

- [23] 李文胜,严丽华,张胜才,等. 皮洗 I 号洗液的临床应用效果研究[J]. 中国实用医药,2008,17(3):98.
- [24] 达文慧. 复方徐长卿洗剂外洗合西药治疗湿疹 110 例[J]. 广西中医药,2007,30(3):24-25.
- [25] 李可. 李林教授谈湿疹的辨病与辨证[J]. 北京中医,1999,18(3):14.
- [26] 田代华. 灵枢经[M]. 明·赵府居敬堂刊本. 北京:人民卫生出版社,1963:121-123.
- [27] 刘爱民,屠远辉,胡会丽. 季节、脏腑、经络、部位四位一体辨证治疗湿疹的体会[J]. 中国皮肤性病学杂志,2011,25(4):306-308.
- [28] 孟爽,高颖,程凤兰. 中药湿敷治疗面部湿疹皮炎 80 例疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2003,2(1):18.
- [29] 佟彦丽,秦录,杨杰. 中西医结合治疗乳房湿疹 36 例[J]. 吉林中医药,2011,31(7):660-661.
- [30] 廖颖婴,魏志军,郑璐. 中药冷湿敷联合光子疗法治疗肛周湿疹的临床研究[J]. 内蒙古中医药,2013,31(8):4-5.
- [31] 姚亚春,敖薪. 甘草治疗阴囊湿疹的效果观察与护理[J]. 护士进修杂志,2012,27(17):1616-1617.
- [32] 闫光英,邓文良,王金彭,等. 中医辨证加湿敷治疗小腿湿疹 90 例疗效观察[J]. 山东医药,2004,44(19):49.

(收稿日期:2014-09-26)

(本文编辑:秦楠)

茯苓多糖的免疫效应和抗肿瘤作用研究进展

林丽霞 梁国瑞 陈燕 薛银萍

【摘要】 茯苓多糖抗肿瘤机制具有多靶点,多层次,多途径的优势,临床的开发和应用具有广阔的前景;茯苓多糖不但具有提高机体免疫监视清除功能,增强机体对肿瘤细胞的杀伤能力,还可以打破机体免疫耐受,逆转肿瘤细胞免疫逃逸,增强机体的抗肿瘤免疫效能;现对近几年的国内外关于茯苓多糖免疫效应和抗肿瘤方面的研究进行综述,深入研究其药理作用,为其成为临床抗肿瘤新药奠定理论基础。

【关键词】 茯苓多糖; 免疫效应; 抗肿瘤

【中图分类号】 R285.6 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2015.01.034

Immune effects and antitumor effect of pachyman: a research progress LIN Li-xia, LIANG Guo-rui, CHEN yan, et al. The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China
Corresponding author: LIN Li-xia, E-mail:442302136@qq.com

【Abstract】 The antitumor mechanism of Poria cocos polysaccharide has superiorities of multiple targets, multi-level, multipath, and has broad prospects of development and application of clinical; pachyman can not only improve the immunity monitoring clearance function, enhance the killing ability of the organism to tumor cells, but also break the immune tolerance, reverse immune escape of tumor cells, and enhance immune efficacy. This paper aims to carry out review on the immune and anti tumor effects of pachyman at home and abroad in recent years, and give an in-depth study on its pharmacological action, and try to lay a solid theoretical basis for the antitumor drugs.

【Key words】 Pachyman; Immune effects; Antitumor effect

中药茯苓 *Poria cocos* 为多孔菌科卧孔菌属真菌茯苓 *Poria cocos* (Schw.) Wolfjuyou 的干燥菌核,多

寄生于松科植物赤松或马尾松等树根上^[1]。茯苓是中国传统名贵中药材,性平,味甘、淡,入心、肺、脾、肾经,用于水肿尿少,痰咳眩悸,脾虚食少,便溏泄泻,心神不安,惊悸失眠。现代研究表明,茯苓多糖(pachyman)具有抗肿瘤、免疫调节、抗感染、抗衰老作用,特别是免疫调节和抗肿瘤作用,致使其对于开发新型抗肿瘤药物具有重要意义。除上述诸

基金项目:石家庄市科技局科技指导计划项目(12146653)

作者单位:050011 石家庄市第一医院药剂科(林丽霞、梁国瑞),中西医结合科(薛银萍、陈燕)

作者简介:林丽霞(1974-),女,本科,主管药师。研究方向:茯苓多糖临床抗肿瘤作用研究。E-mail: bearmoring@sina.com

多作用外,尤其对机体的毒性作用较小,因此在临床上被用于治疗鼻咽癌、胃癌、肝癌等,收到良好效果。现从茯苓多糖提高机体免疫力和抗肿瘤机制两方面予以综述。

1 提高机体免疫力

1.1 茯苓多糖对机体免疫器官的影响

淋巴器官是机体发挥免疫应答的重要部分,免疫器官的发育和状态直接影响了机体免疫能力的高低。茯苓多糖可保护免疫器官,抗胸腺萎缩,抗脾脏增大。谈新堤^[2]实验显示,茯苓多糖治疗组的小鼠脾脏脾小体界限清晰,数量增多明显,脾中央动脉周围淋巴鞘增宽,淋巴细胞密集,表现出茯苓多糖对脾脏的保护作用。

1.2 茯苓多糖对 T/B 细胞的影响

T 淋巴细胞的功能是介导细胞免疫,调节机体免疫功能,在细胞免疫应答过程中,通过识别特异性抗原发生活化,增殖分化,并通过亚群产生不同的免疫效应;B 淋巴细胞是体内唯一能产生抗体的细胞,通过分泌不同的抗体来发挥其体液免疫功能。茯苓多糖能明显增强脾 T/B 淋巴细胞对刀豆蛋白 A (ConA) 刺激的增殖反应,增强细胞免疫,调整 T 细胞亚群比值,同时激活 B 淋巴细胞,增强其活性,尤其是细胞毒性 T 淋巴细胞活性^[3];茯苓多糖还能促进血清免疫球蛋白 (immunoglobulin, Ig) A、IgG 和 IgM 的生物合成,且存在一定的量效关系^[4];同时,茯苓多糖明显增强荷瘤小鼠对牛血清蛋白诱导的迟发型超敏反应 (delayed type hypersensitivity, DTH),提高辅助 T 细胞 (T helper cells, Th₁) 的功能。目前认为机体的 DTH 这种免疫应答受 Th₁ 细胞的调节^[5]。

1.3 茯苓多糖对单核-巨噬细胞和自然杀伤细胞的影响

巨噬细胞作为最重要的抗原递呈细胞,是诱发免疫应答的先决条件;另外其作为非特异免疫细胞可以吞噬或杀伤肿瘤细胞及外来异己细胞;自然杀伤细胞 (natural killer cell, NK) 是机体重要的免疫监视细胞,在机体防御机制中起重要作用,可直接杀伤肿瘤细胞,活化的 NK 细胞还可释放白介素、干扰素等细胞因子,参与免疫杀伤和清除,起到免疫调节的功能。茯苓多糖能明显增强巨噬细胞的识别功能和吞噬指数,通过增强肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 基因的转录而增强巨噬细胞释放 TNF,并增强其活性,增强 NK 细胞活化,促使其

分泌白细胞介素 (interleukin, IL)-2、TNF-2 等抗肿瘤细胞因子,从而形成杀伤肿瘤细胞的免疫系统^[5]。茯苓多糖对巨噬细胞的激活作用是通过激活 38 激酶使转录因子前 NF- κ B/Rel 激活以及上调诱导型一氧化氮合酶 (inducible nitric oxide synthase, iNos) 基因表达实现的^[6]。

1.4 茯苓多糖对细胞因子及补体等免疫分子的作用

在机体免疫系统中,细胞因子介导多种免疫细胞之间的相互作用和药物效应。细胞因子可分为 IL、干扰素 (interferon, IFN)、TNF、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)、趋化性细胞因子、生长因子等;TNF 和 IL-6 是重要的细胞因子,IL-6 对 B 细胞的成熟和细胞毒性 T 细胞的增殖有促进作用,并升高血小板和白细胞;GM-CSF 主要由 T 淋巴细胞产生,刺激 GM-CSF 的成熟,促进骨髓生血,增强机体抗感染和杀伤肿瘤能力;补体在宿主免疫监视功能中与巨噬细胞一起有着重要的作用。茯苓多糖能诱导人血淋巴细胞产生 IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-6、TNF-2 与 GM-CSF 等,同时增强其活性;通过刺激 Th 细胞分泌脾 T 细胞生长因子 (TCGF),明显促进 TCGF 的生长,能有效调节体内 Th₁/Th₂ 细胞因子的分泌作用,从而增强机体的细胞免疫和体液免疫^[7]。茯苓多糖对补体的激活是通过替代途径而激活的^[8]。

1.5 茯苓多糖对肠道黏膜免疫系统的影响

在正常人体中,消化道和呼吸道黏膜及泌尿生殖道和乳腺黏膜中含有人体 80% 的免疫细胞,这些细胞游走于黏膜相关的淋巴组织中,共同组成庞大的黏膜免疫系统,发挥黏膜免疫功能。肠道相关的淋巴组织由派氏结和肠系淋巴结组成。派氏结是存在于小肠段的集合淋巴小结,其中富含胸腺源性 T 细胞和 B 细胞,它是肠道黏膜免疫系统中抗原摄取的重要部位。黏膜免疫在其作用方式和功能上有着独特的优势,能够发挥强大的特异性免疫效应和非特异性免疫效应。茯苓多糖能对抗派氏结、肠系膜淋巴结中的 CD3⁺、CD19⁺ 细胞比例的改变,对肠道黏膜的激活作用强于外周免疫系统^[9]。茯苓多糖能促进肠道卵清蛋白特异性分泌型免疫球蛋白 A 的分泌,增强派氏结、B 淋巴细胞、CD80 和 CD86 等共刺激分子的表达,这些分子的高表达能够增强 B 淋巴抗原递呈能力,从而加强 B 淋巴细胞作为抗原呈递细胞对 T 淋巴细胞的活化能力,使 T 淋巴细胞更容易识别抗原而进行免疫应答反应^[10]。

1.6 茯苓多糖对免疫抑制剂的拮抗作用

茯苓多糖与化疗药物环磷酰胺合用对抑制性肿瘤 S₁₈₀ 具有显著的增强作用; 实验研究还显示, 荷瘤组小鼠和环磷酰胺组 IL-2 浓度显著低于正常组, 说明在发生肿瘤和给予化疗时机体的免疫力下降; 而茯苓多糖与环磷酰胺合用组白介素水平恢复到正常水平, 说明茯苓多糖不仅可以恢复宿主的免疫力, 而且与化疗药合用可协调 NK-IL-2-INF- γ 系统的抗肿瘤功能。并且提示, 茯苓多糖只有合适的剂量才能达到最佳的抗肿瘤效果, 过大的剂量反而出现免疫抑制^[11]。

2 抗肿瘤作用

2.1 诱导肿瘤细胞凋亡

羧甲基茯苓多糖明显增加胸腺、脾脏质量, 提高 IL-2 水平及 TNF 含量, 同时羧甲基茯苓多糖使人外周血淋巴细胞产生 TNF、IL-6 的促诱生作用, TNF 不仅直接参与单核细胞对肿瘤细胞的杀伤, 而且能通过抑制基因转录活性, 特异地降低 myc 基因 mRNA 的表达水平, 使白细胞抗原的 mRNA 表达水平增强, 间接起到杀伤肿瘤细胞的作用^[12]; 羧甲基茯苓多糖可通过下调基因诱导癌细胞凋亡^[13]。

2.2 提高外周血中性粒细胞对肿瘤细胞趋化黏附作用

大量的中性粒细胞浸润肿瘤细胞周围时, 产生细胞毒作用, 使血管新生停滞, 导致肿瘤萎缩。茯苓多糖主要含岩藻糖、甘露糖、葡萄糖和半乳糖^[14], 它有可能致敏 CD11b/CD18, 触发吞噬细胞对肿瘤细胞的毒性反应。茯苓多糖能增加中性粒细胞 Toll 受体 (toll-like receptor, TLR)-4、髓样分化因子 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、NF- κ B 及 CD11b mRNA 表达, 是其促进白细胞黏附于肿瘤细胞的机制之一^[15]。

2.3 影响 DNA、RNA 及蛋白质生物合成作用

茯苓多糖抑制作用是通过抑制 DNA 合成而实现的, 而且抑制作用随剂量的增大而增加^[16], 使 G₀、G₁ 期细胞增加, S、G₂ 期细胞下降^[17]。茯苓多糖还可能影响 DNA 的转录过程, 使 mRNA 水平增高, 进而使其表达生成量增加^[18]。

2.4 影响肿瘤细胞生物膜

细胞膜磷脂酰肌醇 (phosphatidylinositol, PI) 发生转换等一系列生化反应, 完成生物信息的跨膜传递抑制, 干扰 PI 转换, 则可影响肿瘤生长发育; 生

长因子受体酪氨酸蛋白激酶 (tyrosine protein kinase, TPK) 及蛋白激酶 C (protein kinase C, PKC) 信号系统影响着细胞有丝分裂、分化, 同细胞的增殖和癌变密切相关; 花生四烯酸在自由基攻击下的产物具有促进肿瘤发生的作用。茯苓多糖对细胞膜磷脂酰肌醇 (PI) 转换具有明显抑制作用, 降低癌基因编码产物如表皮生长因子 (epidermal growth factor, EGF)、血小板衍生因子 (platelet derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 (transforming growth factor, TGF) 等, 阻滞其参与肿瘤生长发育。因此, 茯苓多糖通过对 PI 转换的影响可产生抑制肿瘤细胞的作用^[3]。茯苓多糖还对人早幼粒细胞白血病 HL-60 细胞胞浆和膜两部分酪氨酸蛋白激酶活力均有一定程度的抑制, 而对两部分磷酸酪氨酸蛋白磷酸酶的活力均有明显的激活作用, 最终导致 HL-60 细胞酪氨酸蛋白磷酸化水平下降, 提示茯苓多糖抗肿瘤作用的分子机制可能与酪氨酸蛋白磷酸化作用有关^[19]。茯苓多糖可以改变细胞膜磷脂的脂肪组成, 降低花生四烯酸 [20, 4] 和豆蔻酸 [C14, 0] 的含量, 从而发挥抗肿瘤作用^[3]。

2.5 清除氧自由基

自由基具有强氧化性, 损伤细胞 DNA, 导致机体恶性肿瘤的发生。茯苓多糖能增强肝脏超氧化物歧化酶活性, 以降低被细胞内氧自由基攻击发生的过氧化反应且具有致癌和促进肿瘤生长的毒性物质丙二醛, 防治肿瘤发生^[20]; 茯苓多糖能降低肿瘤组织明显升高的花生四烯酸水平, 减少自由基损伤, 以增强抗肿瘤效果^[21-22]。茯苓多糖对小鼠免疫器官活性氮水平有调节作用^[18]。

2.6 对肿瘤转移的抑制

A (CD11b) 和 B (CD18) 是位于白细胞表面参与机体防御作用及免疫反应的重要黏附分子 (Mac-1) 的两个亚基, Mac-1 的表达增强表明中性粒细胞黏附肿瘤细胞的作用加强。茯苓多糖高、低剂量对实体瘤无明显抑制, 高剂量可减少肺表面转移灶个数, 增加白细胞 CD11b mRNA 表达, 低剂量对肺表面转移灶个数无明显影响, 可增加白细胞 CD11b、CD18 mRNA 表达, 活化外周血白细胞可能是茯苓多糖抑制肿瘤转移机制之一^[23]。

2.7 对肿瘤细胞抗凋亡和诱导免疫细胞凋亡机制的调节

肿瘤细胞表面肿瘤坏死因子受体和神经生长因子受体超家族的 I 型膜蛋白 (Fas) 表达缺陷或 II 型膜

蛋白(FasL)高表达,导致肿瘤细胞抗凋亡和诱导免疫细胞凋亡,机体免疫系统产生耐受,肿瘤细胞引起免疫逃逸^[24]。茯苓多糖能增强基因 Fas、Bax 的表达,增加其对自身或免疫细胞 FasL 的凋亡敏感性,并下调肿瘤细胞 FasL 的表达而降低其对 Fas/FasL 系统的反击能力,防止肿瘤细胞发生免疫逃逸^[24-25]。

3 小结与展望

肿瘤的发生与增殖是机体多方面调控机制失衡所致。肿瘤的发生与发展与机体的免疫状态密切相关。一方面,机体抗肿瘤免疫应答以细胞免疫为主,依赖于激活 T、NK 和单核-巨噬细胞对靶细胞的直接杀伤并释放效应分子;同时也涉及抗体、补体、细胞因子和黏附分子等多种免疫分子,它们的参与和相互调节在机体杀伤肿瘤中起重要作用;另一方面,肿瘤细胞免疫原低下和机体免疫系统的耐受是肿瘤逃避免疫监视,产生免疫逃逸的重要原因。一般认为,机体的免疫耐受及肿瘤细胞的免疫逃逸是临床肿瘤形成的关键,而这往往是肿瘤致死的原因。

国内外研究表明,茯苓多糖在提高机体免疫功能、抑制肿瘤细胞、打破机体的免疫耐受和免疫逃逸方面,具有多层次、多途径的调控优势;茯苓多糖最大的优点是毒副作用小,细胞毒性小,对机体免疫系统具有双向调节作用,从而使机体内平衡统一。肿瘤免疫治疗是近几十年肿瘤学家不断探索的一种治疗方式,但临床上免疫治疗效果仍不乐观,中医药联合肿瘤免疫治疗具有广泛的临床应用前景,因此,茯苓多糖免疫活性和抗肿瘤机制研究,对联合肿瘤免疫治疗,提高肿瘤免疫治疗疗效具有积极的意义;对茯苓这一传统中药开发用于恶性肿瘤防治的现代化新药具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 张敏,高晓红,孙晓萌,等.茯苓的药理作用及研究进展[J]. 北华大学学报:自然科学版,2008,9(1):63-68.
- [2] 谈新堤,王艺峰,张俐娜,等.化学修饰的茯苓多糖抗肿瘤组织学观察[J]. 武汉大学学报,2004,25(6):652-656.
- [3] 翟伟宇.茯苓多糖的药效学研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2005,26(8):935-937.
- [4] 蒋娟,肖佩,李倩,等.茯苓多糖对小鼠血清 IgA、IgG、和 IgM 的生物合成水平的影响[J]. 检验医学教育,2012,19(4):44-46.
- [5] 陈春霞.羧甲基茯苓多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. 食用菌,2002,(4):39-41.
- [6] Lee KY, You HJ, Jeong HG, et al. Polysaccharide isolated from *Poria cocos sclerotium* induces NF- κ B/Rel γ activation and iNOS expression through the activation of P38 kinase in murine macrophages [J]. *Int Immunopharmacol J*, 2004, (4): 1029-1038.
- [7] 郑威.茯苓多糖及其修饰物抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 健康研究,2011,31(5):379-381.
- [8] 邓旻,田国燕.中药多糖的免疫调节作用研究进展[J]. 医学前沿,2007,36(4):26-28.
- [9] 王青,胡明华,黄燕,等.茯苓多糖对免疫抑制小鼠黏膜淋巴组织及脾脏中 CD $_3^+$ 、CD 19^+ 细胞变化的影响[J]. 中国免疫学杂志,2011,27(3):228-231.
- [10] 王青,胡明华,董燕,等.茯苓多糖对小鼠肠道分泌型免疫球蛋白 A、CD80、CD86 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(13):127-129.
- [11] 刘吉成,苏富琴,赵学梅.复合多糖抗肿瘤化疗后增效作用研究[J]. 中药药理与临床,2006,22(3,4):73-76.
- [12] 王爱云,陈群,李成付,等.茯苓多糖修饰物抗肿瘤作用及其机制研究[J]. 中草药,2009,40(2):268-271.
- [13] 杨勇,杨宏新,闫晓红.羧甲基茯苓多糖抗小鼠白血病凋亡药理学研究[J]. 肿瘤研究与临床,2005,17(2):83-85.
- [14] 黄灿,王玉明,赵骏.抗肿瘤活性茯苓多糖的提取、纯化与结构分析[J]. 中草药,2012,43(11):2146-2149.
- [15] 李丽娟,张德生,庄朋伟,等.茯苓多糖对中性粒细胞向肿瘤细胞趋化黏附作用的体外活性研究[J]. 长春中医药大学学报,2013,29(4):571-572.
- [16] Lin YL, Zhang LN, Chen L, et al. molecular mass and antitumor activities of sulfated derivations of glucan from *Poria cocos* mycelia [J]. *International journal of Biological Macromolecules*, 2004, 21(2):231-236.
- [17] 蔡永春,吴志奎.中药多糖防治肿瘤的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2001,(21):945-947.
- [18] 高建峰,胡庭俊,陈忠伟,等.硫酸酯化茯苓多糖的药理活性初步研究[J]. 中华医学杂志(2008 年增刊):204-206.
- [19] 周永.多糖类抗肿瘤作用的研究进展[J]. 国外医学卫生学分册,2001,28(3):129-132.
- [20] Mamett LJ. Arachidonic acid metabolism and tumor initiation [M]. Martinus Nikoff Publishing, Boston, MA, 2005:39-82.
- [21] Dean RT. Free radical membrane damage and cell-mediated cytotoxicity [J]. *Br J Cancer*, 1987, 55(suppl VIII):39-45.
- [22] 李庆云,张艳军.茯苓多糖抗肿瘤机理研究[J]. 吉林中医药,2010,30(4):345-346.
- [23] 张密霞,李怡文,张德生,等.茯苓多糖对 Lewis 肺癌小鼠自发肺转移的抑制作用及其机制研究[J]. 现代药物与临床,2013,28(6):842-844.
- [24] 范济辉,陈越,项志兵.中医药调节肿瘤免疫逃逸机制研究的进展[J]. 山西中医学院学报,2013,14(1):70-74.
- [25] 孟运莲,蔡丽华,吴慧芬.化学修饰的茯苓多糖抗肿瘤效应的免疫组织化学观察[J]. 武汉大学学报,2007,28(1):67-69.

(收稿日期:2014-04-08)

(本文编辑:蒲晓田)