

雷公藤及其单体的抗生育和免疫

抑制作用研究进展

山东省单县中心医院 (273700) 孟凡振*

摘要 国内近年对雷公藤及其单体的抗生育和免疫抑制的药理作用及机制研究, 为开发雷公藤及其单体的临床应用, 提供理论依据。

雷公藤为卫矛科雷公藤属植物雷公藤 *Tripterygium wilfordii* Hook.f. 的根。近年对雷公藤及其单体的抗生育和免疫抑制作用及机制进行了广泛的研究。

1 抗生育作用

1.1 雷公藤 (T_{II}) 对成年男子, 雄性大、小鼠都有明显确切的抗生育作用。T_{II} 抗生育作用部位主要在睾丸内, 可致圆形精子细胞向长形精子转变过程受阻, 附睾中出现大量头部异常的精子, 精子头尾分离和贮积大量不活动精子^[1]。给大鼠灌服 T_{II} 16mg/kg·d 5周或 10mg/kg·d 10周, 附睾中精子活率明显下降, 畸型率显著上升。在灌服5周组发现附睾中精子畸型率又明显高于睾网液中精子畸型率^[2]。5周即不孕^[3]。T_{II} 对精子发生及曲细精管晚期精子细胞碱性核蛋白的替代和转换均受到明显抑制, 使精子头部膨大, 头颈断裂, 颈部断端高度卷曲^[4]。可能对生殖细胞有遗传效应^[5]。使精子线粒体酸反应颗粒减少。雷公藤总生物碱可使雄性大鼠睾丸曲细精管上皮细胞明显受损, 剂量增加损害加重。病变以精子细胞及精母细胞为显著, 并可干扰初级精母细胞核DNA的合成, 对雄性大鼠显示抗生育作用, 有效剂量为25~50mg/kg·d, 且其作用为可复性, 对间质细胞分泌睾酮的功能无明显影响^[6]。对大鼠附睾及心、肝、脾、肾等主要脏器的形态及功能无明显影响^[4, 6]。大鼠停药8周后, 其睾丸受损的生精细胞明显恢复^[6]。

1.2 雷公藤单体中雷藤氯内酯醇 (T₄)、雷藤内酯酮 (T₇)、雷藤内酯二醇 (T₈)、雷醇内酯 (T₉)、雷藤内酯醇 (T₁₀)、16-羟基内酯 (L₂) 和雷公藤甲素 (T₁₃) 等都具有明确的抗生育活性, 其中T₇、T₈、T₁₀和L₂的有效阈剂量与免疫抑制活性不可分割, 但T₇、T₈、T₄、T₉、T₁₀和L₂在阈值抗生育总剂量下均不抑制小鼠溶血素抗体生成, 这些化合物单剂的抗生育效价比免疫抑制效价高3~12倍, 免疫抑制作用总剂量为阈值抗生育总剂量的0.9~1.8倍^[7]。

T₄的抗生育剂量为T_{II}的1/200。T₄主要作用于附睾精子, 对睾丸形态结构及精子形态的影响不明显, 提示T₄作用部位较理想^[1]。T₄对雄性抗生育作用较棉酚强, 喂服大鼠T₄0.05mg/kg·d, 6周后, 大鼠生精作用及晚期精子细胞碱性核蛋白转换与替代受到抑制的程度均较喂服棉酚组明显。T₄组附睾上皮腔缘部r-GT, ALP出现成簇的阳性沉淀。附睾尾部精子头部断裂, 断端卷曲, 尾部纵行粗纤维脱位、线粒体LDH、LDH-X、MDH受到抑制。T₄对肾、肝各种酶虽有轻度影响但未引起酶活性明显的变化。T₄对内脏的影响较棉酚轻。T₄是一种有发展前途的男性抗生育药物^[8]。

T₉具有明显抗精子发生作用, 且毒性低, 无明显免疫抑制作用。T₉以0.1mg/kg·d喂服雄鼠7周后, 观察到睾丸组织结构损伤轻微, 睾丸曲细精管结构层次基本正常, IX期管腔

*Address: Meng Fanzhen, Shandong Provincial Dan County Center Hospital, Dan County

可见未释放的成熟精子,间质细胞无明显病理变化。而附睾精子有明显损伤,精子停止活动,表现为精子尾部中段鞘膜崩解,特别是精子头尾大量分离,其分离率高达90%以上,精子SDH活性下降, T_0 并不影响精子头部形态明显畸变[9, 10]。

T_{13} 具有明显对雄性抗生育作用。以 T_{13} 10mg/kg·d灌服大鼠7周后,精子头部畸变率80%,是一种具明显遗传的毒性物质,有可能是引起 T_{II} 生殖遗传效应的主要因素[5]。

2 免疫抑制作用

2.1 以小剂量的 T_{II} 混入饲料喂饲Vistar大鼠6月,可见大鼠淋巴器官的淋巴小结、脾小结萎缩,淋巴细胞数目减少;酸性 α -萘酚醋酸酯酶(ANAE)酶标检查T/B淋巴细胞比值上升。证实 T_{II} 能全面作用于淋巴细胞而抑制免疫,且对体液免疫的抑制作用较显著[11]。 T_{II} 对空肠弯曲菌诱导的自身免疫反应有明显的抑制[12]。对 T_{II} 的免疫抑制作用机制研究发现, T_{II} 明显降低小鼠脾脏中对SRBC特异的抗体生成细胞数。 T_{II} 可直接抑制B细胞对细菌脂多糖(LPS)的增殖反应,又抑制TH细胞产生IL-2,还通过激活Ts细胞发挥免疫抑制作用[13]。哮喘患儿口服 T_{II} 1周后,观察到T淋巴细胞亚群中 OKT_4^+ 细胞明显减少, OKT_8^+ 细胞增多,致使 T_4/T_8 比值降低($P<0.05$)。PHA刺激的淋巴细胞增殖反应服药后明显受抑,表现为 G_0/G_1 期细胞明显增多,S期细胞明显减少。即 T_{II} 通过抑制T辅助细胞,增强T抑制细胞功能,产生其免疫抑制作用[14]。

雷公藤可减轻关节炎病损程度,推迟发病时间[15]。不论对关节炎发病动物,还是经诱导但未发病大鼠,都能抑制其抗Ⅱ型胶原特异性抗体产生;抑制发病大鼠血单核细胞对Ⅱ型胶原的特异性增殖反应和迟发型超敏反应(DTH)[16]。能够降低关节炎模型动物的血清IgG浓度;抑制ConA诱导的大鼠血单个核细胞体外增殖反应;抑制血单个核细胞产生IL-2的活性[17]。 T_{II} 可明显抑制肾毒血清肾炎小鼠脾淋巴细胞分泌IL-2的能力,明显抑制小鼠抗兔IgG抗体的产生[18]。还抑制牛血清白蛋白肾炎小鼠免疫复合物的生成[19]。

雷公藤挥发油可减少实验小鼠脾脏有核细胞数,抑制PFC和RFC为指标的体液免疫,抑制DTH及淋巴细胞转化试验为指标的细胞免疫反应[20]。

2.2 雷公藤单体中 T_4 、 T_7 、 T_8 、 T_9 、 T_{10} 、 T_{13} 、 L_2 、雷公藤红素、雷公藤内酯酮和雷酚内酯等均具有明显的免疫抑制作用[21~25]。

T_4 的免疫抑制效应呈现剂量依赖性的双向调节作用,即小剂量增强NK细胞毒百分化,提高小鼠脾细胞群的溶解单位数及相对细胞活性;较大剂量则具有抑制作用,剂量越大,抑制越明显[26]。在探讨 T_4 影响NK细胞活性机制时显示,小剂量 T_4 增大最大杀伤速率(V_{max})及参加反应的效应细胞频率(%E)。并使每个效应细胞的杀伤能力(K_2)增加,较大剂量的 T_4 抑制 V_{max} 、%E及 K_2 。体外单细胞证实,0.01 μ g/ml T_4 增加靶细胞间的结合及杀伤,而1.0 μ g/ml T_4 并不明显影响效应细胞对靶细胞的结合,但使杀伤频率降低显著[27]。

T_{13} 为雷公藤的主要成分之一,具有明显的免疫抑制作用。体外0.5~1.0 μ g/L的 T_{13} 可抑制单向混合淋巴细胞培养(MLC)。 T_{13} 5和10 μ g/L所诱导出的混合淋巴经 ^{60}Co 照射后抑制第2次MLC,表明 T_{13} 可以诱导抑制性T细胞(T_s)。体内给药0.12~0.5mg/kg的 T_{13} 可以显著抑制DNFB所致小鼠DTH。0.25和0.5mg/kg时小鼠脾细胞的IL-2分泌活性也明显受抑,对大剂量环磷酰胺所致DTH增高模型亦具显著抑制作用。0.25mg/kg的 T_{13} 还可明显降低小鼠胸腺Th/ T_s 细胞比值。显示出 T_{13} 对小鼠细胞免疫功能具有显著抑制作用。其机制与抑制Th细胞和IL-2分泌活性及诱导 T_s 细胞有关[22]。

T_h显著抑制小鼠T、B淋巴细胞增殖和混合淋巴细胞反应,诱导抑制性Ts活性,血清溶血素生成,碳粒廓清和DHT亦显著受抑;胸腺Th/Ts细胞比值明显降低,但对脾细胞的IL-2分泌活性和移植物抗宿主反应无明显影响^[23]。

雷酚内酯(triptophenolide)对大、小鼠(灌服1.5mg/kg)淋巴细胞均有明显抑制作用($P<0.001$),对小鼠循环中作依赖胸腺抗体IgG的形成也有明显抑制作用($P<0.01$),对IgM的形成无明显作用。可明显提高大、小鼠血清补体^[24]。

雷公藤红素(tripterin, celastrol)在试管内或整体均明显抑制小鼠脾细胞溶血空斑细胞的形成^[28]。0.1~1.0 μ g/ml的浓度试管内能降低LPS诱导的小鼠腹腔巨噬细胞外和内IL-1的活性,也能抑制ConA诱导的小鼠脾细胞产生IL-2^[25]。

参 考 文 献

- 1 叶维三,等.中国医学科学院学报,1991,13(4):235
- 2 童建孙,等.中国药理学杂志,1991,26(2):86
- 3 童建孙,等.生殖与避孕,1989,9(4):64
- 4 卢清显,等.中国医学科学院学报,1990,12(3):203
- 5 叶维三,等.中国医学科学院学报,1991,13(5):388
- 6 乔林,等.中国药理学与毒理学杂志,1990,4(4):282
- 7 郑家润,等.中国医学科学院学报,1991,13(6):398
- 8 卢清显,等.中国医学科学院学报,1990,12(6):440
- 9 叶维三,等.中国医学科学院学报,1991,13(3):229
- 10 叶维三,等.中国药理学通报,1992,8(2):115
- 11 王佐飞,等.同济医科大学学报,1991,20(4):247
- 12 孙兵,等.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(3):190
- 13 秦凤华,等.中国药理学通报,1991,7(6):433
- 14 张晓群,等.中华微生物学和免疫学杂志,1991,11(2):117
- 15 张绍伦,等.白求恩医科大学学报,1990,16(2):113
- 16 张绍伦,等.白求恩医科大学学报,1990,16(2):116
- 17 张绍伦,等.白求恩医科大学学报,1990,16(3):216
- 18 廖洪军,等.中华肾脏病杂志,1991,7(2):110
- 19 陈香美,等.解放军医学杂志,1990,15(2):131
- 20 姚建,等.中国药理学通报,1990,8(6):362
- 21 郑家润,等.中国医学科学院学报,1991,13(6):391
- 22 裴仁九,等.中国药理学通报,1993,9(1):68
- 23 裴仁九,等.中国药理学报,1993,14(3):238
- 24 于东防,等.药学学报,1990,25(12):929
- 25 徐维敏,等.药学学报,1991,26(9):641
- 26 骆丹,等.中国医学科学院学报,1990,12(2):115
- 27 骆亨,等.中华皮肤科杂志,1990,23(5):316
- 28 张罗修,等.药学学报,1990,25(8):973

(1994-01-05收稿)

第十期中医、第五期兽医函授大专班招生

为便于具有初、中级职称的中医、兽医工作者深造和对城乡待业青年就业前进行岗位培训,经省教委批准,中医、兽医函授大专班继续向全国常年招生,随报随学,详情见招生简章。凡具有中学以上文化程度者均可报名。报名费叁元。款到寄给招

生简章和入学登记表。

通信处:安徽合肥市五里墩邮政9-601信箱 于毅江收。联系人何仁勋,电话562566转626。

邮政编码 230031