

主编：吴曙光 等

抗炎免疫药理学进展



第二军医大学出版社

抗炎免疫药理学进展

主 编 吴曙光 张洪泉 魏 伟
李晓辉

主 审 徐叔云 林志彬 李晓玉

编 委 (以姓氏笔画为序)

丁长海	任先送	王燕平	叶开和
叶春玲	李文亭	刘叔文	吕艳青
孙英莲	陈敏珠	张俊平	李 俊
李卫东	苗艳波	杨 沁	沈玉先
陈 凯	徐叔云	周重楚	林 文
林安平	钱定华	周玲玲	骆和生
徐 伟		金铄珠	钱白音
钱伯初		耿东升	
		郭甫坤	
		曹 栋	
		董 晨	

2000 年
中国药理学会
抗炎免疫药理专业委员会

第二军医大学出版社

内 容 简 介

本书总结、介绍了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,反映了我国近年来抗炎免疫药理研究的成就和进展,主要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、中药的抗炎免疫药理学研究以及抗炎免疫药理学实验方法与模型等。本书还展望了抗炎免疫药理学的发展方向,为 21 世纪初我国抗炎免疫药理学研究以及新药开发提供了参考资料、科研思路和技术方法。

本书的读者对象为药理学、免疫学、中药学、临床医学及相邻学科的科研、教学人员。

图书在版编目(CIP)数据

抗炎免疫药理学进展/吴曙光编著. —上海:第二军医大学出版社,2001.3

ISBN 7-81060-128-8

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

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2001)第 01001 号

抗炎免疫药理学进展

主 编 吴曙光 张洪泉 魏 伟
李晓辉

责任编辑 尹 茶

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮政编码:200433)

全国各地新华书店经销

江苏昆山亭林印刷总厂印刷

开本:787×1092 1/16 印张:15.25 字数:366 600

2001 年 4 月第 1 版 2001 年 4 月第 1 次印刷

印数:1~2 500

ISBN7-81060-128-8/R·086

定价:30.00 元

前 言

免疫药理学是药理学的一个重要的分支学科。最初,它是药理学与免疫学相结合形成的一个交叉学科,但分子生物学理论和技术的迅速发展,也赋予了免疫药理学以全新的面貌,今天的免疫药理学已进入了分子免疫药理学的时代。

在进入新世纪之前,科学工作者已完成人类基因组计划,并开始进入后基因组计划,即解秘人类基因功能的时代。这是一项需要多学科合作研究的更加艰巨的任务,药理学包括免疫药理学也必将为此做出努力。

由中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会组织编写的《抗炎免疫药理学进展》在这样一个时候出版,具有重要意义。本书总结、介绍了国内外抗炎免疫药理学及相关学科的新进展,并展望抗炎免疫药理学的发展方向,为21世纪初我国抗炎免疫药理学研究以及此领域的新药开发提供了参考资料,同时也提供了科研思路和技术方法。

本书的一个重要特点是许多文章均是以作者自己的工作为基础,总结介绍国内外研究的进展。文中既有自己的工作和发现,提出了自己的观点,同时也介绍了国内外同行的工作进展,这是值得提倡的。

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,也是我们的长处,同样也是抗炎免疫药理学研究的重要内容。本书收载的许多文章结合作者自己的工作,综述介绍了中药和天然药物对炎症和免疫功能的调节作用及其机制。这些工作不仅丰富了抗炎免疫药理学的内容,也为中西医结合研究提供了新资料,为中药的现代化研究提供了新理论。

中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会始建于1980年,经过20年的发展、建设,已形成了一支老、中、青三结合的学术梯队。本书的作者队伍也体现了这一特点,这是十分可喜的,也是我们事业成功的保证。此时此刻,我们更加深切地怀念中国药理学会抗炎免疫药理专业委员会的创始人周金黄教授,周教授为20世纪中国药理学的发展,特别是为中药药理学和抗炎免疫药理学的创建和发展作出了巨大贡献,我们应以周教授为榜样,为促进我国抗炎免疫药理学的发展和走向世界做出贡献。

林志彬

2000年9月

目 录

第一章 抗炎免疫药理学的理论与基础研究

1. 抗炎免疫药理学研究的现状与展望·····	3
2. 细胞因子与肝脏疾病·····	8
3. 核因子- κ B 研究进展 ·····	25
4. 衰老与免疫的细胞分子生物学研究进展 ·····	37
5. G 蛋白、GEFs 结构与功能研究进展·····	46
6. 药物对关节炎一氧化氮产生的调控作用 ·····	54
7. 一氧化氮的抗肿瘤作用及其机制 ·····	63
8. 前列腺癌免疫与基因治疗研究进展 ·····	69
9. 选择性 COX II 抑制剂研究进展 ·····	74
10. 苦参碱和黄颜木素抗肝纤维化作用的研究·····	80
11. 中医学中的精神免疫·····	90
12. 衰老的分子机制·····	96

第二章 抗炎免疫药物的药理作用及其机制

13. 褪黑素研究的一些进展 ·····	105
14. 雷帕霉素的研究及其进展 ·····	113
15. 新型抗炎及免疫抑制药来氟米特的研究进展 ·····	124
16. 霉酚酸的研究概况及进展 ·····	133
17. 一种新型的抗免疫抗生素脱氧精胍菌素 ·····	144

第三章 中药的抗炎免疫药理学研究

18. 黄芪中免疫调节成分的研究进展 ·····	155
19. 白芍总苷的药理作用及机制 ·····	162
20. 黄连素的抗炎与免疫调节作用 ·····	168
21. 眼镜蛇毒因子的研究及其进展 ·····	177
22. 抗衰老中药复方制剂对免疫-内分泌功能调节作用的研究进展·····	184
23. 抗炎中草药研究进展 ·····	199

第四章 抗炎免疫药理学的实验方法与模型研究

24. 抗炎免疫药理实验方法学的某些进展	215
25. 现代抗衰老分子生物学研究方法概况	223
26. 抗炎免疫药物的筛选模型与筛选策略	230

第一章

抗炎免疫药理学的理论与 基础研究

抗炎免疫药理研究的现状与展望

徐叔云 沈玉先 魏 伟 丁长海

(安徽医科大学临床药理研究所, 合肥 230032)

抗炎免疫药理学是药理学的一个重要分支学科,其研究的目的主要是探讨药物的抗炎和免疫调节作用及其机制,揭示炎症免疫性疾病(如关节炎、自身免疫性疾病、病毒感染、肿瘤等)的病因和病理机制,寻找和筛选理想的治疗药物和保健药物。抗炎免疫药理学的研究范畴涉及到生理学、免疫学、生物化学、病理学和临床医学等多门学科,其研究成果不仅能够提供具有高效低毒的抗炎和免疫调节作用的新药,用以提高人类的生存质量和延长寿命,而且对药理学和其他基础与临床医学的研究和发展具有促进作用。

一、炎症和免疫的内在联系

炎症和免疫反应都是机体的防御机能,是一种保护性反应,但过度的炎症反应和病理性的免疫反应会危害机体的正常生理功能,导致各种疾病的发生。越来越多的研究证明,炎症和免疫共存于同一病理过程中,相互渗透,二者不可分割。如类风湿性关节炎(rheumatoid arthritis, RA)病人伴有免疫功能的紊乱,在其关节局部的炎性渗出液中可检出高活性的细胞因子(IL-1、IL-6、IL-8 和 TNF 等),这些细胞因子相互诱导、激活后能刺激关节滑膜细胞产生 PGE₂ 和胶原酶,导致关节局部组织的炎症反应,又可进一步促进 M ϕ 产生 PGE₂ 和 IL-1,促进单核细胞产生 IL-8,从而加重对关节的破坏。炎症、免疫细胞的激活、增殖、分化、分泌等功能的表达,都受到其他细胞或其分泌的细胞或化学因子的作用。炎症细胞又是免疫细胞,二者有着共同的细胞基础。近年来研究发现,许多炎症、免疫细胞上存在着细胞因子的受体,上述细胞-细胞和细胞-分子之间的相互作用是通过相应的受体介导的。

过去,由于不清楚炎症免疫性疾病的病因及病理机制,对炎症和免疫的内在联系又缺乏充分的认识,炎症免疫性疾病的治疗常达不到预期的目的。传统上将抗炎药和影响免疫功能的药物截然分开研究,不仅限制了学科的发展,亦给对药物的作用机制和疾病机理的探讨带来了许多困难。80 年代初,我们根据大量的研究事实和多年的研究经验,提出“炎症和免疫是一个问题的两个方面,二者不可分割”的学术观点,并将抗炎药和影响免疫功能的药物重新按药物性质分为三大类,即:非类固醇抗炎免疫药(non-steroid anti-inflammatory-immunity drugs, NSAIDs)、类固醇抗炎免疫药(steroid anti-inflammatory-immunity drugs, SAIIDs)和疾病调修药(disease modifying drugs, DMDs),开创了我国抗炎免疫药理学方面的研究,这也是我国抗炎免疫药理学研究起步的重要标志。

“炎症和免疫是一个问题的两个方面,二者不可分割”的学术新观点的提出,对我国的抗炎免疫新药的研制和传统中药的开发具有指导作用。国内的一些研究单位和厂家引进一些有效的合成药如抗炎免疫新药氯苯扎利二钠、金诺芬、蔡丁美酮、尼美舒利等,尤其是那些同时具有抗炎和免疫调节作用及高选择性的环氧酶抑制剂的研究和应用,都取得了一定的社会效益和经济效益。

我国的中药资源丰富,有广泛开发和应用前景。近些年来,我国的抗炎免疫中药研究领域较为活跃,研究和开发了一些有前途的中药有效成分或有效部位,如苷类新药白芍总苷、人参总苷、绞股兰总苷、黄芪甲苷、雷公藤多苷;多糖类新药人参多糖、香菇多糖、枸杞多糖、银耳多糖;生物碱类新药雷公藤新碱、川乌总碱、苦参碱等。尤其是白芍总苷成为国内批准的第一个具有抗炎和免疫调节作用的新药。

对一些炎症免疫性疾病,单纯的抗炎或免疫抑制治疗都不能达到满意的疗效,抗炎免疫药理学研究在我国的兴起,对炎症免疫性疾病的治疗具有推动作用。有些药物具有的抗炎和免疫调节作用也充分说明炎症和免疫的内在联系。应用抗炎免疫调节药防治疾病已取得了一些肯定的疗效,其中对自身免疫性疾病、免疫功能低下、肿瘤的辅助治疗、抗病毒等方面都有不同程度的突破和进展。

抗炎免疫药理学的基础研究内容也不断深入,从开始的一般性整体筛选逐步向细胞、分子和基因水平深入,且注重整体、细胞和分子水平研究的综合探讨和分析,以及多学科和多层次的交叉和渗透、新药研制与临床应用的紧密结合。同时基础研究的水平也不断提高,并向纵深发展,在炎症免疫调节机制的研究上取得了明显的进展,如神经-内分泌-免疫调节网络、药物对内分泌(下丘脑、松果腺、胸腺、肾上腺、甲状腺、性腺等)的免疫调节、肝脏与物质代谢,以及细胞因子、自由基(氧自由基、氮自由基)、酶、信号传导、基因调控、细胞凋亡等在炎症免疫反应中的作用,单克隆抗体和细胞因子等一系列生物活性分子的应用等。

二、NSAIDs 与环氧酶

NSAIDs 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。该类药物只能治标,不能治本,对疾病的基本过程无影响,不能阻止疾病的发展进程。NSAIDs 能抑制环氧酶活性,减少前列腺素(PGs)的生成,而前列腺素是具有广泛生理作用的活性物质,在炎症过程中不仅具有致炎作用,也具有抗炎作用,它能抑制炎症细胞释放各种炎症介质,阻止活性氧的产生,从而缓解炎症反应。在慢性炎症中,前列腺素 E_2 能抑制各种细胞因子(如 IL-1)的分泌,并通过 T 细胞的作用改变迟发性过敏反应和自身免疫的病理过程,因此,理想的抗炎药的作用不应是抑制前列腺素的产生,而是阻断其致炎作用。

目前发现环氧酶存在两种异构体,环氧酶 I (COX I)和环氧酶 II (COX II)。COX I 是结构酶,是机体本身固有的,在大多数组织(如胃、肾、血小板和内皮细胞)中表达,它所催化合成的前列腺素主要参与调节机体的生理功能;COX II 为诱导酶,无异常刺激时表达极少。单核或巨噬细胞、滑膜细胞、软骨细胞、成纤维细胞和内皮细胞等在内毒素、脂多糖、炎性因子或细胞因子等的刺激下诱导 COX I 表达,生成大量的 PGs,引起免疫反应。COX II 的氨基酸序列有 60% 与 COX I 相同,对 COX I 的选择性抑制可导致胃肠道、肾脏的不良反应;对 COX II 的选择性抑制能发挥抗炎作用。NSAIDs 对 COX I 和 COX II 作用的不同可能是其药理作用和不良反应不一致的原因之一。

NSAIDs 对 COX I 和 COX II 的选择性抑制作用可用影响它们活性的 IC_{50} 比值(COX II /COX I)表示,比值越小,说明该药对 COX II 的选择抑制作用越强,不良反应则较少。对 COX II 选择性较高的药物有萘丁美酮、尼美舒利、SC₅₈₁₂₅等;对 COX I 的选择性较高的药物有吲哚美辛、乙酰水杨酸、吡罗昔康等。20 世纪九十年代,由于 COX I 和 COX II 为两种同功酶的新理论的确定,从而推动了科研机构和制药企业对 NSAIDs 的开发研制。

另外,花生四烯酸的代谢途径主要是环氧酶通路和脂氧酶通路,当环氧酶通路受到抑制

后,脂氧酶通路将被加强,其代谢产物白三烯等相应增加,而白三烯亦为一类重要的致炎物质,故一个较全面的NSAIDs也应同时对脂氧酶有抑制作用。此外,抑制炎症细胞的聚集、激活、趋化等亦是NSAIDs的一个重要作用机制。

三、NSAIDs与糖皮质激素受体

NSAIDs具有强大的抗炎作用和免疫抑制作用,其作用包括阻止炎症细胞向炎症部位集中、抑制炎性因子的释放、抑制T、B淋巴细胞的增殖和分化。由于其严重的不良反应,故一般认为NSAIDs不作为临床上相对较轻的炎症免疫性疾病的常规治疗药。但对一些严重疾病如多发性肌炎、皮炎、系统性红斑狼疮,以及危重病例、病情急剧恶化等情况下,NSAIDs可作为首选药物。

近年来国外学者对应用低剂量的糖皮质激素治疗类风湿性关节炎的安全性予以重新评价,发现低剂量的糖皮质激素用来治疗类风湿性关节炎很少引起严重的不良反应如骨质疏松等。糖皮质激素对类风湿性关节炎可能还具有“调修”作用。进一步的研究表明,糖皮质激素有两种受体:I型和II型。糖皮质激素与受体的结合情况视其类型和浓度不同而有差异,同一种糖皮质激素与不同类型的受体结合可产生完全相反的作用,如生理浓度的糖皮质激素与I型受体的亲和力是与II型受体亲和力的10倍,故主要占领I型受体,当血中糖皮质激素呈生理节律性升高或处于应激状态下,I型受体结合饱和后才结合II型受体。地塞米松主要与II型受体结合,氢化可的松与I-II型结合后产生完全相反的作用,故I型受体可作为II型受体的功能拮抗剂。不同免疫组织受体的分布也不同,脾细胞上同时存在I、II型受体,而胸腺细胞上仅存在II型受体。

给肾上腺切除的大鼠补充皮质酮以维持其生理浓度(主要占领I型受体),可促进刀豆球蛋白A(concanavalin A, ConA)诱导的T细胞增殖反应;而在应激状态下,皮质酮产生增加,同时占领II型受体,则抑制了ConA诱导的T细胞增殖反应。在低剂量时NSAIDs可上调IL-6受体与其信号转导成分gp130,也能上调IL-1受体,提示NSAIDs不仅仅发挥免疫抑制作用,在低剂量时还具有免疫调节作用。同时应用IL-4和低剂量的糖皮质激素,可下调IL-1水平,上调IL-4受体,发挥抗炎作用,还可抵抗细胞内自身免疫反应的发生。

四、松果腺与炎症免疫

为拓展抗炎免疫药理学研究领域,揭示炎症免疫反应及药物作用的机制,20世纪八十年代末正当国际上刚刚开始对松果腺(pineal gland)及褪黑素(melatonin)的免疫作用进行研究时,我们在国内率先开展了此项研究,提出“松果腺可能是炎症和免疫的高位调节点之一”的观点,并在实验方法上取得了一些突破。

我们在国内首次成功地建立了松果腺切除术、松果腺及其细胞培养方法,为松果腺及褪黑素的研究提供了重要的手段。在大鼠急、慢性炎症模型上发现: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的继发性炎症加剧,褪黑素可使其恢复。松果腺被切除后胸腺重量减轻,脾淋巴细胞增殖及IL-2的生成减少,腹腔巨噬细胞化学发光值及IL-1的生成增高;褪黑素可使上述免疫指标恢复,提示褪黑素具有抗炎和免疫调节作用。在多种肝损伤模型、阿霉素诱导的肾炎模型、系统性红斑狼疮模型上,褪黑素对多种免疫指标的紊乱都有不同程度的恢复作用。

我们还对松果腺及褪黑素的神经内分泌免疫调节作用与炎症和疼痛的关系、淋巴细胞昼夜节律作用的调控、与下丘脑-垂体-肾上腺轴的关系、镇痛作用特点等进行了系统而深入的研

究,结果发现松果腺及褪黑素的上述作用与下丘脑-垂体-肾上腺轴、内源性阿片肽及 G 蛋白偶联的信号转导通路等密切相关。

五、口服耐受

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。一般认为粘膜耐受的机制是:小剂量抗原为主动抑制,大剂量抗原则诱导克隆无能或清除。

我们在国内率先开展了对药物的口服耐受及作用机制的研究,结果发现口服Ⅱ型胶原能明显减轻佐剂性关节炎和胶原性关节炎的炎症程度,抑制滑膜细胞和腹腔巨噬细胞的功能,促进派伊氏结 Th3 细胞产生 TGF- β ,促进或不影响对派伊氏结 Th1 细胞功能(IL-2),抑制脾 Th1 细胞功能,目前对口服耐受的研究日趋活跃,我们的工作刚刚起步,一些作用的重要环节还不甚清楚,但这种先行的研究可为炎症免疫性疾病的治疗提供新的思路和途径。

六、抗炎免疫药理研究中存在的问题

我国的抗炎免疫药理研究还处在逐步走向成熟的阶段,尽管国内许多单位都在从事该领域的研究,但由于研究条件(包括设备和试剂条件)的限制,在研究手段和研究深度上与发达国家相比还存在一定的差距;对于有些炎症免疫性疾病,由于缺乏与人类病理改变相似的动物模型,使得基础研究结果在相当长的一段时间内不能转化为临床应用;鉴于研究经费投入不足,在创新药的研制上明显处于劣势;随着《中美关于保护知识产权谅解备忘录》的实施,仿制合成药的生产形势严峻;基础研究的投入不足在一定程度上限制了应用研究。

在国产中药的研究上同样存在上述问题,在中药的提取、质量控制、剂型改造、构效关系、量效关系等方面的研究还没有达到一定的要求。此外,学术界有少数人在研究思路和方法上仍沿用传统的思维和工作方式,尚未形成崭新的知识体系。所有这些都制约了抗炎免疫药理学的发展。

七、展望

当今世界人口老龄化问题越来越引人瞩目,目前全世界 50 多亿人口中约 4 亿人口已进入老年期,在未来的 50 年内,老年人口数将成倍增加,社会人口老龄化带来的种种困扰和社会问题将更加严重。提高人类的生存质量、延长寿命是当今医学研究的主旋律,抗炎免疫药理研究的内容与此有着明显的联系。如慢性炎症免疫性疾病所带来的痛苦长期困扰着病人,严重影响了病人的生活质量;老年人的免疫功能下降或失调,导致多种衰老性病变的发生,如肿瘤、感染、老年性痴呆、代谢病等。中枢神经系统的炎症免疫是现代医学研究的热点之一,也是难

点之一,目前 EAE、阿尔采末病(Alzheimer 病)的治疗药物及其作用机制的研究也十分活跃,我们期待着新成果的出现。尽管选择性作用于 COX II 的新型 NSAIDs、新的免疫抑制剂或免疫增强剂不断被开发出来,炎症免疫性疾病的生物疗法也受到了人们的重视,但由于人们对炎症免疫性疾病的病因还不甚清楚,开发出能针对病因且不良反应小的抗炎免疫药仍需研究者们继续努力。

参 考 文 献

- 1 徐叔云,丁长海. 抗炎免疫药物的临床药理研究进展. 中国临床药理学杂志,1997,13:238
- 2 徐叔云,李 俊,丁长海. 抗炎免疫药理学研究新进展. 中华医学信息导报,1998,13:1
- 3 Xie W, Chipman JG, Robertson DL *et al.* Expression of a mitogen-responsive gene encoding prostaglandin synthase is regulated by mRNA splicing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88:2692
- 4 Schmidt M, Pauels HG, Lering N *et al.* Glucocorticoids induce apoptosis in human monocytes: potential role of IL-1 beta. *J Immunol*, 1999, 163:3484
- 5 Kirwan J. The effect of glucocorticoids on joint destruction in rheumatoid arthritis. *New Eng J Med*, 1995, 333:142
- 6 Bianco S, Pieroni MG, Refini RM *et al.* Could NSAIDs have a role as antiasthmatic agents? *Drug*, 1994, 48:9
- 7 Weisman NH. Should steroids be used in the management of rheumatoid arthritis? *Rheu Dis Clin Nor Am*, 1993, 19:189
- 8 Wilckons T. Glucorticoids and immune function: physiological relevance and pathogenic potential of hormonal dysfunction. *Tips*, 1995, 16:193
- 9 沈玉先,魏 伟,徐叔云. 松果腺切除及褪黑素对炎症反应的影响. 中国药理学通报,1994,10:290
- 10 沈玉先,魏 伟,徐叔云. 松果体对正常及佐剂性关节炎大鼠免疫细胞的影响. 中国药理学通报,1995, 11:386
- 11 沈玉先,魏 伟,徐叔云. 松果腺切除及褪黑素对垂体-肾上腺轴的影响. 中国药理学通报,1996,12:62
- 12 Xu SY, Wei W, Shen YX *et al.* Studies on the antiinflammatory, immunoregulatory and analgesic actions of melatonin. *Drug Devel Res*, 1996, 39:167
- 13 魏 伟,沈玉先,丁长海 等. 褪黑素对吗啡依赖小鼠的作用及其与脑啡肽关系的研究. 中国药理学通报, 1998, 14:72
- 14 Xiao BG, Link H. Mucosal tolerance: a two-edged sword to prevent and treatment autoimmune disease. *Clin Immunol Immunopathol*, 1997, 85:119
- 15 Weiner WL. Oral tolerance mechanisms and treatment of autoimmune diseases. *Immunology Today*, 1997, 18:335
- 16 Myers LK, Seger JM, Stuart JM *et al.* Suppression of murine collagen-induced arthritis by nasal administration of collagen. *Immunology*, 1997, 90:161
- 17 Zhang ZJ, Lee CSY, Lider O *et al.* Suppression of adjuvant arthritis in Lewis rats by oral administration of type II collagen. *J Immunol*, 1990, 145:2489
- 18 Inada S, Yoshino S, Azizal M *et al.* Clonal anergy is a potent mechanism of oral tolerance in the suppression of acute antigen-induced arthritis in rats by oral administration of the inducing antigen. *Cell Immunol*, 1997, 175:67
- 19 Thompson SJ, Thompson HSG, Harper N *et al.* Prevention of pristane-induced arthritis by the oral administration of type II collagen. *Immunology*, 1993, 79:152

细胞因子与肝脏疾病

林志彬 王明宇

(北京大学基础医学院药理学系, 北京 100083)

细胞因子(cytokine),在个体细胞间起着信息传递作用,可谓“细胞语言”。鉴于细胞因子对细胞的增殖、分化及功能均有调节作用,因此对它的研究已经成为生物学的热点。细胞因子的合成及代谢不仅与肝脏密切相关,而且细胞因子对肝脏的生理和病理变化均有影响。本文将就近年来有关细胞因子与肝脏关系的研究做一综述。

一、概述

细胞因子是 20 世纪五十年代在研究感染性疾病中发现的。最早报道的细胞因子是巨噬细胞游走抑制因子,几乎同时又发现了干扰素(interferon)。此后,随着生物学特别是免疫学研究的不断深入,研究人员发现更多与炎症、免疫反应和细胞增殖分化有关的因子,并根据其功能及来源命名。例如:单核吞噬细胞合成分泌的炎性因子称单核因子(monokine);T 淋巴细胞在免疫反应中合成分泌的效应因子称淋巴因子(lymphokine);主要由白细胞合成分泌并对白细胞自身功能起调节作用的多肽分子称白细胞介素(interleukin, IL);淋巴细胞和单核吞噬细胞分泌的刺激白细胞生长及分化的因子称集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF);肾脏产生的刺激红细胞生长和分化的因子称红细胞生成素(erythropoietin)等。

在研究进程中,来源不同、功能各异的细胞因子由不同的研究小组发现并命名,因而导致了命名上的混乱和严重的重名现象。例如:白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)的别称包括内源性致热原(endogenous pyrogen)、破骨细胞活化因子(osteoclast activating factor)、淋巴细胞活化因子(lymphocyte activating factor, LAF)、B 细胞活化因子(B-cell activating factor, BAF)及成纤维细胞活化因子(fibroblast activating factor, FAF)等。肿瘤坏死因子(tumour necrosis factor, TNF)又称为恶病质素(cachectin)、巨噬细胞毒素、坏死素(necrosin)和细胞毒素(cytotoxin)等。随着这些因子的本质被逐步阐明,人们发现它们都具有许多生物共性。为此 1974 年 Cohen 和 Bigazzi 提出了细胞因子的概念,将这些在细胞间传递信息、对细胞起活化或抑制作用、并可由多种细胞产生的可溶性多肽分子统称为细胞因子,这一名称已被广泛接受和使用。

迄今所发现的细胞因子可归纳为如下八类:

1. 干扰素:为一组多肽介质,能够增强细胞抗病毒感染能力;包括有干扰素- α , 干扰素- β 和干扰素- γ 3 种。干扰素- γ 还有一些重要的免疫调节功能。
2. 白介素:是在免疫细胞间传递信息的一组多肽介质,现已发现 15 种。
3. 集落刺激因子:是介导白细胞生长和分化的因子,包括集落刺激因子-1、粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)和粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)。
4. 白细胞抑制因子(leucocyte inhibitory factor, LIF):人的 LIF 有种属特异性,能抑制人白细胞克隆的形成和分化,刺激血小板的形成并促进骨骼愈合,具有重要的临床意义。

5. 肿瘤坏死因子。

6. 淋巴毒素(lymphotoxin):与 TNF 密切相关,在体外能溶解肿瘤细胞。

7. 生长因子(growth factor):为一组刺激细胞增殖和维持细胞活力的因子,包括血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、红细胞生成素、转化生长因子- β (transforming growth factor β , TGF- β)等。

8. 一些新近发现及性质或功能不完全明确的细胞因子尚无法归类,包括肿瘤稳定素 M (oncostatin M)、双调节素抑制物(mullerian-inhibiting substance)、B 细胞生长因子(B-cell growth factor, BCGF)、巨噬细胞游走抑制因子、T 细胞生长因子Ⅲ(T-cell growth factor Ⅲ, TCGF Ⅲ)和干细胞因子(stem cell factor, SCF)。

二、细胞因子的一般性质

所有的细胞因子都具有如下一些性质:

1. 细胞因子是在天然性和获得性免疫过程中产生的,进而调节炎症和免疫反应。如脂多糖可直接刺激单核吞噬细胞分泌细胞因子;而 T 细胞在识别特异性外来抗原时被激活,合成并分泌细胞因子。然而,某类细胞产生细胞因子的过程通常受其他细胞所合成的细胞因子的调节。

2. 合成和分泌细胞因子是一个简单自限过程。一般而论,细胞因子并不是事先被合成为前体分子贮存在细胞中,而是当细胞受损伤刺激时,细胞因子基因的转录和翻译被激活,合成细胞因子并迅速分泌。由于转录激活非常迅速,信使 RNA(mRNA)又十分不稳定,因此细胞因子的合成亦是一短暂过程。

3. 细胞因子可以源于多种类型的细胞。几乎机体的所有细胞都具备合成分泌 IL-1 的能力,就是一例。这也是为什么越来越多的研究者采用细胞因子而不再使用像淋巴因子这类狭义名称的原因之一。

4. 同一细胞因子不仅可以由不同种类的细胞合成,而且也可作用于多种不同类型的细胞,这一现象称为细胞因子的多向性(pleiotropism)。由此可见,早期认为 IL 由白细胞产生,并只对白细胞起作用是相当局限的。

5. 细胞因子间的生物活性通常存在交叉现象,即几种不同的细胞因子具有相同的生物活性。

6. 一种细胞因子通常影响其他细胞因子的合成,导致链锁反应。例如,在炎症反应的急性期,TNF 诱导 IL-1 的合成,后者又诱导 IL-6 的合成。

7. 细胞因子的生物作用可相互影响,两种细胞因子可能产生拮抗作用,亦可能产生累加效应或协同作用。

8. 细胞因子的作用机制在某些方面类似多肽类激素。细胞因子通过靶细胞膜上的受体发挥生物效应,当靶细胞是分泌细胞本身时,细胞因子的作用称为自体分泌作用(autocrine action);当靶细胞是分泌细胞的邻近细胞时,其作用称为旁分泌作用(paracrine action);靶细胞也可能是远离分泌细胞的其他组织器官细胞,此时细胞因子需要通过血液循环才能到达并发挥生理作用,该作用方式与多肽类激素相同,称为内分泌作用(endocrine action)。绝大多数细胞因子与受体有很高的亲和性,少量的细胞因子就能导致明显的生物效应。细胞因子与靶细胞

受体结合后,通过某种尚未弄清的机制刺激转录和翻译,因此大多数细胞对细胞因子反应较慢,常经历几小时,这一点与类固醇类激素相似。

9. 许多细胞因子受体的表达受特殊信号的调节,这些特殊信号也可能是其他种类的细胞因子。这些信号细胞因子与受体结合后,可产生正性放大作用或反馈作用。

10. 细胞因子之间的相互诱导、抑制或加强最终形成多向调节网络,这对免疫反应及炎症有重要的调控意义。

三、与肝脏相关的细胞因子

(一) 干扰素

干扰素可分为 I 型和 II 两种, I 型干扰素又有 2 个血清型,干扰素- α 和干扰素- β 。干扰素- α 主要由单核吞噬细胞产生,故又称白细胞干扰素;干扰素- β 主要由成纤维细胞产生,故也称为纤维母细胞干扰素。但实际上,机体内的多种细胞均可制造 I 型干扰素,而 II 型干扰素几乎仅由 $CD4^+$ 的辅助 T 细胞和 $CD8^+$ 的 T 细胞产生,此外天然杀伤细胞(NK 细胞)也能合成少量,称之为免疫干扰素或干扰素- γ 。

I 型和 II 型干扰素均能抑制病毒复制,它们与受体结合后,诱导细胞合成蛋白激酶 2'-5'寡腺苷酸合成酶(2'-5' oligoadenylate synthetase)等抗病毒蛋白,进而抑制病毒 RNA 和 DNA 的复制和翻译过程。I 型干扰素的主要生物活性为:抗病毒,激活及增强 NK 细胞对病毒感染细胞的溶解力,增强病毒感染细胞表达 I 型主要组织相容抗原(MHC I),抑制表达 II 型主要相容抗原(MHC II)。

由于已激活的细胞毒 T 淋巴细胞杀伤病毒感染细胞的过程依赖于 MHC I,而辅助 T 淋巴细胞对病毒感染细胞的识别依赖于 MHC II,因此 I 型干扰素抑制病毒感染免疫的识别过程,促进病毒免疫的效应反应。与 I 型干扰素不同,II 型干扰素能促进表达 MHC I 型和 MHC II 型,因此 II 型干扰素能够增强整个细胞的免疫过程。此外,II 型干扰素还有重要的免疫调节活性,如激活单核吞噬细胞、促进 T 细胞和 B 细胞的分化、促进细胞毒 T 淋巴细胞成熟以及促进 B 细胞分泌抗体。

最近发现:在接受内毒素的刺激之后,大鼠肝脏中干扰素- γ 与 IL-2 的 mRNA 表达比正常大鼠高许多。

(二) 白介素

IL 是细胞因子中种类最多的,至今已发现 15 种,它们在免疫调节中发挥重要作用。

1. IL-1: IL-1 是最早发现的白介素,除巨噬细胞是其主要来源外,几乎所有机体细胞均能合成该因子。根据不同的等电点和多肽一级结构,IL-1 分为 α 和 β 两类。尽管 IL-1 α 和 β 是两种基因的产物,但是它们的相对分子质量基本一致,并都作用于细胞表面的相同受体上。

IL-1 的作用机制尚不完全清楚,可能的作用机制如图 1。

IL-1 的功能相当复杂。由于炎症刺激产生的 IL-1 可引起发热,故旧称之为内源性致热源。现认为 IL-1 借助血液循环刺激下丘脑分泌前列腺素,前列腺素再作用于下丘脑体温调节中枢,使其体温调点升高。

几乎所有的机体细胞上都有 IL-1 的受体,因此,IL-1 不仅作用于淋巴细胞,也作用于其他种类的细胞。IL-1 刺激 $CD4^+$ T 淋巴细胞,可促进淋巴细胞的增殖和 IL-2 的基因转录;作用于单核吞噬细胞和血管内皮细胞,增加 IL-1 合成,并诱导 IL-6 的合成。

此外,最新研究表明:IL-1 和 TNF 是炎症的主要中间介质,具有相同的活性,在肝组织纤

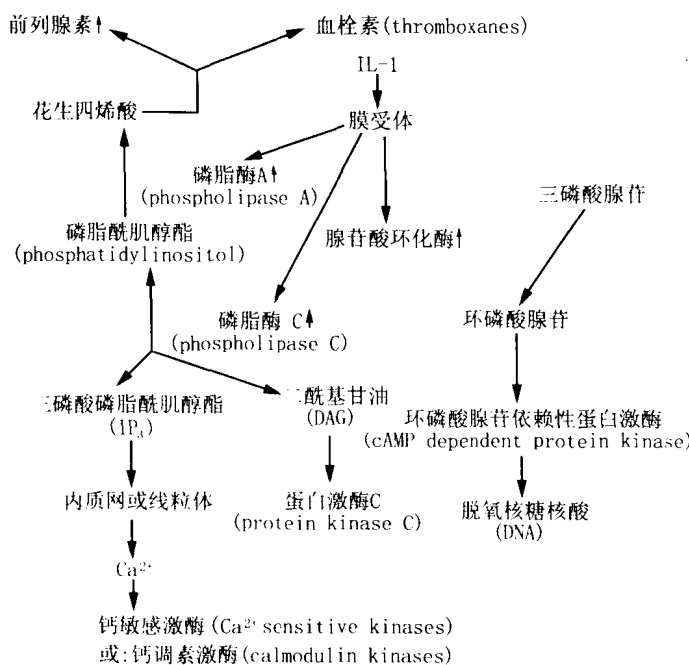


图1 IL-1的作用机制

维化过程中,它们能够激活几种蛋白激酶;而在肝细胞的体外培养中,能由 IL-1 激活的酶谱范围更广,提示在肝细胞增殖过程中 IL-1 通过更多的通路来起作用。

2. IL-2: IL-2 是主要刺激 T 淋巴细胞从 G₁ 期到 S 期的细胞因子。IL-2 主要由 CD4⁺ T 淋巴细胞分泌, CD8⁺ T 淋巴细胞也能少量分泌。IL-2 作用于自身分泌的 T 淋巴细胞时,称为自泌性生长因子 (autocrine growth factor); 作用于周围的 CD4⁺ 和 CD8⁺ 的 T 淋巴细胞时,称旁泌性生长因子 (paracrine growth factor)。由于 IL-2 不能进入循环系统以作用于较远的靶细胞,因此它不是内分泌性生长因子 (endocrine growth factor)。

IL-2 主要通过自泌性生长因子的方式作用于 T 淋巴细胞,并刺激其他 T 淋巴细胞源性细胞因子的分泌,如干扰素和淋巴毒素。抗原特异性 T 淋巴细胞功能不全,即无反应性的原因之一便是其不能合成足够量的 IL-2。IL-2 还能刺激 NK 细胞增殖,增强其溶细胞作用,以及促进 B 淋巴细胞的生长和抗体的合成。

3. IL-6: IL-6 是多种细胞如单核吞噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和激活的 T 淋巴细胞等对 IL-1 和 TNF 反应的产物。作为生长因子,IL-6 主要作用于肝细胞和 B 淋巴细胞,刺激肝细胞合成纤维蛋白原等几种血浆蛋白,是活化的 B 淋巴细胞分化晚期的主要刺激因子。IL-6 还是多发性骨髓瘤的生长因子,能促进正常 B 淋巴细胞与骨髓瘤细胞融合为杂交瘤细胞并产生单克隆抗体。

另据报道:巨噬细胞对刺激(如冷水等)非常敏感,会引起 IL-1、IL-6、TNF 等细胞因子的大量产生,并可引起肝脏炎症的急性期反应。

(三) 肿瘤坏死因子

TNF 是宿主对抗革兰阴性菌感染所产生的主要介质,研究者发现受内毒素攻击的动物的血浆中存在一种能引起肿瘤出血性坏死的介质,称为肿瘤坏死因子。尽管抗原激活的 T 淋巴细胞、NK 细胞和肥大细胞等均可分泌 TNF,但其主要来源是脂多糖(内毒素)激活的单核吞噬细胞。

Schwartzman 发现两次静脉注射致死量的内毒素可引起受试家兔的弥散性血管内凝血(DIC),该反应称为全身施瓦茨曼反应(systemic Schwartzman reaction)。如果首次皮下注射,第二次静脉注射,则引起皮下注射部位局部坏死,称为局部施瓦茨曼反应。目前认为以上两种反应主要是由 TNF 介导的。多种损伤因素均能刺激单核吞噬细胞合成分泌 TNF,后者促进