

的抑制作用弱于皮质酮。抗炎作用机制与其抑制 IL-1 α 的作用有关^[14]。

3 讨论

辛夷传统上主要是以其复方治疗鼻渊，国外也有应用，如辛夷清肺汤对于缓解慢性鼻窦炎的自觉症状和缩小鼻息肉有效^[15]等，但在其他方面的应用还未探讨。近年来对其化学成分的研究表明辛夷含双环氧类木脂素成分。药理研究显示，该类木脂素具有多种生理活性，包括免疫、降压、对中枢神经系统的作用、抗菌和抗病毒、抗衰老、杀虫和抗真菌作用等^[16]。从辛夷中分离出的单体显示出一定药理活性。在冠心病、高血压、抗炎、抗类风湿方面具有较高的研究价值。目前国内对于辛夷的药理研究还很不足，应注意化学和药理研究的紧密结合，并结合中医中药的传统经验，对辛夷进行综合开发。

参考文献

1 江苏新医学院. 中药大辞典. 上海: 科学技术出版社, 1986:1157
2 武祖发, 等. 中草药, 1993; 24(2): 65
3 方洪钜, 等. 药物分析杂志, 1988; 8(5): 266
4 徐植灵, 等. 中国中药杂志, 1989; 14(5): 38
5 马玉良, 等. 中国中药杂志, 1995; 20(2): 102
6 陈雅研, 等. 药学报, 1994; 29(7): 506
7 顾国明, 等. 中草药, 1994; 25(8): 397
8 周大兴, 等. 中草药, 1991; 22(2): 81
9 王有详. 中华耳鼻咽喉科杂志, 1991; (4): 253
10 Yu Sheu-meei, et al. Eur J Pharmacol, 1990; 187(1): 39
11 韩双红, 等. 中药材, 1990; 13(9): 33
12 Chen C C, et al. Planta Med, 1988; 54(5): 438
13 Teng Che-ming, et al. Thromb Res, 1990; 59(1): 121
14 Kobayashii S. 国外医学-中医中药分册, 1997; 19(4): 51
15 加藤昌志. 国外医学-中医中药分册, 1996; 18(1): 27
16 周迎新, 等. 中草药, 1988; 19(9): 35

(1997-12-17 收稿)

香菇多糖抗肿瘤活性的研究概况

南京军区南京总医院(210002) 宋炳生* 杨玉龙

摘要 香菇多糖是从香菇子实体中提取的一种葡聚糖, 作为一种优良的免疫调节剂已用于肿瘤的免疫治疗。作者概述了对香菇多糖抗肿瘤活性及其机理的研究进展。

关键词 香菇多糖 抗肿瘤活性 作用机理 免疫调节

香菇为担子菌纲伞形科真菌, 味甘性平, 健脾益气, 扶正祛邪, 调和阴阳, 食药兼用。它具有抗环磷酰胺(Cy)致变^[1]和抑制二甲苯蒽化学致癌的作用^[2]。其主要活性成分为香菇多糖(lentinan, LNT), 是一以 β -D[1 $\rightarrow$ 3]葡萄糖残基为主链, [1 $\rightarrow$ 6]葡萄糖残基为侧链的葡聚糖, 分子量约 50 万。LNT 在 1969 年最先由日本学者 Chihara 等人从香菇子实体中提取、分离、纯化获得, 并证实有

抑制小鼠 S₁₈₀ 肉瘤生长的作用^[3]。作为优良的免疫调节剂, LNT 自 1978 年进入临床, 用于肿瘤的免疫治疗, 国内于 1988 年引进并实现国产化。我们就近年来国内对 LNT 抗肿瘤活性研究的情况作一概述。

1 抗肿瘤活性

在果蝇伴性隐性致死(SLRL)试验中, LNT 表现出显著的抗诱变活性。以强诱变剂甲磺酸甲酯(MMS)处理的果蝇, 致死率达

* Address: Song Bingsheng, Nanjing Military Region General Hospital, Nanjing
宋炳生 1948 年 1 月生, 江苏省金坛市人, 1965 年 9 月参军, 毕业于海军高等医学专科学校药学大专班。现任南京军区南京总医院药剂科副主任、副主任药师, 江苏省药学会社药学会分会委员、南京市药学会药剂分会委员等职。1966 年 6 月起至今从事中、西药的调剂、制剂、药检等工作, 先后发表论文 20 余篇, 获军队科技进步四等奖 1 项。

9.94%，而加入 LNT 后致死率仅为 3.04%^[4]。对体外培养的 S₁₈₀细胞和 K₅₆₂细胞增殖，LNT 无抑制作用^[5]，但对 B₂₂、Hep 和 H₂₂等移植瘤小鼠，给予 LNT 可产生较好的抑瘤作用^[6,7]。如腹水型 S₁₈₀和 H₂₂小鼠每只给予 4.35 mg，抑瘤率分别达 47%和 40%。生存期前者由 (20.0±4.2) d 延长至 (28.3±9.5) d，后者由 (20.0±4.2) d 延长至 (30.3±5.5) d。LNT 对 S₁₈₀和 EC 小鼠抑瘤作用不明显，而对 B₂₂小鼠和 Hep 小鼠抑瘤作用显著。前者给予 6.6 mg/(kg·d)×10 的 LNT 抑瘤率为 42%，后者给予 5 mg/(kg·d)×10 的 LNT 抑瘤率为 43%^[8]。临床 LNT 单用无明显疗效。13 例胃癌患者每周静脉给予 LNT 2 mg，6 周~8 周。虽多数患者自觉症状改善，但客观评价总有效率，按完全缓解(CR)+部分缓解(PR)为 0^[9]。

LNT 与化疗药物合用能明显提高化疗的抗肿瘤效果。30 例晚期癌症患者应用化疗加 LNT，症状明显改善率、CR+PR 和生存期依次为 76.7%、33.3%和 15.3 个月，而单纯化疗组(33 例)分别为 16.7%、11.1%和 9.5 个月^[10]。李振等报道^[11]，20 例晚期癌症患者采用化疗加 LNT 疗法总有效率为 52%。其中对肺癌(6 例)和胃癌(5 例)的疗效较明显，总有效率分别为 100%和 40%；而对肝癌、胰腺癌及乳腺癌等其它肿瘤疗效较差。吴昌平等^[12]也证实，化疗加 LNT 疗法对胃癌和肺癌的疗效显著高于单纯化疗。8 例胃癌、贲门癌患者经联合化疗加 LNT 治疗后，CR+PR 5 例，总有效率为 63%。单纯化疗组 10 例，CR+PR 3 例 总有效率只有 30%。7 例非小细胞肺癌患者经联合化疗加 LNT 治疗后，CR+PR 3 例，总有效率为 43%，而单纯化疗组 8 例中 CR+PR 仅 1 例，总有效率为 12%。化疗加 LNT 疗法对恶性淋巴瘤及鼻咽癌的疗效与单纯联合化疗相比没有显著差异。蔡月娥等^[13]对 30 例晚期肺癌患者采用联合化疗加 LNT 治疗，CR+PR 20 例，总有效率为 66.7%；单纯化疗组 34 例，CR+

PR 18 例，总有效率为 52.9%，二者有显著差异。潘良熹等^[14]对 10 例晚期胃癌患者应用联合化疗加 LNT 疗法总有效率达 60%，显著高于单纯化疗组(8 例)的 15%。孙卫国等^[15]得类似结果。胃癌患者化疗加 LNT 组 31 例，CR 7 例，PR 13 例，总有效率为 61.3%；单纯化疗组 30 例，CR 4 例，PR 8 例，总有效率为 40.0%。

2 作用机理

LNT 是一有效的免疫调节剂^[16~20]。它能促进小鼠体内 T 淋巴细胞的转化；对佛波酯和卡西霉素 A₂₃₁₈₇协同诱导的人血淋巴细胞分泌 IL-2 与其受体(IL-2R)表达，ConA 诱导小鼠脾 T 淋巴细胞增殖反应与 IL-2 分泌，Cy 诱导的免疫功能低下小鼠脾细胞溶血素抗体的生成，以及 LPS 诱导的小鼠腹腔巨噬细胞(Mφ)释放肿瘤坏死因子(TNF)等均有明显的促进作用，并呈浓度依赖性双向调节作用。在适当剂量范围内，LNT 能使 Cy 诱导的免疫亢进或低下状态恢复正常；与 IL-2 合用能增加自然杀伤(NK)细胞活性。

动物与临床研究结果表明，LNT 无直接的细胞毒作用。其抗肿瘤作用是通过提高机体的免疫功能来实现的。

S₇₉肉瘤小鼠腹腔给予 12 mg/(kg·d)×10 的 LNT，抑瘤率达 43.7%。抑瘤率的增加与免疫活性的增加呈正相关。随抑瘤率增加脾重/体重百分比增高，脾中淋巴小结数和红髓内 Mφ 增多，表明脾脏的增长和分化被促进；同时，腹腔 Mφ 活性增强，吞噬百分率和吞噬指数相应增高约 35%和 77%^[21]。大鼠腹腔给予 4 mg/(kg·d)×30 的 LNT，其腹腔 Mφ 吞噬中性红的功能提高近 2 倍^[22]。Mφ 的吞噬功能在特异性或非特异性免疫中均起重要作用。以⁵¹Cr 释放率法和¹²⁵I-udR 法分别测定 Mφ 对肿瘤细胞的损伤和增殖抑制作用。结果表明，给予 LNT 的小鼠，其腹腔 Mφ 对子宫颈癌 U₁₄细胞有一定损伤作用，⁵¹Cr 释放率为 (32±3.25)%，显著高于对照组的 (26.85±2.57)%；其对大肠癌细胞增

殖有抑制作用,¹²⁵I-udR 掺入率为(371±267)cpm,显著低于对照组的(1 021±541)cpm。给予 LNT 的小鼠,腹腔 Mφ 内的酸性磷酸酶(ACP)和精氨酸酶(Arg)的活性均较对照组显著提高^[23]。在大鼠上也得类似结果,且 LNT 也显著增强大鼠腹腔 Mφ 内乳酸脱氢酶(LDH)的活性^[22]。ACP 是 Mφ 溶酶体的标志酶,Arg 是 Mφ 抗肿瘤作用的物质基础,LDH 酵解葡萄糖提供 Mφ 吞噬过程中所需能量,是 Mφ 激活的标志之一。三者活性的提高增强 Mφ 的活性,从而提高机体的免疫功能和抗肿瘤活性。

磷脂酰肌醇(PI)在其激酶作用下产生 PI 转换,生成磷脂酰肌醇-4-磷酸。癌细胞中 PI 转换明显增强。有资料表明,抑制 PI 转换有一定的抗癌作用。茯苓多糖和刺五加多糖对 PI 转换有抑制作用,而 LNT 则无^[24],说明 LNT 的抗肿瘤活性与 PI 转换机制无关。

许多学者研究了 LNT 对临床癌症患者免疫状态的影响。证实 LNT 与化疗合用可提高化疗疗效,增加淋巴细胞转化率、NK 细胞活性和 T4/T8 比值^[11,13,14]。

周振英等^[25~27]以 LDH 释放法测定了癌症患者和正常人的 NK 活性。结果表明,癌症患者的 NK 活性显著低于正常人。正常对照组(45 例)NK 细胞和大颗粒淋巴细胞(LGL)的比率分别为(33.7±8.7)%和(17.2±9.0)%,而癌症患者组(78 例)二者分别为(14.8±10.0)%和(11.6±7.9)%,且随临床分期的增加降低得更多。

化疗进一步降低癌症患者的 NK 活性。17 例癌症患者经单纯化疗后 LGL 和 NK 细胞比率分别由疗前的(13.6±8.9)%和(17.6±12.8)%降至(5.5±3.8)%和(8.3±7.4)%。而化疗辅以 LNT 治疗组(17 例),LGL 和 NK 细胞比率均较疗前显著提高,二者分别由疗前的(11.0±6.3)%和(13.7±6.4)%提高到(18.2±7.6)%和(21.9±8.1)%,且二者增加的例数(分别为 20/23 和 15/23)显著多于单纯化疗(6/20 和 10/20)。

这表明应用 LNT 的癌症患者自身 NK 活性显著提高,从而增强了 NK 细胞对 T 淋巴细胞的应答能力及其本身杀伤癌细胞、抑制转移的作用。

采用单纯化疗或化疗加 LNT 治疗的患者,治疗前后 T 细胞亚群分布均无显著变化^[27]。但对手术治疗的中晚期癌症患者的测定表明,单纯手术组(22 例)术后 3 d 外周血 T3、T4 和 T4/T8 分别为(50.9±6.6)%、(23.8±7.7)%和 0.75±0.15,分别低于术前的(58.1±4.9)%、(30.7±6.7)%和 0.92±0.22,术后 14 d 才恢复到术前水平,且所有被测患者术后的 T4/T8 均出现倒置。而手术加 LNT 治疗组(21 例)术后 3 d 三者分别为(60.8±6.0)%、(32.8±6.5)%和 1.06±0.24,略高于术前,显著高于单纯手术组。对两组患者随访 6 个月~8 个月,单纯手术组半年和 1 年生存率分别为 54.5%和 13.6%,而手术加 LNT 治疗组患者分别为 76.2%和 42.9%。表明 LNT 可通过提高癌症患者术后免疫功能对预后产生积极影响^[28]。

3 结语

肿瘤患者的免疫功能低下虽不是肿瘤发生的原因,但可促进肿瘤的发展。手术切除和化疗是治愈肿瘤的有效方法,最终可解除肿瘤对机体免疫功能的抑制。但手术和化疗最初对机体造成的损伤会进一步抑制机体的免疫功能。因此,在癌症的治疗中,既杀伤肿瘤细胞又重建或增强机体免疫功能具有同等重要的意义。LNT 是植物多糖家族中的一个重要成员,为一毒副作用小、安全、有效的免疫调节剂^[29]。它通过改善癌症患者因荷瘤、化疗及手术治疗所致免疫功能低下发挥抗肿瘤活性。因而,在肿瘤的生物学治疗方面具有良好的应用前景。

参考文献

- 1 宋为民. 中国食用菌,1991;10(2):7
- 2 薛颖,等. 营养学报,1996;18(3):338
- 3 Chinara G, et al. Nature, 1969;222:687
- 4 黄国城,等. 中华预防医学杂志,1993;27(2):124
- 5 佟丽,等. 中国中西医结合杂志,1994;14(8):482

- 6 龚俊涛,等. 药学实践杂志,1996;14(1):23
- 7 马占好,等. 实用肿瘤学杂志,1996;10(4):7
- 8 白润江,等. 兰州医学院学报,1990;16(1):10
- 9 吴孔明,等. 河南肿瘤学杂志,1994;7(3):242
- 10 李玉升. 实用中西医结合杂志,1994;7(4):207
- 11 李 振,等. 中国肿瘤临床,1994;21(9):695
- 12 吴昌平,等. 新药与临床,1996;15(1):29
- 13 蔡月娥,等. 肿瘤,1996;16(5):554
- 14 潘良熹,等. 南京中医药大学学报,1995;11(4):9
- 15 孙卫国,等. 中原医刊,1996;23(9):6
- 16 刘振英,等. 兰州医学院学报,1988;(1):54
- 17 杜泽英,等. 中国实验临床免疫学杂志,1994;6(1):40
- 18 周爱武,等. 中国药理学通报,1995;11(2):157
- 19 王格林,等. 药学报,1996;31(2):86
- 20 李金锋,等. 中国中西医结合杂志,1996;16(4):224
- 21 蒋谷人,等. 中草药,1986;17(6):41
- 22 陈国荣,等. 温州医学院学报,1996;26(4):226
- 23 陈国荣,等. 温州医学院学报,1994;24(1):3
- 24 黄添友,等. 中国中药杂志,1995;20(11):692
- 25 周振英,等. 江苏医药,1995;21(9):580
- 26 王 苏,等. 江苏中医,1996;17(9):41
- 27 周振英,等. 上海免疫学杂志,1995;15(3):162
- 28 彭俊平,等. 中国实验临床免疫学杂志,1997;9(1):28
- 29 邱淑玉,等. 福建医药杂志,1989;11(5):31

(1998-02-09 收稿)

海蛇的药用研究现状及进展

湛江市临床医学研究所(524037) 周少雄* 肖桂花

目前世界上发现的海蛇约有 90 种,均为毒蛇;共同的生物学特征是尾扁平,鼻孔位于吻背,有发达的毒腺和细短的毒牙^[1]。东南亚海域游移的海蛇有 9 属 15 种,主要集中于南中国海,较常见的有 7 种,分别是青环海蛇 *Hydrophis cyanocinctus*、黑头海蛇 *H. melanocephalus*、淡灰海蛇 *H. ornatus*、平颌海蛇 *Lapemis hardwickii*、长吻海蛇 *Pelamis platurus*、海蝰 *Praescutata riparina*、小头海蛇 *Microcephalophis gracilis*,前两种为该海域优势蛇种^[1,2]。海蛇药用始载于中国唐代药书《本草拾遗》,继后中国历代医书均有记载,其功能祛风燥湿、通络活血、攻毒,主治风湿痹痛、四肢麻木、关节酸痛、疥癣恶疮等。海蛇全身都能入药且营养丰富,深入开展海蛇药用研究是开发海蛇这一珍贵中药材的根本途径。现将海蛇各部分的药用研究现状及进展概述如下。

1 海蛇体

传统中医多采用将活蛇除去内脏晒干或烘干而成的蛇干,或将蛇除去内脏和头部(也用活的全蛇)浸酒制成的蛇酒。80 年代初,福建中药研究所对全省海蛇资源进行了全面的开发利用研究,表明海蛇原生药使用安全、无毒;海蛇体含 16 种人体氨基酸,

除蛋氨酸、色氨酸未检出外,有 6 种为人体必须氨基酸,含量均高于陆生蛇(平均每种高 14.4%);海蛇体含多种微量、痕量元素,如 Zn、Cu、Fe、Se、Ca、Mg 等,所含重金属元素如 Cd、Al、As 等符合中国食品卫生标准;海蛇体所含总氮量高达 9.9%,比陆生蛇多 1.0%,而蛇脂和灰分含量却较陆生蛇少^[3]。

海蛇体的药用形式主要有两种:一是以海蛇干为主药配伍当归、豆豉姜等活血理气药制成复方海蛇制剂如复方海蛇注射液^[4,5]、复方海蛇胶囊^[6]、海蛇祛风湿灵胶囊^[7]等,二是以鲜蛇浸酒或在其中加入中草药制成蛇药酒如海蛇天麻酒等^[8]。治疗病种属中医痹症范围,主要包括风湿性和类风湿性关节炎、腰腿痛等。疗效机理目前包括:1)海蛇体含高浓度组氨酸,有抗炎、抗菌、抗病毒作用,口服对风湿性关节炎有肯定疗效^[4]。2)海蛇制剂有促皮质和雄性激素样作用,对改善垂体-肾上腺、性腺轴功能有明显作用^[7]。3)口服海蛇乙醇浸出物能抑制胶原诱导的关节炎患鼠产生抗胶原抗体和发生迟发型超敏反应。目前也探讨了海蛇体制剂治疗痹症之外的疾病,如中、老年人记忆减退(健忘症)等^[6],并取得了一些进展。

* 周少雄 男,1991 年毕业于重庆医科大学,获血液内科硕士学位;1991 年~1994 年在广东医学院血液研究所从事血液病实验临床研究,主持研究课题《α 球蛋白合成障碍性贫血的临床和血液学研究》,发表有关论文 5 篇,获市级成果奖 1 项;1994 年后在湛江市临床医学研究所从事医药生物技术开发应用研究,主攻方向为基因工程药物的发酵和下游纯化、鉴定,迄今参与卫生部基金课题 3 项,主持广东省重点科技攻关课题 1 项,参与省级科研开发课题 7 项,发表相关研究论文 10 篇,参与编写《生物技术临床应用手册》一书,获湛江市科技进步奖 2 项。