

中药多糖的抗癌研究与临床应用进展

郭随章

(江苏省南通市肿瘤医院药剂科, 226361)

[摘要] 通过查阅文献,综述了香菇多糖、云芝多糖、人参粗多糖、猪苓多糖、三角帆蚌多糖、槐耳清膏多糖、冬虫夏草多糖等中药多糖抗癌作用机制与临床应用。

[关键词] 中药多糖;抗癌研究;临床应用

[中图分类号] R979.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1004-0781(2004)11-0847-02

部分中药多糖通过增加机体的免疫功能,改变细胞膜生化过程,诱生肿瘤坏死因子,抗自由基作用而达到抗癌作用,对正常细胞无杀伤作用,故优于细胞毒抗癌药。多糖可与细胞毒性抗癌药物如氟尿嘧啶(5-FU)、环磷酰胺(CTX)合用,减轻因化疗所致的免疫功能低下,增强细胞毒抗癌药物的抗肿瘤活性。通过强化造血系统和活化吞噬细胞等作用,提高机体抗辐射的耐受性,对放射性损伤小鼠有明显的保护作用,使实验动物生存率增加。

1 香菇多糖

唐小平等^[1]用香菇多糖(LTN)治疗肿瘤,20例单用化疗;另23例辅以LTN治疗,每例在完成两个疗程后给予LTN,化疗前3d开始,静脉滴注1mg,每周2次,连用6~8次为1个疗程;另取45例输血者作对照。用LDH法测定自然杀伤(NK)细胞比率,用全血涂片瑞氏染色法镜下计数,分析大颗粒细胞(LDL)的相对数、绝对数。结果NK活性细胞均明显降低,化疗辅以LTN患者LDL和NK细胞均明显升高。和化疗前相比,化疗加LTN组显著高于单纯化疗组。化疗前加LTN组,LGL增加1.23倍,NK细胞平均增加1.45倍。李广宙等^[2]研究LTN对肿瘤细胞淋巴细胞(TIL)杀伤活性及细胞因子分泌的影响,方法是将从肺癌组织中分离的TIL分别置于含白细胞介素-2(IL-2)或IL-2加LTN培养液中培养30d,观察TIL的杀伤活性和肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TNF- γ 分泌作用。结果:两种方法分别培养25d,IL-2加LTN培养的TIL杀伤活性及TNF- α 、TNF- γ 分泌作用均明显高于IL-2培养的TIL($P < 0.05$)。结果LTN具有增强TIL杀伤活性及TNF- α 、TNF- γ 分泌作用。盛剑秋等^[3]为生物反应调节脂质体阻断某些胃肠道肿瘤的形成及术后转移复发提供实验依据,给Balb/c小鼠接种H₂₂肝癌细胞前后按不同分组分别灌胃LTN脂质体,结论:LTN脂质体可显著提高荷瘤小鼠肠系膜淋巴和脾脏NK细胞活性。

2 云芝多糖

云芝多糖(PSK)对多种癌细胞具有明显的抑制作用,实验证实,PSK能延长荷瘤小鼠生命。PSK 500,1 000,1 500 mg·kg⁻¹, ip, qod, 抑制肺癌率分别为52.8%, 57.8%, 76.3%。对荷瘤小鼠延长生命作用以腹腔给药效果优于口服。裸鼠口服PSK 2.5 g·kg⁻¹, 连续28d, 鼻咽癌抑制率77.2%^[4], 抗癌机制可能是通过

环核苷酸而发生作用,因PSK可引起血浆中环磷酸腺苷(cAMP)水平明显升高,不引起血浆环磷酸鸟苷(cGMP)水平改变。此外,PSK尚能显著提高小鼠脾细胞产生IL-2、淋巴毒素和 γ -干扰素水平,显著增强小鼠腹腔的M Φ 吞噬功能和分泌TNF,增加正常、荷瘤以及氢化可的松所致免疫低下小鼠机体的NK细胞及IL-2,增强机体抗肿瘤免疫能力。老山PSK对小鼠S₁₈₀有明显抑制作用,并能激活巨噬细胞,用T细胞配合放疗及化疗可保护骨髓功能及改善患者一般情况。白山PSK主要增强人体细胞免疫功能,治疗白血病患者,可见淋巴细胞转化率和E玫瑰花斑形成率明显增高,尚能增强机体化疗的耐受性。

3 人参粗多糖

人参粗多糖可增加CTX抗肿瘤作用,60例胃癌患者临床疗效观察表明,单用人参多糖注射液治疗胃癌临床有效率66%。冯仲珉等^[5]用人参多糖治疗20例经病理检查证实有恶性胸腔积液的患者,胸腔注射,每周1次,剂量36~60mg,连用1~2周,结果人参多糖对恶性胸腔积液有效率75.0%,并可增加T淋巴细胞及NK细胞活性,结论:人参多糖可用于恶性胸腔积液的治疗。

4 猪苓多糖

猪苓多糖(PB)具有明显的促免疫作用,辅助治疗肺癌,可减轻化疗反应。梁诗颢等^[6]报道将146例均经病理检查证实膀胱癌移行的细胞瘤进行分组,猪苓治疗组48例于术后7d开始口服猪苓煎剂,25~30g·d⁻¹,水煎500mL,早晚两次服用,用药 ≥ 1 a。结果:猪苓治疗组16例,复发率33.3%;纯手术治疗组42例,复发率65.1%;卡介苗(BCG)治疗组11例,复发率34.4%。

5 三角帆蚌多糖

胡健饶等^[7]研究三角帆蚌多糖(HCP)的抗肿瘤活性,方法是给荷HepA腹水瘤小鼠胃饲HCP,剂量每天50, 250和500mg·kg⁻¹, 8d后检测抑瘤率和脾指数,并用3H-TdR掺入法检测HCP,其对小鼠HepA腹水瘤的抑制率分别为34.5%, 48.6%和51.0%。与对照组比较,试验组的胸腺指数分别提高55.6%, 61.1%和77.8%,脾指数分别提高8.2%, 12.3%和16.3%;在离体细胞培养试液中仅高浓度组(1 000 μ g·kg⁻¹)的HCP对HepA瘤细胞DNA合成和细胞增殖有显著抑制作用($P < 0.05$)。结果证明HCP有一定的抗肿瘤活性,其抑瘤作用主要是通过调节或增强宿主免疫功能实现的。

6 槐耳清膏多糖

黄涛等^[8]研究槐耳清膏多糖对耐顺铂(DDP)的人体肺癌

[收稿日期] 2003-09-15 **[修回日期]** 2003-10-20

[作者简介] 郭随章(1951-),男,江苏南通人,主任药师,学士,从事医院药学和临床药物制剂研究工作。

细胞 A_{549}^{DDP} 化疗敏感性的逆转作用及其效能,证明其在体外除自身具备毒性,能诱导人肺腺癌细胞系凋亡外,还能促进 DDP 耐药的 A_{549}^{DDP} 抗癌性发生逆转,对化疗起到增敏作用。槐耳清膏多糖蛋白可能使细胞的极性、通透性发生改变。一能破坏耐药肿瘤细胞赖以存在的膜电位,使跨膜转运蛋白向外转运非细胞内成分(化学药物)的功能明显减弱;二能改变通透性促进细胞外氯离子内流,而氯离子能稳定 DDP 的化学结构及构象,使其能顺利地、与胞质内相蛋白、核小体结合,发挥正常的抗肿瘤作用。糖蛋白中的胱氨酸残基的存在可能耗竭胞质内的还原型谷胱甘肽(GSH),使肿瘤细胞对化学药物的解毒作用减弱。多糖类微量元素作为核酸及蛋白成分的重要辅基,可能作用于细胞第二信使系统,使相关癌基因过度表达或抑制而诱导肿瘤细胞凋亡^[9]。槐耳清膏成品(金克槐耳颗粒)已应用于临床,对肺癌、食管癌、胃癌均有独特疗效;其本身不具备细胞毒性,仅是通过机体内环境调动免疫功能发挥作用。

7 冬虫夏草多糖

冬虫夏草多糖与水提物对 S_{180} 瘤、Lewis 肺癌、乳腺癌(MA-727)、喉癌等离体培养瘤株均有显著的抑制作用,虫草水提物对小鼠皮下移植 Lewis 肺癌的原发灶产生和自发肺部转移均有明显的抑制作用,抑瘤率 67.0%。虫草菌丝与抗癌药如 CTX、巯嘌呤(6-MP)、长春新碱(VCR)合用,明显增强活性。冬虫夏草主要有效成分是 3-脱氧核苷,可渗入癌细胞作用于 DNA,抑制核苷或核苷酸的磷酸化使生成二磷酸盐和三磷酸盐衍生物以抑制癌细胞的核酸合成。冬虫夏草多糖可激活机体的免疫活性细胞,尤其是 T 淋巴细胞、淋巴因子及单核-巨噬细胞系统,从而攻击癌细胞,发挥其抗肿瘤作用^[10]。

8 其他

8.1 枸杞多糖(LBP) 具有增强机体免疫功能,抗癌抑瘤的作用及抗氧化抗衰老等作用。抗肿瘤作用机制是抑制原癌基因 c-myc 的表达^[11]。

8.2 螺旋藻多糖(SPP) 毒性试验表明,其对白血病细胞无毒性作用,作为生物反应调节剂用于白血病细胞治疗可提高 NK 细胞活性。体外研究表明,SPP 能抑制 B_{77} 乳癌细胞和 K_{562} 白血病细胞;体内研究表明,SPP 能抑制 H_{22} 肝癌细胞、ECA 肿瘤细胞以及 S_{180} 癌细胞,也发现 SPP 增加脾和胸腺的重量,提高活化的 NK 细胞的活性和数量以及激活荷瘤小鼠脾淋巴细胞产生 IL-2,对化疗导致的白细胞下降具有治疗作用^[12]。

8.3 红毛五茄多糖(AGPⅢ) 对胃癌细胞增殖具有抑制作用,研究者采用生长曲线和群体倍增时间反应检测癌细胞增殖情况。结果显示 AGPⅢ能显著抑制胃癌细胞的增殖,有时间-效应关系和剂量关系;采用 DNA 电泳检测 AGPⅢ对人体外培养人胃癌细胞 DNA 的影响,结果表明 AGPⅢ有诱导胃癌细胞凋亡的作用^[13]。

8.4 4-砒硫酸酯多糖(SE-CARRA) 对抗癌机制的体外研究结

果表明,SE-CARRA 对肿瘤细胞有直接细胞毒作用,可抑制肿瘤 DNA 的合成,使 G_1 期细胞减少,停留在 S 期^[14]。

8.5 戴氏虫草多糖(CDP) 能引起 T、NK 以及单核-巨噬细胞的活化、增殖,此外还对小鼠脾 T 淋巴细胞分泌 IL-2 具有促进作用。能显著提高人扁桃体活化 T 细胞 TNF- β 的分泌^[15]。

8.6 鲍鱼多糖(AP) 抗肿瘤药理作用研究表明:AP 对裸鼠移植人鼻咽癌细胞具有明显的抑制作用,能明显抑制人鼻咽癌的生长,诱导肿瘤细胞凋亡和坏死^[16]。

[参考文献]

- [1] 唐小平,侯勇.香菇多糖对肿瘤患者外周血大颗粒(LGL)和自然杀伤细胞(NK)活性的影响[J].中国现代应用药学杂志,1998,15(4):16-17.
- [2] 李广宙,康白,郭宝强.香菇多糖增强肿瘤浸润淋巴细胞杀伤活性及 TNF- α 、INF- γ 分泌[J].中国现代应用药学杂志,2000,17(5):354-355.
- [3] 盛剑秋,段芳龄,张红,等.口服香菇多糖脂质体激活鼠胃肠道淋巴系统自然杀伤细胞及其抑瘤的作用[J].中国新药杂志,1999,8(6):379-381.
- [4] 曾淑君,沈宝莲,文良珍,等.复方云芝糖肽对裸鼠人鼻咽癌抗癌作用研究[J].中药药理与临床,1994,10(5):35-36.
- [5] 冯仲珉,孙秀华,蒋葵,等.人參多糖治疗恶性胸腔积液的临床研究[J].中国新药杂志,1999,8(9):619-620.
- [6] 梁诗颺,黄金城.猪苓多糖的临床应用[J].中国医院药学杂志,1999,19(3):16.
- [7] 胡健饶,曹明富.三角帆蚌多糖抑瘤作用的实验研究[J].中国现代应用药学杂志,2003,20(1):11-13.
- [8] 黄涛,孔庆志,卢宏达.槐耳清膏对耐顺铂人肺癌细胞系 A_{549}^{DDP} 逆转的实验研究[J].中国药师,2002,5(9):517-518.
- [9] Schnelldorfer T, Gansauge S, Gansauge F, et al. Glutathione depletion causes cell growth inhibition and enhanced apoptosis in pancreatic cancer cells[J]. *Cancer*, 2000,89(7):1440-1442.
- [10] 李绍平.冬虫夏草抗肿瘤作用研究进展[J].中草药,2001,32(4):373-375.
- [11] 陈智松,农志飞,吴志奎,等.枸杞多糖对衰老小鼠原癌基因 c-myc 表达的影响[J].中成药,2001,23(5):359-361.
- [12] 曲显俊,崔淑香,解砚英,等.螺旋藻多糖抗癌作用的实验研究[J].中国海洋药物,2000,19(3):14-16.
- [13] 吕秀英,曾令福,苏勉诚,等.红毛五茄多糖对体外人胃癌细胞增殖的抑制作用及其机制[J].华西医科大学学报,2000,31(4):478-480.
- [14] 戴伟娟,邱玉芹,索金良,等.4-砒硫酸酯多糖体外抗癌作用及机制的研究[J].济宁医学院学报,2000,23(4):4-5.
- [15] 刘杰麟,刘若英.戴氏虫草多糖在体外对细胞免疫及细胞因子的影响[J].中国药学杂志,2001,36(1):738-739.
- [16] 王兵,蒋建敏.鲍鱼多糖对荷人鼻咽癌裸鼠抗癌作用的研究[J].中草药,2000,31(8):597-599.