

· 综述 ·

柴胡皂甙及其同系物抗炎和免疫功能的研究进展

梁 云 崔若兰

柴胡是我国历代常用中药,按性状不同分别为“北柴胡”和“南柴胡”。中医认为具有“和解表里、舒肝利胆和升阳”等功效。其主要生理活性成分是柴胡皂甙(Saikosaponins, SS),根据化学结构不同分为柴胡皂甙 a、b、c 和 d 等数种,以柴胡皂甙 d(SSd)药理活性作用最强。柴胡皂甙及其同系物的药理特性已被越来越多的学者关注。本文就其抗炎和免疫功能作用近年研究进展作一综述,为深入研究作进一步探讨。

1 抗炎作用

柴胡皂甙对许多炎症过程包括渗出、毛细血管通透性、炎症介质释放、白细胞游走和结缔组织增生等都有影响⁽¹⁾。柴胡总皂甙大鼠肌肉注射 52mg/kg、50mg/kg 能明显抑制右旋糖酐引起的大鼠足浮肿;口服 600mg 能抑制右旋糖酐、5-羟色胺与巴豆油引起的小鼠足肿;小鼠腹腔注射柴胡皂甙 100mg/kg 对醋酸引起的小鼠腹腔液渗出有明显抑制作用⁽²⁾。实验还证明柴胡皂甙抗炎强度与强的松龙相似⁽¹⁾。从柴胡属 *Heteromorpha trifoliata* 提取的两种柴胡皂甙型皂甙:醉鱼草皂甙 IV 和 IVa 各给予每耳 0.5mg 涂抹雌性小鼠耳,可显著抑制对酞酸(terephthalic acid, TPA)诱发耳性水肿,抗炎强度与消炎痛相等;醉鱼草皂甙 IV 对苯丙炔酸乙酯(ethylpropionyl phenylacetate, EPP)诱发小鼠耳性水肿和 5-羟色胺诱发的小鼠足肿表现出相当强的抗炎活性;同时各给予小鼠口服这两种皂甙 100mg/kg 可轻度抑制角叉菜胶诱发的足肿。从直布罗陀柴胡中提制的另一种柴胡皂甙衍生物也表现中度抑制角叉菜胶引起的小鼠足肿⁽³⁾。随后实验发现柴胡皂甙 a(SSa)和 d(SSd)分别腹腔内注射给药 30min 后血浆皮质酮大量增加,而且随柴胡皂甙剂量增加,肾上腺重量也有不同程度增加⁽⁴⁾。

花生四烯酸的环氧化酶和脂氧化酶产物主要分别是前列腺素类(prostaglandins, PGs)和白细胞三烯类(leucotrienes, LTs)。前列腺素进而转化为血栓素(thromboxane, TXA₂)等。TXA₂、PGF_{2α} 和 LTB₄ 等是

重要的炎症介质,可引起血小板聚集。在研究炎症引起内皮细胞受损、血小板聚集时发现 SSa 显著抑制 10⁻⁶mol/L 三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)诱发的血小板聚集,与阿斯匹林相当,且以剂量依赖性抑制内源性花生四烯酸生成血栓素⁽⁵⁾。主要柴胡方剂之一小柴胡汤广泛用于治疗肝炎和支气管炎等疾病,临床试验证实确有疗效。其主要成分有柴胡、人参和黄芩等。实验发现小柴胡汤呈剂量依赖性抑制人中性粒细胞血小板激活因子(platelet activating factor, PAF)生成,进而观察到 SSd 有很强的抑制 PAF 作用,在 10mg/L 浓度下完全抑制 PAF 生成⁽⁶⁾。Kohno 等研究表明小柴胡汤能诱导脂皮质素合成,抑制磷脂酶 A₂(phospholipase A₂, PLA₂)活性,从而抑制花生四烯酸生成 TXA₂ 和 LTs 等^(7,8)。推测此结果与小柴胡汤促进肾上腺皮质激素分泌有关。实验表明,SS 具有促进糖原、肝细胞核糖核酸合成及脂质代谢作用⁽⁹⁾。服部智久等在研究柴胡皂甙对大鼠抗肾小球基底膜(glomerular basement membrane, GBM)肾炎治疗作用时,发现柴胡皂甙雄性大鼠腹腔注射 1.0mg/kg 和 5.0mg/kg 能抑制尿蛋白排泄,降低血胆固醇和显著改善抗 GBM 肾炎大鼠组织病理改变。进一步实验发现柴胡皂甙不仅显著抑制血小板聚集,且提高血清和肾上腺内皮质酮水平⁽¹⁰⁾。Hattori T 等人研究表明柴胡皂甙除直接刺激肾上腺皮质增加糖皮质激素(glucocorticoid, GC)分泌外,还提高 GC 与其受体(glucocorticoid receptor, GR)的亲和力,进而增强 GC 的抗炎作用^(11,12)。目前已证实 GC 抗炎主要通过 GR 介导并与之结合诱导效应蛋白,其中已明确的是脂皮素(lipocortin, LC),能抑制 PLA₂ 活性和花生四烯酸及其代谢产物 PGs、LTs 的生成,从而发挥抗炎作用^(13,14)。上述结果说明柴胡皂甙及其同系物的抗炎作用与通过刺激肾上腺,促进肾上腺皮质合成、分泌糖皮质激素密切相关。

2 免疫调节作用

早在 60 年代就有报道从狭叶柴胡提取的生物活性成分 SS 有抗炎和免疫调节作用。70 年代后越来越

多的证据表明 SS 腹腔内注射可引起腹膜巨噬细胞显著聚集、激活巨噬细胞吞噬,且通过刺激 T 淋巴和 B 淋巴细胞参与机体免疫调节^(15,16)。近年对 SS 免疫调节机理作了进一步研究。雄性小鼠肌肉注射 SSd 5~20mg·kg⁻¹·d⁻¹连续 3 天,腹膜巨噬细胞表现出呈剂量依赖性扩展性增加,吞噬性提高;并观察到扩展性和吞噬性的细胞结构单位肌动蛋白微丝在细胞波浪状膜周围区和 β -微管在细胞胞浆广泛致密的分布,但细胞数量和细胞结构没有明显改变。Chong 等人研究表明细胞主动移动与细胞膜的流动有关,而细胞膜流动与细胞膜内面的肌动蛋白微丝和微管相互作用有关⁽¹⁷⁾。由此提示 SSd 增强扩展性和吞噬性似是因为与微丝、微管胞浆组织连接的胞膜发生了广泛改变⁽¹⁸⁾。Ushio 等人经实验证实 SSd 不仅显著提高巨噬细胞扩展性、吞噬性、胞内酵母菌杀死和酸性磷酸酶活性,而且增加巨噬细胞表面受体表达;并进一步观察到巨噬细胞似具有增多的细胞表面突起、发达的高尔基体和较大的胞浆空泡。提示巨噬细胞功能激活可能与胞膜表面结构和胞浆组织的变化有关联⁽¹⁹⁾。接着检测 SS 对巨噬细胞移行、化学发光、吞噬性以及对脾细胞在有或无促分裂剂下增生反应的影响。实验观察到 SSd 0.5 μ mol/L 与巨噬细胞孵育 10min 显著增强由卞啉醇肉豆蔻酸乙酸酯(phorbol myristate acetate, PMA)促发的化学发光,孵育 60min 显著提高巨噬细胞任意移行性;但 0.5 μ mol/L SSd 却降低其吞噬性;SSd 本身没有促分裂作用。经 [³H] 胸苷掺入法发现 0.1 μ mol/L SSd 显著降低脾细胞在有或无刀豆蛋白 A (concanavalin A, ConA, T 细胞促分裂剂)作用下的增生反应,而增强脾细胞对脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, B 细胞促分裂剂)的增生反应。该作者认为巨噬细胞和脾细胞功能的变化可能与 SSd 提高巨噬细胞和淋巴细胞胞膜的变化有关,提出 SSd 作为膜表面激活剂在体外调节巨噬细胞或淋巴细胞胞膜的改变,有助于解释 SSd 体内免疫调节机理⁽²⁰⁾。肌肉注射雄性小鼠 SSd 5~20mg·kg⁻¹·d⁻¹连续 3 天,提高绵羊红细胞体内免疫后抗体 IgM 溶血空斑试验(plaque forming cell, PFC)数量;SSd 1~5mg·kg⁻¹·d⁻¹增加脾细胞在免疫前后对 ConA 的增生反应,而且免疫后增生反应比免疫前强得多;此外,在 5~20mg·kg⁻¹·d⁻¹ SSd 作用下,巨噬细胞的扩展性、酸性磷酸酶活性、化学发光和白介素 1(interleukine-1, IL-1)呈剂量依赖性增加;这些结果表明 SSd 在体液和细胞免疫反应的每一阶段调节巨噬细胞和淋巴细胞功能,而且部分是通过激活巨噬细胞某些功能来活跃体内免疫淋巴细胞功能,总反应是

免疫激活⁽²¹⁾。为了进一步明确 SSd 对淋巴细胞功能的影响,体外 SSd 0.1~1mg/L 加入脾细胞培养基中,发现 0.1~0.3mg/L 对 ConA、钙离子载体 A23187 加 PMA 刺激下脾细胞生长反应有明显上增调节作用,SSd 1mg/L 显著抑制生长反应;但对抗 CD₃ 单抗诱发的脾细胞生长反应这两种浓度都有促进作用;SSd 促进白介素-2(IL-2)生成和 IL-2 受体表达,提高 C-fos 基因转录,但蛋白酪氨酸磷酸化水平没有明显影响。这提示 SSd 作用部位至少在细胞因子生成的途径上。推测 SSd 有一个独特的免疫调节行为,对 T 细胞识别抗原受体与 T 细胞表面抗原复合体(TCR-C₃)介导蛋白酪氨酸酶激活后,C-fos 基因转录时或转录前的胞内信号转导阶段以及 IL-2 生成的晚期阶段均有直接促进作用。但 SSd 是否有独特的细胞内受体尚不明确⁽²²⁾。随后实验经 [³H] 胸苷掺入法进一步证实 3mg/L SSd 对抗 CD₃ 单抗经受体介导途径诱发鼠胸腺细胞生长反应和脱氧核糖核酸(deoxyribonucleic acid, DNA)合成有衰减调节作用,而相同浓度的 SSd 对鼠脾细胞的增生反应有上增调节作用;3mg/L SSd 对钙离子载体 A23187 加 PMA 经受体旁路途径诱发胸腺、脾细胞生长反应和 IL-2 及 IL-4 生成均有上增调节作用。提示 SSd 对经受体介导和受体旁路途径诱发胸腺细胞生长反应有细胞依赖性差别免疫调节,胸腺细胞可能存在被 SSd 抑制的独特受体介导调节机制;表明 SSd 可能有独特的细胞内受体^(23,24)。

综上所述,SS 及其同系物确有抗炎和免疫调节作用。研究表明 SS 主要通过促进内源性糖皮质激素分泌和释放,发挥抗炎作用,以及通过激活巨噬细胞和淋巴细胞功能,增强机体非特异性和特异性免疫反应,从而起到免疫调节作用。某些具体机制有待于进一步研究。

参 考 文 献

1. 阴 健,郭力弓.现代中药研究与临床应用.第 1 版.北京:学苑出版社,1993:542.
2. 于庆海.柴胡皂甙的抗炎作用初探.沈阳药学院学报 1986;3(1):14—16.
3. Recio MC, Jast MJ, Gliner RM, et al. Anti-inflammatory activity of saikosaponins from heteromorpha trifoliata. J Nat Prod 1995 Jan;58(1):140—144.
4. 大浦彦吉.柴胡皂甙对肾上腺皮质的刺激.国外医学中医中药分册 1980;(3):38—39.
5. 大田康幸.生药の环状スクレオチト系に対する作用Ⅲ柴胡.他.和汉医药学志 1986;3:231—235.
6. Nakamura T, Kuriyama M, Kosuge E, et al. Effects of sai-

- bokuto on the reduction of platelet-activating factor in human neutrophils. *Ann N Y Acad Sci* 1993;685:572—579.
7. 荻原幸夫. 柴胡剂のステロイド副作用抑制効果. *日本皮膚科学会雑誌* 1987;97:1458—1459.
 8. 沟口靖. 小柴胡汤のラキトン酸代謝に及ぼす影响. *他. 和汉医药学志* 1990;7:207—211.
 9. 马清钧, 王淑玲. 常用中药现代研究与临床. 第 1 版. 天津: 天津科林翻译出版公司, 1995:48—59.
 10. 服部智久. 植物成分的抗肾炎效果与疗效研究. *日本药理学杂志* 1991;97(1):13—20.
 11. Hattori T, Naganatsu T, Ito M, et al. Studies on antinephritic effect of TJ-8014 and its mechanisms (2) effect on the release of corticosterone from adrenal glands. *Folia Pharmacol Japan* 1991;97:13.
 12. Hiai S, Yokoyama H, Nagasawa T, et al. Stimulation of the pituitary axis by saikosaponin of bupleuri radix. *Chem Pharm Bull* 1981;29:495—499.
 13. 徐仁宝. 糖皮质激素抗炎的分子机制. *基础医学与临床* 1992;12(3):7—11.
 14. Kaiser E, Chiba P, Zaky K. Phospholipase in biology and medicine. *Clin Biochem* 1990;23:349.
 15. Kumazawa Y, Takimoto H, Miura S, et al. Activation of murine peritoneal macrophages by intraperitoneal administration of a traditional Chinese herbal medicine, xiao-chai-hu tang. *Int J Immunopharmac* 1988;10:395—403.
 16. Yamaguchi N, Kohno M, Tawara M, et al. Effect of saikosaponin derivative upon the immune response against T-dependent and T-independent antigens in mice. *Int J Immunopharmac* 1985;7:827—832.
 17. Chong A, Parish CR, Coombe DR. Evidence that the cytoskeleton plays a key role in cell adhesion. *Immune Cell Biol* 1987;65(1):85—95.
 18. Ushio Y, Abe H. Inactivation of measles virus and herpes simplex virus by saikosaponin-d. *Planta Med* 1992;58(2):171—173.
 19. Ushio Y, Abe H. Effect of saikosaponin-d on the functions and morphology of macrophages. *Int J Immunopharmacol* 1991;13(5):493—499.
 20. Ushio Y, Abe H. The effects of saikosaponin-d on yeast phagocytosis and degradation in peritoneal macrophages. *Jpn J Pharmacol* 1991;56(2):167—175.
 21. Ushio Y, Abe H. The effects of saikosaponin on macrophage functions and lymphocyte proliferation. *Planta Med* 1991;57(6):511—514.
 22. Ushio Y, Abe H, Oda Y. Effect of saikosaponin on the immune response in mice. *Int J Immunopharmacol* 1991;13(5):501—508.
 23. Kato M, Pu MY, Isoke K, et al. Characterization of the immunoregulatory action of saikosaponin-d. *Cell Immunol* 1994;159(1):15—25.
 24. Kato M, Pu MY, Isoke K, et al. Cell type-oriented differential modulatory action of saikosaponin-d on growth responses and DNA fragmentation of lymphocytes triggered by receptor-mediated and receptor-by passed pathways. *Immunopharmacology* 1995;29(3):207—211.

(收稿:1997-11-12 修回:1998-03-23)

·书 讯·

《中西医结合内科学》是我国首部中西医结合内科学的学科专著,该书由中国中医研究院的专家集体编纂,中国中西医结合研究会会长陈可冀教授任总编审。全书共分九章,系统阐述内科疾病 100 余种,博采国内外最新的西医、中医科研资料。资料精、新、全、准,特别是西医诊断方法、指标及临床选药部分论述详尽,最新中西医结合研究进展部分令人耳目一新,可启迪思路,更新知识。该书实用价值颇高,适合广大西医、中医、中西医结合工作者临床实用和参考。95 万字,16 开精装,定价 67.80 元(含邮费)。欲购者请汇款至:北京通州龙旺庄 47 楼 中国医促会医药专业委员会 贾一江收,邮编:101101。务请写清您的姓名、地址、邮编及所购书名。款到寄书。