

# 2004

# 中国抗炎免疫药理学进展

2004 Zhongguo Kangyan Mianyi Yaolixue Jinzhan

吴曙光 李晓辉 主 编  
张洪泉 魏 伟

重庆大学出版社

# 2004 中国抗炎免疫药理学进展

吴曙光 李晓辉 主 编  
张洪泉 魏 伟

重庆大学出版社

### 内容提要

本书总结了近5年来国内外抗炎免疫药理学及相关学科的新进展,重点以作者自己的工作为基础,内容包括抗炎免疫药理学基础理论、抗炎免疫药物的药理作用及其机制、炎症免疫性疾病的基础与临床研究等。本书还展望了抗炎免疫药理学的发展方向。读者对象为药理学、免疫学、中药学、临床医学及相邻学科的科研、教学人员,也可作为医药学领域研究生的参考资料。

### 图书在版编目(CIP)数据

2004'中国抗炎免疫药理学进展/吴曙光主编. —重庆:  
重庆大学出版社,2004.6  
ISBN 7-5624-3161-2

I. 2... II. 吴... III. 抗感染药—免疫学:药理学—研究 IV. R978

中国版本图书馆CIP数据核字(2004)第047294号

### 2004 中国抗炎免疫药理学进展

吴曙光 李晓辉 主 编  
张洪泉 魏 伟

责任编辑:梁 涛 版式设计:梁 涛  
责任校对:何建云 责任印制:张立全

\*

重庆大学出版社出版发行

出版人:张鸽盛

社址:重庆市沙坪坝正街174号重庆大学(A区)内

邮编:400030

电话:(023) 65102378 65105781

传真:(023) 65103686 65105565

网址: <http://www.cqup.com.cn>

邮箱: [fxk@cqup.com.cn](mailto:fxk@cqup.com.cn) (市场营销部)

全国新华书店经销

重庆升光电力印务有限公司印刷

\*

开本:880×1230 1/32 印张:11.5 字数:290千

2004年5月第1版 2004年5月第1次印刷

印数:1—1 000

ISBN 7-5624-3161-2/R·170 定价:18.00元

本书如有印刷、装订等质量问题,本社负责调换

版权所有 翻印必究

# 前 言

中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会自成立 20 余年来,在老一代药理学家及历届学会领导的带领、关怀和支持下,发展迅速,已形成了一支老中青相结合的学术梯队。本书的作者队伍也体现了这一特点,这是我国药理学事业蓬勃发展的又一见证。

自从 1998 年全国第七届抗炎免疫药理学术会议召开至今,中国药理学会已成功申办了 2006 年的 IUPHAR 大会,实现了几十年来我国药理学工作者的梦想,为国争了光。我国抗炎免疫药理学的同道们在这一大背景下,埋头苦干、奋发向上,已做出了许多新的发现和新的成绩。本书即是对几年来中国抗炎免疫药理学主要研究工作的总结。它不仅总结、介绍了国内外抗炎免疫药理学及相关学科的新发展,同时也展示了自己的研究工作成就,为我国该领域的研究及新药开发提供参考,并提供了科研思路和技术方法。

中药和天然药物的现代药理学研究是我国药理学研究的一个重要方面,同样也是抗炎免疫药理学研究的主要内容。国内知名药理学家在这一领域的杰出工作,有幸在本书中也得以体现。

在本书的编写工作中,各位编委尽职尽责,出版社全力保障,确保按期完成。第三军医大学药理专业的博士生、硕士生为本书的图表整理、文字修改、检索编辑等做了大量的工作,在此一并感谢!

在本书付梓之际,回首不足半年的编写工作,深感时间和精力有限,会有许多不尽人意之处,敬请不吝赐教和指正。

编 者

# 目 录

|                                   |                     |
|-----------------------------------|---------------------|
| 细胞信号转导通路——治疗类风湿关节炎药物作用的新靶点 .....  | 魏 伟(1)              |
| 基于 STM 的创新药物研究分子设计与药物干预新策略 .....  | 李晓辉(19)             |
| 抗炎免疫药理学研究领域的若干重点问题与展望 .....       | 李晓辉(33)             |
| 新疆雪莲的应用基础研究 .....                 | 刘 发 杨丽丽 张云珍 李 涛(36) |
| 生物技术药物的临床前免疫原性评价 .....            | 钱伯初 史 红 吕燕萍(50)     |
| 严重急性呼吸综合征可能的发病机制及西维来司钠的治疗潜力 ..... | 曾凡新 傅洁民 董 志 邹艳治(59) |
| 类风湿关节炎治疗药物研究进展 .....              | 孙英莲 师海波 苗艳波 周重楚(66) |
| 非甾体类抗炎药对细胞增殖/凋亡的调节及其作用靶点 .....    | 任先达 李晓红 蔡绍晖 吕艳青(76) |
| 多糖类药物抗肿瘤相关受体的研究进展 .....           | 雷林生 张 群 吴曙光(92)     |
| 来氟米特抗炎免疫药理学进展 .....               | 李 俊 金 涌 姚宏伟 徐叔云(97) |
| 新型抗哮喘药——PDE4 选择性抑制剂的研究进展 .....    | 陈季强(102)            |

|                                                                   |                                         |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| PDE4 作为抗炎药物靶点的研究现状及未来发展方向 .....                                   | 陈季强 王 鹏(106)                            |
| VLA-4 和 LFA-1 拮抗剂在炎症和自身免疫性疾病中的应用前景 .....                          | 谢强敏(119)                                |
| 细胞黏附分子迟缓抗原-4 拮抗剂的研究进展 .....                                       | 谢强敏(123)                                |
| Ras 信号转导通路的研究进展 .....                                             | 樊继山 李晓辉(135)                            |
| 严重烧伤后炎症反应亢进的细胞信号转导机理及调理研究 .....                                   | 彭代智 王 勇 胡远兵 罗高兴<br>汪新民 周 新 刘 敬 黄文华(146) |
| 白芍总苷对 4 种肝损伤纤维化模型的作用及其机制 .....                                    | 王 华 魏 伟(154)                            |
| 呼吸免疫药理学进展及药物筛选 .....                                              | 张洪泉(157)                                |
| Gpa1 在酿酒酵母配对反应信号转导中的作用机制研究 .....                                  | 卢长伟 李晓辉(159)                            |
| G 蛋白偶联受体胞吞后分选调控的研究进展 .....                                        | 商远方 李晓辉(161)                            |
| G 蛋白信号途径在心肌肥大发生发展中的作用 .....                                       | 周见至 李晓辉(163)                            |
| IL-1 $\beta$ 诱导胰岛 $\beta$ 细胞系 NIT-1 细胞差异表达基因的分离、<br>鉴定和序列分析 ..... | 付青姐 雷林生 吴曙光(165)                        |
| N-乙酰-5-甲氧色胺治疗创伤疼痛的实验研究 .....                                      | 李淑慧 胡德耀 李晓辉 王正国(167)                    |
| 丙戊酸钠慢性作用及停药后对 C6 神经胶质瘤细胞释放 GABA 及相<br>关基因 mRNA 表达的影响 .....        | 高 杨 雷林生 吴曙光(169)                        |
| 丹参酮抗肿瘤机制 .....                                                    | 刘 雅 李晓辉(171)                            |
| 动脉粥样硬化发病的免疫学机制 .....                                              | 贾 乙 李晓辉(173)                            |
| 莪术有效提取物对肝癌和结肠癌的影响及机理 .....                                        | 唐 渊 李晓辉(175)                            |

|                                                       |                                     |
|-------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| 番泻甙对复方地芬诺酯所致家兔便秘模型小肠收缩的影响 .....                       | 武玉清 周成华 许正新 张洪泉(176)                |
| 番泻甙对复方地芬诺酯所致小鼠便秘模型肠运动的影响 .....                        | 周成华 武玉清 许正新 张洪泉(177)                |
| 高血糖对大鼠杏仁核点燃发展进程的影响 .....                              | 王 蕾 邵伯芹 曹 静 张 芳 岳 旺(178)            |
| 槲皮素保护血管内皮细胞损伤的实验研究 .....                              | 梁中琴 顾振纶 朱 益 陆 群 范盘生(179)            |
| 抗血小板聚集活性肽的合成及活性研究 .....                               | 张嘉杰 徐 伟 朱正光 余传林 吴曙光(181)            |
| 壳聚糖对术后腹膜粘连形成影响的实验研究 .....                             | 曾 健 李晓辉(182)                        |
| 链脲霉素糖尿病模型的研究 .....                                    | 朱正光 余传林 吴曙光(184)                    |
| 米糠多糖对 S-180 肉瘤和辐射损伤的影响 .....                          | 余传林 吴曙光(186)                        |
| 免疫性肝损伤自由基和细胞因子的动态变化和相互作用以及<br>褪黑素的保护作用 .....          | 王 华 魏 伟 沈玉先 徐叔云(188)                |
| 免疫抑制剂环孢霉素 A 抑制 NIT-1 胰岛 $\beta$ 细胞的增殖和胰岛<br>素分泌 ..... | 余 乐 雷林生 吴曙光(190)                    |
| 木瓜苷对大鼠胶原性关节炎的作用及其与滑膜细胞 G 蛋白偶联信<br>号转导的关系 .....        | 陈 群 魏 伟 沈玉先 张玲玲<br>刘丽华 李常玉 徐叔云(191) |
| 木瓜苷对疼痛的影响 .....                                       | 汪倪萍 魏 伟 吴成义<br>李常玉 刘丽华 张运芳 徐叔云(193) |
| 木瓜苷对小鼠胶原性关节炎的治疗作用 .....                               | 张玲玲 魏 伟 严尚学 吴成义 张运芳 周爱武 徐叔云(195)    |
| 木瓜苷和白芍总苷对迟发型变态反应小鼠 T 淋巴细胞的调节作用<br>.....               | 郑咏秋 魏 伟 汪倪萍 阙红卫 徐叔云(196)            |

|                                                  |                                           |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| 蒲黄肠康胶囊对大鼠溃疡性结肠炎的作用 .....                         | 杨育红 王洪新(198)                              |
| 前列松对大鼠非细菌性前列腺炎的影响 .....                          | 潘佐静 马世平 刘康 傅强<br>张雅媛 孟海滨 何静云 朱狄峰 陶得权(199) |
| 青藤碱抗类风湿性关节炎作用及机制的实验研究 .....                      | 李卫东 刘继红 吴熙 许佳文 李洁 林志彬(201)                |
| 商陆皂苷甲对小鼠淋巴细胞分泌 IL-2, IFN- $\gamma$ 的影响 .....     | 肖振宇 郑钦岳 张俊平(203)                          |
| 十全大补汤的研究进展 .....                                 | 耿东升(204)                                  |
| 双氢青蒿素对 BXSb 狼疮样小鼠的免疫药理学作用 .....                  | 董妍君 李卫东 林志彬(205)                          |
| 蒜氨酸的抗真菌作用 .....                                  | 刘发 张云(207)                                |
| 选择性免疫抑制——免疫性疾病治疗的新途径 .....                       | 徐强(209)                                   |
| 盐酸洛拉曲克在荷 S-180 肉瘤小鼠组织中的分布及其体外对<br>肝癌细胞株的作用 ..... | 赵爱国 吴曙光(211)                              |
| 阳离子脂质体介导和促进 E1B 缺陷性腺病毒的抗肿瘤作用 .....               | 饶进军 徐伟 吴曙光(212)                           |
| 抑白生血糖浆对 HL-60 细胞增殖分化的影响 .....                    | 张海港<br>李晓辉 唐渊 林海 周见至 熊德上 蔡钙(214)          |
| 抑白升血糖浆对小鼠造血功能和免疫功能的影响 .....                      | 唐渊 李晓辉 张海港 熊德上 蔡钙(216)                    |
| 诱导分化策略治疗肿瘤 .....                                 | 林海 李晓辉(218)                               |
| 芸香苷抗实验性急性胰腺炎作用及机制 .....                          | 赵维中 田洁 范丽(220)                            |
| 中药复方硬肝复康治疗乙型肝炎和肝硬化临床疗效 .....                     | 王天然 周纬 曾祥元 马布仁(222)                       |
| 中医药抗炎免疫药理研究现状与进展 .....                           | 王玉祥 陈红英(223)                              |



- 重组人白细胞介素 1 受体拮抗剂对致敏豚鼠的作用 .....  
 ... 张洪泉 许正新 孙 云 葛晓群 李吉平 徐 峰 (225)
- 重组人内抑素对大鼠佐剂性关节炎的影响 .....  
 ... 岳 莉 魏 伟 沈玉先 王 华 郑咏秋 徐叔云 (227)
- 隐孔菌发酵物治疗哮喘的临床前药理及机制研究 .....  
 ..... 谢强敏 陈季强 赵晓燕 沈文会 邓杨梅  
 汤慧芳 李和权 邓俊芳 卞如濂 (229)
- 致敏大鼠脑和肺组织白三烯  $B_4$  含量和  $A_4$  水解酶 mRNA 表达的相关性 .....  
 ..... 邓杨梅 谢强敏 陈季强 卞如濂 (231)
- 选择性 PDE4 抑制剂对 GL62 酵母细胞表达人 PDE4A 的影响 .....  
 ..... 陈俊春 陈季强 谢强敏 (233)
- 选择性 PDE4 抑制剂对气道平滑肌的影响 .....  
 ..... 季 华 谢强敏 陈季强 (235)
- 选择性 PDE4 抑制剂对小鼠气道炎症和气道高反应性的影响 .....  
 ..... 孙建刚 谢强敏 陈季强 (237)
- 卡介苗对大鼠哮喘模型肺组织中 PDE 活性的影响 .....  
 ..... 宋燕华 陈俊春 陈季强 (239)
- 环孢素 A 气雾吸入对致敏大鼠气道高反应性和气道炎症的作用 ...  
 ..... 陈 莹 谢强敏 杨秋火 卞如濂 (241)
- 微卡对气道炎症和高反应性以及细胞因子分泌的影响 .....  
 ... 赵晓燕 谢强敏 吴康松 郑 行 陈季强 卞如濂 (243)
- 隐孔菌多糖成分对致敏大鼠气道高反应性和炎症细胞的影响 .....  
 ..... 汤慧芳 陈季强 谢强敏 赵晓燕 柯传奎 (245)
- 牛蒡子汤的抗炎免疫调节作用的研究 .....  
 ..... 周丽萍 杜晓刚 赵晓燕 范 星  
 孙建刚 季 华 谢强敏 陈季强 (247)
- 致敏小鼠肺组织 eotaxin 和 TNF- $\alpha$  的表达及药物的影响 .....  
 ..... 邓俊芳 谢强敏 邓杨梅 邵传森 陈季强 (249)

|                                         |                              |
|-----------------------------------------|------------------------------|
| 阿魏酸钠对衰老小鼠肺成纤维细胞凋亡的抑制作用 .....            | 孙 云 徐 峰 张洪泉(251)             |
| 鞣酸抑制 HIV-1 与靶细胞融合的作用机制 .....            | 吕 琳 刘叔文 姜世勃 吴曙光(252)         |
| mIL-12 质粒基因治疗 BALB/c 小鼠气道炎症模型的研究 .....  | 李和权 邵传森 谢强敏 卞如濂(253)         |
| 枇杷叶提取物免疫调节作用的初步研究 ... 葛金芳 李 俊           | 姚宏伟 金 涌 高 暑 胡成穆 张 磊 彭 磊(255) |
| 2,3-吡啶酮体内抗肿瘤作用 .....                    | 王 蕾 邵伯芹 曹 静 岳 旺(256)         |
| BJ-JN 对胆汁淤积性肝硬化的治疗作用及其作用机制 .....        | 胡秀萍 吴樱樱 朱 虹 徐 明              |
| ..... 邹玉宏 邝荔香 杨 雁 陈敏珠(257)              |                              |
| $\alpha$ -氰基丙烯酸酯伤口止血剂的致敏性研究 .....       | 彭新洁(259)                     |
| 益气增液颗粒对“脾虚”大鼠免疫功能影响的初步研究 .....          | 徐世军 代 渊 李秀亮 沈映君(260)         |
| AV-2 部分阻断腺病毒感染 293 细胞 .....             | 徐 伟 吴少瑜 姜世勃 吴曙光(262)         |
| 阿魏酸钠拮抗豚鼠哮喘的实验研究 .....                   | 孙 云 徐 峰 王德俊 张洪泉(263)         |
| Cell counting kit-8 在细胞增殖程度测定中的应用 ..... | 吴少瑜 徐 伟 雷林生 吴曙光(265)         |
| COX-2 在生殖过程中的作用 ..... 程兴敏 曹献坤 张海港(267)  |                              |
| $\alpha$ -氰基丙烯酸酯伤口止血剂的溶血性研究 .....       | 彭新洁(268)                     |
| 白细胞介素-1 受体拮抗剂拮抗豚鼠哮喘的相关机制 .....          | 张洪泉 徐 峰 孙 云 葛晓群 李吉平(270)     |
| 班布特罗对哮喘豚鼠淋巴细胞凋亡的影响及机制研究 .....           | 周成华 武玉清 张洪泉(272)             |

|                                              |                              |
|----------------------------------------------|------------------------------|
| 班布特罗对哮喘豚鼠气道嗜酸性粒细胞炎症的作用及相关机理研究 .....          | 周成华 武玉清 张洪泉(274)             |
| 丹参饮抗大鼠乙酸性胃溃疡的实验研究 .....                      | 柳 丽 张洪泉(276)                 |
| 反义技术沉默 CDK7 基因对细胞周期调控的影响 .....               | 赵爱国 吴曙光(277)                 |
| 放线菌活性多糖组分的提取分离与纯化 .....                      | 文晓芸 朱正光 吕 琳 刘叔文 雷林生 吴曙光(279) |
| 僵蚕止消饮对实验性糖尿病胰腺细胞的形态学研究 .....                 | 王德俊 孙 云 盛树青 孙沛毅(281)         |
| 复方益康灵片的药理研究 .....                            | 张建春 谢 玲(283)                 |
| 建立 DBT 细胞模型研究两种新合成药物对 MHV-A59 病毒的作用 .....    | 付红焱 徐 波 宫泽辉(285)             |
| 连翘挥发油的抗炎、镇痛作用的初步实验研究 .....                   | 郭 际 周 宜 沈映君 杨秋芬(286)         |
| 孟鲁司特对哮喘豚鼠气道嗜酸粒细胞炎症的抑制作用 .....                | 武玉清 周成华 张洪泉(287)             |
| 孟鲁司特对哮喘豚鼠气道嗜酸性粒细胞凋亡及 Fas mRNA 表达的影响 .....    | 武玉清 周成华 张洪泉(289)             |
| 木瓜苷对大鼠佐剂性关节炎及滑膜细胞 G 蛋白信号转导通路的影响 .....        | 戴 敏 魏 伟(291)                 |
| 伤口急救保护剂皮肤刺激试验研究 .....                        | 孙鸿涛 裴国献(293)                 |
| 双环醇对实验性肝纤维化的保护作用及分子机制 .....                  | 李 烨 陈 晖 李 燕(295)             |
| 银杏外科皮多糖诱导 HL-60 细胞凋亡及其抑制 bcl-2 基因表达的作用 ..... | 许爱华 陈华圣 任 莉 张洪泉(296)         |
| 影响大鼠佐剂关节炎成败因素及其对策 .....                      | 苗艳波 师海波 孙英莲 周重楚(298)         |
| 白细胞介素-1 激活的佐剂性关节炎大鼠成纤维滑膜细胞                   |                              |

|                                         |                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------------|
| 信号转导通路 .....                            | 郑咏秋 朱蕾 贾晓益 魏 伟 (301)            |
| 中药成分 RZ 对免疫功能的影响及部分机制研究 .....           | ..... 于君丽 杨红振 陈晓红 程桂芳 (303)     |
| 中药复方对化学损伤所致白细胞减少症小鼠脾细胞的影响 .....         | ..... 唐 瑛 何东初 杨 李 邱 炜 王晓昆 (305) |
| 复方丹参制剂对泼尼松性大鼠骨质疏松症的防治作用研究 .....         | ..... 邹丽宜 吴 铁 崔 燎 (307)         |
| 己烯雌酚对去卵巢大鼠不同部位骨骼的影响 .....               | ..... 许碧连 吴 铁 崔 燎 (309)         |
| 大黄素对体外培养新生大鼠颅骨成骨细胞的影响 .....             | ..... 刘钰瑜 崔 燎 吴 铁 姚卫民 艾春媚 (310) |
| D-半乳糖诱导大鼠皮肤衰老的形态学与生化指标的观察 .....         | ..... 石丽君 吴 铁 吴志华 (311)         |
| FR167653 对小鼠免疫性肝损伤的影响及机制研究 .....        | ..... 姚宏伟 陈季强 (312)             |
| STI571 对急性非淋巴细胞白血病细胞分化及 CD117 分化        |                                 |
| 抗原影响的研究 .....                           | 澹台林芳 (314)                      |
| 中枢 5-脂氧酶通路及其代谢产物白三烯在哮喘过程中的调节            |                                 |
| 作用 .....                                | 邓杨梅 谢强敏 陈季强 张水娟 卞如濂 (315)       |
| 短期摄入不同浓度酒精对小鼠股骨的影响 .....                | ..... 陈 艳 吴 铁 崔 燎 (317)         |
| 特异性抗心肌肥大多肽 GCIP 的优化设计与合成 .....          | ..... 张海港 李晓辉 周见至 唐 渊 (318)     |
| 合成肽 GCIP-27 和 GCIP-31 体外抗心肌肥大作用研究 ..... | ..... 张海港 李晓辉 周见至 唐 渊 (319)     |
| 卵白蛋白致敏哮喘大鼠的肺组织 PDE 活性升高与炎症变化            |                                 |
| 平行 .....                                | 汤慧芳 陈季强 谢强敏 郑绪阳 朱一亮 (320)       |

- 小鼠心肌肥大模型制备 ..... 张海港 李晓辉 周见至 唐 渊(322)
- 槲子对类风湿性关节炎大鼠血清细胞因子的影响 ..... 朱 江 孙文军 谢文利 晋玉章 高 欣(323)
- 严重烫伤后巨噬细胞膜蛋白 GTP 酶活性的动态观察及补体对它的影响 ... 胡远兵 彭代智 黄文华 黎 鳌 周 新(325)
- G 蛋白不同亚型对严重烫伤后补体活化巨噬细胞的影响 ..... 胡远兵 彭代智 黄文华 黎 鳌 周 新(326)
- 三七总皂苷对烫伤后核因子- $\kappa$ B 及肿瘤坏死因子的影响 ..... 王 勇 彭代智 黄文华 周 新 刘 敬(327)
- 严重烫伤小鼠巨噬细胞内 TNF- $\alpha$  mRNA、AP-1 的变化与 ERK 信号途径的关系 ... 王 勇 彭代智 黄文华 周 新 刘 敬(328)
- 严重烫伤小鼠脾脏 T 淋巴细胞功能受抑的胞内信号转导机制研究 ..... 郑峻松 彭代智 吴 军 肖光夏 黎 鳌 李招权 潘 瑾(329)
- 严重烫伤后小鼠腹腔巨噬细胞 NF- $\kappa$ B、I  $\kappa$ B- $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  的变化及调控 ... 王 勇 黄文华 彭代智 周 新 刘 敬 付佑梅(330)
- TNF- $\alpha$  在动脉粥样硬化中的作用 ..... 王亚菲(331)
- G 蛋白竞争性抑制肽(GCIP)基因的克隆、表达及其抗心肌肥大作用的初步研究 ... 周见至 李晓辉 张海港 唐 渊 王小芹(333)
- Gypenosides 对乙醇与 HP 诱发胃粘膜损伤的保护作用及其机制 ... 马俊江 张青蓓 李 静 张景艳(334)
- 紫柏湿疹冲剂抗炎与抗变态反应作用研究 ..... 马俊江 吴 彦 王 南 尹东辉 李月玺(336)
- 急诊成功救治多发伤并气管不全离断患者一例 ..... 李志伟 董化峰 徐新民 郭亚琼 王炜华 胡晓东 其木格 陈玲芬 王著军(338)
- 老年人急危重病患者的家庭应对 ..... 李国红(341)

|                                          |                     |
|------------------------------------------|---------------------|
| 野菊花中黄酮成分体外给药的免疫调节作用 .....                |                     |
| ..... 张骏艳 李 俊 张 磊 程文明 彭 磊                |                     |
| 金 涌 吕雄文(344)                             |                     |
| 豹皮樟总黄酮抗炎作用及部分机制研究 .....                  |                     |
| ... 陈 琳 李 俊 胡成穆 程文明 金 涌 李 荣(345)         |                     |
| 来氟米特对实验性肝损伤的治疗作用研究进展 .....               |                     |
| ..... 李 俊 姚宏伟 金 涌 徐叔云(346)               |                     |
| 枇杷叶三萜酸对慢性支气管炎大鼠支气管及肺组织病理形态学<br>的影响 ..... | 葛金芳 李 俊 金 涌 吕雄文 张 磊 |
| 彭 磊 胡成穆(348)                             |                     |
| 枇杷叶三萜酸对慢性支气管炎的预防作用及部分机制研究 .....          |                     |
| 葛金芳 李 俊 吕雄文 金 涌 胡成穆 彭 磊 黄 艳(349)         |                     |
| 山香圆总黄酮对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用及部分机制研究 ...          |                     |
| ..... 张 磊 李 俊 金 涌 彭 磊 胡成穆(350)           |                     |
| 血红素加氧酶-1 的研究进展 .....                     |                     |
| ..... 黄 艳 李 俊 李元海 吕雄文 金 涌(351)           |                     |

## 细胞信号转导通路 ——治疗类风湿关节炎药物作用的新靶点

魏 伟

(安徽医科大学临床药理研究所, 合肥 230032)

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种以关节滑膜炎为主要病理表现的慢性、系统性和破坏性的自身免疫性关节疾病。发病时,关节滑膜最先受累,其病理组织学的变化为在多种炎症因子的刺激下,关节滑膜类肿瘤样无限增生、新血管形成、关节囊增厚,增生的滑膜表面形成血管翳,逐渐向关节面和关节软骨扩展、侵蚀,并最终破坏关节软骨和软骨下骨,造成关节畸形和功能丧失。目前,全世界患病率约1%~1.5%,我国患病率约为0.5%,本病发病一年内致残率高达20%,更为严重的是本病还侵犯韧带、肌腱、心包、心内膜及胸膜等组织,从而有可能危及病人生命<sup>[1]</sup>。RA治疗的首要目的是控制炎症、阻止关节破坏。目前临床用于RA治疗的药物有甾类抗炎药、非甾类抗炎药、疾病修调药、免疫抑制剂、抗生素和中药有效部位等<sup>[2]</sup>,由于RA的发病机制尚不清楚,目前还没有令人满意的疗法,而未经正确治疗的RA可反复迁延多年。故深入研究RA发病及关节滑膜病变的分子机制,并在此基础上合理构建一个筛选治疗RA药物的新平台十分重要。

在RA关节损伤中,滑膜细胞的功能改变起着至关重要的作用,而在白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)<sup>[3]</sup>、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )<sup>[4]</sup>、真皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)<sup>[5]</sup>和基质纤维生长因子(basic fibroblast growth factor, bF-

GF)<sup>[6]</sup>等细胞因子的持续刺激下,成纤维滑膜细胞(fibroblast-like synoviocytes, FLS)产生高水平炎性细胞因子 IL-1、TNF- $\alpha$ 、前列腺素类和基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)等,相互作用,持续刺激滑膜细胞,其功能在于过度增殖、刺激炎症和破坏关节,是引起关节损伤时组织重构的主要细胞<sup>[7]</sup>,也是研究或筛选治疗 RA 新药的重要靶细胞之一。

## 1 诱导滑膜细胞功能异常的胞外信号及相应药物作用靶点

### 1.1 T 细胞参与的细胞-细胞接触和针对 T 细胞清除的药物

活化的 T 细胞例如人外周血 T 淋巴细胞(peripheral blood T lymphocytes, PBTL)和人 T 细胞系 HUT-78 与人成纤维滑膜细胞长期培养可刺激滑膜细胞产生前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 和 MMP-1,受 T 细胞刺激产生的 MMP-1 浓度要显著高于受适量 IL-1 $\beta$  刺激后产生的 MMP-1;同时,滑膜细胞产生的 MMP-1 组织抑制剂(tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1, TIMP-1)则在接触 PBTL 之后 2~4 h 内增多。IL-1 $\alpha$  和 TNF- $\alpha$  参与了诱导滑膜细胞 MMP-1 和 PGE<sub>2</sub> 的合成,它们的作用可以被单克隆抗体或细胞因子拮抗剂阻断,这一结果说明活化的 T 细胞可直接调控滑膜细胞的功能并参与滑膜基质的降解<sup>[8]</sup>。

注射抗-CD<sub>2</sub> 抗体可以去除滑膜组织中 80%~90% 的 T 细胞浸润,并可减少 IL-1 $\beta$  (减少约 70%)、TNF- $\alpha$  (减少约 86%) 和 IL-15 (减少约 84%) 等炎性因子 mRNA 产生,同时, MMP-1 和 MMP-2 也减少了约 72%。免疫组化结果显示细胞因子及蛋白酶主要来自 CD<sub>68</sub><sup>+</sup> 滑膜细胞,后者在组织 T 细胞清除后消失。采用自源性 T 细胞株和 T 细胞克隆至小鼠滑膜可扩大滑液中干扰素- $\gamma$  (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ) 和 TNF- $\alpha$  含量,说明 RA 滑膜组织中炎症介质和组织降解酶



的产生是 T 细胞依赖性的,  $CD_4^+$  T 在其中发挥重要作用<sup>[9]</sup>。

## 1.2 作用于细胞因子的药物

### 1.2.1 TNF- $\alpha$ 及其单克隆抗体

TNF- $\alpha$  是一种炎性介质, 可以潜在地抑制结缔组织的积聚。TNF- $\alpha$  可通过诱导成纤维细胞 MMP-1 和 MMP-3 的表达来破坏胞外基质<sup>[10]</sup>。另外, TNF- $\alpha$  在体外和体内均可抑制成纤维细胞表达 I 型胶原<sup>[11]</sup>; 在转录水平下调弹性蛋白和 decorin 的表达, 并能清除转化生长因子  $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ ) 对 I 型胶原和弹性蛋白基因表达的诱导作用<sup>[12]</sup>。TNF- $\alpha$  可使抗原诱导的关节炎 (antigen-induced arthritis, AIA) 大鼠滑膜细胞 MMPs 合成增加, 并且诱导滑膜细胞产生 MMP-9。同时, TNF- $\alpha$  可提高滑膜细胞培养上清液中 IL-6 和 NO 的含量。TNF- $\alpha$  对胞外基质的破坏作用可部分地与 IL-1 的作用叠加<sup>[13]</sup>。

作为第一个完全人类抗肿瘤坏死因子  $\alpha$  单克隆抗体, Adalimumab (D2E7) 可有效降低 RA 病人的血清 MMP-1、MMP-3 水平, 从而达到有效控制症状和保护关节的目的<sup>[14]</sup>。采用可溶性肿瘤坏死因子  $\alpha$  受体治疗发现, 伴随着临床症状的改善, 病人血清 MMP-3 的水平明显下降。同时, 虽然血清 TIMP-1 水平没有明显变化, 但是治疗后 MMP-1 和 MMP-13 与 TIMP-1 的比值却明显下降<sup>[15]</sup>。

### 1.2.2 IL-1 及作用于 IL-1 的药物

IL-1 为体内作用最强的炎症介质之一, 其生物学作用非常广泛。采用大鼠 AIA 模型发现, IL-1 $\beta$  可使 AIA 大鼠滑膜细胞 MMPs 合成增加, 并且诱导滑膜细胞产生 MMP-9<sup>[16]</sup>。Mochan 等<sup>[17]</sup> 认为, IL-1 主要通过激活 PLC 和 PKC 来诱导胶原酶表达; 另一方面, 在人成纤维滑膜细胞中, IL-1 可选择性加强缓激肽诱导的磷脂酶 A<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>) 活化和花生四烯酸诱生, 而对缓激肽诱导的磷脂酶 C (phospholipase C, PLC) 活化无加强作用<sup>[18]</sup>。在 RA 病人滑膜细胞