

## 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展

张明发, 沈雅琴

上海美优制药有限公司, 上海 201204

**摘要:** 苦参碱类生物碱具有广泛的生物活性, 如保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇痛等中枢神经药理作用, 也具有抗肿瘤、免疫调节、抗菌、抗病毒、抗炎等药理作用。苦参碱类生物碱对机体免疫功能具有双向调节作用, 在高剂量时表现为免疫抑制作用, 在低剂量时表现为免疫促进作用。综述氧化苦参碱、苦参碱、槐定碱和槐果碱的免疫促进作用, 为进一步开发研究和临床应用提供参考。

**关键词:** 苦参碱类生物碱; 氧化苦参碱; 苦参碱; 槐定碱; 槐果碱; 免疫促进作用

**中图分类号:** R285.6      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1674-6376 (2019) 03-0579-07

**DOI:** 10.7501/j.issn.1674-6376.2019.03.039

## Research advances on immunostimulation of matrine-type alkaloids

ZHANG Mingfa, SHEN Yaqin

Shanghai Meiyou Pharmaceutical Co. Ltd., Shanghai 201204, China

**Abstract:** Matrine-type alkaloids have a widespread bioactivities, including protection of heart, liver, lung, kidney, brain and blood vessel, and the effects of positive inotropism, negative chronotropism and antiarrhythmia on heart, and promoting leukocytes, antiasthma, antiulcer, anti-fibrogenesis in liver, and central suppression of sedation, hypnogenesis, analgesia, and antitumor, immunoregulation, anti-bacteria, anti-virus and anti-inflammation effect. Matrine-type alkaloids have two-way immunoregulation. Matrine-type alkaloids show immunosuppressant effects in high dosage, and immunostimulant effects in low dosage. The literatures on immunostimulation of oxymatrine, matrine, sophoridine, sophocarpine have been reviewed for the development research and clinical use.

**Key words:** matrine-type alkaloids; oxymatrine; matrine; sophoridine; sophocarpine; immunostimulation

在植物界中, 苦参碱类生物碱(matrine-type alkaloids)主要存在于豆科的槐属、野决明属、山豆根属以及小檗科的牡丹草属植物之中。其中研究比较多的植物是槐属中的苦参 *Sophor flavescens*、越南槐 *S. tonkinensis* (山豆根常为其地方名)、苦豆子 *S. alopecuroides* 和白刺花 *S. viciifolia*。从植物中提取得到的苦参碱类生物碱至少超过 30 种。其中生物活性研究比较多的有苦参碱(matrine)、氧化苦参碱(oxymatrine)、槐果碱(sophocarpine)、氧化槐果碱(oxysophocarpine)、槐定碱(sophoridine)、氧化槐定碱(oxysophoridine)、槐胺碱(sophoramine)。它们的生物活性广泛, 如抗菌、抗病毒、抗炎、免疫调节、抗肿瘤、保护心、肝、肺、肾、脑、血管作用, 对心脏有正性肌力、负性频率、抗心律失常作用, 还有升高白细胞, 平喘, 抗溃疡, 抗肝纤维化以及镇静、催眠、镇

痛等中枢神经药理作用<sup>[1-14]</sup>。苦参碱类生物碱在中毒剂量时常常伤害肝、肾、肺和脑, 其中神经毒作用尤为突出, 可使动物表现出不安、躁动、痉挛性抽搐等兴奋症状, 最后因呼吸困难而死。在苦参碱类生物碱中槐定碱是目前已知的中枢神经毒性最强者<sup>[8]</sup>。苦参碱类生物碱都具有抗炎和免疫抑制作用<sup>[9-12]</sup>, 其实苦参碱类生物碱是免疫双向调节剂。本文综述氧化苦参碱、苦参碱、槐定碱、槐果碱的免疫促进作用, 供进一步开发研究和临床应用时参考。

### 1 氧化苦参碱

动物和临床研究显示氧化苦参碱可以升高白细胞和提高吞噬功能, 提高淋巴细胞的免疫功能。

#### 1.1 升高白细胞和提高吞噬功能

酒泉钢铁公司职工医院等<sup>[15]</sup>报道连续 7 d 给正常家兔 im 氧化苦参碱 100 mg/kg, 自给药后第 1 天

收稿日期: 2018-11-29

第一作者: 张明发(1946—), 研究员, 研究方向为中药药理。Tel: 13816371915 E-mail: 13816371915@139.com

就显著升高兔白细胞数,至20 d恢复正常水平;给X线照射致白细胞减少家兔im氧化苦参碱100 mg/kg,治疗19 d,结果白细胞计数高于模型对照组;在家兔经 $^{60}\text{Co}$   $\gamma$ 照射前3 d和后7 d,im氧化苦参碱100 mg/kg进行防治,也能对抗 $^{60}\text{Co}$ 引起白细胞减少。在临床上给16例放化疗肿瘤患者预先im氧化苦参碱200~400 mg/kg,防止白细胞计数降至4 000/mm<sup>3</sup>以下的有效率为75%(12/16);此治疗方案对25例白细胞计数低于4 000/mm<sup>3</sup>的放化疗肿瘤患者的升白细胞有效率为72%(18/25),白细胞数平均升高68.1%;对27例白细胞计数低于4 000/mm<sup>3</sup>的非肿瘤患者的升白细胞有效率为66.7%(18/27),白细胞数平均升高54.8%,一般都在用药1~2周内出现有临床意义的升高<sup>[16]</sup>。骆传环等<sup>[17]</sup>报道在 $^{60}\text{Co}$ 照射前2 h,给小鼠ig氧化苦参碱2 mg/只能对抗 $^{60}\text{Co}$ 照射引起的外周血白细胞数下降和骨髓DNA含量下降。

袁霖等<sup>[18]</sup>报道连续7 d给小鼠ig氧化苦参碱100 mg/kg对正常小鼠血白细胞总数以及对ip 80 mg/kg环磷酰胺所致的白细胞减少均无明显影响,但氧化苦参碱与低剂量30 mg/kg环磷酰胺合用抑制移植艾氏肉瘤质量增长的作用,与高剂量60 mg/kg环磷酰胺相当,而白细胞减少的程度显著改善。

周维仁等<sup>[19]</sup>报道用含2.5、5、10、20、40 mg/100 g氧化苦参碱饲料喂养异育银鲫30 d,均能提高血液中非特异性免疫因子白细胞数、溶菌酶、超氧化物歧化酶、碱性磷酸酶活性,其中以含10 mg/100 g的饲料组提高作用最佳,其次为20 mg/100g饲料组。在喂饲含10和20 mg/100 g氧化苦参碱饲料10 d后给异育银鲫注射感染嗜水气单胞菌,都能显著减少鱼的7 d死亡率,由对照组的73.33%分别降为15.00%和18.33%,免疫保护率分别为79.38%和74.38%,表明氧化苦参碱对正常动物能提高包括白细胞数在内的非特异性免疫因子作用。

梁冰等<sup>[20]</sup>报道给小鼠ig氧化苦参碱100 mg/kg能对抗环磷酰胺引起白细胞数减少。曲震理<sup>[21]</sup>报道氧化苦参碱不仅能对抗环磷酰胺引起大鼠白细胞和血小板计数减少,而且能对抗环磷酰胺引起大鼠骨髓有核细胞计数减少,提示氧化苦参碱能改善环磷酰胺大鼠骨髓的造血功能。郝彩芹等<sup>[22]</sup>报道给小鼠sc氧化苦参碱82.5、165、247.5、330、495、660 mg/kg,在82.5~247.5 mg/kg剂量相关地促进小鼠骨髓粒单祖细胞增殖,剂量大于495 mg/kg反而剂量相关地抑制增殖,即对骨髓粒系造血功能具有双

向调节作用。

温先敏等<sup>[23]</sup>报道给小鼠每天上午ip氧化苦参碱18.8、37.5、75 mg/kg,下午ip环磷酰胺,共5 d,能增强网状内皮系统的吞噬功能,抑制T淋巴细胞酯酶染色率,但无量效关系,对血清溶血素抗体含量无明显影响。而路岐祥等<sup>[24]</sup>报道给小鼠ip氧化苦参碱150 mg/kg连续3 d不影响巨噬细胞的吞噬功能和血清溶菌酶活性。已有相当多的文献报道氧化苦参碱抑制巨噬细胞的吞噬功能以及致炎功能<sup>[10]</sup>。

张维等<sup>[25]</sup>报道氧化苦参碱在1~5 g/L范围内,浓度相关地抑制小鼠骨髓树突状细胞增殖,在不抑制增殖浓度(500 mg/L)时促进小鼠树突状细胞表达表面分子CD4以及树突状细胞诱导T淋巴细胞增殖和分泌干扰素(IFN)- $\gamma$ ,由于氧化苦参碱对已经培养4 d的树突状细胞无上述作用,提示氧化苦参碱对树突状细胞在体外成熟及其功能有促进作用。张静等<sup>[26]</sup>报道给30例慢性乙肝病毒携带者外周血单核细胞在诱导培养树突状细胞过程中加入1  $\mu\text{mol/L}$ 氧化苦参碱,与另外30例不加氧化苦参碱的对照组比较,可以显著增加成熟树突状细胞数以及共刺激分子CD1a、CD80、CD86表达,并促进自体淋巴细胞产生白介素(IL)-2和IFN- $\gamma$ ,但不影响IL-4和IL-10产生。说明氧化苦参碱可增多和增强病毒携带者外周血树突状细胞的数量和活性,增强自体淋巴细胞Th1型细胞因子表达,不影响Th2型细胞因子表达。提示氧化苦参碱有望打破机体免疫耐受,清除免疫耐受期的病毒。

## 1.2 提高淋巴细胞的免疫功能

徐光伟等<sup>[27]</sup>报道在接种肝癌H22细胞次日,给小鼠ip氧化苦参碱4 mg/只,连续给药7 d,停药后5、10、15 d的瘤质量抑制率分别为30%、40%、45%,瘤质量抑制率随着停药时间的延长而提高,与此相一致的是荷瘤小鼠的自然杀伤细胞活性、脾脏和胸腺中有核细胞、 $^3\text{H-TdR}$ 掺入率、IL-2分泌也随着停药时间延长而提高,提示氧化苦参碱能激活荷瘤小鼠的免疫细胞及其功能。

王会贤等<sup>[28]</sup>报道氧化苦参碱对低反应性人扁桃体淋巴细胞增殖呈现双向作用:质量浓度在3.9~15.6 mg/L时剂量相关地促进植物血凝素诱导增殖,以后随着浓度(31.3~1 000 mg/L)增加而下降,甚至抑制增殖;在3.9~31.3 mg/L时剂量相关地促进金葡菌A蛋白菌体诱导低反应性人扁桃体淋巴细胞增殖,在62.5~1 000 mg/L时增殖促进作用随着浓

度增加而下降;氧化苦参碱在3.9~1 000 mg/L剂量相关地抑制脂多糖或刀豆蛋白A诱导小鼠脾细胞增殖,也剂量相关地抑制植物血凝素或金葡菌A蛋白菌体诱导高反应性人扁桃体淋巴细胞增殖,总之氧化苦参碱在较高浓度时对人和小鼠的B和T淋巴细胞增殖呈现抑制作用,并且不受巨噬细胞存在与否的影响。伍斌等<sup>[29]</sup>也报道氧化苦参碱对刀豆蛋白A诱导小鼠淋巴结T细胞增殖呈双向作用,即在2、4、8、16 mg/L促进增殖,但无量效关系;在31、125、500 mg/L时对增殖呈浓度相关的抑制作用。给二硝基氟苯致变应性接触性皮炎小鼠ip氧化苦参碱12.5、25、50、100 mg/kg连续28 d,剂量相关地提高模型小鼠外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞数量,12.5 mg/kg组使模型小鼠胸腺和脾脏质量增加,而50、100 mg/kg组使胸腺质量降低<sup>[29-30]</sup>。ig氧化苦参碱11.7、23.4 mg/kg也能提高模型小鼠CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞在脾脏的表达<sup>[30]</sup>。

王进等<sup>[31]</sup>报道给正常小鼠ip氧化苦参碱18.75、37.5、75 mg/kg呈剂量相关地促进溶血素抗体形成,抑制T淋巴细胞酯酶染色率,提示氧化苦参碱对体液免疫功能呈增强作用。邢玉娟等<sup>[32]</sup>报道在新城疫病毒感染前3 d或感染同时给蛋鸡ig氧化苦参碱1 mg/只,3次/d共4 d,或在感染病毒后开始发病时治疗性ig氧化苦参碱0.5、1、2 mg/只,3种不同给药方式都能提高蛋鸡血清新城疫抗体效价,并降低蛋鸡死亡率,死亡率由对照组的86.67%分别降为13.33%、46.47%、66.67%、66.67%和60%,其中预防性给药效果最佳,与新城疫IV系疫苗对照组相当,说明氧化苦参碱可通过提高体液免疫,对抗新城疫病毒致病。

体外实验发现氧化苦参碱浓度在10、20、40、80  $\mu\text{mol/L}$ 时通过上调甲型流感病毒感染的HeLa细胞的固有免疫系统中的IFN- $\beta$ 1、IL-29(系III型干扰素)、干扰素调节基因-3、干扰素刺激基因-15表达,抑制HeLa细胞中的病毒增殖,提高HeLa细胞的存活率<sup>[33]</sup>。

顾锡炳等<sup>[34]</sup>报道30例慢性乙型肝炎患者在用水飞蓟宾葡甲胺片治疗基础上加用氧化苦参碱600 mg静滴1个月后,改口服氧化苦参碱200 mg,3次/d,疗程2个月,与31例单用水飞蓟宾葡甲胺片3个月的对照组比较,加用氧化苦参碱治疗3个月后CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>细胞、辅助性T细胞-1、细胞毒性T细胞及自然杀伤细胞水平均较治疗前和对照组治疗后显著升高,HBV-DNA、HBeAg转阴率也显著高于对

照组,提示氧化苦参碱提高患者的细胞免疫功能也是氧化苦参碱清除和抑制患者体内乙肝病毒的机制之一。曹文智等<sup>[35]</sup>采用氧化苦参碱联合拉米夫定治疗60例慢性乙型肝炎患者,也观察到氧化苦参碱进一步提高拉米夫定的HBV-DNA、HBeAg转阴率及CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>及补体C3、C4水平,降低CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>调节性T细胞叉头状螺旋转录因子(POX3)、CD8<sup>+</sup>、IgA、IgG、IgM水平,也提示氧化苦参碱能改善患者的免疫功能紊乱,有效抑制病毒复制。

## 2 苦参碱

动物和人体研究显示苦参碱有升白细胞和提高吞噬功能、提高淋巴细胞的免疫功能的作用。

### 2.1 升白细胞和提高吞噬功能

鲍淑娟等<sup>[36]</sup>报道给大鼠iv苦参碱40 mg/kg共7 d,血白细胞均数由对照组的22 362/mm<sup>3</sup>升高至35 250/mm<sup>3</sup>,其中嗜中性粒细胞数量与给药前相比平均升高50%;连续7 d给大鼠im苦参碱40 mg/kg后血液中白细胞吞噬金葡菌的吞噬百分率和吞噬指数分别升高至(35.0 $\pm$ 6.7)%和3.33 $\pm$ 0.62,显著高于对照组的(24.0 $\pm$ 8.0)%和2.57 $\pm$ 0.72;给小鼠sc苦参碱40 mg/kg仅1次,腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的吞噬百分率和吞噬指数分别提高至(56.6 $\pm$ 9.8)%和1.12 $\pm$ 0.17,显著高于对照组的(42.0 $\pm$ 6.1)%和0.75 $\pm$ 0.16。

山西省阳城县肿瘤医院<sup>[37]</sup>报道19例进行化疗的恶性肿瘤患者加用抑癥碱(系苦参碱和氧化苦参碱混合液)im 40~80 mg 2次/d,或隔天1次静滴240~400 mg,治疗后患者白细胞数比治疗前平均增加5.79%,而19例单纯化疗对照组患者白细胞数平均下降36.3%,说明苦参碱氧化苦参碱混合液对肿瘤患者化疗引起的白细胞减少有明显的对抗作用。李红波等<sup>[38]</sup>报道了36例受<sup>192</sup>Ir低剂量反复迁移性外照射出现外周血淋巴细胞染色体畸变率升高、骨髓象主要呈增生性骨髓象患者,其中18例静滴苦参碱80 mg/d,另外18例静滴安慰剂,疗程均为3~6个月,并随访5年。与20例正常对照组比较,2组患者在治疗前骨髓细胞形态异常、有核细胞凋亡率显著低下,经安慰剂治疗后骨髓有核细胞凋亡率持续走低,而经苦参碱治疗后凋亡率于用药3个月显著升高,并显著超过正常对照组,随后随着时间迁移逐渐降低,至随访3年时降至正常对照组水平,并维持在正常水平,而且骨髓细胞形态得到改善。5年随访外周血淋巴细胞染色体“双+环”畸变率和

无着丝粒畸变率均降至正常水平,临床也无肿瘤发生,显示出苦参碱有抗辐射,改善骨髓造血功能之作用。

何於娟等<sup>[39]</sup>用0.2 g/L苦参碱作用于髓系K562细胞6 d,发现能上调K562细胞表面分化抗原CD33、CD15、CD27、CD14表达,不影响CD20表达,由于CD14表达于红系细胞表面、CD15表达于粒系细胞表面、CD27表达于T淋巴细胞表面、CD20表达于B淋巴细胞表面,因此苦参碱能诱导骨髓造血细胞向髓系、红系、粒系及T淋巴系方向分化,从而提高免疫细胞的生成数量。

## 2.2 提高淋巴细胞的免疫功能

王晓燕等<sup>[40]</sup>报道给小鼠ip苦参碱40 mg/kg共14 d,并不影响小鼠的胸腺、脾脏、肝脏指数,病理组织学光镜检查苦参碱对小鼠胸腺、脾脏没有明显的萎缩和破坏,肝脏组织也无明显病理改变。苦参碱剂量在20 mg/kg时可以对抗5-氟尿嘧啶对脾脏的免疫抑制,使脾脏指数增加。给环磷酰胺建立免疫低下小鼠连续ip苦参碱3.75、7.5、15 mg/kg可以剂量相关地抑制T淋巴细胞酯酶染色率,增强网状内皮系统的吞噬功能,对免疫低下小鼠的二硝基氯苯致迟发型皮肤过敏反应和血清溶血素抗体无明显影响,提示苦参碱对免疫低下小鼠的细胞免疫有明显抑制作用,并能增强其非特异性免疫<sup>[41]</sup>。王进等<sup>[31]</sup>报道给正常小鼠ip苦参碱3.75、7.5、15 mg/kg共5 d,可以剂量相关地抑制T淋巴细胞酯酶染色率,促进溶血素抗体形成,对体液免疫功能呈增强作用。

李航森等<sup>[42]</sup>报道给小鼠接种肉瘤S180细胞、艾氏腹水癌细胞或肝癌H22细胞后次日,连续16 d隔天1次ip苦参碱50 mg或苦参碱脂质体50 mg,均能显著抑制瘤质量增长,提高荷瘤小鼠的胸腺和脾脏质量以及血淋巴细胞因iv植物血凝素刺激的转化率。毛慧生等<sup>[43]</sup>采用荷乳腺癌MA737细胞小鼠进行实验,苦参碱在抑制肿瘤生长的同时也提高荷瘤小鼠的胸腺和脾脏质量,提高荷瘤小鼠外周血辅助性T细胞/抑制性T细胞的比值。

王中林等<sup>[44]</sup>报道采用离体实验发现苦参碱在无诱导剂存在时对人T淋巴细胞增殖呈双向作用:在0.1、0.5 g/L时促进增殖并促进IFN- $\gamma$ 和IL-2分泌,在1、2、3 g/L时产生浓度相关的抑制作用,但1 g/L苦参碱组仅抑制IFN- $\gamma$ 分泌,不影响IL-2分泌。郭向华等<sup>[45]</sup>和王培媛等<sup>[46]</sup>报道给慢性铜绿假单胞菌肺感染大鼠连续14 d,ip苦参碱100 mg/kg或50 mg/kg,在减轻病原菌对肺组织损伤同时诱导模型

大鼠机体中Th2型细胞向Th1型细胞分化,促进IFN- $\gamma$ 合成,抑制IL-4合成。

林成辉等<sup>[47]</sup>报道40例恶性胸腔积液患者胸腔注入苦参碱150 mg和顺铂,与仅仅胸腔注入顺铂对照组比较,在显著降低患者血清癌胚抗原的同时,还显著升高外周血中T细胞亚群(CD3、CD4、CD8、CD4/CD8)和血清免疫球蛋白(IgG、IgA、IgM)水平,提高肿瘤患者的免疫功能,增加疗效。龙潺等<sup>[48]</sup>报道38例原发性血小板减少症患者在口服泼尼松片治疗基础上加用苦参碱(静滴150 mg/d),疗程2周,与单用泼尼松对照组比,不仅使泼尼松的临床显效率以及血小板计数进一步提高,而且使患者血液中CD3、CD4、CD4/CD8进一步提高,CD8进一步下降。

## 3 槐定碱

槐定碱即5 $\beta$ -苦参碱,系苦参碱的差向异构体。宁夏医科大学的周娅研究团队<sup>[49-52]</sup>报道给正常小鼠连续2周ip槐定碱15、25 mg/kg,不影响体质量增长,但ip后0.5 h小鼠活动减少,随后兴奋不安,0.5 h内恢复正常,也不影响小鼠的胸腺指数和脾脏指数以及胸腺、脾脏、肝脏、肾脏组织结构,但可以拮抗5-氟尿嘧啶降低脾脏指数和抑制体质量增长的作用。给正常小鼠ig槐定碱25、50 mg/kg连续6 d也不影响胸腺组织学形态,其中50 mg/kg剂量组显著增大脾脏组织的脾小体融合、增多被膜下弥散淋巴细胞中巨噬细胞与多核巨细胞数,表明槐定碱可能通过促进脾淋巴细胞增殖以及脾内巨噬细胞的数量与功能来提高机体免疫水平:给正常小鼠连续5 d,ig槐定碱12.5、25、50 mg/kg,其中12.5和25 mg/kg剂量组显著增强腹腔巨噬细胞的吞噬功能和吞噬指数,并能对抗环磷酰胺引起的抗绵羊红细胞抗体水平下降,但对正常小鼠的和环磷酰胺抑制小鼠的免疫器官、迟发超敏反应、血清溶菌酶含量均无明显影响。给小鼠ig槐定碱25 mg/kg,能提高小鼠红细胞C3b受体花环率、红细胞和巨噬细胞免疫复合物花环率,并能提高红细胞免疫黏附癌细胞(S180)的活性,也能对抗环磷酰胺的上述红细胞免疫抑制作用,不能对抗环磷酰胺降低巨噬细胞复合物花环率。但对活化的巨噬细胞表现出抑制倾向,即抑制小鼠腹腔活化巨噬细胞产生一氧化氮和溶菌酶<sup>[49]</sup>。周娅团队<sup>[53]</sup>还发现给小鼠预先连续3 d ip槐定碱5 mg/kg,能对抗内毒素致小鼠肺组织损伤,降低肺含水量、肺组织CD14表达、血清肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$ 、IL-6含量,提高外周血白细胞数和肺组织清道夫受体

表达。李雪梅等<sup>[54-55]</sup>在研究槐定碱抗癌作用时发现,槐定碱不影响荷瘤小鼠和肿瘤患者的细胞免疫功能以及肿瘤相伴免疫。

#### 4 槐果碱

槐果碱系13,14-脱二氢苦参碱。路岐祥等<sup>[24]</sup>报道给小鼠ip槐果碱18.5 mg/kg共3 d,不明显抑制小鼠巨噬细胞的吞噬功能,但能增强血清溶菌酶活性,对依赖T细胞的抗绵羊红细胞抗体反应(即血清抗体溶血素产生)也无明显的抑制作用,而对T细胞介导的肿瘤(S180细胞)相伴的免疫抑制指数为0.67。韩燕等<sup>[49]</sup>报道预先连续3 d给小鼠ip槐果碱25 mg/kg,能减轻内毒素(即脂多糖)对肺组织的病理形态学损伤,升高外周血白细胞数量,抑制肺组织CD14表达和降低血清IL-6含量。李雪梅等<sup>[56]</sup>报道槐果碱在抗肿瘤剂量时抑制正常小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数,但不影响恶性葡萄胎患者皮泡巨噬细胞的吞噬率和吞噬指数,以及小鼠肉瘤S180相伴免疫功能。

杨志伟等<sup>[57-58]</sup>在进行小鼠整体实验时,发现接种柯萨奇病毒B后ig槐果碱25、50 mg/kg连续7 d,能提高柯萨奇病毒B感染小鼠血清和脾细胞诱生的IFN- $\alpha$ 活性以及脾细胞IL-2诱生量,降低血清肿瘤坏死因子活性和脾细胞中的肿瘤坏死因子诱生量,不影响脾脏自然杀伤细胞活性;sc槐果碱连续7 d也降低柯萨奇病毒B感染小鼠血清肿瘤坏死因子活性和脾细胞肿瘤坏死因子诱生量,不影响血清和脾细胞诱生的IFN- $\alpha$ 活性、脾细胞IL-2诱生量和脾脏自然杀伤细胞活性;而正常小鼠ig或sc槐果碱可提高小鼠脾脏自然杀伤细胞活性或血清肿瘤坏死因子水平,提示槐果碱升高柯萨奇病毒B感染小鼠的IFN和IL-2水平,降低TNF水平,可能是其体内抗柯萨奇病毒B免疫机制之一。李艳等<sup>[59]</sup>报道柯萨奇病毒B感染小鼠对照组在感染第3天时自然杀伤细胞活性显著升高,之后逐渐下降,第12天时低于正常水平;给柯萨奇病毒B感染小鼠ip槐果碱10、20、30 mg/kg 2次/d,对病毒感染小鼠的自然杀伤细胞活性呈双向调节作用。20、30 mg/kg组在感染第3天时对增高的自然杀伤细胞活性有抑制作用,在第12天时对低下的自然杀伤细胞活性使之恢复到正常水平,而10 mg/kg剂量组仅在第12天时使低下的自然杀伤细胞活性恢复正常。

陈曙霞等<sup>[60]</sup>测定了50例病毒性心肌炎患者应用槐果碱有效时的外周血T淋巴细胞及其亚群和自然杀伤细胞活性:槐果碱组自然杀伤细胞活性由治

疗前的平均6.20%上升至17.14%,CD8水平显著下降,CD3、CD4和CD4/CD8水平显著上升。而50例对照组的这些指标均无显著改变。说明槐果碱能增强病毒感染患者的免疫功能。

#### 5 结语

苦参碱类生物碱对机体免疫功能具有双向调节作用,对其提高机体免疫功能的研究远不如对其抑制免疫功能广泛和深入。但从以上有限的文献种似乎可以看出苦参碱类生物碱促进免疫的剂量都在小剂量范围内,超过一定剂量往往会转化成免疫抑制,因此在进行动物实验和临床应用时必须考虑苦参碱类生物碱的免疫双向调节作用对研究结果的潜在影响。苦参碱类生物碱对免疫功能亢进的防治应该采用多大剂量才合适?对免疫功能低下的防治应该采用多小剂量才合适?是今后需要进一步研究的现实课题。这个问题得到解决,将对临床应用具有很大的指导和实用意义,尤其是在治疗免疫功能低下的肿瘤患者时,可以选择促进免疫功能的剂量范围宽的苦参碱类生物碱,对免疫功能亢进的患者可以选择以免疫抑制为主的苦参碱类生物碱。

#### 参考文献

- [1] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗乙型肝炎病毒的临床药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(1):1-6.
- [2] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗病毒的临床药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(2):185-191.
- [3] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱抗菌药理作用研究进展[J].抗感染药学,2018,15(3):369-374.
- [4] 王珂欣,高丽,周玉枝,等.苦参碱抗肝癌细胞增殖的<sup>1</sup>H-NMR代谢组学研究[J].中草药,2017,48(20):4275-4283.
- [5] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的镇痛作用研究进展[J].药物评价研究,2018,41(5):904-911.
- [6] 张明发,沈雅琴.还原型苦参碱类生物碱的中枢抑制和神经保护作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(8):1541-1547.
- [7] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱的中枢抑制作用和神经保护作用的研究进展[J].药物评价研究,2018,41(10):1916-1923.
- [8] 张明发,沈雅琴.苦参碱类生物碱的毒性研究进展[J].药物评价研究,2018,41(4):682-691.
- [9] 张明发,沈雅琴.苦参碱抗炎和免疫抑制药理作用的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(5):737-743.
- [10] 张明发,沈雅琴.氧化苦参碱抗炎及其作用机制的研究进展[J].抗感染药学,2018,15(8):1289-1295.

- [11] 张明发, 沈雅琴. 槐定碱、氧化槐定碱、13 $\alpha$ -羟基苦参碱抗炎和免疫抑制作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(6): 921-925.
- [12] 张明发, 沈雅琴. 槐果碱类生物碱、槐胺碱的抗炎和免疫抑制作用的研究进展 [J]. 抗感染药学, 2018, 15(7): 1111-1115.
- [13] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗肉瘤药理作用的研究进展 [J]. 药物评价研究, 2018, 41(11): 2117-2122.
- [14] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱抗红白血病K562细胞的药理作用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 223-229.
- [15] 酒泉钢铁公司职工医院, 中国医学科学院分院五室. 苦参的研究II. 苦参生物碱对家兔升白作用的实验研究 [J]. 放射医学, 1977(1): 8-14.
- [16] 酒泉钢铁公司职工医院. 苦参的研究III. 苦参素临床升白作用的初步观察 [J]. 放射医学, 1977(1): 15-17.
- [17] 骆传环, 黄荣清, 舒融. 氧化苦参碱的制备及抗放实验研究 [J]. 中华放射医学与防护杂志, 2003, 23(4): 286.
- [18] 袁家, 吕式琪, 姚娴. 氧化苦参碱对环磷酰胺抗癌活性和毒性的影响 [J]. 药学学报, 1987, 22(4): 245-249.
- [19] 周维仁, 刘涛, 徐小明, 等. 氧化苦参碱对异育银鲫血液非特异性免疫因子的影响 [J]. 江苏农业学报, 2006, 22(3): 271-275.
- [20] 梁冰, 李淑芳, 王骁, 等. 氧化苦参碱对环磷酰胺增效减毒作用 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1901-1904.
- [21] 曲震理. 苦参素注射液对环磷酰胺所致大鼠全血细胞及骨髓造血功能影响 [J]. 中国现代药物应用, 2012, 6(11): 122-123.
- [22] 郝彩芹, 李静, 李兴玉, 等. 氧化苦参碱对骨髓来源细胞生长的双向调节作用 [J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(21): 4016-4022.
- [23] 温先敏, 杨缅甸, 刘德权. 氧化苦参碱对免疫功能低下小鼠免疫功能的影响 [J]. 昆明医学院学报, 2009, 30(6): 53-56.
- [24] 路岐祥, 谭焕然, 徐锡荣. 苦参碱等五种单体生物碱影响免疫功能的探讨 [J]. 上海免疫学杂志, 1987, 7(6): 335-337.
- [25] 张维, 周伯平, 陈心春, 等. 氧化苦参碱对小鼠树突状细胞成熟和功能的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2007, 17(5): 290-292.
- [26] 张静, 李青春, 袁西侠, 等. 氧化苦参碱对慢性HBV携带者外周血树突状细胞及细胞因子的影响 [J]. 中西医结合肝病杂志, 2014, 24(3): 150-151, 155, 195.
- [27] 徐光伟, 满世军, 王志生, 等. 氧化苦参碱对荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2001, 8(5): 9-10.
- [28] 王会贤, 章灵华, 杜守英, 等. 氧化苦参碱对淋巴细胞增殖的影响 [J]. 中草药, 1994, 25(7): 362-363, 389.
- [29] 伍斌, 曾耀英, 蔡小嫦, 等. 氧化苦参碱对淋巴细胞增殖和调节性T细胞(Tr)数量的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(7): 1368-1372.
- [30] 伍斌, 任学群, 谢红付, 等. 氧化苦参碱对小鼠接触性皮炎的抑制作用 [J]. 郑州大学学报: 医学版, 2006, 41(4): 643-645.
- [31] 王进, 朱萱萱, 邱召娟, 等. 苦参碱和氧化苦参碱对小鼠免疫功能的实验研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2009, 23(10): 29-30.
- [32] 邢玉娟, 陈玉库, 蔡丙彦, 等. 氧化苦参碱-黄芪多糖复方防治鸡新城疫的效果观察 [J]. 畜牧与兽医, 2009, 41(1): 91-93.
- [33] 刘伟伟. 抗病毒中药的固有免疫调节机理研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2010.
- [34] 顾锡炳, 杨小娟, 王栋, 等. 苦参素对慢性乙型肝炎患者细胞免疫功能影响的研究 [J]. 中药药理与临床, 2010, 26(2): 75-77.
- [35] 曹文智, 候文利, 郭小君, 等. 氧化苦参碱联合拉米夫定对慢性乙型肝炎患者免疫功能的影响 [J]. 河北医药, 2015, 37(22): 3372-3374.
- [36] 鲍淑娟, 陈馥萍, 李淑芳, 等. 苦参碱平喘机制探讨(II): 苦参碱对动物几项免疫指标的影响 [J]. 中国药理通讯, 1984, 1(3/4): 305-306.
- [37] 山西省阳城县肿瘤医院. 抑瘤碱注射液配合化疗对恶性肿瘤患者白细胞影响的临床观察 [J]. 中西医结合研究资料, 1984(26): 29-30.
- [38] 李红波, 肖扬, 蒋祖军, 等. 苦参碱对受<sup>192</sup>钷照射人员骨髓造血功能及细胞凋亡的影响 [J]. 广东医学, 2012, 33(1): 129-131.
- [39] 何於娟, 蒋纪恺, 张彦, 等. 苦参碱作用K562细胞表面分化抗原表型的改变 [J]. 中草药, 2001, 32(8): 730-731.
- [40] 王晓燕, 李伟忠, 梁磊, 等. 苦参碱对小鼠免疫器官的影响 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(10): 2545-2546.
- [41] 冯爱秀, 黄兴国, 雷黎明. 苦参碱对免疫功能低下小鼠免疫功能的影响 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(11): 7-9.
- [42] 李航森, 刘小平, 余萍, 等. 苦参碱脂质体增强抗肿瘤效应的动物实验研究 [J]. 中医药学刊, 2005, 23(10): 1804-1805.
- [43] 毛慧生, 刘洪渠, 李川, 等. 苦参碱对肿瘤细胞恶性表型及免疫功能的调控作用 [J]. 中国肿瘤临床, 1996, 23(11): 799-803.
- [44] 王中林, 蒋平, 谭映霞, 等. 苦参碱对人T淋巴细胞增殖及IL-2、IFN- $\gamma$ 影响的机制探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1698-1700.
- [45] 郭向华, 郭润华, 宋志军, 等. 苦参碱对慢性铜绿假单胞菌生物膜肺部感染大鼠的免疫保护作用 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(8): 185-188.
- [46] 王培媛, 方泓, 吴银根, 等. 苦参碱对大鼠铜绿假单胞菌感染肺组织TH1/TH2调节机制的研究 [J]. 上海中医

- 药杂志, 2017, 51(7): 70-75.
- [47] 林成辉, 王云, 肖汝平. 苦参碱对恶性胸水患者癌胚抗原和免疫功能的影响 [J]. 海南医学, 2011, 22(10): 38-40.
- [48] 龙潺, 唐雪元, 郑方英, 等. 苦参碱联合糖皮质激素治疗原发免疫性血小板减少症的临床疗效观察 [J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(6): 1027-1029.
- [49] 梁磊, 季波, 王晓燕, 等. 槐定碱对小鼠免疫器官的影响 [J]. 广东医学, 2011, 32(3): 301-303.
- [50] 周娅, 王宁萍, 赵建宁, 等. 槐定碱对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2000, 27(2): 84-85.
- [51] 周娅, 佟书娟, 王宁萍. 槐定碱对小鼠的免疫药理作用 [J]. 辽宁中医杂志, 1999, 26(12): 565-567.
- [52] 佟书娟, 周娅, 赵建宁, 等. 槐定碱对小鼠红细胞免疫功能的影响 [J]. 陕西中医, 1999, 20(6): 283-284.
- [53] 韩燕, 周娅, 刘泉. 苦豆子抗内毒素效应的实验研究 [J]. 中药材, 2006, 29(10): 1066-1069.
- [54] 李雪梅, 吴运琰, 陈绍励, 等. 槐定的抗癌作用 [J]. 中国药理学报, 1987, 8(2): 153-158.
- [55] 李雪梅, 吴运琰, 潘达鑫, 等. 新型抗肿瘤药槐定碱 [J]. 中国新药杂志, 2006, 15(8): 654-657.
- [56] 李雪梅, 李兰珍, 陈绍励, 等. 槐果碱对动物肿瘤的抑制作用 [J]. 中国药理学报, 1984, 5(2): 125-130.
- [57] 杨志伟, 周娅, 曹秀琴. 槐果碱对感染 CVB3 小鼠干扰素和肿瘤坏死因子水平的影响 [J]. 山东中医药大学学报, 2003, 27(2): 146-149.
- [58] 杨志伟, 周娅, 曹秀琴. 槐果碱对感染 CVB3 小鼠 NK 细胞活性和 IL-2 水平的影响 [J]. 宁夏医学院学报, 2003, 25(2): 85-87.
- [59] 李艳, 陈曙霞, 刘晶星, 等. 抗柯注射液对柯萨奇 B3 病毒感染小鼠自然杀伤细胞活性的影响 [J]. 临床心血管病杂志, 2000, 16(3): 126-128.
- [60] 陈曙霞, 陈美芳, 钱富荣, 等. 槐果碱注射液治疗病毒性心肌炎的临床研究 [J]. 临床心血管病杂志, 2005, 21(10): 608-611.