

【综述】

中药免疫抑制剂在心脏移植中的应用研究进展

徐宏芳¹, 徐秀华², 陈粉扣², 陈海林³, 王全权³

(1. 大连市西岗区人民广场石道街社区卫生服务中心, 辽宁 大连 116103; 2. 江苏省姜堰市中医院, 江苏 姜堰 225503

3. 南京农业大学工学院, 江苏 南京 210031)

关键词: 免疫抑制剂; 心脏移植; 中药; 综述

中图分类号: R654

文献标识码: A

文章编号: 1008-987X(2007)02-0071-03

近年来, 器官移植技术取得了突破性的进展而免疫排斥反应已成器官移植的主要障碍。急性排斥反应的主要机制为细胞免疫(同时也有体液因素的参与)。目前, 应用于抗排斥反应的药物主要为环孢素A配合硫唑嘌呤和糖皮质激素等。这些药物长期应用, 一是价格昂贵, 病人难以承受, 二是毒副作用较大, 并可诱发感染、肿瘤等, 对肝脏、肾脏也有损害。近年来, 多种中草药具有不同程度的免疫抑制作用日益被人发现和研究, 现将中药免疫抑制在心脏移植应用的研究现状综述如下。

1 10羟基喜树碱

10羟基喜树碱是从珙桐科植物喜树中提取的微量生物碱, 长期作为抗癌药物用于临床。石炳毅等^[1]以SD大鼠为供者, Wistar大鼠为受者, 行大鼠同种异体异位心脏移植。然后用中药制剂10羟基喜树碱预防和治疗移植植物急性排斥反应。结果显示10羟基喜树碱每天1.0mg·kg组与对照组比较, 移植植物存活时间明显延长(6.05d/11.45d, $P < 0.01$); 10羟基喜树碱2.0mg·kg组作用更为显著($> 241.6d$), 其中3只大鼠于术后60d停用10羟基喜树碱, 移植心脏长期存活, 超过730d, 并经证实已形成免疫耐受, 但未观察到明显的肝、肾、心、脾、睾丸和造血系统损害, 且具有剂量相关性。莫春柏等^[2]以纯系SD大鼠为供者, 纯系Wistar大鼠为受者行异体颈部心脏移植。将移植后50只受者大鼠随机分成5组, 分别接受不同剂量10羟基喜树碱、环孢素(CSA)或二者联合应用。心脏移植植物长期存活受者术后60d停用免疫抑制剂, 120d同时行供者来源(SD)大鼠和无关供者(SHR)大鼠皮肤移植。结果显示, 大剂量10羟基喜树碱或小剂量10羟基喜树碱与CSA联合应用可诱导异基因大鼠心脏移植受者免疫耐受, 且形成的免疫耐受具有明确的抗原特异性。

2 川芎

川芎生物碱的主要成分是川芎嗪, 川芎醇是川芎嗪在体内的主要代谢产物, 具有与川芎嗪相似的药理活性。张昌来等^[3]以SD大鼠为受者, Wistar大鼠为供者, 分别用等量蒸馏水、川芎醇小剂量组、川芎醇大剂量组、环孢素A插管灌胃给药。另设空白对照组, 相同条件下饲养7天后取材。结果表明: 川芎醇大、小剂量组均可显著延长移植心存活时间, 减轻病理损

害, 大剂量组的作用更为显著。大小剂量的川芎醇均可显著降低外周血中IL-2及IFN- γ 含量, 减弱细胞免疫应答。

3 丹参

丹参是活血化瘀药物, 其主要有效成分为丹参素, 可扩张血管、改善微循环、抗血凝时间、促进纤溶系统激活, 抑制血小板功能和血栓形成。戚峰等^[4-5]采用颈部套袖法建立豚鼠对大鼠心脏异种移植模型。于术前24h按0.5mg/kg静脉滴注中华眼睛蛇蛇毒因子, 术中以复方丹参注射液灌注供心并静脉滴注复方丹参。结果显示: 中华眼睛蛇蛇毒因子可明显降低血清补体水平, 延长供心存活时间; 复方丹参注射液可缩短供心复跳时间, 二者合用可进一步延长供心存活时间, 对超急性排斥反应有良好的抑制效果。王学等^[6]采用心电图描记及组织病理学方法对移植心肌情况进行动态观察。选用试剂为丹参注射液和生理盐水组。结果显示: 丹参组移植心脏的心电存活数明显高于生理盐水组, 可减轻移植物的毛细血管损伤, 保护心肌细胞, 减轻免疫细胞浸润, 且可直接对抗体液和细胞免疫的排斥反应。

4 灯盏花提取物

灯盏花提供物是从中药灯盏花中分离纯化得到的一类黄酮类化合物。龙刚等^[7]以Wistar大鼠为供体, SD大鼠为受体, 建立大鼠腹腔异位心脏移植模型, 分为灯盏花提取物低剂量组(5mg·kg⁻¹), 中剂量组(10mg·kg⁻¹), 高剂量组(15mg·kg⁻¹)和对照组。移植术后各实验组受体腹腔注射药物至移植心停跳。用底物磷酸化激酶测定法检测受体外周血淋巴细胞PKC的活性并用Western blot法鉴定; 用酶联免疫吸附法检测受体外周血液中白细胞介素-2(IL-2)的水平。结果显示: 各实验组受体外周血淋巴细胞PKC活性及表达和IL-2的水平明显较对照组低。说明灯盏花提取物在异基因大鼠心脏移植中灯盏花提取物可对PKC的活性产生抑制作用。同时龙刚等^[8]以同样方式实验发现灯盏花提取物可延长移植心脏的存活时间。

5 冬虫夏草

冬虫夏草是一种寄生于昆虫的菌类。冬季是以所寄生的昆虫而生存, 夏季菌类发芽生长而将昆虫杀死, 虫体即成为其生长的营养来源。日本京都大学的藤多哲朗教授发现其提取液

FTY720有其特有的免疫抑制作用。Suzuki S等^[9]将 WKHA大鼠的心脏移植到 AC 大鼠的颈部从移植当日起连续 15 d 经口投用 FTY720 (0.05 ~ 1 mg/kg) 进行实验。随着用量的增加移植心脏在受者中的生存日数得到相应的延长, 尽管用量很大也没有发现副作用。Xu M 等^[10]在大鼠的心脏移植研究中探讨了 FTY720 与 FK506 的相互作用。FTY720 在移植前一天和移植当天经口投用, FK506 从移植当天连续 9 d 经口投用。结果 FTY720 与 FK506 同时使用对免疫抑制有促进作用。

6 姜黄

姜黄素是从姜科姜黄属植物姜黄、莪术、郁金等的根茎中提取的一种天然有效成分, 可溶于甲醇、乙醇、碱、醋酸、丙酮和氯仿等有机溶剂。Chueh 等^[11]首次发现了姜黄素具有免疫抑制作用, 建立了两种大鼠心脏移植模型, 一种是 Brown Norway [BN] RT1 (n) 心脏至 WKY [RT1 (u)] 宿主, 另一种是 Buffalo [BUF] RT1 (b) 心脏至 Wistar Furlh [WF] RT1 (u) 宿主, 进行了移植样本细胞素的逆转录聚合酶链反应分析和混合淋巴细胞反应。在 BN-WKY 模型大鼠中, 单用姜黄素 (100 mg·d⁻¹) 14 d 便可将其平均生存时间 (MST) 从 9.1 d 延长 ~20.5 ~24.5 d。联合应用姜黄素和治疗量的 CsA 可延长至 28.5 ~35.6 d。比单用姜黄素或 CsA 效果好。而在 BUF-WF 模型中, 仅姜黄素不能延长 MST。联合应用时间则可延长到 60 d 以上。

7 苦参

苦参素是一类含有苦参次碱 15 酮基本结构的化合物, 主要从苦参根及苦豆子中提取, 其中氧化苦参碱含量在 98% 以上。秦泽莲等^[12]发现, 肌肉注射氧化苦参碱可明显延长小鼠异体游离移植心脏存活期, 且其作用与剂量高低呈正比。移植术后 10 d 小鼠体外脾脏细胞自发增殖增强, 对 ConA 刺激的转化反应则明显减弱。氧化苦参碱可显著抑制正常小鼠脾细胞的自发增殖及 ConA 或脂多糖 (LPS) 刺激的转化反应, 而对手术已使之显著降低的脾细胞对 ConA 刺激的转化反应则无影响。

8 雷公藤

雷公藤为卫矛科雷公藤属植物雷公藤的根及根茎, 又名莽草、黄藤根、菜虫药、断肠草等, 药理作用及有效成分的研究已非常广泛。目前已从雷公藤中提取分离出 80 余种成分, 其主要有效成分是环氧二萜类、三萜类和生物碱类。邵启祥等^[13]采用改良的大鼠同种异体心肺联合移植手术, 研究了大鼠树突状细胞 (DCs) 单克隆抗体单独和联合雷公藤多甙片对移植排斥反应的影响, 并与生理盐水对照组、雷公藤多甙片 (TII) 组进行比较。结果表明: 大鼠 DCs 单抗单独和联合 TII 两治疗组间无明显区别, 但两组大鼠移植心脏存活时间明显长于生理盐水组和 TII 组 ($P < 0.01$), 而且病理切片显示以慢性排斥反应改变为主。赵波等^[14]研究证实了雷公藤片与雷公藤水煎剂都可对同种小鼠对心肌移植植物能延长存活时间, 降低供心肌的排斥率。李树浓等^[15]也验证了雷公藤片能延长同种小鼠心肌移植后移植心肌平均存活时间, 并发现雷公藤片能显著抑制排斥反应的细胞免疫反应, 抑制排斥反应中免疫细胞的增殖。

FG27 是雷公藤的提纯物, 含有 11 种化学成分, 其中 Tri 口服给药对心脏移植植物存活时间的影响, 在 12.5 ~ 100 μ g·kg⁻¹ 的剂量范围内, Tri 可明显延长小鼠心脏移植植物的存活时间。与 CsA 比较 Tri 具有较强的抗移植排斥作用。邹小明等^[17]认为, 每天 100 ~ 500 μ g·kg⁻¹ 的 Tri 可明显延长移植心脏的存活时间, 效果与 CsA 相近。并提出 Tri 抗移植排斥效果与给药剂量和给药时间有关, 其抗排斥反应作用发生于排斥反应期间。Wang 等^[15]利用大鼠同种异体心、肾移植模型, 观察腹腔内注射和口服 FG27 的抗移植排斥作用, 并与 CsA 作了对比。他们的结论是 FG27 是一种有效的免疫抑制剂, 单用 FG27 就能显著延长心、肾移植植物的存活时间, 与 CsA 效果相近。FG27 与 CsA 具有协同效应, 两者联用抗移植排斥作用增强, 联用时 CsA 剂量可比单用时减少 50% ~ 75%。同时还发现^[19]单用 FG27 或 CsA 不能有效抑制异种排斥反应; 而联用 FG27 和 CsA 时, 受者大鼠血清中抗苍鼠的 IgM 和 IgG 异种抗体明显减少, 异种移植植物的存活时间延长。然而, 它们尚不能诱导免疫耐受, 一旦停用 FG27 和 CsA 后移植植物很快被排斥。

9 茯苓

茯苓为多孔菌科真菌茯苓的干燥菌核。张国伟等^[20]用大鼠建立异位心脏移植模型, 观察茯苓提取物及 CsA 对心脏移植急性排斥反应的抑制作用。结果: 接受茯苓提取物 25 或每天 50 mg·kg⁻¹ 的大鼠, 移植心脏存活时间显著延长, 病理损害程度较轻, 外周血 IL-2 及 IFN- γ 的含量以及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 细胞百分比和 CD4⁺/CD8⁺ 比值降低, 与对照组 CsA 每天 5 mg·kg⁻¹ 的结果相当。表明茯苓提取物对大鼠异位心脏移植急性排斥反应具有明显的抑制作用。

10 苏木

苏木具有行血破瘀, 消肿止痛功效。其化学成份主要为巴西苏木素和苏木酚等。周亚滨等^[21]研究表明, 苏木有较明显的抗器官排斥作用, 且从病理学的研究结果中已得到明确的答案。从穿孔素和颗粒酶 B 基因 mRNA 的表达水平来看, 苏木可以影响其表达的水平, 提示苏木可以抑制细胞毒 T 淋巴细胞的功能, 减弱其释放穿孔素和颗粒酶 B 的能力。但苏木的抗免疫排斥作用, 要明显弱于环孢素 A。

综上所述, 目前对中药免疫抑制作用的研究取得了一定进展。但由于中药所含成分复杂, 至今仍有许多成分、机理不明, 它们之间与西药之间是否存在作用机制还不完全清楚。中药在我国药源丰富、相对毒副作用小、价格较低, 所以随着现代科技的发展, 它们的作用成份及机理将得到充分揭示, 使中药在心脏器官移植, 甚至其他器官移植方面发挥越来越重要的作用。

参考文献:

- [1] 石炳毅, 莫春柏, 钱叶勇, 等. 10 羟基喜树碱和环孢素 A 诱导基因大鼠心脏移植受者免疫耐受的实验研究 [J]. 中华实验外科杂志, 2001, 18 (5): 409-410.
- [2] 莫春柏, 石炳毅, 蔡明, 等. 10 羟基喜树碱对异基因大鼠心脏移植植物急性排斥反应的抑制作用 [J]. 中华器官移植杂志,

中药外治法治疗癌性疼痛的研究进展

马晓红¹, 指导: 艳蕊, 王晓琴

(湖北中医学院 2004级硕士研究生, 湖北 武汉 430065)

关键词: 癌性疾病; 中药外治; 综述

中图分类号: R273

文献标识码: A

文章编号: 1008-987X(2007)02-0073-03

疼痛是癌症晚期患者常见的临床表现, 给患者带来极大痛苦, 严重影响患者的生活质量, 即使在发达国家仍有 50% ~ 80% 的癌症患者没有得到满意缓解^[1], 因此有效的止痛治疗是 WHO 癌症综合规划中四项重点内容之一。近年来, 中药缓解癌痛取得了一些疗效, 现将治疗进展综述如下。

1 外敷法

外敷法是直接将药物敷于疼痛部位, 利用药物分子穿透皮肤、黏膜, 从而透皮吸收而达到治疗疼痛的目的。按其功效可分为以下几种:

1.1 活血行气止痛

基金项目: 湖北中医学院院级课题, [20050906]。

作者简介: 马晓红 (1969-), 女, 湖北中医学院 2004 级硕士研究生。

周韩军^[2]等用中药贴敷法治疗肝癌晚期疼痛 168 例, 选用鲜鲫鱼、生山药各 100g, 麝香 0.5g, 延胡索、川楝子各 30g, 细辛 3g, 制成糊状, 贴于患处止痛, 结果: 疼痛消失 112 例, 减轻 39 例, 无效 17 例。滕佳林^[3]用周氏自拟消痛散 (生栀子、生没药、生乳香、酒大黄各 30g, 丹参、黄柏各 20g, 木香、赤芍、白芷、丁香、生蒲黄各 15g, 冰片 10g, 生石膏 150g, 卷柏 50g, 蓖麻仁 20 粒) 加蛋清和少许白醋调糊外敷患处, 6~12 小时更换 1 次, 5 天为 1 个疗程, 共治疗 24 例, 其中显效 17 例, 有效 5 例, 无效 2 例, 总有效率为 91.67%。

1.2 化痰软坚行气止痛

- 应的实验研究 [J]. 山东大学学报 (医学版), 2005, 43 (2): 170-171 究。
- [4] 杨艺, 邓长生. 丹参酮药理作用近识 [J]. 湖北中医杂志, 1999, 21 (6): 284-286.
- [5] 戚峰, 王鹏志, 朱理玮, 等. 中华眼镜蛇蛇毒及复方丹参抑制异种移植免疫排斥的实验研究 [J]. 中草药, 2001, 32 (12): 1106-1108.
- [6] 王学, 沈文律, 谭建三, 等. 中药丹参延长小鼠同种移植心肌组织存活作用的研究 [J]. 华西医学杂志, 1994, 9 (3): 345-346.
- [7] 龙刚, 龚瑾, 王西墨, 等. 灯盏花提取物对心脏移植异基因大鼠蛋白激酶 C 的作用 [J]. 天津医药, 2005, 33 (5): 281-284.
- [8] 龙刚, 龚瑾, 王西墨, 等. 灯盏花提取物对大鼠心脏移植排斥反应的作用 [J]. 天津医药, 2004, 32 (1): 690-692.
- [9] Suzuki S, Enosawa S, Kakefuda T, et al. Immunosuppressive effect of a new drug FTY720 on lymphocyte response in vitro and cardiac allograft survival in rats [J]. Transplant Immunol, 1996, 4: 252.
- [10] Xu M, Antoniou EA, Afkari SC, et al. Effect of peritransplant FTY720 alone or in combination with posttransplant FK506 in a rat model of cardiac allotransplantation [J]. Transplant Proc, 1997, 29: 2964.
- [11] Chueh SC, Lai MK, Liu JS, et al. Curcumin enhances the immu-
- [12] 秦泽莲, 庄红明, 刘燕, 等. 氧化苦参碱延长小鼠异体移植心肌存活期及其免疫机理的研究 [J]. 中西医结合杂志, 1990, 10 (2): 99.
- [13] 邵启祥. 大鼠 CD₄ 单抗和雷公藤多甙对大鼠同种异体心肺联合移植排斥反应的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 1998, 14 (5): 356.
- [14] 赵波. 雷公藤延长小鼠心肌移植存活时间的研究 [J]. 中西医结合杂志, 1988, 8 (1): 31.
- [15] 李树浓. 雷公藤延长同种小鼠半心移植存活时间及其机制的研究 [J]. 中华器官移植杂志, 1989, 10 (3): 134.
- [16] 毕秀芹, 陶君彦, 毕晓黎. 雷公藤根皮及地上部分的研究进展 [J]. 湖北中医杂志, 2004, 26 (1): 55-56.
- [17] 邹小明, 林文, 方向东, 等. 雷公藤内酯醇抗心脏排斥反应的实验研究 [J]. 第一军医大学学报, 1999, 19: 44.
- [18] Wang J, Xu R, Jin R, et al. Immunosuppressive activity of the Chinese medicinal plant Tripterygium wilfordii II. Prolongation of hamster to rat cardiac xenograft survival by combination therapy with the PG27 extract and cyclosporine [J]. Transplantation, 2000, 70: 456.
- [19] 谭德福, 余立萍. 雷公藤免疫抑制作用的研究进展 [J]. 湖北中医学院学报, 2002, 4 (4): 47-49.
- [20] 张国伟, 夏求明. 茯苓醇提物心脏移植急性排斥反应的实验研究 [J]. 中华器官移植杂志, 2003, 24 (3): 169-171.
- [21] 周亚滨, 李天, 关振中, 等. 苏木对大鼠同种异位心脏移植急性排斥反应的影响 [J]. 中医药学报, 2000, (1): 67-68.