

中药防治肿瘤转移的研究进展

王寅, 谭侃, 程明和, 殷明, 陈新生

(第二军医大学药学院, 上海 200433)

肿瘤转移是复杂、多步骤的连续过程, 包括癌细胞从原发肿瘤脱落, 侵袭邻近组织, 进入循环系统, 穿透基底膜, 浸润周边组织, 在继发部位生长形成转移瘤。研究表明, 肿瘤细胞与血细胞、毛细血管内皮、内皮下基底膜以及瘤细胞自身的粘连性, 肿瘤转移相关基因和转移抑制基因的表达调控, 瘤细胞的阿米巴运动能力, 宿主因素等都影响^[1]。转移是恶性肿瘤的基本特征之一, 远处转移是导致肿瘤患者治疗失败和死亡的主要原因之一, 控制转移是决定癌症患者预后的关键因素。

随着肿瘤诊断水平的提高, 早期肿瘤的手术治疗, 中晚期肿瘤的综合治疗, 在处理肿瘤原发灶方面进展迅速, 对原发性肿瘤的治疗效果已进入平台期, 而开发针对转移过程和微小转移灶的抗恶性肿瘤药, 是提高肿瘤治愈率、降低复发和死亡率、延长患者生命的重要途径。但目前尚无疗效显著的合成药物广泛应用于临床, 因此探讨中药防治肿瘤转移治疗的思路和方法, 开发防止肿瘤转移的中药具有重要意义。

1 中药防治肿瘤转移的途径^[2,3]

1.1 补益药: 肿瘤患者免疫功能低下, 使免疫细胞难以识别、杀灭存在于血液循环中的癌细胞。补益药具有益气补血、养阴生津、温阳补肾、柔肝养肝等功效, 能够调节机体免疫功能, 增强癌细胞的免疫原性, 使进入循环系统的癌细胞控制在免疫监视之下, 通过自然杀伤性质及具有细胞毒的 T 淋巴细胞攻击癌细胞, 使其失去转移能力及崩解。同时组织局部免疫功能增强, 可减少从原发灶脱离并进入循环中的癌细胞数量, 亦可抑制已着床生长的癌细胞继续生长、增殖, 从而控制或减缓转移灶的形成。

1.2 活血化瘀药: 肿瘤患者存在着血液粘滞度增高, 血液流变性异常及微循环障碍等病理性改变。血液高凝状态利于肿瘤细胞与毛细血管内皮的粘连及转移灶内新生血管的形成; 血小板聚集对癌转移发生有促进作用。活血化瘀中药能对抗肿瘤细胞引起的小血小板聚集及瘤栓的形成, 减少血栓对瘤细胞的保护, 有利于免疫系统对瘤细胞的清除, 降低血小板的粘附聚集, 降低纤维蛋白含量, 增加纤维蛋白的溶解, 增加血流量, 改善血液循环及机体的高凝状态, 使肿瘤细胞处于抗癌药物及机体免疫功能控制下, 以提高疗效。

1.3 清热解毒药: 清热解毒药有抗菌消炎、解热及改善症状作用, 能缓解中晚期癌症转移患者发热、肿块增大、局部灼热、疼痛、口渴、便秘等症。

1.4 化湿利水药: 组织水肿是肿瘤侵袭、转移的常见现象,

一方面瘤体细胞水肿, 瘤细胞间凝聚力下降, 有利于瘤细胞脱离母体而进入运转过程; 另一方面, 健康组织水肿可使纤维成分分开, 组织间隙加宽, 组织结构抵抗力减弱, 有利于转移的瘤细胞侵袭和占据。化湿利水类中药能够减少组织水肿, 抑制肿瘤转移。

1.5 软坚散结药: 软坚散结药能直接抑制、杀伤癌细胞, 使肿瘤细胞在运转过程中被直接杀灭; 还能激活巨噬细胞, 促进其吞噬功能以减少肿瘤细胞转移。

2 实验研究

研究表明, 肠癌康复汤^[4]可延长荷瘤裸鼠的生存期, 改善存活状态, 配合化疗可显著降低裸鼠血清 CEA 水平, 抑制 HCC 细胞实验性肝转移的发生率与转移程度。复方丹参注射液^[5]处理后, 7721 细胞 ICAM-1 表达明显低于对照组, 并能抑制 7721 与淋巴细胞、内皮细胞的粘附, 使已粘附细胞脱落, 能防治早期和晚期裸鼠人肝癌切除术后肝内和远处转移复发。刺五加皂苷^[6]能诱导肝癌细胞凋亡, 抑制宿主肝癌生长、转移, 对动物腹膜、肝肠及脾的癌转移具有明显抑制作用, 对 BALB/C 小鼠 Hep G2 移植性肝癌的生长和腹腔转移也有明显抑制作用。扶正消癌合剂^[7]能提高机体免疫力, 改善微循环, 降低血液粘滞度, 对 Lewis 及 H₂ 肝癌肺转移有抑制作用。脂质体猪苓多糖^[8]能显著减少 B16 黑色素瘤肝转移癌结节数目。三参冲剂^[9]能明显抑制肿瘤细胞与内皮细胞的粘附及 CD44、CD49 等粘附因子的表达, 并能降低内皮细胞的通透性, 保持内皮细胞的完整性, 阻断肿瘤细胞与基质的粘附, 从而减少肿瘤转移的形成。金荞麦提取物^[10]能明显抑制 B16-BL6 黑色素瘤细胞体外侵袭活性, 及癌细胞在 C57/B16 小鼠体内的自发性肺转移, 并能抑制 HT-1080 细胞 IV 型胶原酶产生。紫杉醇、三尖杉酯酶及高三尖杉酯酶^[11]能显著抑制 B16-BL6 细胞侵袭和运动。血藤干燥根茎提取物^[12]为 PKC 抑制剂, 经 iv 能时间和剂量依赖性地抑制 B16 细胞在小鼠肺结节转移, 使 B16 细胞与血管内皮细胞粘附力下降。十全大补汤^[13-15]通过激活免疫系统中巨噬细胞和 T 细胞的活性, 显著减少 L5 结肠癌细胞的肝转移数目, 同时缓解肝质量的增加速度。与化疗药物合并使用, 能防止由放疗引起的免疫抑制和骨髓毒性。中草药 Sho-saiko-to^[16]能显著降低恶性黑色素瘤在脑、肾脏及肝脏的转移发生率, 通过调节基质金属蛋白酶和基质金属蛋白酶水平组织抑制因子的平衡, 抗黑色素瘤增殖及其转移。中草药 Keishi-ka-kei-to^[17]通过刺激 CD8⁺ T 细胞, 抑制小鼠移植性 B16-F10 黑色素瘤细

* 收稿日期: 2001-12-14

基金项目: 国家杰出青年科学基金资助项目 (N FSC39925038)

胞的实验性肺转移。云芝多糖^[18]能抑制 B16-BL6细胞在 C57/B16小鼠体内的自发性肺转移,抑制肿瘤细胞对基底膜的粘附、降解。绿茶提取物中表没食子儿茶素没食子酸酯^[19]能抑制肿瘤细胞生长,B16细胞肺转移,其可能是通过与尿激酶结合,干扰尿激酶与底物结合,抑制酶活性而发挥作用。

3 临床应用

应用扶肺煎^[20]治疗原发性肺癌,进行 5年追踪观察,结果表明扶肺煎能改善临床症状,抑制肿瘤转移,其作用可能是通过调节癌基因水平,使抑制癌基因、转移抑制基因的表达增加。以中药消癌平针剂^[21]经肝动脉介入治疗转移性肝癌 31例,总有效率为 71%,并能改善患者临床症状和体征,提高患者生存质量,缩小或稳定症状,延长生存期。将消癌平移合剂^[22]与化疗药物合并使用,观察其对Ⅱ—Ⅲa期(Ⅲa期为主)肿瘤患者术后 11年远处转移及原位复发的影响,结果表明,肺癌、胃癌、乳腺癌转移复发率显著低于单纯化疗组,对小鼠 Lewis肺癌、H₂肝癌自发性肺及淋巴结转移,皮下移植瘤和肺转移瘤的生长也有显著抑制作用。应用复方肺癌平Ⅱ号^[23]治疗 Lewis肺癌,高、中、低 3个剂量组对肿瘤转移抑制率为 39.7%、54.6%和 64.1%,与对照组相比均有显著性差异,血液流变学检查显示能改变患者全血粘度,改变红细胞变形能力,达到防转移的作用。应用复方益肺抗癌饮^[24]治疗Ⅲ期肺癌,结果表明中药组、中药加化疗组在稳定病灶、抑制远处转移方面优于化疗组,同时能提高患者 NK细胞活力和 OKT₃、OKT₄值,并能抑制 B16黑色素瘤肺转移,肺转移灶周围 T4淋巴细胞的浸润。应用菊藻丸^[25]治疗 62例乳腺癌根治手术后转移患者,结果表明菊藻丸能不同程度缩小病灶、稳定病情,优于单纯化疗组;化疗配合菊藻丸能显著提高疗效,术后 5年生存率高于国外报道的综合治疗乳腺癌的平均术后 5年生存率水平。应用中药宁肺片^[26]治疗 54例晚期肺癌患者,与化疗组 46例患者作比较,结果表明宁肺片能有效控制肿瘤生长,防止肿瘤转移,改善临床症状,延长患者生存期,且无明显毒副作用。应用壳木鳖^[27]治疗癌转移性淋巴结肿大 38例,总有效率为 89%,使患者肿大淋巴结消除或缩小,改善精神状况,减轻疼痛,恢复劳动能力。应用六君子散和桂枝茯苓丸^[28]治疗 32例胃癌患者,6个月中治疗组的转移复发率明显低于西药组,其可能是通过降低鸟氨酸脱羧酶活性发挥作用。

4 中药防治肿瘤转移面临的问题及展望

近年来,中药抗肿瘤转移取得了一定的成绩,但很多的研究仅仅是局限于实验性的研究。中药抗转移的临床研究仍存在着较大的难度。其一,临床设计一般要求样本大,观察时间长。其二,转移相关因素复杂,即使是分期和病理类型相同的肿瘤,其转移情况也和手术方式、术后综合治疗的种类、时间、剂量、疗程、自身状况等因素有关。因此,做到前瞻性的配对观察也是颇有难度的。其三,转移灶的监测是临床研究抗转移的首要指标,转移灶出现的时间、部位、病理类型,特别是微小转移灶的出现,需要先进的仪器设备进行及时检测,患者的接受程度也给具体操作带来困难。因此,抗转移的研

究仍然需要艰苦的探索,以取得阶段性的进展。

我国的中药资源丰富,进一步筛选开发高效、低毒广谱的抗转移药大有可为。肿瘤转移的机制颇为复杂,中药抗转移的研究还是需要从不同方面、不同层次、多个靶点来进行。相信在今后的研究中,中药抗肿瘤的研究将会取得较大的进展。

参考文献:

- [1] 高进. 肿瘤学基础与研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999.
- [2] 李佩文. 中药预防肿瘤转移的临床及基础研究[J]. 中国肿瘤, 1999, 8(1): 33-34.
- [3] 王志学, 焦中华. 中医药抗肿瘤转移治疗的思路与方法探讨[J]. 山东中医杂志, 1997, 16(12): 531-533.
- [4] 李华山, 李花宏, 王沛, 等. 肠癌康复汤抗 HCC细胞实验性肝转移的研究[J]. 中国中医药科技, 2000, 7(4): 208-210.
- [5] 孙靖瑾, 周信达, 刘银坤. 丹参对肝癌转移复发防治作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1999, 19(5): 292-295.
- [6] 冯雪梅, 叶红军, 韩登春, 等. 刺五加叶皂甙对动物实验性肝癌抑制作用的研究[J]. 中国老年学杂志, 1999, 19(5): 298-299.
- [7] 周延峰, 刘朝霞, 贺会江, 等. 扶正消癌合剂抗肿瘤肺转移的实验研究[J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(5): 391-392.
- [8] 张中冕, 段芳龄, 张明智. 脂质体猪苓多糖抗肝转移癌作用的研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 1999, 8(3): 180-182.
- [9] 林洪生, 李树奇, 朴炳奎, 等. 三参冲剂对肺癌转移中内皮细胞及粘附因子的影响[J]. 中国肿瘤, 1999, 8(12): 574-576.
- [10] 刘红岩, 韩锐. 金荞麦提取物抑制肿瘤细胞侵袭、转移和 HT-1080细胞产生 IV 胶原酶的研究[J]. 中国药理学通报, 1998, 14(1): 36-39.
- [11] 刘红岩, 雷小虹, 韩锐. 几种植物来源不同机制的抗癌药抗侵袭作用[J]. 药学学报, 1998, 33(1): 18-21.
- [12] 彭涛, 姚晨, 薛岚, 等. 蛋白激酶 C抑制 CJ9111抑制小鼠黑色素瘤 B16细胞粘附和实验性转移[J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 177-180.
- [13] Muraishi Y, Mitani N, Yamaura T, *et al.* Effect of interferon- α A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma[J]. Anticancer Res, 2000, 20(5A): 2931-2937.
- [14] Sai Ki I. A Kampo medicine "Jazen-taiho-to"—prevention of malignant progression and metastasis of tumor cells and the mechanism of action[J]. Biol Pharm Bull, 2000, 23(6): 677-688.
- [15] Onishi Y, Yamaura T, Tauchi K, *et al.* Expression of the anti-metastatic effect induced by Juzen-taiho-to based on the content of Shimotsuto constituents[J]. Biol Pharm Bull, 1998, 21(7): 761-765.
- [16] Kato M, Liu W, Yi H, *et al.* The herbal medicine Sho-saiko-to inhibits growth and metastasis of malignant melanoma primarily developed in ret-transgenic mice[J]. J Invest Dermatol, 1998, 111(4): 640-644.
- [17] Suzuki F, Kobayashi M, Komatsu Y, *et al.* Keishi-ka-kei-to, a traditional Chinese herbal medicine, inhibits pulmonary metastasis of B16 melanoma[J]. Anticancer Res, 1997, 17(2A): 873-878.
- [18] Matsunaga K, Ohhara M, Oguchi Y, *et al.* Antimetastatic effect of PSK, a protein-bound polysaccharide, against the B16-BL6 mouse melanoma[J]. Invas Metast, 1996, 16(1): 27-28.
- [19] Kennedy D, Nishimura S, Hasuma T, *et al.* Involment of protein tyrosine phosphorylation in the effect of green tea

- poly thenols on Ehrlich ascites tumor cells *in vitro* [J]. Chem Biol Interact. 1998, 110(3): 159-172.
- [20] 许继平,裴维焰,应栩华,等. 扶肺煎对原发性肺癌抗转移的临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2000, 7(8): 40-41.
- [21] 孙 珏,沈建华,朱美华,等. 中药消癌平针剂经肝动脉介入治疗转移性肝癌的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(1): 14-17.
- [22] 王志学,焦中华. 消瘤平合剂抗肿瘤术后转移的临床及实验研究 [J]. 山东中医药大学学报, 1999, 23(4): 213-216.
- [23] 林洪生,李树奇,朴炳奎. 中医复方对肺癌患者抑瘤抗转移作用的研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(5): 277-

279.

- [24] 许 玲,刘嘉湘. 益肺抗癌饮对肺癌转移及免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 1997, 17(4): 401-403.
- [25] 肖毅良,杨邵波. 菊藻丸治疗乳腺癌术后抗转移的临床研究 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 1998, 4(5): 292-293.
- [26] 刘长华. 中药宁肺片治疗晚期肺癌临床观察 [J]. 天津中医, 1997, 14(5): 208-209.
- [27] 吴又忠. 壳木鳖治疗癌转移性淋巴结肿大 38例 [J]. 浙江中医杂志, 1998(12): 656.
- [28] 卜 平. 扶正化瘀方药抗胃癌术后转移及对鸟氨酸脱羧酶的影响观察 [J]. 中医杂志, 1996, 37(5): 290-291.

柴胡皂苷的药理作用及抗肝纤维化的应用

朱兰香¹,刘世增²,顾振纶²

(1. 苏州大学附一院 消化科,江苏 苏州 215007; 2 苏州大学 药理学系,江苏 苏州 215007)

柴胡为伞形科植物柴胡 *Bupleurum chinenses* BC.的根,味苦、微辛,性平,具有解表退热、疏肝解郁、升举阳气的功效。主治风热感冒、百日咳、肝郁肋痛、风疹、疮毒节肿等^[1]。主要化学成分柴胡根含挥发油,柴胡皂苷(saikosaponins, SS) a c d s及多糖,茎叶含黄酮类。20世纪 80~ 90年代起我国医学界就开始了小柴胡汤抗肝纤维化的研究,并发现 SS为其主要有效成分之一。本文根据近年来的药理作用研究进展,就其抗肝纤维化的作用机制作一综述。

1 抗炎作用

SS 478 mg/kg和柴胡挥发油 400 mg/kg ip对角叉菜胶所致大鼠足肿胀均有明显抑制作用^[2]。尚能抑制右旋糖酐、5羟色胺、巴豆油或醋酸引起的鼠足肿。SS a和 SS d具有抗渗出和抗肉芽肿作用^[3]。SS对许多炎症过程包括渗出毛细血管通透性,炎症介质释放,白细胞游走和结缔组织增生等都有影响。众所周知,血栓素、前列腺素、白三烯是重要的炎症介质,可引起血小板聚集。在研究炎症引起内皮细胞受损,血小板聚集时发现,SS a显著抑制三磷酸腺苷诱发的血小板聚集,抑制血小板激活因子与阿司匹林相当,且以剂量依赖性抑制内源性花生四烯酸生成血栓素等^[4]。大鼠去两侧肾上腺后,SS对醋酸引起的小鼠腹腔渗出具有明显的抑制作用。认为其抗炎作用与垂体-肾上腺轴系有一定关系^[5]。实验进一步证明,SS a和 SS d分别 ip给药 300 min后血浆皮质酮大量增加,而且随 SS剂量增加,肾上腺质量也不同程度增加^[6],其机制有人认为,除提高糖皮质激素(Gc)分泌外,还提高 Gc与其受体(GR)的亲和力,进而增加 Gc的抗炎作用^[7]。上述结果说明,SS抗炎作用与抑制炎症介质的释放以及内源性糖皮质激素释放密切相关。

2 免疫调节作用

SS的免疫调节功能在 20世纪 70年代后,越来越多的

证据表明,SS ip可引起腹膜巨噬细胞显著聚集,激活巨噬细胞且通过刺激 T淋巴细胞和 B淋巴细胞参与机体的免疫调节。近年来对 SS d的免疫调节机制作了进一步研究:雄性小鼠 im SS d 5~ 20 mg/kg^o d,连续 3 d,腹膜巨噬细胞呈现剂量依赖性、扩展性增加,吞噬功能增强,并观察到细胞结构单位肌动蛋白微丝在细胞波浪状膜周围区和 β -微管在细胞浆广泛致密分布,但细胞数量和结构无明显改变。有人认为在 SS d作用下,巨噬细胞的扩展性、酸性磷酸酶活性,化学发光和白介素-1(IL-1)呈剂量依赖性增加。这些结果表明,SS d在体液和细胞免疫反应的每一阶段调节巨噬细胞和淋巴细胞功能^[8]。为了进一步明确 SS d对淋巴细胞功能影响,将 SS d 0.1~ 1 mg/L加入脾细胞培养基中,观察到对脾细胞生长反应有促进作用,并促进白介素-2生成和 IL-2受体表达。通过对 C57BL/6小鼠脾细胞培养观察发现,加入 SS d 3 μ g/mL时,明显促进脾细胞的 DNA合成及 IL-2的产生,而 10 μ g/mL时,则抑制 DNA的合成;SS d为 3 μ g/mL时,可对抗 CD3m的抗体(10 μ L)刺激的脾细胞的 DNA合成,对 IL-2的产生及 IL-2R的出现有促进作用,并可促进 C-fos基因转录。提示 SS d对免疫功能影响的作用部位至少在细胞因子生成的途径上。但也有实验表明,柴胡煎剂、SS对动物胸腺有抑制作用,致使机体免疫功能降低^[9]。

3 对抗肝纤维化作用

肝纤维化是慢性肝病共有的病理改变,不同病因引起肝慢性损伤,以胶原为主的细胞外基质(ECM)各成分合成增加,降解相对不足,过多沉积在肝内引起肝纤维化。肝脏合成 ECM的细胞主要是激活的肝星状细胞(HSC)。HSC位于 Diss 间隙,肝受损时被激活,转化为肌成纤维样细胞(MF-BLC),表达多种细胞因子及受体,大量增殖,大量合成表达平滑肌 α 肌动蛋白具收缩功能的 ECM^[10]。HSC的激活是肝

* 收稿日期: 2002-03-25

作者简介: 朱兰香(1963-),女,医学硕士,副主任医师。研究方向为肝纤维化的防治。