

国际流行的免疫调节剂——紫锥菊及其制剂

中国医学科学院药用植物研究所(北京 100094) 肖培根*

摘要 报道了国际流行的免疫调节剂紫锥菊的植物、化学、药理、临床及其制剂的研究进展,并对其在我国的发展前景作了讨论。

关键词 紫锥菊 免疫促进剂 免疫调节剂

近年来,免疫治疗在医学上受到了重视,从天然产物中开发免疫促进、免疫调节和免疫抑制剂也是重要方向之一。紫锥菊便是近代在国际上受到普遍重视的一种免疫促进剂和免疫调节剂,迄今发表的科学论文已逾400篇^[1,2],并已出版了“紫锥菊”的专著^[3],本文便是在这方面的一个综合报道。

1 植物学

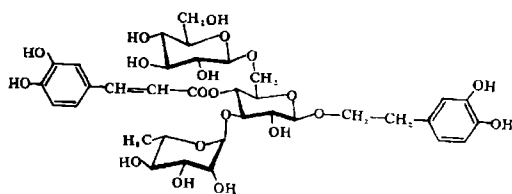
紫锥菊属 *Echinacea* 原产于美洲的一类菊科野生花卉。中文名“紫锥菊”是从其英文俗名 Purple Coneflower 翻译而来。该属植物共有8种及数个变种,已开发为药品者主要为紫锥菊 *Echinacea purpurea* 及狭叶紫锥菊 *E. angustifolia* 2种,均是多年生草本,头状花序单生于茎或枝项,其主要特征是花托为圆锥形,具有管状花和舌状花,通常玫瑰色或紫色。紫锥菊与狭叶紫锥菊的主要区别在于前者植株高60~180cm,基生叶卵形,而后的植株高10~60cm,基生叶披针形。它们原产在北美,现在欧洲及其它地区均有引种栽培。我国北京、南京、上海等地也有引种栽培。

紫锥菊在美洲民间用根治疗马的背鞍疮,其酒剂及煎剂用于治疗性病(淋病、梅毒等),还用于治疗多种细菌感染(疮、疖、病等)、昆虫及蛇咬伤、湿疹、疱疹、伤寒、白喉、肺结核、血毒等病症。这些与现今作为免疫促进剂及免疫调节剂的作用也是相符合的。

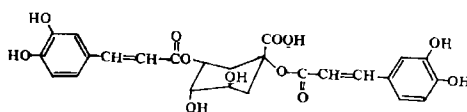
2 化学

在乙醇浸出的极性部分主要含咖啡酸衍生物:狭叶紫锥菊主要含紫锥菊甙(echinococide)及少量莱菔菊(cynarin),而紫锥菊则主要含菊苣酸(cichoric acid)(图1)。

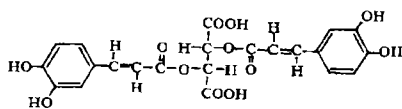
紫锥菊主要含多糖及糖蛋白。已分出2种多糖:4-O-甲基葡萄糖醛-阿拉伯糖-木聚糖聚糖(4-O-methyl-glucorono-arabinoxylan, M35 000)和阿拉伯糖-鼠李半乳糖(arabino-rhamnogalactan, M450 000)^[4,5]。



紫锥菊甙



莱菔菊

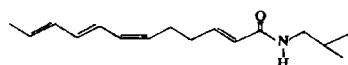


菊苣酸

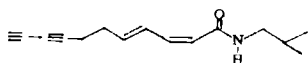
图1 紫锥菊中的咖啡酸衍生物

* Address: Xiao Peigen, Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing

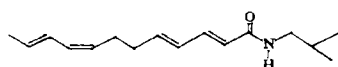
紫锥菊含有多种异丁酰胺类化合物,如紫锥菊酰胺(echinacein)及一些代表性的此类化合物(图2)。紫锥菊还含有多种多炔类(polyacetylene)化合物。由于多炔类化合物及菊苣酸是不稳定的成分,因而在商品中可能并不存在。商品的质量控制标准常以测定多糖类成分及酰胺类成分作为有效物质的质量标准。



紫锥菊酰胺



undeca-2Z,4E-dien-8,10-diinic acid-isobutylamide



dodeca-2E,4E,8Z,10E-tetraenic acid-isobutylamide

图2 紫锥菊中的异丁酰胺类化合物

3 药理及免疫活性

3.1 消炎活性:紫锥菊的多糖部分及异丁酰胺部分于离体或在体的模型上均呈现有消炎活性。

3.2 抗病毒、抗细菌、抗真菌、抗肿瘤及杀虫作用:紫锥菊辛(Echinacin[®])在体外可抑制脑心肌炎病毒(EMC-virus)和滤泡性口炎病毒(VSV)的复制,对小鼠 L-929 细胞,HeLa 细胞以及流感病毒,疱疹病毒有一定抑制作用^[6,7]。

3.3 免疫活性:紫锥菊辛[®]可使血清中备解素(properdin)水平明显提高(iv 0.6ml/kg)。紫锥菊辛[®]还可刺激人粒细胞的吞噬功能,使吞噬功能指数明显增大^[8]。

紫锥菊根的乙醇提取物对粒细胞的吞噬功能具有一定的促进作用,在 1.0×10^{-4} mg/ml 的浓度下,粒细胞的吞噬功能较对照组高 33%。对紫锥菊、狭叶紫锥菊及苍白紫锥菊 *E. pallida* 的乙醇提取物进行小鼠碳粒廓清

试验,表明它们均能增强小鼠的碳粒廓清能力,作用以紫锥菊最为明显^[9]。

紫锥菊的多糖部分(M 5000~50 000)具有刺激巨噬细胞的吞噬功能;刺激 T 淋巴细胞增殖;溶血空斑试验表明能明显增加空斑数目,因而能显著增强体液免疫功能;VSV-感染试验表明具有弱的干扰素样作用,可抑制病毒生长^[10]。

紫锥菊粗多糖(EPS)100 μ g 可明显刺激巨噬细胞杀伤 P815 瘤细胞的活性,其强度与 0.1667 μ mol/s(10U)巨噬细胞活化因子(MAF)相似。用活化的胸腺细胞增殖法检测发现,EPS 可提高巨噬细胞产生白细胞介素 I(IL-1)的水平。EPS(100 μ g)可刺激小鼠 B 淋巴细胞的增殖,表明可增强小鼠的体液免疫功能^[11]。

紫锥菊的阿拉伯半乳糖聚糖(AG)对由药物诱导的大鼠腹腔巨噬细胞活化后所产生的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)呈剂量依赖性的刺激作用(3.7~500 μ g/ml AG)^[12]。AG 还可以刺激活化的巨噬细胞分泌干扰素- β_2 的功能^[12]。

用⁵¹Cr 释放法检测 AG 活化巨噬细胞的能力,发现 AG 可剂量(20~200 μ g/ml)依赖性地刺激巨噬细胞的吞噬功能^[13]。

毒理研究表明,无论紫锥菊的提取物或其多糖部分毒性均极低,安全性大。

4 临床研究

开展较多者为紫锥菊辛[®]注射剂。大量的临床观察认为对下述疾病有效:一般感染及创伤、流感及感冒、多关节炎、小儿百日咳及上呼吸道感染、儿科中耳炎、肺结核、妇科感染性疾病、泌尿系统感染、气管炎、扁桃体炎、湿疹、过敏性疾患、慢性前列腺炎、疣、牛皮癣、念珠菌病、慢性皮肤溃疡和慢性骨髓炎等^[1]。

临床用紫锥菊辛[®]油膏对 4598 名患者用于治疗各种皮肤炎症、创伤、湿疹、烧伤、单纯性疱疹以及腿部静脉曲张等疾患,总有效率为 85.5%^[14]。

紫锥菊辛³液体剂型用于 108 名慢性上呼吸道患者,并采用双盲法用安慰剂作对照,经 8 周治疗后,36% 患者已无感染状态,或再感染的间隙时间延长,病程缩短,症状严重程度减轻,患者的 T4/T8 比值下降^[1]。

5 商业制剂

作为免疫调节剂及免疫促进剂,在德国,紫锥菊制剂早在 1989 年便列入 2000 个最常处方中,排名 131 位,目前紫锥菊制剂在全球范围内还有日益普及的趋势。

目前,仅在德国,紫锥菊单一及复合制剂的种类已达 300 种之多^[15]。但最为普遍的为口服浸出液制剂,即由不同浓度的乙醇和水配比所提取的浸出液,有的配比中还加有适当的甘油;浸出物还可经喷雾或冷冻干燥制成胶囊或片剂;甚至还有单纯用草药粉碎后装在胶囊中或压成片剂;或者用紫锥菊地上部分压出新鲜液汁加乙醇作为稳定剂等。

其它剂型还有针剂、栓剂、油膏剂等,而且还有与其他草药配伍作成复合制剂,其中最著名的有德国 Schaper & Brümmer 药厂所生产的施保利通[®](Esberitox[®]N)。

6 紫锥菊的复合制剂

施保利通[®]包括有紫锥菊的根,西侧柏 *Thuja occidentalis* 的叶以及腰薐 *Baptisia tinctoria* 的根。剂型有液体制剂、片剂、注射剂及栓剂等^[1~3]。年销售量已达 3000 万美元。

复合制剂中,3 种草药的有效成分均为多糖;西侧柏中抗病毒作用与所含鞣质类成分有关。此制剂药理方面已证明具有抗病毒及很好的免疫调节作用:活化巨噬细胞,增加吞噬能力和增强从活化的巨噬细胞中释放白细胞介素-1 的能力;刺激依赖于巨噬细胞的

T-淋巴细胞;增强生成白细胞介素-2;加速从 B-淋巴细胞到产生抗体的成淋巴细胞转化和增加生成应激抗体(免疫球蛋白 M);诱导产生干扰素和非特异性防卫因子等^[15,16]。

临床用于治疗病毒或细菌引起的急性和慢性呼吸道感染;辅助抗菌素治疗各种严重的细菌感染;单纯性疱疹以及因放射或化学治疗后所引起的白细胞减少症^[17]。

7 结束语

随着改革、开放,以及我国加入关贸总协定的到来,我们将面临一个国际大市场的挑战。这就需要我们加强对国际市场同行业情况的调研,以便借鉴并采取相应的措施。本文便是在这方面的一个尝试,以期引起同道们的注意、重视和不吝指正。

参考文献

1 Hobbs C. Herbal Gram, 1994,30:34
2 Bauer R. Dtsch Apoth Ztg, 1994,134(2):18
3 Bauer R, et al. Echinacea. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1990. 1
4 Wagner H, et al. Arzneim-Forsch, 1985,35:1069
5 Proksch A, et al. Phytochemistry, 1987,26:1989
6 Wacker A, et al. Planta Med, 1978,33:89
7 May G, et al. Arzneim-Forsch, 1978,28:1
8 Tympner KD. Z Angew Phytother, 1981,2:181
9 Bauer R, et al. Arzneim-Forsch, 1988,38:276
10 Wagner H, et al. Z Angew Phytother, 1981,2:166
11 Stimpel M, et al. Infect Immun, 1984,46:845
12 Luetting B, et al, J Nat Cancer Inst, 1989,81:669
13 Lohmann-Matthes ML, et al. Z Angew Phytother, 1989,10:52
14 Viehmann P. Erfahrungsheilkunde, 1978,27:353
15 Beuscher N. Arzneim-Forsch, 1982,32:134
16 Gohla S, et al. Leukemia, 1988,2:528.
17 Beuscher N, et al. Immunother Prospect of inf Disease. Heidelberg: Springer-Verlag Berlin, 1990. 59

(1995-08-14 收稿)

启 事

接上级通知,原国家医药管理局中草药情报中心站更名为国家医药管理局中草药信息中心站并自 1996-01-01 起正式启用新印章,原旧章作废。

国家医药管理局中草药信息中心站

1996-01