

· 述 评 ·

中药免疫学研究的走向

杨贵贞

我总有一个真诚愿望,企盼中医药能够为人类做出更大贡献,为世界医药学创出一条新路。这就是我牢记不忘跟踪国内,了解国外中药研究发展动态的核心想法。正因为如此,我抱着好奇和探索的心情参加了今年在北京举办的中西医结合学会实验医学专业委员会的讨论会。这个会议参加人员以中西医结合研究中药的专家,特别是青年专家为主。会议期间我学习了不少新鲜内容,为了给“中药实验研究”加上一把火,以我的专业为背景,谈了“由免疫学进展透视中药的潜能”。在此期间,适逢由中国中西医结合学会主编的《我与中西医结合事业》专集出版,我有幸读了这本书,其中许多作者都是中西医结合的开拓者、前辈和带头人。他们高深的中西医结合理论,艰难的事业轨迹和具有创新意识的成果,再次激发我对中药免疫学研究的思考。

思考的根本问题在于,中药如何迈出国门走向世界,其研究内容怎样才能与国际接轨。以中药的免疫研究来讲,必须纵横联系多种先进学科和技术,即由单一免疫学科横向联系多种交叉学科,如分子生物学、细胞生物学、神经生理学、免疫生物工程等;其研究深度由宏观整体走向分子、基因水平,概括讲是宏观与微观的结合。回顾过去,我国对中药免疫药理学研究长时间停留于对免疫器官、免疫细胞、免疫球蛋白、细胞因子等几个指标上兜圈子,以其对免疫指标的增强或抑制作为准绳,确定对免疫功能的效应。可以说,我国在这方面的的工作已经不少,获得了大量科学数据及值得参考的材料,也是中药研究的财富。再上一层楼必须将已获得成果向广度和深度扩展,走向现代科学的前沿。回答这个问题,我实难以胜任,只谈谈个人点滴想法。

1 药物研究的深入性和多面性

首先简要介绍几个人们熟知的西药免疫抑制剂的研究内容,从中我们一定能受到启发。

1.1 类固醇 类固醇是人人皆知的强力抗炎制剂,常用于治疗免疫性疾病和不良免疫反应,如变态反应性疾病、自身免疫病、移植排斥反应等。其抗炎作用

表现在:(1)降低炎症介质的产生,包括①细胞因子,如 IL-1、TNF- α 、GM-CSF、IL-3、IL-4、IL-6、IL-8;②NO 含量下降,由于首先影响一氧化氮合酶(NOS)的下降;③前列腺素和白三烯含量下降,此乃通过磷酸脂酶 A₂ 和环氧化酶乙型活性的下降。(2)通过抑制粘附分子的表达,继而抑制炎症细胞移行至炎灶部位,使白细胞难以游走至炎灶部位。(3)诱导核内酶活性增高,从而促进淋巴细胞及其他白细胞发生凋亡。上述各点清楚地表明类固醇的抗炎效应是由三方面作用表现的。在此基础上,又进一步研究其效应机制,首先是类固醇与胞内受体结合,后者与热休克蛋白 90(HSP90)构成复合体,当类固醇通过细胞膜与胞浆中受体—HSP 复合体结合时,即释放出 HSP90,暴露出受体的 DNA 结合区域。之后通过核膜进入细胞核,此 DNA 结合区域与类固醇应答基因启动子区域的特异 DNA 序列结合,从而通过调控各种基因的转录,发挥类固醇的抗炎效应。

1.2 环孢霉素 A(CsA)、FK506 通过对免疫细胞信号传导的干扰,降低了多种基因表达,如降低 IL-2、IL-3、IL-4、GM-CSF、TNF- α 的表达;降低 T、B 细胞的增殖。因此这些都是很强的免疫抑制剂,现常用于预防移植排斥反应。为了阐明 CsA 及 FK506 免疫抑制效应机制,先介绍一下 T 细胞激活时,特异性基因转录的简要过程,当 T 细胞激活时,信号通过 T 细胞受体导致核因子—活化 T 细胞核成分(NF-ATn)的增加,同时细胞内钙离子浓度亦增加,升高的胞内钙离子激活钙神经素(calcineurin),后者可激活 NF-ATc,活化的 NF-ATc 移至细胞核,并与 NF-ATn 结合,形成活化的转录因子 NF-AT,激活特异基因。若用 CsA 或 FK506 时,它们首先进入细胞浆,并各自与其相对应的靶分子结合,FK506 与 FKBP(FK 结合蛋白)结合;CsA 与 CyP 结合,这些结合物皆能结合到钙神经素上,可防止被钙活化,并封闭 NF-ATc 活性,导致不能激活转录。

通过以上两点,可看出它们的免疫抑制效应机制已经由基因调控和信号传导两方面进行深入研究,才能阐明药效的本质。我们未曾进行过如此高深的探讨,只是采用分子生物学技术作了极其粗浅的工作,证实人参三醇型皂甙对 DNA、RNA 无明显促进作用,主

要是促进蛋白质的合成,并对其合成抑制剂有拮抗效应等。

扩展免疫系统这个范围研究中药,除分子生物学外,神经内分泌网络是首当其冲,国内对此研究不乏有人,我们只是由中药在“网络”的调节通路上进行过一些初步研究,其结果主要表现在人参皂甙通过下丘脑—垂体—肾上腺轴(HPAA)、海马-HPAA、神经肽 Y-HPAA,以及 NPY-交感神经系统对应激状态机体进行调整,但需再深入下去。近来获悉,国内中药与中医理论结合并在神经—内分泌调节网上取得可喜成果,实令人兴奋。

2 在中药免疫学研究中观察方法问题

2.1 体内实验和体外实验 从中医临床来看体内实验更有价值。人体是一个复杂的系统,系统所表现出的功能并不等于各组分的相加。免疫系统仅是人体复杂系统中的一个系统。中药制剂进入体内所引起的免疫效应,不应仅看作是由于免疫系统的结果,现已知与神经内分泌系统有着密切关系,体内实验类似“黑箱方法”,当前正集中研究在黑箱中的变化,这是十分必要的。但亦不能没有体外实验;体外实验需时短,实验条件和因素容易控制,但因脱离体内环境而无法确切反映机体各系统与免疫系统间相互制约、相互调节

的复杂关系,因此,体内、外实验应同时进行。值得提出的是,某些中药的免疫药理学效应有体内、外分离现象,原因:(1)体外实验系统逃避了体内多种因素的干扰;(2)体外单纯为该药的有效成分在起作用,体内则可能是其代谢产物。目前国内正在进行中药复方体内代谢的研究,实为必要。

2.2 动态、时效与模型动物 动态原则是系统方法的一个重要原则,中药免疫学研究亦应遵循此原则。机体作为一个有机联系的整体常处在运动变化之中;另一方面,中药药效亦有发生、发展及衰退的过程。要求我们在研究中运用辩证思维,即在动态中观察药效,为确定临床用药的最佳时机及疗程长短提供实验依据。在实验研究时,药效及其动态又与动物品系、生理状态等有密切关系。而模型动物的筛选和建立可能是研究中药的一个难题。中医研究八纲辨证,据此似能制备出动物模型,这又是一个突破。有些天然动物模型是否可供研究之用,亦值得考虑,如 NZB/N 与 NZW 支配的 F_1 代鼠,可出现与系统性红斑狼疮类似的自身免疫病,NOD(非肥胖性糖尿病)小鼠可作为 1 型糖尿病的模式等。

(收稿:1998-11-30)

中国中医药出版社医药图书读者作者联谊会成立

本会实行会员制,欢迎广大医药卫生人员及医药图书爱好者入会。

(1)为每位会员定期免费提供国内医药图书出版信息、学术会议动态、最新书目、书评。(2)为会员写书、立题、出版出谋划策,提供切实帮助。(3)每年在中央级医药刊物上为会员推荐并发表论文。(4)我社将组织 6~7 套丛书共计 80 余种书的编写,编写人员将在会员中选定。(5)会员购书享受定价 10%~25% 的优惠,并免收邮购费。

入会只须交纳 20 元即可成为 A 级会员。具有正高职称和博士学位的医药专家可免费入会。具体内容请参阅近期《中国乡村医药》、《大众医学》、《中国乡村医生》、《中国民间疗法》等,或向联谊会索取《会员须知》。

地址:北京朝阳区东兴路 7 号 中国中医药出版社联谊会。邮编:100027,传真:(010)64169517。电话:(010)64172563。联系人:张明理、罗会斌

(注:非会员邮购医药图书按定价加 20% 邮购费,具体书目请参见本期《中国中西医结合杂志》、《中国民间疗法》)

联系的桥梁 交流的场所 免费信息与书目 优惠价购书 多方面优质服务