

· 综述 ·

中药介导的肿瘤生物学治疗进展

白 桦¹ 戴裕光² 杨国汉²

肿瘤的病因及发病机理至今尚未阐明。大量的实验及临床研究证实,机体的免疫状态与肿瘤的发生、发展密切相关。对肿瘤的治疗,70 年代初,由于单克隆抗体制备技术的建立及 T 细胞生长因子(T cell growth factor, TCGF)的发现,以及免疫监视学说的提出,使免疫监视功能低下和细胞因子网络(cytokine network)及其受体间调节失控在肿瘤发病学中的作用日益受到重视,而肿瘤免疫的研究也因此进入一个新阶段⁽¹⁾。随着对肿瘤和宿主之间相互作用的各种生物学反应步骤和生物物质的认识逐步深入,肿瘤的生物学治疗成为继手术、放疗、化疗之后的第 4 种治疗模式。

肿瘤的生物学治疗始于 80 年代初, Rosenbry 将淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)和肿瘤浸润淋巴细胞(tumor infiltrating lymphocyte TIL)推向临床,并利用基因工程生产了大量细胞因子(cytokines, CK)用于肿瘤的治疗,其基本原理是在荷瘤机体免疫系统完成肿瘤识别和清除的情况下,给其补充在免疫应答关键步骤起作用的免疫制剂,使之直接作用于肿瘤细胞,或通过带瘤宿主自身的免疫调节机制,以诱导抗肿瘤反应。这种参与生物学治疗的生物制剂或生物物质称为生物反应调节剂(biological response modifier, BRM)⁽²⁾,主要包括:(1)干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)、白细胞介素-2(IL-2),白细胞介素-6(IL-6)、LAK 细胞等,可直接或间接杀伤肿瘤细胞,改善宿主的免疫反应,协同放、化疗进一步杀伤肿瘤细胞。(2)诱导分化剂,与化疗的杀伤效应不同,可促进肿瘤细胞分化为成熟细胞。(3)造血集落刺激因子(CSF),包括粒系集落刺激因子(G-CSF)、单粒系集落刺激因子(GM-CSF)、红系集落刺激因子(E-CSF)等,它们分别作用于骨髓内特定的血细胞的前体细胞,促进其增殖,定向分化为成熟的细胞集落。目前,已在白血病的治疗上得到广泛的应用⁽³⁾。BRM 在临床应用中取得了良好的效果,但因其体内半衰期短,需要连续大剂量

用药,才能达到疗效。然而,应用中所产生的剂量限制性毒副作用,使学者们又将注意力转向外源性物质诱导内源性细胞因子产生,进而取代输入外来重组品的思路上来,在这方面已有报道^(4,5)。实验与临床研究证实,许多中药及中药复方可诱导机体产生 BRM 或具有 BRM 样作用。本文就中药介导的肿瘤生物学治疗进展作一综述。

1 中药对某些细胞因子及 LAK 细胞, NK 细胞的作用

IL-2、IL-6 作为活化的 T 细胞分泌的重要细胞因子,可通过促进特定细胞群体的克隆性扩增,通过 T_H 细胞数目及功能的提高来增强整体免疫功能,从而大量杀伤并溶解癌变细胞,实现其抗肿瘤效应。已有资料表明,IL-2、IL-6 在人体细胞因子免疫调节网络中具有正向调节作用,但大多数肿瘤则呈负向免疫状态⁽⁶⁾,研究表明,中药多糖类具有调节 IL-2、IL-6 活性的作用,如云芝多糖可诱导包括 IL-2、IL-6 在内的多种细胞因子 mRNA 的表达;而茯苓多糖、猪苓多糖等可诱导 IL-2 的产生⁽⁷⁾。有人研究金针菇多糖在 0.5~1.0 μ g/ml 时能显著提高 ConA 诱导的正常大鼠脾淋巴细胞 IL-2 的产生,认为这一作用可能是其抑制肿瘤生长的机理之一⁽⁸⁾。其他如冬虫夏草多糖可使脾淋巴细胞中 CD₅ 表达增加,而 CD₅ 分子与 T 细胞的激活有关。Mcateer 等发现 CD₅ 抗体可增加 T 细胞的辅助功能,诱导成熟 T 细胞产生 IL-2;枸杞多糖 10 μ g/ml 能刺激小鼠脾细胞分泌 IL-2 量增加^(9,10)。中药多糖类的 BRM 样作用机制目前尚不十分清楚,但多数为补益固本类中药及复方。黄海茵等发现,人参、黄芪、党参、三七、刺五加等补益类药的煎剂或有效提取物,均有良好的促进 IL-2 产生,提高 NK 细胞、LAK 细胞活性的作用⁽¹¹⁾。

NK 细胞是机体防御反应中行使免疫监视功能的主要效应细胞之一,其介导细胞毒效应不需要靶细胞上表达主要组织相容性抗原复合体-I(MHC-I)类或 MHC-II 类分子。在 NK 细胞-IFN-IL-2 调节网络中, NK 细胞起着核心作用。许多研究表明,恶性肿瘤患者外周血 NK 细胞数量下降,杀伤活性降低。IFN 是一类具有高活性、多功能的诱生蛋白,是重要的 BRM。大量研究表明重组的人 IFN 具有增强 T 细胞和 NK

1. 解放军第 253 医院(呼和浩特 010051); 2. 第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所

细胞活性、协同 IL-2 诱生 LAK 细胞的作用。IL-2 又能促进 IFN 的生成。IFN、IL-2 均可促进 NK 细胞活性,增强杀伤效能,而 NK 细胞又可以分泌 IFN 和 IL-2,其正反馈调节,发挥免疫监视、抗肿瘤效应^(12,13)。临床与实验研究表明,以蟾皮粉、当归为主的中药复方制剂安可替胶囊,能明显提高肿瘤患者 NK 细胞、LAK 细胞和 IL-2 活性,能刺激荷瘤小鼠的 NK 细胞释放 TNF、IL-2,推测其抗肿瘤作用机理即与此有关⁽¹⁴⁾。TNF 主要由激活的单核巨噬细胞和激活的 T 细胞产生,对某些肿瘤细胞具有细胞毒性和生长抑制作用。研究证实,许多清热解毒中药对 TNF 的产生具有诱生或促诱生作用。叶加等报道,用八月扎,广木香,佛手水煎剂灌胃治疗荷瘤小鼠 12 天,其血清 TNF 活性显著高于对照组⁽¹⁵⁾。另有人用小鼠间隔 4 天腹腔注射商陆(*Phytolacca acinosa* Ronb)多糖 I 160~180mg/kg,两次,可使腹腔巨噬细胞对 S₁₈₀ 和 L₉₂₀ 细胞的免疫毒性增强,使 LPS 辅助诱生 TNF 增加⁽¹⁶⁾。

具有扶正祛邪、活血攻毒作用的抗癌 I 号(水蛭、醋鳖甲、三七等)复方中药制剂,在合适剂量时能明显增强正常机体及带瘤宿主体内的 IL-2、IL-6 及 NK 细胞活性⁽¹⁷⁾。另有报道,以活血解毒为主的中药复方 Shi-ka-ron(cx)(人参、紫草、当归、鱼腥草、黄芪、蛇床子、薏苡仁、甘草)体内外研究均有刺激小鼠淋巴细胞产生 IL-2 的作用,同时的研究还证实了抗癌 I 号与环磷酰胺(CTX)及 CX 与 CTX 合用可减轻后者对细胞因子产生的抑制作用⁽¹⁸⁾。日本学者山浦昌由等以癌症患者末梢血单核细胞体外培养探讨了小柴胡汤对细胞因子产生功能的影响。结果显示在短时间内可使末梢血单核细胞活化,产生 IL-1 β ,其结果激活淋巴细胞,诱导产生 IL-6 与 GM-CSF,从而发挥抗肿瘤作用⁽¹⁹⁾。李家琦等对中药诱生 IFN 作用进行了探索,归纳为(1) α -IFN 诱生作用类:有党参、灵芝、香菇、茯苓多糖、猪苓多糖等;(2) β -IFN 诱生作用类:有黄芪、人参、补阳方、补阴方等,能提高免疫球蛋白,促进抗体产生,对 B 细胞具有激发作用;(3) γ -IFN 诱生作用类(即能活化 T 淋巴细胞功能,提高淋巴细胞转化率的中药):有人参、黄芪、灵芝、黄芩、黄连、生地、金银花、五味子、菊花、山药等⁽²⁰⁾。

另一项研究中应用³H-TdR 释放法,观察了黄芪、人参皂甙对肺癌浸润淋巴细胞(TIL 细胞)体外抗肿瘤作用的影响,结果证实,两味中药均能显著增强 TIL 细胞的体外杀伤活性,两者合用对 TIL 细胞具有协同正向调节作用,而且, LAK 细胞的回输及 TIL 细胞在体外的扩增对肿瘤细胞均有相应杀伤作用,提示中药

黄芪与人参皂甙对 TIL 细胞杀伤活性影响大小与 TIL 细胞抑制状态解除有关,是通过作用于 TIL 细胞而影响其杀伤活性的⁽²¹⁾。

2 中药作为诱导分化剂的作用

诱导分化剂对肿瘤细胞有不同程度的促分化作用,可配合放疗、化疗、提高生存质量,延长生存期。研究发现,某些中药同样具有良好的诱导分化作用。焦鹭等研究葛根的有效成分 S₈₆₀₁₉ 对 HL-60 细胞诱导分化及细胞周期移行的影响,发现 S₈₆₀₁₉ 可抑制 HL-60 细胞的繁殖,使细胞由早幼粒阶段发育成为趋向成熟的细胞,并与药物浓度呈正相关。说明 S₈₆₀₁₉ 是一种有效的 HL-60 细胞诱导分化剂⁽²²⁾。徐建国等报道,通过对 302 种中药对 HL-60 细胞诱导分化及细胞毒性实验的基础上,选择其中作用较强的巴豆进行深入研究,证实巴豆具有较显著地诱导白血病细胞向正常方向分化的作用。提示巴豆中某些成分可望成为治疗白血病的有效药物⁽²³⁾。黄世林等在临床上应用复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病 60 例,完全缓解率为 98.3%,治疗过程中,无骨髓抑制,无弥漫性血管内凝血发生。经实验研究证实该药除具有杀伤白血病细胞作用外,尚有使 HL-60 细胞分化及抑制其增殖作用,据其有与全反式维甲酸类诱导分化剂相似的治疗过程,分析复方青黛片具有诱导分化作用⁽²⁴⁾。上述实验结果显示某些中药确实有促肿瘤细胞分化的作用,在肿瘤的辅助治疗中,具有很大的潜能。

3 中药的集落刺激因子(CSF)样作用

CSF 是一组促进造血细胞,尤其是造血干细胞增殖分化和成熟的因子,包括 G-CSF、M-CSF、GM-CSF 以及 IL-3,又称多集落刺激因子(Multi-CSF)等。马凤蓉等采用清热解毒中草药清解灵(蒲公英、败酱草、白头翁、玄参、甘草等)给予纯系小鼠腹腔注射,进行内源性 CSF 的诱生试验。结果表明,清解灵可以诱导小鼠内源性 CSF 的产生,最佳诱生剂量为 0.5~1ng/g 体重,经清解灵诱导的小鼠血清可以促进同系小鼠骨髓细胞的增殖,并使之形成集落,经 Wright Gimsa 染色鉴定为中性粒细胞集落,因此,确定该中药诱生产物为 G-CSF,其含量约 280u 活性/ml 血清。同时的研究发现,补益药四君子汤及和解药小柴胡汤也有不同的诱生内源性 CSF 的作用⁽²⁵⁾。日本学者 Yonekura K 等对小柴胡汤的免疫作用机理的研究也获类似的结果⁽²⁶⁾。

目前,GM-CSF 与促红细胞生成素(EPO)用于肿瘤患者化疗后的粒细胞缺乏症及严重贫血,且 GM-CSF 通过刺激白血病细胞内 DNA 合成来促进其增殖,使更多的细胞从 G₀ 期进入细胞增殖周期,从而增

强化疗药物的敏感性⁽²⁾。中药复方参芪注射液、人参养荣汤均对放疗所致的白细胞降低具有保护作用^(27,28)。另一研究显示,传统的补益名方补中益气汤可提高 CTX 的抗癌活性,对其所致红细胞、白细胞减少以及脾脏萎缩具有显著抑制作用,并能使之增生,抑制其所致骨髓内全血细胞成熟功能障碍,提高机体的免疫功能⁽²⁹⁾。推测药物主要作用于红细胞、白细胞的造血功能,即有 GM-CSF 样作用。其他如十全大补汤,当归六黄汤等也有类似 CSF 效应⁽³⁰⁾。

参 考 文 献

1. Roveli F, Lissonip, Barmi S, et al. Increased level of soluble IL-2 receptor in advanced solid tumors: a preliminary study. *Tumoris* 1988;74:633.
2. 李 达. 试论中医药介导白血病的生物学治疗. *中国中西医结合杂志* 1996;16(1):47—49.
3. 殷平善. 中医对肿瘤的认识及治疗特点刍议. *中医研究* 1996;9(6):45—47.
4. Maestroni GJ, Covacci V, Conti A. Hematopoietic rescue via T cell dependent, endogenous granulocyte-macrophage colony stimulating factor induced by the pineal neurohormone melatonin in tumor bearing mice. *Cancer Res* 1994;54:2429.
5. Schaafsma JH, Falkenbury JH, Lamdegent JE, et al. In vivo production of IL-5, GM-CSF and IL-6 during intravenous administration of high dose IL-2 in cancer patients. *Blood* 1991;78:1981.
6. 王淑惠, 刘睿智, 刘喜春, 等. 白细胞介素-2, 6 活性和可溶性白细胞介素-2 受体的水平与癌症的相关研究. *白求恩医科大学学报* 1996;23(6):249—251.
7. 李金锋. 抑癌多糖-LAK 细胞活性增强剂. *中国肿瘤临床* 1996;23(6):433—436.
8. 安明榜, 梁发权, 吕宝璋. 金针菇多糖对大鼠脾淋巴细胞增殖反应及 IL-2 产生的影响. *中国免疫学杂志* 1994;10(2):113.
9. Mcateer MJ, Brandle M, Modoni S. A requirement for the CD, antigen in T cell activation. *Fur J Immunol* 1988;18:1111.
10. 曹广文. 黄芪多糖、刺五加多糖和枸杞多糖在体内对 LAK 细胞抗肿瘤活性的调节作用. *第三军医大学学报* 1993;14(10):28—31.
11. 黄海茵, 于尔辛. 中药对 NK、LAK 细胞及 IL-2 活性的影响. *中国中西医结合杂志* 1993;13(4):253—255.
12. 牛福玲, 陈信义, 师 园. 益髓灵对小鼠脾细胞 IL-2 增生和 NK 细胞活性的影响. *中国中医基础医学杂志* 1997;6(3):37—39.
13. 曹广文, 杜 平主编. 现代癌症生物治疗学. 北京:人民军医出版社, 1995:192.
14. 王四旺, 谢艳华, 朱玲玲. 安替可胶囊抗肿瘤作用的机理. *第四军医大学学报* 1997;18(4):368—372.
15. 叶 加, 钱伯文, 于尔章, 等. 理气药对荷瘤小鼠 TNF 和 NK 细胞活性的影响. *中草药* 1995;26(5):272.
16. 赵 勇, 张 玲. 中药免疫调节研究进展. *中草药* 1994;25(11):603—606.
17. 雷秀玲, 楚 延. 抗瘤 I 号对小鼠体内细胞因子产生及 NK 细胞活性的影响. *华西医科大学学报* 1996;27(4):378—382.
18. Jin R, Kurashige S. Effect of shi ka ron on cytokine production of lymphocytes in mice treated with cyclophosphamide. *Am J Clin Med* 1996;24(1):37—44.
19. 山浦昌由. 小柴胡汤对癌症患者末梢血单核细胞 IL-1 β 、IL-6 及 GM-CSF 产生功能的影响. *国外医学中医中药分册* 1993;15(1):33.
20. 李家琦, 夏 英. 中药诱导干扰素作用的探索. *上海中医药杂志* 1994;1:34.
21. 汪志明, 戎 仙. 论恶性肿瘤的中西医结合治疗. *肿瘤防治研究* 1996;23(4):249—250.
22. 焦 鹭, 刘江岩, 韩 锐. 葛根有效成分 S₆₀₁₉ 对 HL-60 细胞的分化诱导及细胞周期移行性作用的研究. *中华血液病杂志* 1990;11(2):83—85.
23. 徐建国, 马俊英, 杨贵生, 等. 巴豆煎液对人早幼粒细胞白血病细胞的诱导分化研究. *中华血液病杂志* 1990;16(1):26—28.
24. 黄世林, 郭爱霞, 向 阳, 等. 复方青黛片为主治疗急性早幼粒细胞白血病的临床研究. *中华血液病杂志* 1995;16(1):26—28.
25. 马凤蓉, 潘菊芬, 丁 洁, 等. 清热解毒药物清解灵对内源性集落刺激因子的诱生作用. *中国免疫学杂志* 1996;12(3):167—170.
26. Yonekura K, Kawakita T, Mitsuyama M, et al. Induction of CSF after administration of a traditional Chinese medicine Xiao Chai Hu Tang. *Immunopharm and Immunotoxic* 1990;12(4):647.
27. 黄火文, 张 蓓, 徐伯平, 等. 参芪注射液对鼻咽癌病人放疗保护作用的临床研究. *癌症* 1994;13(6):520—521.
28. 大川智彦. 人参养荣汤对恶性肿瘤患者放疗时伴有白细胞减少及自觉症状的有效性. *国外医学中医中药分册* 1996;18(2):25—26.
29. 刘建文. 原发性肺癌中医中药研究进展. *上海中医药杂志* 1994;9:41—43.
30. [日]李爱丽. 生药对癌化疗药诱致小鼠后天性免疫功能抑制状态的恢复作用. *感染症学杂志* 1996;70(7):717—726.

(收稿:1998-04-24 修回:1999-03-28)