

白芍总苷的免疫调节功能及其临床应用

马丽^{*}, 李作孝

(泸州医学院附属医院神经内科, 四川 泸州 646000)

[摘要] 白芍总苷属毛茛科植物中的一类化学成分, 含有多种成分, 具有多种药理学作用, 可在多个环节影响细胞免疫、体液免疫和炎症过程, 对类风湿关节炎、系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病具有治疗作用。

[关键词] 白芍总苷; 免疫; 自身免疫性疾病

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0244-04

Immunomodulatory Effects and Clinical Application of Total Glucosides of Paeon

MA li^{*}, LI Zuo-xiao

(Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China)

[Abstract] Total glucosides of paeon, which belongs to Ranunculaceae plants and contains a variety of ingredients, has many pharmacological effects. It affect cell immunity, humoral immunity and inflammation process in autoimmune diseases in many aspects and have reliable curative effects on such autoimmune diseases as rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus.

[Key words] total glucosides of paeon; immunity; autoimmune disease

芍药属毛茛科植物, 有白芍、赤芍之分。一般认为芍药野生品的根直接干燥就是赤芍, 而栽培品的根去皮水煮后即白芍。芍药按其化学成分分为: 单萜及其苷类成分, 包括芍药苷(paeoniflorin)、氧化芍药苷(oxypaeoniflorin)、苯甲酰芍药苷(benzoylpaeoniflorin)、白芍苷(albiflorin)、苯甲酰氧化芍药苷等成分; 三萜及其苷类化合物; 黄酮及其化合物; 鞣质类, 包括没食子酰鞣质类化合物; 其他成分, 包括树脂、糖、蛋白质、金属元素 Mn, Fe, Cu, Cd, Ph 及 17 种氨基酸。白芍总苷(total glucosides of paeon, TGP) 是由芍药植物根中提取的一组糖苷类物质, 包括芍药苷、羟基芍药苷、芍药花苷、芍药内酯苷、苯甲酰芍药苷, 是白芍的主要有效成分。芍药苷(paeoniflorin, PF) 为单萜糖苷, 是白芍总苷中主要的药物活性成分^[1-2]。现就 TGP, PF 的免疫调节功能及其临床应用进行综述。

1 TGP 的免疫调节作用

1.1 TGP 对 T 淋巴细胞功能的影响 TGP 对 ConA 诱导小

鼠脾淋巴细胞增殖反应呈现低浓度促进和高浓度抑制的双向作用。TGP 可以改善 T 淋巴细胞免疫功能, 上调 T 细胞总量(CD3)及辅助性 T 细胞(CD4)的比例, 下调杀伤性 T 细胞, 改善 CD4/CD8 比值, 下调致炎性细胞因子和上调抑制性细胞因子; 一方面 TGP 可通过提高 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 比例发挥免疫调节作用^[3], 研究证实 PF 对 EAE 模型的 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞具有上调作用; 另一方面 TGP^[4]可通过抑制 T 淋巴细胞转铁蛋白受体(CIYT1)从而抑制异常增殖的 T 淋巴细胞, 减低 MOG35-55 特异性淋巴细胞增殖反应, 并且 PF 可以抑制 EAE 模型淋巴细胞对 MOG35-55 的特异性反应, 具有一定的免疫抑制作用; 此外, PF 还可以抑制 EAE 模型淋巴细胞 NO 的生成减少, 抑制 T 细胞增殖^[5]、T 细胞的激活及其一系列免疫介质的释放, 维持机体免疫稳态^[6]。

1.2 TGP 对 B 淋巴细胞功能的影响

TGP 对脂多糖(LPS)诱导小鼠 B 淋巴细胞增殖反应和大鼠腹腔巨噬细胞(PM ϕ)产生 IL-1 的量效曲线均呈钟形, 提示 TGP 具有低浓度促进和高浓度抑制的双向调节作用, 高浓度 TGP 的负调节作用均与 PM ϕ 有关, 低浓度 TGP 促进 LPS 诱导 PM ϕ 产生 IL-1 和 PGE₂, 且两者呈平行上升。而高浓度 TGP 使 PGE₂ 的产生进一步增加, 同时 IL-1 水平呈负相关地下降。上述现象

[收稿日期] 20100731(005)

[通讯作者] * 马丽, 硕士, 医师, 研究方向神经免疫学, Tel: 0590-8365707, 15908365707, E-mail: mary760801@126.com

不仅说明高浓度 TGP 负调节 PM ζ 产生 IL-1 和抑制 B 细胞增殖均是通过 PM ζ 产生大量 PGE₂ 而发挥自分泌与旁分泌效应, 而且在细胞与分子水平上为 TGP 浓度依赖性双向免疫调节作用提供了依据^[7]。

1.3 TGP 对 PM ζ 功能的影响 PF 具有一定的抑制 PM ζ 分泌 IL-1, TNF, PGE₂ 的作用, 而且对炎症状态下异常的吞噬功能也起到一定程度上的抑制作用。王晓玉等^[8] 研究了 PF 对佐剂性关节炎(AA) PM ζ 吞噬功能及其产生细胞因子的影响, PF 对 AA 大鼠的抗炎和免疫抑制作用与其降低 AA 大鼠 PM ζ 过强的吞噬功能和产生 IL-1, TNF- 和 PGE₂ 的水平有关。贾萍等^[9] 经研究证实了 TGP 可以抑制关键性核转录因子 NF- κ B p65 亚基的核转移, 从而提示 TGP 具有抑制 NF- κ B 活化的作用。常蕴青等^[10] 观察了 PF 对 LPS 诱导的小鼠单核/巨噬细胞株(RAW264.7) 高迁移率族蛋白 B1(HMGB1) 释放和表达的影响, 发现可能通过抑制 HMGB1 的核转位和释放, 对 LPS 诱导的肝损伤起保护作用; 储德勇等^[11] 探讨了 PF 对血吸虫可溶性虫卵抗原(SEA) 刺激小鼠腹腔 PM ζ 产生转化生长因子(TGF- β_1) 的影响, 发现 PF 能抑制 SEA 刺激的 PM ζ 产生 TGF- β_1 。

1.4 TGP 对外周血单个核细胞(PBMC) 功能的影响 有研究显示, TGP 对类风湿关节炎(RA) 患者有明显的免疫调节作用, 能使其 PBMC 过度产生的 IL-1 恢复至正常范围^[12]。袁昉等^[13] 研究了重组人白细胞介素-1(rhIL-1) 对正常人 PBMC 吞噬功能及产生 TNF- 和 PGE₂ 的影响及 PF 的作用, 发现 rhIL-1 可增强正常人 PBMC 的吞噬功能, 升高 TNF- 和 PGE₂ 水平; PF 可抑制 PBMC 增强的吞噬功能, 降低 TNF- 和 PGE₂ 的产生水平。

2 TGP 对自身免疫性疾病的治疗作用

2.1 类风湿关节炎(RA) 王希民等^[14] 观察了 TGP 联合维生素 D₃ 辅助治疗 RA 患者治疗前后血清中干扰素(IFN- γ) 与白细胞介素 10(IL-10) 的水平变化, 发现治疗后 RA 患者病情改善, 血清 IFN- γ 水平降低, IL-10 水平升高, 提示 TGP 具有抑制 Th1 型细胞因子、增强 Th2 型细胞因子的效应。商玮等^[15] 系统评价 TGP 联合甲氨蝶呤治疗 RA 的临床疗效及安全性, 发现 TGP 联合甲氨蝶呤治疗 RA 较单用甲氨蝶呤治疗在总有效率方面表现一定的优势, 联合应用能明显减少了传统抗风湿药 DMARDs 治疗的毒副作用, 尤其可显著降低肝功能异常发生率。

2.2 系统性红斑狼疮(SLE) 梁小红^[16] 观察了 TGP 对 SLE 患者血清细胞因子 IL-8, TNF- 和 INF- γ 表达水平的影响, 发现加用 TGP 能更有效地下调 SLE 患者 IL-8, TNF- 和 INF- γ 表达水平, 对 SLE 患者起保护性作用。刘云等^[17] 观察了来氟米特与 TGP 治疗 SLE 的临床疗效及实验室指标的变化, 观察组 28 例采用来氟米特联合 TGP 治疗, 对照组 28 例采用来氟米特治疗, 观察组 SLE 活动指数(SLEDAI) 较对照组显著降低, ESR, CRP, ANA 抗体及抗 ds-DNA 抗体滴度自然对数绝对值、IgA, IgM, IgG 水平较对照组亦降低, C3, C4

水平较对照组升高。结果发现来氟米特联合 TGP 治疗 SLE 效果好, 副作用小, 优于单独使用来氟米特。

2.3 强直性脊柱炎(AS) 霍毓平等^[18] 选择确诊为 AS 的患者 67 例, 所有患者早期接受常规非甾体抗炎药治疗, 治疗组 35 例使用 TGP 和甲氨蝶呤, 对照组 32 例使用柳氮磺吡啶和甲氨蝶呤。治疗组患者治疗 6 个月后 ESR、CRP、晨僵持续时间及胸廓扩张度、Schober 试验等较治疗前均明显下降, 治疗组不良反应明显小于对照组, 结果提示 TGP 用于治疗 AS 安全性高, 副作用少, 联合用药可提高疗效。王燕等^[19] 选择 55 例活动性 AS 分别用 TGP(0.6 g 每天 3 次) 及柳氮磺吡啶(1.0 g 每天 2 次) 治疗, 对治疗前及治疗后关节肿痛、休息痛、晨僵、腰背部疼痛程度、关节功能、血沉、C 反应蛋白进行评估, 发现 TGP 能改善临床试验观察指标, 耐受性与柳氮磺吡啶相似, 其主要不良反应为腹泻, 提示 TGP 用于治疗 AS 具有良好的安全性和有效性。

2.4 干燥综合征(SS) 鲁静等^[20] 发现 SS 患者服用 TGP12 周后临床症状、体征及免疫指标明显改善, 使 IgG, IgA 值下降幅度明显, 且能明显降低类风湿因子滴度, TGP 对唾液分泌、泪液分泌改善作用不明显, 但随着服药时间延长, 唾液分泌、泪液分泌改善的例数呈增加趋势, TGP 还能改善病人的睡眠、食欲、体力等一般状况, 明显提高病人的生活质量。

2.5 未分化结缔组织病(UCTD) 沈友轩等^[21] 观察了 TGP 联合胸腺肽、羟氯喹对 30 例 UCTD 患者高球蛋白血症的影响, 发现联合使用 TGP 后, 能改善未分化结缔组织病高球蛋白血症, 使 IgG, IgA 值下降幅度更为明显, 且能明显降低类风湿因子滴度。

2.6 口腔扁平苔藓(OLP) 老年糜烂型 OLP 患者经 TGP 治疗后, 临床症状改善, 包括病损缩小、糜烂愈合、疼痛减轻等, CD3, CD4, CD4⁺/CD8⁺ 均明显升高^[22]。

2.7 多发性硬化(MS) 朱骏^[6] 观察了 PF 对 MOG EAE 小鼠模型的细胞免疫学变化、细胞因子 mRNA 表达和 I Ba 的影响, 结果发现 PF 能够缓解 MOG EAE 小鼠炎性脱髓鞘过程, 炎性细胞的浸润明显减少, 脊髓髓鞘空泡样变现象明显减轻, 轴索损伤也显著减少; PF 能使 MOG EAE 小鼠模型脊髓内神经炎性反应缓解, 包括下调致炎性细胞因子和上调抑制性细胞因子、减低 MOG35-55 特异性淋巴细胞增殖反应、上调 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞、抑制 NF- κ B 的活化、下调 iNOS 表达和 NO 合成。

2.8 慢性非细菌性前列腺炎(CAP) TGP 能有效降低 CAP 大鼠 IFN- γ , TNF- α , IL-10 的过高表达, 同时能使 IFN- γ , TNF- α 与 IL-10 的比值有明显的降低, 间接发现 Th1/Th2 比例的下调, Th1/Th2 的平衡得到有效调节^[23]。

3 展望

TGP 是一种剂量依赖性双向作用的抗炎免疫调节药, 其在多个环节影响自身免疫性疾病的细胞免疫、体液免疫和炎症过程。目前对 TGP 药理作用的基础研究已经深入到信号传导的水平, 有望进一步揭示 TGP 的作用机制。

MS 是一种自身免疫性疾病, 神经炎性反应在 MS 的发生与发展中扮演了重要角色, 调节异常的炎性反应是治疗 MS 的有效手段。对 TGP 作用机制的理解有助于将芍药及其类似衍生物应用于 MS 的神经保护治疗, 为选择合适剂型及合理给药途径提供依据, 并为寻找新的药物作用靶点, 同时以最大限度发挥 TGP 的积极作用。目前, 对 TGP 在治疗 MS 中的作用还只处于 EAE 的试验研究阶段, 相信随着对其作用机制研究的深入, 人们对其药理作用的认识将会更加全面, TGP 必将在防治 MS 的临床应用中发挥重要作用。

[参考文献]

[1] 金兰, 赵钟祥, 曾庆忠. 赤芍化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2003, 19(9) : 965.

[2] 陈四平, 张浩, 李相坤. 中药白芍的研究进展[J]. 承德医学院学报, 2008, 25(3) : 293.

[3] 王璞, 张雯, 周红娟, 等. 芍药甘草汤对 MRL/Lpr 小鼠 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞的影响[J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(10) : 723.

[4] 陈光星, 李晓娟, 全世明. 通痹灵总碱对大鼠机体细胞免疫的调节作用[J]. 广州中医药大学学报, 2003, 20(1) : 1.

[5] 张琦, 吴轰, 江泳, 等. 桂枝芍药知母汤对转基因小鼠胶原诱导性关节炎 T 淋巴细胞增殖的影响[J]. 成都中医药大学学报, 2006, 29(3) : 24.

[6] 朱骏. 芍药苷在 MOG EAE 小鼠模型中的神经保护作用及其机制的研究[D]. 上海: 复旦大学, 2007.

[7] 王豫巍, 王永钧. 白芍总苷在自身免疫性疾病中的药理研究与临床应用[J]. 浙江中医药大学学报, 2007, 31(2) : 240.

[8] 王晓玉, 魏伟, 唐丽琴. 芍药苷对佐剂性关节炎大鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能及其产生细胞因子的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2007, 42(2) : 189.

[9] 贾萍, 荣晓凤, 丁燕, 等. 芍药总苷调控巨噬细胞核因子- B p65 蛋白核转移作用的研究[J]. 中国药房, 2007, 18(36) : 2811.

[10] 常蕴青, 赵中夫, 刘明社. 芍药苷对 LPS 诱导的 RAW264.7 细胞 HMGB-1 表达的影响[J]. 长治医学院学报, 2009, 23(2) : 81.

[11] 储德勇, 李丛磊, 李静. 芍药苷对小鼠巨噬细胞产生

TGF- 1 的影响[J]. 中国寄生虫学与寄生虫病杂志, 2008, 26(2) : 81.

[12] 王志坚, 万军梅, 陈敏珠, 等. 白芍总苷对正常人与类风湿性关节炎患者单核细胞和淋巴细胞功能的影响[J]. 中国药理学通报, 1994, 10(3) : 197.

[13] 袁肪, 王丽雯, 魏伟. rhIL-1 对人外周血单核细胞功能的影响及芍药苷的抑制作用[J]. 安徽医科大学学报, 2009, 44(2) : 216.

[14] 王希民, 刘维. 白芍总苷联合维生素 D3 对类风湿性关节炎患者血清中 IFN- 和 IL-10 的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(7) : 15.

[15] 商玮, 郭郡浩, 蔡辉. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗类风湿性关节炎的 Meta 分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(6) : 653.

[16] 梁小红. 白芍总苷对系统性红斑狼疮患者 IL-8, TNF- 和 INF- 表达的影响[J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(24) : 64.

[17] 刘云, 刘向东. 来氟米特联合白芍总苷治疗系统性红斑狼疮 28 例[J]. 新乡医学院学报, 2007, 24(3) : 295.

[18] 霍毓平, 李中青. 白芍总苷联合甲氨蝶呤治疗强直性脊柱炎临床观察[J]. 长治医学院学报, 2007, 21(1) : 23.

[19] 王燕, 吕保良. 白芍总苷治疗强直性脊柱炎[J]. 中国实用期刊, 2009, 36(10) : 58.

[20] 鲁静, 杨娉婷, 沈晖. 帕夫林胶囊治疗干燥综合征的临床观察[J]. 中国医科大学学报, 2006, 35(5) : 522.

[21] 沈友轩, 刘晓华. 白芍总苷对未分化结缔组织病高球蛋白血症影响的临床研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2005, 9(1) : 39.

[22] 赵梦明, 郭红. 曲安奈德和帕夫林联合治疗老年糜烂型 OLP 疗效观察[J]. 中华老年口腔医学杂志, 2009, 7(1) : 11.

[23] 王洪志, 刘朝东, 韦超. 白芍总苷对慢性非细菌性前列腺炎大鼠 IFN- , TNF- 和 IL-10 表达影响的试验研究[J]. 重庆医科大学学报, 2010, 35(2) : 231.

[责任编辑 邹晓翠]

柴胡类方治疗抑郁症研究

胡燕, 洪敏*

(南京中医药大学药学院, 南京 210029)

[摘要] 目前治疗抑郁症的化学合成药效果明显,但长期服用后会产生严重的毒副作用。中药作用温和、副作用少,从中药中寻找治疗抑郁症的药物显得尤为重要。作为中医“郁症”的范畴,中国古代就有大量文献记录用疏肝解郁要药——柴胡来治疗抑郁症的记载。而在现代研究中,柴胡及柴胡类方在中医治疗抑郁症中也被广泛应用。本文从试验研究和临床研究方面综述了柴胡类方四逆散、逍遥散、小柴胡汤、柴胡加龙骨牡蛎汤治疗抑郁症的现状,展现了其在抑郁症现代治疗中发挥的重大作用。

[关键词] 抑郁症;肝郁;柴胡;柴胡类方

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0247-03

Study of Prescriptions Containing Bupleurum as Monarch for Treatment of Depression

HU Yan, HONG Min*

(Department of Pharmacy Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

[Abstract] The effects of chemical synthetic drugs for treatment of depression are obvious, but long-term use will bring with serious side effects. Chinese medicine is mild and has few side effects, prescriptions containing bupleurum as the monarch are widely used in treatment of depression. In this paper, experimental and clinical studies about this category of prescriptions were reviewed for treatment of depression. It demonstrates that prescriptions containing bupleurum as the monarch play a significant role in treatment of depression.

[Key words] depression; stagnation of liver; *Bupleurum chinense*; prescriptions containing bupleurum as the monarch

抑郁症是以意志消沉、思维迟钝、言语减少等为主要表现的精神障碍性疾病。其患病率逐年上升,是一类严重危害人类身心健康的常见精神疾病。然而,多种疾病发生后都会伴随有抑郁症状的出现。近年来,化学药物在治疗抑郁症时的毒副作用日益显现,鉴于采用中药治疗抑郁症也有较多的临床应用,其中柴胡及柴胡类方的应用更为广泛,从中药中寻找和研制出具有良好抗抑郁作用的药物成为当前研究的热点。

1 抑郁症病理

中医学对抑郁症的认识较早,相关的论述散见于古代医籍中。在中国古代文献中虽然没有抑郁症之病名,但是与抑郁症的病因、病机、治疗等方面相关的记载却相当丰富。在中医学中主要将其归类于情志疾病的范畴,古代文献多归在“郁证”中。在五脏中与思维情绪变化等精神活动关系密切的,除心之外,就是肝。而肝主疏泄所具有的调畅情志的作用亦是通过对气机的功能而实现的。如果肝气疏泄失常,气机不畅,则可引起情志的异常变化,并导致多种病理变化的产生。朱丹溪创建的肝郁学说,提出“气血冲和,万病不生,一有拂郁,诸病生焉。”奠定了抑郁症从肝郁论治的基础,肝郁是抑郁症的重要病机之一。

柴胡是疏肝解郁的要药,以疏肝解郁为基本功效,也是柴胡类方的君药。《神农本草经》云:“柴胡主寒热,寒热者少阳外感之邪也。又谓其主心腹肠胃中结气,饮食积聚,诚

[收稿日期] 20100706(004)

[基金项目] 江苏省高校自然科学重大基础研究项目(08KJA360001)

[通讯作者] * 洪敏,博士,副研究员,研究方向:中药网络稳态调控机制研究, Tel: 15805191595, E-mail: hongmin72@hotmail.com