

黄芪多糖免疫作用的基础与临床研究进展

杨志霞 王 琦

(北京中医药大学基础医学院中医体质与生殖中心,北京,100029)

摘要 黄芪迄今已有 2000 多年的药用历史,其主要药效成分黄芪多糖在中医或中西医结合防治多种疾病的基础与临床应用研究中,发挥着重要的免疫调节药理作用。但目前对黄芪多糖的临床配伍及单体效价的研究尚处于探索阶段,故利用先进的科技手段,开发黄芪多糖新的作用靶点和功效的研究工作亟待加强。

关键词 黄芪;黄芪多糖;免疫调节;黄芪制剂

Progress of Basic and Clinical Study on Immunization of APS

Yang Zhixia, Wang Qi

(Constitution and Reproduction Center, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

Abstract As a magical medicinal plant in China's treasure house of Chinese medicine resources, Astragalus has been applied as medicine for over 2000 years. Its main medicinal ingredient APS plays an important pharmacological role in immune regulation in treating a variety of diseases on the basis research and clinical applications. However, current studies on clinical compatibility and monomer potency of APS are still on the exploratory stage, so the use of advanced technological methods, the development of new targets of APS and efficacy studies should be strengthened.

Key Words Astragalus; APS; Immune regulation; Astragalus preparation

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.041

黄芪为豆科植物蒙古黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hisao 或膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 的干燥根,主产于内蒙古、山西、黑龙江、甘肃等地,《中华人民共和国药典》2010 年版规定只有膜荚黄芪和蒙古黄芪是黄芪正品药材,后者是前者的变种^[1]。黄芪味甘,性温,入脾肺经,生用能补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌之效^[2],“可治一切气衰血虚之症”^[3]。其药用历史迄今已有 2000 多年,始载于《神农本草经》,明《本草纲目》记载“耆长也,黄芪色黄,为补老之长故名”,《兰室秘藏·卷上》亦将黄芪之名冠于方剂之首。秦汉以前多用治痈疽等外科疾病,秦汉两晋时期则更突出“补虚”功效^[4]。黄芪药效成分主要包括黄芪多糖(Astragalus Polysaccharide, APS)、黄酮类及皂苷类,黄酮类主要表现为心血管活性,皂苷类主要与抗衰老和免疫调节活性有关^[5],而 APS 则是黄芪中含量最多并且免疫活性最强的一类物质^[6],具有免疫调节、抗炎、提高巨噬细胞活性、抗肿瘤^[7]、保护心肌^[8]及抗氧化辐射^[9]等多方面作用,但也有其有效性问题。

1 免疫增强作用

多糖是中药黄芪主要药效组分之一,研究报道其对非特异性免疫、特异性免疫、肿瘤免疫、黏膜免疫等均具有调节作用^[10]。APS 在免疫调节方面有重要作用包括提高体液免疫和细胞免疫、活化 B 细胞和巨噬细胞、刺激 NK 细胞增殖、增强树突状细胞的功能,并对细胞因子有一定调节作用^[11]。

1.1 特异性免疫

1.1.1 细胞因子 研究表明:NO 是介导炎症反应反应的关键细胞因子,在内毒素致机体损伤中起重要作用,炎症反应中大量生成的 NO 具有细胞毒作用,可促进炎症反应发展和细胞损害。大量的 TNF- α 持续损伤则会进一步激活巨噬细胞,促使 NO、细胞因子和趋化因子的产生,并具有协同作用,从而加剧炎症反应发生发展^[12]。肖顺汉等^[13]报道,APS 可提高荷瘤小鼠血清中细胞因子 IL-2、IL-6、IL-12、TNF- α 的水平,与模型组比较差异有统计学意义。

1.1.2 细胞免疫 张善玉等^[14]研究发现人参总皂苷(TG)与黄芪多糖(APS)联用,与单独应用 APS 具有更

基金项目:北京中医药大学 2009 年度自主选题资助项目(编号:2009JYBZZ-XS071)

通信作者:王琦(1943—),男,教授,博士后流动站导师,国家二级教授,北京中医药大学终身教授,北京市朝阳区北三环东路 11 号北京中医药大学基础医学院中医体质与生殖医学研究,邮编 100029, E-mail: wangqi710@126.com;第一作者:杨志霞(1974—),女,副主任医师,北京中医药大学基础医学院 2012 级博士后,研究方向:中西医结合防治风湿病,心血管疾病及中医体质研究, E-mail: yangzhixia0613@sohu.com

好的促进正常人外周血 T 细胞增殖和增强小鼠免疫功能的协调作用。赵莲芳等^[15]应用 TG 与 APS 观察对 D-氨基半乳糖所致亚急性衰老小鼠时发现,单独使用 APS 或与 TG 联用,均可提高小鼠抗氧化酶的活性,增加免疫器官质量,提示单独使用 APS 或与 TG 联用均具有较好的抗衰老作用。

1.1.3 体液免疫 项杰等^[16]通过注射黄芪多糖观察感染李斯特菌的小鼠,发现小鼠血清 IgG 滴度显著提高,说明黄芪多糖能促进 B 细胞活化增殖,增强宿主体液免疫和细胞免疫功能来保护宿主抵抗细菌的感染。另据吴昉等研究显示^[5],APS 经口给予环磷酰胺所致免疫低下小鼠的整体免疫水平,包括以腹腔巨噬细胞吞噬活性表征的非特异性免疫以血清溶血素水平表征的体液免疫、以迟发型超敏反应表征的细胞免疫及以 SIgA 和 PP 表征的黏膜免疫水平。

1.2 非特异性免疫

1.2.1 树突状细胞 浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid Dendritic Cell, pDC)是体内最主要的 IFN- α 产生细胞,其表面表达 Toll 样受体 7、9(Toll like receptor-TR7, 9, 简写 TR7, TR9),经病毒(如 HSV)、细菌、CpG-DNA 刺激后 24h 可产生大量 IFN- α ,同时还产生一定数量的 TNF- α 、IL-6,然后 pDC 逐渐成熟,向树突状细胞(Dendritic Cell, DC)分化,pDC 紧密联系着固有免疫和适应性免疫,在机体免疫反应中发挥着重要作用,APS 增强 pDC 功能的机制可能与 pDC 上的 TR 表达有关^[17-18]。邵鹏等^[19]用 APS 组和脂多糖(LPS)组处理小鼠骨髓来源的树突状细胞(DC),并与空白组作对照,结果是空白组 DC 的吞噬功能很强,APS 组和 LPS 组 DC 的吞噬功能下降,但观察 APS 组和 LPS 组 DC 的超微结构,提示 APS 处理组 DC 的突起增多,形态上更成熟,证实 APS 能促进小鼠骨髓来源的 DC 表型及功能的成熟。

1.2.2 巨噬细胞和自然杀伤细胞 黄芪多糖(APS)对提高正常小鼠巨噬细胞的吞噬功能、自然杀伤细胞(NK)的活性、促进抗体形成以及 T 细胞等免疫细胞的分化成熟等均有显著作用,小剂量黄芪多糖具有逆转环磷酰胺免疫抑制的作用^[20]。另外,还可以纠正细胞因子免疫失衡状态,发挥其抗炎作用和抗纤维化的作用^[21-23]。

2 免疫抑制和双向免疫调节作用

黄芪多糖(APS)是从黄芪根中提取的免疫活性较强的一类物质,是中药抗肿瘤的主要有效成分,研究结果表明,APS 对 HepG2 细胞的凋亡具有促进作用,能增加 caspase-3 的活性,增加线粒体膜电位的降低,并

降低 Bel-2 表达;APS 可降低 EPK1/2 的表达,从而促进 HepG2 细胞的凋亡^[24]。有清除外氧自由基、抑制脂质过氧化、增强免疫力、抗病毒以及促进细胞增殖等作用^[25]。

3 临床应用

中国的药剂师在长达 2000 多年的历史中推断,并将黄芪用作增进能力和抵抗疾病良药,西方药剂师最近开始关注并研究用黄芪减弱化学疗法的不良反应。

3.1 抗肿瘤 临床实验表明,黄芪多糖通过刺激淋巴细胞调节免疫功能,增强回复机体免疫力发挥肿瘤的药理作用^[26],黄芪多糖还可促进造血细胞再生对癌症化疗后的患者,能显著提升其白细胞数目,减轻化疗不良反应,对心脏、肾脏、肝脏、骨髓和胃肠道及患者免疫功能具有保护作用,增加疗效,减轻不良反应^[27]。

3.2 脑出血 研究表明,黄芪多糖(APS)能降低脑出血后的继发性损害,减轻炎症反应及脑水肿作用^[28]。有研究表明,较高浓度的黄芪提取液具有直接清除氧自由基作用,并且随着浓度增高,对氧自由基的清除逐渐增强,APS 可通过减少氧自由基的生成而减少其神经毒性作用,以及改善血管痉挛,保护血-脑屏障,并减轻脑水肿^[29]。

3.3 糖尿病足部溃疡 研究表明,黄芪多糖(APS)应用于糖尿病足部溃疡(DFUs)的治疗,能在一定程度上提高溃疡的治愈率,降低截肢率和死亡率。张正军等^[30]发现,DFUs 创面局部 IL-1 β 水平升高,APS 可降低 IL-1 β ,抑制 IL-1 β 诱导的 MMP-2、MMP-9 活性及蛋白表达。另据报道^[31],糖尿病足部溃疡难以治愈的原因与伤口渗出液中 IL-1 β 量过高,成纤维细胞增殖能力明显受抑有关,黄芪多糖外敷可降低伤口渗出液中 IL-1 β 浓度,显著缩短溃疡 GT 和 HT,降低截肢率。

3.4 在中医配方中的作用 实验研究表明,黄芪多糖对 Gas 和 MTL 分泌无调节作用,说明单个黄芪多糖成分对机体消化系统中胃肠激素的调整并无明显成效,由此推断,君药黄芪的有效活性成分黄芪多糖与方中臣佐使药的联合应用才能发挥其治疗效果,充分说明单个成分有其独特的作用,但不能取代整方的效应^[32]。

4 剂型品种

4.1 黄芪多糖注射液 刘跃华等^[33]观察报道,将 65 例中晚期胃癌患者随机分治疗组 33 例(黄芪多糖配合化疗)和对照组 32 例(单纯化疗)进行比较,观察结果提示:治疗组总有效率生活质量均明显高于对照组;化疗后在骨髓抑制方面和消化道反应方面的发生率低,

而且毒副反应也较轻。结论提示其作为中医药的生物反应调节剂,可作为胃癌患者化疗的辅助用药。

4.2 黄芪多糖粉针剂 全胜麟等^[34]报道,将 64 例老年慢性阻塞性肺病急性发作患者随机分 2 组,对照组 32 例,予抗感染、氧疗、解痉平喘、祛痰等常规治疗;治疗组 32 例,在常规治疗基础上予黄芪多糖粉针剂 250mg 静滴 14d。结果显示:临床疗效治疗组总有效率 76.67%,显著高于对照组 58.06% ($P < 0.05$);免疫功能测定治疗组与对照组相比,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA 明显升高 ($P < 0.05$),而 CD8⁺、IgG、IgM 变化差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示联用黄芪多糖粉针剂治疗慢性阻塞性肺病急性发作,可改善患者免疫功能,提高疗效。

4.3 黄芪多糖佐剂 由于分子生物学迅速发展,促进了基因重组疫苗和核酸疫苗的研究,但疫苗的免疫源性较弱,需佐剂辅助刺激产生强的免疫应答,目前广泛应用的是氢氧化铝佐剂,姚伟等^[35]观察细胞免疫试验表明,黄芪多糖作为佐剂与重组乙型肝炎疫苗联用,既增强小鼠细胞的免疫功能,又补充传统铝佐剂之不足,无刺激性和过敏反应,毒性轻微,效果优于铝佐剂。

5 展望

黄芪多糖作为常见的多糖类药物,在引起化学家兴奋的同时,也在引起药理学家和生物学家的极大兴趣,故对其药理药效方面的研究也日益广泛。但目前,对黄芪多糖的临床配伍及单体效价的研究尚处于探索阶段,故利用先进的科技手段,进行更广泛深入的研究,具有更为深入的科学意义及社会价值。

参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(2010 年版一部)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010, 10(1): 176.

[2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005: 212-213.

[3] 李时珍. 本草纲目-第二分册[M]. 北京: 人民出版社, 1975: 696.

[4] 范颖, 乔铁, 滕飞, 等. 黄芪功效主治的衍化及其应用与发展[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(8): 1164-1167.

[5] 吴瑕, 杨薇, 张磊, 等. 不同分子量段黄芪多糖对整体及黏膜免疫功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 169-72.

[6] 孔令梅. 黄芪的免疫调节作用[J]. 内蒙古医学杂志, 2007, 39(1): 73-74.

[7] Yuan Y, Sun M, Li KS. Astragalus mongholicus polysaccharide inhibits lipopolysaccharide-induced production of TNF- α and interleukin-8[J]. World J Gastroenterol, 2009 Aug 7; 15(29): 3676-3680.

[8] 王意兰. 黄芪多糖对慢性心肌缺血大鼠心肌氧化损伤的保护作用[J]. 四川医学, 2010, 31(6): 719-720.

[9] 张荣泉, 王莲, 庞文悦. 黄芪多糖的生物活性研究[J]. 天津药学, 2010, 22(6): 58-63.

[10] 黄小英, 刘端勇, 赵海梅. 黄芪多糖调节免疫作用研究进展[J]. 江西中医学院学报, 2008, 20(4): 75-77.

[11] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell mediated immunity via CD11c (high) CD45RB (low) DCs in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2011, 14; 136(3): 457-464.

[12] Kim BS, Cho IS, Park SY, et al. Taurine chloramine inhibits NO and TNF- α production in zymosan plus interferon- γ activated RAW264.7 cells[J]. J Drugs Dermatol, 2011, 10(6): 659-665.

[13] 肖顺汉, 任美萍, 刘明华, 等. 黄芪多糖对荷瘤小鼠 IL-2、IL-6、IL-12 和 TNF- α 水平的影响[J]. 四川生理科学杂志, 2009, 31(1): 7-8.

[14] 张善玉, 朴惠顺, 申英爱. 黄芪多糖与人参总皂苷联用的免疫调节作用初步研究[J]. 中国药房, 2005, 16(21): 1620-1622.

[15] 赵莲芳, 郑玉淑, 朴惠顺, 等. 黄芪多糖及人参皂苷对衰老小鼠的抗衰老作用[J]. 延边大学医学学报, 2006, 29(4): 249-51.

[16] 项杰, 王育斌, 徐涛, 等. 黄芪多糖在宿主抵抗李斯特菌中的作用[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2007, 28(6): 741-743.

[17] Blanco P, Palucka AK, Pascual V, et al. Dendritic cells and cytokines in human inflammatory and autoimmune disease[J]. Cytokine Growth Factor Rev. 2008 Feb; 19(1): 41-52.

[18] Jahn PS, Zanker KS, Schmitz J, et al. BDCA-2 signaling inhibits TLR-9-agonist-induced plasmacytoid dendritic cell activation and antigen presentation[J]. 2010, 265(1): 15-22. doi: 10.1016/j.cellimm.2010.06.005. Epub: 2010 Jul 6.

[19] 邵鹏, 赵鲁抗. 黄芪多糖对树突状细胞表型及功能成熟的影响[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2006, 26(7): 637-640.

[20] 赵莲芳, 郑玉淑, 张善玉. 复方黄芪多糖拮抗环磷酰胺对小鼠毒副作用的研究[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(1): 1.

[21] 陈蔚, 李益明, 俞茂华. 黄芪多糖影响 NOD 小鼠胰岛超微结构及胰腺 Th1/Th2 型细胞因子表达[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2007, 23(3): 269.

[22] 朱培成, 禚国维, 陈达灿, 等. 黄芪多糖对斑秃患者 PBMC 中 Th1/Th2 型细胞因子、转录因子 T-bet mRNA 表达的调节[J]. 广东医学, 2007, 28(10): 1685.

[23] 张毅, 李金田, 刘永琦, 等. 黄芪多糖对肺纤维化大鼠血清中 Th1/Th2 细胞因子平衡、NO 水平的影响[J]. 中国老年病学杂志, 2009, 29(10): 1185.

[24] Lee KY, Jeon YJ. Macrophage activation by polysaccharide isolated from Astragalus membranaceus[J]. Int Immunopharmacol, 2005, July, 5(7-8): 1225-33. Epub 2005 Apr 9.

[25] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会, 中国循环杂志编辑委员会. 急性心肌梗死诊断和治疗指南[S]. 新医学, 2006, 37(1): 46.

[26] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, Sheng ZY. Astragalus polysaccharides regulate T cell-mediated immunity via CD11c (high) CD45RB (low) DCs in vitro[J]. J Ethnopharmacol, 2011 Jul 14; 136(3): 457-64. doi: 10.1016/j.jep.2010.06.041. Epub 2010 Jul 8.

[27] 狄松波, 陈清勇. 非小细胞肺癌患者化疗前后细胞免疫功能的变化[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(14): 2341-2342.

[28] 刘兵荣,肖瑾,丁新生. 大量脑出血后血肿周围补体 C9 和核因子-κB65 表达及黄芪多糖的干预作用[J]. 中国脑血管病杂志,2007,4(1):26-31.

[29] 郑敏,杨宏杰,张丹,等. 黄芪提取液清除自由基的实验研究[J]. 山东中医杂志,2004,23(12):743-745.

[30] 张正军,肖正华,陈定宇,等. 黄芪多糖对糖尿病足溃疡渗出液成纤维细胞 MMP-2, MMP-9 表达的影响[J]. 中国糖尿病杂志,2007,15(4):202-203.

[31] 肖正华,周倩,余绮玲,等. 糖尿病足溃疡渗出液中 IL-1β 动态变化及黄芪提取液外敷治疗[J]. 广州医学院学报,2008,36(6):11-14.

[32] 陈贤坤,马媛媛,赵慧,等. 强肌健力方及黄芪多糖对脾虚大鼠胃肠

激素水平的影响[J]. 中药新药与临床药理,2011,6(22):590-593.

[33] 刘跃华,黄精,王雍,等. 注射用黄芪多糖联合化疗治疗中晚期胃癌的疗效[J]. 实用医学杂志,2011,27(3):516-518.

[34] 全胜麟,屈晓雯. 黄芪多糖粉剂对慢性阻塞性肺病急性发作患者免疫功能的影响[J]. 实用医学杂志,2010,26(23):4423-4425.

[35] 姚伟,李玉,任魁,等. APS 作为重组(CHO)细胞乙型肝炎疫苗佐剂的安全性及免疫效果[J]. 中国生物制品学杂志,2002,15(4):211-213.

(2012-10-31 收稿)

近年来中医药治疗失眠进展综述

滕飞燕¹ 蒋钦云² 黄艳娜¹

(1 广西柳州市中医院,柳州,545001; 2 广西来宾市中医院,来宾,546100)

摘要 文章综述了近年来中医对失眠的病因病机和治则治法的认识,从失眠的辨证论治和基本方治疗(经方应用、经验方加减)等方面系统回顾近年来中医治疗失眠的临床研究,对今后中医治疗失眠的临床研究提出建议。

关键词 失眠/中医药疗法;综述

Review on Chinese Medicine Treating Insomnia in Recent Years

Teng Feiyan¹, Jiang Qinyun², Huang Yanna¹

(1 Liuzhou TCM Hospital, Guangxi, Liuzhou 545001, China; 2 Laibin TCM Hospital, Laibin 546100, China)

Abstract The article summarized the understanding of pathogenesis and therapeutic principle of Chinese medicine treating insomnia in recent years, systematically reviewed the clinical studies on Chinese medicine treating insomnia from the aspects of syndrome differentiation and basic treatment (such as classical prescription, and modified empirical formula), and brought about advice for future clinical application of traditional Chinese medicine in treating insomnia.

Key Words Insomnia/ Chinese medical therapy; Overview

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2013.07.042

失眠在《内经》中称为“不得卧”“目不瞑”,在《难经》中称为“不寐”。中医治疗失眠长期以来积累了丰富的经验,现将近年来对失眠的中医临床经验综述如下。

1 失眠的病因病机和治则治法

中医学认为正常生理状态下,人的睡眠有赖于卫气的正常运行,卫气“昼日常行于阳,夜行于阴,故阳气尽得卧,阴气尽得寐”。自然界昼夜交替,人则寤寐轮换,倘若人体由于某种原因使得卫气运行失常而不得交于阴,就可致寤寐失调,导致失眠。多由情志失常、饮食不节、劳倦、思虑过度及病后、年迈体虚等因素导致心神不安,神不守舍,阳不入于阴,而致不寐。其病机总属阳盛阴衰,阴阳失交,一为阴虚不能纳阳,一为阳盛不能入于阴。

卢世秀等^[1]总结路志正经验,主要从五脏藏神的

理论着手,尤重视脾胃对五神的影响,认为从病因病机上看,主要有虚、实和虚实夹杂3种情况。虚者为脾虚不运,心肝血虚,神失所养,不寐由生。实者或因气滞,或因湿(痰)阻,影响脾胃气机,扰动心神而不寐。而虚实夹杂,多为脾胃虚弱、气血不足与气滞、食滞、湿浊、痰热等邪实并存。辨证分型主要有脾胃虚弱血不养心、脾虚不运痰湿阻滞、脾虚湿阻痰热扰心、胃腑不和心神不宁等。李东书^[2]总结肖瑞崇经验,认为心为君主之官、五脏六腑之大主,失眠的病位主要在心,病理上常影响到肝胆脾胃肾,治疗上要有重心,并兼顾全局,根据整体观念和未病先防、未病先治原则,创立形如排兵布阵的围治法,以多角度、包围式策略治疗主要病机,并对所犯欲犯之脏腑未病先防、未病先治。韩金凤^[3]总结陈宝贵经验,按“胃不和则卧不安”,从脾胃着手治疗失眠,认为“胃不和则卧不安”是对因于饮食