

中药对IL-2/LAK细胞过继免疫疗法的调节作用

山东省医学科学院免疫室(济南 250001) 赵 勇* 崔正言

摘要 近年来, IL-2/LAK细胞过继免疫疗法作为一种综合治疗手段用于肿瘤治疗, 已取得很大进展, 但因大剂量IL-2可引起一系列的毒副作用, 在一定程度上限制了其临床应用。中药作为一类重要的生物反应调节剂, 对IL-2/LAK细胞治疗也显示了重要调节作用, 可提高其疗效。

IL-2/LAK细胞过继免疫疗法是Rosenberg于1984年首创的一种治疗恶性肿瘤的方法, 临床治疗肿瘤取得了令人鼓舞的疗效^[1]。但因需要大量IL-2和LAK细胞, 可引起如发烧、毛细血管渗漏综合征等一系列剂量限制性的毒副作用, 在一定程度上限制了其应用。近年来, 人们发现许多中药可促进IL-2产生, 增强LAK细胞活性, 取得了很大进展。

1. 中药促进IL-2产生及IL-2R表达的作用

1.1 中药促进IL-2产生: 黄芪是常用的补益类中药, 金虹等报道了黄芪及其多糖对正常小鼠和大黄脾虚模型小鼠产生IL-2的影响, 大黄脾虚模型小鼠IL-2活性比正常小鼠明显降低, 25%~200%黄芪水煎剂和50~200mg/ml黄芪多糖均能使大黄脾虚模型小鼠低下的IL-2活性提高, 但对正常小鼠无影响。提示IL-2产生增加可能是黄芪“扶正”的重要机制之一^[2]。

马莉等^[3]用活化小鼠脾细胞法观察灵芝多糖BN₃A, BNB₃和BN₃C对体外培养小鼠脾细胞IL-2产生的影响, 发现BN₃A (0.05, 0.1, 0.5和1μg/ml), BN₃B (0.05和0.1 μg/ml) 及BN₃C (0.05, 0.5和1μg/ml) 均显著增加正常小鼠脾细胞IL-2的产生, 老年小鼠脾细胞IL-2产生明显低于年轻对照组, BN₃A (0.001, 0.01, 0.1和1 μg/ml), BN₃B (0.005, 0.5和5μg/ml) 及BN₃C (0.005, 0.05和5μg/ml) 可恢复老年小鼠脾细胞产生IL-2的能力。还发现, 灵芝多糖可部分拮抗氢化可的松和环孢素A对小鼠脾细胞IL-2产生的抑制效应。

淫羊藿作为常用的扶正固本, 补肾壮阳药, 生物效应广泛。程庆琛等^[4]报道了淫羊藿水煎剂对肾切除大鼠免疫功能的影响。7/8肾切除后, 大鼠机体免疫状况紊乱, 脾淋巴细胞对PHA的刺激反应明显降低, 脾细胞在PHA刺激下产生IL-2的水平也明显减少, 经淫羊藿治疗后, 上述现象得到明显改善, IL-2水平接近于正常对照组。淫羊藿多糖可促进人外周血单个核细胞, 及小鼠胸腺细胞产生IL-2^[5,6]。

云芝多糖肽(PSP)是从彩绒革盖菌*Coriolus versicolor*中提取的成分。李晓玉等报道PSP在浓度为100~800μg/ml时可引起淋巴细胞明显增殖。小鼠腹腔注射环磷酰胺25mg/kg可抑制活化T细胞产生IL-2, 如同时给予PSP25mg/kg, 连续5d, 可以对抗以上的免疫抑制效应^[7]。

银耳为担子菌纲银耳科银耳属真菌, 是治疗虚证的重要药物。银耳多糖(tremella polysaccharide)为其主要成分之一。夏冬等^[8]发现在免疫调节方面, 银耳多糖和灵芝多

*Address, Zhao Yong, Department of Immunology, Shandong Academy of Medical Science, Jinan

糖有类似效应。银耳多糖能明显提高正常小鼠和老年小鼠脾细胞IL-2的产生,也可以部分拮抗氢化可的松或环孢素A对小鼠脾细胞IL-2产生的抑制效应。

商陆多糖I能促进淋巴细胞增殖,使IL-2分泌量增加,还可激活巨噬细胞,在脂多糖(LPS)辅助下促进巨噬细胞分泌肿瘤坏死因子(TNF)和IL-1^[9]。

1.2 中药促进IL-2R的表达:白细胞介素2受体(interleukin 2 receptor, IL-2R)在介导IL-2的免疫反应中起重要作用。T细胞、B细胞、NK细胞、LAK细胞及单核巨噬细胞均表达结构和数量不同的IL-2R^[10]。杜泽英等以佛波酯(PMA)和卡西霉素A23187协同刺激正常人外周血淋巴细胞,用碱性磷酸酶抗碱性磷酸酶桥联酶标染色法观察了香菇多糖(Len)对IL-2R表达的影响。Len单独无刺激IL-2R表达的作用,低浓度Len与PMA和A23187有明显协同促进IL-2R表达的作用($P<0.01$),随浓度升高,这种促进作用逐渐减弱,高浓度Len则出现抑制作用($P<0.01$)。提示:Len对人淋巴细胞IL-2R表达具有双向调节作用^[11]。

余上才等^[12]采用免疫抑制动物模型观察了枸杞子和白术的免疫调节作用。结果表明:两者可使低下的IL-2水平显著提高,并能增加T淋巴细胞表面IL-2R的表达,还能明显增加 T_H 细胞数,提高 T_H/T_S 比值。

通过体内、外实验研究,钱玉昆等^[13]观察了枸杞制剂对老年人免疫功能的影响,发现用药后IL-2R表达明显增加,IL-2, IL-6水平提高,精神状态、食欲、睡眠等一般状况也有明显好转。

2 中药对LAK细胞活性的调节作用

LAK细胞具有直接杀伤肿瘤细胞的作用,特别是对实体瘤细胞也能有效地杀伤,可防止肿瘤转移,有广谱的杀瘤作用及某些和NK细胞不同的特性^[14,15],目前,改进IL-2/LAK细胞过继免疫疗法的研究重点是在至少不降低对肿瘤疗效的前提下降低IL-2和LAK细胞用量。储大同研究了黄芪活性成分 F_3 对人IL-2/LAK细胞过继免疫疗法的影响,发现 F_3 和100u/ml γ IL-2诱导的LAK细胞对人黑色素瘤细胞A375P的杀伤率可达80%,与单用1000u/ml γ IL-2诱导的LAK的杀伤效果(76%)相当,也就是说 F_3 可减少 γ IL-2用量的90%;加入 F_3 后,效靶比值低(30:1)组的杀伤百分率完全达到或略超过比值高(60:1)组的杀伤百分率,说明LAK细胞可减少用量50%,显示 F_3 能有效地增强LAK活性,降低LAK细胞用量^[16]。

一定剂量的香菇多糖能增强 γ IL-2激活的LAK细胞的抗肿瘤作用。荷瘤小鼠每只每次皮下注射 γ IL-2至少 5×10^4 u, 3次/d, 连续3d才能使该小鼠脾细胞在体外具有细胞毒活性,单纯腹腔注射香菇多糖0~10mg/kg体重不能诱导小鼠脾细胞的体外细胞毒性,若两者联合应用, γ IL-2为 5×10^4 u, 香菇多糖为5mg/kg,则能在体内显著诱导出荷瘤小鼠脾细胞的LAK活性。香菇多糖10mg/kg腹腔注射3d后处死小鼠取脾细胞,用IL-2诱导,发现该脾细胞对IL-2反应增强,诱导的LAK细胞的细胞毒性明显增强,但大剂量香菇多糖(40mg/kg)预注射则出现相反的结果,抑制了脾细胞LAK活性。可见5~10mg/kg香菇多糖腹腔注射可使小鼠脾细胞在体外对 γ IL-2反应最强,提高LAK细胞活性^[17,18]。

曹广文等^[19]采用¹²⁵IUdR释放法测定了不同浓度的枸杞子多糖、黄芪多糖和刺五加多糖对不同剂量 γ IL-2激活的LAK细胞抗肿瘤活性的影响,发现3种多糖在一定浓度条件下均可在体外增强LAK活性。枸杞子多糖在0.01~0.1mg/ml,黄芪多糖和刺五加多糖在0.01

mg/ml时增强作用最显著 ($P<0.001$)。3种多糖浓度过低或过高则不能增强,甚至抑制LAK活性。进一步研究表明^[20],3种多糖在体内也可增强LAK细胞抗肿瘤作用。黄芪多糖、刺五加多糖和枸杞多糖分别按5~10mg/kg腹腔注射C₅₇BL/6小鼠,发现3种多糖均可明显促进小鼠脾细胞增殖,将这种脾细胞以 2×10^6 经125~1000u/ml IL-2体外诱导4d,用¹²⁵I Udr释放分析法测LAK活性,发现注射黄芪多糖组小鼠脾细胞LAK活性比注射生理盐水组提高70%~120%,注射刺五加多糖组提高20%~90%,注射枸杞多糖组提高26%~80%体外IL-2用量可分别降低75%、50%、50%。

王冬等^[21]观察了人参皂甙Re对正常成人外周血LAK活性的影响,结果表明:在效靶比50:1, γ IL-2 500u/ml或250u/ml条件下人参皂甙Re对正常人外周血LAK杀伤活性产生双向效应,表现为低剂量(人参皂甙Re在0.16 μ g/ml以下)增强,高剂量(人参皂甙Re在0.16 μ g/ml以上)抑制,说明人参皂甙Re是一种理想的免疫调节剂,人参皂甙Re对LAK杀伤活性的调节为临床解决 γ IL-2的毒性问题提供了实验资料。

曹容华等^[22]以人脐血为诱导LAK细胞的来源,观察了灵芝多糖对LAK细胞活性的调节,结果表明:灵芝多糖能增强LAK活性,以10 μ g/ml作用最强,剂量增加反而抑制,在LAK细胞诱导早期(1~2d)加入灵芝多糖可显著增强其活性,该多糖与 γ IL-2合用,可减少IL-2用量约10倍。

由此可见,许多中药可以促进IL-2的产生及IL-2R的表达,调节LAK细胞的杀伤活性,增强了机体的抗肿瘤能力,同时减少了IL-2和LAK细胞的用量,减轻了毒副作用,为IL-2/LAK细胞过继免疫疗法的应用展现出美好的前景。我国有丰富的药物资源,利用现代医学新技术,研究中药提高机体抗肿瘤免疫作用机制,对开发、利用中药,促进中医药的发展,必将产生深远的意义。

参 考 文 献

- 1 Rosenbeng S A, et al. N Engl J Med, 1987, 316(15):889
- 2 金虹,等.中国免疫学杂志,1989,5(5):308
- 3 Ma L, et al. Journal of Beijing Medical University, 1991, 23(5):412
- 4 程庆新,等.中华微生物学和免疫学杂志,1993,13(3):198
- 5 王鲁男,等.中国实验临床免疫学杂志,1993,13(3):193
- 6 丁雁,等.中国免疫学杂志,1993,9(3):185
- 7 Li X Y, et al. Acta Pharmacologica Sinica, 1990, 11(6):542
- 8 Xia D, et al. Acta Pharmacologica Sinica, 1989, 10(5):453
- 9 张俊平,等.中国药理学报,1990,11(4):375
- 10 Cox G W, et al. J Immunol, 1990, 145(6):1719
- 11 杜泽英,等.中国实验临床免疫学杂志,1994,6(1):40
- 12 余上才,等.上海免疫学杂志,1994,14(1):12
- 13 钱玉昆,等.中国免疫学会第二届全国学术大会论文汇编.北京:中国免疫学会,1993.132
- 14 巴德年,等.中国免疫学杂志,1986,2(1):25
- 15 吴易元,等.中华肿瘤杂志,1990,12(4):254
- 16 储大同,等.中西医结合杂志,1990,10(1):34
- 17 Yamasaki K I, et al. Cancer Immunol and Immunother, 1989,29(2):87
- 18 Miyamoto K, et al. Nippon Gan Chiyo Gakkai Sni, 1989, 24(1):2624
- 19 曹广文,等.第二军医大学学报,1992,13(3):206
- 20 曹广文,等.中华微生物学和免疫学杂志,1990,12(6):390
- 21 王冬,等.中国免疫学会第三届全国肿瘤免疫与生物治疗学术会议论文摘要汇编.北京:中国免疫学会,1993.139
- 22 曹容华,等.中华微生物学和免疫学杂志,1993,13(4):237

(1994-08-30收稿)