

中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫*

江 南¹, 张 强¹, 张天雨², 王宪东¹, 吴永贵^{1△}

(1. 云南中医学院, 云南 昆明 650500; 2. 清华大学, 北京 100084)

摘要:以新世纪(第 2 版)全国高等中医药院校规划教材《中药学》第 11 章的 34 味祛风湿药为对象,通过查阅、整理、分析和归纳 2014 年以前公开发表的祛风湿药免疫作用的原始研究文献,提出中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫这一假说。

关键词:祛风湿药; 免疫抑制; 假说

中图分类号: R285

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2015)01-0048-04

风湿病的患病率和致残率都很高,已在全世界引起广泛关注,因此风湿病学作为一门独立的学科出现,是临床实践的需要。西方现代科学技术的较早崛起带动了西医学的快速发展,使得西医学从 20 世纪初就对风湿病进行广泛的、大量的、深入的研究,其诊疗水平不断提高,在世界范围内产生了深远影响。但是西医学在风湿病治疗方面却面临重重阻碍,化学免疫抑制剂的副作用日渐突出,在近期甚至相当长的时间内难以突破这种局限性。

风湿病在中医学中的病名是“痹症”,中医对痹症的认识已经有两千多年。中国历代医家在研究痹症的病因病机及辨证论治方面都进行过深刻的论述,并积累了宝贵的临床经验和有效的治疗方法。中医在预防和治疗风湿病的过程中逐渐显示出优势,如诊疗效果较好、毒副作用小等,而受到中西方人士的青睐,在世界范围内逐渐出现了风湿病研究的“中医趋势”^[1]。

中医将凡能祛除风寒湿邪,治疗风湿痹症为主的药物称为祛风湿药。主要用于风湿痹症所致的肢体疼痛、关节不利、肿大,筋脉拘急挛缩等症,其临床特征类似于现代医学中的风湿性关节炎、类风湿性关节炎、强直性脊柱炎、骨性关节炎等。现代研究表明,祛风湿药一般具有不同程度的抗炎、镇痛、免疫抑制作用,然而中药中能发挥祛风湿作用的药物范围不仅仅局限于祛风湿药,桂枝、杜仲、薏苡仁等

不归属祛风湿药这个纲目的中药在临床祛风湿方面也取得很好的疗效。20 世纪后期,免疫学作为生命科学的前沿和支柱学科,不仅有着惊人的发展速度,而且还具有广泛的学科交叉和渗透。近三四十年来,对中药祛风湿作用的临床研究和实验室研究逐渐增多,随着现代分子技术的不断发展,人们逐渐将目光投向中药对机体免疫系统的作用上来,并且现代研究表明许多中药对机体免疫系统功能有显著性影响。如黄芩、黄连、栀子等可以通过多种环节增强机体免疫功能,而雷公藤、青风藤、独活、五加皮、防己等具有祛风湿作用的中药对细胞免疫、体液免疫、自然杀伤细胞、吞噬细胞、多种淋巴因子以及非特异性免疫功能均有抑制作用。通过查阅、整理和分析 2014 年以前公开发表的关于雷公藤、昆明山海棠、威灵仙、青风藤、豨薟草、防己、秦艽、川乌、草乌、蕲蛇、独活、桑寄生、木瓜等常用祛风湿药的原始研究文献,发现它们不约而同地在抑制自身免疫方面有着相似之处,因此笔者提出中药祛风湿作用的本质是抑制机体自身免疫这一假说。具体到每个患者,则依其临床表现的风、热、寒、湿和虚实等机体反应状态的不同而有不同的辨证处方。

1 文献收集

以新世纪(第 2 版)全国高等中医药院校规划教材《中药学》中第 11 章 34 味祛风湿药为对象,查阅有关实验性研究文献和临床研究文献。以 1979-

* 基金项目: 云南省哲学社会科学研究基地课题(JD12YB13)

收稿日期: 2014-12-10

作者简介: 江南(1990-),女,江苏徐州人,在读硕士研究生,研究方向:中医医史文献。

△通信作者: 吴永贵, E-mail: wyg43010@126.com

2014 年中国知网 <http://www.cnki.net> 的文献为主体,其他数据库如万方数据全平台数字资源 <http://www.wanfangdata.com.cn/>、维普期刊资源整合服务平台 <http://lib.cqvip.com/> 等为辅进行查阅、检索,共查阅文献 72 篇。祛风除湿方剂或者两味及两味以上祛风湿药配伍的相关文献不在本次查阅和分析范围内,具有祛风湿作用但不归属祛风湿药这个纲目的药物亦不在本次查阅范围内。

2 文献整理

对检索得到的文献中的实验内容进行统计整理,制作祛风湿药动物试验、临床试验和综述类数量统计表,结果见表 1。虽然全国高等中医药院校规划教材《中药学》中收编了 34 味祛风湿药,但是查找文献中,不是每味中药都进行了免疫相关实验或临床记载,因此没有免疫相关的文献的祛风湿药不列入表中,而有些祛风湿药虽有免疫相关的文献,但与祛风湿作用的研究无关,也不予纳入。

3 对所收集的文献进行分析归纳

由于每个文献中选取的实验方法不同,我们可以看到不同祛风湿药对自身免疫系统的抑制部位不同,可以归纳为抑制免疫器官、免疫细胞和免疫分子 3 类,这其中多数是从抑制免疫细胞和免疫分子两个方面来阐述中药祛风湿的作用。

4 提出中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫假说

4.1 以雷公藤、豨薟草及伸筋草文献为例阐述假说提出的依据

表 1 中列举的祛风湿药有 12 味,如果逐一罗列它们通过抑制自身免疫来达到祛风湿的作用会使得文章冗长乏味又无重点,所以选取几个有代表性的祛风湿药进行论证,作为提出这一假说的前提依据。

4.1.1 雷公藤抑制自身免疫达到祛风湿作用的文献依据

从表 1 中可以清楚看到,在中药祛风湿方面,雷公藤是研究最多、研究内容最丰富的祛风湿药物,大体因为雷公藤在临床运用方面已有 2 000 多

年的历史,临床效果显著,所以现代研究中,不论从研究深度或者研究广度,雷公藤都是排在首屈一指的地位。雷公藤的化学成分主要是二萜类、三萜类和生物碱类化合物,对免疫系统的影响可以归纳为以下两个方面。

抑制免疫细胞:T 细胞和 B 细胞的免疫功能异常是风湿病发病的主要机制。现代研究表明,T 细胞在风湿病的发生和发展过程中起核心作用^[2]。查阅动物实验发现,雷公藤给药 5d,ConA 诱导的 T 细胞增殖反应即受到明显抑制,而从雷公藤中分离出的多种单体成分如雷公藤内酯酮、雷公藤内酯醇以及雷公藤红素等在 0.1~1.0 μ g/mL 浓度时,对淋巴细胞增生有显著抑制效果,还发现在 ConA 诱导 T 细胞 72h 培养早期加入雷公藤,可以完全抑制细胞的增殖反应,如果在后期加入,只能部分抑制。另有实验显示当雷公藤总苷 100 μ g/管以上时,对 T 细胞转化率的抑制几乎可以达到 100%^[3]。

抑制免疫分子:免疫分子包括分泌型免疫分子和膜型免疫分子,前者主要包括抗体、补体和细胞因子,主要指免疫细胞膜表面的分子,包括细胞膜受体、MHC 分子、黏附分子和分化抗原等。多种实验表明,雷公藤的主要药理成分可以抑制免疫分子的合成和作用的发挥。雷公藤甲素可以抑制特异性抗体 IgG 的形成,还可抑制人外周血单个核细胞分泌 IL-1、IL-6、IL-8 和人外周血淋巴细胞分泌的 IL-2 和 IL-4;雷公藤总苷能同时抑制钙离子依赖性和非钙离子依赖性通道,并通过抑制 IL-2 转录影响 T 细胞活化;雷公藤内酯醇通过上调 NK-KB 的抑制因子 IKB 的基因转录,抑制 NK-KB 活性,减少 IL-2 和 mRNA 的表达,从而抑制 T 细胞的活化和增殖。

4.1.2 豨薟草抑制自身免疫达到祛风湿作用的文献依据

据文献记载,豨薟草可以通过抑制免疫球蛋白 G(IgG)、抑制 T 细胞的增殖作用、调低循环免疫复合物、降低白介素-1 β (IL-1 β) 和白介素-6 水平 (IL-6)、抑制 NO 和肿瘤转化因子 α 释放等机制,调

表 1 祛风湿药动物试验、临床试验和综述类数量统计表

	雷公藤	木瓜	伸筋草	青风藤	昆明山海棠	秦艽	乌梢蛇	草乌	独活	豨薟草	川乌	威灵仙	合计
动物实验	10	9	7	2	5	2	3	3	1	2	1	1	46
临床试验	2	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	3
综述	13	0	1	5	0	2	0	0	2	0	0	0	23
文献总数	25	9	8	8	5	4	3	3	3	2	1	1	72

整机体的免疫功能,抑制局部组织的炎症介质,改善病理反应,从而减轻关节局部炎症反应,达到治疗风湿性关节炎和类风湿性关节炎的目的。傅旭春等^[4]实验结果显示豨薟草提取物能降低血清和组织中的 IL-1 β 、IL-6、IL-17、MMP-3 的表达水平,减轻单克隆抗体组合诱导的类风湿关节炎小鼠的足趾肿胀,这也表明豨薟草对单克隆抗体组合诱导的小鼠类风湿关节炎具有良好的治疗作用。钱瑞琴等^[5]建立佐剂性关节炎大鼠模型,实验结果表明豨薟草可减轻佐剂性关节炎大鼠模型踝关节炎症的病理反应,还可抑制 IL-1 的活性,和对照组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。毕娟等^[6]从豨薟草中提取出豨薟醇(奇任醇),采用弗氏完全佐剂建立 SD 大鼠佐剂性关节炎(AA)模型,结果显示奇任醇可以降低 AA 大鼠血清细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 水平,从而抑制 AA 急慢性炎症的作用机制。

4.1.3 伸筋草抑制自身免疫达到祛风湿作用的文献依据

通过分析总计与伸筋草有关文献,可以看到伸筋草可以抑制小鼠脾脏抗体形成细胞的产生和分泌抗体的能力,抑制体液免疫。尹丽颖等^[7]也采用弗氏完全佐剂法制备大鼠关节炎模型,发现伸筋草提取物能有效抑制炎症细胞的数量,具有显著的抗炎修复效果。苗兵等^[8]则发现不同剂量的伸筋草乙醇提取物通过有效减少炎症细胞因子的产生,使大鼠类风湿因子模型和血清细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 显著降低,抑制大鼠佐剂性关节炎的继发病变,从而达到治疗风湿性关节炎的目的。另有文献显示,伸筋草乙醇、正丁醇提取物,能使模型大鼠的类风湿因子(RF)、IgM、IgA 水平均有不同程度的降低,使紊乱的体液免疫得到恢复^[9]。

4.1.4 木瓜等祛风湿药抑制自身免疫达到祛风湿作用的文献依据

戴敏等^[10]首次表明了木瓜苷是木瓜治疗 RA 的有效部位,实验表明其可以明显改变抑制 ConA 诱导的胸腺 T 淋巴细胞增殖反应和降低 IL-1、TNF- α 、PGE₂,从而有效抑制 AA 大鼠全身继发性关节病变。杨兴海等^[11]实验表明木瓜苷抗炎免疫疗效确切,其药理学机制可能是通过下调炎症因子(PGE₂)和抑制 T 淋巴细胞增殖等综合效应发挥作用。青藤碱是从青风藤中提取的生物碱单体,肖涟波等发现不同浓度的青藤碱能抑制外周血淋巴细胞和 RA 滑膜

细胞的黏附,且随着浓度越高,抑制细胞黏附作用也越强^[12]。赵毅等^[13]研究认为青藤碱可抑制体外培养的 RA 患者的树突状细胞转录因子-kB 活性及 IL-12 的分泌,阻断其分化成熟,从而阻断对 T 细胞的活化。曾润铭等^[14]研究认为昆明山海棠可抑制类风湿性关节炎滑膜 CD68⁺、CD68⁺细胞和诱导凋亡,且随着作用时间的延长,效应更为明显。夏伦祝等^[15]通过提取威灵仙的有效成分,即威灵仙总皂苷,将其作用于 DNFC 致敏的小鼠,发现其能减轻致敏小鼠的耳片肿胀程度、降低免疫器官指数、抑制鸡红细胞致小鼠溶血素生成,从而得出威灵仙总皂苷具有显著免疫抑制的结论。防己、秦艽等抑制自身免疫的文献就不再赘述。

4.2 对中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫这一假说的论证

免疫系统(immune system)是机体执行免疫应答及免疫功能的重要系统。由免疫器官、免疫细胞和免疫分子组成,是防卫病原体入侵最有效的武器,它能发现并清除异物、外来病原微生物等引起内环境波动的因素。但其功能的亢进亦会对自身器官或组织产生伤害。免疫系统分为固有免疫(又称非特异性免疫)和适应免疫(又称特异性免疫),其中适应免疫又分为体液免疫和细胞免疫。

免疫抑制作用是指外来化合物或其他环境因子对机体免疫系统产生的抑制功能。其主要包括三个方面,第一是抑制非特异性免疫,可使呼吸道黏膜纤毛清除能力及巨噬细胞吞噬能力下降,使体液中补体、溶菌酶等抗菌物质减少,降低机体抵抗力;第二是抑制特异性免疫,造成淋巴器官萎缩、周围淋巴细胞减少及功能抑制、抗体形成抑制;第三是抑制免疫监视功能,免疫监视功能被抑制会增加肿瘤的发生率。

根据此次查阅到的文献,动物实验造模主要是让大鼠形成风湿性关节炎和类风湿性关节炎。这两种疾病病因复杂多变,目前认为 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 、IL-17、MMP-3 与类风湿性关节炎密切相关。IL-1 β 在关节软骨破坏中起着重要的作用,存在于类风湿性关节炎患者的血清和关节滑液中,在疾病发作期表达增加。IL-1 β 可以使滑膜细胞和软骨细胞合成和释放胶原酶和其他蛋白溶解酶,并抑制软骨细胞合成蛋白多糖基质^[5]。IL-6 的首要作用是促进 B 细胞增殖,使其产生免疫球蛋白,进而刺激滑膜组

织产生类风湿因子,另外还可以诱导破骨细胞前体分化成破骨细胞。IL-6 以高水平分泌的形式存在于类风湿性关节炎患者滑膜液中,在血清和关节液中其水平亦明显增高,因此将 IL-6 作为疾病活动期的指标之一。TNF 主要由活化的巨噬细胞,NK 细胞及 T 淋巴细胞产生,将巨噬细胞产生的 TNF 命名为 TNF- α 。TNF- α 预先与内皮细胞培养可使其增加 MHC I 类抗原、ICAM-1 的表达,IL-1、GM-CSF 和 IL-8 的分泌,并促进中性粒细胞粘附到内皮细胞上,从而刺激机体局部炎症反应。IL-17 是由 CD4+ 淋巴细胞分泌的一种促炎细胞因子,可直接作用破骨细胞,刺激破骨细胞分化,从而引起骨破坏,在类风湿性关节炎患者的滑膜液中可发现大量 IL-17 表达。MMP-3 是关节软骨基质降解中主要的酶之一,主要作用是降解关节软骨细胞外的介质,特别是降解 II 型胶原和蛋白多糖,破坏关节软骨,在类风湿性关节炎患者的滑膜液中存在,并且指标异常增高。

5 结语

自身免疫性疾病是一种人体内自己的免疫系统攻击自己身体正常细胞的疾病,由于自身抗原发生免疫反应而导致自身组织的损害,如类风湿性关节炎、红斑狼疮、硬皮病、皮炎、强直性脊柱炎、慢性肾炎等,病变范围广泛,甚至许多内科病,如糖尿病、肝炎等也与自身免疫有关。本文通过整理、分析和归纳 72 篇中药在祛风湿方面的和免疫机制有关的文献,可以清楚看到祛风湿药能显著抑制各种相关的免疫分子,从而改善病理反应,以达到祛风湿的效果。因此可以从理论上提出中药祛风湿作用的本质是抑制自身免疫这一假说,只是这一假说是根据文献的整理研究提出,需要在下一步的实验中进一步验证。

参考文献:

- [1] 娄玉铃. 中国风湿病学[M]. 北京:人民卫生出版社,2001:19.
- [2] 汪元,刘健. 雷公藤治疗类风湿性关节炎的神经内分泌免疫学研究进展[J]. 安徽中医学院学报,2009,28(5):5.
- [3] 周晓慧,张瑞军. 雷公藤对免疫功能影响的研究进展[J]. 长春中医学院学报,1994,10(4):6.
- [4] 傅旭春,蒋芳萍,范珈祯,等. 豨莶草对单克隆抗体组合诱导的小鼠类风湿关节炎作用[J]. 浙江大学学报,2013,42(5):10.
- [5] 钱瑞琴,张春英,付宏征. 豨莶草活性部位抗风湿作用机理研究[J]. 中国中西医结合杂志,2000,20(3):192-195.
- [6] 毕娟,信红岭,高子芬,等. 豨莶草对佐剂性关节炎大鼠血清细胞因子及滑膜细胞凋亡蛋白的影响[J]. 中草药,2007,38(8):1207.
- [7] 尹丽颖,边晓燕,韩玉生. 伸筋草醇提取物对佐剂性关节炎大鼠滑膜组织的形态学影响[J]. 中医药信息,2008,25(2):28.
- [8] 苗兵,杨金,周忠光. 伸筋草乙醇提取物对佐剂性关节炎大鼠类风湿因子和血清细胞因子的影响[J]. 中医药信息,2008,25(3):22.
- [9] 叶盛英,杨本明,杜欣,等. 中药伸筋草研究概况[J]. 药学实践杂志,2009,27(1):8.
- [10] 戴敏,魏伟,汪倪萍,等. 木瓜苷对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用[J]. 中国药理学通报,2003,19(3):340-343.
- [11] 杨兴海,吴杰. 资木瓜皂苷对大鼠佐剂性关节炎的治疗作用[C]. 全国第9届天然药物资源学术研讨会论文集,2010:645-647.
- [12] 肖涟波,欧阳桂林,张新文,等. 青藤碱对类风湿关节炎患者滑膜细胞与炎性细胞黏附作用的研究[J]. 中国基层医药,2010,17(3):410-412.
- [13] 赵毅,余克强,李娟. 青藤碱对类风湿关节炎树突状细胞核转录因子- κ B 活性的影响[J]. 广东医学,2006,27(1):55-57.
- [14] 曾润铭,杜世新,吴杰,等. 昆明山海棠与类风湿关节炎滑膜体外增殖和凋亡[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2009,13(50):9892-9896.
- [15] 夏伦祝,徐先祥,张睿. 威灵仙总皂苷对小鼠免疫的影响[J]. 安徽医药,2009,13(5):486-497.

(编辑:岳胜难)

The Essence of Traditional Chinese Medicine for Rheumatism is to Inhibit the Autoimmunity

JIANG Nan¹, ZHANG Qiang¹, ZHANG Tian-yu², WANG Xian-dong¹, WU Yong-gui¹

(1. Yunnan University of TCM, Kunming 650500, China; 2. Tsinghua University, Beijing 100084, China)

ABSTRACT: Objects of the research of are 34 kinds of rheumatism medicine included in the science of Chinese medicine, which is the new century(Second Edition)of planning of the National College of TCM Teaching. After we search, arrange, analyze and generalize the primary literature that is related to the rheumatism and the autoimmunity and is published before 2014, we put forward the hypothesis that the essence of traditional Chinese medicine for rheumatism is to inhibit the autoimmunity.

KEY WORDS: medicine for rheumatism; immunosuppression; hypothesis