

· 述评 ·

中医扶正疗法与肿瘤生物免疫治疗

侯丽, 陈信义

(北京中医药大学东直门医院, 北京 100700)

关键词: 中医学; 扶正疗法; 肿瘤; 生物免疫治疗

中图分类号: R242 文献标识码: C 文章编号: 1005-5304(2004)01-0020-03

在肿瘤治疗中, 局部肿瘤的彻底根除常常并不能令患者更加受益, 患者常因免疫功能严重受创, 出现远处播散、转移, 使生活质量、生存期大打折扣。免疫功能在肿瘤发生、发展、转移、逆转、消退中占有的地位日益受到重视, 生物免疫治疗肿瘤业已成为并列于手术、放疗、化疗的第四大治疗措施。它通过激发和利用机体免疫反应来拮抗肿瘤细胞, 调节与平衡机体免疫功能, 分化和抑制肿瘤细胞生长, 并有选择性杀伤肿瘤细胞的作用。目前临床应用的生物治疗主要包括: 主动性非特异性免疫治疗, 如干扰素、白介素等细胞因子; 被动性免疫治疗, 主要是以单克隆抗体为基础的治疗; 过继性免疫治疗, 如以癌为目标的各类细胞的治疗; 主动性特异性免疫治疗, 如肿瘤疫苗等, 它们在肿瘤治疗中的作用日益显著^[1]。中医药在肿瘤生物免疫治疗中的作用与地位如何呢?

1 生物免疫治疗源于中医学

应该说生物免疫治疗源于传统的中医学, 早在公元前一千多年的周朝, 殷墟甲骨文就已有“瘤”的病名。中医学认为肿瘤是外感六淫邪毒, 客于脏腑经络, 或内伤七情、忧思恼怒导致气血郁结, 或饮食不节、痰结湿聚等多种病因共同作用而逐渐形成的结果。《灵枢·九针论》曰: “八风之客于经络之中, 为瘤病者也。”明代医学家李梃曰: “郁结伤脾, 肌肉消薄, 与外邪相搏而成肉瘤”, 同时认为外邪之所以能侵入人体而致瘤, 关键还在于正虚, “邪之所凑, 其气必虚”是中医对疾病(肿瘤)发生机制认识的基本理论。《灵枢·百病始生》曰: “虚邪之中人也……, 留而不去, 息而成积, 或著孙络, 或著输脉, 或著于伏冲之脉, 或著于膂筋, 或著于胃肠之募原, 上连于缓筋, 邪气淫溢, 不可胜论。”表明肿瘤的发生、发展、转移的病机根本上是由于正气不足, 脏腑功能减退, 气血阴阳失调, 病邪由浅入深, 终致“邪气淫溢”而变证多端。在治疗上强调祛邪与扶正相结合, 以扶正为主, 倡导“养正积自除”的观点, 通过调整机体脏腑、阴阳、气血、经络的功能, 达到“正气存内”, 有效地防止肿瘤的发生、发展、转移, 并改善肿瘤患者临床症状, 提高生活质量。这种扶正疗法的整体治疗理念可以说是肿瘤生物免疫治疗的渊源与精髓。

中医扶正方法很多, 概括起来不外乎平衡气血阴阳, 调理脏腑机能。依据“肾为先天之本”、“脾为后天之本”的理论,

其尤以培补脾肾为关键。扶正疗法是恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分, 可以结合每一位肿瘤患者体质差异、现代医学治疗方式、组织器官损伤程度而提供更加具体、更加个性化的治疗方案, 并可以贯穿于肿瘤现代医学治疗的全过程。扶正疗法在减低手术、放疗化疗毒性方面已显示理想的临床疗效, 在调节患者免疫功能方面独具特色, 成为恶性肿瘤综合治疗中不可缺少的重要方法之一。

2 减轻化疗毒副作用的临床研究

化疗在杀伤肿瘤细胞的同时, 对机体正常组织器官也有毒害作用, 即化疗的毒副作用, 化疗后的骨髓抑制常使化疗药物剂量、疗程受到限制而影响临床疗效。王氏等^[2]报道女贞子、党参、当归、补骨脂等 29 味滋阴补阳、益气养血药可以预防化疗后白细胞减少; 党参、黄芪、白术、当归、川芎、鸡血藤、熟地黄、阿胶、女贞子、枸杞子等具有补气血、益精髓, 恢复造血干细胞活性, 增强全身免疫功能作用; 人参能防止多种原因引起的白细胞下降, 增强机体免疫力; 阿胶对增加血液中的红细胞及血红蛋白有一定作用。有报道用人参注射液与化疗药物伍用治疗 32 例肿瘤患者化疗后所致白细胞下降, 临床总有效率 87.5%。对消化道肿瘤患者采用联合化疗方案同时给予党参、黄芪注射液, 所有病例白细胞在化疗过程中均未低于 $3.0 \times 10^9/L$, 可顺利完成化疗; 而对照组(35 例)化疗后白细胞数低于化疗前 29 例, 其中 9 例因低于 $3.0 \times 10^9/L$ 而中断化疗。在专方治疗中, 滋阴补血、健脾补肾常需互相兼顾。白细胞减少多属于气血双亏, 治宜益气养血, 阴伤者兼以滋阴; 红细胞减少一般多累及脾肾之阳, 治宜温补脾肾; 血小板减少常见脾虚失摄以及阴虚血热妄行两种类型, 治宜健脾摄血或滋阴清热等。这些药物多通过作用于多能造血干细胞, 促进正常细胞的增殖与生长, 并能刺激克隆刺激因子(CSFs)分泌, 提高血循环中 CSF 水平。

3 提高疗效延长生存期的临床研究

肿瘤患者免疫功能减低, 加之手术、放疗进一步损伤免疫功能。免疫功能的下降不仅导致临床疗效降低, 也导致肿瘤复发和远处转移, 使患者生活质量下降, 生存期明显缩短。中医治疗恶性肿瘤机制之一是通过神经-内分泌-免疫调节网络的整体作用来调节机体内部的防御功能(包括细胞免疫与体

液免疫),达到阻遏肿瘤生长扩散、提高患者生活质量、延长患者生存期的预期目标^[3]。参麦注射液具益气养阴的功效,临床研究证明,该药能够调节患者免疫功能,与化疗药物伍用具有一定的增效作用,并可降低化疗药物所引起毒副作用,改善患者临床症状,保护骨髓造血功能,增强免疫,抑制肿瘤生长^[4]。药理研究证实,参麦注射液能够促进免疫球蛋白、白细胞生长,使淋巴细胞数目增加,促进淋巴细胞转化,增强网状内皮系统功能,增强机体免疫力。十全大补汤具气血双补功效,与参麦注射液作用效果相似^[5]。刘氏等^[6]观察治疗非小细胞肺癌,化疗同时口服金复康口服液(由黄芪、北沙参、天门冬、女贞子、石上柏、七叶一枝花等组成)较单纯化疗组患者的癌灶缓解率明显提高,而且显著改善了临床症状,提高了生活质量,减轻了化疗药物的毒副作用。同时,观察到口服金复康口服液加化疗组与单纯化疗组比较,其NK细胞活性、白细胞介素II、CD₄/CD₈的比值明显提高,具有统计学意义($P < 0.05$),说明金复康口服液具有调节肺癌患者免疫功能的效应。李氏等^[7]观察到胃癌患者随着病情的进展,T淋巴细胞处于增殖能力降低、凋亡能力增高的状态,免疫功能低下,极易复发转移,养胃抗瘤冲剂(由生黄芪、人参、白花蛇舌草、草河车、三七、赤芍等组成)具有益气活血、解毒抗癌功能,可以调整T细胞亚群的比例,提高NK细胞活性与免疫功能,防止肿瘤复发与转移。冯氏等^[8]通过对消化道肿瘤患者手术前后IL-2、TNF、IFN γ 的观察,提示手术后应用扶正中药是合理的,有助于改善免疫功能,加速肿瘤病人的康复。

4 中药相关成分的实验与临床研究

大量研究证实,从中药中分离得到的一些多糖(如枸杞多糖、香菇多糖、茯苓多糖、猪苓多糖、银耳多糖、红芪多糖、人参多糖等)具有免疫增强作用,包括活化巨噬细胞、活化淋巴细胞、促进细胞因子分泌、活化补体、增强红细胞免疫等^[9-12]。其免疫抑癌作用是多靶点的,几乎遍及非特异性免疫与特异性免疫应答的各个主要环节,同时对肿瘤细胞有直接抑制作用。枸杞多糖、茯苓多糖、刺五加多糖在体外能明显抑制S₁₈₀、K₅₆₂肿瘤细胞的生长^[13];进一步研究发现中药多糖可通过使肿瘤细胞膜的生化特性发生改变,影响细胞内信号传导途径,抗自由基作用,诱导肿瘤细胞分化与凋亡而达到抑制肿瘤细胞生长的效应^[14-16]。枸杞多糖等具有内源性CSF样作用^[17],当归多糖对造血干、祖细胞的增殖分化有促进作用,并能对抗抗肿瘤药物引起的造血抑制,促进造血细胞分化发育^[18]。中药多糖作为一种生物免疫调节剂,在肿瘤治疗领域的应用日益广泛,临床上应用香菇多糖(LNT)治疗恶性肿瘤显示了较好的疗效,主要用于治疗胃癌、肝癌、肺癌及血液系统肿瘤。香菇多糖是一种兼有抑制肿瘤和提高免疫功能作用的生物反应调节剂,通过诱导活化的巨噬细胞及杀伤性T细胞,提高NK细胞活性和增强抗体依赖巨噬细胞毒作用来发挥抗肿瘤作用。对晚期胃癌患者化疗配合静点LNT,总有效率为60%,单纯化疗组有效率仅为30%~40%,经LNT辅助治疗后,免疫功能指标如

淋巴细胞转化率可得到改善,NK细胞活性、T_H/T_S比值明显升高,LNT起到了提高癌症患者细胞免疫功能、减轻化疗药物对机体的损害、提高化疗效果、延长胃癌患者生存期等综合效果^[19-21]。赵氏等^[22]对肺癌化疗合用LNT,观察到LNT对机体的一般状况、NK活性、T细胞亚群中CD₃及血小板有一定升高作用,患者食欲增加、精神好转,说明LNT对患者化疗后免疫功能有调节和保护作用,有助于提高机体的耐受力而顺利完成化疗。研究发现肿瘤患者T细胞亚群分布异常,Th细胞受抑制,T_S细胞活性增强,CD₃和CD₄阳性细胞数降低,CD₄/CD₈比值失衡,导致细胞介导的免疫负性作用占优势,机体抗肿瘤功能下降,并且术后患者免疫功能进一步降低。彭氏等^[23-24]于手术前后应用LNT,发现术后CD₃、CD₄阳性细胞数和CD₄/CD₈比值明显高于术前及对照组,生存期也有所延长,表明LNT可促使T细胞亚群的恢复。此外,肿瘤患者术前NK、LAK细胞活性和淋转明显低于正常,术后进一步降低,即手术创伤等进一步影响了细胞免疫功能,若手术前应用LNT治疗,则有助于提高患者术后NK、LAK细胞活性,并促进淋转的恢复,故LNT具有围手术期免疫调节作用,可用于肿瘤外科临床。相关的中药成分研究还包括皂苷^[25]、生物碱等,许多具良好免疫促进作用的补益中药,其有效成分含有苷类,如人参皂苷、绞股蓝皂苷、黄芪皂苷等。姜氏等^[26]实验研究证实人参皂苷可作为TILs(肿瘤浸润淋巴细胞)的诱导活化剂,在肿瘤免疫化疗中有重要的作用。

5 结语

临床与实验研究促进了中药进一步开发利用,并为从中药中筛选防治肿瘤的无毒或低毒药物提供了思路。与细胞因子如干扰素等生物反应调节剂(BRM)相比,中药免疫治疗不良反应小。干扰素等一般需大剂量使用,由此会产生一系列剂量限制性毒副作用,90%以上患者用药后会出现流感样症状,如发热、疲乏、寒战等;此外,还有消化道反应,如恶心、呕吐、腹痛、腹泻;神经系统反应有嗜睡和精神紊乱;少数患者用药后出现低血压、心律不齐,因而对于心血管疾病患者应小心使用;此外尚有轻度的血液学毒性^[1]。而中药免疫治疗通过多种机制激活免疫细胞,提高机体特异性及非特异性免疫功能,具有较广泛的免疫增强作用,并可与BRM合用,达到增效减毒的目的。通过中药与手术、化放疗、细胞因子的联合应用,能显著提高化放疗的疗效,降低细胞因子的使用剂量,减少或避免这些治疗引起的不良反应,改善肿瘤患者的生活质量,降低肿瘤的复发与转移,延长生存期。

生物治疗作为一种新的肿瘤治疗手段,主要依赖于机体自身的力量去杀伤癌细胞,应该说这种杀伤力是有限的、缓慢的;化放疗对肿瘤的杀伤快而强,但对机体造成的毒副作用大,因此可以利用生物治疗来弥补手术、化放疗的不足。但是,如何发挥生物治疗在肿瘤综合治疗中的作用,尚无公认的合理方案,目前此方面的实践仅限于手术、化放疗与生物治疗的简单叠加^[27、28]。对于实施生物治疗的时间进行了一些有益的

探索,一些实验表明^[29],化疗后应尽快衔接生物治疗,并应选择免疫细胞数降至最低或开始恢复的时间点,因为一方面生物治疗有待于机体免疫功能的恢复,另一方面生物治疗宜尽快使用,从而有效地防止化疗后瘤细胞的快速增殖。如何更好地发挥中医药在肿瘤生物治疗中的作用,尚有许多问题需进一步探讨,比如辨证的统一、给药时间、疗程、与现代医学治疗方法的联合应用、疗效标准的规范等。将生物治疗和手术、化放疗很好地衔接起来是肿瘤治疗发展的一个新方向。张氏^[30]提出围手术期生物治疗的新观念,即将术前、术中、术后的生物治疗综合在一起,以期解决肿瘤治疗中最棘手的问题——转移。我们可以提出一个围手术、围放化疗的中药生物免疫治疗的观念,以期更好地发挥中医药在肿瘤治疗中的作用。

肿瘤生物治疗日新月异,不断出现新的方式、方法和药物,但是无论采取何种治疗方法,按照综合治疗的框架,施行生物治疗,应该是可取的,而且是有效的。中医药积极吸收现代医学研究成果,与现代医学治疗模式有效地结合,在肿瘤生物治疗领域前景美好。

参考文献:

- [1] 储大同,赵龙妹,李峻岭.生物反应调节剂的不良反应及其处理[J].实用肿瘤杂志,2002,17(2):84.
- [2] 王顺祥,吴细丕,高其鑫,等.补益中药及复方升血灵防止环磷酰胺降低白细胞的作用[J].中西医结合杂志,1992,12(2):99.
- [3] 周金黄.中药免疫药理学[M].北京:人民军医出版社,1994.345.
- [4] 赵卫红,彭义梅.参麦注射液对晚期消化道癌临床应用的探讨[J].医药导报,1999,18(3):179.
- [5] 郑建军,吴新华,张再跃,等.十全大补汤对肿瘤患者化疗减毒作用的观察[J].山东中医杂志,2000,19(7):395.
- [6] 刘嘉湘,潘敏求,黎月恒,等.金复康口服液治疗原发性非小细胞肺癌临床研究[J].肿瘤,2001,21(6):463.
- [7] 李杰,孙桂芝,祁鑫,等.养胃抗癌冲剂对胃癌患者外周血T淋巴细胞rDNA的转录活性和凋亡相关蛋白影响的研究[J].中国中西医结合外科杂志,2002,8(4):253.
- [8] 冯永生,吴南屏,杜根安,等.消化道肿瘤手术前后IL-2、TNF、IFN γ 的动态观察[J].中国肿瘤临床与康复,2001,8(2):46.
- [9] 毛小娟.红芪和黄芪多糖的免疫调节作用[J].中华微生物和免疫学杂志,1998,8(6):365.
- [10] 曾雪渝.香菇胞内糖、胞外糖对正常小鼠免疫功能的影响[J].中草药,1985,16(11):14.
- [11] 王亚平.当归多糖的药理学研究进展[J].中西医结合杂志,1991,11(1):6.
- [12] 郑敏,王亚平.中药多糖抗肿瘤的药理学研究进展[J].国外医学·中医中药分册,2000,22(5):259.
- [13] 佟丽,黄添友,李吉来,等.植物多糖对S₁₈₀、K₅₆₂细胞增殖和唾液酸、磷酸胆固醇含量的影响[J].中国中西医结合杂志,1994,14(8):482.
- [14] 吴波,梁谋,佟丽,等.茯苓多糖抗肿瘤作用与机理的实验研究[J].中国药理学通报,1994,10(4):30.
- [15] 王炳岩,季宇彬.海藻多糖对白血病L615小鼠LPO含量及GR、GSH-PX、CAT、SOD酶活性影响[J].中医药信息,1994,(5):43.
- [16] 魏小龙,茹祥斌.低分子质量地黄多糖体外对Lewis肺癌细胞P₅₃基因表达的影响[J].中国药理学通报,1998,14(3):245.
- [17] 周志文.枸杞子多糖对小鼠骨髓造血干细胞、粒单系祖细胞增殖分化的影响[J].中药药理学毒理学杂志,1991,5(1):44.
- [18] 王亚平,祝彼得.当归多糖对造血祖细胞调控机理研究[J].中华医学杂志,1996,76(5):363.
- [19] 韩玲.香菇多糖的临床应用进展[J].中国新药杂志,2001,10(2):88.
- [20] 卫国,张学东,聂洁伟.香菇多糖辅助晚期胃癌化疗的临床观察[J].中原医刊,1996,23(9):6.
- [21] 吴昌平,华铮,吴爱珍,等.香菇多糖对恶性肿瘤的治疗作用[J].新药与临床,1996,15(1):29.
- [22] 赵家美,廖美琳.香菇多糖对肺癌化疗的辅助作用[J].实用肿瘤杂志,1995,10(2):82.
- [23] 彭俊平,冯林,刘光中,等.香菇多糖对肿瘤患者围手术期外周血T细胞亚群的影响[J].中国实验临床免疫学杂志,1997,12(1):56.
- [24] 彭俊平,冯林,徐琳,等.香菇多糖对中期肿瘤患者围手术期的免疫调节作用[J].实用癌症杂志,1997,12(1):56.
- [25] 张春辉,王华,倪启超,等.黄芪皂甙抗癌作用的实验研究[J].中国临床医学,2002,9(3):215.
- [26] 姜浩,樊光华,李全忠,等.人参皂甙激活活性胸水中的TILs及其与吉西他滨协同抗癌作用的实验研究[J].南华大学学报(医学版),2002,30(1):7.
- [27] Aglietta M, Montemurro F, Fagioli F, et al. Short term treatment with Escherichia coli recombinant human granulocyte-macrophage-colony stimulating factor prior to chemotherapy for Hodgkin disease[J].Cancer, 2000,88:454.
- [28] Chung Y H, Song H, Song BC, et al. Combined therapy consisting of intraarterial cisplatin infusion and systemic interferon-2 for hepatocellular carcinoma patients with major portal vein thrombosis or distant metastasis[J].Cancer,2000,88:1986.
- [29] 黄波,冯作化,张桂梅.化疗药物体内对外对免疫活性细胞的影响[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2002,9(1):39.
- [30] 张友会.如何发挥生物治疗在肿瘤综合治疗中的作用[C].2002中国肿瘤学术大会教育集,2002.304.

(收稿日期:2003-06-25)

(修回日期:2003-10-30)