

• 综述 •

真菌多糖抗肿瘤研究的概况

福州市第一医院肿瘤科 潘明继

近年来,随着药用真菌研究的不断深入和发展,国内外从真菌中提取的多糖有抗肿瘤作用的报告日益增多。动物实验及临床实践,证明真菌多糖对移植的动物肿瘤有较强的抑制作用,能增强机体的免疫功能,减轻放、化疗的毒性反应,并增强其疗效,而无毒性等优点,是一种较好的具有“扶正培本”功能的抗肿瘤药物。今仅就药用真菌、担子菌类中的云芝、茯苓、猪苓、香菇、银耳等国内外研究的概况作简略的介绍。

一、云芝多糖的抗肿瘤研究

1959 年日本吴羽化学工业公司从野生云芝(*Coriolus Versicolor*, (Fr.) Quel) 的菌丝体中提取的蛋白多糖体,有较好的抗癌活性。日本塚越茂等报道^①,云芝多糖含 20~30% 蛋白质,由 19 种氨基酸组成,对 S_{180} 肉瘤、艾氏腹水癌、吉田肉瘤、腹水型肝癌、AH-13 等实验性肿瘤有明显抑瘤作用,有的肿瘤可完全消退,并能增强宿主的免疫功能。临床治疗消化道癌、肺癌、宫颈癌有较好效果,并能增强放、化疗的疗效。1976 年云芝多糖(PSK)即以商品名(Krestine)出售,每年销售额达 500 亿日元,成为 1978 年日本全国不同地区 104 所医院医药处方中的第一位^②。据阎玉森等报道,1980 年初我国从南京老山地区采集的云芝菌种,经分离和人工固体培养,再提取多糖,其成分、理化性质与日本的(PSK)一致。动物实验予腹腔给药,其抑瘤率达 70% 以上,对荷瘤小鼠生长延长率达 77%,肿瘤形成抑制率达 80%,能使小鼠的胸腺和脾脏重量增加,激活巨噬细胞对肿瘤细胞的杀伤力。1984 年江苏陆培新报道^③,云芝糖浆用于甲胎蛋白(AFP)低浓度持续阳性(低持阳)115 例,连服 1~6 个月,其转阴率为 86.96%,比对照组佳,肝癌发生率云芝组 0.87%,对照组 11.11% ($P < 0.01$)。王墨荣以南京老山制药厂的“402”糖浆(云芝 40%、香菇 40%、茯苓 20%)治疗 8 例原发性肝癌,半年生存率 62.5%,一年生存率 50%;治疗 AFP 低持阳患者,云芝组优于对照组。云芝多糖的临床应用正在继续深入研究之中。

二、茯苓多糖的抗肿瘤研究

茯苓(*Poria cocos* (Schw.) Wolf),作为药用已一千多年历史,十多年来,国内外进行了较多的研

究。1970 年 Goro Chihara^④,把原无抗肿瘤作用的茯苓聚糖(Pachyman)用化学方法改造成有抗肿瘤作用的茯苓多糖,对瑞士小鼠肉瘤 S_{180} 抑制率达 88~96%。1971 年 Hamuro 等^⑤,用液固相振荡半合成工艺制成羧甲基茯苓多糖,对 ICR/JCL 小鼠 S_{180} 肉瘤抑制率达 96%。1979 年福建三明真菌研究所陈春霞^⑥采用液相不振荡半合成新工艺,制成了新型羧甲基茯苓多糖,除了具备 Hamuro 所制的性状、功能和抑瘤作用外,经东北师范大学赵大明实验,对 U_{14} 抑制率达 75.5~92.7%。北京医学院柴宝玲以本药与艾氏腹水癌细胞温育(体外试验),对癌细胞的杀死率为 54.7~61.7%,腹腔给药实验,小鼠生命延长 23.5%,且减少腹水癌细胞数和腹水形成,能提高带 Lewis 肺癌的 C_{57} 小鼠和肉瘤 180 的瑞士小鼠腹腔巨噬细胞的功能,拮抗免疫抑制剂对巨噬细胞功能的影响,能预防 ^{60}Co γ 射线对动物末梢血象的影响,增加脾及胸腺重量。据福建医学情报所叶聚荣实验,对狗及其他动物无毒性。羧甲基茯苓多糖只能对某种纯系小鼠及迟缓型瘤谱有抑瘤作用;对另一些品系小鼠,快速型瘤谱(因作用时间较短)无抑瘤作用。对去胸腺小鼠的肿瘤也无抑制作用,说明本药的抑瘤机理是通过免疫系统。

羧甲基茯苓多糖在我院临床应用已三年多,我们前后治疗 70 例不同类型的恶性肿瘤,有单独使用也有配合放、化疗及手术等治疗。证明本药能增强体质,提高机体的细胞免疫功能,增进食欲,增加体重,改善症状,能减轻和预防放化疗的毒副反应,保护骨髓,改善肝肾功能,增强鼻咽癌放疗的疗效。曾治一例晚期肝硬化,临床拟诊原发性肝癌,有腹水、黄疸、肝功能损害,B 型超声波提示右肝有 $8 \times 12\text{cm}$ 的占位性病变,同位素扫描所见与 B 超相似,AFP $> 1000\mu\text{g}$ 的患者恢复健康。另治一例胸腺恶性肿瘤,手术后肺广泛转移,用药后病情稳定,无痛苦地带瘤生存一年,今仍继续治疗中。对肝硬化、慢性迁延性肝炎有较好的疗效,90% 患者的肝功能得到改善,对急性黄疸型肝炎近期治愈率在 30% 以上,能提高血清补体 C_3 及 IgA 的含量,降低 IgG 及 IgM 的含量。

三、猪苓多糖的抗肿瘤研究

猪苓(*Polyporus umbellatus* (Pers.) Fr.) 系寄生

于椴树、桦树、枫树等植物根部的菌核,是常用的中药,原治水肿泄泻及泌尿系统感染。1970年中医研究院中药所章荣烈等⁽⁶⁾从猪苓提取得到多糖,其化学成份为 $\beta-1 \rightarrow 3$, $\beta-1 \rightarrow 4$, $\beta-1 \rightarrow 6$ 葡萄糖甙键缩合而成的葡聚糖,不含蛋白质、氨基酸、鞣质及水溶性生物碱。本品对小鼠 S_{180} 肉瘤,体积抑制率达50~70%,瘤重抑制率30%,抑瘤效应都于第3周开始。凡经猪苓多糖治疗后肿瘤消退的动物,于一个月及半年后再接种瘤细胞,观察一个月后,未见肿瘤形成,而对照组100%长出肿瘤。又据该所微生物室及生物室实验表明,本药能使带瘤动物单核巨噬细胞系统吞噬活性低者升高,高者可使之降低并维持正常水平,且能提高巨噬细胞的吞噬活力,促进抗体的形成,提高带瘤小鼠脾细胞对瘤细胞的杀伤力。能增强淋巴细胞对肿瘤的特异性免疫作用,对小鼠多能干细胞有保护和促进增殖倾向,能抑制肉瘤 S_{180} 及腹水瘤细胞DNA合成,提高cAMP的含量。中国医学科学院肿瘤研究所实验发现本药有抗放射、对化疗有增效和减毒作用,其机理可能是通过调节垂体、肾上腺系统功能而获得。本品无致癌、致畸及使细胞突变的毒性反应。

1976年6月以后,经北京、哈尔滨、广西等20多个单位以猪苓多糖为主配合放、化疗,共治疗原发性中晚期肺癌224例,急性白血病38例,原发性肝癌28例,鼻咽癌10例,慢性肝炎170例,对照验证发现,猪苓多糖可提高癌症及肝炎患者的机体免疫力,减轻放化疗副反应,改善临床症状,增进食欲,增加体重或保持原状,减少出血和感染,使肺及肝癌患者平均生存期延长2~3个月,并保持较好的生存质量。

四、香菇多糖的抗肿瘤研究

香菇[*Leninus edodes*(Berk) Sing]是食用真菌菇类中的佳品,我国民间有治癌的验例。笔者1967年曾以本品治疗一例晚期胃癌,剖腹探查病灶未能切除存活三年半。1970年日本千原等⁽¹⁾人从香菇中提取到6种多糖体,其中一种Lc-11抑瘤作用最强,对ICR/JCL及瑞士系SWM/MS等小白鼠 S_{180} 肉瘤抑制率为100%,而对C₃H/HC小白鼠抑制率只有34~36%。合并应用甲状腺素或氢化可的松,会降低香菇多糖的抑瘤率。日本竹原等⁽²⁾从香菇菌伞部分离出球状和丝状两种病毒及球形病毒RNA,把三种病毒制成溶液,分别对小鼠艾氏腹水瘤实验,三年中共做20批,接种后观察50天,凡没有注射香菇病毒的对照组都于15~25天内死于癌症,而注射三种不同的香菇病毒者,分别存活10%、40%、50%,以球形病毒RNA存活率最高。同时在注射香菇病毒小鼠脏器的提取物中,

发现了干扰素。推理香菇的抗肿瘤作用除多糖外与产生干扰素有关。香菇多糖对去胸腺小鼠的移植性肿瘤无抑制作用,说明其作用机理是通过T淋巴细胞活化。据日本椎尾等人实验,香菇多糖能降解癌症毒素对免疫系统的影响,减轻或预防化疗药物对免疫淋巴细胞的抑制。以福州军区总医院为主的全国部分地区大协作,从香菇碎片提取多糖,由基础到临床经过6年较系统的研究,发现本药能提高正常人的细胞免疫功能,使慢性粒细胞白血病、胃癌、鼻咽癌、慢性支气管炎等病人的E玫瑰花形成率增加。经过福建临床组治疗81例白血病,发现应用本药能使原来T淋巴细胞反应下降、数量减少者升高或恢复正常。与对照组比较,有明显的差异。江苏中医研究所及淮阴地区人民医院等单位以本药治疗42例恶性肿瘤,所有病例均有不同程度的症状改善,食欲转佳和体重增加、精神好转等效果,治后免疫指标上升,个别食管癌病例可显示短期客观疗效。

五、银耳多糖的研究

银耳(*Tremella fuciformis* Berk)又称白木耳,是我国珍贵特产和高级滋补品,能滋阴、润肺、养胃、生津,其成份含有蛋白质、碳水化合物、脂肪、无机盐、维生素和水分,在蛋白质中分离到17种氨基酸。1972年日本Ukai等⁽³⁾从中国及日本银耳水提物分离出酸性异多糖。1978年又从碱性水提物分离出中性异多糖,主要由木糖、甘露糖和葡萄糖醛酸等组成,含A、B、C三种有效成分,其抑瘤作用在45~91.7%之间,以日本产银耳多糖C抑瘤率最优。

我国福建三明真菌研究所徐碧如、吴梧桐(1980),洪震(1981)从闽产银耳提取多糖,除含有上述成份外,还有岩藻糖和己糖醛酸。东北师范大学赵大明以闽产银耳多糖给LACA小鼠 S_{180} 肉瘤作抑瘤试验,抑制率为35.4%。杭秉茜(1980)报告,本药能提高小鼠腹腔巨噬细胞的吞噬功能,说明银耳多糖的抗肿瘤机理是通过免疫系统起作用的。据徐承熊、赵堂富(1978)及林志彬(1981)的实验报告⁽⁴⁾,银耳多糖能减轻⁶⁰钴 γ 射线及环磷酰胺对小鼠和狗的放、化疗反应,促进受损造血系统的恢复,减少放射死亡率。

笔者多年来以银耳熬冰糖作为辅助剂,治疗阴虚的癌症或接受放射治疗的病人,每天9g,连服2~3个月,取得较好效果。病人服药后,确能起滋补、强壮、生津、养阴、润燥的作用,口干改善,大便通畅,睡眠增加,精神好转,体力增强,咳嗽或声哑亦可缓解,放疗及化疗副反应减轻。特别是对鼻咽癌放疗热性反应,肝癌、肺癌、白血病、骨恶性肿瘤等中

晚期癌症，出现肝肾阴虚证候，应用之后，效果颇佳。

上述简介 5 种真菌多糖，都属“扶正培本”范畴的免疫激活剂，是一种很有前途的癌瘤辅助治疗药，它们还有如下共同的特点。

1. 真菌多糖对动物移植性肿瘤有抑制作用，特别是对某些纯系小鼠迟缓型癌谱，抑制作用较强，对另一些品系小鼠，快速型癌谱抑制率低或无抑制作用，对去胸腺小鼠的移植肿瘤无抑制作用，说明真菌多糖的抑瘤机理主要作用于免疫系统。

2. 真菌多糖的免疫效应，大都是通过细胞免疫，但并非对所有细胞免疫都能同时激活，一般对巨噬细胞有激活作用，而淋巴细胞活性就减弱；当淋巴细胞活跃时，巨噬细胞活性相对降低；同样，当体液免疫反应增强时，则细胞免疫反应减弱，反之亦然。这种相对的免疫关系是机体保持稳定的一种技能。

3. 真菌多糖的临床应用及动物实验，均有较好的抗放射及化疗药物的作用，能增强或不降低放疗的疗效。其机理可能是通过调节垂体与肾上腺系统而获得。

4. 真菌多糖的另一作用机理，如香菇很可能是通过香菇菌伞部的病毒作用于机体细胞，使体细胞产生一种能抑制癌细胞繁殖的干扰素。

5. 真菌多糖对实验动物及人体均无毒性，使用安

全，无副反应。

6. 真菌多糖确能改善癌证患者的临床症状，增进食欲，增加体重或保持不变，能保护骨髓及肝肾功能，虽无直接攻癌的客观效果，但对提高生存质量，延长生存期，效果颇佳，如能与手术、放疗、化疗等治疗手段进行有机结合，将能发挥更大的效果。

参 考 文 献

1. 洪 震 (译). 多糖类と抗肿瘤免疫. 发酵と工业 1981; 36(3):148.
2. 张芝茵. 杂色云芝研究某些影响云芝胞内及胞外多糖产量的因素. 抗生素 1982; 7(3):174.
3. 陆培新, 等. 云芝多糖对 AFP 低持阳的疗效. 肿瘤防治研究 1984; 11(3):163.
4. 陈春霞. 茯苓多糖抗肿瘤作用的探讨. 福建医药杂志 1981; 4:45.
5. Hamuro J, et al. Antitumour Substances. A new water soluble polysaccharide with strong antitumour activity. Nature 1971; 233:468.
6. 章荣烈, 等. 猪苓多糖提取物治疗肿瘤的实验研究. 中华肿瘤杂志 1981; 3(2):106.
7. 赵大明 (译). 每日新闻 1980; 12, 21.
8. Ukai S, et al. Isolations and characterizations of polysaccharides from tremella fuciformis Berk. Chem Pharm Bull 1972; 20:1347.
9. 林志彬, 等. 银耳的药理研究. 中医杂志 1981; 22(3):54.

中药治疗复发性热病性结节性非化脓性脂膜炎 1 例

四川省中医研究所 姚邦垣 四川省绵阳地区第二人民医院 刘汝云

杨某, 女, 28 岁, 工人, 门诊号 21204。因体表长多个结节 3 月余, 于 1981 年 4 月 17 日来诊。患者首先发现小腹处皮下长出小结节, 其后于左大腿和左小腿内侧, 以及左腹股沟处皮下也先后长出小结节。结节生长缓慢, 表面皮肤色泽正常, 有轻微压痛。全身症状除自觉有低热外, 余无特殊不适。经多方治疗无效。于发病 2 个月由绵阳地区第二人民医院取左小腿处结节活检 (病理号 15881), 病理结果: 外观为浅黄色脂肪组织一团, 镜下见脂肪细胞退变坏死后遗留的圆形空腔间是炎性肉芽组织, 并有血管炎, 浸润的炎细胞以组织细胞为主, 也有少数淋巴细胞、嗜中性白细胞和浆细胞, 还有组织细胞吞噬并消化退形性变的脂肪细胞后形成的泡沫细胞, 少许散在的成纤维细胞。病理诊断为结节性脂膜炎第二期病理变化。患者经该院治疗 41 天后无明显疗效, 活检切口不愈合, 乃来我所就诊。检查: 小腹、右腹股沟、左大腿上段和中段内侧皮下各有 1 个约 $1.5 \times 2\text{cm}$ 指节大小的柔软结节,

表面光滑, 与皮肤及周围组织粘连不明显, 局部体表隆起, 皮肤色泽与温度正常, 有轻微压痛。左小腿内侧有一长约 1.5cm 的伤口 (活检切口), 创面色暗, 无分泌物。舌质正常, 苔薄白, 脉平。诊断: 复发性热病性结节性非化脓性脂膜炎。中医辨证: 肝血郁滞经脉, 营气疏泄失权, 郁久则化热伤津, 痰核内结, 证属肝郁夹痰, 经络气滞, 气血遏阻之候。

治疗: (1) 消核浸膏片 (四川省中药厂产品, 内含玄参、海藻、半枝莲、丹参、漏芦、浙贝母、昆布、牡蛎、夏枯草、郁金、白芥子、金果榄、甘草、白花蛇舌草) 100 片 $\times$ 6 瓶, 每服 5 片, 口服 3 次; (2) 当归 150g、赤芍 150g、川芎 150g、乳香 90g、没药 90g, 上药制成蜜丸, 每丸重 5g, 每服 2 丸, 口服 3 次。

患者服上药后, 低热消退, 结节缩小。4 个月后复诊时, 结节均已消失, 活检切口愈合。继服消核浸膏片 2 瓶, 丸药一付, 以巩固疗效。初诊后 11 个月和 2 年 5 个月时进行随访, 均未复发。