

- [50] 高石喜久, 宗户宏造, 涉谷雅之, 等. New substituted phenanthrene derivatives—useful as interleukin-1 antagonists [P]. JP 06192155, 1994-07-12.
- [51] Wiedmann T W T, Wang J. Coronary arterial restenosis treatment method [P]. WO 9515174, 1995-06-08.
- [52] Morota T, Saito K, Tai B, *et al.* Leukotriene antagonists in the treatment of allergy and inflammation [P]. JP 952899, 1997-02-25.

- [53] Tokuda M, Ding R, Kawabe N, *et al.* Endothelin receptor binding inhibitors [P]. JP 7258098, 1995-10-09.
- [54] Shiba K, Kitagawa I, Koizumi H. Extraction and preparation of new terpene derivatives [P]. JP 04208273, 1992-07-29.
- [55] Fujisakawa Pharmaceutical Co. Vascularization inhibitors FR25756 and FR125035, and their manufacture with Metahizium [P]. JP 9147120, 1991-02-28.

中药抗炎作用与细胞因子

邢杰¹, 王淑芬², 翁福海^{3*}

(1. 黑龙江鸡西煤炭医学专科学校, 黑龙江 鸡西 158100 2. 天津市干部疗养院医疗中心, 天津 300191;
3. 天津医科大学 药理教研室, 天津 300070)

摘要: 抗炎中药有抗炎、改善血液循环及免疫调解功能, 这与抑制炎性细胞产生炎性细胞因子有关; 对炎细胞合成分泌细胞因子有双向调解作用; 显著抑制由内毒素 (脂多糖, LPS) 诱导或未经 LPS 诱导的人巨噬细胞 (M Φ) 释放炎性细胞因子; 具有稳定溶酶体, 抑制脂质过氧化反应及减少肿瘤坏死因子 (TNF) 释放的作用; 尚可通过影响内钙离子浓度, 减少细胞因子的分泌合成达到抗炎目的。

关键词: 中药; 细胞因子; 抗炎; 炎细胞

中图分类号: R282.71; R285

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2001)05-0471-03

Antiinflammatory effect of TCM and cytokines

XING Jie¹, WANG Shu-fen², WENG Fu-hai³

(1. Jixi Coal Medical College, Jixi Heilongjiang 158100, China; 2. Tianjin Medical Center of Convalescent Hospital, Tianjin 300191, China; 3. Department of Pharmacology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin 300070, China)

Key words traditional Chinese medicine (TCM); cytokines, anti-inflammation; inflammatory cells

许多清热解毒活血化瘀中药具有抗炎、改善血液循环及免疫调节功能。它们在防治急慢性炎症、脓毒血症或腹腔感染性疾病方面已显示明显疗效。这些抗炎中药与抑制炎性细胞产生炎性因子有关。细胞因子是一组调节细胞反应的相对低分子量糖蛋白 (80 ku), 由体内多种炎细胞分泌产生, 它既是机体应激反应的需要, 又是过量分泌应激组织损伤发生发展的病理基础。由单核细胞或 M Φ 分泌的细胞因子又称淋巴因子, 包括 TNF 白细胞介素 (IL) 和干扰素 (IFN) 等。M Φ 合成的白三烯 B₄ (LTB₄), NO 在炎症免疫反应过程亦为重要的炎性介质。细胞因子的共同特点是: 作用强, 在 10⁻¹ mol/L 时即显示生物学效应; 细胞因子与细胞表面特殊受体结合具有高度亲和力, 多个细胞因子相互作用与受体形成细胞因子网络 (cytokines network)^[1]; 细胞因子既具有增强机体免疫功能的上调作用, 亦有提高机体防御能力、抑制炎症免疫的下调作用如 IFN α 及 TNF β 。文献报道, 中药具有对炎细胞生物成分分泌细胞因子的双向调节作用, 该作用与影响炎细胞内钙离子浓度相关。笔者简述一些中药抗炎作用对细胞因子、LPS 及细胞内钙离子浓度的影响。

1 对 LPS 致炎作用的影响

LPS 是革兰氏阴性细菌 (G⁻) 合成的毒性物质, 是单核细胞 / M Φ 的强大激活剂。LPS 主要作用的靶细胞是 M Φ , 当 M Φ 与 LPS 接触 40~60 min 后即分泌大量的细胞因子、TNF 白细胞介素 (IL-1, IL-6, IL-8) 血小板活化因子 (PAF), NO 以及具有保护作用的细胞因子 IL-10。由 G⁻ 菌及释放的内毒素败血症更常见于老年人呼吸道、胆道及泌尿道感染, G⁻ 菌腹腔感染等^[2]。实验证明, 体内输注 LPS 可出现败血症的体征和症状, 如血液动力学改变、发热、代谢或器官功能失调甚至死亡^[3]。LPS 入血引起血管组织损伤, 多种炎细胞在炎症部位浸入, 如 M Φ , PMN, 内皮细胞, 肥大细胞和枯否氏细胞 (KC)。尤其 M Φ 存在于所有器官组织中, LPS 与 M Φ 膜表面特异性受体 (CD₁₄, CD₁₈) 结合, 促发细胞内反应产生释放因子。不同浓度 LPS 对 M Φ 的激活程度不同, 因而产生吞噬或杀灭细菌或肿瘤细胞的活性也不同。M Φ 接触 LPS 时发出一系列转导信号冲动, 参与信号转导的物质有 G 蛋白、磷脂酶 C 和蛋白激酶 A/C, 其中酪氨酸磷酸化是 M Φ 受 LPS 刺激后最快信号转导者^[4]。不同浓度的 LPS 对 KC 的影响不同。KC 是机体重要防御系统, 低浓度 LPS 刺激, 可增强 KC 吞噬功能; 高浓度 LPS 使细胞肿胀、坏死, 吞噬功能

* 收稿日期: 2000-11-06

作者简介: 邢杰 (1953-) 女, 黑龙江双城县人, 鸡西煤炭医专 (哈医大分校) 检验系副教授, 主要从事细胞因子研究。Tel (0467) 2369250

明显降低,并释放伤害性细胞因子,如白三烯(LTS) IL-1, IL-6, TNF α 和 NO,这些因子与肝中毒、酒精性肝病、败血症与多器官衰竭(MOF)有关^[5]。

大黄素(EMD)和丹参素显著抑制由 LPS诱导的人 M Φ 释放炎性细胞因子,使 TNF, IL-1, IL-6及 IL-8分泌显著减少,但抑制程度小于氢化考的松。EMD尚能激活未经 LPS诱导的人的 M Φ 分泌细胞因子的作用^[6]。张曼报道,白藜芦醇苷对内毒素休克大鼠具有保护器官损伤作用,减少大鼠肝、肾、肺和脑组织的 TNF^[7]。

1.1 对 NO 产生的影响:在 LPS刺激下, M Φ 、中性粒细胞分泌大量的细胞因子,激活 M Φ 内的 NO合成酶(INOS),催化 L-精氨酸生成大量 NO,使内毒素败血症病人外周血管扩张引起低血压^[8]。三七总皂苷抗炎活性与抑制炎症渗出液中的 NO含量有关^[9]。张俊报道,经 LPS刺激的 M Φ 分泌 NO显著性增多,EMD显著性抑制经 LPS刺激后 M Φ 分泌 NO,并呈剂量依赖关系。

1.2 对溶酶体酶分泌的影响:溶酶体酶存在于细胞的溶酶体中,目前已知有 40多种溶酶体酶,当溶酶体裂解时释放溶酶体酶入血产生组织损害和炎症反应。M Φ 含有多种溶酶体酶,当 LPS刺激时释放入血^[10]。虎杖苷具有稳定溶酶体酶,抑制脂质过氧化反应及减少 TNF释放作用,因而可以减轻肠循环障碍^[11]。

1.3 对 TNF的影响:人类系统性炎症反应综合征,类风湿性关节炎与 TNF含量增加有关。虎杖苷或白藜芦醇苷具有改善微循环抗休克作用。虎杖苷明显抑制烫伤病人的血浆 TNF的升高,同时亦明显减轻白细胞的附壁粘附和肺损伤,从而改善烧伤休克微循环障碍^[7,13,14]。

牛磺酸可抑制肝脏 KC产生 TNF α ^[5]。三七总皂苷明显抑制 TNF的生物合成^[9],白头翁素、败酱草及大黄素均有抑制大鼠腹腔 M Φ 合成释放 TNF的作用,且呈剂量依赖关系^[12]。

1.4 对 LTB₄生物合成的影响:LTB₄为花生四烯酸经脂氧化酶代谢的产物,主要由中性粒细胞、M Φ 或单核细胞经 LPS刺激后大量合成释放入血,产生强烈的促炎症反应作用。麝香水提物抗炎作用与其抑制 LTB₄的生成有关^[16]。大黄素、白头翁素、败酱草、厚朴及其合剂(承气合剂)在治疗腹腔感染炎症疾病疗效甚佳,它们均有不同程度抑制经 LPS刺激后的腹腔 M Φ 生成释放 LTB₄的作用^[15]。

1.5 对 IL-6的合成影响:IL-6是 M Φ 受 LPS刺激释放的另一种具有多功能的细胞因子,它可促进细胞吞噬功能和细胞粘附。近来发现 IL-6参与多种炎症疾病及免疫缺陷性疾病的病理生理过程,因此认为它是一个重要的炎性介质^[16]。钟森报道,脂多糖佛波脂(PMA)、甲酰三肽(FMLP)和钙离子载体 A23187均能促进 M Φ 产生和释放 IL-6。白头翁素明显抑制大鼠腹腔 M Φ 产生和释放 IL-6^[12,17]。

2 对细胞钙离子(Ca²⁺)浓度的影响

2.1 细胞 Ca²⁺ 浓度对细胞因子生物合成释放的影响:据报道^[3,8,18],脓毒血症病人血中淋巴细胞内 Ca²⁺ 升高,新生儿

血液中加大肠杆菌 LPS可见红细胞 Ca²⁺ 升高;脓血症大鼠肝细胞内 Ca²⁺ 升高,内质网摄取钙减少。细胞内 Ca²⁺ 对 M Φ 释放 TNF α 有显著影响。Ca²⁺ 作为第二信使在细胞中广泛参与各种生命活动及细胞病理过程。静息状态下 M Φ 内 Ca²⁺ 的浓度为 10⁻⁸~10⁻⁷mol/L。Ca²⁺ 浓度稳定状态失常也是 LPS引起组织、细胞、器官损害至死亡的一个重要机制。体内或体外实验均证明细胞受刺激后 Ca²⁺ 浓度增加为产生败血症休克的病理生理基础。实验证明,TNF分泌及 IL-1 mRNA表达需要钙离子参与。小鼠 M Φ 释放细胞因子需要提高 Ca²⁺,提高 Ca²⁺ 亦可增加炎细胞释放 IL-1,NO和 PGS(前列腺素)等。细胞因子亦可影响细胞 Ca²⁺ 的水平,IL-6可调解 M Φ 的某些功能^[19]。

2.2 对 Ca²⁺ 的影响:大黄通过降低 Ca²⁺ 而降低 IL-12 mRNA的表达^[20]。虎杖苷对大鼠血管平滑肌细胞 Ca²⁺ 的变化机制显示该药既促进外 Ca²⁺ 进入细胞内,还能诱导细胞内 Ca²⁺ 释放^[21]。加味小承气颗粒(主要由大黄、厚朴、白头翁、败酱草组成)有通里攻下、抗菌消炎作用,用于治疗腹腔感染性炎症。它在 0.6~10g/L的剂量范围对大鼠腹腔 M Φ 产生的 LTB₄抑制率呈量效曲线关系^[15]。并可能通过抑制内钙库释放,降低 Ca²⁺ 浓度。人参皂苷及维拉帕米明显降低缺氧条件下豚鼠心肌细胞 Ca²⁺,提高心肌细胞自我保护作用^[22]。

中药降低细胞内 Ca²⁺ 的机制有待于进一步探讨,以牛磺酸抑制 M Φ 产生 TNF分泌为例,推测牛磺酸激活氯离子通道使之开放,氯离子内流导致膜超极化,使 L型钙通道难以开放,因而阻止钙离子内流而抑制 M Φ 分泌 TNF^[23]。

参考文献:

- [1] Balkwill F R, Burke E. The Cytokine Network [M]. Elsevier Publishers Ltd, 1989.
- [2] 李建生,程龙,彭新.内毒素对老年体内损伤的研究进展[J].中国老年学杂志,2000,20(3):190-193.
- [3] Michael A W, Laurel Clair B S, Bingham B A. Role of calcium in LPS-stimulated TNF and IL-1 signal transduction in naive and endotoxin tolerant murine macrophage of trauma injury[J]. Infection and Clinical Care, 1996, 41(4): 647-650.
- [4] Fanying M, Clifford A. LPS induced macrophage activation and signal transduction [J]. Exp Med, 1997, 185(9): 1661-1664.
- [5] 吴坤莹,黄巧冰.烧伤休克微循环障碍及其与 TNF的关系[J].中华整形烧伤外科杂志,1996,12(1):41-44.
- [6] 王文俊,吴咸中,姚智,等.大黄素、丹参素对单核细胞分泌炎性细胞因子的调节[J].中国免疫学杂志,1995,11(6):370-373.
- [7] 张曼,金丽娟,金春华.白藜芦醇对内毒素休克大鼠损伤器官的保护作用[J].中国危重病急救医学,1995,7(6):352-354.
- [8] Gyorgy H, Csaba S. Modulation by dantrolene of endotoxin-induced IL-10, TNF α and NO production in vivo and in vitro [J]. British Pharm, 1998, 124: 1099-1101.
- [9] 李晓辉,李淑慧.三七皂甙对 TNF,NO含量的影响及其机制研究[J].中草药,1999,30(7):514-516.
- [10] 张曼,乐毅,金丽娟.白藜芦醇对内毒素刺激小鼠腹腔巨噬细胞产生 TNF α 和 NAG的影响[J].中国病理生理杂志,1995,11(3):242-244.
- [11] 谢忠琳,王静珍,金丽娟.虎杖对肠缺血再灌注时肠外器官的保护作用[J].中国病理生理杂志,1995,11(5):528-531.
- [12] 王宏镛,翁福海,李会强.承气合剂及白头翁素对小鼠腹腔巨

- 噬细胞释放 IL-6和 TNF的影响 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1997, 3(6): 396-398.
- [13] 李靖,程桂芳,王文杰. 5种炎性刺激对小鼠腹腔巨噬细胞生成 TNF的影响 [J]. 药理学学报, 2000, 35(1): 60-62.
- [14] 张曼,金丽娟,金春华. 白藜芦醇对内毒素休克的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1997, 13(3): 245-248.
- [15] 翁福海,焦建杰,胡萍. 承气合剂抗炎作用与小鼠腹腔巨噬细胞产生白三烯 B₄的影响 [J]. 中国中西医结合杂志 (英文版) C.JLM, 1995, 1(3): 219-221.
- [16] James S S, Hana Haleem-Smith, Jorge Gomer. Tyrosine phosphorylation of vavo stimulates IL-6 production in mast cell by a Rac/c-jun N-termi-nal kinase-dependent pathway [J]. J Immunology, 1999, 16: 1767-1772.
- [17] 钟森,程桂芳,王文杰,等. 4种刺激剂对小鼠腹腔巨噬细胞生成白介素 6的研究 [J]. 药理学学报, 1997, 32(12): 893-897.
- [18] 金丽娟,乐毅,张薇. 虎杖对内毒素刺激的单个巨噬细胞内游离钙动态变化的影响 [J]. 第一军医大学学报, 1997, 17(2): 103-105.
- [19] 范文斌,沈坚,沈子威. rhIL-6影响巨噬细胞内钙离子浓度和空间分布 [J]. 生物物理学报, 1998, 14(4): 617-620.
- [20] 赵琪,崔乃强,张立冬. 大黄酸对内毒素诱发小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-12 mRNA的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 4(1): 1-4.
- [21] 金春华,赵春森,刘杰. 虎杖对正常大鼠血管平滑肌细胞内游离钙浓度的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 1998, 14(2): 195-199.
- [22] 赵昕,李智,曹运鹏,等. 人参皂甙 Rg₁、维拉帕米对缺氧条件下豚鼠心肌细胞内游离钙浓度的影响 [J]. 中国药理学通讯, 1999, 16(3): 41-46.
- [23] Victor S, Robert F, Stachle W. Taurine blunts LPS-induced increased in intracellular calcium and TNF production by Kuffer cells [J]. J Leukocyte Biol, 1998, 64: 615-620.

红花抗心肌缺血研究进展

朴永哲,金鸣*

(北京市心肺血管疾病研究所 生化研究室,北京 100029)

摘要: 综述了红花抗心肌缺血的研究进展。红花制剂对治疗冠心病具明显疗效,动物整体及离体实验研究表明,红花制剂可明显改善多种动物的心肌缺血,它可减慢心率、适度降低心肌收缩力而有利于降低心肌耗氧量,改善心肌营养性供血而增加冠脉流量,抑制血小板聚集、促进血小板解聚、抑制凝血而抗血栓形成,这些作用机制可能与红花抗心肌缺血作用有关。研究红花抗心肌缺血作用机制具有重要的理论意义与应用前景。

关键词: 红花;心肌缺血;作用机制

中图分类号: R282.71; R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2001)05-0473-03

Progress of studies on myocardial ischemia inhibition effect of *Carthamus tinctorius*

PIAO Yong-zhe, JIN Ming

(Department of Biochemistry, Beijing Institute for Angiopathy of Cardiopulmonary, Beijing 100029, China)

Key words *Carthamus tinctorius* L.; myocardial ischemia; mechanism of action

红花为菊科植物 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花,性温味辛,入心、肝经,临床上以水煎液入药。该药活血通经,化瘀止痛,主要用于治疗冠心病、脉管炎、脑梗死等多种血液循环障碍性疾病^[1-3]。据报道^[4],从红花中已分离出200多种化学成分,其中主要为黄酮类、木脂素类、多炔类等化合物。文献报道红花水溶性组分中红花黄色素为多种查耳酮类化合物的混合物。红花提取物具缓解心肌缺血等多种药理学功效,系统研究红花抗心肌缺血作用机制具有重要的理论及应用价值。

1 缓解心肌缺血的研究

1.1 临床及动物实验:白玉莲等^[1]报道,60例冠心病患者注射红花制剂后,76.7%病人心绞痛发作次数减少,65.0%患者心电图缺血性ST-T改变有不同程度的改善,治疗后患者血沉、血沉方程K值、红细胞电泳时间、红细胞压积下降,

全血粘度、全血还原粘度、血浆粘度等均降低,体外血栓形成实验血栓长度及重量、血小板粘附率、纤维蛋白原水平均下降。王大骏等^[5]报道:100例冠心病病人肌注加静注红花注射液心电图改善总有效率为66%;头痛、头晕、心悸、气短、心绞痛等临床症状改善的有效率为84.72%。

据文献报道^[6-8],以心外膜心电图检测,静注红花制剂对于实验性犬心肌梗死和兔心肌缺血有不同程序的缓解作用^[8]。硝基四氮唑蓝染色法检测结果表明,静注红花制剂可使兔缺血心肌重量占全心室重量的百分比明显下降^[7]。静注红花制剂可降低大鼠静注垂体后叶素心电图缺血性改变阳性率及乌头碱所致多种心律失常的发生率^[9]。

1.2 缓解心肌供需矛盾及相关的机制研究:红花制剂静注可降低犬心肌缺血程度和范围,并可使犬心率由给药前的(164±11)降到(144±9)次/分,可使实验性心肌梗死犬的时

* 收稿日期: 2000-12-22

作者简介:朴永哲(1973-),男(朝鲜族),辽宁抚顺人,1997年毕业于大连医科大学临床医学系,现于北京市心肺血管疾病研究所攻读生化药理学硕士学位。Tel (010) 64412431-2481 E-mail piaoyz@yeah.cn