

全国第二届抗炎免疫药理学术讨论会

论文汇编

一九八六年六月于山东泰安

全國第二屆民族民間藝術學術研討會

論文匯編

中國社會科學院民族研究所編

〔大会专题报告〕

目 录

1、神经递质与免疫因子的相互关系(提纲)·····	谢少文(1)
2、神经免疫调节的研究进展·····	范少光等(4)
3、免疫药理学的一些进展·····	李晓玉(8)
4、自由基与疾病及其研究方法学·····	刘耕陶(13)
5、白细胞介素 I 研究近况·····	丁桂凤(18)
6、免疫兴奋剂对老年性免疫功能缺陷的恢复作用·····	林志彬(24)
7、IgE受体桥接与肥大细胞活化·····	吴若铎(29)
8、抗过敏药研究的现状·····	卞如濂(34)
9、抗炎免疫药物临床药理学的进展(摘要)·····	徐叔云等(39)
10、阿片样肽与免疫(摘要)·····	陈敏珠等(39)

〔论文摘要〕

11、青藤碱对小鼠心脏移植的影响·····	彭慧敏等(41)
12、甲氰咪胍对小鼠免疫功能的影响·····	彭慧敏等(41)
13、硝苯苄胺啶(YC-93)的抗过敏药理作用·····	张洪泉等(42)
14、新疆阿魏抗过敏的药理作用·····	张洪泉等(43)
15、新疆阿魏免疫药理学的初步研究·····	胡 坚等(44)
16、硝苯苄胺啶免疫抑制作用的初步观察·····	陈蔚如等(44)
17、党参花粉对正常小鼠免疫功能血像及血浆蛋白电泳的影响·····	李存德等(45)
18、淫羊藿有效成分对T细胞亚群功能的免疫调节作用·····	王天然等(46)
19、蜂花粉提取物的免疫增强作用·····	钱伯初等(47)
20、绞股兰总皂甙对免疫低下动物免疫功能的影响·····	钱伯初等(48)
21、人参多糖对肿瘤及荷瘤小鼠免疫功能的影响·····	钱伯初等(49)
22、哮喘宁的免疫药理研究——抗Ⅱ、Ⅳ型变态反应·····	钱伯初等(50)
23、雷公藤新碱和雷公藤春碱对免疫功能的影响·····	郑幼兰等(51)
24、防喘固本方对致敏大鼠环核苷酸的影响·····	马建平等(51)
25、中药“长寿灵”对动脉粥样硬化病人和实验动物免疫功能影响的研究·····	李 蓉等(52)
26、中药“扶正固本 I 号”方对小鼠免疫功能的影响·····	张 蓉等(53)
27、罗布麻叶脂溶性成分正三十醇的初步药理研究·····	杭秉茜等(53)
28、慢性非特异性溃疡性结肠炎患者(32例)免疫状况及治疗初探·····	杨晓慧等(54)
29、枸杞多糖对小鼠T、B淋巴细胞药理作用的初步观察·····	耿长山等(55)
30、人参多糖对机体免疫作用的实验研究·····	吴贺算等(56)

- 31、致敏豚鼠气道高反应性的机制探讨(一)——卵白蛋白致敏豚鼠
气管⁴⁵Ca内流的变化.....周汉良等(57)
- 32、组胺、汉防己甲素对犬气管⁴⁵Ca内流的影响.....周汉良等(58)
- 33、感染诱导气道反应性的机制探讨 I 百日咳菌苗对豚鼠气道反应性
的影响.....魏尔清等(60)
- 34、汉防己甲素抑制肥大细胞组胺释放的作用方式.....李 玮等(61)
- 35、 α -萜品烯醇、葛缕醇抗过敏作用的研究.....卞如濂等(62)
- 36、百日咳菌苗对致敏豚鼠肺释放花生四烯酸代谢产物的影响.....谢强敏等(63)
- 37、凝集素LcA对小鼠免疫功能的影响.....钱定华等(64)
- 38、鬼臼毒素(CPH-86)在体外试验中对人外周血淋巴细胞增殖和产
生白细胞介素-2影响.....郑钦岳(65)
- 39、鬼臼毒素(CPH-86)在体外试验中对豚鼠巨噬细胞增殖的影响.....郑钦岳(66)
- 40、灵芝孢子粉的抗糖皮质激素作用.....顾 欣等(67)
- 41、灵芝孢子粉对脂质过氧化所致的肌细胞膜损伤的保护作用.....顾 欣等(68)
- 42、氧赖氨酸的免疫调节作用.....李晓玉等(69)
- 43、蒿甲醚对红细胞免疫功能的影响.....李晓玉等(70)
- 44、Ps-P对小鼠免疫应答反应的影响.....周金煦等(71)
- 45、抗癌保健药SS对小鼠免疫应答反应的影响.....周金煦等(71)
- 46、去氢骆驼蓬碱对小鼠免疫功能的影响.....边 棣等(72)
- 47、呋喃硝胺对正常小鼠免疫功能的影响.....孙 兵等(73)
- 48、甲氰咪胍对小鼠免疫功能的影响.....孙 兵等(74)
- 49、冬虫夏草与青海冬虫夏草菌对免疫功能的影响.....唐荣江等(75)
- 50、新鱼腥草素及类鱼腥草素对免疫功能的影响.....林培英等(76)
- 51、北沙参多糖的免疫活性研究.....方新德等(77)
- 52、某些生理因素对人血浆纤联素含量的影响.....廖运新等(78)
- 53、细辛挥发油的部分免疫作用.....胡月娟等(79)
- 54、色羟丙钠对受刺激的中性白血球超氧阴离子生成及膜电位变化
的影响.....吴若铎(80)
- 55、异丁基噻嗪力复霉素对小鼠细胞免疫功能的影响.....李嗣英等(81)
- 56、常用免疫抑制剂对两种小鼠移植模型抗排斥反应的研究.....陈丽君等(82)
- 57、国产力复平时小鼠细胞免疫反应的影响.....李嗣英(83)
- 58、黄芩汤抗炎免疫作用的初步研究.....黄 黎等(84)
- 59、动物模拟虚证时体液免疫的改变及助阳药、滋阴药的作用.....郭澄泓等(84)
- 60、15-甲基前列腺素F₂ α 对纯种Beagle狗周围血淋巴细胞移动及增
殖的影响.....张罗修等(85)
- 61、韭叶柴胡多糖对免疫功能影响的进一步探讨.....张罗修等(86)
- 62、雷公藤红素对免疫功能影响的进一步研究.....张罗修等(86)
- 63、特异性免疫性肝炎联合四氯化碳对大鼠造成的亚急性肝细胞损害.....张罗修等(87)

64、雪灵芝及其总甙对免疫功能的影响	彭宝珠等 (88)
65、青海冬虫夏草菌对细胞免疫功能的影响	叶于聪等 (89)
66、人参注射液对人体内源性糖皮质激素水平的影响	楚延等 (90)
67、桑椹、肉苁蓉对小鼠免疫功能的影响	段泾云等 (91)
68、Azimexon对小鼠脾细胞产生IL-2的影响	宋锦平等 (92)
69、口腔癌瘤的免疫治疗——一种国产免疫制剂：链球菌—722临床应用报道	陆昌语等 (93)
70、麝香的药理研究Ⅳ一般药理作用	朱媛秀等 (93)
71、北京蜂王精对小鼠免疫功能的影响	林志彬等 (94)
72、五仁醇抗小鼠对异体心肌组织的免疫排斥作用的初步观察	庄红明等 (95)
73、炎息康对小鼠免疫功能的影响	魏伟等 (96)
74、湿痛喜康对小鼠免疫功能的影响	焦文才等 (97)
75、木犀草素对小鼠脾淋巴细胞增殖的影响	李延凤等 (97)
76、白芍总甙的抗衰老作用	汪又奇等 (98)
77、乙双吗啉对小鼠免疫系统的影响	但宁等 (98)
78、抗炎免疫促进剂CCA的研制	曾哈钧等 (99)
79、云芝多糖对射线所致免疫功能低下小鼠的溶菌酶活力的增强作用	蔡仙德等 (100)
80、徐毒河豚肝油对动物非特异性免疫功能的影响	蓝子鉴等 (101)
81、东北雷公藤对T、B细胞的不同抑制效应	左冬梅等 (102)
82、补益药对小鼠免疫功能的影响	屠国瑞等 (102)
83、郁金1号注射液对正常小鼠免疫功能的影响	贾宽等 (103)
84、郁金1号注射液对小鼠中毒性肝炎模型免疫功能的影响	贾宽等 (104)
85、中华猕猴桃多肽多糖复合物的免疫刺激及抗肿瘤作用	张菊明等 (104)
86、柴胡皂甙抗炎作用	于庆海等 (105)
87、青海环蛇的抗炎作用及其作用机制	谢振家等 (105)
88、去氧乌头碱抗炎、镇痛及解热作用的研究	宋东江等 (106)
89、滇西喇叭碱甲的抗炎作用	唐希灿等 (107)
90、重楼排草的抗炎作用	何功倍等 (108)
91、苦参碱的抗炎作用	鲍淑娟等 (109)
92、国产新型抗炎镇痛药酮基布洛芬的抗炎作用研究	朱才荣等 (110)
93、新型非酸性非甾体抗炎药奈普酮对大鼠肝脾RNA及DNA含量的影响	朱荣才等 (112)
94、酮基布洛芬的解热镇痛及毒副作用	卢琼芳等 (112)
95、中国商陆抗病毒蛋白对大鼠佐剂性关节炎的影响	朱荃等 (115)
96、枳实提取物的抗炎镇痛作用	王喜云等 (115)
97、断血流的抗炎作用	李国贤 (116)
98、海藻咽喉炎冲剂抗炎作用	王立平 (117)
99、宣威乌头甲苯提取物的抗炎、镇痛和抗肿瘤活性研究	李金雨等 (118)

100、灵芝孢子粉的抗炎免疫药理作用·····	顾欣等(119)
101、豆叶九里香油的抗炎作用·····	杨正心等(120)
102、鹿茸多肽的药理研究·····	孙晓波等(120)
103、月见草总油的抗炎作用·····	孙晓波等(122)
104、超氧化物歧化酶的抗炎作用·····	袁玮等(123)
105、乌莓莓抗炎作用的初步探讨·····	沈道修等(123)
106、华荠萃挥发油的免疫抗炎和抑菌作用的实验研究·····	贾宗训等(124)
107、红毛五加复方制剂“842”细粒剂抗炎解热作用初探·····	王培德等(125)
108、泌感验方的抗炎、免疫和抑菌作用·····	成彩莲等(126)
109、茶籽皂甙的抗炎作用·····	刘家骏(127)
110、玉乌粉的消炎镇痛作用·····	程彰华等(127)
111、四氯化碳气体对初代培养大鼠肝细胞的损害及药物的影响·····	张罗修等(129)
112、白景天的抗炎免疫作用·····	常福久等(129)
113、烟雾吸入性损伤早期肺内前列腺素和环核苷酸水平·····	宋裕南等(130)
114、多形核白细胞渗出对血管通透性的影响及地塞米松的抗炎机制·····	侯艳宁等(131)
115、几种植物多糖的抗炎作用及对白细胞内环核苷酸水平·····	姚丹帆等(133)
116、雪灵芝的抗炎作用·····	彭宝珠等(134)
117、心得安、利血平对小鼠吞噬细胞的影响·····	吴铁(135)
118、桃红四物汤的抗炎及降脂作用·····	谢人明等(136)
119、莽梦花粉的抗炎作用研究·····	刘茂坤等(137)
120、雪胆总皂甙的毒性及抗炎作用研究·····	李跃明等(138)
121、三乙酰乌头碱及其类似物的抗炎活性·····	田望霓等(138)
122、脓疡散及紫草提取物对感染细菌小鼠的保护及祛痰作用·····	郭纲琬等(139)
123、麝香的药理研究:Ⅱ麝香的抗炎作用·····	朱秀媛等(140)
124、麝香的药理研究:Ⅲ麝香抗炎原理的分析·····	朱秀媛等(141)
125、蜈蚣有效部分的药理研究Ⅰ抗炎作用·····	朱秀媛等(142)
126、蜈蚣有效部分的药理研究Ⅱ抗炎原理的探讨·····	王文杰等(143)
127、山茱提取物抗血小板活化因子作用的初步研究·····	李长玲等(144)
128、给大鼠同时注入不同致炎物的致炎方法筛选抗炎药物·····	张树臣等(146)
129、炎息康的药效学研究·····	魏伟等(146)
130、湿痛喜康的药效学研究·····	贾秀荣等(147)
131、湿痛喜康的兔体内的药动学·····	赵维忠等(148)
132、木犀草素的药代动力学研究·····	邝荔香等(148)
133、可乐定镇痛与中枢胆碱能系统·····	耿皖平等(149)
134、芍药总甙镇痛作用的实验性研究·····	王永祥等(149)
135、可乐定镇痛与中枢钙离子·····	耿皖平等(150)
136、鼠类胸膜炎模型与抗炎风湿药物的研究·····	金问桢等(151)
137、氧化苦参碱抗炎及抗变态反应作用·····	张宝恒等(151)

- 138、苦参碱、氧化苦参碱、槐果碱和苦豆碱抗炎作用的比较……………张宝恒等(152)
- 139、三七花总甙的抗炎症作用……………袁惠南等(153)
- 140、叶绿酸铜钠盐的药理研究……………泰山医学院药理教研室(154)
- 141、瓦松结晶 I 号(3B-C1)对小白鼠免疫功能的影响……………邵伯芹等(155)
- 142、抗炎 1 号的实验研究……………贾 宽(156)
- 143、龙牙楸木总甙对变态反应和炎症的影响……………周重楚等(157)

〔方法学〕

- 1、自由基的几种测定方法……………卢 华等(158)
- 2、一种改良的检测白细胞超氧阴离子(O_2^-)生成的方法……………吴若铄(162)
- 3、用DEAE纤维素层析法结合紫外检测分离小鼠 IgG……………赛 阳等(163)
- 4、溶血素测定方法的探索——用鸡红细胞作免疫原法的实验条件
的探索……………王强基等(166)
- 5、免疫药理学研究的三种新技术及其评价……………王 波(167)
- 6、兔抗人精子抗体的制备……………吴贺算等(170)
- 7、多指标筛选免疫药物的微电脑程序(摘要)……………王甲东等(171)
- 8、I 型超型反应小鼠实验模型的初步观察……………吴贺算等(172)
- 9、试用同位素参入法测定组胺释放的初步实验……………吴 谦等(174)
- 10、琼脂糖微滴法测定白细胞化学运动……………张克坚等(175)
- 11、动物足容积导电测定仪简介……………袁 玮等(176)

神经递质与免疫因子的相互关系（提纲）

谢 少 文

早在20世纪初期，已有人提出神经活动和免疫反应的关系，但主要是用脑部损伤或条件反射来观察动物的免疫反应。最近几年，学者们对这个问题，发生兴趣，已开过几次国际会议，从多方面报道了用现代技术研究的结果。现在主要从神经递质与免疫因子的相互作用，进行复习，以供有关同志加以参考。

一、非感觉刺激对递质及淋巴因子的反应。

1、近年来在神经内分泌方面，进展非常之快，特别对于阿片类多肽，研究极多，不少人已从非感觉性刺激方面，研究机体的反应，其中用应激（stress）进行刺激，发现有多种反应。应激反应在神经生理方面，有大量的实验工作，它不但有实验模型，又已进行了临床观察。例如一般应激反应后，血流中的皮质酮或皮质激素，常常升高，又已发现血流中多巴胺，去甲肾上腺素或五羟色胺有所升高或降低。一个例子可见表一。

表一、应激反应时，几种递质的反应：

应 激 反 应 种 类	神 经 递 质 的 反 应		
	去甲肾上腺素	多 巴 胺	五 羟 色 胺
逃 避 反 应	无 改 变	升 高	
电 刺 激	下 降	上 升	下 降
拥 挤 反 应	下 降	无 改 变	
外 科 手 术		下 降	

此外，同类应激反应时，动物的免疫反应以及对病原体的易感性，也有所改变（表二）。

表二、应激时免疫反应的改变：

应 激 刺 激		体 液 反 应	细 胞 反 应	易 感 疾 病
逃 避 反 应	急 性		T→ T↑	疱疹病毒→ 考赛奇病毒↑
	慢 性			肿 瘤→ 白血病↓

电 刺 激	急 性	抗 体→	T↓ NK↓	考赛奇病毒↑ 肿 瘤↑ 流感病毒→ 组织排斥↓
	慢 性		T↓	肿 瘤↓ 考赛奇病毒↑
拥 挤 反 应	急 性	抗 体↓		EMCV→ 疾 疾↑ 沙门氏菌↑
	慢 性		T↑	

注：发病减少↓增加↑不变→

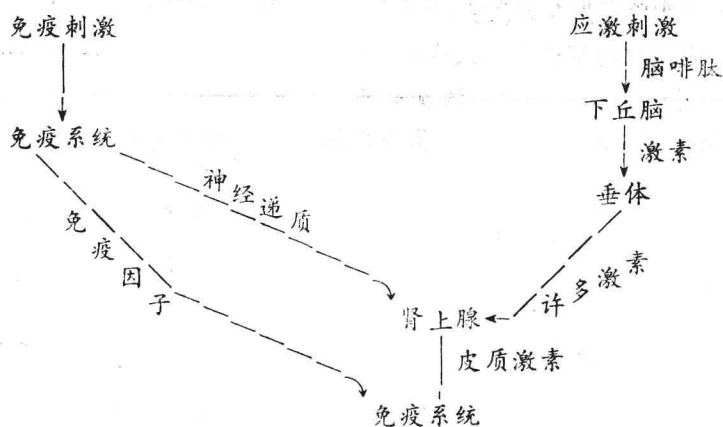
进一步研究，在给动物细胞培养中注入抗原或病毒时，在上清液中发现不同递质的产生（表三）从而证明在非感觉性刺激神经系后，不但神经递质有影响，而且除了下丘脑，垂体肾上腺系统之外，还通过免疫系统导致神经递质的产生，可用一个示意图，加以说明。

表三、体外抗原作用后递质的产生：

免 疫 刺 激	ACTH	TSH	End	Hcg	LH
新城鸡瘟病毒	+	-	+	-	-
葡萄球菌毒素	-	+	-	无资料	-
混合淋巴细胞培养	-	-	-	+	-

注：ACTH-促皮质激素，TSH-促甲状腺激素，End-内啡肽，
Hcg人绒毛膜促进激素，LH-黄体生长激素。

图一、二条非感觉神经通路的设想



二、神经递质与免疫反应的相互作用。

现在对近年来发现的神经递质,以阿片类多肽为例,进一步说明神经与免疫的相互关系,神经递质,种类繁多,祇阿片类(Opiate)多肽,已有几十种,其主要结构为一个五肽,而且可分为两大类,即脑啡肽(Enkephalin)和内啡肽(Endorphin)。在脑细胞以外,有许多组织上都有它们的受体,而免疫细胞也不例外,表现为免疫细胞反应的改变。举例见表四。

表四、神经递质对免疫细胞的作用:

阿片类多肽	免疫细胞功能改变		
	抗体形成	细胞增殖	NK活性
α End(内啡肽)	抑制	无作用	无作用
β End(内啡肽)	无作用	增强/抑制	增强
γ End(内啡肽)	微小刺激	无记录	增强
Met-脑啡肽	抑制	增强	增强
Leu-脑啡肽	抑制	抑制	无作用

通过免疫反应的改变可以说明细胞上有特异受体,并且可用抑制物来证实其特异性(naloxone可以封闭表四中的作用)。

免疫因子作用于神经细胞也已由于提纯淋巴因子(白细胞介素-1)能作用于下丘脑而产生内源性热原,而且小鼠心跳加速,又可诱导血浆中ACTH的增高及内啡肽类似的局部麻醉作用。

三、小结。

由于神经递质和免疫因子之间的相互作用,有可能利用递质来影响免疫反应,特别是发现阿片类多肽以及其抑制物质而改变免疫,这就对复杂的免疫调节增加了内容。这可能是今后免疫治疗的新方向。

主要参考文献

- 1、谢蜀生:国外医学免疫学分册(2)60,1984
- 2、李求是:同上(3)70,1984
- 3、谢少文:上海免疫学杂志 5:312,1985
- 4、谢少文:中国免疫学杂志 1(6):55,1985
- 5、李求是、杨贵贞:中华微生物免疫学杂志 1986(印刷中)

- 6、Raine, C.S., Neuroimmunomodulator Immunoneurology
10: 1—100, 1985
- 7、Proc. Conference on immunomodulation, Ed. Goestzel,
J. Immunol. August Suppl. 135: 739~861, 1985
- 8、Psychosocial Stress and Cancer. Ed. Cooper, G. C., 1984, p. 93
- 9、Psychoneuroimmunology 1981, Ed. Ader, R.,
- 10、Symposium on Neuroimmunomodulation,
Fed. Proc. 44: 91, 1985

神经免疫调节的研究进展

范少光 丁桂凤

(北京医科大学 生理教研室、微生物免疫教研室)

免疫机能是机体的一种正常生理功能,它能识别外来物质,并将其代谢、中和或清除出去,以保持自身不受伤害。免疫系统内部有极其严密和精细的调节。这方面的研究近年来已取得巨大进展。免疫机能和心血管、消化、泌尿等机能一样,是机体的一种正常生理机能,神经和内分泌如何调节控制免疫系统,近年来这方面的研究逐渐受到重视。主要研究内容是免疫系统、神经系统和内分泌系统之间的结构和功能关系。1980年SPECTOR将这方面的研究统称为神经免疫调节(Neuroimmunomodulation)。它涉及免疫学、神经生理学、内分泌学、解剖学、组织学、药理学、病理学、肿瘤学、神经病学、精神病学等领域。它可以从不同水平上进行研究,如分子水平、细胞水平、神经回路水平以及行为科学水平等。这方面的成就将在人类疾病的预防、诊断以及治疗上起重要作用。目前神经免疫调节已发展成为一个独立的学科领域。1984年在美国Bethesda召开了第一届国际神经免疫调节研讨会(The first international workshop on neuroimmunomodulation)。1986年6月将在南斯拉夫召开第二届会议。现就这方面的某些进展作一简要的概述。

一、紧张状态或应激(Stress)对免疫功能的影响

在人类,由于精神过度紧张,过劳或抑郁都常常引起机体抵抗力下降,诱发某些感染性疾病。在动物,可以造成多种不同类型紧张状态的动物模型,这样可使研究更加深入。1981年Keller等^①首先证明长时间电刺激大鼠尾部造成电击紧张状态,可以使血中淋巴细胞减少,血中淋巴细胞对PHA刺激转化反应受到明显抑制。这种抑制作用可随电击刺激的强度

增加而加强。而在切除肾上腺以后,抑制作用明显减弱。说明垂体-肾上腺轴对免疫功能的抑制作用。1983年Keller等②进一步证明,即使切除肾上腺的动物,这种抑制作用并未完全消除。因此提出还有一条不通过肾上腺皮质激素的抑制性通路。

1984年Shavit③发现电击紧张状态可抑制大鼠自然杀伤(NK)细胞的活性。同时观察到不同电击参数对NK细胞活性有不同的影响。一种电击参数可以引起动物产生镇痛,这种镇痛作用是由阿片肽介导,此时动物的NK细胞活性受到抑制。阿片受体阻断剂纳洛酮(Naloxone)可以阻断电击对NK细胞的抑制。而另一种参数的电击也可以产生同样强度的镇痛,但这种镇痛作用由非阿片肽介导,此时动物的NK细胞活性不受影响。证明在电击紧张状态中,对免疫功能的抑制,内源性阿片肽起有重要的作用。

我们最近的实验证明,电击紧张状态不仅可以抑制血中T淋巴细胞对ConA刺激的转化率,同时还可以抑制巨噬细胞产生过氧化氢的能力。这种抑制作用可被阿片受体阻断剂纳洛酮所翻转,进一步说明电击紧张状态对免疫功能的抑制,有内源性阿片肽的参与。

看来,1983年Keller提出的一条非肾上腺抑制通路中,内源性阿片肽起有重要的作用。这方面的详细机制还有待进一步阐明。

二、免疫细胞上的神经递质和内分泌激素受体

近年来采用放射自显影、放射受体分析法等方法证明免疫细胞上有很多神经递质及激素受体。这从另一个侧面提示神经和内分泌激素对免疫功能的调控作用。

1、类固醇激素受体。淋巴细胞和单核细胞上都发现有糖皮质类固醇激素的受体。体外实验表明,糖皮质类固醇相当于体内浓度的剂量即可对淋巴细胞转化、T细胞介导的细胞毒等反应有抑制作用④⑤。说明在整体条件下,糖皮质类固醇可能以直接方式作用于受体产生抑制效应。此外,雌激素和孕酮对免疫反应也有抑制作用。Danel等人⑥以³H标记雌二醇的方法,发现人淋巴细胞上有雌激素特异结合部位。可能雌激素对免疫的抑制作用是通过受体实现的。

2、儿茶酚胺受体。有关肾上腺素β受体的材料较多。T及B淋巴细胞以及血液中各种白细胞上均有肾上腺素β受体⑦。人的多形核白细胞及小鼠脾小结中的淋巴细胞上可能有α受体。Le Fur等人证明哺乳动物淋巴细胞上可能还有多巴胺受体。这些受体的功能还有待进一步研究。

3、组织胺受体。T及B淋巴细胞上都有能与组织胺特异结合的受体⑤⑧。但不是所有T及B淋巴细胞上都有组织胺受体。因此可以将淋巴细胞分成组织胺受体阳性和阴性两类。这些组织胺受体多属H₂型。Th细胞上可能有H₁型受体。

4、肽类受体。已有实验证明免疫细胞上有阿片肽类受体,还有胰岛素、胰高血糖素、血管活性肠肽、甲状腺素释放因子、生长素、黄体生成素、卵泡刺激素、生长素释放因子、生乳素等等受体。这些受体的确切分布、受体类型、功能等问题还有待进一步研究。其中阿片肽类受体的作用受到广泛重视,研究进展较为迅速(后述)。

此外,免疫细胞上可能还有乙酰胆碱、甲状腺素、安定等类受体。

免疫细胞上存在如此众多的受体,它们的受体类型、分布、功能、作用机制等问题的研究都还不深入。很多方面还未开始研究,特别是它们与临床疾病的关系资料不多。可以说还

是一个有待开发的新领域。

三、阿片肽与免疫功能的关系

阿片肽是1975年发现的第一类肽类神经递质。10年来对它的合成、释放、受体以及功能等方面作了广泛的研究。近年来发现它的主要功能之一可能是对免疫功能的调节作用。Teschmacher等人^⑨甚至将这类肽称为神经免疫肽(neuroimmunopeptide)。以此说明它在免疫调节中的作用。

1、阿片肽的分布。现已发现人类的补体SC₅b—9及C₅b—9(m)上有对β—内啡肽特异结合的受点^⑨。由于β—内啡肽与这种受点的结合与纳洛酮无竞争作用,推想它是与β—内啡肽的C端相结合的。

1979年Hazum等人^⑩证明淋巴细胞上有β—内啡肽受体,而且不能被纳洛酮阻断,称为非阿片类受体,淋巴细胞上还可为甲硫脑啡肽和亮脑啡肽受体,它们的作用都能被纳洛酮阻断,说明属于阿片类受体。

此外,在巨噬细胞、粒细胞、肥大细胞以及NK细胞上都有阿片肽类受体。看来,几乎所有与免疫有关的细胞上都有阿片肽类受体的分布。

2、对免疫功能的作用。1982年McCain等^⑪以人血为标本,证明β—内啡肽可抑制T淋巴细胞对PHA刺激的转化反应,这种抑制作用可被纳洛酮翻转。1984年Carolis等^⑫证明β—内啡肽、甲硫脑啡肽和亮脑啡肽都能抑制人类T淋巴细胞玫瑰花的形成。其作用浓度在生理性范围之内,而且也能被纳洛酮翻转。这些实验说明阿片肽可作用在阿片类受体上,对免疫功能有抑制作用。但也有实验表明β—内啡肽能加强大鼠脾脏T淋巴细胞对ConA刺激的转化反应,其作用浓度也在生理性范围之内,而且不能被纳洛酮翻转^⑬。说明β—内啡肽具有加强免疫功能的作用,而且不作用在阿片类受体上。实验结果,互相矛盾的现象可能是不同类型的T细胞,以及不同条件下其反应不同。也说明对阿片肽的确切作用机理还不完全了解。

阿片肽还与单核细胞和中性粒细胞的趋化作用,与肥大细胞产生5—羟色胺以及与NK细胞产生细胞毒有关。它们的确切作用还有待进一步研究。

3、在应激状态中的作用。前面提到应激状态下动物的免疫功能受到抑制,其机制中有非垂体—肾上腺系统的抑制通路。1985年Shavit等^⑭提出一设想图,试图说明阿片肽在应激中的作用。由图中可见,阿片肽可通过直接作用,通过丘脑下部的作用,通过植物性神经的作用对免疫系统和肿瘤的发生产生作用。并提出阿片肽还可能通过对干扰素的抑制作用间接抑制NK细胞的活性,从而抑制免疫功能。

1985年Smith等^⑮也提出在外界刺激(包括应激时)阿片肽在免疫调节中的作用设想图。(图2)与上图不同之处是阿片肽的调节形成了一条回路。同时提出免疫细胞本身也可产生阿片肽参与这种调节(下述)。

四、免疫细胞中的神经递质

1980年Blalock等首先发现人的白细胞干扰素中有ACTH及内啡肽的结构。1981年^⑯进一步证明将人类干扰素(HuIFN—α)注射到小鼠的脑内,可以产生镇痛、木僵、活动

减少等症状。这和 β -内啡肽及吗啡的作用极为相似,而且可被纳洛酮翻转。说明HuIFN- α 中具有阿片肽的生物活性。1984年他们进一步发现淋巴细胞还可以产生促甲状腺素释放因子(TSH)。1985年又发现不同刺激物可引起淋巴细胞产生不同的激素或递质,并将这种由淋巴细胞受到刺激而产生的激素称为免疫反应性激素(immunoreactive hormone, ir),即ir- ACTH 、irEnd、irTSH^⑤。病毒可刺激淋巴细胞产生ir ACTH 和irEnd;新城鸡瘟病毒及脂多糖(LPS)可引起irEnd;葡萄球菌肠毒素A则可引起irTSH的释放。作者进一步证明,将小鼠垂体切除后,再给以新城鸡瘟病毒,血中皮质激素升高。说明它和垂体释放的 ACTH 一样可以刺激肾上腺皮质释放激素。因此,体内不但有垂体—肾上腺轴,还有淋巴细胞—肾上腺轴。这样,淋巴细胞本身也是一种“感受器”,能感受外来的刺激产生激素。

淋巴细胞产生的这些激素主要功能是什么,目前还没有定论。已有实验表明,这些激素很可能作为一种淋巴因子在免疫系统内部起调节作用。

这方面的研究工作还刚刚开始,目前虽只发现淋巴细胞可产生三种激素,可能还有更多的激素,有更多的奇妙功能有待进一步研究。

五、神经免疫调节方式

1、植物性神经对免疫功能的影响。脾脏、淋巴结等免疫器官中都有植物性神经的分布。以往认为它们主要起调节器官血流量的作用。Besedovsky等^⑦发现,以6羟多巴胺化学性破坏新生鼠交感神经纤维或手术切除脾脏交感神经后,再注射绵羊红血球,发现这种动物脾脏中抗体形成细胞数目增加。若注射肾上腺素 α 受体激动剂美速克新敏(methoxamine)则可对上述实验产生抑制作用。提示正常时,交感神经通过 α 受体对脾脏的抗体形成有抑制作用。进一步实验表明,在给动物注射绵羊红血球3—4天后,脾脏和淋巴结中去甲肾上腺素(NA)的含量下降,而其它非免疫器官(如心脏)中NA含量不变。说明支配脾脏和淋巴结等免疫器官中的交感神经,通过 α 受体对免疫功能有紧张性抑制作用。

2、免疫细胞对中枢神经系统的作用。前面主要谈到神经内分泌系统对免疫功能的作用。实际上免疫系统对中枢神经或内分泌器官也有反馈性调节作用。1981年Besedovsky发现将淋巴细胞在体外与ConA培养后的上清液,注射到大鼠体内,可使动物血中肾上腺皮质激素增加。若将动物垂体切除后,肾上腺皮质激素不再升高。进一步的实验表明,上述淋巴细胞培养后的上清液可抑制下丘脑NA的合成。作者推想上述上清液很可能是作用于中枢丘脑下部而通过垂体释放 ACTH ,再引起肾上腺皮质分泌激素。

3、神经内分泌调节回路。神经内分泌系统可以调节免疫功能,免疫细胞反过来又可以对神经和内分泌系统起调节作用。这样就形成了一个互相作用的回路。1984年Besedovsky等^⑧提出了一个简略的设想图(图3),说明中枢通过垂体—肾上腺皮质对免疫系统的调节回路。实际上,中枢神经系统与免疫系统相互作用的关系是极其复杂的。随着研究工作的深入,对这种相互作用的关系将会有更加全面的认识。

主要参考文献

- 1、Keller, S.E. et al. Science 213: 1379, 1981.
- 2、Keller, S.E. et al. Science 221: 1301, 1983.
- 3、Shavit, Y. et al. Science 223: 188, 1984.
- 4、Mendelschn, T et al. Clin. Exp. Immunol. 27: 127, 1977.
- 5、Goodwin, J.S. et al. Cell Immunol. 45: 303, 1979.
- 6、Danel, L. et al. J. Steriod. Biochem. 18: 559, 1983.
- 7、Marinetti, G.V. et al. Biochem. Pharmacol. 32: 2033, 1983.
- 8、Wang, S.R. and Zweiman, B. Cell Immunol. 36: 28, 1978.
- 9、Teschemacher, H. and Schweigerer, L. TIPS. 6: 368, 1985.
- 10、Hanzum, E. et al. Science 205: 1033, 1979.
- 11、McCain, H.W. et al. Life Sci. 31: 1619, 1982.
- 12、Carolis, C.D. et al. Experientia 40: 738, 1984.
- 13、Gilman, S.C. et al. Pro. Natl. Acad. Sci. USA. 79: 4226, 1982.
- 14、Shavit, Y. et al. J. Immunol. 135: 5834, 1985.
- 15、Smith, E.M. et al. J. Immunol. 135: 5779, 1985.
- 16、Blalock, J.E. et al. Biochem. Biophys. Res. Commu. 101: 472, 1981.
- 17、Besedovsky, H.O. et al. Cell Immunol. 48: 346, 1979.
- 18、Besedovsky, H.O. in "Advance in immunopharmacology" 1984. p.457.

免疫药理学的一些进展

李 晓 玉

(中国科学院上海药物研究所)

近年来免疫药理学进展很快,正在成为一门完善的、具有重大理论和实用意义的独立学科。1981年至1985年已召开了三次国际会议,出版了大量的专业书籍和多种新的专业期刊。由于免疫治疗的需要,在生物医学各领域内,都有免疫药理涉足;新一代的免疫调节药物正在不断出现。免疫治疗不同于以往抗病毒、抗肿瘤、抗细菌或抗寄生虫的化疗方式,而是一种“亲宿主”(prohost)治疗,是从调整机体免疫状态的角度,来达到防治疾病的目的。这种治疗方式既是我国传统中医用药的精粹所在,也将是21世纪药物发展的方向,是药理学发

展的新阶段。以下就近年来几方面的进展作一简介，作为其他专题报告外的补遗。

一、白细胞间介素

近年来在免疫调节淋巴因子研究中，白细胞间介素(Interleukin, IL)引起了广泛的兴趣和进展；它们不仅可阐明免疫细胞间的相系及免疫—神经—内分泌网络系统的关系，并对免疫调节药物的作用机理提出了新的解释，在临床应用及利用基因工程大量生产方面也出现了十分可喜的前景。目前报道较多的白细胞间介素有三种：

白细胞间介素—1 (IL—1) 是巨噬细胞产生的一种单核激活素，它是一种蛋白质，分子量大约在12,000~18,000d。IL—1的活性不受MHC约束，无种属特异性。IL—1在丝裂原PHA、LPS、PPD及CGMP诱生剂如MDP及转移因子等刺激下产生，它的生物效应是多方面的，而作用是非特异性的：(1) IL—1能促进胸腺细胞和T细胞的增殖分化，(2) IL—1可诱导T细胞产生IL—2，(3) 诱导稳定E玫瑰花结，(4) 激活Th后促进B细胞对抗原的应答，(5) 激发T细胞的细胞毒作用，(6) 有致热作用，参与炎症反应，(7) 使纤维母细胞增殖，有助于炎症局部组织纤维化。

白细胞间介素—2 (IL—2) 以往称为T细胞生长因子(TCGF)，它在抗原和IL—1的诱导下由T细胞合成释放。Tc较Th和Ts对IL—2有更大的亲和力，因此在细胞杀伤中意义更大。IL—2作用的靶细胞是已被丝裂原或抗原激活的T细胞，静止期的T细胞对IL—2不发生反应。IL—2的本质是糖蛋白，分子量30,000~35,000d，可能不受MHC的约束。小鼠、大鼠和人的T细胞在适当的条件下都可产生IL—2，人和大鼠的IL—2都可有效地促使小鼠T细胞增殖，但小鼠的IL—2不能对人或大鼠发生作用。在T细胞的增殖过程中，丝裂原或抗原的作用首先是使静止期的T细胞表达IL—2受体，才能获得起反应的条件，其次是使Th产生和释放IL—2，并由它介导以后的增殖反应，称为效应细胞的两步激活法。目前已经建立了抗IL—2的单克隆抗体及IL—2的放射免疫测定法，并利用细胞融合技术已获得产生IL—2的杂交细胞株，开始进行以基因工程技术生产IL—2。IL—2有广谱的免疫增强作用：(1) 能维持Th、Tc在体外长期存活和增殖，(2) 诱导Tc前体细胞并大大增强Tc的杀伤效应，(3) 直接激活B细胞和裸鼠脾细胞产生抗体，(4) 提高正常鼠和裸鼠NK细胞活性，增加干扰素的生成，恢复裸鼠的免疫活性。由于IL—2能维持T细胞在体外长期生长，使广泛开展T细胞建系工作成为可能，并为深入研究免疫药物的调控机理提供了有力的工具，大大促进了基础免疫的研究。IL—2增强NK和Tc杀伤功能及促进干扰素生成，在肿瘤免疫治疗中起重要作用。新近美国科学家从癌症患者体内取出白细胞，与IL—2在体外培养，使其NK和Tc细胞激活(称为LAK细胞)，然后重新注入患者体内，它们能大量摧毁癌细胞，但不影响正常细胞，临床试用效果显著，可使肿瘤缩小50%以之，个别病人甚至转移病灶也完全消失，这种高效低毒的抗癌疗法，成为轰动一时的特大新闻。动物衰老时，IL—1和2的合成减少，可能与衰老时免疫功能减退有关，因此利用IL—2修复免疫衰老，纠正免疫缺陷及防治自身免疫病也值得试验。此外，被称为21世纪瘟疫的爱滋病(AIDS，即获得性免疫缺损综合征)是一种侵犯T细胞的病毒感染，死亡率极高，IL—2是否有治疗前途也值得注意。

白细胞间介素—3 (IL—3) 是T细胞对某些不同抗原的应答产物，许多特性与IL—2

类似,两者都能促进 T 细胞分化并且是淋巴细胞生长的必需因子。IL—3 主要能诱导裸鼠脾脏淋巴细胞出现 T 细胞相关酶 20 α -羟类固醇脱氢酶 (20 α SDH),它是 T 细胞分化的特殊标志之一。IL—3 也参与肥大细胞及嗜碱性细胞的分化调节,维持它们在体外生长。最近认为 IL—3 与白血病的发生也有关。

二、环孢霉素 A

多数免疫抑制剂的选择性不高,常常同时抑制机体正常的免疫应答,降低机体免疫防御和监督功能而招致感染和肿瘤,寻找新的选择性强的免疫抑制剂是十分必要的。

免疫抑制剂的研究曾经历了三个时期:(1)对增殖细胞(如肿瘤、淋巴细胞)杀伤的药物,如环磷酰胺、硫唑嘌呤等,(2)淋巴细胞毒药物,如抗淋巴细胞血清(ALS)、L-天门冬氨酸酶、甾体激素、放射性照射等,(3)选择性高的免疫抑制剂,如6年前正式应用于临床的环孢霉素 A (Cyclosporin A)是一个重大的进展。

环孢霉素 A 最初由瑞士 Sandoz 药厂 Borel 发现。它是由 11 个氨基酸组成的环肽,已于 1980 年人工合成。它对 T 细胞有较高的选择性,作用于 T 细胞激活的早期阶段,阻断其 IL-1 受体的形成,并抑制 IL—2 的合成和从 Th 细胞释放。另一方面,环孢霉素 A 又可激活和表达 Ts,抑制未成熟的 Tc 细胞。大剂量的环孢霉素也作用于 B 细胞,抑制抗体生成,这样就在抗排斥和抑制自身免疫反应的几个重要环节上起到了针对性的作用。由于它选择性强,对骨髓造血细胞的毒性远较其它免疫抑制剂为低。环孢霉素 A 对 NK 细胞没有直接的抑制作用,不影响免疫监督功能,也不影响 γ -干扰素的产生。如将单克隆抗体 OKT 3 加入经环孢霉素 A 处理的 T 细胞,便不能再与其相应受体结合,但仍能与 OKT 4 和 OKT 8 起反应,证明环孢霉素占据了 OKT 3 受体或其邻近的位置,这也是抗原识别 T 细胞受体的位置,说明了它选择性高的作用基础。分子水平的研究资料指出:丝裂原引起淋巴细胞增殖与增加胞浆内 Ca^{++} 离子及膜电位的超极化过程有关,环孢霉素抑制或阻止了丝裂原和抗原引起的 Ca^{++} 增加,而当膜的超极化已发生,环孢霉素便不再能阻断其后的一系列反应,可能说明它抑制 T 细胞激活早期的生化机理,环孢霉素 A 应用于器官移植后,大大提高了成功率,而且在某些过去不能接受移植的病人上也获得成功。由于它对 T 细胞的选择性抑制,今后可望用于治疗 T 细胞肿瘤,对自身免疫病的疗效正待考核。

三、红细胞免疫系统

1981 年 Siegel 提出了红细胞免疫的新概念,证明红细胞不仅具有呼吸功能,还具备某些免疫功能:(1)识别和储存抗原:给新生兔注射牛血清白蛋白,携带抗原的红细胞在肝脏和循环内持续存在 4~6 周以上,但注射兔血清白蛋白不出现上述现象;(2)清除循环免疫复合物:抗原—抗体复合物与补体 C 3 b 结合后,可粘连到红细胞表面的 C3b 受体上,达到清除的效果。由于红细胞数量大,人体循环中 95% 的 C 3 b 受体附属在红细胞膜上,它们清除免疫复合物的能力是白细胞的 500 至 1000 倍。C 3 b 受体的本质是一种细胞膜上的糖蛋白,分子量 205,000,它还具有调理和影响红细胞流变性质的作用,有利于粘附免疫复合物的红细胞在肝脾的滞留和吞噬。红细胞免疫功能的研究使我们对一些免疫复合物病的发病及转归有了新的认识,例如感染疟原虫后,红细胞膜成分裂解为低分子蛋白或糖蛋白,膜受体结构失常,使红细胞免疫功能