

· 综述 ·

中医药对放化疗免疫抑制的影响

柏洁 蔡定芳

放、化疗的迅速发展,显著提高了肿瘤的疗效,但放、化疗对癌细胞和正常细胞缺乏理想的选择作用。研究证明,中等以上剂量全身照射即可引起免疫功能抑制,导致内源性感染发生和外源性感染加重。同时,辐射损伤后机体处于免疫功能低下状态,使放射损伤诱发的异常细胞克隆增殖不能及时有效地清除,是其远期恶性肿瘤高发率的机理之一⁽¹⁾。而在化疗药物中,90%以上对免疫系统产生不同程度的毒性抑制。射线和细胞毒剂对机体的损伤,目前仍是被迫中止肿瘤放、化疗的主要原因及治疗失败的重要因素。80年代以来,针对放、化疗毒副作用的西药发展较快,但防治免疫抑制方面,中医药发挥了很大的优势,不仅可减轻放、化疗所致的免疫抑制,而且几乎没有毒副作用。

实验研究

1 中医药对免疫器官重量与组织形态的影响

脾脏和胸腺是机体重要的免疫器官,二者对电离辐射和细胞毒剂皆高度敏感。在放、化疗作用下,其组织结构较快地发生严重损伤,从而抑制了机体的免疫和抗病能力。胸腺指数和脾指数一定程度地反映了机体免疫功能的强弱,因此长期以来将增加免疫器官重量作为免疫功能提高的客观指标之一。樊永平等⁽²⁾运用健脾金丹治疗环磷酰胺所致的免疫受抑小鼠,结果表明,用药组小鼠的胸腺指数和脾指数有显著升高。玉屏风散⁽³⁾对免疫器官重量也有一定的影响,能显著增加环磷酰胺免疫抑制的小鼠脾、胸腺重量,是疗效较为肯定的复方中药免疫调节增强剂。目前越来越多的学者还从组织病理学角度观察中药对放、化疗损伤的免疫器官修复的作用机理。王勒渝等⁽⁴⁾研究了中药抗毒生血饮对⁶⁰Co- γ -射线 8Gy 照射后小鼠脾脏、胸腺的修复作用。用药组在射线照射后的第 9 天,脾脏和胸腺的淋巴网状细胞和对照组一样亦受到明显损伤,但在 30 天后,基本恢复正常,而对照组大多数小鼠的脾脏、胸腺组织结构仍未好转和恢复。这表明抗毒生血饮对放射损伤的脾脏和胸腺具有明显的修复作用,促使向正常化逆转。郑涛等⁽⁵⁾研究了小鼠经⁶⁰Co- γ 射线 5Gy 照射后脾脏的组织学改变及三七的保护作用。照

射后第 18~35 天,对照组小鼠脾脏组织结构皆损伤严重,但小鼠照射后若给予三七,则在照射后第 18 天可见中央动脉周围淋巴鞘的淋巴细胞增多,脾小结明显,并出现生发中心;照射后第 35 天,脾脏结构基本恢复正常,免疫母细胞的细胞器体密度明显增高。三七对脾脏的修复作用与其能降低毛细血管通透性、增强毛细血管抗力、保护淋巴细胞发育微环境、促进创伤组织修复有关。这些研究为中药治疗免疫抑制提供了一定的实验和理论依据。

2 中医药对特异性和非特异性免疫功能的影响

T 淋巴细胞是体内重要的免疫调节和效应细胞,其中 Tc 细胞可直接杀伤靶细胞,亦可间接通过其释放的淋巴因子发挥免疫效应,在肿瘤防御方面有极大的作用。临床与实验研究都表明肿瘤患者外周血中 NK 细胞、B 细胞、T 细胞及巨噬细胞的活性以及吞噬、杀伤作用均有不同程度的降低,而针对肿瘤的放、化疗常加重机体的免疫功能的损害。因此研究中药提高机体细胞免疫和体液免疫的基本实验大量展开。余上才⁽⁶⁾在枸杞子免疫调节作用的实验研究中发现,枸杞子能调节免疫抑制动物 C₅₇BL/6 纯系小鼠模型的免疫功能,使 Th 细胞明显增加,提高 Th/Ts 比值,使 T 细胞亚群分布趋于正常。从枸杞子中提取的枸杞多糖 2,也能明显促进辐射损伤小鼠免疫功能的恢复。照射后 30 天,脾细胞对 ConA、LPS 的增殖反应、混合淋巴细胞反应、迟发型超敏反应及空斑形成细胞(PFC)计数均较照射对照组明显增强⁽⁷⁾。吴琦⁽⁸⁾研究加味当归补血汤对⁶⁰Co 照射小鼠的免疫调节作用,结果表明,该方药能明显提高辐射小鼠脾抗体形成细胞释放溶血素量、血清溶血素效价及 α -醋酸萘酯酶(ANAE)阳性淋巴细胞比率,保护和促进了 T、B 淋巴细胞功能的恢复。杜维霞等⁽⁹⁾研究发现,小鼠经一次性全身照射后,T 淋巴细胞辅助亚群 L₃T₄ 的数量及 L₃T₄/Lyt-2 的比值明显降低,而服用复方洋参多糖免疫增强剂 21 天后,L₃T₄ 细胞及 L₃T₄/Lyt-2 的比值明显改善,并达到正常小鼠水平,其药理作用可在肿瘤治疗中起重要的辅助作用。

非特异性免疫是机体防御屏障的重要组成部分。赵琳等⁽¹⁰⁾研究发现,四君子汤能明显提高放射线损伤大鼠血清总补体活性和溶菌酶含量。补体是非特异性

免疫的重要体液因素之一,血清溶菌酶含量与单核-巨噬细胞系统的功能直接相关,溶菌酶含量增高,是单核-巨噬细胞系统功能增强的反映。可见四君子汤具有较好的促进非特异性免疫的作用。朱新华等⁽¹¹⁾研究观察到四逆汤能明显增加环磷酰胺抑制小鼠的巨噬细胞吞噬率、吞噬指数及溶菌酶含量,对机体的抗感染免疫极其有利。黄晋生等⁽¹²⁾研究发现白龙冲剂与环磷酰胺合用可明显对抗环磷酰胺对荷瘤鼠的 NK 细胞活性及中性粒细胞吞噬功能的抑制作用。提示在肿瘤的放、化疗中如协同使用白龙冲剂可保护免疫功能并进一步提高疗效。

3 中医药对细胞免疫调节因子的影响

细胞因子在免疫应答的起动、传播和调节中发挥着重要的免疫调控作用。很多中药都能促进细胞因子的分泌。地黄多糖 b 就能明显对抗荷瘤小鼠由于肿瘤生长引起的 IL-2 分泌功能的下降,而 IL-2 促进细胞毒性 T 细胞成熟增殖的功能在目前的肿瘤免疫治疗中颇受重视⁽¹³⁾。周剑峰等⁽¹⁴⁾在研究再障 1 号对放射损伤小鼠免疫功能恢复的影响时发现,该方也能促进 IL-2 的分泌,并使肿瘤坏死因子(TNF)分泌水平完全恢复。韩红梅等⁽¹⁵⁾研究发现人参三醇型皂甙可促进免疫抑制小鼠 IL-2、IL-3、IL-6 的分泌。IL-1 是抗原激活的 T 细胞合成和释放 IL-2 所需的第二信息,IL-3 是多潜能集落刺激因子,与 IL-6 一起参与造血干细胞的分化、增殖和成熟过程。可见人参三醇型皂甙对免疫和骨髓抑制皆有防治作用。王立人等⁽¹⁶⁾研究还发现,黄芪刺五加合剂及黄芪、刺五加单味药均能逆转环磷酰胺免疫抑制小鼠低下的 NK 细胞活性、IL-2、TNF-2、 γ -IFN 诱生水平,为肿瘤及免疫功能低下患者的治疗提供可喜的应用前景。

4 中医药对红细胞免疫功能的影响

红细胞表面的 C₃b 受体(CR₁)具有免疫粘附特性。红细胞可通过其免疫识别、粘附功能发挥其抗感染、抗肿瘤及清除循环免疫复合物等多项免疫效应。近年研究已确认红细胞通过 C₃b 受体介导粘附吞噬及超氧化物歧化酶(SOD)抗氧化作用等来增加中性粒细胞的吞噬作用,作为机体抗感染免疫机制之一。红细胞还可激发 T 细胞免疫功能,增强 IL-2R 表达,增加 γ -IFN 分泌,并可使 B 细胞生长因子增多,免疫球蛋白合成分泌增加,促进 NK 细胞、淋巴因子-激活杀伤细胞杀伤肿瘤细胞能力^(17,18)。红细胞免疫功能作为机体免疫系统的重要组成部分,不可避免地亦会受到放、化疗的损伤。由于骨髓造血功能障碍,导致红细胞数量减少和质的异常,从而降低了红细胞免疫粘附活性能

力,使放、化疗损伤诱发的异常细胞克隆增殖及免疫复合物不能有效地清除,对机体造成多方面的损害。红细胞免疫的研究自 80 年代兴起后,研究中药对其功能的影响越来越多。中医学认为,红细胞免疫功能是正气防御机能的一个侧面,尤其与“脾肾”和“气血”关系密切,所以调节红细胞免疫功能以扶正中药为主。汤斌等⁽¹⁹⁾研究发现,灵芪安神口服液能拮抗环磷酰胺对小鼠红细胞免疫功能及抗氧化作用的抑制,使免疫抑制小鼠血清 SOD 活力、红细胞免疫粘附促进因子及红细胞 C₃b 受体花环率提高,血清丙二醛含量、红细胞免疫粘附抑制因子及红细胞免疫复合物花环率降低。该方组成以健脾益胃、滋补肝肾、补气生血等中药为主,从红细胞免疫角度也为中医“气为血帅、血为气母”的理论提供了物质基础。程晓东等⁽²⁰⁾研究观察到中药扶正方治疗小鼠 Lewis 肺癌具有显著疗效,不仅能增强红细胞携带消除循环免疫复合物(CIC)的能力,消除 CIC 对 T 细胞免疫功能的抑制,而且能通过增强血清红细胞免疫粘附促进因子活性和降低抑制因子活性提高红细胞免疫粘附肿瘤细胞能力,从而改善病情,达到扶正驱邪的目的。

临床研究

癌症患者机体常处于免疫功能低下状态,而放、化疗无疑更加重了免疫抑制。大量临床研究证实,中药配合放、化疗可减轻其免疫抑制,起到减毒增效的作用。刘菊年等⁽²¹⁾研究枸杞多糖对恶性肿瘤放疗患者免疫功能的影响发现,单纯放疗组放疗后 CD₃、CD₄ 细胞、CD₄/CD₈ 比值、淋巴细胞转化率及巨噬细胞吞噬率均较放疗前明显下降,而枸杞多糖加放疗组以上参数均较放疗前明显增加。提示枸杞多糖可提高免疫功能,对肿瘤治疗有较好的辅助作用。张子理等⁽²²⁾观察扶正补血冲剂配合放、化疗治疗 128 例肿瘤患者,结果提示扶正补血冲剂能升高放、化疗患者 Th/Ts 比值,提高血清抗体 IgG、IgA 及补体 C₃ 含量,并可增强红细胞免疫功能。章新奇等⁽²³⁾运用扶正复方中药白龙片配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤,发现治疗组患者 CD₃ 和 CD₄/CD₈ 比值升高,说明白龙片对 T 细胞免疫功能具有调节作用。这些研究有力证明对肿瘤患者运用中药配合放、化疗在减轻免疫抑制方面确有疗效。

综上所述,中医药减轻放、化疗免疫抑制实验和临床研究确实取得了可喜的进展。不仅观察指标深入,同时在中药选药方面注重补泻结合,在肿瘤放、化疗中起到了相得益彰的效果。但目前的研究基本限于类似的重复试验,多数是观察中药作用后的结果,甚少阐明产生效应的具体机制,而且从实验室到临床的各个环

节有脱节现象,将研究成果报批新药,并开发投产者尚不多。因此,从越来越多的肿瘤患者将接受放、化疗的治疗前景出发,开发出一种副作用小,价格便宜,效果明确的中药免疫增强剂,不仅会有广阔的运用市场,对肿瘤治疗也将是又一贡献。

参 考 文 献

1. 刘树铮. 辐射免疫学. 北京: 人民出版社, 1985: 50—51.
2. 樊永平, 聂惠民, 周 勇, 等. 健脾金丹对正常小鼠及环磷酰胺所致免疫受抑小鼠免疫功能的增强作用. 中国中西医结合杂志 1993; 13(4): 223—225.
3. 周 然, 徐仁莲, 武玉鹏. 玉屏风散对小鼠免疫功能的影响. 中医药研究 1996; (2): 52—54.
4. 王勒渝, 吴振宇, 张秀英, 等. 抗毒生血饮对小鼠脾脏和胸腺放射损伤修复作用的组织病理学研究. 中国中西医结合杂志 1996; 16(8): 489—491.
5. 郑 涛, 张世明, 戎诚兴. 三七对⁶⁰Co-γ射线辐射损伤后小鼠脾脏作用的实验形态学研究. 湖北医学院学报 1990; 11(1): 24—28.
6. 余上才. 枸杞子和白术免疫调节作用的实验研究. 上海免疫学杂志 1994; 14(1): 12—13.
7. 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): 209—211.
8. 吴 琦, 赵嫦玲, 赵 琳. 加味当归补血汤对⁶⁰Co照射小鼠的免疫调节作用. 北京中医药大学学报 1995; 18(1): 40—42.
9. 杜维霞, 刘秀敏, 赵乃坤. 复方洋参多糖免疫增强剂对荷瘤和辐射小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响. 中国实验临床免疫学杂志 1997; 9(4): 58—61.
10. 赵 琳, 严宣佐, 李福媛, 等. 四君子汤对⁶⁰Co照射大鼠免疫功能的影响. 中华微生物学和免疫学杂志 1987; 7(3): 189—190.
11. 朱新华, 梁先念, 蒋永革. 四逆汤免疫调节活性的实验研究. 中国实验临床免疫学杂志 1996; 8(2): 44—46.
12. 黄晋生, 刘朝阳, 张书元, 等. 中药白龙冲剂和环磷酰胺对小鼠免疫功能的影响. 肿瘤防治研究 1996; 23(5): 270—271.
13. 陈力真, 冯杏婉, 周金黄. 地黄多糖 b 对正常及 S₁₈₀ 荷瘤小鼠 T 淋巴细胞功能的影响. 中国药理学与毒理学杂志 1994; 8(2): 125—127.
14. 周剑峰, 何美冬, 李鸣真, 等. 再障 1 号对放射损伤小鼠造血及免疫功能恢复的作用研究. 中华放射医学与防护杂志 1995; 15(1): 38—42.
15. 韩红梅, 杨贵贞. 人参三醇型皂甙调整骨髓受抑模型鼠的免疫功能. 中国免疫学杂志 1991; 7(5): 312—316.
16. 王立人, 梁智辉, 冯 玮, 等. 黄芪、刺五加合剂对免疫功能调节的研究. 中国实验临床免疫学 1997; 9(4): 61—64.
17. 程晓东, 郭 峰, 刘嘉湘, 等. Lewis 肺癌小鼠红细胞免疫系统功能变化的实验研究. 上海免疫学杂志 1996; 16(2): 88—89.
18. Shau H, Golub SH. Modulation of natural killer-mediated lysis by red blood cells. Cell Immunol 1988; 116(1): 60—72.
19. 汤 斌, 何 德, 刘彩琼, 等. 灵芪安神口服液对免疫抑制小鼠红细胞免疫功能及抗氧化作用的调节. 中国中西医结合杂志 1996; 16(3): 167—169.
20. 程晓东, 郭 峰, 刘嘉湘, 等. 中药扶正方对小鼠 Lewis 肺癌的疗效及其免疫学机理的研究. 中国中西医结合杂志 1997; 17(2): 88—90.
21. 刘菊年, 程炳权, 张建荣, 等. 枸杞多糖对恶性肿瘤放疗患者免疫功能的影响. 中华放射医学与防护杂志 1996; 16(1): 18—20.
22. 张子理, 杜兰宁, 李睦昭, 等. 扶正补血冲剂 128 例临床研究. 实用中西医结合杂志 1996; 9(5): 262—263.
23. 章新奇, 刘淑俊, 梁云燕, 等. 白龙片配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤的临床研究. 中国中西医结合杂志 1998; 18(1): 24—25.

(收稿: 1998-05-22 修回: 1998-09-28)

全国中药研究开发与产业化学术讨论会征文通知

中国中西医结合学会中药专业委员会拟定于 1999 年 8 月召开中药研究开发与产业化学术讨论会。现将征文有关事项通知如下。

1 征文范围 (1) 中药新剂型、新工艺新辅料的研究。(2) 中药产业化关键技术探讨。(3) 中药化学成分、有效物质及质量标准的研究。(4) 中药现代药理学、毒理学研究及方法学探讨。(5) 中药临床研究。(6) 中药现代化发展战略、中药复方研究思路及方法学探讨。(7) 中药文献综述及其他有关方面的研究。

2 征文要求 (1) 来稿字数限 4000 字以内(包括参考文献), 并另附 500~800 字摘要, 无摘要者恕不录用。(2) 来稿请打印或用 400 字稿纸抄写清楚。论文题目下按顺序写明作者姓名、工作单位、单位地址、邮政编码。(3) 征文不管录用与否, 一律不退稿, 请作者自留底稿。(4) 《中国实验方剂学杂志》将参与本次会议论文的审稿工作, 能达到该杂志稿约要求的论文, 该杂志将优先录用。(5) 征文截止日期: 1999 年 5 月 31 日(以邮戳日期为准)。(6) 征文寄交地点: 北京市东直门内北新仓 18 号, 100700 中国中医研究院中药研究所 蔡仲德同志。(7) 会议的具体时间、地点另行通知。

免疫的重要体液因素之一,血清溶菌酶含量与单核-巨噬细胞系统的功能直接相关,溶菌酶含量增高,是单核-巨噬细胞系统功能增强的反映。可见四君子汤具有较好的促进非特异性免疫的作用。朱新华等⁽¹¹⁾研究观察到四逆汤能明显增加环磷酰胺抑制小鼠的巨噬细胞吞噬率、吞噬指数及溶菌酶含量,对机体的抗感染免疫极其有利。黄晋生等⁽¹²⁾研究发现白龙冲剂与环磷酰胺合用可明显对抗环磷酰胺对荷瘤鼠的 NK 细胞活性及中性粒细胞吞噬功能的抑制作用。提示在肿瘤的放、化疗中如协同使用白龙冲剂可保护免疫功能并进一步提高疗效。

3 中医药对细胞免疫调节因子的影响

细胞因子在免疫应答的起动、传播和调节中发挥着重要的免疫调控作用。很多中药都能促进细胞因子的分泌。地黄多糖 b 就能明显对抗荷瘤小鼠由于肿瘤生长引起的 IL-2 分泌功能的下降,而 IL-2 促进细胞毒性 T 细胞成熟增殖的功能在目前的肿瘤免疫治疗中颇受重视⁽¹³⁾。周剑峰等⁽¹⁴⁾在研究再障 1 号对放射损伤小鼠免疫功能恢复的影响时发现,该方也能促进 IL-2 的分泌,并使肿瘤坏死因子(TNF)分泌水平完全恢复。韩红梅等⁽¹⁵⁾研究发现人参三醇型皂甙可促进免疫抑制小鼠 IL-2、IL-3、IL-6 的分泌。IL-1 是抗原激活的 T 细胞合成和释放 IL-2 所需的第二信息,IL-3 是多潜能集落刺激因子,与 IL-6 一起参与造血干细胞的分化、增殖和成熟过程。可见人参三醇型皂甙对免疫和骨髓抑制皆有防治作用。王立人等⁽¹⁶⁾研究还发现,黄芪刺五加合剂及黄芪、刺五加单味药均能逆转环磷酰胺免疫抑制小鼠低下的 NK 细胞活性、IL-2、TNF-2、 γ -IFN 诱生水平,为肿瘤及免疫功能低下患者的治疗提供可喜的应用前景。

4 中医药对红细胞免疫功能的影响

红细胞表面的 C₃b 受体(CR₁)具有免疫粘附特性。红细胞可通过其免疫识别、粘附功能发挥其抗感染、抗肿瘤及清除循环免疫复合物等多项免疫效应。近年研究已确认红细胞通过 C₃b 受体介导粘附吞噬及超氧化物歧化酶(SOD)抗氧化作用等来增加中性粒细胞的吞噬作用,作为机体抗感染免疫机制之一。红细胞还可激发 T 细胞免疫功能,增强 IL-2R 表达,增加 γ -IFN 分泌,并可使 B 细胞生长因子增多,免疫球蛋白合成分泌增加,促进 NK 细胞、淋巴因子-激活杀伤细胞杀伤肿瘤细胞能力^(17,18)。红细胞免疫功能作为机体免疫系统的重要组成部分,不可避免地亦会受到放、化疗的损伤。由于骨髓造血功能障碍,导致红细胞数量减少和质的异常,从而降低了红细胞免疫粘附活性能

力,使放、化疗损伤诱发的异常细胞克隆增殖及免疫复合物不能有效地清除,对机体造成多方面的损害。红细胞免疫的研究自 80 年代兴起后,研究中药对其功能的影响越来越多。中医学认为,红细胞免疫功能是正气防御机能的一个侧面,尤其与“脾肾”和“气血”关系密切,所以调节红细胞免疫功能以扶正中药为主。汤斌等⁽¹⁹⁾研究发现,灵芪安神口服液能拮抗环磷酰胺对小鼠红细胞免疫功能及抗氧化作用的抑制,使免疫抑制小鼠血清 SOD 活力、红细胞免疫粘附促进因子及红细胞 C₃b 受体花环率提高,血清丙二醛含量、红细胞免疫粘附抑制因子及红细胞免疫复合物花环率降低。该方组成以健脾益胃、滋补肝肾、补气生血等中药为主,从红细胞免疫角度也为中医“气为血帅、血为气母”的理论提供了物质基础。程晓东等⁽²⁰⁾研究观察到中药扶正方治疗小鼠 Lewis 肺癌具有显著疗效,不仅能增强红细胞携带消除循环免疫复合物(CIC)的能力,消除 CIC 对 T 细胞免疫功能的抑制,而且能通过增强血清红细胞免疫粘附促进因子活性和降低抑制因子活性提高红细胞免疫粘附肿瘤细胞能力,从而改善病情,达到扶正驱邪的目的。

临床研究

癌症患者机体常处于免疫功能低下状态,而放、化疗无疑更加重了免疫抑制。大量临床研究证实,中药配合放、化疗可减轻其免疫抑制,起到减毒增效的作用。刘菊年等⁽²¹⁾研究枸杞多糖对恶性肿瘤放疗患者免疫功能的影响发现,单纯放疗组放疗后 CD₃、CD₄ 细胞、CD₄/CD₈ 比值、淋巴细胞转化率及巨噬细胞吞噬率均较放疗前明显下降,而枸杞多糖加放疗组以上参数均较放疗前明显增加。提示枸杞多糖可提高免疫功能,对肿瘤治疗有较好的辅助作用。张子理等⁽²²⁾观察扶正补血冲剂配合放、化疗治疗 128 例肿瘤患者,结果提示扶正补血冲剂能升高放、化疗患者 Th/Ts 比值,提高血清抗体 IgG、IgA 及补体 C₃ 含量,并可增强红细胞免疫功能。章新奇等⁽²³⁾运用扶正复方中药白龙片配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤,发现治疗组患者 CD₃ 和 CD₄/CD₈ 比值升高,说明白龙片对 T 细胞免疫功能具有调节作用。这些研究有力证明对肿瘤患者运用中药配合放、化疗在减轻免疫抑制方面确有疗效。

综上所述,中医药减轻放、化疗免疫抑制实验和临床研究确实取得了可喜的进展。不仅观察指标深入,同时在中药选药方面注重补泻结合,在肿瘤放、化疗中起到了相得益彰的效果。但目前的研究基本限于类似的重复试验,多数是观察中药作用后的结果,甚少阐明产生效应的具体机制,而且从实验室到临床的各个环