

黄芪多糖抗肿瘤作用研究进展

★ 吕淑华 (天津中医药大学第二附属医院病理科 天津 300150)

关键词:黄芪多糖;抗肿瘤;综述

中图分类号:R 285 文献标识码:A

肿瘤是危害人类健康最严重的一类常见病、多发病。在国内近些年来随着人们生活方式的改变以及环境污染的加剧,其发病率呈逐年上升的趋势。目前临床应用的抗肿瘤化学合成药物虽然抗癌作用确切,疗效显著,但不良反应大,长期应用易产生耐药性等缺点。黄芪多糖(APS)是黄芪的主要活性成分之一,可作为免疫促进剂或调节剂,同时具有抗病毒、抗肿瘤、抗衰老、抗辐射、抗应激、抗氧化等作用,临床上已经用于治疗肝炎、糖尿病、肿瘤等疾病,其在治疗肿瘤方面可以提高机体免疫力,和其他化学合成药联合使用时可以降低其他化疗药的毒副作用,同时增强其抗肿瘤作用,因此日益受到人们的关注。该药抗肿瘤作用是多方面的,其抗肿瘤机制可能与 APS 的免疫增强作用有关,但目前尚未完全阐明。现就近年来其抗肿瘤的临床及实验研究进展做一综述。

1 中药黄芪、多糖和 APS

中药黄芪为历代中医最为常用的中药之一,其历史悠久、临床应用十分广泛,其为豆科植物蒙古黄芪或膜黄芪干燥块茎,主要成分为苷类、多糖、氨基酸及微量元素。该药始载于《神农本草经》,原名“黄耆”,列为上品,后代诸家本草多有记载。该药具有补气固表,利尿托毒,排脓,敛疮生肌等功效。西方人从 19 世纪开始认识到黄芪的医疗价值,1868 年被一位研究东亚植物的医生 Dr Alexander Von Bange 首次报道,1911 年《中国的原料药》中, G·A·Stuart 认为黄芪“作为滋补药、止咳药、利尿药具有很好的声誉”^[1]。

多糖(Polysaccharide)是由单糖之间脱水形成糖苷键,并以糖苷键线性或分枝连接而成的链状聚合物,一般将少于 20 个糖基的糖链称为寡糖,多于 20

个糖基的糖链则称为多糖。至 20 世纪 50 年代,人们陆续发现一些真菌多糖和高等植物多糖具有明显的抑瘤活性。20 世纪 70 年代以来,科学家们发现多糖及糖复合物参与和介导了细胞各种生命现象的调节,特别是免疫功能的调节^[2]。多糖尤其是中药多糖因具有增强机体免疫功能及抗肿瘤等药理作用,而且几乎没有毒性,愈来愈引起国内外药理、生物和化学家们的兴趣,成为当前的研究热点^[3-4]。20 世纪 80 年代中期,美国泛华公司从中药药典中近 30 种中草药筛选出具有全面持续升高全血细胞、激发造血系统、提高机体免疫力的 APS^[5]。

2 APS 的临床研究

近年来,有学者使用 APS 联合化疗治疗恶性肿瘤患者,临床实践结果表明该药可以提高患者的免疫功能,具有良好的应用前景。

山广志等^[6]使用注射用 APS 配合化疗治疗 84 例恶性肿瘤,患者随机分为单纯化疗组(对照组)及 APS 加化疗组(治疗组)各 42 例。结果显示,白细胞变化方面,治疗组治疗前后白细胞变化无显著性差异($P > 0.05$);对照组治疗后白细胞下降明显,有显著性差异($P < 0.05$);免疫功能变化方面,治疗组治疗前后 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 比值及 NK 细胞值无显著性差异($P > 0.05$);而对照组治疗后 CD_4 、 CD_8 、 CD_4/CD_8 比值及 NK 细胞值均有较明显的下降,有显著性差异($P < 0.05$);临床症状变化方面,治疗组患者的临床症状积分提高,与对照组比较,有显著性差异($P < 0.05$);KPS 评分情况,治疗组 KPS 评分与对照组比较有明显提高,有显著性差异($P < 0.05$)。注射用 APS 与化疗同时应用,可保护骨髓造血功能,防止化疗所致的白细胞下降,改善患者的临床症状,提高 KPS 评分。同时提高患者的免疫功能、化

疗耐受性,减轻不良反应,顺利完成治疗周期,提高患者生活质量,延长生存期^[7]。

刘海晔等将96例恶性肿瘤患者随机分为单纯化疗组50例及注射用APS联合化疗组46例,用以观察注射用APS联合化疗治疗恶性肿瘤的疗效,结果表明,两组治疗后近期疗效比较显示联合化疗组优于单纯化疗组,有显著性差异($P > 0.05$);两组治疗后不良反应发生率(观察治疗后外周血白细胞及血小板受损程度及患者出现的恶心、呕吐等相关症状)方面,两组在化疗后第1周白细胞计数均下降,但联合组第2周即出现上升趋势,第4周基本恢复原有水平,单纯组在第3周虽有上升,但第4周仍未恢复原有水平,联合组外周血白细胞及血小板受损程度明显低于化疗组,两组差异显著($P < 0.01$),两组病例治疗后均有部分患者出现恶心、呕吐、腹泻、口腔溃疡和脱发等不良反应,但根据统计学分析,联合组恶心呕吐等不良反应发生率均明显低于单纯组,两组差异显著,有统计学意义。骨髓抑制作用APS联合化疗组明显低于单纯化疗组,说明APS对骨髓有保护作用,能减轻化疗药物对骨髓的损伤,对骨髓的增殖、分化有刺激和保护作用;化疗患者出现胃肠道反应等机能下降是常见的化疗毒性反应,经APS组治疗的患者症状明显减低,提示APS对胃肠道有一定的保护作用。

3 APS的实验研究

近年来许多学者从不同角度对APS的抗肿瘤机制进行了实验研究,大多数实验研究发现APS对肝癌、乳腺癌、胃癌、白血病等动物模型或瘤细胞株中肿瘤细胞的生长有抑制作用,可以提高实验动物淋巴细胞免疫活性,部分实验研究APS对细胞周期、血管生成、端粒酶活性、凋亡相关蛋白Bcl-2等指标的影响,从而证明该药可以诱发肿瘤细胞的凋亡,达到抗肿瘤的作用。有些实验研究了APS在和其他化疗药物联合使用时具有协同抗肿瘤作用,同时对化学合成药物在抗肿瘤过程中引起的小鼠骨髓抑制及其毒性有明显保护作用,并对不同剂量的作用效果进行了研究。

3.1 APS抑制肿瘤细胞生长及对TNF- α 和IFN- γ 的作用 许杜鹃等^[8]采用小鼠肝癌HepA移植瘤的动物模型,以瘤重抑制率为指标。体外采用人肝癌Bel-7404细胞,用四甲基偶氮唑盐(MTT)法或³H-胸腺嘧啶掺入法测肿瘤细胞生长。放免法和ELISA法检测TNF- α 和IFN- γ 。结果发现,APS显著抑制小鼠肝癌HepA的生长;体外对Bel-7404细胞没有抑制作用,但APS与小鼠腹腔巨噬细胞或脾细胞共

培养上清对Bel-7404细胞的生长具有显著抑制作用。APS(160,320和640 mg·L⁻¹)使正常的小鼠腹腔巨噬细胞培养上清中TNF- α 的活性升高。APS(160,320和640 mg·L⁻¹)明显增加正常小鼠脾细胞培养上清中IFN- γ 的产生。于是作者认为,APS无直接抗肿瘤作用,其抗肿瘤作用是通过促进TNF- α 和IFN- γ 的产生,增强机体的免疫功能而实现的^[9]。而刘桂莲等采用MTT法观察APS对胃癌SGC-7901细胞株的抑制作用。结果显示APS能抑制人胃癌SGC-7901细胞株的增殖,并呈浓度及时间依赖性。

3.2 APS对肿瘤细胞周期、血管生成、凋亡相关蛋白Bcl-2端粒酶活性等的影响 陈光等^[10]采用流式细胞术研究APS诱导肿瘤细胞凋亡的作用。结果表明,APS具有一定诱发细胞凋亡的作用,可使S期细胞数目减少,促进细胞分化为G₀-G₁和G₂-M期。但随着剂量加大,肿瘤细胞主要停留在G₂-M期。

谷俊朝等^[11]在复制津白二号小鼠乳腺癌模型的基础上,应用APS干预,观测肿瘤生长免疫情况、热休克蛋白(heat-shock protein, HSP)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及凋亡相关蛋白Bcl-2的表达情况。结果发现,APS提高了荷瘤小鼠淋巴细胞免疫活性,并抑制了肿瘤血管生成及细胞凋亡相关因子的表达,体现出一定的抑瘤作用,而热休克蛋白70亦参与了乳腺肿瘤的病理生理过程,并与肿瘤血管生成和细胞凋亡存在密切的关系。

姚金凤等^[12]研究APS对人早幼白血病HL-60细胞端粒酶活性的作用。通过在不同浓度的APS作用HL-60细胞后,MTT法测定细胞活性,计算细胞生长抑制率;TRAP-PCR-ELISA法测定端粒酶活性。结果显示APS能抑制HL-60细胞的增殖,不同浓度的APS作用HL-60细胞12、24、36、48、60h后,可明显抑制细胞的生长,呈剂量、时间依赖关系,即在同一培养时间,随药物浓度升高,细胞生长抑制率增大;同一浓度药物,随作用时间延长,细胞生长抑制率也增大。同时APS能发现降低HL-60细胞的端粒酶活性,与空白对照组相比,不同浓度的APS作用于HL-60细胞后,随用药浓度增加和作用时间延长,细胞的端粒酶活性降低,特别是浓度为10 mg/mL的APS使其下降最为明显。APS降低HL-60细胞端粒酶活性,从而诱导HL-60细胞凋亡,发挥其抗肿瘤作用。

3.3 APS和其他化疗药物联合应用时具有协同抗肿瘤作用 赵莲华等^[13]研究APS对人肝癌细胞

BEL-7404 细胞株细胞周期的影响及与顺铂联合使用,对 BEL-7404 肝癌细胞的杀伤作用。通过 MTT 实验检测细胞的增殖抑制率,以观察 APS 对肝癌细胞的增殖抑制作用;应用流式细胞仪检测细胞周期的改变及凋亡率。结果发现,APS 可抑制肝癌 BEL-7404 细胞的生长、增殖;与顺铂联合应用对 BEL-7404 肝癌细胞杀伤作用强于 2 种药物单独使用。APS 处理后的 BEL-7404 细胞出现低于 G1 期 DNA 含量的亚二倍体凋亡峰,将细胞周期阻滞于 G1 期。

3.4 APS 对化疗药物所致的骨髓抑制的缓解作用

夏星等^[14]研究 APS 对丝裂霉素 C (MMC) 致骨髓抑制小鼠的骨髓和脾造血祖细胞生长的影响。研究者将小鼠随机分为正常组、模型组和治疗组。正常组每天皮下注射 0.2 ml 生理盐水;模型组 d 0 腹腔注射 MMC $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,同时每天皮下注射 0.2 ml 生理盐水;治疗组 d 0 腹腔注射 MMC $7 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,APS 皮下注射 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,给药方案分 3 种:(1)0~4 d,共 5 d,(2)0~11 d,共 12 d,(3)12 d 给药,3 周内给完。用造血细胞集落培养法观察 APS 的药理作用。结果显示在 d 3 时,APS 治疗组对 MMC 致骨髓抑制小鼠骨髓 CFU-C 数目增加了 3 倍,分别为 $(1870 \pm 40)/\text{股骨}$ 和 $(6240 \pm 110)/\text{股骨}$,从 d 3~d 18,APS 治疗组的骨髓 CFU-C 均高于模型组。在给 MMC 后 d 14 之前 APS 对脾 CFU-C 的生长没有影响,APS 在 d 14 和 d 18 时 APS 有刺激脾造血祖细胞增殖作用(分别高 3 倍和 2 倍)。

张琰等^[15]研究 APS 对环磷酰胺 (Cyclophosphamide, Cy) 所致小鼠骨髓抑制及其毒性的保护作用。采用流式细胞仪测定 CD_4/CD_8 T 淋巴细胞亚群及其比值,常规计数外周血白细胞数量及骨髓有核细胞数量,观察 25、50 和 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 APS 对小鼠 Cy 骨髓抑制的保护作用;同时采用 LD50 剂量法,观察 APS 对小鼠 Cy 毒性的保护作用。结果表明给予 3 种不同剂量 APS 后,小鼠 Cy 毒性明显下降;存活率分别提高 20%、30% 和 50%,其中以 $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ APS 保护作用最为明显 ($P < 0.05$)。与对照组相比, $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ APS 组小鼠 Cy 有核细胞和外周血白细胞数量分别升高 $(1.4 \pm 0.3 \text{ vs } 2.5 \pm 0.5) \times 10^4 \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$) 和 $(4.6 \pm 0.7 \text{ vs } 8.6 \pm 1.2) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ($P < 0.01$), CD_4/CD_8 T 淋巴细胞比值接近正常对照组。APS 对 Cy 致小鼠骨髓抑制及其毒性有明显保护作用,该作用呈剂量依赖性。程建峰等^[16]研究 APS 对小鼠化疗中白细胞和骨髓有核细胞减少的影响,亦有类似发现。

4 小结

综上所述,APS 的临床和实验研究证实了该药可以提高机体免疫力,诱导肿瘤细胞凋亡,和其他化学合成药联合使用时可以降低其他化疗药的毒副作用,同时增强其抗肿瘤作用。目前,肿瘤是危害人类健康的主要疾病之一。医学界在寻求和使用抗癌药物的同时,发现许多化学抗癌药物在作用于靶细胞时往往累及正常细胞,在抗肿瘤过程中会出现种种不良反应,以及多药耐药性等缺点。于是 APS 作为辅助抗癌药正在日益受到人们的重视和普遍欢迎。但是,APS 的药理作用广泛,其在抗肿瘤机制方面的研究还待进一步深入。

参考文献

- [1]张继,徐纪民,赵京春,等.黄芪的本草考证[J].中国药师,1999,2(4):211-212.
- [2]刘天龙,许剑勤.多糖现代研究及应用进展[J].中国兽医杂志,2004,40(3):24-26.
- [3]黄楨.黄芪多糖的药理研究进展[J].中国临床药学杂志,2002,11(5):315-317.
- [4]Choi EM, Kim AJ, Kim YO, et al. Immunomodulating activity of arabinogalactan and fucoidan in vitro[J]. J Med Food, 2005, 8(4): 446-453.
- [5]蔡莉,朱江.黄芪多糖研究现状与进展[J].中国肿瘤临床,2007,34(15):896-900.
- [6]山广志,叶兴涛.注射用黄芪多糖联合化疗治疗 84 例晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J].中国肿瘤临床,2007,34(6):355-356.
- [7]刘海峰,周洁.注射用黄芪多糖联合化疗减毒增效 96 例临床观察[J].天津药学,2007,19(2):31-33.
- [8]许杜娟,陈敏珠.黄芪多糖的抑瘤作用及其机制[J].中国医院药学杂志,2005,25(10):923-925.
- [9]刘桂莲,张承玉,刘晓霓,等.黄芪多糖对人胃癌 SGC-7901 细胞增殖抑制作用的体外研究[J].中国实用医药杂志,2007,2(13):8-9.
- [10]陈光,臧文臣,刘显清,等.黄芪多糖对动物肿瘤细胞凋亡影响的研究[J].中医药学报,2002,30(4):55-56.
- [11]谷俊朝,余微波,王宇,等.黄芪多糖对 TA2 小鼠乳腺癌 MA-891 移植瘤生长及 HSP70 表达的影响[J].中华肿瘤防治杂志,2006,13(20):1534-1537.
- [12]姚金凤,吴春丽,陈慧霞,等.黄芪多糖对 HL60 细胞端粒酶活性的作用[J].河南肿瘤学杂志,2005,18(4):247-248.
- [13]赵莲华,李清,林芄,等.黄芪多糖协同顺铂对 BEL7404 人肝癌细胞的杀伤作用[J].实用癌症杂志,2005,20(1):34-35.
- [14]夏星,Dao Nguyen.黄芪多糖对丝裂霉素 C (MMC) 致骨髓抑制小鼠骨髓及脾脏造血祖细胞的生成作用的影响[J].中国药理学通报,2003,19(7):812-814.
- [15]张琰,程建峰,贺建荣.黄芪多糖对环磷酰胺致小鼠骨髓抑制及毒性的保护作用[J].第四军医大学学报,2003,24(5):447-448.

(收稿日期:2008-08-13)