

· 综述 ·

雷公藤的免疫抑制作用及在移植免疫中的应用

北京协和医院胸心外科(北京 100730) 杨小枫 徐乐天

雷公藤(*Tripterygium wilfordii* Hook f.)又名莽草、黄藤根、莱虫药、断肠草等,为我国首创的药物,应用于临床已有悠久的历史。雷公藤泛指卫矛科(Celastraceae)雷公藤属(*Tripterygium* Hook f.)植物的根及根茎⁽¹⁾。自 60 年代末发现雷公藤治疗类风湿性关节炎有效后,此药开始受到重视,其药理作用及有效成分的提取等项研究也日益广泛。目前已从雷公藤中提取出的多种化学成分中主要有效的是雷公藤生物碱、二萜、三萜及甙类化合物⁽²⁾。临床证明雷公藤水煎剂及多种提取物治疗类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、白塞氏病、肾炎及一些自身免疫性疾病均取得令人满意的疗效^(3, 4)。一些研究表明雷公藤是一种较强的免疫抑制剂,对细胞免疫及体液免疫均有较强的抑制作用^(5~7)。近年来已有将该药用于组织、器官移植术后抗排斥反应研究的报道,且已取得初步结果^(8, 9)。

本文将对雷公藤的细胞免疫、体液免疫抑制作用、移植免疫研究及临床应用前景作一简述。

一、雷公藤对细胞免疫的抑制作用

雷公藤对细胞免疫有明显的抑制作用,其作用表现于对胸腺的影响,对 T 淋巴细胞各亚群和功能的影响,及对巨噬细胞及 NK 细胞功能的影响。

雷公藤多甙每日 60 mg/kg 连续用药 5 天即可引起幼龄鼠胸腺萎缩,长期给药对成年鼠胸腺亦可引起萎缩⁽¹⁰⁾。左冬梅报道东北雷公藤水煎剂给小鼠皮下注射 3 天,胸腺萎缩,胸腺细胞对 IL-1 的反应性下降⁽¹¹⁾。

雷公藤制剂可以抑制豚鼠的结核菌素(OT)皮肤迟发超敏反应及二硝基氯苯(DNCB)引起的小鼠迟发超敏反应⁽¹²⁾。对兔 E-玫瑰花结形成亦有抑制作用⁽¹⁰⁾。口服雷公藤多甙 1 周的患者外周血中 CD₄ 细胞明显减少,CD₈ 细胞明显增多⁽¹²⁾。以上资料均表明雷公藤制剂对细胞免疫应答有较强的抑制作用。

为了阐明雷公藤制剂抑制细胞免疫的机制,对大量体外实验对此进行了探讨,说明雷公藤水煎剂及多种提取成分有明显抑制有丝分裂原 PHA 或 ConA 诱

导人、大鼠或小鼠外周血淋巴细胞、脾细胞及淋巴细胞的增殖反应的作用^(6, 7, 11),且能抑制有丝分裂原及同种异体抗原诱导的细胞毒性 T 细胞的产生⁽⁵⁾。房芳等用流式细胞计数分析了雷公藤多甙对人外周血 T 淋巴细胞在 PHA 诱导下进入细胞周期的影响,结果表明 PHA 刺激 3 天后大约 50% 的细胞进入了 S 期和 G₂/M 期。而加入雷公藤多甙 2.5 μg/ml 时,仅有 30% 左右的细胞进入 S 期和 G₂/M 期,说明雷公藤可以抑制细胞从休止期进入增殖期⁽¹²⁾。

雷公藤对巨噬细胞的影响也有初步研究,郑幼兰等报道雷公藤春碱和雷公藤新碱均明显降低小鼠的碳廓清指数,提示对吞噬功能有抑制作用⁽¹³⁾。雷公藤对 NK 细胞的影响各家报道不一致^(5, 14)。

二、雷公藤对体液免疫的抑制作用

雷公藤多甙抑制大鼠脾细胞免疫特异玫瑰花结的形成,表明其作用于早期未分化的免疫球蛋白合成细胞,抑制抗绵羊红细胞特异抗体产生⁽¹⁰⁾。雷公藤水煎剂及多种提取物对羊红细胞诱导的溶血空斑反应有明显抑制作用,使溶血素含量及溶血空斑形成细胞数明显减少⁽¹³⁾。

蒲丽霞等的研究证明雷公藤红素及雷公藤内酯可以抑制大肠杆菌脂多糖诱导的 B 淋巴细胞的转化⁽⁷⁾。雷公藤抑制抗体生成的研究目前仍然是初步的,实验资料也不完全一致,有待今后深入研究。

三、雷公藤在移植免疫中的应用

雷公藤抑制免疫作用环节与环孢霉素 A (Cyclosporine A, CsA) 很相似⁽¹⁾。常金丽等最先报道了雷公藤多甙对小鼠皮肤移植后有延长作用。移植术前 2 天至移植术后 11 天连续给被移植动物腹腔注射雷公藤多甙每天 50 mg/kg,移植皮片平均存活时间为 17.4 天,比对照组的 8.5 天明显延长⁽¹⁶⁾。赵波等观察了雷公藤水煎剂及雷公藤片(主要成分雷公藤生物碱及总二萜内酯)对同种小鼠心肌移植能延长存活时间,降低供心心肌的排异率⁽⁹⁾。李树浓等也证明雷公藤片能延长同种小鼠心肌移植后移植心肌平均存活时间,并发现雷公藤能明显恢复受体的抑制细

胞活性⁽¹⁷⁾。

以上资料说明雷公藤作为一种新的免疫抑制剂有抗排异反应的作用,但尚无雷公藤对完整的实质性器官移植后排异反应影响的报道,也较少有雷公藤抗排异机制的研究。

四、雷公藤的毒副作用

雷公藤有一定的毒副作用,动物实验显示雷公藤毒性最敏感的靶器官是厌食、造血系及生殖系。消化道反应主要是胃肠系、腹泻。大鼠睾丸生殖上皮退行性变,精原细胞分裂受抑制,各级生精细胞减少和消失⁽¹⁸⁾。临床应用也有胃肠道反应,女性病人闭经及男性病人可逆性的精子减少^(19, 20)。多数研究者认为雷公藤主要毒性成分为二萜类化合物,其次为生物碱类⁽²⁰⁾。现有的雷公藤提取物中,雷公藤多甙含有较少的二萜类及生物碱,故它在保留了雷公藤生药疗效的同时,而较少毒副作用,目前临床较多使用此制剂^(3, 4)。

今后研究重点应在提取、纯化、合成出高效、低毒的有效成分或衍生物,以提高雷公藤的安全性和应用价值,使之成为理想的免疫抑制剂。

参 考 文 献

1. 黄先石,等.雷公藤的研究.中草药科技 1984; 6: 47.
2. 吕燮余,等.雷公藤的化学成分.江苏医药 1987; 12: 640.
3. 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.
4. 潘伊若,等.雷公藤治疗紫癜性肾炎.中国医学科学院学报 1987; 96(6): 463.
5. Li XW et al. Radix *Tripterygium wilfordii* A (chinese herbal medicine with potent immunosuppressive properties Transplantation 1990; 50(1): 82.
6. 匡彦德,等.雷公藤对 IL-2 的产生和 IL-2 受体表达的抑制作用.上海免疫学杂志 1988; 8(4): 250.
7. 蒲丽霞,等.雷公藤内酯对 T 淋巴细胞功能的影响.中国药理学报 1990; 11(1): 76.
8. 刘立华,等.雷公藤延长小鼠同种皮肤移植存活时间.中国免疫学杂志 1985; 1(3): 40.
9. 赵波,等.雷公藤延长小鼠心肌移植存活时间的研究.中西医结合杂志 1988; 8(1): 31.
10. 郊家润,等.雷公藤总甙(T II)药理作用探讨.中国医学科学院学报 1983; 5(1): 1.
11. 左冬梅,等.东北雷公藤对小鼠细胞免疫反应的抑制作用.白求恩医科大学学报 1986; 12(5): 394.
12. 房芳,等.雷公藤总甙(T II)抑制 T 细胞转化的流式细胞分析.中华微生物学和免疫学杂志 1989; 9(2): 95.
13. 郑幼兰,等.雷公藤春碱和雷公藤新碱的免疫抑制作用.药理学学报 1989; 24(8): 568.
14. 骆丹,等.雷公藤丁单体的免疫调节作用. I. T_H 对小鼠脾细胞 NK 活性的调节.中国医学科学院学报 1990; 12(2): 115.
15. Wu J, et. al Comparative immuno regulatory effects of rapamycin FK506 and cyclosporine on mitogen-induced cytokine production and lymphoproliferation Transplantation Proc 1991; 23(1): 238.
16. 常金丽,等.雷公藤总甙免疫抑制作用的初步探讨.中华微生物学及免疫学杂志 1984; 4(5): 331.
17. 李树浓,等.雷公藤延长同种小鼠半心肌移植存活时间及其机制的研究——抑制细胞活性的作用.中华器官移植杂志 1989; 10(3): 134.
18. 郊家润,等.雷公藤总甙(T II)对生殖器官的影响. I. 对雄性大鼠的实验.中国医学科学院学报 1985; 7(1): 1.
19. 谷春霞,等.雷公藤多甙片所致闭经原因的探讨.中国医学研究学报 1989; 11(2): 151.
20. 钱绍祯,等.雷公藤的化学成分及生育调节研究进展.药学通报 1988; 23(1): 3.

· 消息 ·

中医高等自学考试、刊授全国招生

安徽中医学院是中医专业、中药专业自学考试的主考学校。安徽中医学院学报编辑部、成人教育学院联合主办中医高等自学考试、中医大专(中西医结合专业和中医专科理论进修)及中医论文写作刊授班。《学报》开设专栏辅导,与自学考试计划同步,结业发钢印证书。凡愿报名及了解详情者,来函寄合肥安徽中医学院学报编辑部(230038)吴达武收。招生简章备索。

学术活动通知

本会将于 1993 年 12 月初在海南省三亚市举办全国第三届海南中西医结合治疗急症研讨学术交流会,欲参加者向天津市南开医院(300100)郑显理同志索取会议通知。