

# 中药免疫调节研究进展

山东省医学科学院基础研究所(济南 250001) 赵勇\* 张玲

**摘要** 近年来,中药免疫调节的研究取得了很大进展。中药对免疫细胞,细胞因子和神经-内分泌-免疫网络有不同程度的调节作用。中药是一类重要的生物反应调节剂。

近年来,人们对中药的结构和药效进行了深入的研究,发现许多活性多糖和皂甙,如枸杞多糖、黄芪多糖、人参皂甙等都具有免疫调节作用。在一定的剂量范围内,能增强机体的非特异性免疫功能,促进某些细胞因子的分泌,活化免疫细胞,增强机体的抗肿瘤能力等。

## 1 中药对单核巨噬细胞的调节

给小鼠隔日背部皮下注射1.5%的黄芪皂甙甲0.1ml/次,14d,用透射电镜观察巨噬细胞体积增大,细胞内的吞噬体、溶酶体、核糖体、粗面内质网、高尔基复合体、线粒体等均较对照组明显增多。用立体学计量法测定溶酶体数量密度和体积密度较对照组显著增加,提示黄芪皂甙甲有增强巨噬细胞酶蛋白合成系统功能和促进溶酶体生成的作用<sup>[1]</sup>。

黎雪如等<sup>[2]</sup>用YC花环和EA花环试验研究了枸杞多糖对小鼠腹腔巨噬细胞C<sub>3</sub>b和Fc受体的影响,发现枸杞多糖能增加YC花环和EA花环的形成率,提示枸杞多糖能增加巨噬细胞C<sub>3</sub>b和Fc受体的数量和活性,可减弱醋酸氢化可的松对巨噬细胞C<sub>3</sub>b和Fc受体抑制作用。

血小板活化因子(PAF)是一种重要的炎症介质,巨噬细胞是分泌PAF的主要细胞之一。方军等研究了商陆皂甙甲对大鼠腹腔巨噬细胞释放PAF的影响,结果表明:卡西霉素(A<sub>23187</sub>)刺激大鼠腹腔巨噬细胞释放PAF,用洗涤血小板聚集的方法测定,证明商陆皂甙甲在0.1~100μmol/L浓度范围内及所试的时间内,呈剂量及时间依赖性的抑制大鼠腹腔巨噬细胞释放PAF。提示:商陆皂甙甲可能是通过抑制体内PAF生成而起抗炎作用的<sup>[3]</sup>。

## 2 中药对NK细胞的调节

王洪斌等<sup>[4]</sup>用<sup>3</sup>H]TdR掺入法及<sup>3</sup>H]TdR标记的YAC-1细胞<sup>3</sup>H]TdR释放法检测淋巴细胞转化及NK细胞活性,发现商陆多糖I能促进ConA、LPS诱导的淋巴细胞转化,增强NK活性,促进NK细胞毒因子(NKCF)的产生,提示商陆多糖可增强小鼠免疫功能。

窦骏等<sup>[5]</sup>采用中性红和噻唑蓝比色法观察了不同剂量黄芪配伍的当归补血汤对小鼠脾细胞NK活性的影响。结果表明:在效靶比例为25:1, 50:1, 100:1的不同浓度中,唯有原剂量组能显著提高NK活性,其杀伤活性分别为33.12%, 36.40%, 34.10%。其它剂量组NK活性并未显著增加。提示:黄芪:当归为5:1的常规配方组免疫作用最为明显,说明复方中某一单味药的剂量增大,作用并非增强,中药的君臣佐使配方原则是有其内在的辩证规律。

骆丹等<sup>[6]</sup>采用<sup>125</sup>I]UdR释放试验,观察了雷公藤T<sub>4</sub>单体在体内外对小鼠脾细胞NK活性的影响。结果发现:T<sub>4</sub>单体并非完全表现抑制效应,而呈剂量依赖性的双向调节,即小剂量增强NK细胞的百分比,提高小鼠脾细胞群的溶解单位数,及相对细胞毒活性,而较大剂量则具有抑制作用,剂量越大,抑制越明显。

## 3 中药对T细胞的调节

枸杞子有滋肝补肾,益精明目和强身健体的作用。喻学忠等观察了枸杞水提液对人扁桃

\*Address: Zhao Yong, Institute of Basis, Shandong Provincial Academy of Medical Sciences, Jinan

体淋巴细胞功能影响的动态变化。结果表明：1:2<sup>6</sup>~1:2<sup>18</sup>稀释浓度的枸杞，对于培养3d以上的淋巴细胞有增加其活力的趋势；1:2<sup>0</sup>~1:2<sup>22</sup>的枸杞对静止淋巴细胞增殖无影响，表明枸杞不能诱导淋巴细胞进入增殖周期；1:2<sup>4</sup>~1:2<sup>10</sup>的枸杞对PHA活化的淋巴细胞有明显的促增殖作用，其中以1:2<sup>10</sup>浓度为最佳。另外，研究表明枸杞不影响淋巴细胞内Ca<sup>2+</sup>代谢，提示枸杞的免疫调节效应可能是通过其它信使途径实现的〔7〕。

王兴旺等〔8〕用体外诱导不同T调节细胞的实验模型和单克隆抗体检测技术，分析了白芍总甙的双向免疫调节作用与T调节细胞的关系。白芍总甙可以促进ConA时间依赖性地诱生L<sub>3</sub>T<sub>4</sub><sup>+</sup>细胞和Lyt-2<sup>+</sup>细胞，并分别拮抗环磷酰胺抑制T<sub>H</sub>细胞和左旋咪唑抑制T<sub>H</sub>细胞诱生的作用，提示白芍总甙促进不同T淋巴细胞亚群诱生有明显的机能依赖性特征。

鹿茸多糖是鹿茸的有效成分。唐巍然等研究发现，鹿茸多糖能提高免疫低下小鼠的T细胞总数及T<sub>H</sub>、T<sub>H</sub>细胞百分率和T<sub>H</sub>/T<sub>H</sub>比值，能协同亚适量ConA促进小鼠淋巴细胞的增殖，还能增强LAK细胞活性等〔9〕。

香菇多糖能促进多种未成熟的前T细胞成熟及向成熟T细胞分化，在体内、外均可明显提高细胞毒性T细胞(CTL)的活性，而且有效地提高辅助性T细胞(T<sub>H</sub>)的活性〔10〕。

朱立平等〔11〕用0.15μg/ml PHA诱导T细胞活化作模型，发现雷公藤总甙(T<sub>II</sub>) (μg/ml)能抑制T细胞从G<sub>0</sub>相进入G<sub>1a</sub>相和从G<sub>1a</sub>相进入G<sub>1b</sub>相，并抑制活化抗原T<sub>4</sub>、I<sub>a</sub>、T<sub>4</sub>和4F<sub>2</sub>的表达。T<sub>4</sub>是从T<sub>II</sub>中分离提纯的单体成分，范勇毅等〔12〕以正常人外周血为实验材料，通过体外给药试验，观察了不同浓度的T<sub>4</sub>和T<sub>II</sub>对T细胞功能的影响，发现T<sub>4</sub>和T<sub>II</sub>对T细胞的增殖都具有双向调节作用。在较高浓度时，抑制细胞增殖；而当药物浓度较低时，则又促进增殖。上述研究结果，为重新评价雷公藤的药用价值提供了实验依据。

#### 4 中药对B细胞的调节

灵芝是传统中药中的珍品，有“扶正固本”的作用，灵芝多糖是其重要有效成分之一。夏冬等研究发现：灵芝多糖可显著增强羊红细胞(SRBC)致敏的小鼠空斑形成细胞(PFC)反应；与3月龄小鼠相比，14月龄小鼠的PFC反应降低58.1%；灵芝多糖BN<sub>3</sub>A、BN<sub>3</sub>B、BN<sub>3</sub>C(5mg/kg，腹腔注射，3d)均可使降低的PFC反应明显恢复。显示灵芝多糖可增强体液免疫反应〔13〕。

淫羊藿为常用的补肾助阳中药，王天然等通过动物实验研究了淫羊藿甙促进抗体生成的作用。结果表明：淫羊藿甙15mg/kg以上剂量连续皮下给药，可提高SRBC免疫小鼠血清溶血素抗体水平，对照组小鼠脾脏抗体生成水平为0.234±0.053。淫羊藿甙20mg/kg·d，可使脾脏抗体生成水平提高到0.479±0.084(P<0.001)；还可增加抗体生成细胞数，及对环磷酰胺抑制抗体生成的作用〔14〕。

雷公藤红素是从雷公藤醋酸乙酯提取物中分离得到的单体成分，对细胞免疫和体液免疫均有明显的抑制作用。张罗修等报道雷公藤红素在体内、外均明显抑制小鼠脾细胞溶血空斑细胞形成，此作用与剂量呈依赖关系〔15〕。

#### 5 中药对细胞因子水平的调节

细胞因子是一类由免疫细胞(淋巴细胞、单核巨噬细胞)和相关细胞(成纤维细胞、内皮细胞、基质细胞等)产生的，具有调节细胞功能的高活性，低分子量蛋白多肽。近年来，研究发现，许多中药可促进细胞因子的产生，调节机体的免疫功能，维持机体的生理平衡。

5.1 中药促进干扰素的产生：肖尚喜等〔16〕研究了白芍总甙促干扰素诱生及抗病毒作

用, 结果表明: 白芍总甙10mg/L在试管内无直接诱生IFN的作用, 可促进鸡新城疫I系弱毒冻干疫苗诱生IFN- $\alpha$ , 可促进ConA诱生IFN- $\gamma$ ; 当ConA为亚适剂量时, 最适浓度为1~10mg/L, 皆可提高IFN效价1~2倍。

常雅萍等<sup>[17]</sup>研究了甘草多糖(GPS)、西洋参茎叶总皂甙(PNS)、人参皂甙(GS)、人参二醇组皂甙(PDGS)、人参三醇组皂甙(PTGS)及树舌多糖(GAPS)的作用特点。发现一定浓度的GPS、PNS、GS、PDGS、PTGS及GAPS可协同PHA或NDV诱生人全血细胞, 单个核细胞及扁桃体细胞IFN- $\alpha$ 与IFN- $\gamma$ , 其中PNS促NDV诱生人全血细胞IFN- $\alpha$ 可较NDV单独诱生高16.5倍; GPS促PHA诱生人全血细胞IFN- $\gamma$ 较PHA单独诱生高13倍, 在上述药物促诱生人全血及单个核细胞干扰素的研究中发现, 在有明显作用的相对应剂量中, 全血细胞干扰素效价普遍高于单个核细胞, 并认为: 中药在干扰素的产生中, 多为促诱生或协同作用。

5.2 中药对白细胞介素的调节: 白细胞介素(IL)是一类重要的细胞因子, 许多中药可以调节白细胞介素的产生。田志刚等观察了人淋巴结细胞在PHA、TPA和人参三醇型皂甙(PTGS)刺激下, 细胞因子的诱生情况。结果表明, PTGS通过促进PHA活化淋巴结细胞的蛋白质合成, 而促进IL-1, IL-2, IL-3等细胞因子的产生; 进一步研究表明: PTS还可以促进IL-1 mRNA、IL-2 mRNA和IL-3 mRNA的转录<sup>[18]</sup>。

黄芪及其多糖对正常小鼠和大黄脾虚模型小鼠体内外IL-2产生的影响。大黄脾虚模型小鼠IL-2活性比正常小鼠明显降低; 25%~200%黄芪水煎剂以及50~200mg/ml黄芪多糖均能使大黄脾虚模型小鼠低下的IL-2活性提高, 但对正常小鼠则无影响。提示IL-2产生增加可能是黄芪“扶正”的重要机制之一<sup>[19]</sup>。

老年小鼠脾细胞中DNA多聚酶 $\alpha$ 的活性, 及自发分泌IL-2的能力远较年轻小鼠低, 应用灵芝多糖后, 可明显增强老年小鼠脾细胞内DNA多聚酶 $\alpha$ 的活性, IL-2水平也可恢复<sup>[20]</sup>。

雷公藤红素0.1~1.0 $\mu$ g/ml在试管内能降低LPS诱导的小鼠腹腔巨噬细胞内外IL-1活性, 也能抑制小鼠脾细胞产生IL-2, 动态观察表明: 雷公藤红素经预处理8h和3h后已能分别抑制IL-1和IL-2的产生<sup>[21]</sup>。

5.3 中药促进肿瘤坏死因子的产生: 肿瘤坏死因子(TNF)是一种多功能的细胞因子, 主要由巨噬细胞和活化的T细胞产生。对某些肿瘤细胞具有细胞毒性和生长抑制作用。张俊平等<sup>[22]</sup>报道, 小鼠间隔4d, 腹腔注射商陆多糖I 80~160mg/kg 2次, 可使腹腔M $\phi$ 对S<sub>180</sub>和L<sub>929</sub>细胞的免疫毒性作用增强, 使LPS辅助诱生TNF和IL-1平行增加, 诱生TNF达高峰时间是2次腹腔注射后第8天, 与已知启动剂BCG相比, 诱生TNF无差别, 诱生IL-1则比BCG高。提示: 商陆多糖I增强M $\phi$ 细胞毒作用与其诱生TNF和IL-1密切相关。

牛膝多糖(ABP)可以诱导小鼠腹腔M $\phi$ 合成及分泌TNF- $\alpha$ , ABP 200 $\mu$ g/ml刺激产生TNF- $\alpha$ 达高峰的时间是作用后2~6h, ABP 100mg/kg腹腔注射可促进TNF- $\alpha$ 生成, 作用强度与BCG相当<sup>[23]</sup>。

## 6 中药对神经-内分泌-免疫网络的调节

免疫系统在发挥功能的同时, 也受到其它系统的调节, 其中最重要的是神经系统和内分泌系统, 它们相互作用, 构成了一个复杂的神经-内分泌-免疫网络。许多中药对该网络有调节作用。莫启忠等用HPLCECD测定了被SRBC免疫后大鼠脑和脾脏组织中去甲肾上腺素

(NE)和肾上腺素(E)等神经递质含量的影响,观察到被SRBC免疫后的大鼠脑和脾组织中的神经递质含量大多明显降低,甚至检测不到。采用补肾中药后对正常大鼠脑和脾脏中神经递质均有明显促进作用,对免疫后的大鼠脑和脾脏中的神经递质含量,大都有改善作用,使降低了的神经递质含量几乎恢复正常[24]。

枸杞多糖和绞股蓝总皂甙在常用剂量范围内,均可明显增强脾重指数,脾淋巴细胞增殖反应;二味中药的活性成分均可使脾NE含量降低,达到正常值的40%~70%之间,可使下丘脑NE水平明显下降[25]。

吴瑞琼等[26]探讨了人参皂甙通过神经内分泌间接介导的免疫增强作用。研究发现:将微量人参皂甙经导管直接导入双侧海马( $5 \times 10^{-8}$ kg/侧)连续给药4d后,能明显增强脾脏T淋巴细胞ConA增殖反应,增强IL-2的产生,促进IL-2受体的表达;提高SAC菌诱导的脾脏B淋巴细胞增殖反应,增强脾脏NK细胞活性。提示人参皂甙可能通过海马介导脾脏的免疫功能增强效应。

中药的免疫调节是多方面的。中药的调节在于“扶正固本”,都是通过增强或调节机体的功能如免疫功能、减轻致病因素对机体的损伤,从而提高机体的抗病能力,达到防病治病的目的。

中药的免疫调节机理是复杂的,许多问题还不清楚。今后,应该利用先进的分子生物学技术和理论,结合中医药的特点,深入研究中医药,揭示其作用规律,促进中医药的发展。

致谢: 本文承催正言审阅

#### 参 考 文 献

- 1 陈永仲,等.南京医学院学报,1987,7(1):9
- 2 黎雪如,等.中国实验临床免疫学杂志,1990,2(5):28
- 3 方军,等.药学报,1991,26(10):721
- 4 Wang H B, et al. Acta Pharmacologica Sinica, 1993, 14(3): 243
- 5 窦骏,等.中国免疫学杂志,1993,9(4):245
- 6 骆丹,等.中国医学科学院学报,1990,12(12):115
- 7 喻学忠,等.中国免疫学会第二届全国学术大会论文汇编.北京:中国免疫学会,1993.131
- 8 王兴旺,等.中国药理学通报,1992,8(5):340
- 9 唐巍然,等.中国免疫学会第二届全国学术大会论文汇编.北京:中国免疫学会,1993.135
- 10 千原吴郎.国外医学-中医中药分册,1989,11(5):16
- 11 朱立平,等.中国免疫学杂志,1992,8(5):276
- 12 范勇颀,等.中国实验临床免疫学杂志,1991,3(2):9
- 13 Xia D, et al. J Beijing Med Univ 1989, 21(6): 533
- 14 王天然,等.药学报,1987,22(9):533
- 15 张罗修,等.药学报,1990,26(8):573
- 16 肖尚善,等.中国药理学通报,1993,9(1):58
- 17 常雅萍,等.中国实验临床免疫学杂志,1992,4(6):37
- 18 田志刚,等.中国药理学通报,1990,6(1):37
- 19 金虹,等.中国免疫学杂志,1989,5(4):308
- 20 Lei L S, et al. Acta Pharmaceutica Sinica, 1993, 28(8): 577
- 21 徐维新,等.药学报,1991,26(9):641
- 22 张俊平,等.中国药理学报,1990,11(4):375
- 23 Xfaug D B, et aj. Acta Pharmacologica Sfuca, 1993, 14(4): 332
- 14 莫启忠,等.中国免疫学会第二届全国学术大会论文汇编.北京:中国免疫学会,1993.139
- 25 周金黄,等主编.免疫药理学进展基础与临床.北京:中国科学技术出版社,1993.11
- 26 吴瑞琼,等.中国药理学通报,1992,8(3):214

(1993-122-收稿)