

# 抗炎免疫药理学

■ 主 编

魏 伟 李晓辉 张洪泉 吴曙光



人民卫生出版社

# 抗炎免疫药理学

主 编 魏 伟 李晓辉 张洪泉 吴曙光

编 委 (按姓氏拼音顺序排列)

陈红专 李晓辉 沈玉先 魏 伟  
魏尔清 吴曙光 徐 强 张洪泉  
左建平

人民卫生出版社

## 图书在版编目 (CIP) 数据

抗炎免疫药理学/魏伟等主编. —北京:  
人民卫生出版社, 2004. 11

ISBN 7-117-06489-7

I. 抗… II. 魏… III. ①抗感染药-药理学-研究  
②免疫抑制-药物-药理学-研究 IV. R978.2

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2004)第 117799 号

## 抗炎免疫药理学

主 编: 魏伟 等

出版发行: 人民卫生出版社(中继线 67616688)

地 址: (100078)北京市丰台区方庄芳群园 3 区 3 号楼

网 址: [http://www. pmph. com](http://www.pmph.com)

E - mail: [pmph @ pmph. com](mailto:pmph@pmph.com)

印 刷: 北京人卫印刷厂(尚艺)

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 31.25

字 数: 729 千字

版 次: 2005 年 1 月第 1 版 2005 年 1 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 7-117-06489-7/R·6490

定 价: 57.00 元

著作权所有, 请勿擅自用本书制作各类出版物, 违者必究

(凡属质量问题请与本社发行部联系退换)

# 作者名单

(按姓氏拼音顺序排列)

- |     |                 |
|-----|-----------------|
| 陈 群 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 陈红专 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 陈炯杰 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 戴 敏 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 董继斌 | 复旦大学药学院生物化学教研室  |
| 胡 放 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 贾志敏 | 南方医科大学药物研究所     |
| 雷林生 | 南方医科大学药物研究所     |
| 李淑慧 | 第三军医大学药理教研室     |
| 李晓辉 | 第三军医大学药理教研室     |
| 梁 旻 | 复旦大学附属中山医院肝癌研究所 |
| 刘艳梅 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 孟 夏 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 饶进军 | 南方医科大学药物研究所     |
| 任永欣 | 中国科学院上海药物研究所    |
| 沈玉先 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 唐 炜 | 中国科学院上海药物研究所    |
| 汪倪萍 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 王 华 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 王梦令 | 浙江大学医学院药理教研室    |
| 魏 伟 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 魏尔清 | 浙江大学医学院药理教研室    |
| 吴曙光 | 南方医科大学药物研究所     |
| 吴雪丰 | 南京大学生命科学学院      |
| 徐 强 | 南京大学生命科学学院      |
| 叶 迅 | 上海第二医科大学药理教研室   |
| 岳 莉 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 张海港 | 第三军医大学药理教研室     |
| 张洪泉 | 扬州大学医药研究所       |
| 张玲玲 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 郑咏秋 | 安徽医科大学临床药理研究所   |
| 左建平 | 中国科学院上海药物研究所    |

## 序

抗炎免疫药理学是药理学的重要分支学科之一,亦是药理学、免疫学、病理学、临床医学等学科交叉形成的新兴学科,在我国已形成特色,其研究内容涉及影响炎症和免疫功能的药物及其作用机制,炎症和免疫性疾病的发病机制及寻找新型抗炎免疫药物作用靶点,以及建立新的体内外药物筛选模型和方法等。二十余年以来,抗炎免疫药理学在大家的共同努力下,经历了起步到发展壮大的成长过程,现在已形成老、中、青三结合的学术梯队,一大批人才茁壮成长,同时也涌现了丰硕的研究成果。

由魏伟教授等主编的《抗炎免疫药理学》是我国第一本系统介绍和阐述抗炎免疫药理学的学科研究目的、研究内容、研究方法以及研究进展的学术著作,具有重要的理论和实际意义。该著作的出版将为抗炎免疫药理学的进一步发展提供重要的理论基础,同时将为新型抗炎免疫药物的开发和临床合理使用提供科学的研究方法和新的思路。随着药理学、免疫学、病理学、临床医学等相关学科飞速发展,以及药理学与细胞生物学、分子生物学等进一步相互渗透,抗炎免疫药理学必将得以更好的向前发展,其特色必将更加鲜明,必将在理论研究、指导新药研发和临床合理用药以及人才培养等方面发挥重要作用。

该书的另一个重要特点是该书的作者主要是中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会的成员,作者长期在该领域第一线从事研究工作,均具有丰富的理论知识和研究经验,因此,文中既介绍了国内外的研究进展,同时也有作者本人多年的研究工作和成果。该书从多个侧面系统的介绍了抗炎免疫药理学的主要内容,包括了抗炎免疫药理学概述、炎症和免疫反应的病理机制、非甾体抗炎药和甾体抗炎药、免疫抑制剂和调节剂、中药化学成分的抗炎免疫药理作用、影响自体活性物质的药物、细胞因子及其调节剂等,并且对各系统的炎症免疫性疾病的病理机制及其药物治疗如中枢神经退行性病变、变态反应性疾病、骨与关节性疾病、系统性红斑狼疮、肝脏疾病等进行了全面的阐述。相信该书的出版将为广大有志于抗炎免疫药理学研究的人们提供有益的帮助,并将为促进我国抗炎免疫药理学的深入发展做出新的贡献。

借《抗炎免疫药理学》出版之际,祝愿我国抗炎免疫药理学事业百尺竿头,更上一层楼。

安徽医科大学名誉校长

徐叔云

二〇〇四年十一月八日

# 目 录

|                         |             |      |
|-------------------------|-------------|------|
| <b>第1章 概述</b>           | 魏 伟 王 华     | (1)  |
| 第1节 抗炎免疫药理学发展概况         |             | (1)  |
| 第2节 抗炎免疫药理学的任务          |             | (6)  |
| 第3节 抗炎免疫药理学研究的内容        |             | (7)  |
| <b>第2章 炎症和免疫反应的病理机制</b> | 张海港 李晓辉     | (10) |
| 第1节 炎症反应的病理机制           |             | (10) |
| 第2节 免疫反应的病理机制           |             | (27) |
| <b>第3章 抗炎免疫药物概况</b>     | 魏 伟 张玲玲 陈 群 | (41) |
| 第1节 抗炎免疫药物的分类           |             | (41) |
| 第2节 影响抗炎免疫药物的发展趋势       |             | (50) |
| 第3节 影响炎症免疫反应的药物研究新思路    |             | (55) |
| <b>第4章 非甾体抗炎药</b>       | 张洪泉         | (59) |
| 第1节 概述                  |             | (59) |
| 第2节 非选择性环氧化酶抑制药         |             | (61) |
| 第3节 选择性环氧化酶-2 抑制药       |             | (64) |
| 第4节 药物评价                |             | (66) |
| 第5节 NSAID 的研究最新进展       |             | (67) |
| <b>第5章 甾体类抗炎药</b>       | 李淑慧 李晓辉     | (71) |
| 第1节 甾体抗炎药的药理作用          |             | (72) |
| 第2节 甾体抗炎药的临床应用及研究进展     |             | (82) |
| 第3节 甾体抗炎药的不良反应与干预对策     |             | (85) |
| 第4节 甾体抗炎药替代治疗方法探讨       |             | (88) |
| <b>第6章 免疫抑制剂</b>        | 徐 强 吴雪丰     | (92) |
| 第1节 糖皮质激素类免疫抑制剂         |             | (93) |

|             |                              |                                  |
|-------------|------------------------------|----------------------------------|
| 第2节         | 细胞增殖抑制剂类免疫抑制剂 .....          | (97)                             |
| 第3节         | 对细胞免疫具有相对特异性的免疫抑制剂 .....     | (98)                             |
| 第4节         | 针对免疫应答过程关键分子的免疫抑制剂 .....     | (103)                            |
| 第5节         | 其它类免疫抑制剂 .....               | (104)                            |
| 第6节         | 未来免疫抑制剂的发展与方向 .....          | (105)                            |
| <b>第7章</b>  | <b>免疫调节剂 .....</b>           | <b>任永欣 左建平 (109)</b>             |
| 第1节         | 概述 .....                     | (109)                            |
| 第2节         | 细菌来源的免疫调节剂 .....             | (113)                            |
| 第3节         | 化学合成免疫调节剂 .....              | (120)                            |
| 第4节         | 来源于动物或人免疫系统的免疫调节剂 .....      | (127)                            |
| 第5节         | 细胞因子类免疫调节剂 .....             | (134)                            |
| 第6节         | 其他免疫调节剂 .....                | (141)                            |
| 第7节         | 免疫调节剂的研究方法及发展动态 .....        | (144)                            |
| <b>第8章</b>  | <b>中药化学成分的抗炎免疫药理作用 .....</b> | <b>戴 敏 郑咏秋<br/>汪倪萍 魏 伟 (150)</b> |
| 第1节         | 抗炎免疫中药的分类 .....              | (150)                            |
| 第2节         | 抗炎免疫中药的作用机制 .....            | (162)                            |
| 第3节         | 评述与展望 .....                  | (169)                            |
| <b>第9章</b>  | <b>影响自体活性物质的药物 .....</b>     | <b>李淑慧 李晓辉 (172)</b>             |
| 第1节         | 内皮素及其受体拮抗剂 .....             | (172)                            |
| 第2节         | 一氧化氮及其调节剂 .....              | (182)                            |
| 第3节         | 白三烯、白三烯合成抑制剂及受体拮抗剂 .....     | (189)                            |
| 第4节         | 抗组胺药物 .....                  | (193)                            |
| <b>第10章</b> | <b>细胞因子及其调节剂 .....</b>       | <b>王梦令 魏尔清 (203)</b>             |
| 第1节         | 细胞因子的结构及作用特点 .....           | (203)                            |
| 第2节         | 细胞因子受体及其信号转导途径 .....         | (205)                            |
| 第3节         | 细胞因子的生物学活性及临床应用 .....        | (213)                            |
| 第4节         | 细胞因子各论 .....                 | (217)                            |
| <b>第11章</b> | <b>中枢神经退行性病变及其药物治疗 .....</b> | <b>魏尔清 (233)</b>                 |
| 第1节         | Alzheimer 病 .....            | (233)                            |
| 第2节         | 帕金森病 .....                   | (250)                            |
| 第3节         | 脑缺血等脑损伤病变 .....              | (252)                            |
| 第4节         | 多发性硬化病 .....                 | (256)                            |

|                                    |                   |
|------------------------------------|-------------------|
| 第 12 章 变态反应性疾病及其药物治疗               | 张洪泉 (260)         |
| 第 1 节 基本理论                         | (260)             |
| 第 2 节 变态反应疾病及其药物治疗                 | (265)             |
| 第 3 节 变态反应疾病的预防                    | (278)             |
| 第 13 章 骨与关节性疾病及其药物治疗               | 沈玉先 岳莉 魏伟 (281)   |
| 第 1 节 类风湿关节炎                       | (281)             |
| 第 2 节 骨关节炎                         | (291)             |
| 第 14 章 系统性红斑狼疮及其药物治疗               | 沈玉先 张玲玲 魏伟 (301)  |
| 第 1 节 系统性红斑狼疮的遗传学和流行病学             | (301)             |
| 第 2 节 系统性红斑狼疮的病理生理机制               | (303)             |
| 第 3 节 系统性红斑狼疮患者的并发症                | (313)             |
| 第 4 节 系统性红斑狼疮的治疗                   | (317)             |
| 第 5 节 系统性红斑狼疮的研究进展                 | (320)             |
| 第 15 章 肝脏疾病及其药物治疗                  | 徐强 (323)          |
| 第 1 节 与肝病的发生发展相关的主要免疫学基础           | (323)             |
| 第 2 节 各类肝病的免疫病理机制                  | (327)             |
| 第 3 节 针对肝病的主要药理学研究方法               | (332)             |
| 第 4 节 DTH 肝损伤的发生发展机制及其在抗肝炎药物研究中的应用 | (335)             |
| 第 16 章 炎症性肠病及其药物治疗                 | 陈炯杰 陈红专 (342)     |
| 第 17 章 肾病及其药物治疗                    | 唐炜 左建平 (354)      |
| 第 1 节 肾小球疾病                        | (354)             |
| 第 2 节 肾小管间质性疾病                     | (376)             |
| 第 3 节 肾功能衰竭                        | (379)             |
| 第 4 节 肾脏肿瘤                         | (384)             |
| 第 5 节 肾移植                          | (386)             |
| 第 6 节 梗阻性肾病                        | (395)             |
| 第 7 节 新药研究方法方向                     | (395)             |
| 第 18 章 肿瘤及抗肿瘤药物治疗                  | 饶进军 雷林生 吴曙光 (397) |
| 第 1 节 抗肿瘤药物的研究策略与方法                | (399)             |
| 第 2 节 抗肿瘤生物反应调节剂                   | (412)             |
| 第 3 节 抗肿瘤中药                        | (417)             |
| 第 4 节 肿瘤的生物治疗                      | (423)             |
| 第 5 节 其他抗肿瘤药物进展                    | (428)             |



|        |                               |                 |       |
|--------|-------------------------------|-----------------|-------|
| 第 19 章 | 移植排斥反应及其药物治疗·····             | 贾志敏 雷林生 吴曙光     | (434) |
| 第 1 节  | 移植的类型及移植物的种类·····             |                 | (434) |
| 第 2 节  | 移植排斥反应的特点·····                |                 | (436) |
| 第 3 节  | 同种异型移植排斥反应的发生机制概述·····        |                 | (436) |
| 第 4 节  | 同种异型移植排斥反应的防治·····            |                 | (443) |
| 第 5 节  | 异种移植概况·····                   |                 | (450) |
| 第 20 章 | 理化因素所致炎症、免疫反应与 SIRS ·····     | 李淑慧 李晓辉         | (457) |
| 第 1 节  | 严重创/烧伤所致炎症、免疫反应·····          |                 | (457) |
| 第 2 节  | 严重创/烧伤与 SIRS ·····            |                 | (463) |
| 第 3 节  | 严重创/烧伤后 SIRS 及 MODS 的防治 ····· |                 | (467) |
| 第 21 章 | 艾滋病的药物治疗·····                 | 刘艳梅 陈红专         | (474) |
| 第 22 章 | SARS 冠状病毒疫苗研究 ·····           | 叶 迅 孟 夏         |       |
|        |                               | 董继斌 梁 旻 胡 放 陈红专 | (487) |

# 第 1 章

## 概 述

抗炎免疫药理学(antiinflammatory and immunopharmacology)是药理学的重要分支学科之一,是研究抗炎免疫药物(具有抗炎和影响免疫功能的药物)的药理作用、作用机制、不良反应和临床应用的一门学科,并是在指导临床合理用药及寻找新型抗炎免疫药物等方面发挥重要作用的一门新兴学科。

抗炎免疫药理学研究范畴涉及生理学、免疫学、生物化学及分子生物学、病理学、临床医学和药学等多门学科,其研究内容包括建立和完善抗炎免疫药理学实验方法、深入揭示炎症免疫性疾病的病因和病理机制、探讨抗炎免疫药物的药理作用和机制、进行抗炎免疫药物的临床疗效和安全性评价、指导抗炎免疫药物的合理使用以及研发新型抗炎免疫药物。20 余年来,许多研究者在此领域做了大量工作,在抗炎免疫药理学的基础理论和实验方法研究、抗炎免疫药物的药理作用和机制及其临床研究、具有抗炎免疫药理作用的中药和天然药物研究等方面取得了重要成就,推动了抗炎免疫药理学的迅速发展。

### 第 1 节 抗炎免疫药理学发展概况

抗炎免疫药理学概念的提出,在国内始于徐叔云教授在 20 世纪 80 年代初提出。他根据大量基础和临床研究的结果,在国内外首次提出了“炎症和免疫是一个问题中的两个侧面,两者相互重叠但是不可分割”的学术观点。随后,在老一辈的药理学家周金黄和徐叔云教授等的倡导下,于 1982 年在黄山正式召开了第一届抗炎免疫药理学术会议,并成立了中国药理学会抗炎免疫药理学专业委员会,揭开了我国抗炎免疫药理学研究的新篇章。到目前为止,三年一届的全国抗炎免疫药理学会议已成功地举办了八次,使得抗炎免疫药理学基础理论得以普及和发扬光大,逐渐形成了一门独立的学科。抗炎免疫药理专业委员会的成立极大的促进了抗炎免疫药理学的发展,药理专业人员和临床医生及相关学科专业人员的积极参与,我国抗炎免疫药理学在许多方面发展迅速,已初步形成了一支相当规模的抗炎免疫药理学专业队伍,在我国抗炎免疫药理学理论基础研究、教学和临床医疗、抗炎免疫药物新药开发、国内外学术交流与咨询服务中发挥着重要的作用。

#### 一、抗炎免疫药理学的理论研究

##### (一) 炎症和免疫的内在联系

传统的观念认为,炎症和免疫是疾病过程中两个不同的病理生理过程,两者之间的关

系不密切。1982年,徐叔云根据大量基础和临床研究的结果,在国内外首次提出了“炎症和免疫是一个问题中的两个侧面,两者相互重叠但是不可分割”的学术观点,它们涉及了许多共同的细胞类型(如巨噬细胞,淋巴细胞等),细胞因子(白介素类,前列腺素等)化学介质与发病机制。在从动物模型到一些疾病的研究中,了解到抗炎免疫药物的作用特点,建立了抗炎免疫药理学这一新的药理学分支学科。炎症与免疫是一个问题的两个侧面,密切相关,不可分割,甚至是相互重叠的。炎症免疫性疾病包括类风湿性关节炎、肾关节炎、强直性脊柱炎、原发性胃病综合征、慢性肾炎、慢性活动性肝炎、白塞病、局限性肠炎、严重障碍性贫血、重症肌无力、眼葡萄膜炎、系统性红斑狼疮、皮炎等一大类疾病。

炎症和免疫是机体对异物的两种不同反应,但两者相互重叠不可分割。它们涉及了许多共同的细胞类型、化学介质与发病机制,炎症介质或免疫因子与炎症免疫细胞的相应受体作用,可启动、激活细胞的各种功能,如巨噬细胞释放活性氧类,白细胞介素类,中性蛋白酶类及激活巨噬细胞花生四烯酸代谢,产生多种炎症、免疫因子等。例如大多数变态反应,在形态学上都表现为白细胞浸润,或伴有血管反应、渗出、间质损害、增生等改变,在病理学上都属于急性或慢性炎症的范畴,表明免疫介导的炎症反应,与非免疫炎症反应并无明显区别。这是因为前者的启动虽然是特异性识别的,即由T淋巴细胞、抗体或B淋巴细胞特异性识别的靶细胞或组织的一种抗原开始,但其后激活的多种炎症细胞及其释放的介质,甚至淋巴因子本身的作用均无免疫特异性。一般认为,若抗体与组织中抗原相互作用,主要募集中性粒细胞,导致急性炎症反应;组织中抗原使T淋巴细胞激活,主要募集T淋巴细胞和单核吞噬细胞,引起慢性炎症反应。炎症和免疫在多种慢性炎症性疾病的组织、细胞、分子水平上是紧密联系不可分割的过程,如单独应用抗炎或免疫抑制药或免疫增强药治疗慢性炎症性疾病疗效不理想,长期应用还可能加重病理过程。研究开发应用既有抗炎活性又有免疫调节活性的药物即抗炎免疫调节药将是抗炎免疫药理发展的主要方向之一。

## (二) 神经内分泌调节网络的研究

神经内分泌激素对免疫器官的发育、免疫细胞的调节具有广泛作用,而且免疫系统对神经内分泌系统也有重要影响。对两者之间相互关系和相互作用的研究开创了神经内分泌调节(neuro-endocrino-immunomodulation)新领域。

1. 神经系统的免疫学特点 过去认为神经系统虽然有其固有的吞噬细胞系统,但无淋巴系统,不能起免疫应答,即所谓神经系统的免疫特异性。近年研究表明,神经系统有变相的淋巴系统,即脑中“血管周围间隙”。血管周围间隙中可见淋巴细胞,外周血单核细胞能通过血脑屏障进入脑中。神经外胚叶细胞即星状细胞可释放IL-1样因子、表达Ia抗原,把抗原提呈给T细胞,起激活T细胞的辅助细胞作用。激活的T细胞能侵入内皮细胞单层并溶解内皮下细胞的外基质,穿透内皮细胞后,星状细胞进一步激活脑内T细胞,入侵的单核-巨噬细胞和(或)树突细胞加速T细胞激活,释放淋巴因子,引起脑内炎症。内皮细胞在启动脑的免疫应答中起重要作用,它们摄取自脑输入周围循环的抗原,并使周围循环中的T细胞进入神经系统。因此神经系统的免疫特异性具有相对性。

2. 免疫系统组织和器官的神经支配 脊椎动物的自主神经纤维支配淋巴组织,这些神经既能通过神经递质与淋巴细胞和其它免疫组织上特异受体的结合而影响其免疫应答,也能通过调节发生此种应答的外环境而影响其免疫应答。

3. 神经-内分泌活性物质对免疫功能的调节 激素和神经活性物质,对免疫系统有重要影响,它们代表神经系统和免疫系统间的化学联系。糖皮质类固醇在这些化学信息中起着关键性作用,它影响下丘脑、垂体、肾上腺髓质和免疫系统分泌激素,受糖皮质激素调节的所有激素均影响免疫功能。

4. 免疫系统对神经内分泌系统的调节 单核因子、淋巴因子和胸腺激素对神经内分泌系统,特别是下丘脑-垂体-肾上腺轴起调节作用。炎症病人通过产生 IL-1 作用于下丘脑而引起发热。

松果腺一直被认为是一个退化的器官,自 1958 年 Lerner 从牛的松果腺提纯出褪黑素(MT)后,松果腺的功能逐渐得到了认识。MT 除具有抑制性腺、甲状腺、肾上腺功能、镇痛、镇静等作用外,近年我们还发现,松果腺 MT 与炎症免疫具有密切关系。松果腺切除后胸腺重量减轻,脾脏淋巴细胞增殖反应及 IL-2 的生成降低,腹腔巨噬细胞化学发光值及 IL-1 的生成升高。若同时注射 MT,上述免疫指标均能恢复。制备大鼠急、慢性炎症,发现松果腺切除后角叉菜胶诱导的大鼠足爪肿胀及大鼠佐剂性关节炎足爪继发肿胀加重,注射 MT 可使其恢复正常。MT 可直接作用于炎症免疫细胞,又可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴影响炎症免疫反应。故松果腺可能是炎症免疫的高位调节点之一。探讨松果腺与炎症免疫的关系是对神经内分泌免疫调节网络的重要补充,对进一步揭示神经内分泌免疫网络的复杂关系,认识免疫紊乱性疾病的发生机制及抗炎免疫药物的作用机制起重要作用。

### (三) 炎症免疫和细胞凋亡

细胞凋亡(apoptosis)是在生理条件下的细胞程序化死亡,是有核细胞在一定条件下通过启动其自身内部机制,主要是通过内源性 DNA 内切酶的激活而发生的细胞自然死亡过程。细胞发生自然死亡是生物体以一种与细胞有丝分裂相反的方式保持机体相对恒定的重要方式,它在胚胎发育、组织发生、胸腺细胞的选择、造血细胞增殖与分化等许多方面起着十分重要的作用。凋亡不同于坏死,它是个主动过程,细胞不裂解而是分裂成许多小的凋亡小体,凋亡小体具有完整的膜结构,内包含部分胞质、细胞器和碎裂的细胞核成分,它被其它细胞吞噬,一般不发生因细胞内容物泄漏发生的炎症反应。

细胞凋亡参与免疫系统中免疫细胞的发育、炎症的消除等许多病理生理过程。通过细胞凋亡机制的胸腺细胞阴性选择,使大量的未成熟细胞包括自身反应性 T 细胞得到清除,从而保持正常免疫功能状态。在  $CD_8^+$  和  $CD_4^+$  杀伤性 T 细胞介导的细胞毒机制中,包括诱导靶细胞的凋亡。杀伤 T 细胞的这种作用在机体抗病毒感染中意义重大,因为随着靶细胞基因组 DNA 的全部降解,可以有效地中止病毒基因的复制与扩增,防止病毒从局部向全体的分布。细胞因子 TNF、IL-2 可诱发细胞凋亡,IL-4 可诱发 IL-2 和 LPS 激活的人单核细胞出现凋亡,但同时却可防止地塞米松处理引起的成熟  $T_{H2}$  细胞凋亡和慢性 B 细胞白血病细胞的凋亡。

细胞凋亡与肿瘤的发生有着明显的关系,致癌基因 bcl-2 可抵抗细胞凋亡,延长细胞寿命,从而增加了肿瘤发生的机会并促进了肿瘤的发生。故目前一种新的观点认为肿瘤的发生不仅与细胞过度增殖有关,而且与细胞的死亡速度有关。肿瘤科学家试图通过诱发肿瘤组织中的细胞凋亡来达到治疗目的。

研究证实在 AIDS 病中由 HIV 直接感染引起坏死  $CD_4^+$  细胞仅占少数, $CD_4^+$  细胞的

大量死亡与其发生凋亡有关。HIV 的 gp120 与 CD<sub>4</sub> 分子的结合, HIV 感染后的免疫细胞产生细胞因子(如 TNF)或表达 Fas 抗原,均可能与未感染 HIV 的 CD<sub>4</sub><sup>+</sup> 细胞发生凋亡有关。

在自身免疫性疾病中也可见淋巴细胞凋亡方式死亡,如自身免疫性细胞 Ly-1<sup>+</sup> B 细胞接触自身抗原后即通过凋亡方式而死亡。自身免疫性疾病的动物模型-Lpr 小鼠,正是由于胸腺表面缺少能诱导细胞凋亡的 Fas 抗原,不能清除自身反应性细胞-胸腺细胞,因而诱发自身免疫性疾病。通过大鼠模型也证实神经系统的自身免疫性疾病脑脊髓膜炎的发病原因之一,可能是脊髓细胞发生了细胞凋亡。

#### (四) 一氧化氮与炎症免疫调节

一氧化氮(nitric oxide, NO)是一种简单而不稳定的自由基,是由一氧化氮合成酶催化,精氨酸产生的五个电子的氧化物。NO 参与许多生理和病理过程,参与巨噬细胞的细胞毒和免疫调节,松弛血管平滑肌,抑制血小板聚集和传递神经信息等。NO 是一种高效而多样化的生物调节因子,其作用速度快且广泛,特别是近几年的研究指出 NO 与免疫系统关系密切,它不仅参与巨噬细胞杀伤肿瘤、胞内菌及寄生虫,而且还参与了细胞因子(特别是与炎症有关)的调节,巨噬细胞可以受多种细胞因子诱导而合成 NO,巨噬细胞激活后即可产生高水平的 NO 而产生细胞毒作用。NO 对淋巴细胞有抗增殖作用。在 LPS 刺激的大鼠巨噬细胞培养中有散在的细胞凋亡发生,有数据表明巨噬细胞 NO 可能是导致凋亡的原因。

在由微生物或自身免疫引起的炎症反应中有诱导性的 NO 合成。败血症患者循环中 NO 的深度增加,骨关节炎患者滑膜液中的 NO<sub>3</sub><sup>-</sup> 浓度升高。深入了解 NO 在局部炎症反应中的作用对于发展针对慢性炎症性疾病的治疗策略是极为重要的。

#### (五) 口服自身抗原诱导免疫耐受

口服自身抗原诱导免疫耐受近几年来受到了重视。口服耐受(oral tolerance)是指口服蛋白质抗原后,再用此种蛋白质进行粘膜外免疫而引起的一系列低反应状态。口服耐受也是抗炎免疫药理学研究的又一新领域,国外对这一现象的描述始于 20 世纪初,但真正应用到炎症免疫性疾病动物模型上是从 1985 年开始的。由于口服蛋白质抗原的不良反应该少或轻,且有一定疗效,作为治疗炎症免疫性疾病的一种新方法引起人们的浓厚兴趣。除口服外,鼻腔滴入或吸入蛋白质抗原也能形成耐受(鼻耐受)。口服耐受和鼻耐受统称为粘膜耐受。口服或鼻饲髓磷脂碱性蛋白(myelin basic protein, MBP)、Ⅱ型胶原、视网膜 S-抗原、胰岛素、乙酰胆碱受体、甲状腺球蛋白、半抗原结肠蛋白等,能分别诱导患实验性变态反应性脑脊髓膜炎(experimental allergic encephalomyelitis, EAE)、实验性关节炎、实验性自身免疫性眼色素层炎、糖尿病、重症肌无力、甲状腺炎、结肠炎等实验动物形成免疫耐受,从而对这些自身免疫性疾病模型具有治疗作用。口服或鼻饲Ⅱ型胶原蛋白对胶原、佐剂、抗原、pristane 诱导的关节炎的动物模型有防治作用。口服耐受的作用机制可能是口服高剂量抗原时诱导 T<sub>H1</sub> 细胞的克隆无能或克隆清除;口服低剂量抗原时诱导肠道调节性 T 细胞释放转化生长因子 β(transforming growth factor-β, TGF-β)或诱导调节性 Th<sub>2</sub> 细胞释放 IL-4、IL-10 然后调节性 T 细胞迁移至淋巴器官中,抑制效应细胞产生免疫应答,或迁移至特异器官,通过 TGF-β 阻止免疫病理反应。因此,口服吸取自身抗原诱导免疫耐受是治疗炎症免疫性疾病的一种新

的治疗途径。

#### (六) 细胞信号转导与炎症免疫

细胞信号转导通路研究是当今生命科学最活跃的领域之一,在这一领域中的每一个重要新进展都可能导致医学相关领域的重大变化,因此许多国家对此均十分重视。同样,国内对细胞信号转导的研究亦非常活跃。在抗炎免疫药理方面,由于免疫应答调节机制的研究已进入分子层次,对于抗原受体及其他细胞膜分子介导的信号传递过程的研究已成为当前研究的重要前沿领域。正常免疫细胞的信号转导是维持该细胞免疫活性的必要条件,若免疫细胞的增殖与信号转导途径存在缺陷,可能引起免疫应答发生的障碍;若细胞信号转导通路异常,则会导致肿瘤、炎症和自身免疫病等的形成。以与免疫细胞分化、功能和炎症的发生发展相关的信号转导分子为靶点进行药物作用机制及新药设计的研究引起了广泛的兴趣。近期研究表明,G 蛋白信号通路是许多介导炎症、免疫、痛反应以及炎性介质、蛋白酶类合成的信号从胞外向胞内传递的关键“门户”,因此,作用于 G 蛋白或其受体水平的调节剂正成为研发新型抗炎免疫药物的新策略之一;不同于单一的细胞因子或其受体拮抗剂,G 蛋白介导的信号通路可调控包括细胞增殖、多种炎症介质等在内的许多下游信号通路,使用 G 蛋白调节剂的效果无疑要优于已有细胞因子受体拮抗剂。但由于 G 蛋白种类很多,且广泛存在于体内各组织细胞,故 G 蛋白调节剂的选择性仍是目前研究中要解决的关键问题。另外还有研究提示蛋白激酶 C 通道(PKC)也是一条重要的细胞内信息传递通道,它参与调节淋巴细胞的活化、凋亡、细胞毒效应以及细胞迁移等多种生理功能,而且可能与某些免疫缺陷性疾病有关,探索 PKC 的作用机制,以 PKC 为靶点,寻找该酶的特异性阻断剂或兴奋剂是炎症及免疫缺陷性疾病治疗的发展趋势之一。虽然目前还没有以信号通路为靶点新的抗炎免疫药物问世,但以信号通路为研究对象仍是未来的研究方向之一。

### 二、抗炎免疫药理实验方法学

在进行抗炎免疫药理学研究时,选择合理的实验方法尤为重要,抗炎免疫药物多作用于炎症免疫过程的不同环节,受到机体神经内分泌系统内环境的相互影响,而且不同品种、性别年龄的动物或同一动物的不同病理模型对抗炎免疫药物的反应可能不同。随着免疫学、分子生物学、病理学等相关学科的迅速发展,而多学科相互渗透,无疑对抗炎免疫药理实验方法学产生了积极的促进作用。除了与其它药理学分支有着一样的药理实验方法外,由于炎症免疫调节网络的复杂性,抗炎免疫药理学的实验方法学有着独有的特点。经过多年的发展,已经建立了与炎症免疫性疾病发病机制相类似的病理模型,如类似于人类类风湿性关节炎的佐剂性关节炎和胶原性关节炎模型等,具体的模型制作方法在相关章节将有详细描述。考察抗炎免疫性药物的药理作用,在选择动物模型时尤其注意要:①正常与病理动物模型相结合;②体内与体外实验互相补充;③多种方法、多项指标综合评价。此外,还要注意选择敏感的实验动物。诚然,目前市场上出现相当多品种的抗炎免疫药物,但其临床应用效果远没有达到理想的水平。其中一个重要原因是现行的抗炎免疫药理方法尚难以确切地评价其疗效。因此,对抗炎免疫药理实验方法的研究具有重要意义。

### 三、抗炎免疫药物的研究

影响炎症免疫反应的药物是指对炎症免疫反应具有抑制、增强或调节作用的一类药物,又称抗炎免疫药,主要用于炎症免疫性疾病的治疗。按药理作用特点将抗炎免疫药分为非甾体抗炎免疫药(non-steroid antiinflammatory-immunity drugs, NSAIDs)、甾体抗炎免疫药(steroid antiinflammatory-immunity drugs, SAIDs)和疾病调修药(disease modifying drugs, DMDs)。非甾体抗炎免疫药具有解热、镇痛和抗炎作用,主要用于炎症免疫性疾病的对症治疗。该类药只能治标,不能治本,不能消除致炎的病因,对疾病的基本过程无影响,不阻止疾病的继续发展。由于非甾体抗炎免疫药抑制环氧化酶活性,减少前列腺素  $E_2$  抑制各种细胞因子(如 IL-1)的分泌,并通过 T 细胞的功能改变迟发性过敏反应和自身免疫的病理过程,因此非甾体抗炎免疫药的方向不应是抑制前列腺素的产生,而是阻断前列腺素的致炎作用。另外环氧化酶活性抑制后,脂氧酶代谢产物白三烯等相应增加,白三烯亦为一类重要的致炎物质,故一个较全面的非甾体抗炎免疫药也应对脂氧酶有抑制作用。抑制炎症细胞的聚集、激活、趋化等亦是非甾体抗炎免疫药的一个重要作用机制。甾体抗炎免疫药具有强大的抗炎作用和一定的免疫抑制作用,其作用是阻止炎症细胞向炎症部位集中,抑制炎性因子的释放,并抑制 T、B 淋巴细胞的增殖和分泌。由于其严重的不良反应,故一般认为甾体抗炎免疫药在临床上不作为相对较轻的炎症免疫性疾病的常规治疗药,却是治疗一些严重疾病如多发性肌炎、皮肤炎、系统性红斑狼疮、危重病例、急性危象的首选药物。疾病调修药根据药理作用特点分为免疫抑制剂、免疫增强剂及免疫调节剂;根据药物的性质又分为化学药物、中药和天然药物以及生物制剂等。该类药物广泛应用于炎症免疫性疾病、肿瘤,移植排斥反应等的治疗。虽然它们的化学结构和药理作用互不相同,但临床药理学特征相似,即起效慢,用药数周或数月后,炎症的症状和体征逐渐减轻,连续服药、长时间才获得充分的疗效,继续服药其疗效可维持数月甚至数年。自 1998 年欧洲特殊制造业 GAP(good agriculture practice,即植物和药用动物的质量控制)的提出和其在世界范围内的推广,天然药物的生产和经营逐渐走向规范化和全球化,人们对天然药物的研究也越来越深入和广泛。在抗炎免疫药理学中,天然药物相对于一些传统的合成药,由于其在药效、来源、不良反应和环境保护等方面的优越性,越来越受到人们的重视。而中药现代化政策的实施为我国天然抗炎免疫药物开发提供了前所未有的机遇和挑战。

## 第 2 节 抗炎免疫药理学的任务

随着药理学、免疫学、病理学、生理学及临床医学相关学科飞速发展,以及细胞学、酶学、分子生物学的发展与药理学进一步相互渗透,抗炎免疫药理学取得了长足的发展,抗炎免疫药理学本身也从刚开始起步时只是药理学的一个分支,到现在担负着理论研究、新药开发以及人才培养等诸多任务。

### 一、基础研究和应用研究相结合

随着与抗炎免疫药理学关系密切的相关学科的不断发展,抗炎免疫药理论基础的研

究不断取得进展,而基础研究的进展又促进了应用研究的蓬勃开展。在逐步阐明免疫性疾病病理机制的基础上,摸索出与疾病发病机制相类似的动物模型,继而逐渐建立了一些适合研究该类疾病的体内外研究动物模型,从而为发展及寻找治疗该类疾病奠定基础,而抗炎免疫药物的临床应用研究也是抗炎免疫药理学的特点和任务之一。

## 二、药理研究与药物研究相结合

抗炎免疫药物作为一大类药物,其中绝大部分化学合成药物和生物制品均为国外研制开发,而中药是我国得天独厚的资源,许多中药均具有抗炎和免疫调节作用,因此对中药的深入研究是我国科学家今后研究的主要方向之一。具有抗炎免疫作用的中药包括多糖类、苷类、生物碱类。多糖类如人参多糖、枸杞多糖、灵芝多糖、银耳多糖等,这些多糖大多具有免疫增强作用,与化疗药物合用可增加抗肿瘤效应,且可部分对抗放疗药物对淋巴细胞增殖功能的抑制作用,目前主要用于一些免疫功能低下或肿瘤的辅助治疗,或作为延年益寿的保健药品。由于我国的抗炎免疫药物研究开发还处于逐步走向成熟的阶段,尽管取得了一定的成绩,但由于研究条件与方法上与发达国家有一定的差距,而具有我国特色的中药研究亦存在如何和国际接轨的问题,都在一定程度上限制了抗炎免疫药物的发展,故抗炎免疫药物研究开发任重而道远。

## 第3节 抗炎免疫药理学研究的内容

抗炎免疫药理学研究的内容概括起来可包括以下几个方面:即抗炎免疫药物的药效学、药动学和机制研究,炎症免疫性疾病的发病机制的基础理论研究,动物模型的创建,针对新的药物靶点的抗炎免疫药物的研制,为临床炎症免疫性疾病的治疗提供理论依据和药物。

### 一、药效学(pharmacodynamics)研究

药物的药效学研究旨在研究抗炎免疫药物对动物和人体生理和生化功能的影响和药物作用原理。简而言之,即研究药物影响下机体细胞功能的变化。具体到抗炎免疫药物而言,指的是研究抗炎免疫药物的抗炎作用及其对生理和病理状态下免疫功能的影响,在观察药物作用的同时,还需从整体、细胞、分子和基因不同水平上研究药物的作用机制。对抗炎免疫药物药效学的研究是抗炎免疫药理学的重要内容,也是抗炎免疫药理学的基石所在。本书的有关章节将对抗炎免疫药物药效学作详尽的介绍。

### 二、药动学(pharmacokinetics)与生物利用度(bioavailability)研究

前者系研究药物在正常人和患者体内的吸收、分布、代谢和排泄的规律性,也就是机体对药物的处理过程。而生物利用度是用药代动力学原理来研究和评价药物吸收进入血液循环的速度与程度,是评价一种制剂的有效性的常用指标。同样对于抗炎免疫学而言研究药物的药动学与生物利用度是非常必要的,特别是在为了提高疗效、降低副作用而改变药物剂型和给药途径时。



### 三、炎症免疫性疾病发病机制的研究

由于到目前为止对炎症免疫性疾病的发生发展的认识还很有限,其发病的具体环节和机制有待于进一步研究。一方面,炎症免疫性疾病或者炎症免疫性机制参与的疾病几乎涵盖了人体各个系统器官,包括中枢神经系统、消化系统、运动系统等等;另一方面,传统治疗这类疾病往往单独应用抗炎药或免疫抑制药及免疫增强药治疗,疗效均不佳,长期应用还可能加重病程发展。因此,加强炎症免疫性疾病的发病机制的研究具有重要意义,不仅对于临床治疗方案的确定和恰当的抗炎免疫药物选择具有指导意义,而且,基于对疾病机制的理解可以为新的动物模型的创建和新的作用靶点药物的研制开发提供新的思路。

### 四、新的抗炎免疫药物研发

新药研究与开发是指新药从实验室研究到上市、扩大临床应用的整个过程。我国新药研究与开发已经取得了很大的成就,尤其是1985年实施《药品管理法》后,我国新药研究与开发开始走上法制化、规范化和科学化的轨道。但应该看到,我国新药研究与开发的总体水平与先进国家相比还有很大的差距,形势异常严峻。我国新的抗炎免疫药物研发也面临同样的现状,大部分化学合成的抗炎免疫药物都是仿制国外,而许多具有抗炎和免疫调节作用的中药开发将是今后研究的重点,可建立一批抗炎免疫药物研究基地,重点加以扶持,以便集中人力、物力和财力,加快新药的研制。更新仪器设备,掌握新技术新方法,加快建设一批标准化实验室。严格按照GLP规范进行新药的临床前研究,严格按照GCP要求从事新药的临床研究,严格按照GMP标准进行药品生产和国际上其他通用法规进行新药的研究与开发。评价抗炎免疫药物的疗效和毒性,最终均必须通过临床试验作出判断,所以临床研究是判断一个新药有无推广应用和投产的重要依据。总之,新的抗炎免疫药物研发需广大抗炎免疫药理学专家队伍的共同努力,相信在不久的将来会开发出继白芍总苷后具有中国自主知识产权的新药。

(魏 伟 王 华)

### 参 考 文 献

1. 徐叔云. 抗炎免疫药理学研究 10 年进展. 中国药理学通报, 1996; 12 : 1
2. Song GY, et al. Evolution of an immune suppressive macrophage phenotype as a product of P38 MAPK activation in polymicrobial sepsis. Shock, 2001; 15 : 42
3. Na HK, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) ligands as bifunctional regulators of cell proliferation. Biochem Pharmacol, 2003; 66 : 1381
4. 汪倪萍, 等. 中药活性成分的抗炎免疫和镇痛作用. 中国药理学通报, 2003; 19 : 366
5. Xu DX, et al. Kupffer cells and reactive oxygen species partially mediate lipopolysaccharide-induced downregulation of nuclear receptor pregnane x receptor and its target gene CYP3a in mouse liver. Free Radic Biol Med, 2004; 37 : 10
6. Dai M, et al. Glucosides of Chaenomeles speciosa remit rat adjuvant arthritis by inhibiting synovocyte activities. Acta Pharmacol Sin, 2003; 24 : 1161