

· 学术探讨 ·

中药免疫抑制作用对疾病治疗的探讨

梁 薇

中医学认为机体健康状态的维持,正常生理功能的发挥,关键在于阴阳的平衡,疾病的发生在于阴阳平衡的失调,阴或阳的太过或不及都是机体处于病理状态的表现。“实”是由于病因的刺激太强,机体某些方面反应力呈现亢进的状态,即“邪盛则实”。炎症、超敏反应、自身免疫病等疾病过程的发生,主要机制应属于“邪盛”而致的机体免疫功能中某些环节“太过”,即“实”的范围。因此,在这些疾病的治疗中,多应用清热解毒、活血化瘀等祛邪类中药抑制免疫功能。而对于实中有虚、虚实夹杂或久病体虚者,也使用温阳滋阴、益气补血的补益类药调节免疫功能的平衡。

1 抑制炎症反应过程

炎症是机体对病原体防御反应的一种表现,是机体在各种有害因子作用下诱导的一种以防御和保护为主的综合性病理过程。这个过程既存在着对机体有利的一面,即对致病因子的清除和对机体组织的保护、修复,同时也存在着对机体不利的一面,如白细胞进行吞噬活动的同时,会释放出一些内源性致热原,引起体温升高,这既可增强机体的防御反应,同时也会引起各个系统的机能紊乱;肿瘤细胞坏死因子(TNF)产生过多,会导致发热、弥散性血管内凝血、恶液质、内毒素休克等病理过程的发生;免疫复合物沉积导致的补体系统病理性活化,可直接或间接产生大量致炎因子对正常组织造成损伤,因此炎症反应强度高就需要抗炎治疗。运用中药辨证施治对不同炎症疾病可从不同角度抑制炎症的进展。

临床观察显示,具有泻火解毒功效的大黄能显著降低全身炎症反应综合征患儿血清中明显升高的TNF- α 及补体C₃、C₄水平,患儿治愈率明显提高,病死率降低^[1]。表明大黄能有效抑制炎症介质的扩增,发挥其生物学效应,减轻炎症反应的程度。

川芎具有活血化瘀的功效,其提取物川芎嗪能调节血栓素A₂(TXA₂) /前列环素(PGI₂)比值,改善肝脏微循环,抑制血小板聚集,增加肝小叶中心氧供,实验显示能不同程度的改善慢性肝炎及肝硬化患者的肝功能,同时可明显降低患者血清中炎症细胞因子TNF-

α 、白细胞介素-8(IL-8)以及过氧化脂质(LPO)、血清Ⅲ型前胶原(PC-Ⅲ)、透明质酸(HA)、升高超氧化物歧化酶(SOD),说明川芎嗪具有抑制炎症、清除自由基、抗脂质过氧化的作用,且能抑制肝纤维化^[2]。

长期反复发作的哮喘常伴有呼吸道慢性炎症,各种炎症细胞及细胞因子的作用是炎症发生发展的主要原因。哮喘发作期常表现为风寒外束、痰热内蕴之证,由麻黄、杏仁、法半夏、苏子、款冬花、黄芩、白果、桑白皮、甘草组方的定喘汤,具有宣肺降逆、祛痰平喘功效;临床应用对患者血清中显著增高的炎症细胞因子TNF- α 、IL-6水平有明显的降低作用,能有效促进病情向缓解期转化^[3]。

小柴胡汤由柴胡、黄芩、半夏、人参、炙甘草、生姜、大枣组成,具有和解表里、宣通内外、舒畅气机的功效,临床治疗慢性肝炎128例观察结果显示,总有效率为93%;治疗尿路感染25例,发热3天消退率为64%,膀胱刺激症状3天消退率为72%。实验证明小柴胡汤能抑制毛细血管通透性增加,保护微循环,抑制中性粒细胞趋化,稳定溶酶体膜,抑制水解酶的释放等^[4],因而具有明显的抗炎作用。

2 抑制超敏反应的发生

超敏反应性疾病是由抗原特异应答的效应性T细胞或B细胞激发的过高反应过程导致的疾病。抗体、补体、炎症细胞因子及效应性T细胞、单核/巨噬细胞、粒细胞、自然杀伤细胞(NK)等参与免疫病理过程的发生。过敏性哮喘是由变应原刺激IgE致敏的肥大细胞脱颗粒,释放组胺等物质引起的呼吸道过敏反应。辅助性T细胞2(CD₄⁺Th2)释放的IL-4等能促进B细胞中IgE的产生。此外,活化的T细胞及其分泌的细胞因子对肥大细胞、嗜酸性粒细胞等效应细胞的分化、成熟、聚集和介质释放也具有促进作用。由中药麻黄、细辛、苏子、杏仁、陈皮、半夏、黄芪、太子参、防风、地龙、蝉衣、浙贝母、五味子组成的平喘合剂具有益气化痰、平喘止咳功效,能有效治疗哮喘,实验显示平喘合剂能显著升高T细胞凋亡率^[5],通过促进T细胞凋亡抑制过高的免疫反应,可能是其治疗哮喘的机制之一。

由荆芥、防风、当归、生地、苦参、蝉蜕、胡麻仁、牛蒡子、知母、石膏、甘草、木通组成的消风散,具有疏风

清热、除湿止痒的功效,由疏风祛邪药配伍养血药,达到“治风先治血,血行风自灭”的效果,临床运用本方加减治疗荨麻疹、小儿痒疹、药疹、多形性日光疹、银屑病等均有良好效果,实验研究表明消风散能显著降低大鼠颅骨骨髓肥大细胞脱颗粒百分率,对小鼠溶血素的产生及 4-二硝基氯苯所致的小鼠迟发型超敏反应亦有明显抑制作用,说明消风散具有抗过敏及免疫抑制作用^[4]。

中药甘草具有补脾益气、和中缓急、润肺止咳、清热解毒、调和诸药的功效,其提取物甘草酸胺对过敏反应中的免疫亢进,如 IgE、IgA、IgM 等抗体的过多产生,免疫复合物的产生及致敏淋巴细胞产生细胞因子等,均有明显抑制作用。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^[6]。临床观察显示,甘草在治疗超敏反应性疾病、自身免疫病及炎症等方面均具有不同程度的疗效,其机制应与甘草成分的免疫抑制作用密切相关。

有报道辛温解表药麻黄可抑制免疫性疾病患者血清总补体溶血活性(CH_{50})及 C_3 等水平,患者临床症状有不同程度缓解,因而认为麻黄制剂可作为有效治疗手段用于哮喘、系统性红斑狼疮(SLE)、风湿和类风湿性关节炎(RA)等免疫性疾病的临床治疗^[7]。

3 对自身免疫性疾病的治疗

自身免疫性疾病是由于长期感染、物理、化学因素刺激等诱因,机体自身耐受机制被破坏,自身应答 T 细胞或 B 细胞被活化,因而对自身成分发生免疫应答而导致的疾病。如风湿与类风湿性关节炎(RA)发病的重要原因是机体免疫调节异常, Th1、Th2 细胞拮抗作用失调,患者体内 Th1 活性及 CD_8^+ T 水平降低^[8],而 Th2 功能相对过高,因而体液免疫功能亢进,导致自身抗类风湿因子(RF)产生异常增多。中医学认为其病机为风寒侵袭,郁而化热,以致寒热错杂,痰热互结,痹阻经络骨骼,病久肝肾亏虚,筋骨屈伸不利,脾胃虚弱,肌肉失养而枯萎瘦削。中药白术汤方中君药生白术具有补气健脾、燥湿利水之功,臣药为利水渗湿的茯苓及祛风通络止痛的防己,泽泻、薏苡仁、肉桂、萆薢为佐药,取其温阳、利湿、除痹之功,茜草、何首乌活血补血,升麻升散发表,牛膝强壮筋骨,引药下行,甘草调和诸药,全方有补有泻,攻补兼施,具有祛风除湿、活血通络、益气健脾、止痛的功效,临床治疗 RA,结果显示能显著提高患者血清 CD_8^+ T 的含量,显著降低血清中升高的 $\text{TNF-}\alpha$,降低血清 IgG、IgA、IgM 水平,降低 RF 阳性率^[9]。说明白术汤通过纠正机体免疫失调,抑制体液免疫功能的亢进,抑制免疫复合物的形成,从而

改善关节炎症,达到治疗 RA 的效应。

系统性红斑狼疮(SLE)发病机制也可能与 T 细胞功能调节异常有关。Th2 细胞效应过度,其促进 B 细胞增殖分化,产生抗体的细胞因子如 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等产生过多,患者体内出现多种自身抗体(如抗核抗体),它们与自身成分结合形成免疫复合物,沉积在血管基底膜,导致广泛的小血管炎症性损伤,表现为全身多器官病变。实验研究及临床实践证实中药能有效治疗 SLE,如具有清热解毒、活血化瘀功效的中药狼疮方(由白花蛇舌草、半枝莲、紫草、丹参、益母草等 7 味药组成),用于治疗狼疮样小鼠,实验结果表明,狼疮方具有免疫抑制剂作用,可抑制 T 细胞和 B 细胞活化,减少 Th2 细胞因子 IL-6 和 IL-10 的形成及自身抗体的产生,可有效治疗 SLE^[10]。

4 抑制排斥反应的发生

器官移植排斥反应是由移植器官的同种异型抗原所激发的免疫反应,细胞毒性 T 细胞(CTL)是主要效应细胞,IL-2 是 T 细胞的自分泌生长因子,另外单核/巨噬细胞、NK 细胞、补体及 IL-1、IL-8 等也参与效应机制,临床上提高移植存活率的主要方法是抑制患者的免疫反应。中药雷公藤具有免疫抑制活性的主要成分是甙类和二萜类、三萜类等。在抗移植排斥研究中,动物实验表明雷公藤可明显延长心脏移植、皮肤移植的存活时间,明显延迟骨髓移植后异种移植排斥反应的发生及降低移植排斥率。临床观察雷公藤总甙与环孢素 A 及强的松合用具有明显抑制肾移植排斥反应的作用,显示较好的近期疗效。雷公藤用于临床治疗 RA、SLE、超敏反应等也均有明显疗效。大量研究表明,雷公藤对免疫亢进的不同环节,如 T、B 淋巴细胞的活化增殖,血清 IL-2 水平,IL-2 受体的表达,CTL 的杀伤活性以及巨噬细胞、NK 细胞活性、抗体的产生等均具有抑制作用,并可诱导单个核细胞、抗原提呈细胞、肥大细胞等凋亡^[11,12],显示雷公藤在免疫性疾病治疗上具有广泛的应用价值。

另外,在免疫功能相对亢进的疾病治疗中,一些具有双向免疫调节作用的中药能全面调节机体免疫功能,如清风藤可改善 RA 患者的免疫功能,使 RA 患者低下的细胞免疫功能升高或恢复正常,亢进的体液免疫功能有不同程度的下降或恢复正常^[13]。而一些具有增强机体免疫功能的补益类中药,如白术、甘草等,通过合理组方,也可调整机体整体免疫水平,纠正免疫失调,从而抑制相对亢进的免疫功能,对久病体虚者起到补偏救弊,功补兼施之功效。

综上所述,具有免疫抑制作用的中药可用于临床

治疗炎症及免疫性疾病,其主要机制在于抑制病理性亢进的免疫环节,然而由于中药特殊而复杂的药效及机体复杂的免疫机理,中药对此类疾病治疗的机制还不能被全面、深入地了解,如何更充分利用中药这一自然资源,使之更广泛更有效地应用于自身免疫疾病、超敏反应、感染性疾病、器官移植等方面的治疗,尚需不断的科学研究去实现。随着科技的发展和人们对中药的日益重视,应用中药临床治疗免疫性疾病有着广阔的前景。

参 考 文 献

- 1 彭淑梅,王淑珍,赵建平. 大黄对全身炎症反应综合征患儿炎性因子及补体的影响及意义. 中国中西医结合杂志 2002 22(4):264—266.
Peng SM, Wang SZ, Zhao JP. Effect of rhubarb on inflammatory cytokines and complements in patients with systemic inflammation reaction syndrome and its significance. Chin J Integr Tradit West Med 2002 22(4):264—266.
- 2 卢艳如,褚燕君,车立芝. 川芎嗪对慢性肝病病人血清 TNF- α 、IL-8、PC-III、HA、SOD、LPO 的影响. 中国新药与临床杂志 2001 20(1):28—29.
Lu YR, Zhu YJ, Che LZ. Effect of Ligustrazine on serum TNF- α , IL-8, PC-III, HA, SOD, LPO in patients with chronic hepatitis. Chin J New Drugs Clin Res 2001 20(1):28—29.
- 3 简小云,黄兆祺,赖 昕,等. 定喘汤对哮喘发作患者 TNF- α 及 IL-6 的影响. 现代中西医结合杂志 2002 11(14):1307—1308.
Jian XY, Huang ZQ, Lai X, et al. Effect of Dingchuan Decoction on TNF- α and IL-6 of asthma patients at stage of attack. Modern J Integr Tradit Chin West Med 2002 11(14):1307—1308.
- 4 郭天玲,朱华德. 方剂学. 上海:上海中医药大学出版社,1996:85—125.
Guo TL, Zhu HD. Prescription. Shanghai: Publishing House of Shanghai University of TCM, 1996:85—125.
- 5 方向明,曹世宏. 平喘合剂对哮喘豚鼠 T 淋巴细胞凋亡的影响. 中国中医基础医学杂志 2003 3(3):24—26.
Fang XM, Cao SH. Effect of Pingchuan Heji on the apoptosis of T lymphocyte in guinea pigs with asthma. Chin J Basic TCM 2003 3(3):24—26.
- 6 李仪奎. 中药学. 上海:上海中医药大学出版社,1995:115.
Li YK. Chinese traditional medicine. Shanghai: Publishing

- House of Shanghai University of TCM, 1995:115.
- 7 夏永祥. 麻黄在治疗免疫性疾病中补体活性的变化. 临床检验杂志 1997 15(3):162—163.
Xia YX. Change of complement activation on treating immune disease by Ephedra. Chin J Clin Lab Sci 1997 15(3):162—163.
- 8 王兰君,王香玲,张玉刚,等. 类风湿性关节炎患者外周血淋巴细胞亚群的分析. 中国实验临床免疫学杂志 1992 4(1):29—30.
Wang LJ, Wang XL, Zhang YG, et al. Analysis of peripheral blood lymphocytes to rheumatoid arthritis. Chin J Experimental & Clin Immunol 1992 4(1):29—30.
- 9 石义刚,王效东,顾 卉,等. 白术汤对类风湿性关节炎患者免疫功能影响的临床研究. 中国中医骨伤科杂志 2002 10(1):24—27.
Shi YG, Wang XD, Gu H, et al. Clinical study on the effect of Baizhu Decoction of immune function in patients with rheumatoid arthritis. Chin J Tradit Med Traum & Orthop 2002 10(1):24—27.
- 10 梁 鸣,李幼姬,阳 晓,等. 中药狼疮方对狼疮样小鼠脾细胞体外分泌白细胞介素-6 和白细胞介素-10 的影响. 中国中西医结合杂志 2002 22(5):372—375.
Liang M, Li YJ, Yang X, et al. Effect of lupus recipe on IL-6 and IL-10 secretion of spleen cells in vitro in lupoid mice. Chin J Integr Tradit West Med 2002 22(5):372—375.
- 11 秦凤华,邢善田. 雷公藤抗移植排斥反应的研究. 见:周金黄主编. 中药免疫药理学. 北京:人民军医出版社,1994:194—205.
Qin FH, Xing ST. Study on graft rejection by Tripterygium. In: Zhou JH editor. Immunopharmacology of traditional Chinese medicine. Beijing: People's Military Surgeon Publishing House, 1994:194—205.
- 12 贺 洁,傅磊鑫,傅国宾. 雷公藤对人体细胞免疫调节的研究进展. 河南中医药学刊 2002 17(4):75—77.
He J, Fu LX, Fu GB. Advances in studies on adjusting cellular immunity by Tripterygium. Henan J Tradit Chin Med 2002 17(4):75—77.
- 13 金 岚,金若敏. 新编中药药理与临床应用. 上海:上海科学技术文献出版社,1995:3.
Jin L, Jin RM. Chinese traditional medicine pharmacology and clinical application. Shanghai: Shanghai Science and Technology Literature Publishing House, 1995:3.

(收稿 2004-01-14 修回 2004-03-28)