

病理生理学丛书

毕 涉 高骥援 主编



炎症与抗炎症药



人 民 卫 生 出 版 社

96189

病理生理学丛书

炎症与抗炎症药

毕 涉 高骥援 主编

编者(以姓氏笔划为序)

王治荣 孔宪寿 毕 涉

陈敏珠 李承珠 汪 策

宋继谒 金惠铭 於传斌

赵修竹 赵惠远 高骥援

高玉桂 赫明昌

人民卫生出版社

(京)新登字081号

2V40/28

病理生理学丛书

炎症与抗炎症药

毕涉 高骥援 主编

人民卫生出版社出版

(北京市崇文区天坛西里10号)

三河市宏达印刷厂印刷

新华书店北京发行所发行

787×1092毫米32开本 17+1印张 4插页 376千字
1993年9月第1版 1993年9月第1版第1次印刷

印数：00 001—4 000

ISBN 7-117-01909-3/R·1910 定价：12.60元

〔科技新书目298—208〕

前 言

炎症是临床上最常见的的基本病理过程。

在80年代，分子生物学、细胞生物学、免疫学、超微结构学和生物化学均有了长足的进展。就在此期间，炎症研究发展迅猛，已进入分子、亚分子水平，这就有必要以崭新的概念来认识传统的炎症。

炎症理论研究工作者分布于生物学和医学各学科领域。本书各章的编写者来自：遗传学、生物化学、病理解剖学、病理生理学、免疫学、药理学和药物学等学科，他们都是从事多年的教学与科研工作的。

我们从几个主要方面介绍了炎症新进展：炎症的化学介质、炎症与微循环、炎症与淋巴循环、炎症与白细胞、炎症与血小板、炎症与细胞组织损伤、炎症与免疫(变态反应)、补体与炎症、受体与炎症、炎症与细胞因子、炎症时的急性期反应物、炎症时的全身反应、抗炎症药及抗炎中草药的抗炎作用机制。各章撰稿者都数易其稿，力求反映出炎症研究的近况。

本书专设一章介绍中草药的抗炎作用，资料主要取自我国药理学、药物学和病理生理学工作者们的研究成果。这方面的研究方兴未艾，经久不衰，尽管是阶段性的成果，可谓是本书的特点。

以《炎症与抗炎症药》为内容和命名的书，虽见于英文、日文等书，但至今尚未见国内有这类专书的出版；但愿本书的问世能引起读者对炎症的求知探索心。

由于新资料不断出现，我们追踪文献力所莫及，加之水平所限，所以仍嫌有陈旧和不当之处，期待读者指正。

赵修竹教授在本书编写、审阅上做了大量工作。感谢中国医科大学教务处负责人于洪昭同志和医学美术组李虹、邹卫东同志的大力支持和帮助。

编 者

1992年10月

目 录

第一章 炎症化学介质	1
一、炎症化学介质的概念和分类	1
(一) 炎症化学介质的概念	1
(二) 炎症化学介质的分类	2
二、组织源性炎症介质	3
(一) 血管活性胺	4
(二) 酸性脂类	12
(三) 细胞酶性和非酶性物质——溶酶体成分	27
(四) 淋巴因子和细胞因子	31
(五) 组织源性炎症介质释放机制	35
三、血浆源性炎症介质	38
(一) 凝血系统激活产物——纤维蛋白肽	38
(二) 纤溶系统激活产物——纤维蛋白(原)降解产物	43
(三) 激肽系统激活产物——激肽	46
(四) 补体系统激活产物——活化补体成分	52
(五) 炎症中血浆凝血、纤溶、激肽和补体四系统的相 互关系	55
四、炎症介质的协同作用	57
第二章 炎症与组织细胞损伤	61
一、细胞的损伤	61
(一) 细胞损伤的一般变化	61
(二) 细胞膜的损伤	65
(三) 溶酶体在细胞损伤时的作用	66
(四) 细胞损伤时线粒体的改变	69
(五) 几种细胞损伤因素及其作用	71

二、自由基与组织细胞损伤·····	79
(一) 氧自由基与细胞损伤·····	82
(二) 脂质过氧化与细胞损伤·····	82
(三) 四氯化碳与自由基对细胞的损伤·····	83
(四) 其他形式的自由基损伤·····	84
(五) 自由基损伤与多种疾病的关系·····	85
三、局部损伤的间质变化·····	86
第三章 炎症与微循环 ·····	93
一、微循环是炎症反应的“靶器官”·····	93
(一) 微循环的近代概念·····	93
(二) 微循环的组成·····	94
(三) 微循环的通道·····	96
二、正常和炎症时微循环的调节·····	97
三、炎症时微血管通透性升高·····	104
四、炎症时微血管与微血流的变化·····	114
第四章 炎症与淋巴循环 ·····	123
一、正常的淋巴管与淋巴液·····	123
二、炎症对淋巴系统的影响·····	125
(一) 淋巴流·····	125
(二) 淋巴管·····	126
三、淋巴系统对炎症的作用·····	130
(一) 炎症时淋巴管功能衰竭的原因及影响·····	130
(二) 淋巴管功能对炎症的影响·····	132
四、炎症中与淋巴系统有关的防治问题·····	133
第五章 炎症与白细胞 ·····	136
一、中性粒细胞·····	136
(一) 趋化因子·····	137
√(二) 吞噬·····	157

(三) 杀菌	165
二、嗜酸粒细胞	174
三、嗜碱粒细胞	180
四、淋巴细胞	187
五、巨噬细胞	189
第六章 血小板与炎症	204
一、血小板激活物及激活机制	205
二、血小板储存与生成的炎症介质	209
(一) 血小板储存的炎症介质	209
(二) 血小板激活后生成的炎症介质	224
三、血小板与补体、免疫和白细胞之间的相互 关系	232
(一) 血小板与补体	232
(二) 血小板与免疫	235
(三) 血小板与白细胞	238
四、血小板参与的炎症反应	243
(一) 血管舒缩、通透性增强、炎症细胞浸润	243
(二) 血小板-“异物”聚合(凝)物形成活性	244
(三) 血小板与炎性血栓形成	247
(四) 血小板的吞噬及杀伤作用	249
(五) 血小板的移动性和化学趋化性	250
(六) 血小板与炎症消散	251
五、与血小板关系密切的炎症性疾病(病理过 程)	252
(一) 动脉粥样硬化(As)	253
(二) 亚急性细菌性心内膜炎(SBE)	255
(三) 免疫复合物疾病(ICD)	255
(四) 游走性血栓性静脉炎及非细菌性心内膜炎	

(NBE)	256
(五) 弥散性血管内凝血 (DIC)	258
(六) 感染诱发的血小板减少症	259
(七) 成人呼吸窘迫征 (ARDS)	260
(八) Chediak-Higashi综合征 (CHS)	261
(九) 支气管哮喘	262
第七章 炎症与免疫	268
一、非免疫性炎症反应	268
(一) 局部反应	268
(二) 全身反应	269
(三) 异物性肉芽肿	269
二、超敏反应与炎症	270
(一) 以Ⅰ型超敏反应为背景的炎症	272
(二) 以Ⅱ型超敏反应为背景的炎症	278
(三) 以Ⅳ型超敏反应为背景的炎症	287
第八章 炎症与细胞因子	294
一、IL-1、TNF和炎症反应	295
(一) 产生IL-1和TNF的细胞	296
(二) 诱导物质	297
(三) IL-1和TNF与炎症反应	297
(四) IL-1、TNF与类风湿性关节炎	300
(五) IL-1、TNF与发热	301
(六) IL-1、TNF合成释放的调控	303
(七) 控制IL-1活性的物质	305
(八) 阻断TNF的物质	307
二、IL-6与炎症反应	307
(一) 产生细胞和诱导物质	307
(二) IL-6与急性炎症	308
(三) IL-6与类风湿性关节炎	309

(四) IL-1、TNF、IL-6与急性期蛋白的合成释放 ..	310
(五) 抗体对急性期蛋白合成释放的调控	310
三、IL-8与炎症反应	310
(一) 产生细胞及诱导物质	311
(二) 生物活性	311
(三) IL-8与类风湿性关节炎	311
四、CSF与炎症反应	312
(一) 产生细胞与诱导物质	312
(二) GM-CSF	312
(三) G-CSF	313
(四) M-CSF	313
(五) 炎症反应与细胞因子网络	313
五、细胞因子与炎症修复	315
(一) IL-1和TNF	315
(二) PDGF	316
(三) 转化生长因子 (TGF)	316
(四) 其它的生长因子	317
(五) 纤维母细胞增殖时的细胞因子网络	317
第九章 补体与炎症	322
一、补体系统概述	322
(一) 补体系统中的各种成份	322
(二) 补体的反应顺序及其调节	325
二、炎症对补体的影响	334
三、补体成份是重要的炎症介质	336
(一) 过敏毒素	336
(二) 补体受体	351
(三) TCC与MAC	358
第十章 正五聚蛋白CRP与SAP——两个重要的炎症急性期反应物	364

一、概述	364
二、C反应蛋白	369
(一) CRP的化学	369
(二) CRP的合成与代谢	371
(三) CRP的结合特异性	371
(四) CRP的生物学作用	374
(五) CRP在炎症及相关疾病时的变化	379
三、血清淀粉样蛋白A成份	382
(一) 淀粉样变性病概述	382
(二) SAP的化学	383
(三) SAP的结合特异性	384
(四) SAP的生物学作用	384
(五) SAP的急性期性质及在一些疾病时的变化	385
第十一章 炎症时机体的全身反应	388
一、发热	389
二、血白细胞增加	395
三、血沉加快	399
四、炎症时急性期反应物的形成	401
(一) 炎症时的初期反应物	402
(二) 炎症时的后期反应物	403
(三) 急性期蛋白形成的机理	422
第十二章 受体与炎症	426
一、受体学说的基本概念	426
二、炎症、免疫细胞的受体	430
(一) 组胺受体	433
(二) 肾上腺素受体	434
(三) 胆碱受体	437
(四) 阿片受体	438

(五) 细胞因子受体	440
第十三章 抗炎药物及其抗炎机理	450
一、非甾体类抗炎药	451
(一) 水杨酸类	451
(二) 吲哚及其同类衍生物	460
(三) 吡唑酮衍生物	462
(四) 丙酸类衍生物	463
(五) 灭酸类	464
(六) 其他类	465
(七) 非甾体抗炎药 (NSAIDs) 的用药选择和注意 事项	465
二、甾体类抗炎药	467
(一) 药效学	467
(二) 合理应用	475
(三) 药动学	479
(四) 不良反应	481
(五) 糖皮质激素与药物的相互作用	483
三、免疫抑制剂	484
(一) 免疫抑制剂的作用特点和应用原则	484
(二) 免疫抑制剂的共同不良反应	486
(三) 常用免疫抑制剂的分类	486
(四) 免疫抑制剂的临床应用	486
第十四章 抗炎中草药	495
一、植物来源的抗炎药	495
(一) 生物碱类	495
(二) 黄酮类	506
(三) 皂甙	512
(四) 萜类和挥发油	518
(五) 香豆素类	522

(六) 糖和甙类	524
(七) 醛酮类	526
(八) 醌类	527
(九) 有机酸	529
(十) 蛋白类	529
(十一) 植物甾醇	529
(十二) 鞣质	530
二、动物来源抗炎药	530
(一) 抗炎蛋白	530
(二) 多肽	533
(三) 氨基酸	536
(四) 维生素	536
(五) 激素	536
(六) 组织水解产物	537
(七) 人的血浆因子	537
(八) 前列腺素 (PG)	538
(九) 十六碳酰胺	538
(十) 其它	538

第一章 炎症化学介质

炎症是机体对各种致炎因素引起组织损害而产生的一种基本病理过程，也是许多疾病的重要组成部分。炎症的原因多种多样，凡能造成组织和器官发生一定程度的损伤反应的因子都可引起炎症。常见的致炎因素有机械性、物理性、化学性、生物性致炎因素和免疫原等。各种原因引起的炎症其病理变化和临床症状基本相同。炎症时病理变化有变质、渗出和增生，局部症状有红、肿、热、痛和功能障碍，全身症状有发热和外周血白细胞变化。以上变化和症状的出现与炎症时体内神经、体液和组织因素改变有关，特别与炎症化学介质和炎症细胞有关。本章重点阐述各种炎症介质产生的来源，释放的机制及其致炎作用，以加深对炎症的认识，寻找抗炎药物的研制方向。

一、炎症化学介质的概念和分类

(一) 炎症化学介质的概念

炎症化学介质简称炎症介质 (inflammatory mediators)，是指一组在致炎因子作用下，由局部组织或血浆产生和释放的参与炎症反应、并具有致炎作用的化学活性物质。一般说来，炎症中的化学物质只有具备以下几个条件，才能被认为是炎症介质。

1. 在炎症组织或渗出液中存在，在炎症发展过程中，其浓度或活性变化与炎症的轻重相平行。如用角叉菜胶 (carrageenin) 诱发产生的炎症灶中，可发现组胺和前列腺素E

等。

2. 将其分离纯化后，应用于动物，能引起炎症反应，炎症程度与所用该物质剂量呈正相关。如在局部皮肤内注射缓激肽，可出现局部红肿。

3. 炎症时减少此种化学介质降解可加重炎症反应。如在角叉菜胶诱发的大鼠足部水肿部位，注入激肽酶抑制剂，因抑制激肽降解而加重水肿。

4. 炎症时应用该物质的合成阻断剂或拮抗剂，可减轻炎症反应。如应用消炎痛阻断前列腺素合成，或应用抗组胺药物拮抗组胺作用，都可减轻炎症反应。

按照上述条件，已有越来越多的化学活性物质被确认为炎症介质。

（二）炎症化学介质的分类

按照炎症介质的来源、化学结构和致炎作用，炎症介质有如下三种。

1. 按炎症介质来源分类 炎症介质来自白细胞、肥大细胞、巨噬细胞和血小板等组织细胞的称为组织源性或细胞源性炎症介质，属于这类的有组胺、5-羟色胺、前列腺素、溶酶体成分和淋巴因子等；炎症介质来自血浆成分，主要来自血浆内凝血、纤溶、激肽和补体四系统的活化产物，称为血浆源性炎症介质，属于这类的有纤维蛋白肽、纤维蛋白降解产物、缓激肽和活化的补体成分等。

2. 按炎症介质的化学结构分类 按不同的化学结构，炎症介质分为如下5类：① 血管活性胺类，包括组胺、5-羟色胺；② 血管活性肽类，包括缓激肽、纤维蛋白肽；③ 酶类，包括组织蛋白酶和血浆蛋白酶如补体成分；④ 蛋白类，包括淋巴因子等；⑤ 酸性脂类，包括前列腺素和白三烯等。

3. 按炎症介质的作用分类 根据不同的致炎作用,炎症介质分为如下3类:① 血管通透性介质,如组胺、激肽等;② 化学趋化性介质,如活化的补体成分、纤维蛋白肽等;③ 组织损伤性介质,如溶酶体酶和淋巴毒素等。由于有的炎症介质具有多种作用,所以此种分类不常用。

今将各种炎症介质的来源、化学结构和生物学作用列成表1-1。

表 1-1 炎症介质的来源和结构组成

分类	炎症介质	化学结构组成	来源
组织源性	组胺、5-羟色胺	胺类	肥大细胞、嗜碱性粒细胞、血小板
	前列腺素、白三烯	酸性脂类	有核细胞
	溶酶体成分	酶、肽、蛋白	有核细胞
	细胞因子、淋巴因子	蛋白、多肽	吞噬细胞、淋巴细胞等
血浆源性	纤维蛋白肽	多肽	纤维蛋白原
	纤维蛋白(原)降解产物	寡肽	纤维蛋白(原)
	激肽	多肽	激肽原
	活化补体成分	血浆蛋白产物	血浆蛋白

二、组织源性炎症介质

组织源性炎症介质来自体内的组织和血液中的细胞,主要有肥大细胞、粒细胞、巨噬细胞、单核细胞、淋巴细胞和血小板等,故又称细胞源性炎症介质。这些细胞在致炎因素刺激下释放血管活性胺(组胺和5-羟色胺)、酸性脂类(前列腺素和白三烯)、酶性和非酶性溶酶体成分和淋巴因子等。

(一) 血管活性胺

组胺和5-羟色胺同属于血管活性胺 (vasoactive amine)。

1. 组胺

(1) 组胺的来源和代谢：组胺 (histamine) 的化学名称是异吡唑乙胺 ($C_5H_9N_3$)，分子量为 111 道尔顿 (dalton, D)。组胺在哺乳动物和人的皮肤、胃肠道和肺中含量较高，主要储存在血管周围的肥大细胞和血液中嗜碱性粒细胞的颗粒内。组织和血液中组胺含量与组织中肥大细胞和血液中嗜碱性粒细胞的数量呈正相关。肥大细胞、嗜碱性粒细胞释放的组胺系由左旋组氨酸在组氨酸脱羧酶作用下形成，形成后的组胺与肝素结合，以颗粒形式储存在细胞内。当组织细胞受寒冷刺激、感染、内毒素作用时，细胞组氨酸脱羧酶活性升高，有较多的左旋组氨酸形成组胺。食物中组氨酸经肠内细菌作用，也可形成组胺而被肠道吸收，故抑制肠内细菌可减少肠道组胺含量。组胺在体内的代谢途径有：① 去氨氧化：组胺经单胺氧化酶作用形成异吡唑乙酸，由尿排出，大鼠组胺代谢以此为主；② 甲基化：组胺经甲基转移酶作用，形成甲基组胺，进而生成甲基异吡唑乙酸，由尿排出，人、犬、猫以此途径代谢为主；③ 乙酰化：组胺经细菌或肝辅酶 A 的作用，生成乙酰组胺由粪便或尿排出，各种动物都具有此种代谢途径。体内组胺的生物合成和代谢过程如图1-1。

(2) 组胺的释放：组胺是最早发现的体内血管活性物质之一，早在本世纪初，Dale 等发现组胺有收缩支气管和回肠的作用，局部注射产生红斑和水肿，类似轻度炎症，静脉注射组胺可产生休克。Lewis 首先报告组织受损伤后或抗原抗体发生反应后能释放组胺，并认为组胺具有致炎作用。组胺