

• 综述 •

中医药对免疫功能影响的综述与评析

上海医科大学中西医结合研究所(上海 200040) 沈自尹

免疫学是一门新兴而发展迅速的学科,它下面已有很多独立的分支学科,如免疫分子生物学、免疫药理学、免疫遗传学等等,成为一个独特的领域。但另一方面,Basedowsky^[1]提出神经内分泌免疫调节网络学说,证明在神经内分泌与免疫之间存在着一个由多种神经递质、激素和免疫活性物质构成的完整调节环路,三者相互影响,共同维持机体内环境的恒定。并认为人类的生、老、病、衰都受此网络的支配与调控,这样把免疫系统置于整体调节的重要组成部分之一,和中医的整体观念非常一致。因此,在观察研究中医药和免疫的关系上,除非在严格控制条件的动物或试管内实验,而从临床研究上来说,就很难一概而论为中医药对免疫系统的直接调节作用,而只能说中医药对免疫系统的影响。

中药的免疫调节作用和机体状态的关系

研究中医药对机体免疫系统(其实也包括其它系统)的影响,和机体当时的机能状态有极密切的关系。由于中药主要为天然药物,机体的自稳态(内环境恒定)未被破坏之前,其储备能力又是如此之强,除非是药性极偏的大热、大寒、大毒的中药,一般药性不太偏的药物对健康人或动物的影响不很显著。因此,研究中医药对免疫系统的影响,毕竟以病态模型容易得出结果。

近年来,中西医结合对虚证本质和补益法原理的研究逐渐深入,建立了多种动物病态模型和实验系统,发现虚证普遍具有细胞免疫功能低下的情况,而很多种补益药,无论健脾、补肾、滋阴、壮阳,只要用药对证(指补虚药针对虚证状态),都可增强细胞免疫,这几乎已成为补虚药的共性。殊不知清热解毒药也可提高细胞免疫功能,当然不是针对虚证状态而言,例如清热解毒的穿心莲可以治疗多种炎症,尤其对肺炎更为显著。上海医科大学^[2]在研究其作用原理时,发现其在试管内直接抗菌作用甚微,但是可以提高中性粒细胞吞噬细菌的能力,这是调动细胞免疫功能从而杀菌。南京中医学院^[3]以清热解毒为主的抗戾散(蝉衣、僵蚕、姜黄、大黄、槟榔、厚朴、草果、黄芩、知母、升麻等)治疗流行性感、流行性腮腺炎、流行性出血热、流行性乙型脑炎等病毒性传染病

的高热具有一定效果,实验研究发现抗戾散对病毒感染状态下的纯种小鼠,能有效地促进机体产生高效价干扰素,从而起到抵御病毒的作用,说明虚证或实证都可影响到细胞免疫及淋巴因子,按“虚则补之、实则泻之”的原则,针对这种机能状态的补虚或泻实才会改善免疫功能以达到治病目的。

又如黑龙江中医学院^[4]发现冠心病的阴虚血瘀证和气阳虚血瘀证患者免疫功能紊乱,表现为细胞免疫中的抑制性T细胞减少(间接以OKT系统中的 T_4/T_8 比值增高来表示),体液免疫中的B细胞亢进,与正常对照组相比均有极显著意义。经用以活血化瘀为主的当归、没药、木贼、姜黄、葛根、山楂、郁金、鸡血藤等药,再按证情不同配以滋阴或温阳益气药,治疗30天后,使紊乱的细胞及体液免疫功能基本恢复正常。因此,活血化瘀法也是针对机体处于血瘀证的状态者,才具有调节其紊乱的免疫功能的作用。

从宏观上看,中医的药物治疗是擅于利用药性之偏以纠正人体之偏胜或偏衰,因为临床上各种证的命名都是代表人体从整体或局部出现了偏的征象,而论治也就是针对患者当时机体状态的各种偏向,采用对应性的纠偏措施,使中药得以发挥最大的效应。这说明中医药的正确应用取决于机体当时的机能状态,所以中药的免疫调节作用和机体状态的关系也是不能例外的。

免疫抑制剂的研究

近年来发现不少中药和方剂具有抗变态反应与免疫抑制的作用,单味药中如雷公藤、昆明山海棠报道很多,当数雷公藤的疗效比较确切。

雷公藤的最佳适应症是类风湿性关节炎(RA)和强直性脊柱炎(AS)^[5],雷公藤的各种不同制剂,如多碱片、醋酸乙酯提取物、浸膏片、合剂、酏剂、冲剂、糖浆等剂型,无论是多中心无对照试验或随机抽样、双盲对照均证实,其能使发热、关节肿痛、功能障碍、血沉、类风湿因子、免疫球蛋白改善的有效率超过90%(西药对照用布洛芬者只有60%)。具有如下优点:(1)起效较快,平均7天。(2)疗效肯定,虽略次于类固醇激素,但优于其它抗风湿中西药物。(3)可大部分替代激素治疗,停药无反跳现象。但对已经畸

形、强直的关节无效。且副反应较多，主要表现为胃肠道(恶心、腹痛)、皮肤粘膜(皮疹)、生殖细胞(停经)，幸好均为可逆性损害，减量或停药加对症处理即可恢复，因此在长期维持治疗及育龄期患者的使用上都受到一定限制。雷公藤药理研究说明其副作用呈剂量相关性，北京协和医院⁽⁶⁾用小剂量多武片(每日30mg)治疗32例RA患者，与常规剂量(每日60mg)治疗31例疗效相比，多数患者可达到常规剂量的效果，而副作用明显减少减轻，无因副作用而停药或减量者。

雷公藤对RA的治疗作用⁽⁷⁾，在于降低毛细血管通透性，抑制滑膜的炎症渗出，对抗炎性介质，而达到消炎目的。其免疫抑制作用⁽⁸⁾主要是通过抑制大鼠胸腺、脾及淋巴结等免疫器官的抑制而实现的，对心肝肾生殖器官的损害则与细胞毒药颇为相似。此外，雷公藤还可兴奋垂体-肾上腺皮质系统⁽⁹⁾，使RA患者比正常人显著降低的尿17羟值回升至接近正常人水平，RA患者长期应用激素虽能控制症状减少痛苦，但致骨质疏松、加重病情，使关节畸形提早进入静止期。因此雷公藤增强肾上腺皮质功能或可部分解释其替代激素以及免疫抑制的原理。

雷公藤对其它自身免疫性疾病^(5,7)，如系统性红斑狼疮、白塞氏综合征有类似于激素的免疫抑制作用，却比激素的副作用小，无反跳现象。对各种免疫性皮肤病，如银屑病、多形红斑、变应性血管炎、过敏性紫癜、泛发性湿疹、结节病等，其疗效不亚于激素，成为很多皮肤病的首选药物。其免疫抑制作用可能是奏效的主要机理之一。

中药复方具有免疫抑制作用的如抗Ⅰ型变态反应的黄疸茵陈冲剂(茵陈、黄芩、制大黄、甘草)⁽¹⁰⁾以及活血化瘀方(益母草、当归、川芎、白芍、广木香)⁽¹¹⁾。临床证明防治新生儿溶血病有显著疗效，其原理是对人体血型抗A、抗B抗体具有明显抑制作用，而且该两方组成的各味药在药理实验中⁽¹²⁾也对以上抗体都有抑制作用。又如抗Ⅳ型变态反应的柴朴汤(柴胡、黄芩、半夏、人参、甘草、生姜、大枣、厚朴、苏叶、茯苓)治疗慢性肝炎、支气管哮喘有效，本方除苏叶之外，其余各生药对Ⅳ型变态反应效应期中淋巴因子的游离及其所致的炎症有强烈的抑制作用⁽¹²⁾。根据习惯性流产是母体对胎儿排异反应的认识，有人⁽¹³⁾把泰山盘石饮(当归、白术、川芎、熟地、人参、白芍、甘草、川断、黄芩、砂仁)这一安胎方试用于预防小鼠的心脏移植术后的排斥反应，其效果虽不如激素和硫唑嘌呤，但对移植后的异体组织有一定保护作用。此

外，由于桂枝汤治疗荨麻疹及抗炎症反应有一定疗效，北京医科大学⁽¹⁴⁾用多项细胞和体液免疫指标进行小鼠免疫药理实验，结果提示桂枝汤对抗原特异的体液免疫和细胞免疫都可能有一定程度的抑制作用。尤其是桂枝汤确实抑制了小鼠脾细胞产生IL-2，IL-2是调节细胞免疫和体液免疫的重要因子，这可能是桂枝汤免疫抑制作用的重要机制之一。

现代的免疫抑制剂在发挥治疗作用的同时，无选择而且有力地抑制了人体正常的细胞免疫功能，并损害重要器官。中药复方抑制过亢的体液免疫的力量虽较温和，但由于多种药的有机配合，并不抑制机体的抗感染功能，对细胞免疫甚或有改善作用，这是其药理作用的特点之一。

免疫增强剂的研究

对于疾病、衰老或治疗用药而引起的免疫功能低下，现代常用生物制剂如卡介苗、短棒杆菌、胸腺素、转移因子，或化学制剂如左旋咪唑、异丙肌苷等，以增强细胞免疫功能。目前世界药物研制趋势由化学合成药物转向天然药物，很多国家致力于从其本国的传统医学中植物药开发免疫增强剂，从70年代起，对中药多糖的免疫学研究越来越多，如人参、黄芪、当归、刺五加、淫羊藿、枸杞子、女贞子、冬虫夏草、茯苓、猪苓、银耳、天麻多糖等，多数属于补益药或覃类，并都能不同程度地提高实验动物的淋巴细胞转化率和巨噬细胞吞噬指数，提高抗体滴度或淋巴细胞内cAMP和cGMP的含量。

天津急腹症研究所⁽¹⁵⁾，将补气、补血、补阴、补阳这四类补虚药共27味分别进行三项免疫指标(促机体防御功能降低的恢复实验；对大鼠中性粒细胞吞噬作用的影响；溶血性空斑实验)的研究，结果这四类药都有明显的免疫增强作用，而且每类补虚药之间在增加机体防御机能方面并无显著性差别，说明免疫增强作用已成为补虚药的共性。各味补益药对三项免疫指标的作用综合在一起，其免疫增强作用的强度依次递减为黄芪、淫羊藿、黄精、女贞子、白芍、首乌、狗脊、鹿茸、人参、菟丝子、枸杞子、墨旱莲、补骨脂、熟地、麦冬、百合、仙茅、杜仲、白术、扁豆、山药、续断、当归、阿胶、山茱萸、沙参、石斛。这样排列对临床组方有一定参考价值。

复方的免疫增强作用受到药物不同配伍的影响，例如人参是公认的强有力的补虚药物，具有多方面的作用。在免疫方面仅单味人参即能促进健康人淋巴细胞转化率⁽¹⁶⁾，其作用比大肠菌脂多糖为强。由于人或动物的免疫功能随增龄而降低，从研究角度看，老

龄者(人或动物)本身就是病态模型。我们给10例正常老年人口服生脉饮2个月,服药前后均测PHA淋巴细胞转化率(淋转),未见有何变化;另给25例正常老年人口服参茸液2个月,其PHA淋转与30例对照组相比也无变化;但给24例正常老年人人参蜂皇浆2个月,ConA淋转比对照组19例显著提高, $P<0.025^{(17)}$ 。此三组方剂的剂型、服法、服用时间均相同,若以此三组药物中的每日所服人参含量相比,为参脉饮:人参蜂皇浆:参茸液=2:0.5:1,以人参蜂皇浆所含人参量最少,而对提高老年人细胞免疫功能却最显著,说明此三组以人参的不同配伍组方所起的免疫增强作用,并不是单味人参的作用,而系方剂配伍不同所致。

复方中也可逐步筛选出起主要作用的药物,我们⁽¹⁸⁾选择ConA诱导的抑制性T细胞(Ts)功能测定,ConA及PHA淋转为指标,观察到14例正常老年人此三项T细胞功能均较16例正常成人明显降低,进一步以淫羊藿用量最大的补肾益寿片(组成还有枸杞子、首乌、人参、灵芝等)给老年人服用2个月,服药前后的自身对照表明此原已降低的三项T细胞功能指标均获明显提高, P 值分别 $<0.05\sim0.001$ 。说明温肾的补肾益寿片不但能提高T细胞的增殖反应能力,而且改善其抑制功能。白求恩医科大学⁽¹⁹⁾以醋酸强的松龙注射7天造成免疫功能低下的动物模型,在细胞免疫方面观察到温肾复方(附子、肉桂、淫羊藿、肉苁蓉)组无论ConA或PHA淋转都获显著提高, $P<0.05、0.01$ 。还观察到单用淫羊藿总黄酮时即能显著增强免疫受抑小鼠淋转,而肉苁蓉提取物则不显著,但两药同用时,对促淋转方面有相加作用,甚至比温肾复方更强一些。其增强免疫效应是通过增加脾细胞内环核苷酸代谢而实现的。

大庆市第二医院⁽²⁰⁾将活动性肺结核25例在化疗过程中随机分为两组,另以32名健康人为对照,结核病免疫是T细胞介导的传染免疫,主要表现为细胞免疫功能低下。可见两组结核病患者治疗前T细胞亚群($OKT_3、4、8$)均低于正常组。肺结核治疗组系加用复方扶正固本丸(黄芪、党参、白术、黄精、制首乌、桑寄生、甘草等),每丸重10g,早晚各2丸,连服2个月后复查T细胞亚群有明显改善,已与正常值无明显差异,而肺结核对照组(除化疗外别无其他治疗)则改善不明显。南通市结核病防治所⁽²¹⁾观察单味黄芪的作用,将活动性肺结核300例在化疗过程中分为三组,黄芪组每日加用黄芪注射液4g,左旋咪唑组每日口服左旋咪唑150mg,对照组仅用化疗,均连续治2个月,治疗后复查虽然三组细胞免疫功能(PHA淋转、

OT试验、PHA皮试、SK-SD皮试)均显著高于治疗前但黄芪组又显著高于另两组, P 值 $<0.05\sim0.001$ 。

人参、淫羊藿、黄芪在复方中对免疫增强方面可起主导作用,但也可由复方随整体需要而变化,向着另一方面发挥作用,总之和机体的状态是密切相关的。

免疫调节剂的研究

免疫调节剂的作用当不同于对免疫功能的单纯抑制或单纯刺激,类似于目前常说的生物反应调节剂BRMs,或者适应原样物质,它作用于体内成对的调控物质,针对不同状态达到同一治病方式,也就是说通过调动机体强大的储备或代偿能力,使过低的免疫功能提高,使过高的免疫功能降低,表现具有双相调节的能力。中药复方应是最能体现这一特点的。

哮喘由I型变态反应引起,血清IgE是其主要抗体,但是受到抑制性T细胞(Ts)的调节。我们⁽²²⁾在季节性发作的哮喘患者中选出高血清IgE者43例,30例采用温阳片(附片、生地、熟地、山药、仙灵脾、补骨脂、菟丝子等),13例用空白片为对照,用药前后即在7月及10月下旬测血清IgE与Ts。结果温阳片组治后哮喘发作明显减少,伴以IgE下降、Ts上升,两者相关性检验, $r=-0.440$, $P<0.05$,呈明显负相关;而对照组仍伴哮喘发作,IgE与Ts无明显变化, $r=0.318$, $P>0.20$,无明显相关。说明温阳片具有一定的免疫调节作用,即提高Ts功能,对血清IgE的季节性升高进行调节。

单味药如黄芪、淫羊藿具有免疫增强作用已如上述,以下将讨论它们的免疫调节作用。在癌症治疗中,多种BRMs已被广泛用于体内或体外调节细胞免疫功能,如左旋咪唑、异丙肌苷、白介素2和各种干扰素,但它们共同特点是只能取得部分的免疫恢复。中国医科院肿瘤医院研究所⁽²³⁾在黄芪各有效成分中筛选出F₃,该成份在体外异种移植物抗宿主反应的试验中显示对癌症患者淋巴细胞功能有完全性免疫恢复作用,在体内动物模型试验中可显示出全部逆转因环磷酸胺而造成的免疫抑制现象。在进一步的研究中,发现F₃可提高淋巴因子IL-2激活杀伤(LAK)细胞以提高肿瘤杀伤效应。IL-2及IFN是机体内两种重要的免疫调节剂,对于增强NK、Mφ和K细胞的活性,诱导LAK细胞,调节T、B细胞效应,有着重要的作用。故黄芪的F₃作为一种BRMs来增强rIL-2的调节作用也是免疫调节的一种方式。

单味中药本身就是一个小复方,且往往存在相互制约的成份,如黄芪F₃是免疫促进成份,而F₂在单体时的免疫抑制作用也很强,可作为免疫抑制剂用于肾

脏移植、抗排斥反应⁽²³⁾。当黄芪粗提品在合适的剂量时是起免疫增强作用，含量高一方(促进)的作用可能会掩盖了另一方(抑制)。但黄芪剂量过大，反而引起免疫抑制。军科院药理毒理所⁽²⁴⁾从淫羊藿中提取出淫羊藿多糖(EPS)和淫羊藿甙(ICA)，分别在LACA纯系雌性小鼠进行T_s细胞的诱导和检测，结果显示EPS对T_s细胞的产生具促进作用，增强对抗体生成的抑制。与EPS相反，ICA对T_s细胞的产生有减弱的作用，使抗体生成升高。从中医角度看，淫羊藿和黄芪本身包含有阴阳对抗的两个成份，在人体免疫功能偏低时，可以使其提高，偏高时，又可以使其抑制，表现了双相免疫调节作用。

单味中药的品种和产地不同，必然影响其各成分含量以及各成分之间的比例，从而改变其作用的方向以及强度。空军医专微生物研究室⁽²⁵⁾比较了黑龙江、吉林、蒙古、山西、甘肃和四川产的12种黄芪对小鼠免疫功能的影响，发现正口芪和北芪有兴奋细胞免疫作用，其次才为甘孜芪和绵黄芪(中医传统以山西的绵黄芪为正品)，有的黄芪促进总补体活性，有的黄芪则抑制总补体活性。说明黄芪品种和产地不同，对免疫系统的影响差异很大，当是其所含成份的差别所致，值得进一步研究。

机体的免疫系统是一个能通过各种反馈而进行自我调节的系统，从免疫淋巴因子(IL-1~6、IFN、CSF等)起即具多相性，即一种因子可有多种免疫调节效应，一种免疫效应又可由多种因子介导，并且这些因子之间互相刺激，互相制约形成复杂的免疫网络调节系统，若再考虑到Basedowsky提出的神经内分泌免疫调节网络学说，则免疫的调节就有更多因素的参与。一味中药可能对多个调节系统都起作用，复方从整体出发而采取中药的最佳配伍，其所涉及的对象(靶)更是多方面的，因此对各个患者取效的原理也不一定是单一途径，而是多环节多途径的整体调节⁽²⁵⁾。

中药对免疫的作用主要是调动整体的非特异性抵抗力，这和西药的特异性作用是互补的，运用中药必须宏观着眼，研究中药则须微观着手，不论中药免疫抑制、增强、调节剂的运用或研究，势必涉及免疫和其它系统的关系，中药对免疫的作用点，用复方还是单味、甚至药物品种，都必须考虑在内。

参 考 文 献

1. Basedowsky HO et al. Network of immune-neuroendocrine interactions. Clin Exp Immunol 1977; 27: 1.
2. 张志林, 等. 中草药穿心莲的抗感染机制探讨. 中草药 1978; 8: 30.
3. 蔡定芳, 等. 抗炭疽抗病毒及诱生干扰素作用. 中西医结合杂志 1988; 8(12): 731.
4. 何 维, 等. 扩冠冲剂对缺血性心脏病本虚标实证患者免疫功能的影响. 中西医结合杂志 1989; 9(4): 213.
5. 李瑞琳, 等整理. 全国雷公藤临床应用学术研讨会纪要. 中西医结合杂志 1988; 8(5): 315.
6. 陶学谦, 等. 小剂量雷公藤多甙治疗类风湿性关节炎的临床观察. 中西医结合杂志 1990; 10(5): 289.
7. 褚 伟. 雷公藤的临床应用与研究概况. 中西医结合杂志 1988; 8(7): 443.
8. 周光耀, 等. 雷公藤对类风湿患者肾上腺皮质功能影响的初步研究. 中国药理学杂志 1983; 4: 3.
9. 陈蕙英. 黄疸茵陈汤治疗新生儿高胆红素血症. 新医药学杂志 1973; 8: 21.
10. 首都医院妇产科, 等. 关于中药预防ABO型新生儿溶血症的研究. 中医药研究参考 1974; 3: 13.
11. 钱美伦, 等. 预防治疗新生儿溶血病中药的实验研究. 中华妇产科杂志 1984; 19(4): 207.
12. 江田昭英. 汉方方剂的抗过敏作用. 国外医学·中医中药分册 1986; 8(3): 39.
13. 王天保, 等. 泰山盘石饮预防心脏移植术后排斥反应的实验研究. 生理科学 1987; 7(2): 110.
14. 吕秀凤, 等. 桂枝汤免疫抑制作用的实验研究. 中西医结合杂志 1989; 9(5): 283.
15. 赵连根, 等. 几类补益药对机体防御机能作用的比较研究. 中医杂志 1990; 31(4): 52.
16. Lan sang Tong, et al. 人参皂甙R_{g1}对人的血液淋巴细胞体外有丝分裂的影响. 国外医学·中医中药分册 1981; 5: 27.
17. 沈自尹, 等. 上海人参蜂皇浆对老年人免疫与内分泌功能的影响. 中成药研究 1987; 7: 20.
18. 沈自尹主编. 肾的研究续集. 第1版. 上海: 上海科技出版社, 1990: 248.
19. 杨贵贞, 等. 淫羊藿合剂及其提取物对实验动物免疫活性细胞的调整作用及其机理探讨. 中国免疫学杂志 1985; 1(1): 25.
20. 李长玉, 等. 扶正固本丸治疗肺结核的免疫学观察. 中西医结合杂志 1989; 9(11): 663.
21. 郑 滋. 黄芪调整活动性肺结核患者免疫功能的探讨. 中西医结合杂志 1988; 8(7): 425.
22. 沈自尹, 等. 温阳片预防支气管哮喘季节性发作及其原理研究. 中西医结合杂志 1986; 6(1): 17.
23. 储大同, 等. 黄芪提取成份对癌症患者淋巴细胞免疫功能恢复及对大鼠免疫抑制逆转的作用. 中西医结合杂志 1989; 9(6): 351.
24. 王天然, 等. 淫羊藿多糖和淫羊藿甙对抑制性T细胞的作用. 中国免疫学杂志 1986; 2(2): 74.
25. 沈玉清, 等. 12种黄芪对小鼠免疫功能影响的比较. 中国免疫学杂志 1989; 5(2): 119.
26. 沈自尹. 论补肾药对虚证的多环节多途径的调整作用. 中医杂志 1988; 29(10): 64.