

药厂生产的,内含解热镇痛作用的扑热息痛 325mg,解除鼻粘膜充血的盐酸伪麻黄碱 30mg,镇咳的溴酸美沙芬 15mg 和抗组胺的马来酸扑尔敏 2mg,所以能减轻鼻部充血、咳嗽,停止流涕,防止打喷嚏,并能解热镇痛,消除因感冒和上呼吸道感染引起的不适。能有效缓解感冒的咽喉痛、发热、鼻塞、喷嚏、咳嗽等症状。该产品将于 1996 年 11 月获准在我国生产(原由美国强生公司进口)。分别有成人和儿童两种规格。

十四、中西药复方制剂类抗感冒药物
如维 C 银翘片、感冒灵片、感冒清胶囊、重感灵片等,大都以解热镇痛西药扑热息痛和清热解毒中药金银花、连翘、板兰根等为主要成

分组成的复方制剂。

十五、纯中药制剂的中成药类抗感冒药物 如羚羊感冒片、银翘解毒丸、板兰根冲剂、柴胡饮冲剂、清热解毒口服液、抗病毒口服液等。本类药物大都作用缓慢,多作为预防药或感冒初起的治疗。

综上所述,尽管抗感冒药物品种类繁多,每种药物都有其优点和缺点。结合临床症状,根据药物处方,合理选用才是良策,决不可盲目使用,特别是同时使用多种抗感冒药物,以免小病大治,以致小病未除,又添新病。

本文中所述处方中药物剂量均为每片或每粒的含量。

枸杞多糖的免疫调节作用

宋炳生 杨玉龙

(南京军区南京总医院 南京 210002)

摘要 枸杞多糖是从枸杞子中提取的一种生物活性物质,具有促进 T、B、CTL、NK 和 $M\phi$ 等免疫细胞功能,促进 IL-2、IL-3 和 TNF_{β} 等细胞因子产生,增强荷瘤、化疗与辐射损伤小鼠免疫功能及调节神经内分泌免疫调节(NIM)网络的作用。本文综述了近年来枸杞多糖免疫调节作用研究的进展。

关键词 枸杞多糖;免疫调节;抗肿瘤

Immunomodulation effect of lycium barbarum polysaccharide

Song Bingsheng, Yang Yulong

(Nanjing General Hospital of Nanjing Command, PLA Nanjing 210002)

ABSTRACT Lyeium barbarum polysaccharide (LBP) is a biological active substance from lycium barbarum. It has widely immunostimulation effects including promoting the function of T, B, CTL, NK and $M\phi$ immunocytes; promoting the formation of IL-2, IL-3 and TNF_{β} cytokines; enhancing immnological function of tumor-bearing and irradiation damage mice and modulating NIM network, The recent progress in research of immunomodulation effects of LBP was reviewed in this paper.

KEY WORDS lycium barbarum polysaccharide, immunomodulation effect, antitumor

枸杞子是一味传统的滋补中药,广泛用 于抗衰老和抗肿瘤疾病。其主要活性成份为

枸杞多糖(Lycium Barbarum Polysaccharide, LBP)。近年来的研究表明, LBP 具有显著的调节机体免疫功能的作用。本文对此作一概述。

一、LBP 对机体免疫系统的影响

(一) 对淋巴细胞的影响

T 淋巴细胞负责细胞免疫。LBP 具有显著促进小鼠胸腺 T 细胞增殖的作用。小鼠单独给予 50~200mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 可增加³H-TdR 掺入胸腺细胞的数量, 100mg/kg 剂量时作用最强。在低剂量(5~10mg/kg)下, LBP 单用无上述作用, 但如与 10μg/ml 的 ConA 合用则可增强由 ConA 诱导的胸腺淋巴细胞增殖反应^[1]。体外试验也证实 LBP 对 ConA 活化的小鼠胸腺细胞有明显的促进增殖作用。LBP 浓度为 156μg/ml, ConA 浓度为 3 和 5μg/ml 时, ³H-TdR 掺入值(cpm)比 ConA 对照组有明显提高^[2]。LBP 还促进胸腺 T 淋巴细胞向外周血中释放。小鼠给予 5~50mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 观察到外周血中 T 淋巴细胞百分数由 65% 增至 81% 左右(ANAE 染色法)^[1]。LBP 也有增强脾脏 T 淋巴细胞增殖的功能。体外试验单用 LBP 就可观察到这一作用。体内在 ConA 存在下, 小鼠给予 5 和 10mg/kg × 7d(ip) 的 LBP ³H-TdR 掺入值(cpm)由 28410 ± 3110 分别提高到 64870 ± 2571 和 37354 ± 2620^[3]。

LBP 对细菌脂多糖(LPS)诱导的 B 淋巴细胞也有促增殖作用。体外试验, LBP 浓度为 1250μg/ml 时, ³H-TdR 掺入值(cpm)由对照组的 3587 ± 197 提高到 6215 ± 727^[2], 作用呈双向性。高浓度(10⁻²mg/ml)时抑制, 低浓度(10⁻⁴和 10⁻⁵mg/ml)时则有促进作用^[4]。

(二) 对 NK 和 CTL 细胞的影响

NK 细胞是生物体内天然存在的非特异性免疫杀伤细胞。它在宿主的免疫监视功能上起重要作用。LBP 具有增强 NK 细胞功

能的作用。正常小鼠给予 5mg/kg × 3d(ip) 的 LBP, 其脾 NK 细胞的杀伤率由对照组的 12.4% 增至 17.7%。LBP 也增强细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)的杀伤功能。P₈₁₅ 细胞免疫小鼠给予 5mg/kg × 7d(ip) 的 LBP, 结果 CTL 特异杀伤率由 33% 提高到 67%^[3]。LBP 还能对抗环磷酰胺(cy)对小鼠 NK 细胞和 CTL 细胞的免疫抑制作用。正常小鼠用 50mg/kg(sc)Cy 处理后脾 NK 细胞杀伤率由 12.4% 降至 9.5%。若与 10mg/kg × 5d(ip) 的 LBP 合用则提高到 15.3%。P₈₁₅ 细胞免疫小鼠用 50mg/kg(sc)的 Cy 处理后 CTL 活性受到显著抑制, 抑制率达 51%。如与 5mg/kg × 6d(ip) 的 LBP 合用则抑制率降至 19%。

(三) 对巨噬细胞(Mφ)的影响

Mφ 在免疫学应答中是一类十分重要的细胞。它参考了机体非特异性和特异性免疫, 在肿瘤免疫中也有重要作用。LBP 具有增加 Mφ 吞噬作用的功能。近年来研究认为 Mφ 的免疫功能与其表面的 C₃b 和 Fc 受体的数量及活力有关。运用 YC 花环试验和 EA 花环试验, 证实正常小鼠用 10mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 灌胃, YC 花环和 EA 花环形成率分别由 32.5 ± 5.4% 和 41.3 ± 10.5% 增加到 54 ± 11.5% 和 69.8 ± 10.68%, 表明 LBP 能显著增加 Mφ 表面 C₃b 和 Fc 受体的数量与活性^[5]。

(四) 对 IL-2 和 IL-3 的影响

IL-2 和 IL-3 等细胞因子在机体免疫功能中具有重要作用。IL-2 活性降低是机体衰老的重要标志之一。LBP 有促进 IL-2 产生及 IR-2R 表达的作用^[6]。已经发现枸杞提取物对 IL-2 有双向调节作用。当浓度为 10~5mg/ml, 对丝裂原诱导的 T、B 淋巴细胞增殖及 IL-2 的产生有明显的促进作用^[4]。LBP 在低剂量下即可促进脾细胞的转化反应。在 4μg/ml ConA 协同作用下 10μg/ml 浓度的 LBP 可显著增加成年和老龄(16 个

月)小鼠脾细胞 IL-2 的分泌。尤其可使老龄小鼠的 IL-2 活性大大提高,达成年小鼠水平^[7]。LBP 对 IL-3 的分泌也有双向调节作用。低浓度促进 IL-3 的分泌,高浓度则降低 IL-3 水平^[8]。

二、LBP 抗肿瘤作用及其机理

LBP 具有抑制肿瘤生长的作用。其抑瘤作用机理主要是增强宿主免疫防御系统的功能。S₁₈₀ 荷瘤小鼠给予 10、20、50 μg/kg × 7d(ip) 的 LBP 后剂量依赖性地抑制瘤重。抑制率依次为 51.7%、56% 和 73.7%^[9]。抑制瘤重的同时恢复和提高脾细胞数目。高剂量 LBP 明显提高荷瘤鼠脾活化 T 细胞增殖能力。此外, LBP 也促进荷瘤鼠的 NK 细胞活性,提高 TNF_β 的水平。当给予 20 和 50mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 后 S₁₈₀ 荷瘤小鼠脾 NK 细胞和 TNF_β 的水平恢复超过正常水平^[9]。

LBP 也有增强 Cy 抑制 S₁₈₀ 荷瘤小鼠肿瘤生长的作用^[10]。荷瘤鼠给予 25mg/kg × 2d(sc) 的 Cy 抑瘤率为 31%。如同时给予 10mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 则抑瘤率增至 47%。当 Cy 使用无明显抑瘤作用的剂量(sc, 12.5mg/kg) 时则 LBP 协同抗瘤的作用更加明显,抑瘤率由 14% 增至 54%。与此同时,荷瘤小鼠的免疫功能也明显改善。小鼠接种瘤细胞二天后给予 10mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 可使脾 T 淋巴细胞³H-TdR 掺入值(cpm)由 139 ± 62 提高到 5581 ± 783。

小鼠给予 40mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 能的增强经 ConA 处理的 M_φ 抑制瘤靶细胞增殖活性。当 5~40mg/kg × 7d(ip) 的 LBP 与小剂量(250 μg/只)的 M_φ 刺激剂厌氧短棒杆菌菌苗(cp) 合用时有明显的协同效应。浓度为 20mg/kg 时效应最强,对靶细胞 P₈₁₅ 和 P₃₈₈ 细胞增殖的抑制率从 CP 对照组的 28.1% 及 24.0% 提高到 85.5% 和 63.3%^[11]。

肿瘤的放疗及化疗均存在抑制机体免疫

功能的严重副作用。LBP 对辐射损伤小鼠有较好的免疫增强作用。⁶⁰Co 辐照损伤小鼠给予 5mg/kg × 7d(ip) 的 LBP₂ 三十天后,胸腺指数明显恢复,接近正常。脾细胞对 ConA 和 LPS 的增殖反应也较未用药组明显增强,接近正常水平。LBP₂ 也有明显促进辐射损伤小鼠 B 细胞和 T 细胞功能恢复的作用^[12]。

三、LBP 对神经-内分泌免疫调节(Neuroendocrine Immunomodulation, NIM) 网络的影响

近年来 NIM 网络学说渗入到了中药免疫药理学研究中,中药免疫调节剂在体内所发挥的免疫作用是直接作用于免疫系统和影响 NIM 网络的综合结果^[13,14]。下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPAA) 和交感神经激活是应激造成免疫抑制最重要的两条途径。已经发现 LBP 与神经内分泌激动机制相联系。LBP 在常用剂量(5~10mg/kg) 范围内通过下丘脑去甲肾上腺素(NA) 的调节作用,通过外周免疫器官神经信息使脾 NA 含量下降至正常值的 40~50%,同时通过下丘脑调动血浆皮质酮(cs) 参加免疫应答。

四、结束语

LBP 是植物多糖家族中的一个重要成员,是一个有效的免疫增强剂。它不仅能促进 T、B、CTL、NK、M_φ 等免疫细胞的功能,还能促进 IL-2、IL-3、TNF_β 等细胞因子的产生和 IL-2R 表达,并有调节 NIM 网络的作用。

LBP 能增强荷瘤小鼠、化疗和辐射损伤小鼠的免疫功能。LBP 单用抑瘤作用;与化疗和小剂量 Cy 合用可增强抗瘤效果。

与外源性细胞因子 IL-2、TNF 等不同, LBP 等生药活性多糖是通过改善机体因荷瘤及化疗、放疗所致免疫功能低下,促进免疫细胞活化,释放内源性细胞因子及调节 NIM 网络产生杀伤或抑制肿瘤细胞的作用,因而用量小,副作用小,无毒或低毒,病人易接受,

在肿瘤的生物学治疗方面具有良好而广阔的前景。

参考文献

- [1]耿长山,丁雁,王葛英等.枸杞子粗提物对小鼠T淋巴细胞免疫增强作用.军事医学研究院院刊,1987;11(6):476
- [2]马学清,周勇,严宣佐等.中药多糖的免疫增强作用.中国实验临床免疫学杂志,1996;8(2):40
- [3]Wang BK, Xing ST, Zhou JH et al. Effect of lycium barbarum polysaccharides on the immune responses of T, CTL and NK cells in normal and cyclophosphamide-treated mice. 中国药理学与毒理学杂志,1990;4(1):39
- [4]钱玉昆, Cheng HT, Richardson A. 中药(苦参及枸杞子)对免疫细胞和细胞因子的实验调节. 中华微生物学和免疫学杂志,1988;8(5):312
- [5]黎雪如,吴慰萱,周娅等.枸杞多糖对小鼠腹腔巨噬细胞C₃b和Fc受体的影响.中国实验临床免疫学杂志,1990;2(5):29
- [6]余上才,章育正,赵慧娟等.枸杞子和白朮免疫调节作用的实验研究.上海免疫学杂志,1994;14(1):12
- [7]Geng, cs, Xing, ST, Zhou JH et al. Enhancing effect of Lycium barbarum polysaccharides on the interleukin-2 activity in mice. 中国药理学与毒理学杂志,1989;3(3):175
- [8]曹广文.生药活性多糖对淋巴细胞/细胞素的调节与抗肿瘤作用.免疫学杂志,1992;8(4):273
- [9]刘杰麟,章灵华,钱玉昆.枸杞多糖对S₁₈₀荷瘤小鼠的免疫抑瘤作用.中国免疫学杂志,1996;12(2):115
- [10]王柏昆,邢善田,周金贵等.枸杞多糖对S₁₈₀荷瘤小鼠细胞免疫功能的影响及其抑瘤作用.中国药理学与毒理学杂志,1988;2(2):127
- [11]Zhang YX, Xing ST, Zhou JH. Effects of Lycium barbarum polysaccharides and their combination with corynebacterium parvum on the tumorigenic activity of peritoneal macrophages in mice. 中国药理学与毒理学杂志,1989;3(3):169
- [12]王玲,李俊,李欣等.枸杞多糖2对辐射损伤小鼠免疫功能恢复的影响.上海免疫学杂志,1995;15(4):204
- [13]杨贵贞,对中药免疫药理学研究的思考.中国免疫学杂志,1996;12(2):3
- [14]王玲,杜守英.枸杞多糖的免疫调节研究进展.上海免疫学杂志,1995;15(2):118

LAK 细胞与 IL-2 的临床应用

时华富 徐书显

(北京军区医学研究所 石家庄市 050081)

1982年 Grimm 等将白细胞介素-2(IL-2)激活的能够杀伤对自然杀伤细胞(NK)有抵抗性的肿瘤细胞的杀伤细胞称作淋巴因子激活杀伤细胞,简称LAK细胞(LAK)。

LAK细胞是具有相似细胞毒活性的细胞群体,其前体可能源于T淋巴细胞和NK细胞,其表面标志呈多样性^[1]。LAK的最大特点是无需抗原致敏即具有杀伤活性,且是非特异,非主要组织相容性复合体(MHC)限制性的,因此LAK具有广泛杀伤肿瘤细胞的能力,对正常细胞无毒性。LAK细胞的发现和白细胞介素-2的批量生产为肿瘤的生物学治疗提供了新的可能性。

一、LAK细胞的制备

目前人体LAK细胞多从PBL制备,骨

髓细胞,淋巴结细胞,扁桃体淋巴细胞,脾的淋巴细胞可以培养成具有LAK活性的细胞。

(一)临床上一般采用的方法 给患者持续静注IL-2,5d后收集PBL,此时PBL增多,采用血液自动分离仪分离淋巴细胞,以 $1.5 \times 10^6/\text{ml}$ 的浓度在体外培养(培养液为RPMI-1640,抗菌素,2% AB血清,IL-2/1000 μ/ml)在37℃ 5% CO₂条件下培养3~5d,即可获得LAK细胞,将LAK细胞用无Ca⁺⁺、Mg⁺⁺的Hanks液冲洗2次,然后用含5%正常人血清蛋白的生理盐水200ml悬浮,再加上5000 μ 的IL-2。用110目的不锈钢网过滤备用。

(二)异体血LAK 收集同种异体血型