

- [15] Kim S H, Kang J C, Yoon T J, *et al.* Antitumor activities of a newly synthesized shikonin derivative, 2-hyrim-DMNQ-S-33 [J]. *Cancer Lett*, 2001, 172(2): 171-175.
- [16] Jiang Y L, Song J D. Apoptotic induction of Xinjiang shikonin on human colorectal cancer CCL229 cell [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2001, 20(12): 1355-1358.
- [17] Fukui H, Hasan A F M F, Kyo M. Formation and secretion of a unique quinone by hairy root cultures of *Lithospermum erythrorhizon* [J]. *Phytochemistry*, 1999, 51(4): 511-515.
- [18] Gao D, Kakuma M, Oka S, *et al.* Reaction of β -alkannin (shikonin) with reactive oxygen species: detection of β -alkannin free radicals [J]. *Bioorg Med Chem*, 2000, 8(11): 2561-1569.
- [19] Mizukami H, Konoshima M, Tabata M. Effects of nutritional factors on shikonin derivative formation in *Lithospermum erythrorhizon* callus cultures [J]. *Phytochemistry*, 1977, 16: 1183-1186.
- [20] Yan L H, Ouyang P K, Qian S H. Improvement of shikonin production in immobilized *Lithospermum erythrorhizon* cell cultures by using product releasing promoters [J]. *J Nanjing Univ Chem Technol (南京化工大学学报)*, 1999, 21(3): 44-47.

中医药与细胞因子研究进展

吴正正¹, 黄秀榕¹, 祁明信²

(1. 福建中医学院 病理生理研究中心, 福建 福州 350003; 2. 福建省第二人民医院 眼科, 福建 福州 350003)

摘要: 近年来, 有些学者探讨了中医“证”与细胞因子的关系, 并指出二者关系密切。同时大量临床观察和动物实验表明, 中药能够广泛调节细胞因子的生成和活性。利用现代科学技术从细胞、分子水平来研究中医中药, 对进一步阐明中医基础理论、中药新药的研制开发、提高临床疾病防治水平具有重要意义。现对有关中医中药与细胞因子方面的研究进展进行综述, 为深入研究作进一步探讨。

关键词: 中医; 中药; 细胞因子

中图分类号: R28 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2003)09-附 10-03

Study on relationship between traditional Chinese medicine and cytokines

WU Zheng-zheng¹, HUANG Xiu-rong¹, QI Ming-xin²

(1. Pathophysiology Research Center, Fujian College of TCM, Fuzhou 350003, China; 2. Ophthalmic Department, Second People's Hospital of Fujian Province, Fuzhou 350003, China)

Key words: traditional Chinese medicine; Chinese materia medica; cytokines

细胞因子 (cytokine, CK) 是指由免疫细胞 (如单核巨噬细胞、T 细胞、B 细胞、NK 细胞等) 和某些非免疫细胞 (如血管内皮细胞、表皮细胞、成纤维细胞等) 经刺激而合成、分泌的一类生物活性物质, 多属小分子多肽或糖蛋白, 主要介导和调节免疫应答及炎症反应, 刺激造血功能, 并参与组织修复等^[1]。细胞因子的研究始于 20 世纪 50 年代对干扰素 (interferon, IFN) 和 20 世纪 60 年代对集落刺激因子 (colony-stimulating factor, CSF) 的研究。细胞因子具有极其重要的生物学意义, 且与临床关系密切。细胞因子同样是中医中药研究的重要课题, 对于阐明中医基础理论、辨证论治及中药作用机制具有重要意义。本文拟对中医中药与细胞因子研究进展作一综述。

1 细胞因子概况

1.1 细胞因子的分类及其特点: 细胞因子的分类方法很多, 若根据细胞因子的主要生物学活性以及细胞因子的命名原则, 可将细胞因子分为干扰素家族、肿瘤坏死因子家族、白细

胞素家族、趋化因子家族、集落刺激因子家族及多肽生长因子家族等。

细胞因子各有其独特的理化特性和生物学功能, 但各种细胞因子均有下列相似的特点: (1) 为低相对分子质量的多肽或糖蛋白; (2) 多数细胞因子以旁分泌或自分泌的形式在局部发挥作用; (3) 细胞因子需与靶细胞上高亲和力受体特异结合后才发挥生物学效应, 生物学效应极强; (4) 细胞因子具有多样性的生物学作用, 包括介导免疫应答和炎症反应、促进靶细胞增殖、分化、刺激造血, 促进组织修复等; (5) 细胞因子生物学效应复杂, 具有多效性 (一种细胞因子可以对不同细胞发挥不同作用)、重叠性 (两种以上细胞因子具有同样或类似的生物学作用)、时相性、双向性; (6) 细胞因子的产生、生物学作用及受体表达均具有网络特点。各细胞因子之间具有协同性和拮抗性, 相互调节, 从而达成细胞因子的动态平衡^[1]。

1.2 细胞因子与疾病: 细胞因子与许多疾病关系密切, 一方

收稿日期: 2002-11-15

作者简介: 吴正正 (1977-), 女, 河南省安阳市人, 现为福建中医学院 2001 级硕士研究生, 中西医结合基础专业, 研究方向为白内障的基础与临床研究。Tel (0591) 3570171 E-mail wuzheng202@sohu.com

面在某些情况下会导致或促进疾病的发生。如:肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-6对于某些自身免疫性疾病、移植排斥反应的发生起到一定的促进作用;重症感染时过量释放的某些细胞因子会加剧感染症状。另一方面细胞因子又能够抵御或治疗某些疾病,如:用 IFN γ 可以纠正先天性慢性肉芽肿病的免疫功能低下;粒细胞-集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)可有效地改善化疗或放疗后粒细胞减少症状,防治骨髓抑制。根据上述细胞因子对疾病的双重性效应,细胞因子疗法可分为两种:(1)补充/添加疗法;(2)阻断/拮抗疗法。细胞因子基因疗法用于人体实验已取得初步疗效,但有许多问题尚待解决。

2 中医与细胞因子

关于中医“证”的本质,长期以来未被阐明,申维玺等^[2]运用分子生物学的理论和方法进行研究,提出了中医“证”(虚证、部分实证)的本质是细胞内基因诱生性表达的细胞因子。中医“证”发生的分子机制是由于细胞因子网络自稳态动态平衡破坏的结果。阴虚证的本质可能是由于 IL-1和 TNF 基因表达增强,生物学活性相对升高,引起细胞因子网络自稳态动态平衡失调的结果。他进一步指出中药治疗疾病的基本作用机制是多靶点、多环节的调节细胞因子网络的功能态平衡,从而达到治疗中医的“证”和西医“病”的效果。由于传统中医理论本身重整体轻微观的原因,从细胞、分子水平来研究中医学基础理论的工作目前还相对较少,探讨细胞因子与中医证型关系的工作才刚刚起步,尚不完善,有待进一步深入研究及验证。

3 中药与细胞因子

3.1 中药诱生细胞因子:外源性细胞因子易失活,价格昂贵,且大剂量易产生毒副作用,因此通过中药诱生内源性细胞因子正逐渐引起人们的重视,并日益显示出中药的独特优势,为临床用药提供了广阔的前景。

3.1.1 单味中药或其有效成分诱生细胞因子:张剑平等^[3]报道,生晒参、红参体外能够促使正常人外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)高分泌 IFN γ , IL-2,且生晒参作用强于红参。王毅等^[4]报道在脂多糖(lipopolysaccharide, LPS) 10 mg/L和乙酰肉豆蔻佛波酯(phorbol myristate acetate, PMA) 200 nmol/L存在下,人参皂苷 Rh₁ 1 mg/L能促进人组织瘤细胞产生 TNF α 与 IL-8 RT-PCR实验结果表明, Rh₁能显著促进 TNF α mRNA 的表达。人参皂苷 Rg₁ 1 mg/L及 Rh₁ 100 mg/L均能促进 IL-1 α 的产生。人参三醇皂苷可以促进 IL-3、IL-6基因的转录活性,使 IL-3 mRNA, IL-6 mRNA 的表达量增加。

黄芪可明显促进正常人 PBMC分泌 IL-2,并呈剂量依赖性双向调节作用。北芪能明显提高机体 TNF, IFN γ 水平。黄芪的主要有效成分黄芪多糖在体外可以诱生 IL-1,并能明显增强病毒诱生 IFN 的能力,从而提高机体抗炎功能。

枸杞可促进 IL-2, IL-6, TNF 的产生,其主要活性成分枸杞多糖对 IL-3呈双向调节作用,即低浓度时可促进 IL-3

分泌,高浓度降低 IL-3的水平。枸杞多糖还可促进小鼠脾脏 T淋巴细胞分泌 CSE

其他如:干姜提取物 10~30 mg/mL体外能够显著促进正常人 PBMC分泌 IL-1 β , IL-6, GM-CSF^[5]。吴茱萸体外促进正常人 PBMC分泌细胞因子的作用具有剂量和时间依赖性,当质量分数为 10%~30%时能够显著促进单核细胞分泌 IL- β , IL-6, GM-CSF,作用时间在 18或 24 h时效果更强^[6]。质量分数为 20%~50%的附子提取物能够促使正常人 PBMC分泌 IL-1 β 和 TNF α ,尤其作用时间在 18或 24 h时效果明显^[7]。天花粉蛋白能够促进正常人 PBMC在植物血凝素-M, (phytohemagglutinin-M, PHA-M)刺激下分泌 IL-2, IL-6,亦能够促进肠系膜淋巴结细胞分泌 IL-4, IL-13,还能够促进腹膜巨噬细胞分泌 IL-10^[8]。白芍总苷对 IL-1, TNF, IFN 具有不同程度的诱生或促诱生作用。

3.1.2 中药复方诱生细胞因子:小鼠经 *po* 或 *ip*小柴胡汤后,血清中 CSF, IFN 水平升高;体外可促进慢性丙肝病人 PBMC分泌 IL-10, IL-12^[9]。八珍汤能够提高免疫抑制小鼠腹腔巨噬细胞分泌 IL-1及脾细胞分泌 IL-2的能力。免疫低下小鼠 *po* 补中益气汤,能促使 IL-3 mRNA, GM-CSF mRNA, IFN γ mRNA在肝、脾、骨髓细胞中的表达^[10]。六味地黄汤对佐剂性关节炎大鼠脾细胞 IFN γ mRNA, IL-4 mRNA, IL-10 mRNA 的表达具有明显促进作用^[11]。

3.2 中药抑制细胞因子

3.2.1 单味中药或其有效成分抑制细胞因子:雷公藤单体 T₄能抑制小鼠肺泡吞噬细胞产生 TNF α , IL- β , IL-6,对 IL-10的释放和 mRNA 的表达亦具有强烈抑制作用,且呈剂量相关效应。冬虫夏草对 LPS刺激下人支气管肺泡灌洗液中细胞分泌 TNF α , IL- β , IL-6, IL-8, IL-10具有抑制作用^[12]。邢杰等^[13]报道大黄素和丹参素能显著抑制由 LPS诱导的人巨噬细胞释放炎性细胞因子,使 IL-1, IL-5, IL-8, TNF 的分泌显著减少,大黄素尚能抑制一氧化氮的分泌,并呈剂量依赖性。黄芩素体外能有效抑制正常人 PBMC分泌 IL- β , IL-6, TNF, IFN γ ^[14]。黄连素可抑制小鼠腹腔巨噬细胞产生 IL-1, TNF α ,抑制小鼠脾细胞产生 IL-2,还可降低其血清中 IFN γ 水平。

3.2.2 中药复方抑制细胞因子:周名璐等^[15]研究发现加味射麻汤(射干、麻黄、法夏、甘夏等)具有抑制炎性细胞因子的作用,能使哮喘豚鼠血清中 IL-4, TNF含量明显下降。中药狼疮方(白花蛇舌草、半枝莲、紫草、丹参等)可抑制体外培养的狼疮样小鼠脾细胞分泌 IL-6, IL-10,并可减少体内自身抗体产生,具有一定的免疫抑制剂作用^[16]。热毒清(金银花、大青叶、蒲公英、鱼腥草等)对 LPS引起的分泌型肿瘤坏死因子(secreting tumor necrosis factor alpha, sTNF α)的分泌及对 sTNF α 激活的关键酶-TNF α 转换酶具有双重抑制作用,并可抑制 IL-6, IL-8的激活^[17]。

4 评价与展望

有关中医“证”与细胞因子关系的研究虽说尚不完善,看法不一,但毕竟为阐明中医基础理论的实质提供了新的思

路。中药对细胞因子具有广泛的调节作用,因而从丰富、价廉、副作用小的中药资源中寻找高效、安全的免疫调节剂将引起更多人的重视。中医中药与细胞因子的研究已经开始了些有效工作,为中医基础理论的丰富和发展,中药新药的研制开发,提高疾病防治水平开辟了广阔前景。

References

- [1] Gong F L. *Medical Immunology* (医学免疫学) [M]. Beijing: Science Press, 2000.
- [2] Shen W X, Liu Y M. Cytokine network and mechanism of traditional Chinese medicine [J]. *World Sci Tech—Mod Tradit Chin Med* (世界科学技术—中药现代化), 2000, 2(6): 24-27.
- [3] Zhang J P, Gao Y J, Xu K Y, et al. Effects of *Radix Ginseng* and *Radix Ginseng Rubra* on immunity *in vitro* [J]. *J Cell Mol Immunol* (细胞与分子免疫学杂志), 2000, 16(5): 387-388.
- [4] Wang Y, Wang B X, Liu T H, et al. Metablism of ginsenoside Rg₁ by intestinal bacteria II. Immunological activity of ginsenoside Rg₁ and Rhi [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学学报), 2000, 21(9): 792-796.
- [5] Chang C P, Chang J Y, Wang F Y, et al. Effect of Chinese medicinal herb *Zingiberis rhizoma* extract on cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells [J]. *J Ethnopharmacol*, 1995, 48(1): 13-19.
- [6] Chang C P, Chang J Y, Wang F Y, et al. Effect of *Evodia rutaecarpa* extract of cytokine secretion by human mononuclear cells *in vitro* [J]. *Am J Chin Med*, 1995, 23(2): 173-180.
- [7] Chang J Y, Yang T Y, Chang C P, et al. Effect of “chi-han (hot nature)” Chinese herbs on the secretion of IL-1 beta and TNF-alpha by mononuclear cells [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 1996, 12(1): 18-24.
- [8] Xu W, Hou W, Yao G, et al. Inhibition of Th1 and enhancement of Th2-initiating cytokines and chemokines in trichosanthin-treated macrophages [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 284(1): 168-172.
- [9] Yamashiki M, Nishimura A, Suzuki H, et al. Effects of the Japanese herbal medicine Sho-saiko-to[®] (TJ-9) on *in vitro* interleukin-10 production by peripheral blood mononuclear cells of patients with chronic hepatitis C [J]. *Hepatology*, 1997, 25(6): 1390-1397.
- [10] Kaneko M, Kawakita T, Kumazawa Y, et al. Accelerated recovery from cyclophosphamide-induced leucopenia in mice administered a Japanese ethical herbal drug, Hochu-ekki-to [J]. *Immunopharmacology*, 1999, 44(3): 223-231.
- [11] Fang J, Zhang Y X, Ru X B, et al. Effect of Liuwei Dihuang Decoction, on the cytokine expression in splenocytes in adjuvant arthritis rats [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 2001, 26(2): 28-31.
- [12] Kuo Y C, Tsai W J, Wang J Y, et al. Regulation of bronchoalveolar lavage fluids cell function by the immunomodulatory agents from *Cordyceps sinensis* [J]. *Life Sci*, 2001, 68(9): 1067-1082.
- [13] Xing J, Wang S F. Antiinflammatory effect of TCM and cytokines [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(5): 471-473.
- [14] Krakauer T, Li B Q, Young H A. Flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines [J]. *FEBS Lett*, 2001, 500(1): 52-55.
- [15] Zhou M L, Chen Z X, Liang Z Y, et al. Effect of Jiawei Shema Decoction on IL-4, TNF level in serum in guinea pigs with asthma [J]. *J Radioimmunol* (放射免疫学杂志), 2001, 14(2): 75-77.
- [16] Liang M, Li Y J, Yang X, et al. Effect of Lupus Recipe on IL-6 and IL-10 secretion of splenic cells *in vitro* in lupoid mice [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2002, 22(5): 372-375.
- [17] Wang K F, Li M Z, Yang Y Z, et al. Effect of Reducing on HL-60 cells in secreting tumor necrosis factor α production and on TNF α converting enzyme mRNA expression [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2001, 21(4): 283-285.

中草药及其活性成分抗肿瘤的研究进展

王三龙^{1,2}, 蔡兵², 崔承彬^{2,3*}, 吴春福¹

(1. 沈阳药科大学中药学院 药理学系, 辽宁 沈阳 110016; 2. 天津生物医药研究所, 天津 300384; 3. 中国海洋大学, 山东 青岛 266003)

摘要: 查阅国内外相关文献, 综述中草药及其活性成分抗肿瘤方面的研究进展。根据中草药及其天然活性成分所诱发的不同生物效应将其抗肿瘤作用分为 11 类进行了详细介绍, 展示了中草药用于防癌、抗癌的巨大潜能和美好前景。

关键词: 中草药; 活性成分; 抗肿瘤活性

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2003)09-附 12-04

收稿日期: 2002-10-10

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目(973项目)基金(1998051113); 国家杰出青年基金(39825126)

作者简介: 王三龙(1972-), 男, 山西长治人, 在读博士研究生, 主要从事抗肿瘤药物研究。Tel (022) 83712588

Fax: (022) 83712688 E-mail: wangsanlong@sohu.com

* 通讯作者