

• 综述 •

抗肿瘤补益中药对免疫功能影响的研究近况

北京中医学院气功所 赵 瑾

近年来大量的研究证明, 大多有抗癌作用的补益中药是通过增强免疫细胞和免疫因子的活性, 调节机体内部平衡而发挥抑瘤作用的。现将近年来用于治疗肿瘤的补益中药对免疫功能影响的实验研究情况概述如下。

一、对巨噬细胞的影响

巨噬细胞($M\phi$)不仅介导、调节针对肿瘤的特异性免疫应答反应, 非特异性地吞噬清除肿瘤细胞, 而且还能杀伤那些对宿主防御系统及放、化疗有耐受性的肿瘤细胞。不少有抗癌作用的补益中药均通过活化 $M\phi$ 而发挥抗肿瘤作用。邵伟的实验证实, 口服云芝多糖能明显地提高 EAC 荷瘤小鼠腹腔 $M\phi$ 的吞噬率和吞噬指数; 用加有微量云芝多糖的豚鼠腹腔 $M\phi$ 与 EAC 瘤细胞混合接种于小鼠皮下, 抑瘤率达 96.33%, 较单纯上两种细胞混合接种的抑瘤率 78.3% 明显提高; 如用硅酸粉尘封阻 $M\phi$ 活性, 则抑瘤率明显下降⁽¹⁾, 说明云芝多糖的体内抑瘤效果与其增强 $M\phi$ 活性有关。崔文贵等的实验表明, 虫草制剂 Q 和人工虫草菌制剂 Q_1 能明显加快血中胶体炭粒的廓清速度, 提高小鼠腹腔、肝及脾脏 $M\phi$ 的吞噬率和吞噬指数⁽²⁾。虫草及其人工菌丝提取物尚可增强 $M\phi$ 内酸性磷酸酶的活性⁽³⁾。此外, 虫草 Gn80-2 菌丝水煎液、虫草多糖以及中国拟青霉(虫草无性世代)亦均有增强 $M\phi$ 功能的作用⁽⁴⁾。日本志村圭志郎给小鼠腹腔内注射人参汤、补中益气汤和十全大补汤的提取物制剂(100mg/kg)后, 取腹腔 $M\phi$ 进行荧光抗体法观察, 发现 $M\phi$ 上有 C_3 断裂产物 C_3b 的结合, 而且其吞噬乳胶微粒的能力较对照组提高 4 倍⁽⁵⁾。宁夏枸杞果、叶、柄和党参制剂均能使小鼠腹腔 $M\phi$ 数量显著增加, 体积增大, 伪足增多, 细胞内酶活性增强⁽⁶⁾。给荷瘤小鼠静脉内注射香菇多糖后, 取其腹腔 $M\phi$ 与 P_{815} 、 L_{5178} Y 瘤细胞混合接种于小鼠体内, 结果抑瘤率显著提高, 香菇多糖对 MM_{18} 乳腺癌— C_3H/He 株所产生的同系瘤株的破坏作用被认为是属于抗体依赖性 $M\phi$ 毒(ADMC)作用⁽⁷⁾。多种人参提取物、银耳芽胞多糖、银耳芽胞发酵液、中华猕猴桃多糖、黄芪多糖、刺五加茎浸膏、薄盖灵芝液及鹿角胶等均能不同程度地促进单核— $M\phi$ 系统的功能^(8~14)。

二、对天然杀伤细胞的影响

近年来寻求天然杀伤(NK)细胞诱导物的工作已

引起重视。张菊明等按两种剂量(每日 31.0mg/kg 和 3.1mg/kg)给小鼠腹腔内注射中华猕猴桃多糖(ACP-S), 给药第 10、13 日分别取小鼠脾细胞, 以 YAG-1 小鼠淋巴瘤细胞为靶细胞, 测定 NK 细胞活性, 发现给药组两个剂量、两个时间对瘤细胞杀伤率均较对照组增高⁽¹⁰⁾。夏炎兴等用改良的微量细胞毒法测定对症服用补益扶正中药患者的 NK 细胞活性, 证实扶正中药能提高 NK 活性; 个别服用扶正中药的患者还获得了肿瘤缩小或消失的疗效⁽¹⁵⁾。有人采用⁵¹铬释放率来观察荷瘤小鼠脾淋巴样细胞对瘤细胞的杀伤力, 发现灌服六味地黄汤(生药 15~20g/kg)10 日的荷瘤鼠脾细胞对瘤细胞的杀伤力较对照组增强⁽¹⁶⁾。黄芪、人参花总皂甙等也可促进小鼠脾脏 NK 细胞的活性^(17~19)。

三、对 T 细胞的影响

由 T 细胞介导的细胞免疫是肿瘤免疫的主要方面。许多补益中药正是通过影响 T 细胞的功能而发挥抑瘤效应的。给小鼠静脉注射 1mg/kg 香菇多糖, 对小鼠肉瘤的抑制率达 98%, 另加入 0.1ml/只 抗淋巴细胞血清, 则其抑瘤率降为 43.4%, 说明香菇多糖借助淋巴细胞而发挥抑瘤作用⁽²⁰⁾, 但香菇多糖对初生后摘除胸腺的小鼠则无抗肿瘤作用。有人认为, 香菇多糖可能具有使未成熟的致敏杀伤 T 细胞, 分化成为可破坏同系瘤株靶细胞的成熟杀伤 T 细胞的作用⁽²¹⁾。银耳多糖可促进淋巴细胞转化, 并能不同程度地拮抗可的松、6-巯基嘌呤、5-氟尿嘧啶和丝裂霉素对细胞免疫的抑制作用⁽²²⁾。龚树生等报告白首乌总磷脂可明显提高正常小鼠末梢血乙酸-1-萘酯酯酶(ANAE)(+)、淋巴细胞的比值和绝对数, 并对环磷酰胺引起的 ANAE(+)或(-)淋巴细胞比值和绝对数的靠近或倒置现象有一定的预防和恢复作用⁽²³⁾。虫草及其提取物能明显地促进脾淋巴细胞增殖, 提高 E 花环形成率, 并且对硫唑嘌呤引起的 T 细胞下降也有明显的保护作用^(4, 24)。多种人参提取物、党参提取物、中华猕猴桃多糖等均可增强 T 细胞的功能^(8, 10, 25)。此外, 一些补益方剂如四君子汤、四物汤、六味地黄汤和参附汤等也均能提高淋巴细胞转化率⁽²⁶⁾。

四、对 B 细胞的影响

B 细胞产生的抗体既可作为封闭因子产生“免疫促进”作用, 又可依赖补体参与抗体依赖性细胞毒

(ADCC) 效应。抗体还能作为去封闭因子促进效应细胞对瘤细胞的识别杀伤。姜廷良在研究亚硝胺的诱癌过程中发现, 给予六味地黄汤的动物, 肿瘤发生率降低, 同时脾小结生发中心淋巴细胞增生较对照组明显活跃⁽¹⁶⁾。耿排力报告淫羊藿黄酮、肉苁蓉提取物对阳虚动物的脾细胞介导红细胞溶血反应(QSH)有明显的促进作用, 由这两味生药参与组成的温阳煎剂可使溶血空斑和血凝抗体滴度趋于恢复⁽²⁷⁾。党参提取液, 人参、黄芪和它们的多种提取物, 银耳多糖, 白首乌 C₂₁甙, 四君子汤及参附汤等均能在不同指标上, 程度不同地增强B细胞的功能^(23, 25, 26, 28)。

五、对免疫调节细胞及因子的影响

目前的研究表明, 具有抗肿瘤作用的补益中药是通过影响免疫反应的某个环节, 使之开放或阻断、增强或削弱来调节机体免疫反应的性质和强度; 加强机体自身抗癌能力的。白细胞介素 IL₂ 及干扰素 IFN 是两个重要的免疫调节剂。两者对于增强 NK、Mφ 和 K 细胞的活性, 诱导 LAK 细胞, 调节 T、B 细胞效应, 有着重要作用。于永利等就吉林人参花皂甙 GS 对 NK-IFN-IL₂ 调节网作用的研究表明, GS 在体内外均能增强小鼠 (包括荷瘤小鼠) 脾脏 NK 细胞的活性及产生 γ-IFN 和 IL₂ 的能力, GS 在体内对 S₁₈₀ 的抑瘤率与 NK 活性的增高密切相关⁽¹⁹⁾。金建平的实验表明, 黄芪增强 NK 细胞毒与其诱生干扰素的动态呈平行关系。用黄芪或干扰素在一定浓度下处理效应细胞, 可明显地增加 NK 细胞活性, 二者联合应用还有明显的加强作用⁽¹⁷⁾。另有研究报告, 黄芪在体内和试管内可显著地促进小鼠 NK 细胞对艾氏腹水癌细胞的杀伤活性, 其程度与同期诱生的干扰素滴度呈平行关系⁽¹⁸⁾。有人用 1~10 μg/ml 的刺五加多糖针剂对 S₁₈₀ 和 S₇₈₁₁ 白血病细胞系进行干扰素诱生试验的结果证实, 刺五加多糖可提高诱生干扰素的产量⁽²⁹⁾。最近, Weng 等的实验表明, 当归注射液在体外对 Wistar 大鼠脾细胞 IL₂ 的产生有促进作用⁽³⁰⁾。香菇多糖也能刺激 T_H 细胞释放各种淋巴因子如白细胞介素等。

T_H 与 T_S 细胞在肿瘤免疫调节中起着关键的作用。肿瘤特异性 T_S 细胞能够抑制免疫细胞毒及其它抗肿瘤免疫效应, 因而消除或削弱 H_S 细胞的作用对于控制肿瘤的生长转移有着重要的意义。孙燕与 Heresh 的研究证实, 黄芪、女贞子水提剂在减弱 T_S 细胞活性方面有一定的作用。两药在体外能明显地增强亚适量植物血凝素、刀豆蛋白及美洲商陆引起的淋巴细胞增殖反应, 并能增强异种 (肿瘤患者和正常人) 淋巴细胞引起的大鼠局部移植物抗宿主反应。黄芪、女贞子的这种增

效作用至少是部分地通过削弱乃至消除 T_S 细胞活性而实现的⁽³¹⁾。耿长山等观察到, 黄芪多糖 APS 可使 SRBC (依赖 T 细胞性抗原) 免疫后的正常小鼠脾细胞溶血空斑数显著升高, 而对缺乏 T 细胞的小鼠却无影响。用脂多糖 LPS 包被 SRBC 使之成为不依赖 T 细胞抗原, 再用这种抗原免疫去 T 细胞小鼠, 则可引起抗体生成, 但反应强度不如正常小鼠, 说明 APS 主要作用于 T_H 细胞⁽³²⁾。

综上所述, 有抗癌作用的补益中药多能在不同环节上, 不同程度地增强机体的抗肿瘤免疫反应, 提高机体自身的抗癌能力, 对控制肿瘤生长转移大有裨益。但值得提及的是, 尽管目前对抗癌补益中药的免疫作用已有许多研究, 但多局限于一般性指标, 对免疫抗癌机制的研究尚不够深入, 仍需深入探讨。

(本文承胡素坤研究员审阅, 特此致谢)。

参 考 文 献

1. 邵伟. 云芝多糖对增强巨噬细胞抗肿瘤作用的实验研究. 动物学杂志 1983; 3: 1.
2. 崔文贵, 等. 冬虫夏草及人工虫草菌的药理作用. 中草药 1982; 3: 17.
3. 张素兰, 等. 冬虫夏草及其人工菌丝对小鼠腹腔巨噬细胞激活作用的实验观察. 中西医结合杂志 1985; 5(1): 45.
4. 郑幼兰, 等. 冬虫夏草与中国拟青霉对免疫功能的影响. 福建医药杂志 1983; 5: 55.
5. 志村圭志郎, 等. 汉方方剂の补体活性系に対する作用とマクロファージに対する影响. 汉方医学 1984; 8(4): 13.
6. 谢锦玉, 等. 中药宁夏枸杞对巨噬细胞的影响. 免疫学快报 1984; 2: 21.
7. 秋山由纪雄, 等. 多糖の抗肿瘤性发现の机序と免疫学的性状の特征——特异的免疫应答と非特异的免疫应答に及ぼす效果. 蛋白质、核素、酵素 1981; 26(3): 208.
8. 袁文学, 等. 人参根总皂甙对环磷酰胺所致免疫功能低下的影响. 中国药理学通报 1986; 2(1): 21.
9. 林志彬, 等. 银耳多糖对巨噬细胞吞噬功能、骨髓造血功能及蛋白质、核酸合成的影响. 中医杂志 1982; 5: 69.
10. 张菊明, 等. 中华猕猴桃多糖的免疫药理作用. 中西医结合杂志 1986; 3: 171.
11. 陈丽娟, 等. 黄芪多糖对小鼠吞噬功能的影响. 中国药理学报 1981; 3: 200.
12. 马俊江, 等. 刺五加地上茎浸膏的抗炎和增强免疫的作用. 中草药 1984; 8: 15.
13. 许津. 灵芝对小鼠免疫细胞的作用. 中国医学科学院学报 1985; 4: 301.
14. 杜玉堂. 鹿角胶注射液对乳腺癌患者巨噬细胞吞噬功能

- 的影响。中医杂志 1981; 3: 36.
15. 夏炎兴, 等. 中医扶正治疗对肺癌患者天然杀伤细胞活性的影响. 肿瘤 1986; 2: 81.
 16. 姜廷良, 等. 六味地黄汤防治肿瘤的实验研究. 中医杂志 1983; 6: 71.
 17. 金建平, 等. 人脐血 α -干扰素和黄芪对NK细胞毒活性的影响及其机理的初步探讨. 中华微生物和免疫学杂志 1983; 3(5): 293.
 18. 常春燕, 等. 黄芪促进小鼠NK细胞活性的研究. 中国医学科学院学报 1983; 4: 231.
 19. 于永利, 等. 吉林人参花总皂甙对NK-IFN-IL-2调节网的作用及其抑瘤效应. 中国免疫学杂志 1987; 1: 41.
 20. Teunoda A, et al. A mushroom extract as an interferon inducer. Annals of New York Academy of Science 1970; 173: 719.
 21. Dresser DW, et al. The orientation of the adjuvant activities of *Salmonella Typhosa* lipopolysaccharide and lentinan. Immunol 1974; 27: 895.
 22. 邓文龙, 等. 银耳多糖的免疫药理研究. 中草药 1984; 9: 23.
 23. 裴树生, 等. 白首乌总磷脂及漏芦蜕皮甾酮对小鼠细胞免疫的影响. 中华老年医学杂志 1983; 4: 193.

24. 刘耕陶. 冬虫夏草的免疫药理作用. 中国药理通讯 1984; 3(4): 221.
25. 毛学礼, 等. 党参提取液对正常小鼠及环磷酰胺处理小鼠免疫功能影响的初步研究. 中西医结合杂志 1985; 5(12): 739.
26. 郑家驹. 四种中药补方对免疫功能的影响. 中成药研究 1981; 12: 28.
27. 耿排力. 温阳药有效成份对阳虚动物模型某些免疫功能的影响. 中医杂志 1983; 3: 61.
28. 中国医学科学院病毒研究所. 益气药黄芪的研究 II 益气药黄芪若干作用原理的研究. 中医杂志 1980; 3: 67.
29. 杨吉成. S_{60} 和 S_{70} 白血病细胞系的干扰素诱生试验. 江苏医药 1983; 9(10): 8.
30. Weng XC, et al. Effect of immunomodulating agents on Murine IL-2 production. Immunological Investigations 1987; 6(2): 79.
31. 孙燕, 等. 扶正中药的临床和实验研究 III 黄芪、女贞子水提剂促进免疫功能的实验研究. 中华微生物学和免疫学杂志 1983; 3(4): 211.
32. 耿长山. 黄芪多糖对去T细胞小鼠促进抗体产生机理的探讨. 上海免疫学杂志 1985; 2: 69.

“保健丸”对高原人群血液流变学指标的影响

青海省互助县人民医院 汪永海 钟世祥*

我们对服用“保健丸”和维生素C的高原民工进行血液流变学对照观测, 结果如下。

资料及方法 选择82名居住海拔2500m处的身体健康的民工, 分为治疗组(42名)与对照组(40名), 全部为男性, 年龄19~40岁。用江苏无锡县电子仪器二厂生产的SDZ-3型电子自动计时粘度计, 同时测得全血比粘度、血浆比粘度、红细胞压积、血红蛋白及血沉值。起程前测定1次, 到达海拔4650m处3个月后测定1次。治疗组从起程日开始服用“保健丸”(生黄芪、当归、黄精、肉桂、丹参、升麻、甘草各等分, 炼蜜为丸, 每丸10g)每日2次, 每次1丸; 对照组同时服用维生素C 0.2g, 每日2次。两组疗程均为1个月。

结果 治疗组全血比粘度和血红蛋白指标均低于对照组。全血比粘度治疗组为 7.14 ± 0.61 ($\bar{x} \pm SD$, 下同), 对照组为 7.42 ± 0.63 ; 血红蛋白治疗组为 14.84 ± 1.03 , 对照组为 15.28 ± 0.72 , 两组比较, P 值均 <0.05 。红细胞压积治疗组为 63.47 ± 2.73 , 对照组为 65.07 ± 2.79 , 治疗组低于对照组, $P < 0.01$ 。血浆比粘度、血沉两组均无显著差异。民工从低海拔处(2500m)

进入高海拔处(4650m)3个月内, 血液流变学均有明显变化。以治疗组为例, 在2500m处, 全血比粘度为 6.49 ± 0.86 , 血红蛋白为 13.40 ± 2.26 ; 在4650m处, 全血比粘度为 7.14 ± 0.61 , 血红蛋白为 14.84 ± 1.03 , P 值均 <0.01 , 说明机体对高原缺氧敏感性很强。

讨论 高原地区人体血液流变学指标表现为“浓”(红细胞压积增高)、“粘”(全血比粘度增高)、“聚”(红细胞电泳时间延长)现象。切断或延缓这种生理性代偿向病理改变转化的过程, 是防治慢性高山病的主要环节之一。“浓、粘、聚”现象在临床上的表现属于中医“血瘀证”范畴。自制“保健丸”可从调整“气血阴阳”的平衡, 保持内环境稳定出发, 达到防治“血瘀证”的目的。高原缺氧引起红细胞生成增加, 血红蛋白和红细胞压积增高是导致全血比粘度增加的主要因素。本观察结果表明, 治疗组血红蛋白和红细胞压积均低于对照组, 故全血比粘度也低于对照组, 说明“保健丸”有提高红细胞携氧能力的作用, 可相应减轻血液“浓、粘、聚”的程度, 可减慢或阻断机体在高原缺氧条件下, 由代偿向病理改变转化的过程。