

疏利气机,而达止痛目的。

本品在临床验证中,见有轻度口干反应,这是因为天仙子中所含莨菪碱有抑制腺体分泌作用所致。服用后偶呈面色潮红,验证中还曾见1例出现视觉模糊,1小时后自

行消失,这亦是由于天仙子中所含莨菪碱有改善微循环及扩瞳作用的结果,由于莨菪碱有升高眼压作用,因而对青光眼患者应忌用。

合成免疫调节剂的研究进展

第二军医大学药理学系中西药研究室

徐炳祥

过去讨论免疫问题仅考虑其预防传染病方面的作用。近十多年来认识到免疫功能不仅能防止异物的感染,而且有免疫监护作用,可防止机体内的突变细胞及肿瘤的生成,并能识别移植的外来组织,对自体有平衡稳定的作用。20年来免疫药物的研究达到了新的高潮。人们在细菌及其产物中筛选寻找有效的细菌制剂并进行活性成分的分离、纯化及结构改造;其次,随着免疫调节机制的深入研究,对胸腺素、转移因子及免疫球蛋白等的免疫调节作用加强了认识,为过渡临床使用提供了理论基础。自1970年发现左旋咪唑恢复免疫功能的作用后又合成了一批新的化合物,如异丙肌苷、羟胺苯丁酰氨基酸及羟胺氮丙啶等,它们逐渐取代了第一代天然大分子免疫调节剂。再者从多种担子菌类中提取的多糖如香菇多糖及裂柄多糖等以及从中药分离的人参皂甙、黄芪多糖等均有明显的调节作用。

对于免疫调节剂的分类最简单的办法似乎只能是把它们归为两类,一类是生物衍生物,另一类是合成化合物。本文仅重点选择具有一定治疗价值的合成药的新近发展加以叙述。

(一) 多肽

近年人们对具有生物活性的小分子量肽段调节免疫反应感兴趣。有胞壁酰二肽、羟

胺苯丁酰氨基酸、胸腺肽、环孢菌素A和吞噬刺激肽。

1. 胞壁酰二肽⁽¹⁾(Muramyl dipeptides):是低分子量的合成佐剂,能刺激CMI反应、抗体产生以及具有非特异性的抗感染作用。最近对其糖部分的重要性进行探究,仅有MDP的D-甘露糖胺和D-半乳糖胺类似物像MDP那样能引起豚鼠对偶氮苯砷盐-N-乙酰酪氨酸的DH反应⁽²⁾。

2. 羟胺苯丁酰氨基酸(Bestatin)是氨基酸酶抑制剂,能提高NKc活性和中性粒细胞游走和吞噬作用,并在体外可减少Ig分泌。对SRBC可增强迟发型过敏反应(DTH)。口服本品可抗某些人体瘤。与本品有关的Amastatin、Forphenicine和Esterastin都有免疫调节活性。

3. 吞噬刺激肽(Tuftsin),其(Thr-Lys-Pro-Arg)类似于IgG的完整组成部分,是在酶解后游离出具有生理活性的肽段。该肽有刺激吞噬、趋化性、巨噬细胞的抗菌活性和NKc活性。

4. 胸腺肽(Thymic peptide):许多胸腺肽的结构已确定,N-去乙酰基胸腺素 α 、可通过DNA重组技术产生。本品可延缓种族特有的自身抗体的形成、增强NKc活性、GVH反应以及激活Th、Ts和K细胞活性和分化。胸腺肽已成功地用于治疗原发性免疫

肿瘤和自身免疫病。

5. 环孢菌素A (Cyclosporin) (3): 是一种由真菌产生的环状肽类抗生素, 体内外试验均有较强的选择性抑制免疫作用。在实验性器官移植中能显著地延长移植物存活时间, 临床用于肾、肝、骨髓、胰腺、心肺等移植也初步取得较好效果。本品对造血系统无毒性, 口服有效, 在肠道并不受破坏, 副作用较小, 因而是一种较有前途并能广泛应用于临床器官移植的免疫抑制剂。

(二) 神经内分泌剂

中枢和自主神经系统在免疫反应中的作用越来越受到重视。胆碱、肾上腺素、多巴胺和阿片受体均存在于淋巴细胞, 在T和B细胞无β-受体的数量差异。β-受体阻滞剂已表明可抑制淋巴细胞的罩盖和转化, 突触儿茶酚胺的排除与空斑形成细胞(PFC)数降低有关, 以吗啡处理T细胞, 同样可引起PFC的减少。

H₂受体拮抗剂: H₂受体拮抗剂西米替丁在Lewis肺癌小鼠研究本品对免疫抑制细胞功能、肺癌的转移以及对宿主生存的影响, 结果发现本品能明显抑制免疫抑制细胞的功能。临床上本品可诱发细菌感染和关节炎, 但它确能缓解类风湿关节炎和粘膜或皮肤的念珠菌病。

(三) 抗菌药物

几个不同类型的抗菌药物对CMI和HI有调节作用, 例如两性霉素B增强吞噬和巨噬细胞的杀菌活性, 并增加对胸腺细胞和Ts细胞的选择毒性, 同样它可抑制PHA诱导的淋巴细胞母细胞化, 头孢菌素也抑制PHA所致母细胞化作用。利福平抑制PHA诱导的人淋巴细胞母细胞化, 淋巴因子MIF的分泌和豚鼠对DNCB的DTH反应, 它还延长兔子植皮的存活时间。若干四环素类药物包括强力霉素抑制PHA所致的母细胞化作用, 并抑制小鼠对羊红细胞(SRBC)的DH反

应, 白细胞游走和吞噬功能也为四环素类药物所减弱。

(四) 性激素

炔雌烯醇是前列腺素类药物, 无论在正常人或是肿瘤病人都可增强PHA诱导的母细胞化、混合淋巴细胞培养、皮肤试验和T细胞花结形成, 也可降低人单核细胞的吞噬功能。

(五) 维生素类

1. 维生素A: 维生素A有抗肿瘤作用, 已用于治疗皮肤病, 它还可促进淋巴细胞增殖、抑制巨噬细胞上的FC受体的表达并增强抗体产生。

2. 维生素C: 用体外法在5~10微克/孔浓度时可直接观察到维生素C有促进淋巴细胞转化作用。5例受试者服用本品后4~11天显著增加了淋巴细胞转化率。

(六) 杂环类

1. 咪唑类(4): 左旋咪唑是免疫促进剂的先驱, 它能增强正常人体及动物的细胞免疫功能, 作用于吞噬细胞、增加和激活T细胞。左旋咪唑的最大价值是对由于免疫缺损及免疫抑制而引起感染的病人、对于用预防性抗原作特异性免疫的病人、对有T细胞缺陷的病人和自家免疫病人以及对肿瘤病人均有促进免疫的作用。此外, 由于左旋咪唑对肿瘤细胞和淋巴细胞的增殖可能有刺激作用, 应注意发生第二个肿瘤。左旋咪唑微生物WY-1386、WY-18251、WY-40453和优青糖苷也都有免疫促进作用。优青糖苷(Bredinin)是日本从优青霉菌培养液中分离出来的, 现已能人工合成。本品有细胞免疫和体液免疫抑制作用, 对NK细胞有杀伤作用, 毒性低。

以硒代替硫的硒-左旋咪唑在一小鼠皮肤移植模型上产生比左旋咪唑较弱的免疫促进作用, 但在一个涉及Y-一位点差异的体系中, 硒-左旋咪唑促进排斥, 而左旋咪唑则抑

制排斥。

2、嘌呤类：异丙肌苷 (Isoprinosine, 简称Iso) ⁽⁵⁾ 是一种抗病毒药物。它能调节T细胞增殖、T细胞分泌, 细胞毒、Ts、Th以及巨噬细胞的功能。它可减轻病毒引起的临床症状, 同时逆转病毒所致的免疫抑制, 与化疗药物合并治疗肿瘤以及类风湿关节炎类均有临床价值。

NPT15832 ⁽⁶⁾: 是肌苷类的含氮杂环化合物, 实验证明能调节淋巴细胞和巨噬细胞的功能, 是比异丙肌苷更有效的T细胞诱导剂。它在体外能增加入外周血淋巴细胞中活性花结比例, 但不影响总花结。在实验动物中能增强小鼠脾细胞对PHA和LPS的反应。还具有胸腺素样作用。本品毒性很低, 小鼠口服LD₅₀ 75000毫克/公斤。

氮丙啶类 ⁽⁷⁾: BMO6002 (4-亚胺基-1, 3-二氮杂双环(3, 1, 0)己烷酮-2) 是最近研究成功的第一个氮丙啶类化合物, 可抑制大小鼠若干肿瘤生长, 增强小鼠对白念菌慢性感染的抵抗力, 与低于治疗量的磺胺嘧啶合用可增加小鼠对葡萄球菌感染的抵抗力。临床初试提示可以刺激肿瘤患者的迟发过敏反应以及淋巴母细胞转化反应, 但约有20%病人有恶心和呕吐, 毒性较大。

BM12531 (2-[2-氰氮丙啶基(1)]-2-[2-甲氨基氮丙啶基(1)]丙烷): 是当前各国学者颇感兴趣研究较集中的免疫药物之一。国内已有人合成, 本品对免疫功能的影响是多方面的, 包括刺激迟发型过敏反应、以及抗体形成等, 另外还有对抗环磷酰胺毒性、抗放射和抗微生物感染的作用。人体初步研究表明本品可改善肿瘤化疗和放疗等引起的免疫功能低下。

Ciamexone (2-氰基-1-[(2-甲氧基-6-甲基吡啶基-3)甲基]-氮丙啶): 本品为BM12531的衍生物。实验

表明Ciamexone对移植位点宿主反应即使用0.5毫克/公斤的剂量也有明显抑制作用。本品比免疫抑制药环孢菌素A更为有效。在动物或人体均有较好的耐受性。II期临床试用证明本品有极大的安全性。本品是一种选择性很强的免疫抑制药, 可用于自身免疫综合症的治疗。

噻喃吡酮类 ⁽⁸⁾: 是一类新型有效的免疫抑制药, 其作用特点是, ①对体液免疫有一定的选择性, ②无骨髓抑制作用和变性等副作用, ③免疫活性并非是促肾上腺皮质所致。其中化合物2-(4-氯苯)苯噻喃[4,3-C]吡啶-3-酮的免疫活性大于环磷酰胺和硫唑嘌呤。它也抑制羊红细胞、白蛋白、聚乙烯吡咯酮以及大肠杆菌脂多糖等抗原对小鼠的免疫反应, 且可延长小鼠皮肤移植的存活期。

LF1695 (5-氨基-2-(4-甲基-1-哌啶基)苯基(4-氯苯基)甲酮: 为新的免疫调节剂, 提高有丝分裂诱导的淋巴细胞增殖, 增强ConA诱导的抑制组织活性, 明显提高人骨髓前胸腺细胞百分数和OKT₃, T₄⁺T₈⁺细胞。

LS2616 ⁽⁹⁾ (喹啉-3-甲酰胺): 本品能有效的刺激NK活性, 增强T-细胞有丝分裂反应, 以及增强迟发型过敏反应和抗肿瘤等。

HWA-486 [N-(4-三氟甲基)-5-甲基异噻唑-4-甲酰胺]: 能阻止Lewis鼠佐药关节炎病的发生, 反映其性质相似于免疫剂和典型的抗炎剂。抑制由Con-A、PHA和LPS引起的佐药关节炎的淋巴细胞刺激, 用HWA-486治疗动物有丝分裂可恢复到正常值。

ZY15039 (3-棕榈酰儿茶素): 能增加鼠腹腔巨噬细胞数, 并能产生伪足伸长 (Pseudopodic extension)、巨噬细胞空泡和它们的扩散容量 (Capacities of

剂量5mg) ZY15039: 20毫克/公斤I.P.处
理明显增加对抗细菌感染力。

育己 (七) 双类

照Ⅱ CL259763 (N—(4—氟苯基) 磺
酰基) 苯基乙酰胺): 本品能活化巨噬细胞
和溶解T细胞。与对照组相比, CL259763
能明显抑制靶细胞增殖, 其最适剂量为
200~600毫克/公斤。

育己 (八) 胍类

UDMH(1,1—二甲基胍): 实验表明本
品能增强某些免疫功能, 包括混合淋巴细胞
反应等。另外UDMH能抑制巨噬细胞功能。

(九) 金属⁽⁸⁾

微量元素和金属复合物在免疫活性, 抗
炎和癌症化疗中的作用, 已引起了人们极大
的兴趣。锌的缺乏抑制免疫功能, 并与某些缺
乏综合症、恶病质和传染性疾病有关。巯基
化合物为D—青霉胺抑制Th细胞的作用似
需铜离子。金化合物在体内外具有免疫调节
活性。几种铂氨化合物, 包括氯氨铂具有刺
激和抑制免疫功能双重作用。Ge—132 (三
氧二羧乙基锗) 是一个具有抗关节炎和抗肿
瘤活性的有机锗化合物, 可诱导人体干扰素
并增强NK活性。锂消除Ts细胞活性并刺激
Th细胞。

注: (1) MDP为胞壁酰二肽; (2) CMI为
细胞介导免疫或细胞免疫, HI为体液免疫; (3)
GVH为移植宿主反应; (4) PFC为空斑形
成细胞; (5) MIF为游走抑制因子; (6)
LPS为细菌脂多糖。

主要参考文献

- [1] Kohashi O, Int, J Immunopharmacol, 2133, 212~215, 1980
- [2] Lewis A J, "Annu Rep Med Chem" V17, P.191 2d, 1982
- [3] Borel J E Trensplent Frocc, 12(2), 233 1980
- [4] Renaux G, Pharmacol and Therap, pt A, 2(2), 397, 1978
- [5] Bouffaut P, Int J Immunopharmacol (3), 193, 1980
- [6] Fances RB, Int Immunopharmacol 2(3), 197, 1980
- [7] Rihter J, Die phermazie, (11), 723, 1981
- [8] Lombardino JG等, J med chem 24(7), 830, 1981
- [9] Terije Kalland, Int Immunopharmacol 17(3), 390, 1985
- [10] Lewis AJ, "Annu Rep med Chem" V17, p.191, 1982

杀死非生长性细菌的抗生素

E. Tuomanen (美国, 纽约洛克菲勒大学)

在现今化学治疗时代, 曾设计了庞大数
量的抗生素来使其尽量增大它的杀菌活力和
溶菌活力, 但到目前为止, 这些新的而较好
的抗生素还不能杀死那些难以捉摸的非生
长性细菌。自本世纪四十年代以来, 已知应
用种类繁多的抗生素都不能杀死非生长性
细菌。这种特性称为表型耐药性, 适用于所有

种类的细菌, 实际, 它已成为选择营养缺
陷性突变体的青霉素富集技术的基础。因此
表型耐药药可以视为抗生素杀菌作用的普
遍障碍。

表型耐药性

两种重要的观察资料提出了表型耐药性
对化疗的意义。第一种观察资料表明, 无论