

中药有效成分抗肿瘤免疫机制实验研究进展*

程 权¹, 傅华洲^{2△}

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 杭州市第一人民医院, 浙江 杭州 310006)

摘要: 肿瘤作为一种严重威胁人类健康的疾病,手术、化疗、放疗为临床上主要治疗方式,其中化疗作为这 3 大治疗手段之一,是一种全身性治疗手段。其中由于化疗药物的选择性较弱,在杀灭癌细胞的同时也会不可避免地对人体正常的细胞产生损伤,从而引起一系列药物的不良反应。中药的调节相关细胞因子、机体固有免疫系统、淋巴细胞及红细胞免疫等的免疫机制可能是其发挥抗肿瘤作用的主要机制。该文就中药有效成分抗肿瘤免疫机制最新的实验研究进展作一综述,用来更好地指导临床以及抗肿瘤新药的研制。

关键词: 中药; 抗肿瘤; 免疫; 实验研究; 综述

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2016)02-0095-04

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2016.02.026

机体免疫功能和肿瘤的发生发展密切相关,尤其是在机体免疫功能较弱的情况下,肿瘤的生长往往较迅速。中药中的某些有效成分可以改善上述 3 个方面,进而调节肿瘤患者的免疫机能。但中医药在治疗肿瘤患者时要辨证论治,并遵循个体化原则。中医认为肿瘤发生的病机包括瘀血、痰浊、湿聚等,基本治疗法则有扶正祛邪、活血化瘀、清热解毒、软坚散结、疏肝理气等,而正气亏虚是其根本原因。正气的亏虚可直接关系到机体免疫力,中药中的活性成分可提高淋巴细胞增殖和网状内皮系统活力,增强机体的免疫功能,从而防止肿瘤的发生与发展。

1 对细胞因子的影响

T 细胞以及自然杀伤细胞可以分泌细胞因子 IFN- γ 。有研究表明,IFN- γ 有多种功能,如抑制病毒复制、抑制肿瘤细胞增殖、激活免疫细胞和上调各种靶基因的表达^[1]。李贺等^[2]在褐参中相关提取物对荷瘤小鼠的抑瘤效果及机制的实验中发现与模型组比较,中药提取物组 IFN- γ 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。于晓红等^[3]研究发现山核桃树枝水煎剂在实验中能够使 S180 荷瘤小鼠血清 IFN- γ 水平升高,相比于模型组具有统计学意义($P<0.05$)。陈培丰等^[4]实验发现相比荷瘤对照组,龙

葵氯仿及正丁醇提取物的荷瘤小鼠组瘤重的平均值均有降低,与对照组瘤重相比较差异均有统计学意义($P<0.01$ 或 $P<0.05$),龙葵不同提取物药组对小鼠血清 IFN- γ 也均具有促进作用。罗江秀等^[5]研究实验得出蒲公英提取物对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织 IFN- γ 表达呈现明显的时效-量效关系,提示蒲公英对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 IFN- γ 的影响进而抑制肿瘤组织的生长。王朝霞等^[6]用蝎毒多肽提取物(PESV)对 5-Fu 进行干预 H22 荷瘤小鼠免疫因子的影响,结果与化疗组比较,PESV 高、低剂量组小鼠血清中 IFN- γ 水平明显增高($P<0.05$),进而逆转 5-Fu 干预 H22 荷瘤小鼠导致的免疫抑制状态的作用。张鹏程等^[7]研究发现辣椒素增强了荷 B16F10 细胞黑色素瘤实验小 IFN- γ 分泌,与 NS 对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。中剂量(785.48 ± 15.56)ng/L 变化尤为显著($P<0.01$)。张莉莉等^[8]实验中建立荷瘤小鼠模型,与荷瘤对照组比较,北虫草素中高剂量组 IL-2 及 TNF- α 在血清中的表达均显著升高,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 0.01),可见北虫草素抑制荷瘤小鼠肿瘤生长作用显著,可能与促进免疫因子生成有关。李妍^[9]实验中得出姜黄素能抑制小鼠 Lewis 肺癌的生长,同时能抑制瘤组织微血管形成,可能与其上调 Smad7 和下调 Smad3 表达为作

* 基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2013ZA105)

收稿日期: 2016-03-05

作者简介: 程权(1990-),男,浙江杭州人,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤疾病。

△通信作者: 傅华洲, E-mail: fuhua Zhou@126.com

用靶点,从而减少 TGF 在肺癌血管生成过程中的过度表达有关。IL-10 作为免疫抑制因子,通过对多种效应分子的抑制和对肿瘤细胞的作用来抑制机体的抗肿瘤免疫。已证明 IL-10 具有多种抑制抗肿瘤免疫应答的作用,包括巨噬细胞炎症反应、抗原提呈功能的降低、T 淋巴细胞增殖能力的下降等^[10]。

2 对固有细胞免疫系统的影响

2.1 巨噬细胞

潘会君等^[11]用知母皂苷 AⅢ在抑制巨噬细胞炎症的同时,可明显抑制黑色素瘤 B16 和 A375 细胞生长,其抗炎和抗肿瘤作用均较明显。叶颖霞等^[12]在杜仲叶多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的研究中得出,杜仲叶多糖对免疫抑制小鼠巨噬细胞吞噬廓,清能力的影响与模型组比较,茯苓多糖组、杜仲叶多糖各剂量组 K 值与 α 值均显著升高 ($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。罗辉等^[13]研究得出茯苓酸性多糖具有增强模型动物巨噬细胞吞噬功能,同时显著提高小鼠免疫因子的含量,对脾脏和胸腺重量的增加也较明显。巨噬细胞作为一种重要的免疫细胞,在机体可以参与启动适应性免疫应答,同时也是重要的抗原递呈细胞。在机体抗感染、抗肿瘤中发挥吞噬和杀伤功能 M1 型巨噬细胞,它是一种经典活化的巨噬细胞。M2 型巨噬细胞则以参与组织修复等功能为主^[14]。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)是一类具有异质性的特殊巨噬细胞群体,并且是一类浸润到肿瘤间质内的巨噬细胞,在一定数量的恶性肿瘤的肿瘤组织细胞总数中其比例能占到 50%以上的^[15]。TAMs 在肿瘤的发生发展的整个过程中发挥重要的作用,对肿瘤微环境影响是通过分泌多种炎症因子的方式来实现的,如表皮生长因子(EGF)、血小板源性生长因子(PDGF)、转录生长因子(TGF- β 1)等都是通过 TAMs 来表达的,进而影响肿瘤细胞增殖生长以及存活^[16]。TAMs 大量存于在肺癌、肝癌、卵巢癌、宫颈癌、乳腺癌等肿瘤组织中,且目前已作为独立的预后指标^[17]。赵兴洪^[18]研究川明参多糖(CVP)及硫酸化川明参多糖(SCVP)作用于免疫低下小鼠后部分免疫指标的变化发现 CVP 和 SCVP 可以提高免疫低下小鼠免疫器官指数以及血清 IFN- γ 和 IL-2 含量和各处理脾脏淋巴细胞增殖活性,进而提高机体的免疫力。

2.2 树突状细胞

树突状细胞(DC)的功能受肿瘤所分泌的相关因子影响,其中包括使其他细胞产生血管内皮生长因子(VEGF)来抑制 DC 的产生和成熟^[19]。国内外研

究显示,血管生成因子(包括 VEGF、bFGF 和 IL-8 等)在绝大多数肿瘤组织中是一种高表达的状态^[20]。VEGF 能较强的抑制 CD+34 造血干细胞向 DC 的分化,对 DC 的成熟起到抑制作用,进而抑制 DC 等相关抗原递呈细胞的分化,影响细胞毒性 T 细胞的扩增、活化及免疫杀伤作用等整个过程,调节性 T 细胞的生成是由未成熟的 DC 诱导,进而对机体的免疫监视功能起负向调节作用,最后导致肿瘤的免疫逃逸^[21-22]。邱波等^[23]研究发现在荷瘤小鼠体内黄芪多糖诱导的树突状细胞肿瘤疫苗可有效发挥抑瘤作用,延长 S180 荷瘤小鼠的生命。卢雯平等^[24]实验中以 U14 细胞接种荷瘤鼠模型,将造模成功小鼠以每组 10 只随机分为 4 组。荷瘤模型组,DC 疫苗组,联合组和中药组。在实验药物干预后,联合组和中药组 TGF- β 1、IL-10 显著低于 DC 疫苗组及对照组 ($P<0.05$);CD4+、CD8+T 细胞在脾脏组织中所占百分比中药和联合组显著高于 DC 疫苗组和对照组 ($P<0.05$)。可见在免疫微环境中中药有效成分具有去除免疫抑制因子直接关系到增强 DC 疫苗的抗肿瘤作用,所以中药与 DC 疫苗的联合有望成为一种有效的免疫疗法。

2.3 自然杀伤细胞

李红英等^[25]实验中用达沙替尼,人参皂苷 Rb1 以及达沙替尼联合人参皂苷 Rb1 分别预处理 NK 细胞,对照组用未经药物处理的 NK 细胞。发现人参皂苷 Rb1 能拮抗达沙替尼对 NK 细胞的抑制效应,提示人参皂苷 Rb1 的联合应用能减少抗癌药物达沙替尼对免疫效应细胞的抑制作用。陈嘉屿等^[26]研究也发现纹党参多糖及白条党多糖在 NK 细胞活度和淋巴细胞增殖刺激指数的影响方面,与荷瘤模型组比较,两组组差异均有统计学意义 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。宋添添等^[27]研究得出白桦酯醇各剂量组及不同效靶比,均能增强 H22 荷瘤小鼠的 NK 细胞杀伤功能。

3 T/B 淋巴细胞的影响

3.1 T 淋巴细胞

用虫草胞外多糖干预培养小鼠脾淋巴细胞 48h 后,经 MTT 法检测发现淋巴细胞的增殖能力有所提高,Elisa 法检测发现淋巴细胞分泌细胞因子的能力也有所提高^[28]Treg 细胞是一类控制体内自身免疫反应性的 T 细胞亚群,其免疫抑制功能的发挥是通过下调相应机体对抗原的免疫应答水平来实现的。CD4+CD25+Treg 根据起源的不同,有天然型 Treg (nTreg)及诱导型 Treg(iTreg)。其中 nTreg 分化发育

场所是胸腺,成熟后的 nTreg 多通过细胞与细胞之间接触途径发挥效用,iTreg 则需要在某些细胞因子诱导下和特定微环境中由静息 T 细胞进一步分化生长形成,通过相关细胞因子的依赖途径发挥相应免疫效应^[29]。罗雪菲^[30]等实验中通过余甘子叶提取物对荷瘤小鼠外周血 T 淋巴细胞 CD4⁺、CD8⁺亚群的影响发现余甘子叶提取物高剂量和中剂量(1.982,0.991g/kg)对荷瘤小鼠 CD4⁺亚群及 T 淋巴细胞相对数量的提升与模型组比较具有显著性差异($P<0.05$),同时上调了 CD4⁺/CD8⁺亚群比例($P<0.05$),从而提高荷瘤小鼠的免疫力,进而延缓了肿瘤的进展。

3.2 B 淋巴细胞

唐娟等^[31]麒麟菜多糖组较模型对照组对荷瘤小鼠的脾淋巴细胞 B 淋巴细胞增殖能力有显著改善,差异具有统计学意义($P<0.05$)。付盈盈等^[32]研究发现甲斑蝥素对非小细胞肺癌 3LL 模型小鼠具有促进 T、B 淋巴细胞增殖,从而改善荷瘤小鼠的免疫功能,从而抑制肿瘤的生长。邓西贝等^[33]研究发现长柄侧耳发酵产物对荷 H22 肝腹水瘤小鼠机体发酵液和菌丝各剂量组与模型组相比,T 淋巴细胞和 B 淋巴细胞的增殖能力($P<0.01$)。

4 红细胞免疫的影响

王传栋等^[34]在研究发现南瓜多糖可能是通过增强 H22 荷瘤小鼠机体的红细胞免疫吸附能力进而抑制肿瘤的增殖,与对照组比较,抑瘤率为 55.8%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。李小莉等^[35]在研究中采用小鼠 S180 移植性肿瘤模型,观察分析落葵多糖各组对荷瘤小鼠抑瘤率、脾胸腺指数以及红细胞免疫指标的影响。结果落葵多糖对荷瘤小鼠的肿瘤生长抑制作用均较明显,且抑瘤率达 48.16%;给药组荷瘤小鼠的脾胸腺指数也较模型组高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。并可增加荷瘤小鼠肿瘤红细胞花环率,对红细胞 C3b 受体花环促进率具有一个显著的提升,同时降低红细胞 C3b 受体的花环抑制率($P<0.01$)。得出落葵多糖具有提高荷瘤小鼠的红细胞免疫功能,进而起到一定的抗肿瘤作用。补体Ⅲ型受体(CR3)存在于豚鼠的腹腔巨噬细胞表面或者是淋巴细胞表面,是 C3b 的特异受体^[36]。实验发现小鼠巨噬细胞的 CR3 受体存在分别与葡聚糖,C3b 结合两个不同区域。与葡聚糖结合的 CR3 受体,进而巨噬细胞上调经过 C3b 调理的靶细胞吞噬作用。在应用 C3b 荧光微粒的生物技术下,Ross

发现了在巨噬细胞表面显示 CR3 的存在^[37]。有关研究认为一种原因当 C3b 受体与配体结合时,巨噬细胞激活与 C3b 受体联动细胞内的收缩蛋白,发生吞噬活动。另一种可能是 C3b 受体数量在巨噬细胞表面一直比引起吞噬活力的阈值低,细胞表面 C3b 受体数在激活后增多,超过阈值时发生吞噬^[38]。赵宏等^[39]在糖槭多糖干预 S180 荷瘤小鼠实验中,与阴性对照组相比,不同多糖剂量组均能提高 S180 荷瘤小鼠红细胞唾液酸(SA)含量和抗氧化酶系的活性,提高荷瘤小鼠红细胞 C3b 受体的数量和活性。

5 结语及展望

恶性肿瘤的发病率和病死率在近几年增高迅速。临床上西医治疗手段主要是手术治疗以及放疗治疗为主,在治疗的同时对机体的损伤较大,作为新兴的生物学治疗和基因治疗,治疗效果上有了一定的提升,但伴随而来的毒副作用表现明显,对消化系统不良反应和骨髓抑制尤为突出,所以迫切的需要从中草药中寻找能够安全、可靠以及高效的提高肿瘤患者免疫功能的药物。目前,中医药在恶性肿瘤免疫调节中有巨大的开发潜力和研究价值,所以对中医药抗肿瘤的免疫机制进行更深入的研究具有广泛而深远的临床意义。

参考文献:

- [1] Kakimi K, Guidotti LG, Koezuka Y, et al. Natural killer T cell activation inhibits hepatitis B virus replication in vivo [J]. J Exp Med, 2000, 192(7): 921-930.
- [2] 李贺, 李秋娟, 耿成燕, 等. 褐参提取物对 H20 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用 [J]. 中国公共卫生, 2015, 31 (11): 1399-1401.
- [3] 于晓红, 刘澜澜, 丛珊, 等. 山核桃树枝水煎剂对 S180 荷瘤小鼠细胞因子及端粒酶、Cath-D 表达的影响 [J]. 浙江中医药大学学报, 2015, 35(2): 139-143.
- [4] 陈培丰, 高聚伟, 潘磊. 龙葵氯仿及正丁醇提取物对 Lewis 肺癌移植瘤增殖及其血清 IFN- γ 、IL-2 和 IL-4 含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(8): 1799-1803.
- [5] 罗江秀, 钟超, 夏承来. 蒲公英对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠肿瘤组织干扰素- γ 表达的影响 [J]. 中国医院药学杂志, 2014, 34(7): 512-515.
- [6] 王朝霞, 王兆朋, 贾青, 等. 蝎毒多肽提取物对 5-Fu 干预 H22 荷瘤小鼠免疫功能的影响 [J]. 药物评价研究, 2016, 39(1): 46-51.
- [7] 张鹏程, 陈美周, 余方流, 等. 辣椒素对小鼠 B16F10 黑色素瘤抑制效应研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(14): 1096-1099.
- [8] 张莉莉, 陈伟, 梁国强. 北虫草素对体外小鼠肝癌 H22 细胞增殖及肝癌鼠血清中 IL-2/TNF- α 水平的影响 [J]. 吉

- 林中医药, 2015, 35(2): 184-186.
- [9] 李妍, 杨维私, 徐玉芬, 等. 姜黄素对 Lewis 肺癌小鼠 TGF- α 信号转导通路的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 138-141.
- [10] Mocellin S, Marincola FM, Young HA. Interleukin-10 And the immune response against cancer: a counterpoint [J]. J Leukoc Biol, 2005, 78(5): 1043-1051.
- [11] 潘会君, 陈中建, 章丹丹. 知母皂苷 AⅢ 对 2 种黑色素瘤细胞生长及巨噬细胞活化的影响 [J]. 中国药师, 2015, 18(2): 181-185.
- [12] 叶颖霞, 林岚, 赵菊香, 等. 杜仲叶多糖对免疫抑制小鼠免疫功能的影响 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1496-1498.
- [13] 罗辉, 周元科, 邓媛媛, 等. 茯苓酸性多糖调节免疫功能活性研究 [J]. 中药材, 2015, 38(7): 1502-1504.
- [14] Murray P J, Wynn T A. Wynn. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets [J]. Nat Rev Immunol, 2011, 11(11): 723-737.
- [15] Solinas G, Germano G, Mantovani A, et al. Tumor-associated macrophages (TAM) as major players of the cancer-related inflammation [J]. J Leukoc Biol, 2009, 86(5): 1065.
- [16] Sica A, Allavena P, Mantovani A. Cancer related inflammation: the macrophage connection [J]. Cancer Lett, 2008, 267(2): 204-215.
- [17] Biswas S K, Mantovani A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm [J]. Nat Immunol, 2010, 11(10): 889.
- [18] 赵兴洪, 殷中琼, 贾仁勇, 等. 川明参多糖及其硫酸化物对免疫低下小鼠的影响 [J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(1): 52-56.
- [19] Gigante M, Blasi A, Loverre A, et al. Dysfunctional DC subsets in RCC patients: ex vivo correction to yield an effective anti-cancer vaccine [J]. Mol Immunol, 2009, 46(5): 893-901.
- [20] Miller LJ, Kurtzman SH, Wang Y, et al. Expression of interleukin-8 receptors on tumor cells and vascular endothelial cells in human breast cancer tissue [J]. Anticancer Res, 1998, 18(1A): 77-81.
- [21] Jackson MW, Roberts JS, Heckford SE, et al. A potential autocrine role for vascular endothelial growth factor in prostate cancer [J]. Cancer Res, 2002, 62(3): 854-859.
- [22] Takahashi A, Kono K, Itamura J, et al. Correlation of vascular endothelial growth factor-C expression with tumor-infiltrating dendritic cells in gastric cancer [J]. Oncology, 2002, 62(2): 121-127.
- [23] 邱波, 荆雪宁, 武继彪, 等. 黄芪多糖诱导的树突状细胞疫苗对 S180 荷瘤小鼠抗肿瘤作用研究 [J]. 南京中医药大学学报, 2015, 31(1): 44-47.
- [24] 卢雯平, 李向英, 李晓, 等. 益气活血解毒中药联合树突状细胞疫苗对荷瘤小鼠免疫抑制的调控 [J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(3): 46-48.
- [25] 李红英, 陈红霞, 汪蕾. 人参皂苷 Rb1 拮抗达沙替尼抑制 NK 细胞杀伤卵巢癌的研究 [J]. 中国现代应用药学, 2014, 31(3): 293-297.
- [26] 陈嘉屿, 胡林海, 吴红梅, 等. 党参多糖对荷瘤小鼠免疫应答及抑瘤作用研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(17): 1357-1362.
- [27] 宋添添, 牟瑛, 张桂英. 白桦脂醇的体内抗肿瘤作用及机制 [J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 916-922.
- [28] Sheng L, Chen J, Li J, et al. An exopolysaccharide from cultivated *Cordyceps sinensis* and its effects on cytokine expressions of immunocytes [J]. Appl Biochem Biotechnol, 2011, 163(5): 669-678.
- [29] Zhu J, Paul WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors [J]. Immunol, 2010, 238(1): 247-262.
- [30] 罗雪菲, 顾国龙, 兰太进. 余甘子叶提取物对荷瘤小鼠外周血 T 淋巴细胞 CD4+、CD8+ 亚群的影响 [J]. 广西中医药大学学报, 2015, 18(2): 4-6.
- [31] 唐娟, 孔珍, 纪海, 等. 麒麟菜多糖对 H22 肝癌移植瘤的抑制作用研究 [J]. 现代食品科技, 2015, 31(1): 1-5.
- [32] 付盈盈, 李林, 章激, 等. 去甲斑蝥素对非小细胞肺癌模型小鼠免疫功能的影响 [J]. 实用药物与临床, 2015, 18(6): 662-665.
- [33] 邓西贝, 周贤, 李爱欣, 等. 长柄侧耳发酵产物对荷 H22 肝腹水瘤小鼠免疫功能影响及抗肿瘤作用研究 [J]. 中国食用菌, 2015, 34(2): 52-55.
- [34] 王传栋, 蓝天, 郭效东, 等. 南瓜多糖抑瘤及增强红细胞免疫吸附作用研究 [J]. 中国当代医药, 2012, 19(4): 17-18.
- [35] 李小莉, 邹群, 张迎庆, 等. 落葵多糖抗肿瘤及对红细胞免疫功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(1): 46-47.
- [36] Zhang G, Zeng X, Li C. Inhibition of Urinary Bladder Carcinogenesis by Aqueous Extract of Sclerotia of *Polyporus umbellatus* Fries and *Polyporus Polysaccharide* [J]. Am J Chin Med, 2011, 39(1): 135-144.
- [37] Fioravanti A, Collodel G, Petraglia A. Effect of hydrostatic pressure of various magnitudes on osteoarthritic chondrocytes exposed to IL-1 β [J]. Indian J Med Res, 2010, 8(132): 209-217.
- [38] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. Nature, 2007, 388(6640): 394-397.
- [39] 赵宏, 王宇亮, 刘颖斐, 等. 糖槭多糖对 S180 荷瘤小鼠肿瘤生长及红细胞免疫功能的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(12): 2446-2449.

(编辑: 徐建平)