

中药抑制移植排斥反应的机理探讨与应用展望

李涛 魏江波 田鹤 冯铁为

(黑龙江中医药大学研究生 哈尔滨 150040)

关键词: 抗移植排斥反应; 中药效应; 机理探讨; 应用展望; 综述

中图分类号: R 503

文献标识码: A

文献编号: 1671-4040(2006)01-0089-02

组织器官移植后的排斥反应是器官移植所面临的最大难题。现代免疫抑制剂使早期移植器官失败危险性大幅下降^[1,2],但长期存活的改善并不乐观,尤其是免疫抑制剂的长期应用造成肝肾毒性及恶性肿瘤等诸多问题^[3],给未来免疫抑制剂提出了新的课题和要求。因此,利用有效、低毒、价廉的中药进入抑制器官移植免疫的基础和临床,是一项很有意义的研究。

1 抗移植排斥反应的机理探讨

现代免疫至少包括 3 个概念:免疫防御、免疫监视、免疫自稳,以达到机体内环境的平衡及机体和周围环境的协调,这和中医的基础理论较为吻合。而中药对机体的免疫作用途径主要有:(1)激活巨噬细胞和 T、B 淋巴细胞;(2)激活网状内皮系统和补体;(3)诱生多种细胞因子,如促进干扰素生成,促进白细胞介素生成,诱生肿瘤坏死因子等;(4)近期研究表明,中药不仅与免疫系统有关,而且与神经内分泌免疫调节(NIM)网络系统密切相关^[4]。

在器官移植后或过程中,可引起出血,出血则可致瘀,唐容川明确提出出血致瘀的理论,故术后应用活血化瘀法治疗。而且器官移植后所出现的发热、少尿、移植肿瘤大等排斥反应,属中医瘀血症。同时移植排斥反应导致的血管内皮细胞肿胀、内膜水肿、血管壁增厚、血栓形成等一系列小血管病理损害和微循环障碍,也属于中医的“瘀血症”范畴^[5]。

依据中医正邪理论,器官移植排斥反应是受体的“正气”对“非己”的异物的一种防御,从免疫角度考虑则表现为免疫功能紊乱。扶正即补虚并非简单的支持疗法,它是通过机体自稳调节机制,充分调动人体的抗病能力,使机体阴阳平衡,并且移植后相当比例的患者生存质量欠佳。改变这种状况,除了完善抗排斥措施和防治并发症外,还须从整体水平进行调理,这也是其它任何局部治疗无法代替的,也是中药抗移植排斥反应的优势之一。

2 中药抗移植排斥反应研究与应用

近年来国内外在中药抑制移植排斥反应的基础研究与临床应用方面进行了大量研究,并有了一定进展。但因中药所含多种成分相互作用,药理机制复杂,现多从单味中药或单体成分研究入手。目前已有部分中药提取物从实验基础研究向临床试验阶段过渡,其主要研究进展情况如下:

2.1 单味药

2.1.1 雷公藤 雷公藤是中药中抑制免疫作用最强的药物之一,许多实验及临床证明它有良好的抗移植排斥作用。其主要有效成分是雷公藤多甙,有学者发现雷公藤对猪小肠移植的急、慢性排斥均有明确的抑制作用,尤其小剂量 CsA 联合 T_H抑制排斥反应,感染发生率和严重程度均减轻^[6]。雷公藤内酯醇(Tri)与 CsA 的作用机制不同,故可能适用于 CsA 无效的宿主抗移植物病(HVG)和移植物抗宿主病(GAHD)^[7]。

两者合用可产生协同效应,免疫抑制作用更强。

2.1.2 冬虫夏草 冬虫夏草是最早发现抗排斥反应中药,也是研究最多的药物之一。李贵仁等^[8]在角膜移植排斥反应实验中,发现冬虫夏草能显著降低排斥反应,并能强化激素效果。体外实验也表明冬虫夏草能抑制小鼠脾脏细胞对刀豆蛋白(ConA)、脂多糖(LPS)的增殖反应,延长小鼠同种异体移植皮片的存活时间,选择性增强抑制淋巴细胞亚群而发挥其对免疫应答的负反馈调节作用^[9]。

2.1.3 山茱萸 山茱萸总甙(CoG)是其抑制成分,其作用主要为抑制淋巴细胞转化和 MLP,IL-2 产生以及 IL-2 受体表达等,CoG 抑制心脏移植排斥试验表明,CoG 能延长移植心脏的存活时间^[10]。唐功耀等^[11]观察山茱萸水煎剂对大鼠异位心脏排斥的实验提示能显著延长大鼠异位抑制心脏存活,可协同 CsA 用于抗移植排斥反应。

2.1.4 苏木 周亚滨^[12]报道苏木水提液可以抑制大鼠移植心肌组织中穿孔素、颗粒酶 B mRNA 的表达;降低细胞因子 IL-2、IL-6 在外周血的水平,提示苏木具有明确的免疫抑制作用。侯静波等^[13]报道苏木水提物心肌病理学损害较轻,与对照组相比血清 IL-2 水平明显下降,提示苏木有较强的免疫抑制作用,可明显延长同种异体移植物的存活时间,减少 CsA 的用量。

2.1.5 金钱草 韩克慧^[14]报道金钱草对小鼠的细胞和体液免疫,尤其是细胞免疫有一定的抑制作用,并与环磷酸酰胺合用有协同效应,主要是作用于胸腺髓质的网状上皮细胞和 Hassall 氏小体,从而使 T 细胞的发育成熟受到障碍,并影响 B 细胞的正常发育。

2.1.6 其他 川芎用于抗异品系兔甲状腺组织移植排斥反应,可显著改善早期移植甲状腺功能,且无地塞米松的副作用^[15]。丹参用于小鼠同种异体移植心肌组织的排斥反应中,移植心脏电存活指数明显高于对照组^[16]。鸦胆子用于豚鼠异体肌腱移植显示有明显降低肌腱组织抗原性,保留肌腱的基本结构作用^[17]。

2.2 复方药

2.2.1 六味地黄丸 肾脏移植是临床上常见的器官移植。有学者用六味地黄丸和磐石汤加桃仁、红花、丹参、川芎、赤芍、穿山甲、山棱、莪术等治疗肾移植排斥反应过程中的血瘀症候明显者,均收到了很好的疗效^[18]。

2.2.2 免疫 I 号 王天保^[19]发现:在小鼠进行心脏移植前 1d,开始经胃灌入免疫 I 号(益母草、木香、黄芪、当归、白芍、川芎)水煎浓缩液 1mL/只,每日 1 次。实验结果:中药免疫 I 号组,移植心脏存活时间与盐水对照组比较显著延长。

3 中药抗移植排斥反应的展望

3.1 中药免疫抑制作用的特点 (1)药理作用复杂:中药中所含的多种成分作用机制不尽相同,有些药物则具有双向调

儿童慢性特发性血小板减少性紫癜中西医治疗进展

高桂平¹ 指导:李学麟²

(1 福建中医学院 2003 级硕士研究生 福州 350004; 2 福建省人民医院 福州 350003)

关键词:特发性血小板减少性紫癜;儿童;综述

中图分类号:R 554[·]6

文献标识码:A

文献编号: 1671-4040(2006)01- 0090-03

特发性血小板减少性紫癜 (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura ITP), 也称为自身免疫性血小板减少性紫癜, 是临床上常见的一种疾病, 临床上分为急性和慢性两大类, 小儿患者以急性型多见, 多呈自限性。约有 20%~25% 发展成为慢性^[1], 其临床表现缓和, 但呈慢性难治性, 而这部分病人长期随访仍有约 50%~60% 可自行缓解^[2]。慢性特发性血小板减少性紫癜 (cITP) 的治疗不能仅看外周血小板数, 而要注重出血症状及出血风险, 如头部创伤或应用阿司匹林, 其颅内出血的发病率较高, 故此类患者应积极治疗^[3]。近年来国内外学者在治疗方法上进行了努力, 取得了较大进步。兹叙述如下:

1 西医治疗

1.1 皮质激素治疗 作为一种免疫性疾病, 皮质激素在慢性 ITP 的治疗中仍作为首选药物, 对于其传统用药方案已为人周知。大多数患者最初对皮质激素有反应, 但常于激素减量时出现病情反复或耐药, 另外其明显的副作用往往使病人中

断治疗。近年来一些学者为了减少皮质激素副作用, 赞成间歇短程大剂量冲击疗法, 此方法副作用小、花费低且能获得几乎 50% 的有效率, 在儿童难治性 ITP 特别是要行脾切除术前应首先考虑^[4,5]。另外一些研究者经过研究认为这种疗法的完全缓解率已达 23%, 部分缓解率为 11%, 均不超过自然缓解率^[6,7]。因此这一方法还需要更大样本量研究。

1.2 抗 D 抗体治疗 抗 D 抗体在临床上主要适宜于下列人群^[8,9]: (1) 脾未切除者。(2) Rh-D 阳性患者。(3) 慢性 ITP 需要维持治疗者, 尤其儿童 ITP。(4) 对皮质类固醇激素不敏感, 需要脾切除者, 抗 D 抗体可以延缓或免于脾切除。其作用机制为: 抗 D 抗体覆盖于 Rh-D 阳性红细胞表面, 这些被抗 D 抗体致敏的红细胞与网状内皮系统上 Fc 受体 (FcR) 结合, 阻断了 FcR 与血小板 - 血小板相关抗体结合, 从而使血小板及相关抗体复合物免于被巨噬细胞吞噬。抗 D 抗体的副作用^[9,10-13]: 可导致轻微、暂时的血管外溶血, 持续约 1~2 周后, 自

节作用;(2)副作用少;(3)与西药免疫抑制剂合用有协同作用^[20]。

3.2 未来免疫抑制剂研究与应用的原理 (1) 免疫抑制须建立在对免疫应答的理解不断深化的基础上;(2) 免疫抑制的最终目的依然是诱导产生和建立供者特异性免疫耐受状态;(3) 新型免疫抑制剂在防治 AR/CR 的同时, 需保留宿主对病毒、真菌、肿瘤等抗原的免疫反应功能;(4) 未来的免疫抑制剂还应当能抑制由缺血 - 再灌注损伤而激活的炎症反应, 在人体内无毒性, 经济易承担, 对生活质量无负面影响;(5) 通过诱导移植组织保护相关基因来减轻移植组织损伤, 可能有助于移植器官的长期存活。

3.3 今后中药抗移植排斥反应的发展趋势 (1) 单味多糖向中药复方多糖体系的研究发展;(2) 单一免疫系统作用向神经内分泌免疫网络作用的研究发展;(3) 单一学科横向联系多种交叉学科, 进行宏观与微观的结合;(4) 个体化治疗, 全面收集四诊资料及现代医学检查结果, 进行动态监测, 据此处方、选药、辨证施治;(5) 中西医结合, 使中药药理与现代免疫病理及辨证论治有机结合, 联合应用以提高疗效。

由于中药的特殊性, 对它的免疫抑制作用的研究还有许多困难, 而且目前尚处在起步阶段, 需要大量资料积累, 相信随着研究的进一步深入, 中药免疫抑制作用机制及临床应用会得到充分揭示。

参考文献

[1] The Proceeding f XVIII International.Congress of the Transplantation Society[R].Roma,2000
 [2] A Transplant Odyssey, The Future is here[R].Istanbul,Turkey,2001
 [3] Cohen DJ, LoertscherR, Rubin M,et al.Cyclosporine;a new immunosuppressive agent for organ transplantation [J].Ann Intern Med, 1984,101: 667

[4] 杨贵贞. 中药免疫学研究的动向[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 5 (19): 259~261
 [5] 阮幼冰, 武忠弼. 免疫病理学[M]. 武汉: 湖北科学技术出版社, 1992.1
 [6] 黎介寿, 廖彩仙, 李宁, 等. 雷公藤多甙抑制猪同种异体小肠移植排斥效果研究[J].解放军医学杂志, 1994, 19(4): 255~260
 [7] 邹小明. 雷公藤内酯醇抗心脏移植排斥反应的实验研究[J]. 第一军医大学学报, 1999, 19(1): 44~46
 [8] 李贵仁. 冬虫夏草抗角膜移植排斥反应实验研究的初步报告[J]. 中国中医眼科杂志, 1994, 5(2): 70
 [9] 孟明. 冬虫夏草提取物的免疫抑制功能[J]. 上海免疫杂志, 1993, 13 (5): 261
 [10] 赵武述, 李洁, 张玉琴, 等. 山茱萸总甙抑制免疫的体内效应及其对移植心脏存活的延长 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 1995, 15 (5): 325~327
 [11] 唐功耀, 赵武述. 山茱萸对延长大鼠异位心脏移植存活的作用[J]. 中日友好医院学报, 1997, 11(4): 287~290
 [12] 周亚滨, 李天发, 张烁, 等. 苏木对大鼠同种异位心脏移植颗粒酶 BmRNA 表达的影响[J]. 上海免疫学杂志, 2002, 22(2): 110
 [13] 侯静波, 于波, 吕航. 苏木水提物抗心脏移植急性排斥反应的实验研究[J]. 中国急救医学, 2002, 22(3): 125~127
 [14] 韩克慧. 中药免疫试验研究和临床应用[M]. 北京: 学术期刊出版社, 1988.168
 [15] 王学. 川芎对抗异品系兔甲状腺组织移植排斥反应的作用[J]. 中华实验外科杂志, 1995, 12(6): 342
 [16] 王学. 中药丹参延长小鼠同种移植心肌存活作用的研究[J]. 华西医学, 1994, 4(3): 345
 [17] 俞婴敏, 刘英斌. 中药邪胆子在豚鼠异体肌腱移植中抗排斥作用的实验研究[J]. 浙江临床医学, 2000, 2(12): 795~798
 [18] 李跃青. 肾移植排斥反应的中医治疗[J]. 河南中医, 1996, 16(2): 32
 [19] 王天保. 五仁醇延长小鼠同种异体心肌组织移植存活期的初步观察[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(1): 33
 [20] 周翠英. 中药免疫抑制作用的试验研究概况[J]. 山东中医杂志, 1998, 17(1): 44~47

(收稿日期: 2005-06-17)