯苓多糖(CMP)体内外给药均能明显增强巨噬细胞吞噬功能,在 CMP 静脉注射三种剂量[5、10、50 mg/(kg·d)]后对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬中性红能力有明显的促进作用,体外给药浓度在 0.1 ~ 50 μg/mL 时对小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能也有直接的促进作用^[22]。苗明三等^[23]研究表明山茱萸多糖成分有较好的免疫兴奋作用,可显著提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬百分率及吞噬指数,亦能显著促进溶血素的形成及淋巴细胞转化。另外,首乌多糖(PCRBl a)3 个剂量[50、100、150 mg/(kg·d)]均能显著增强小鼠巨噬细胞的吞噬功能、加速碳粒的清除,亦能增加胸腺和脾脏指数^[24]。

4.4 补益中药多糖对自然杀伤细胞(NK)细胞和红细胞功能的影响 翁玲等^[25]予以黄芪多糖(APS-P)150mg/(kg·d)连续 14 d 后,能显著增强小鼠脾 NK 细胞杀伤能力,具有提高免疫功能的作用($P < 0.05$)。王红玲等^[26]研究发现黄精多糖(PSP)对免疫低下患儿及健康儿童红细胞功能有增强作用,在一定浓度范围内 PSP 可显著增加红细胞 C3b 受体花环率且呈剂量依赖关系,能降低免疫低下患儿红细胞免疫复合物(IC)花环率。而实验研究表明牛膝多糖^[27][ABP,60mg/(kg·d)]对正常和免疫低下小鼠以及薏苡仁多糖^[13][50、100、200 mg/(kg·d)]对免疫低下小鼠的红细胞 C3b 受体花环结合率均有显著提高,也能明显降低免疫复合物花环(E-ICR)。

4.5 其它中药成份对免疫功能的影响 甘草提取物甘草多糖在体内实验中发现能抑制抗体生成。并使 T 细胞分泌 IL-2 减少。而甘草次酸对机体非特异性免疫如巨噬细胞的吞噬功能具有增强作用,当机体处于虚弱状态时更加明显,并能促进干扰素的产生^[28]。大黄蒽醌衍生物对机体免疫功能有明显的抑制作用,能使骨髓和胸腺重量减轻,溶血素含量降低,增加巨噬细胞吞噬功能受抑制,白细胞数量减少,淋巴细胞转化受抑制。而大黄多糖则能明显提高机体免疫功能,增加巨噬细胞的吞噬功能,促进溶血素生成,增加脾脏淋巴细胞转化率及 IL-2 的生成^[29]。张振凌^[30]等用环磷酸腺苷法制作免疫抑制小鼠模型,灌胃给药,观察和比较猫爪草多糖、皂苷对其腹腔巨噬细胞吞噬功能、溶血素形成以及外周血 T 淋巴细胞数的影响。结果:猫爪草多糖、皂苷可使吞噬百分率、吞噬指数显著升高;猫爪草多糖、皂苷可显著促进溶血素的形成并提高外周血中

T淋巴细胞数。得出结论:猫爪草的有效部位对免疫抑制小鼠有免疫兴奋作用。

5 中药配伍不同对免疫功能的影响

由黄芪、炙甘草、党参、白术、当归、陈皮、升麻、柴胡组成的补中益气汤具有温补脾胃、益气升阳的功效,对脾虚小鼠能使其低下的红细胞免疫功能恢复正常。经拆方研究显示,单味甘草对红细胞C3B受体花环率及红细胞免疫复合物花环率均有抑制作用,缺甘草方对两花环率未显示作用,而全方却能明显提高两花环率。这说明对红细胞具有抑制作用的甘草经科学配伍,在全方中能起到调节作用。脾虚小鼠NK细胞活性明显下降,TNF值明显低于正常,单味甘草对二者水平无影响,缺甘草方虽能调节NK细胞活性和TNF值,但未达到正常水平,而配以无调节作用的甘草后,全方却能使两值恢复正常。单味黄芪和缺黄芪方对NK活性及TNF值均无调节作用,但合用后全方却有明显疗效^[31]。这说明中药的配伍绝不是简单的药效相加,而是各药复杂药性的合理调配。

6 讨论

中医认为“正气存内,邪不可干”,疾病的发生、发展和转归取决于正邪斗争的消长,与机体的免疫功能密切相关。中医治疗疾病的特点在于辨证论治,通过辨证审因,选择适当的药物,调节机体的免疫功能等各项生理功能的平衡,从而对疾病进行治疗。而每一种中药都具有性和味,二者关系密切,缪希雍在《药性指南》中说:“物有味必有气,有气斯有性”。因此不但要掌握气和味的一般规律,还要掌握每一味中药的全部性能及气味变化规律,才能全面了解和运用中药。同时,对于治疗的对象——人的机体,必须掌握脏腑经络之间的相互关系,才能更好地进行临床用药。另外,对于中药作用于人体的趋向——升降浮沉的性能的了解,更有助于合理用药,调整紊乱的脏腑气机,平衡免疫功能等各项生理功能,使之恢复正常。

参考文献

[1] 王君,小林,李纯,等. 增殖抑制剂抑制幼鼠胸腺细胞凋亡作用的机制探讨[J]. 中西医结合杂志,2003,23(1):35-39.
 [2] 杨燕萍,段登志,胡冬根,等. 加味玉屏风煎剂对小鼠胸腺细胞凋亡的抑制作用[J]. 中西医结合杂志,2002,22(9):698-700.
 [3] 陈瑜,沈自尹,陈伟华,等. 补肾与健脾复方调节皮质酮T细胞凋亡的对比研究[J]. 中西医结合杂志,2002,22(6):444-446.
 [4] 郑振,沈自尹,黄辉. 补肾与活血复方调节老年鼠T细胞凋亡的对比研究[J]. 中西医结合杂志,1999,19(10):610-612.
 [5] 刘喜德,金实. 中约狼疮静颗粒对狼疮性BXS小鼠脾脏CD₄⁺T, CD₈⁺B细胞凋亡的影响[J]. 中西医结合杂志,2003,23(9):692-694.
 [6] 王兴旺,陈敏珠,徐叔云. 白芍总甙对免疫系统的影响[J]. 中国病理生理杂志,1991,7(6):609-611.

[7] 骆丹,徐文严,雷公藤T4单体的免疫调节作用I. T4对小鼠脾细胞NK活性的调节[J]. 中国医学科学院学报,1990,12(2):115-120.
 [8] 朱新华,梁先念,蒋永革. 四逆汤免疫调节活性的实验研究[J]. 中国实验临床免疫学杂志,1996,8(2):44-46.
 [9] 汪倪萍,魏伟. 中药活性成分的抗炎免疫和镇痛作用[J]. 中国药理学报,2003,19(4):366-369.
 [10] 郭天玲,朱华德. 现代中医药应用与研究大系·方剂[M]. 上海:上海中医药大学出版社,1996:77.
 [11] 罗文哲,王建杰,梁立春. 牛膝多糖对荷瘤小鼠T淋巴细胞亚群的影响[J]. 黑龙江医药,2003,26(3):5-7.
 [12] 赵国华,李志孝,陈宗道,等. 山药多糖的免疫调节作用[J]. 营养学报,2002,24(4):187-188.
 [13] 徐梓辉,周世文,黄文权,等. 薏苡仁多糖对实验性糖尿病大鼠红细胞免疫、T淋巴细胞亚群的影响[J]. 湖南中医学院学报,2001,21(1):17-19.
 [14] 聂小华,史宝军,敖宗华,等. 黄芪活性成分的提取及其对淋巴细胞增殖的影响[J]. 无锡轻工大学学报,2003,22(4):49-51.
 [15] 刘彦平,张玉叶. 枸杞多糖对小鼠T淋巴细胞亚群和淋巴细胞转化作用的研究[J]. 青海医学院学报,2000,21(4):4-5.
 [16] 汤新慧. 白术多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中医研究,1998,11(2):7-9.
 [17] 刘霞,谢建新,李艳,等. 甘草多糖免疫功能的研究[J]. 中国公共卫生,2004,20(5):572-573.
 [18] 杨铁虹,贾敏,梅其炳. 当归多糖对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中成药,2005,27(5):563-565.
 [19] Nose M, Terawaki K, O guri K, et al. Activation of macrophages by crude polysaccharide fractions obtained from shoots of Glycyrrhiza glabra and hairy roots of Glycyrrhiza uralensis in vitro [J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(10):1110-1112.
 [20] Kiyohara H, Takemoto N, Zhao JF, et al. Pectic polysaccharides from roots of Glycyrrhiza uralensis: possible contribution of neutral oligosaccharides in the galacturonase-resistant region to anti-complementary and mitogenic activities [J]. Planta Med, 1996, 62(1):14-19.
 [21] 郑尧,何景华,高建华,等. 甘草多糖对小鼠巨噬细胞吞噬功能的影响[J]. 中医学刊,2003,21(2):254-255.
 [22] 张秀军,徐俭,林志彬. 羧甲基茯苓多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 中国药理学杂志,2002,37(12):913-916.
 [23] 苗明三,方晓燕,杨云. 山茱萸多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 河南中医,2002,22(2):12-13.
 [24] 高丽君,王建华,崔建华,等. 首乌多糖-la的免疫调节作用研究[J]. 中国中药杂志,2005,30(17):1352-1355.
 [25] 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]. 中医学刊,2003,21(9):1522-1524.
 [26] 王红玲,张渝侯,洪艳,等. 黄精多糖对哮喘患儿红细胞免疫功能影响的体外实验研究[J]. 中国当代儿科杂志,2002,4(3):233-235.
 [27] 邵树军,买玲,陈瑛. 牛膝多糖对小鼠红细胞免疫功能的影响[J]. 中国药物与临床,2002,2(5):281-282.
 [28] 李仪奎. 现代中医药应用与研究大全·中药[M]. 上海:上海中医药大学出版社,1995:346.
 [29] 金岚,金若敏. 新编中药药理与临床应用[M]. 上海:上海科学技术文献出版社,1995:524.
 [30] 张振凌,吴筱菁,王磊,等. 中药猫爪草有效部位的免疫活性研究[J]. 中华中医药杂志,2007,22(2):120-122.
 [31] 米娜,吴敏毓,孙卫民. 拆方研究补中益气汤中黄芪甘草及全方的免疫调节作用[J]. 皖南医学院学报,2002,21(1):13-15.

(收稿日期:2009-02-27)