

述 评

慢性炎症与抗炎免疫药的作用机理

周 金 黄

(军事医学科学院, 北京)

近年国内外对慢性炎症进行了多方面的研究, 逐步认识到慢性炎症与免疫功能损伤有关, 并发现了一些对慢性炎症有较好疗效的抗炎免疫药。这些工作促进了抗炎免疫药理的发展。我国抗炎免疫药理作为药理学的一个专业分支起步虽较晚, 但最近两年连续召开两次专业学术会议, 进行了交流, 已引起药理学及免疫学有关同道的重视。本文仅就以下两个问题进行讨论。

(一) 抗炎免疫药理学在现代药理学的地位及其意义**1. 免疫药理学是药理学发展的最新阶段⁽¹⁾**

现代药理学在本世纪初奠定了神经生理学与神经药理学的共同基础。到三十年代达到神经药理学的高峰, 证实神经递质的存在, 发现了胆碱能神经递质乙酰胆碱和肾上腺素能神经递质肾上腺素与去甲肾上腺素在神经功能调节中起着相互制约的作用, 并发现了影响这些神经递质及其受体的阻滞剂与激动剂。第二个重要发展阶段是激素内分泌生物化学与药理学的兴起。四十年代以来, 认识到除神经调节系统外, 还有另一个全身性功能调节系统即激素内分泌系统。它与神经系统密切配合, 在一系列体内外因子作用下, 由内分泌腺体和某些局部受体细胞释放多种微量激素, 以维持机体的常态和激态活动。第三个阶段可从六十年代算起, 发现胸腺对机体的免疫功能起关键性主导作用。近二十年来, 免疫生物学发展极为迅速。免疫学已超出了早期微生物学免疫的范畴。免疫功能是机体维持自身正常活动的一个极精密的调节系统。免疫调节系统是在神经系统与激素内分泌系统协同作用下维持整体功能的。药理学参加到这一新领域为时很短, 但是相信, 免疫药理学必将步神经药理学与激素内分泌药理学的后尘并与之相结合, 合理地发挥免疫细胞调节整体功能的独特作用。因此免疫药理学可以认为是药理学发展的最新阶段。

2. 免疫药理学是祖国医学与药学的组成部分, 其重要意义有待加强认识^(2~3)。

在中医理论中, 阴阳对立统一的学术思想是分析人体健康与疾病的基础。早在两千年前, 《黄帝内经》已指出, 人体生病并不单纯由于病邪的侵袭, 人体还有抗御病邪的能力, 中医称之为正气。正气概括了维持机体一切功能的能量与功能系统。包括神经调节、激素内分泌调节和免疫功能调节, 它们都是正气的具体表现。致病因素有阴邪与阳邪, 人体抗御病邪的能力也分阴精与阳气。当邪气入侵时, 正气与之抗争, 只有当“正不胜邪”时才会生病。正气对邪气的反作用是人体维持健康, 免于衰弱、虚损与发病的根据。在此理论基础中医提出“调整阴阳”的治则。古人限于历史条件只能在整体上与原则上为说明机体防御内外病因提

本文于1983年12月8日收到

本文于1983年11月1日曾在安徽合肥市召开的全国抗炎免疫药理专业交流会上报告

出粗略而有指导意义的理论。

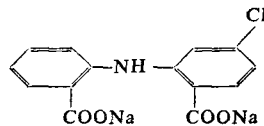
中药也有数量丰富的调补阴阳益气活血的方药。这些药物的作用以现代药理学的观点还难说清楚。近年来国外学者提出“适应原样药”的设想。其用意不外乎调节人体功能。它可能有神经、激素内分泌或抗炎免疫等调节作用。我们认为, 根据我国中医学阴阳对立统一法则, 用现代药理学方法是可以研究和阐明中药的补益和调节机体免疫功能的。我们应当为祖国中药药理学现代化, 促进中药抗炎免疫药理研究做出新贡献。

3. 抗炎免疫药理在我国药理学教学中的意义

国内外一些药理学新教科书中关于抗炎免疫药理学的论述较少, 往往是在抗肿瘤药的篇章中加以叙述。现已知道, 很多疾病的发生都与免疫功能失调有关。如自身免疫病可通过免疫调节而缓解, 为了避免器官移植手术后的排斥反应, 用免疫抑制剂可有独特疗效。抗炎药理的发展加深了对抗炎与免疫功能失调关系的认识。在今后药理学教科书的编写中应充实抗炎与免疫的内容。写好这一章将能提出中国药理学工作者的观点, 更新已往解热镇痛药理和清热解暑中药药理的某些观点。

(二) 慢性炎症与抗炎免疫药的作用

有些慢性炎症的发病机理至今尚无明确认识。类风湿性关节炎在慢性炎症中受到广泛重视, 患者多为老年人。一般认为是慢性炎症型免疫性疾病, 属自身免疫病的范围, 有慢性炎症的特征, 伴有免疫功能下降。多年来治疗方案虽多, 但均为对症治疗, 疗效也不高。近年来我国学者从民间方药中发现雷公藤和昆明山海棠(为同科属植物)有较好疗效, 并可改善患者的免疫功能。已得到多方面的证实。现已提纯若干单体可供深入研究^(4~6)。国外还没有这类有效的抗炎免疫调节药。日本学者最近报道氯苯甲酸胺类化合物(简称 CCA)有抗关节炎免疫促进剂的作用。目前仍处在实验室研究阶段^(7~9)。



国外学者在研究细胞抗炎成分的工作中获得一些新进展, 分别介绍如下:

1. 慢性炎症的发病机理与花生四烯酸代谢路径 现已证明, 细胞活性物质 前列腺素类(PGs)、花生四烯酸(AA)的代谢产物, 白细胞三烯类(LT, leukotrienes, 简称白三烯类)都是慢性炎症发病机制的重要成分。关于它们作用的知识尚少, 且主要为试管实验结果。

AA 是体内生物合成多种 PG 类成分的前体。PG 与 AA 在体内的代谢过程颇复杂, 形成多种有生物活性的代谢产物。这些产物有的很不稳定, 细胞内含量甚微, 目前可用放射免疫测定法(RIA)测定其中若干产物, 进行研究。现知 AA 的代谢路径(metabolic pathway)有以下几个^(10,11)。

(1) 环氧酶(cyclo-oxygenase) 免疫细胞如巨噬细胞膜富有磷脂(PL, phospholipids), 在细胞接受刺激信息或损伤时磷脂酶 A_2 (phospholipase A_2)使磷脂结合的 AA 释放, 再通过细胞膜上的环氧酶产生一系列的 PGs。PGs 有多种成分和生物功能, 其中 PGG_2 为不稳定的短活性物质, 在细胞浆内继续转化为较稳定的 PGE_2 和 $PGF_{2\alpha}$, 现认为 PGE_2 是调节淋巴细胞活性的重要成分。

(2) 脂氧酶(lipo-oxygenase)为近年发现的另一 AA 代谢途径的酶, 存在于细胞浆内, 使 AA 转化为白三烯类(LTs), 首先为 LTA_4 , 继续转化为 LTB_4 和 LTC_4 。 LTC_4 又转化为

LTD₄, 最后为 LTE₄。LT 类(包括 C₄、D₄、E₄)的化学结构已确定。它们是慢反应性过敏物质(SRS-A)的有效组分。

(3) 前列环素合成酶(prostacyclin synthetase)使 PGG₂ 转化为前列环素(PGI₂)。

(4) 血栓素合成酶(thromboxane synthetase)使 PGG₂ 转化为血栓素(TXA₂)。PGI₂ 与 TXA₂ 为血小板参与凝血机理的重要成分, 二者相互制约, 维持血管张力稳定和保持血液流畅。图 1 为 AA 生物转化示意图。

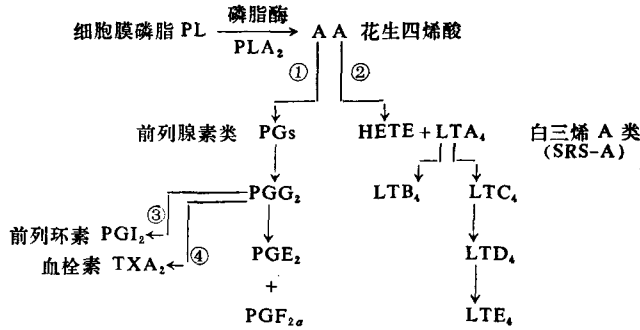


图 1. AA 的细胞生物转化示意图
①环氧酶 ②脂氧酶 ③前列环素合成酶 ④血栓素合成酶

2. 抗炎免疫药对花生四烯酸代谢产物的影响 现在认为抗炎免疫药物的作用主要是通过调节环氧酶和脂氧酶的生化反应以影响 PGG₂ 和 LT 类的产生。国外正沿着这条思路寻找新型抗炎免疫药。抑制环氧酶的药物以阿司匹林为代表, 其作用为不可逆的。另一类为可逆性环氧酶抑制药, 以消炎痛为代表。这些药物统称为非甾体抗炎药(NSAD 或 NSAI)。NSAD 不抑制脂氧酶活力, 所以对 LT 类的活性无影响。

现在发现抑制脂氧酶活力的药物有 NGDA(nor-dihydro-guaiarotic acid), 可使细胞内 AA 转化为 LTA₄ 等成分减少。已证明 LT 类是引起慢性过敏反应物质的有效成分, 可使豚鼠肺平滑肌和回肠肌收缩, LTB₄ 为白细胞化学趋化性活性成分, 灵长类的白细胞有 LTB₄ 受体。给猴与人皮下注射 LTB₄ 可看到白细胞侵入到注射部位, 形成有限的局部浸润现象。类风湿关节炎患者的关节滑囊内 LTB₄ 含量明显超过正常水平或其他骨关节炎的水平, 从而认为 LTB₄ 可能是引起囊内粒细胞的因子。类风湿性关节炎滑囊液中还存在 LTD₄ 的抗体。这些事实初步表示 LT 类成分如 LTB₄ 在病变关节中既增强局部血管通透性又促进炎症反应。

在慢性炎症反应中, LT 类和 PG 类有协同作用, LT 类主要是增加炎症反应中的细胞成分, 如粒细胞, 而 PG 类(PGE₂、PGI₂) 则主要是增加炎症反应时的血管通透性, 增加渗出液量, 在机体细胞受损伤时 AA 通过这两类性质的酶作用, 产生 PG 和 LT, 因此有人认为这些 AA 产物是引起炎症的物质。当然不应认为 AA 代谢是炎症形成的唯一机理。

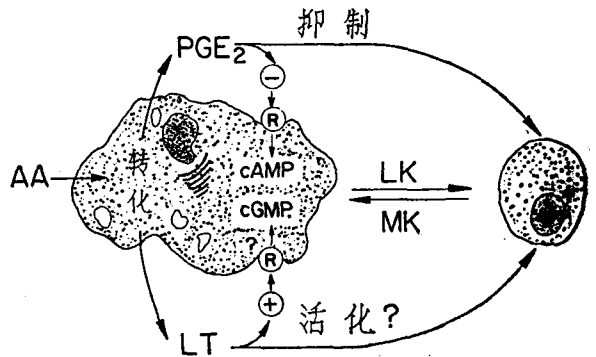


图 2. 免疫细胞中花生四烯酸的转化产物 PGE₂ 与 LT 的相互作用示意图
LK: 淋巴细胞活素(Lymphokines)
MK: 单核细胞活素(Monokines)引自 Bonta(1982)

在慢性炎症反应中, LT 类和 PG 类有协同作用, LT 类主要是增加炎症反应中的细胞成分, 如粒细胞, 而 PG 类(PGE₂、PGI₂) 则主要是增加炎症反应时的血管通透性, 增加渗出液量, 在机体细胞受损伤时 AA 通过这两类性质的酶作用, 产生 PG 和 LT, 因此有人认为这些 AA 产物是引起炎症的物质。当然不应认为 AA 代谢是炎症形成的唯一机理。

PGE₂既有促炎作用也有抗炎作用,此外还有细胞免疫调节作用。主要作用于淋巴细胞(LC)和巨噬细胞(M ϕ),这样就把PG的抗炎与免疫调节作用联起来,是慢性炎症和细胞调节的重要物质之一。

试管实验证明,PGE₂对淋巴细胞功能有明显抑制作用,如抑制T细胞的活化,使淋巴细胞活素(LK, Lymphokines)分泌减少。PGE₂还有调节B细胞活力的作用,影响抗体形成和自然杀伤细胞(NK)的功能。PGE₂的抗炎作用也反映在某些淋巴细胞亚群上。例如,注射PGE₂可使慢性佐剂关节炎大鼠通过粒细胞和淋巴细胞产生抗炎作用。PGE₂也可使免疫性肾小球肾炎通过淋巴细胞产生抗炎作用。

PGE₂对巨噬细胞也有明显作用。巨噬细胞为非特异性免疫细胞,是慢性炎症的重要调节物质。PGE₂使小鼠腹腔巨噬细胞内cAMP水平上升,从而抑制巨噬细胞活力,减少巨噬细胞向发炎部位移动。在发炎实验研究中,注入PGE₂可使炎区的巨噬细胞数大为下降,同时伴有cAMP上升。

以上实验指出⁽¹²⁾,免疫细胞在抗炎的调节中通过AA、PG和LT之间的相互作用起到协调效应。有免疫功能的M ϕ 和LC受AA及其代谢物的调控作用,其中以PGE₂起重要作用。PGE₂可能是免疫细胞内源性调节物质。

致敏的LC可通过LK激活M ϕ ,通过环氧酶反应使产生PGE₂。PGE₂又可抑制LC,使M ϕ 与LC之间维持相对动态平衡。PGE₂的抗炎作用还可通过负反馈作用于M ϕ 表面受体(R),影响M ϕ 活力,产生cAMP。另一方面,还可通过脂氧酶反应产生LT类。LT类作用于M ϕ 受体(R),通过正反馈作用产生cGMP。cAMP和cGMP是一对因子使M ϕ 活力受到细胞内源性的调节。此外PGI₂与TXA₂也是一对作用相反的因子,是否参与细胞免疫的调节作用尚未肯定。

以上这些新线索使抗炎免疫药理与体内各种生物活性物质的新见解构成了一幅相互交织的现代细胞药理知识的最新图案。

3. 抗炎免疫药的作用 综上所述,现在对抗炎免疫药的作用机理可以初步了解为对AA代谢酶的作用,主要是抑制磷脂酶、环氧酶和脂氧酶等⁽¹³⁾。

表 1. 抗炎免疫药对 AA 代谢的影响

药 物	作 用 机 理	对 AA 代谢物的影响
肾上腺皮质激素类 BW 755 C	磷脂酶↓ 环氧酶↓ 脂氧酶↓	PGs ↓ TXs? LTs? PGs ↓ LTs ↓
阿司匹林 消炎痛等 NSAD 咪唑类衍生物	环氧酶乙酰化 环氧酶抑制为可逆性的 血栓素合成酶↓	PGs ↓ TXs ↓ PGs ↓ TXs ↓ TXs ↓ PGs ↑

引自 Patrono, 1982

肾上腺皮质激素在试管研究中已证明有抑制磷脂酶的作用,使AA释放量减少,从而减少环氧酶和脂氧酶代谢底物的来源。但近年用RIA分析类风湿性关节炎病人关节囊液的PG与TX各代谢物的含量未见皮质激素药使PG类成分减少,而用NSAD如Indoprofen则可抑制PG类(PGE₂, TXA₂)含量。

BW 755 C为一合成抗炎药,不属NSAD类,抑制动物和人的血小板、肺组织、血细胞的AA代谢途径。在临床试用中可抑制发炎组织中白细胞的堆积和PG合成。其抗炎作用似

比 NSAD 更全面些。

阿司匹林为 NSAD 的典型代表,其主要作用在使环氧酶活性部位乙酰化而失去活性。可使血小板失去环氧酶活性不能形成 PG 类和 TX 类成分。这样血小板就丧失生化活性。长期服用阿司匹林可使健康人血小板环氧酶活力下降,影响凝血作用。

消炎痛及其他 NSAD 类药的抑制作用是可逆的,属竞争性环氧酶抑制剂。口服消炎痛对血小板 TXA₂ 的形成在 1 小时后即有明显抑制,到 48 小时后完全恢复。为了进一步说明这类药物的抗炎作用与免疫功能的关系,应分析发炎组织中(类风湿性关节炎的关节囊液)的白细胞、淋巴细胞、巨噬细胞的 PG 类和 TX 类的含量。咪唑类是一类新型抗炎药,对 TXA₂ 合成酶有选择性抑制作用,初步临床试用表明可使 PG 类含量上升, TX 类下降。

以上这些抗炎药的研究目标仍然是对血凝的影响及其作用机理。在类风湿性关节炎中有更重要意义,因关节囊液的巨噬细胞膜和单核吞噬细胞膜均有丰富的 AA,因此在关节炎组织中释放 PG 类、LT 类和 TX 类成分就成为发病的重要因素。现已发现类风湿性关节炎囊液的巨噬细胞可产生大量 PG 类物质,其含量似乎与炎症程度平行。

总之,以上是抗炎免疫药对慢性炎症作用的初步研究,表明在慢性炎症的发展中有疗效的药物不仅有抗炎作用,而且有调节细胞免疫功能的作用,相辅相成起到抗炎免疫效应。

不同药物对不同的酶有相对选择性,其作用也不限于一种酶。随着药物浓度的变化、及各药间的相互协同与对抗,这些类型的药如消炎痛、阿司匹林、咪唑类、皮质激素及 Tranyl 等还可表现增强或抑制抗炎免疫反应。

还有一些对慢性炎症有效的抗炎免疫调节药,如我国的雷公藤有免疫抑制作用,日本的 CCA 有免疫增强作用。这些药物的作用机理尚待深入研究。

致谢 本文承我院闫敬初副研究员协助修改,特致谢意

参 考 文 献

1. 周金黄: 生理科学进展 14:6,1983
2. 骆和生: 中药与免疫, 补益药, 广东科技出版社, 1983
3. 刘正才、尤焕文: 中医免疫 8~37 页, 重庆出版社, 1983
4. 李乐真: 中草药 13:27,1982
5. 陈梅芳: 中医杂志 23:35,1982; 中医杂志英文版 3:219,1983
6. 郑家润: 中国医学科学院学报 5:1,1983
7. Ohsugi Y, et al: *J Pharm Pharmacol* 27:636,1977;30:126,1978
8. Ohsugi Y, et al: *Immunopharmacol* 5:293,1983
9. Ohsugi Y, et al: *Ibid* 6:15,1983
10. 唐冀雪: 药理学进展, 抗炎免疫药理分册 44 页, 人民卫生出版社, 北京, 1983
11. 卞如濂: 同上, 77 页
12. Bonta I L: *Intern J Immunopharmacol* 4:103,1982
13. Patrono C: *Ibid* 4:127,1982