

地黄及六味地黄汤(丸) 的免疫药理及抗肿瘤作用

军事医学科学院毒物药物研究所(北京 100850) 刘福君* 茹祥斌

摘 要 地黄是一味历史悠久、应用广泛、药用价值很高的滋阴补血类中药。多年来的药理实验表明,地黄及以地黄为主药的六味地黄汤(丸)具有抑制肿瘤生长、调节机体免疫功能、影响内分泌及造血系统等多方面的活性。近年来,有关其抗肿瘤作用及免疫药理研究较多,进展较快,本文就其研究的新进展作一系统综述。

关键词 地黄 六味地黄汤(丸) 免疫 抗肿瘤

地黄为玄参科植物地黄 *Rehmannia glutinosa* Libosch. 的新鲜或干燥块根,为补益类中药中的重要药物,始载于《神农本草经》,列为上品。在药材上地黄可分为鲜地黄、干地黄和熟地黄 3 种,均具滋阴生津功效,但各有侧重。鲜地黄清热生津、凉血止血;干地黄清热凉血、养阴生津;而熟地黄则长于滋阴补血、益精填髓,可用于治疗阴血津液亏虚诸证,成为中医临床上一味应用十分广泛的补益类中药,在 1985 年版药典收录的成方制剂中有近四分之一含有地黄。

现代药理研究发现,以地黄为主药的六味地黄丸能显著降低小鼠诱发和自发的肿瘤发生率,对抗环磷酰胺的致突变作用,并可有效地阻断食管上皮细胞重度增生。地黄的水煎剂和粗提物的研究表明,地黄具有调节机体免疫功能等作用。近年来,植物化学工作者与药理学工作者紧密配合,对地黄的有效成分进行了分离提取,陆续发现了梓醇^[1]、多糖^[2]等活性成分,将地黄的研究提高到一个新的水平,为全面阐明地黄的作用机理和开发利用奠定了基础。

1 对正常小鼠细胞免疫功能的影响

地黄可明显促进伴刀豆球蛋白(ConA)活化的脾淋巴细胞 DNA 和蛋白质的生物合

成,其促进 DNA 合成的最适浓度为 200 μ g/ml, DNA 合成高峰在 48h^[3]。从地黄中提取的地黄多糖在体外实验浓度 50~200mg/L 范围内可明显促进 ConA 诱导的细胞增殖反应;10~40mg/kg 给小鼠腹腔注射,连续 8d,也可明显促进 T 细胞的增殖反应^[4]。

地黄水煎剂给小鼠灌服能明显促进小鼠脾淋巴细胞 IL-2 的分泌,地黄多糖 20mg/kg 连续 8d 给小鼠腹腔注射可明显提高小鼠脾淋巴细胞分泌 IL-2 的能力。

干地黄水提物能使小鼠外周血 T 淋巴细胞显著增加,而干地黄的醇提物和熟地黄特别是其醚溶性物质却可以使小鼠外周血 T 淋巴细胞数减少^[5]。

2 对正常小鼠体液免疫功能的影响

用血清溶血素测定法研究表明,干地黄的醇提物可明显增加小鼠抗体-溶血素的生成,熟地黄的水提醇沉液对小鼠的抗体生成也有一定的促进作用,六味地黄丸 0.4ml/只(生药 1g/ml),连续 8d 灌胃也可明显提高小鼠溶血素抗体的形成^[6~7],而日本学者则发现熟地黄的醇提物能抑制小鼠溶血空斑形成细胞(PFC)^[8]。这些结果提示:地黄对小鼠免疫功能,特别是体液免疫功能的影响出现不同结果,除了实验方法和技术上的原因外,可

* Address: Liu Fujun, Institute of Pharmacology and Toxicology, Academy of Military Medical Sciences, Beijing

能也反映了地黄组分的复杂性。

3 对荷瘤小鼠或药物、老年所致免疫功能低下小鼠细胞及体液免疫功能的影响

地黄多糖 10~20mg/kg 连续 8d 给小鼠腹腔注射可明显提高 S180 荷瘤小鼠的 T 淋巴细胞增殖能力、增强其自然杀伤细胞(NK)和细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)活力,并且能够明显促进其 IL-2 的分泌^[9]。地黄及六味地黄丸则具有一定的拮抗环磷酰胺和地塞米松引起的免疫抑制作用,表现为使环磷酰胺所致的小鼠胸腺、脾脏重量减轻、血清特异性抗体水平下降和淋巴细胞转化功能降低恢复到接近正常水平;使地塞米松所致小鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能下降和外周血淋巴细胞酸性酯酶(ANAE)阳性细胞比率降低到正常水平^[10]。在研究地黄对氢化可的松琥珀酸钠作用下的小鼠腹腔巨噬细胞 FC、C_{3b}受体的调节作用中,发现地黄对氢化可的松琥珀酸钠引起的抑制作用有一定的拮抗作用,对 FC、C_{3b}受体具有保护作用^[11]。六味地黄汤也能明显增加免疫功能低下的老年小鼠的 ANAE 阳性淋巴细胞百分率及 PFC 数,并能明显增强老年小鼠巨噬细胞 FC 及 C_{3b}受体活性。六味地黄口服液在化疗药物用药期间能保护 NK 细胞活性、T、B 淋巴细胞转化功能^[12~13]。

4 六味地黄汤(丸)的抗肿瘤作用

六味地黄汤(丸)是一滋阴补肾方剂。近年来发现六味地黄丸在临床上试治癌前病变——食管上皮细胞重度增生,治疗 1 年后的食管癌癌变率为 2.2%,对照组为 12.4%;5 年后随访治疗组与对照组的癌变率分别为 9%和 26%,提示六味地黄丸具有预防人食管癌,阻断食管上皮细胞重度增生作用。动物实验结果表明,六味地黄汤能阻断 N-亚硝基肌氨酸乙酯诱发的小鼠前胃鳞癌,抑制氨基甲酸乙酯诱发的肺腺瘤,降低 LACA 小鼠肿瘤的自发率,对抗环磷酰胺的诱变作用,增加子宫颈癌 U₁₄瘤细胞内的 cAMP 的含量,延长荷瘤小鼠的存活时间^[14~16]。日本学者报道

六味地黄丸有增强丝裂霉素的抑瘤作用,能明显延长生存期,但除去地黄、山药、泽泻、茯苓任一味药的方剂,则无延长生存期效果^[17]。姜廷良等观察了古方沙参麦冬汤,补中益气汤和六味地黄汤对实验肿瘤的影响,发现只有六味地黄汤有明显效果,揭示中医肿瘤发生学中的“正”可能与“肾”的关系尤为密切^[15]。

临床上在小细胞肺癌化疗、放疗中并用六味地黄丸,其总有效率(完全缓解加部分缓解),中数生存期及 Kapean-meier 生存期曲线均明显优于对照组,其化疗骨髓抑制毒性也显著低于对照组,动物实验也证明六味地黄口服液在化疗药物用药期间能明显延长生存率;保护血红蛋白、白细胞、血小板功能;防止心、肝、肾功能损害;保护 NK 细胞活性、T、B 淋巴细胞转化功能的作用;与单纯化疗组相比有显著差异^[7,13]。从目前研究报告中提示^[14~17]:六味地黄汤(丸)除了可增高癌细胞内 cAMP 含量外,对肿瘤细胞本身几乎无明显的直接细胞毒作用,但它可能一方面通过维持荷瘤动物甲状腺功能,降低蛋白质的分解代谢,增强或保护骨髓干细胞等影响机体物质代谢;另一方面通过增强荷瘤机体单核巨噬系统的吞噬功能,促进脾淋巴细胞的增殖能力,提高血中的淋巴细胞数量等增强机体的免疫功能,从两个方面来调节荷瘤机体的生理生化等功能,特别是免疫功能而发挥其抑瘤作用。

5 地黄多糖的抗肿瘤作用

作者所在研究室在植化研究室的配合下,对地黄的有效成分进行了分离提取,发现其中的地黄多糖具有明显的药理活性,体外对 S180、HL₆₀瘤细胞生长无明显的直接细胞毒作用,但连续 8d 给小鼠腹腔注射 10~40mg/kg,对小鼠 S180、Lewis 肺癌、B₁₆黑色素瘤及 H₂₂肝癌等多种小鼠移植瘤有明显的抑制其生长作用,其中以 20mg/kg 剂量最好,抑瘤率分别为 48%、46%、55%和 44%。进一步的研究证明地黄多糖可提高 S180 荷

瘤小鼠的脾脏 T 淋巴细胞的增殖能力,并可较长时间维持在较高水平;也能部分阻碍瘤株对脾脏 NK 细胞活力的抑制作用;相对改善荷瘤小鼠由于肿瘤生长而引起的 IL-2 分泌能力的下降,显著提高 CTL 细胞活力^[9]。在深入的机制研究中发现其抑瘤过程中,能有效地阻止 CD₄⁺CD₈⁺ 亚群细胞比值的上升,使具有杀伤功能的 CD₈⁺ 亚群处于优势,发挥其杀伤肿瘤细胞作用^[18]。从其研究结果中,我们可以得出地黄多糖的抗肿瘤作用主要是影响荷瘤小鼠的免疫监视系统,特别是在免疫监视系统中起主要作用的 T 淋巴细胞功能,除了促进 T 淋巴细胞活化、直接杀伤肿瘤细胞外,还可通过 T 淋巴细胞产生一系列的淋巴因子,如 IL-2 等激活其它效应细胞,如 CTL 细胞、NK 细胞和 B 淋巴细胞等共同发挥其免疫抑瘤效应。

6 结语

随着现代医药研究的飞速发展,地黄及以地黄为主药的六味地黄汤(丸)的研究正逐渐深入到细胞及分子水平,为阐明地黄及六味地黄丸的作用及作用机理提供了理论和实验依据,其免疫药理及抗肿瘤作用的研究将

有助于地黄这一历史悠久的传统中药的开发利用,并将其研究提高到一个新的水平。

参 考 文 献

1 北川勋,等.药学杂志(日文),1971,91:593
2 陈力真,等.中国中药杂志,1993,18(8):502
3 高向东,等.中国药科大学学报,1990,21(1):43
4 陈力真,等.中国药理学与毒理学杂志,1994,8(2):125
5 曹中亮,等.新乡医学院学报,1988,5(4):5
6 曹中亮,等.中药通报,1988,13(10):23
7 刘叙仪,等.中西医结合杂志,1990,10(12):720
8 巢志茂,等.国外医学中医中药分册,1991,13(10):55
9 陈力真,等.中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):153
10 李 萍,等.中国免疫学杂志,1987,3(5):296
11 骆 保,等.北京医科大学学报,1987,19(6):419
12 李顺成,等.中成药,1990,12(10):28
13 许继平,等.中国中西医结合杂志,1992,12(12):734
14 中医研究院中药研究所肿瘤组.新医药学杂志,1977,(7):41
15 Jiang T,et al. J Trad Chinese Med,1984,4(1):59
16 赵良辅,等.中西医结合杂志,1990,10(7):433
17 Yakta M.和汉医药学会志,1991,8(1):29
18 周金黄主编.中药免疫药理学.北京:人民军医出版社,1994.244

(1995-03-13 收稿

1995-10-23 修回)

蒙药剂型改革的概况

内蒙古医学院(呼和浩特 010020) 包·特木尔*

摘 要 简要论述了蒙成药现状和传统理论,配伍原理,复方研究,剂型改革和研制新产品所涉及的相关理论与方法。

关键词 蒙药 方剂理论 剂型改革

蒙药历史悠久,尤其是方剂,有独特而完整的传统理论和确实的疗效,近年来有些方药得到重视与应用。现已从蒙药文献整理出 3000 余种成方,其中常用的 400 种左右,然

而用现代科学技术方法,认真探讨蒙药方剂理论的内涵,并以此为依据,指导蒙成药的剂型改革和研制新产品等工作还开展较晚。一些传统蒙成药剂型工艺落后,商品陈旧,服用

* Address: Bao · Temuer, Inner Mongolia Medical College, Huhehaote