

· 综述 ·

中药对老年性痴呆免疫系统改变的干预作用

孙维广¹ 廖慧丽² 黄兆胜¹ 钟仕卿¹ 刘明平¹

探寻老年性痴呆(Alzheimer's disease, AD)发生的确切病理机制及有效防治药物,成为整个医药学界的重要课题。近几年来关于免疫系统改变与老年人身体健康直接相关的证据越来越充分,其作用机理和中草药在调节免疫及细胞因子方面显现出来的独特优势,已为世人所瞩目。以下结合文献报道的研究成果,试分析探讨中药在这方面对 AD 的可能干预作用。

1 调节过强的免疫炎症反应

人体在老化过程中,免疫细胞的构成和组成包括使免疫细胞发挥功能的诸多物质基础发生了明显的变化,导致免疫活性细胞各种功能发生很大的改变,出现对抗原的精细识别能力下降、精确调控功能减弱,以及免疫应答紊乱、低效或无效,使免疫系统三大功能(防御、自稳、监视)失调或减弱,最终导致老年人感染性疾病、自身免疫性疾病及癌症的发生率明显增加^[1]。

另外,细胞因子作为一组主要由免疫活性细胞所分泌的具有广泛生物学功能的多肽,特别是白细胞介素-1(IL-1)与白细胞介素-6(IL-6)作为重要的细胞因子,除调节免疫等生理功能外,它们的病理学作用越来越多地引起人们的关注。IL-1 与 IL-6 的生成具有复杂的调控机制,生理情况下血清中不能够测出,但随着年龄的增长,即使炎症刺激的情况下血清中也可测出高水平的 IL-1、IL-6。研究表明,健康老年人外周血单核细胞数及 IL-1 的自发分泌能力与青年人比较并无明显差异,但经丝裂原刺激后分泌水平显著提高^[2]。且脑组织的损害与 IL-1 累积的量和时间长短有关,高水平的 IL-1 对中枢神经系统的长期作用,可确定无疑地导致慢性老年性疾病如 AD 等的发生^[3]。Maier 等发现,衰老的人内皮细胞具有较多的 IL-1 α 基因转录,并在体外抑制期增殖,使用 IL-1 α 反义寡核苷酸处理内皮细胞可防止细胞衰老并延长细胞增殖时间,在去除反义寡核苷酸后则引起细胞衰老与增殖能力的丧失,表明细胞内 IL-1 α 活性与细胞衰老有关^[4]。AD 可

能是中枢神经系统内免疫活性细胞过度激活而导致的免疫炎症反应。其病灶周围存在大量激活的小胶质细胞和星形细胞,可产生大量补体、炎性细胞因子、急性期反应物等导致神经细胞损伤、破坏和死亡。同时体内补体调节剂和抑制性细胞因子的水平明显升高,虽然不足以保护神经元免受破坏,但却提示抑制或阻断中枢神经系统的免疫炎症反应的药物可能在 AD 的防治中具有重要作用^[5]。

人们在对中药的结构和药效进行的深入研究中,发现许多中药及其提取物,如枸杞多糖、黄芪多糖、人参皂苷等都具有免疫调节作用,其机制大体上可通过对单核巨噬细胞、自然杀伤细胞(NK)、T 细胞、B 细胞、细胞因子及神经—内分泌—免疫网络的调节实现提高机体抗病能力,达到防病治病的目的。

传统中药枸杞子、黄芪、人参、灵芝、淫羊藿、白芍等及枸杞多糖、黄芪多糖、人参皂苷、商陆多糖、香菇多糖、鹿茸多糖、白芍总苷、淫羊藿苷、雷公藤红素等对免疫细胞有一定的调节作用^[6]。

过强的免疫炎症反应导致脑内神经细胞死亡和凋亡。如果没有炎症反应的增强作用,AD 中的神经纤维缠结(NFT)和老年斑(SP)病变本身并不会使神经死亡,病程进展会十分缓慢。当逐渐达到造成神经细胞死亡的刺激水平,则会产生更多的病灶,然后又进一步加强炎症反应,这种正反馈环使病情急速加重^[5]。中药调节免疫的现代研究成果给我们提供了大量的证据,开发有效的 AD 免疫调节剂有很大的现实可能性。

2 影响细胞因子过度表达

细胞因子在早老性痴呆发病过程中的作用^[7]受到越来越多的重视。其中 AD 患者脑内 IL-1、IL-6 等异常增高研究较多。最初在 AD 患者的脑脊液中发现 IL-1 β 、IL-6 水平明显增高^[8]。进一步研究发现,AD 皮质及海马内老年斑数量增加,同时存在大量 IL-1 α 、IL-1 β 、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子 α (TNF α)、转化生长因子 β (TGF β)蛋白及其 mRNA,其分布与老年斑一致,而 AD 小脑等非病灶脑区及非 AD 病内皮细胞因子无明显增高。免疫荧光检测发现,AD 皮质内 IL-1 阳性细胞为小胶质细胞,而 IL-1 阳性胶质细胞则主要分布在

1. 广州中医药大学中药教研室(广州 510405);2. 广州中医药大学第一附属医院
万方数据

老年斑中及周围。说明小胶质细胞和星形胶质细胞的激活是 AD 发病的一个重要环节^[9,10]。Cacabelos 等研究证实,与炎症机制相关的神经免疫反应是 AD 细胞损害和神经退行性变的主要原因。并且 AD 患者大脑皮质额叶、顶叶、颞叶、下丘脑、丘脑和海马区的 IL-1 水平比血管性痴呆(VD)和其他中枢神经系统(CNS)疾病显著增高^[11]。同时,老年斑中的 β -淀粉样蛋白(A β)又促进小胶质细胞 IL-1 β 的释放,用 A β 25-35 或 A β 1-42 处理受激动的 THP-1 细胞,能显著增加 IL-1 β 的释放^[12],从而形成恶性循环调节。Huell 等^[13]报道,在 AD 老年斑形成早期过程中存在大量 IL-6,其含量远较成熟老年斑高,而在非痴呆型患者老年斑中则无 IL-1 检出,在老年斑形成早期局部还有大量细胞粘附分子积聚。以上结果表明,IL-1、IL-6 参与 AD 脑内神经炎性病变及老年斑形成过程。

越来越多的研究表明,除 A β 前体蛋白(APP)基因突变及遗传因素外,环境因素(如颅脑外伤、中风、急性感染、应激等)可启动脑内急性炎症反应,促进 APP 基因表达和 A β 沉积,在非遗传型痴呆发病过程中发挥重要作用。离体试验证实,IL-1 β 及 IL-6 可改变内皮细胞、星形胶质细胞和神经元等 APP 基因调节与表达。Sheng 等^[14]实验证实了 IL-1 在体内和体外都能够启动 β -APP 和 S100 β 的过量表达,促进 A β 的沉积。Rogers 等^[15]实验表明,IL-1 α 、IL-1 β 使初级星形细胞中 APP 增加 6 倍,使人星形细胞瘤细胞中 APP 增加 15 倍,且 APPmRNA 水平处于稳定状态;IL-1 对 APPmRNA 的翻译的调控是通过 5'端非翻译区(5'-UTR)序列实现的。IL-1 还可以促进星形胶质细胞大量分泌 IL-6,两者均在体外培养中刺激海马神经元合成大量的 α -2M,免疫组化检测发现,AD 患者老年斑及周围 α -2M 水平高于同龄对照组,海马神经元核周围 α -2M 染色最深。此外,细胞因子也促进胶质细胞产生 C 反应蛋白及补体 C1q、C3、C4、C5b、载脂蛋白 E(APOE)水平及 mRNA 的合成。这些蛋白在 AD 脑内的表达部位与 IL-1、IL-6 一致说明了细胞因子在脑内的急性期反应,导致的一系列炎症与免疫反应构成了 AD 发病的原因之一^[16]。

中药对机体的免疫调节作用与细胞因子的关系密切^[17],在细胞因子水平的调节方面,白芍总苷、甘草多糖、西洋参茎叶总皂苷、人参皂苷、人参二醇组皂苷、人参三醇组皂苷及树舌多糖可促进干扰素(IFN)的产生;人参三醇组皂苷、黄芪及其多糖、雷公藤红素对 IL-1、IL-2 有一定的调节作用,人参三醇组皂苷(PTS)还可以促进调节 IL-1mRNA、IL-2mRNA、IL-3mRNA

的转录。刘清池等^[18]的综述,白芍总苷、白芍苷、白芍总苷去芍药苷、丹参水提取物、牛膝及其多糖^[19]、枸杞子、茯苓、黄芪、潞党参、白术、生地、人参、淫羊藿、巴戟天^[20]、西洋参等补益药、活血化瘀药及复方右归饮等在诱生、调节 IL-1、IL-2、IL-3、IL-6、TNF、IFN 等方面有一定作用。

在细胞因子与淀粉样蛋白沉积的恶性循环中,若能切断细胞因子过度表达这一环节,也是相当重要的。从已往的具有调节细胞因子的中药中选择、研制新的细胞因子调节剂、拮抗剂、细胞因子转化酶抑制剂;从阻断和减少 IL-1、IL-6 等重要细胞因子的合成;拮抗 IL-1、IL-6 的受体,干扰 IL-1 β 等细胞因子对 APP 实现转录调控的作用途径等多个环节进行尝试,为今后开发出治疗 AD 的有效药物提供新的、有价值的途径。

3 影响 APP 基因表达及淀粉样蛋白沉积过程

这与上一个途径是密切相关的,如果细胞因子参与 APP 基因表达及淀粉样蛋白沉积这一实质得到确认,再结合活血化瘀类中药对 SP 这一病理过程的可能作用,从调节细胞因子过度表达这一突破口入手,那么也许会在 AD 的防治上有个新起点,同时,解决 AD 防治研究中的一些实际问题,方法也会增多。

中医学在养生保健、防老抗衰、益智防痴方面有丰富的理论与实践经验,许多古方、名方经现代临床、药理证实具有一定的疗效,如归脾汤、当归芍药散、黄连解毒汤、养寿丹等^[21-23],其中大都含有当归、白芍、黄芪、何首乌、枸杞子、茯苓、党参、白术、生地、人参、淫羊藿、巴戟天等,经现代药理研究证实,具有不同程度的改善实验性记忆障碍或增加老年人记忆能力作用^[24]。

因此,从中药及复方中研究开发防治老年性痴呆的有效药物是有根据、有基础的,虽然目前研究老年性痴呆中还存在许多问题,对中药复方及单体治疗 AD 机理的探讨,当前还较多的集中于其能否激活胆碱能神经系统及是否有抗氧化作用等,但是,对一些临床上可能有疗效又亟待挖掘的中药成方,通过病理模型,从不同角度进行客观评价,在中药新药开发中具有一定的现实意义。因此,在中医药理论指导下,从中医药伟大宝库中寻找有效治疗手段,结合 AD 病理的现代神经免疫学研究进展及调节免疫、细胞因子中药的研究成果,中药治疗 AD 道路会更宽阔,只是路还很长^[25]。

参 考 文 献

1. 王文君,俞瑾. 老化过程中免疫细胞及细胞因子的研究进展. 中华老年医学杂志 1996;15(5):317—319.
2. Sheng JG, Mrak RE, Griffin WS. Enlarged and phagocytic,

- but not primed, interleukin-1 alpha-immunoreactive microglia increase with age in normal human brain. *Acta Neuropathol Berl* 1998 ;95(3):229—234.
3. Tringali G, Dello Russo C, Preziosi P, et al. Hypothalamic interleukin-1 in physiology and pathology. *Toxicol Lett* 1998 ;102—103:295—299.
 4. Maier JAM, Voulalas P, Roeder D, et al. Extension of life-span of human endothelial cells by an interleukin-1 α antisense oligomer. *Science* 1990 ;249:1570—1574.
 5. 杜泽英, 李晓玉. 阿尔采末病与免疫炎症反应的相关性. *生理科学进展* 1998 ;29(3):253—256.
 6. 赵勇, 张玲. 中药免疫调节研究进展. *中草药* 1994 ;25(11):603—606.
 7. 黄诚, 陈汉平, 程介士. 细胞因子在早发性痴呆发病过程中的作用. *上海免疫学杂志* 1996 ;16(2):126—128.
 8. Blum Degen D, Muller T, Kuhn W, et al. Interleukin-1 beta and interleukin-6 are elevated in the cerebrospinal fluid of Alzheimer's and de novo Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1995 ;202(1—2):17—20.
 9. Sheng JG, Griffin WS, Royston MC, et al. Distribution of interleukin-1-immunoreactive microglia in cerebral cortical layers: implications for neuritic plaque formation in Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1998 ;24(4):278—283.
 10. Griffin WS, Sheng JG, Roberts GW, et al. Interleukin-1 expression in different plaque in Alzheimer's disease: significance in plaque evolution. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995 ;54(2):276—281.
 11. Cacabelos R, Alvarez XA, Fernandez Novoa L, et al. Brain interleukin-1 beta in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1994 ;16(2):141—151.
 12. Lorton D, Kocsis JM, King L, et al. Beta-Amyloid induces increased release of interleukin-1 beta from lipopolysaccharide-activated human monocytes. *J Neuroimmunol* 1996 ;67(1):21—29.
 13. Huell M, Strauss S, Volk B, et al. Interleukin-6 is present in early stages of plaque formation and is restricted to the brain of Alzheimer's disease patients. *Acta Neuropathol Berl* 1995 ;89:544—551.
 14. Sheng JG, Ito K, Skinner RD, et al. In vivo and in vitro evidence supporting a role for the inflammatory cytokine interleukin-1 as a driving force in Alzheimer pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996 ;17(5):761—766.
 15. Rogers JT, Leiter LM, McPhee J, et al. Translation of the Alzheimer amyloid precursor protein mRNA is up-regulated by interleukin-1 through 5'-untranslated region sequences. *J Biol Chem* 1999 ;274(10):6421—6431.
 16. Mrak RE, Sheng JG, Griffin WS. Glial cytokine in Alzheimer's disease: review and pathogenic implications. *Hum Pathol* 1995 ;26:816—823.
 17. 刘建生, 伍学洲. 中药对机体的免疫调节作用与细胞因子的关系概述. *江西中医学院学报* 1998 ;10(3):140—141.
 18. 刘清池, 梁冰. 中药诱生细胞因子研究进展. *中医杂志* 1997 ;38(12):748—750.
 19. 向道斌. 牛膝多糖对 T 淋巴细胞和天然杀伤细胞功能的影响. *中国药理学与毒理学杂志* 1994 ;8(3):209.
 20. 吕世静, 黄槐莲. 巴戟天对淋巴细胞增殖及产生细胞因子的调节作用. *广东医学院学报* 1997 ;13(5):46—48.
 21. 江育亨. 加味归脾汤对老年大鼠中枢胆碱能系统、M 受体、乙酰胆碱酯酶活性、胆碱乙酰基转移酶活性以及胆碱摄入量的影响. *国外医学中医中药分册* 1992 ;14(6):5—9.
 22. 张志军, 黄欣. 中医药治疗老年性痴呆的近况. *国外医学中医中药分册* 1994 ;16(4):1—7.
 23. 黄兆胜, 刘明平, 陈长洲, 等. 养寿丹改善学习记忆功能的实验研究. *中国中西医结合杂志* 1997 ;17(9):553—556.
 24. 江黎明, 李志明, 韩宝铭. 神经生长因子受体活性中草药及其成分的筛选. *中草药* 1994 ;25(2):79—81.
 25. 陈楷, 陈可冀. 老年期痴呆研究进展. *中国中西医结合杂志* 1995 ;15(2):120—123.

(收稿 2000-10-15 修回 2001-01-31)

幸林实用中西医临床辅助软件(TCMware)

【简介】本软件是运用美国最新的神经网络核心技术,结合中国中医诊断专业委员会主任朱文锋教授的辨证算法化思想,研制成的大型计算机诊疗系统。本软件以病人为中心、以临床为目标、以诊断为重点,以中医为主导,中西医结合,辅助医生掌握诊疗过程中的结构性互动关系,以对病人作出迅速准确的处理。

【特征】全临床协助,涵盖全科病域,简单鼠标操作,无缝式病历管理,中英文跟随对译提示,可控的自动化辨证推理。

【内容】1 498 个疾病,18 676 条单个和组合症状,2 243 条证候和治则,1 747 条方剂和治疗技法,3 096 条中药、成药、西药、穴位,网络节点性知识共约百万条。

【总经销】深圳洛泰克实业有限公司(泰然工贸园 210 栋 3G);邮编:518040;电话:0755—2707199,3792371,13662624338;传真:0755—2707400;网址: <http://www.healingsoft.net>; E-mail: healingsoft@163.net。

万方数据