

黄芪抗肿瘤机制研究进展

祁元刚^{1,2}, 孙利国²

1. 定西市人民医院中医科, 甘肃 定西 743000; 2. 定西市中西医肿瘤研究所, 甘肃 定西 743000

[摘要] 本研究通过系统查阅近 20 年来的相关文献, 认为扶正固本的疗法能提高肿瘤患者的免疫功能及生活质量, 延长患者的生存期。尤对中药黄芪的抗肿瘤活性成分以及其抗肿瘤作用机理、治疗骨髓抑制、减毒增效等方面进行了较为系统的归纳和综述, 以期对黄芪的进一步研究和开发提供参考。

[关键词] 黄芪; 抗肿瘤; 骨髓抑制; 减毒增效; 研究进展

[中图分类号] R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 09-0034-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.09.009

Research Progress on Anti-tumor Mechanism of Radix Astragali

QI Yuangang, SUN Ligu

Abstract: Through systematic review of the relevant literature in the last 20 years, this study believes that the therapy of strengthening and consolidating body resistance can improve the immune function and quality of life of patients with tumor and prolong their life. This study particularly carries out a systematic summary and review in terms of the anti-tumor active components of Chinese herbal medicine Radix Astragali, its anti-tumor mechanism, its therapeutic effect on myelosuppression, its performance on reducing toxicity and increasing the therapeutic effect, in order to provide reference for further research and development of Radix Astragali.

Keywords: Radix Astragali; Anti-tumor; Myelosuppression; Reduce toxicity and increase therapeutic effect; Research progress

第二届世界黄芪论坛于 2016 年 6 月 11 日在北京举行, 中国工程院院士孙燕, 中科院院士陈可冀等与会专家一致认为黄芪作为常用的“扶正固本, 补中益气”药物, 可增强免疫力、抗衰老、抗疲劳、降血压, 且黄芪中的黄芪多糖(APS)在抗肿瘤方面疗效显著。

黄芪是一味常用的中药材, 近年来, 国内对其所含的化学成分及抗肿瘤作用的研究已是热点。黄芪的化学成分主要有多糖、皂苷类和黄酮类等^[1]。本文将从以下几个方面对黄芪抗肿瘤的的成分、机制及临床研究进行综述。

1 黄芪抗肿瘤活性成分

耿国军等^[2]利用 MTT 法, 选择不同浓度的黄芪为阳性对照, 观察细胞增殖情况。结果表明黄芪可抑制肺腺癌细胞增殖, 在浓度和时间上有一定依赖性。宋岩等^[3]研究发现黄芪对人喉鳞状细胞癌有显著抑制增殖和诱导凋亡作用, 认为黄芪可调控喉癌细胞周期, 造成 DNA 合成后期 / 有丝分裂期(G2/M)阻滞, 抑制癌细胞增殖并促进其凋亡。张卓等^[4]研究发现黄芪总苷是黄芪抗肿瘤的主要成分, 可诱导急性早幼粒细胞 NB4、

子宫内膜癌 KLE 细胞等细胞凋亡。刘丽等^[5]研究发现黄芪皂苷具有较强抑制人胶质母细胞瘤细胞株(SHG44)神经胶质细胞的活性, 证明黄芪皂苷通过 P53 信号通路激活和 B 淋巴细胞瘤-2 基因(Bcl-2)家族介导的细胞色素 C 途径诱导癌细胞凋亡, 从而对神经胶质瘤细胞产生抑制作用。马占好等^[6]研究发现, 黄芪多糖对小鼠肉瘤细胞株 S180、小鼠肝癌细胞株 H22、人 HC 腹水型细胞瘤株均有明显的抑制作用。周淑英等^[7]通过实验研究发现黄芪多糖与白细胞介素-2 配伍应用, 可明显提高 LAK 细胞对靶细胞 P815 和 Yac-1 细胞的杀伤率。证明黄芪多糖具有较好的抗肿瘤作用。

综上所述, 黄芪总苷, 黄芪皂苷, 黄芪多糖对多种肿瘤有抑制作用, 是抗肿瘤的有效活性成分。

2 黄芪抗肿瘤作用机理研究

历代医学家认为黄芪为补益气血的佳品, 无论是单方还是复方应用, 均有很好的保护正气的作用。黄芪作为扶正固本的药物, 在临床肿瘤治疗中发挥越来越重要的作用, 引起了医学界的高度重视。药理研究表明, 黄芪通过激活免疫细胞, 提高

[收稿日期] 2018-01-28

[基金项目] 甘肃省中医药管理局科研课题 (GZK-2017-76)

[作者简介] 祁元刚 (1973-), 男, 主治医师, 研究方向: 肿瘤疾病的中西医结合防治。

[通信作者] 孙利国, E-mail: Dxs1103@163.com。

机体非特异免疫与特异性免疫功能而发挥抗肿瘤作用。

3 提高免疫细胞的活性

肿瘤免疫以细胞免疫为主,参加免疫的效应细胞主要为Th1细胞,胸腺与脾脏为主要的免疫器官。王庭欣等^[9]采用刀豆蛋白A(ConA)诱导小鼠淋巴细胞转化实验,测试黄芪多糖(APS)对小鼠细胞免疫功能的影响。结果黄芪多糖能明显提高脾脏生成抗体的细胞数,说明黄芪多糖对小鼠的细胞免疫有增强作用。黄芪及黄芪多糖能使动物脾内浆细胞增生,促进抗体合成,对体液免疫功能有促进作用^[9]。Shao P等^[10]认为黄芪能增强网状内皮系统的吞噬功能,使血白细胞数、巨噬细胞吞噬指数显著升高。黄芪水煎剂中的黄芪多糖能使脾脏的浆细胞增殖,促进抗体合成。电镜观察,黄芪皂苷甲能促进B细胞增殖、分化和浆细胞抗体生成,不仅浆细胞数量增多,而且胞质内扩张的粗面内质网中也有大量的抗体成分。笔者认为,西医学里的免疫和中医学的扶正固本,殊途同归,皆能保护正气,增强免疫力。传统中药黄芪可以从多途径、多靶点调节机体反应性,提高人体免疫力^[11]。

4 黄芪抗肿瘤临床研究

4.1 保护骨髓功能 化疗是肿瘤内科治疗肿瘤的主要方法。它主要作用于增殖期癌细胞,所以就不可避免的对同样处于增殖期的正常细胞(包括免疫细胞)产生细胞毒作用,导致副反应的发生。最常见的毒副作用为骨髓抑制。据统计,骨髓抑制是十分常见的毒性反应,大约90%以上的化疗药物可出现骨髓抑制^[12]。临床上多使用粒细胞刺激因子及白细胞介素-Ⅱ治疗骨髓抑制,但该类药物易合并发热、全身疼痛等不良反应,长期大量使用还会刺激肿瘤细胞生长并增加白血病的风险^[13]。大量的临床观察证实,中医药在提高机体机能状态,促进骨髓功能方面有很好的作用。

胡少明等^[14]将80例胃癌术后的患者随机分为:贞芪扶正组40例,以贞芪扶正颗粒加化疗治疗。对照组40例,以单纯化疗治疗。结果表明贞芪扶正组胃癌患者化疗后生存质量改善,外周白细胞、红细胞稳定;单纯化疗组白细胞,红细胞,血红蛋白均较化疗前明显下降。认为贞芪扶正颗粒联合化疗对胃癌术后的患者能防治化疗引起的骨髓抑制。实验研究发现,黄芪不但能提高荷瘤小鼠的免疫功能,增强对化疗的耐受性,还能促进骨髓有核细胞和造血干细胞的增殖^[15]。

中医学认为:有形之血难以骤生,无形之气需当急补。研究表明,黄芪能促进骨髓细胞脱氧核糖核酸及蛋白质的合成,加快有核细胞分裂,增加血细胞的生成^[16]。实验证明,黄芪多糖可通过促进骨髓粒细胞释放来提高外周血白细胞数量,放、化疗时骨髓造血干细胞受损同时,基质细胞亦可受到损害,黄芪对骨髓基质细胞具有保护作用^[17]。

4.2 减轻毒副反应,增强化疗效果 中医学认为,肿瘤是机体正气虚弱而后邪气踞之所致,且正气虚伴随着肿瘤的发生发展及治疗预后的全过程,故扶正固本是中医防治肿瘤的根本大

法^[18]。大量的临床观察证实,中医药在提高机体机能状态,促进骨髓功能方面有很好的作用。突出表现在中医药与手术、放化疗的综合治疗方面^[19]。化疗是肿瘤内科的主要治疗方法。肿瘤患者化疗后产生的副反应随着化疗次数的增多,越来越明显。生活质量、机体的抵抗力,随之下降,虚症沓来,不能顺利完成化疗,容易出现复发与转移,是临床治疗中的瓶颈^[21]。现代医学认为,化疗毒副反应造成机体免疫力降低^[22];中医认为化疗后造成机体气血虚弱,脾肾亏损。因此,降低化疗后的毒副反应,改善临床症状,提高生活质量,延长生存期显得非常重要^[23]。

从化疗开始前到化疗结束,配合服用健脾补肾,扶正固本的中药,可以减少化疗副反应的发生。而以黄芪为代表的扶正药物经大量的临床研究证实,有较好的治疗效果。黄芪的应用主要有以下2种方式:①黄芪与化疗药物联合应用;②黄芪与其他中药配伍组方后与化疗药物联合应用。

段萍等^[24]研究黄芪在恶性肿瘤化疗中的减毒增效作用,发现黄芪组化疗后尿素(BUN)、肌酐(Cr)及蛋白尿增高程度明显低于对照组,表明黄芪能较好的保护肾脏功能,减轻化疗导致的肾毒性。黄芪组白细胞,血小板降低程度明显低于对照组,说明黄芪可保护造血功能,减轻化疗反应。奥沙利铂常见的毒副反应为外周神经毒性,以手脚麻木感,较严重的有针刺感或戴手套感为多见。属于中医学“痹”范畴,用黄芪桂枝五物汤切合病机。徐海军^[25]观察黄芪桂枝五物汤加味预防奥沙利铂神经毒性的疗效,结果表明运用黄芪桂枝五物汤加味能降低奥沙利铂神经毒性的发生率。崔慧娟等^[26]发现黄芪注射液对防治含奥沙利铂化疗方案所致神经毒性有一定的效果。胃癌患者术后,常出现残胃排空障碍。肖明生^[27]自拟健胃汤(黄芪,党参,山药等)对胃癌术后患者残胃功能有明显改善作用,提高了患者的生活质量。郑子洲等^[28]观察益气健脾方(黄芪,白术,山药等)治疗结肠癌术后患者的临床疗效,对照组常规化疗,治疗组服用益气健脾方,结果治疗组白细胞数,排气排便时间等均优于对照组。陈三毛等^[29]观察固本合剂(由黄芪、党参、白术等组成)在肺癌化疗中关于减轻骨髓抑制,减轻恶心、呕吐等毒副反应,发现固本合剂对上述毒副反应都有明显的防治作用。魏东等^[30]观察参芪归脾汤加味防治直肠癌化疗(FOLFOX4)后恶心、呕吐等胃肠反应,及骨髓抑制的疗效,发现参芪归脾汤加味可明显提高患者生活质量、化疗耐受性及化疗完成率。

综上所述,无论扶正固本的中药黄芪单方与化疗药物联合,还是黄芪复方治疗肿瘤,疗效均优于单纯化疗,在改善临床症状,减轻化疗毒副反应,完成化疗完成率,提高生活质量等方面效果较为显著^[31]。

5 展望

黄芪抗肿瘤主要成分为黄芪多糖、皂苷类、黄酮等化合物,可作用于多种免疫细胞,发挥免疫调节作用,对临床肿瘤放化疗患者所造成的免疫抑制、骨髓抑制有较好的治疗作用。

中医学认为,邪之所凑,其气必虚,正气内存,邪不可干。正气虚伴随在肿瘤的发生发展及治疗预后的全过程,故扶正固本是中医防治肿瘤的根本大法。临床发现,患者服用扶正固本的单药黄芪或含有黄芪的复方中药处方,可较好的改善临床症状,降低复发和转移率,提高生活质量,延长生存期。中西医结合防治肿瘤有较大的优势,应高度重视。但临床上中药制剂尚待进一步研发,应充分发挥中药的简、便、廉、验。我们将以传统理论为依托,以现代药理研究与科学临床研究为引导,探讨并制定标准、规范及公认的中药制剂,以便更好地服务于临床。

[参考文献]

- [1] 张蕾,高文远,满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 11(37): 3203-3207.
- [2] 耿国军,姜杰,杜好信,等. 黄芪对肺腺癌细胞生长抑制的实验研究[J]. 实用中西医结合临床, 2011, 11(1): 4-5.
- [3] 宋岩,刘秀萍,白伟良,等. 黄芪对喉癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 实用药物与临床, 2013, 16(1): 5-7.
- [4] 张卓,李志刚. 黄芪总苷对 SCC15 口腔癌细胞活力的影响及机制[J]. 中国实用医药, 2013, 8(30): 249-250.
- [5] 刘丽,任远,李昊文,等. 黄芪皂苷对神经胶质细胞瘤的体外抑制作用及机制研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(3): 35-36, 39.
- [6] 马占好,张春燕,刘旭,等. 黄芪多糖对小鼠体内六种细胞系瘤株抑瘤作用的实验研究[J]. 中医药学报, 1996, (4): 55.
- [7] 周淑英,卢振初,王侑先. 黄芪多糖(APS)抗肿瘤作用的实验研究[J]. 药物生物技术, 1995, 2(2): 22-25.
- [8] 王庭欣,王庭祥,吴广臣,等. 黄芪多糖增强小鼠免疫功能的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(7): 1763-1764.
- [9] 耿长山. 黄芪多糖对去 T 细胞小鼠促进抗体产生机理探讨[J]. 中国药理通讯, 1985, 2(2): 14.
- [10] Shao P, Zhao LH, Zhi C, et al. Regulation on maturation and function of dendritic cells by Astragalus mongholicus polysaccharides[J]. Int Immunopharmacol, 2006, 6(7): 1161-1166.
- [11] 邓晓霞,李清宋,陈中,等. 黄芪抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(2): 307-312.
- [12] 安永恒,丁爱萍,梁军. 肿瘤合理用药[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 91-93.
- [13] 郑召鹏,杨卫兵,李宁,等. 注射用黄芪多糖预防非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的疗效观察[J]. 中草药, 2013, 44(2): 208-209.
- [14] 胡少明,董慧,涂胜豪,等. 贞芪扶正颗粒联合化疗治疗胃癌的临床研究[J]. 中国药师, 2005, 8(9): 761-763.
- [15] 吴静. 中西医结合治疗肿瘤的现状[J]. 现代医药卫生, 2008, 24(6): 867.
- [16] 邓成珊. 当代中西医结合血液病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1997: 362.
- [17] 王柳春,孙慧,李凯. 黄芪多糖与粒细胞集落刺激因子对化疗后骨髓功能的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2008, 35(23): 1373-1376.
- [18] 哈敏文,李振,何安光,等. 黄芪合剂防治化疗性骨髓抑制的实验研究[J]. 中国医科大学报, 1997, 26(5): 449-452.
- [19] 祁元刚,李彦霞. 裴正学教授治疗食管癌临床经验[J]. 西部中医药, 2016, 29(4): 46-48.
- [20] 王纪南,欧阳学农. 中医药治疗肿瘤的现状与展望[J]. 中国医药导报, 2008, 5(3): 74-76.
- [21] 胡兵,沈可平. 黄芪抗肿瘤作用及机制研究[J]. 中药材, 2008, 31(3): 462-464.
- [22] 冯雪芹,李松,冯小荣. 裴正学教授治疗乳腺癌经验体会[J]. 中医临床研究, 2014, 6(35): 92-93.
- [23] 丁繁,王小虎. 中药黄芪抗肿瘤研究进展[J]. 肿瘤学杂志, 2013, 19(1): 64-68.
- [24] 段萍,王再谟. 黄芪在恶性肿瘤化疗中的增效减毒作用的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(7): 515-517.
- [25] 徐海军. 黄芪桂枝五物汤加味预防奥沙利铂神经毒性临床观察[J]. 中医临床杂志, 2011, 23(8): 669-670.
- [26] 崔慧娟,李欧静,谭惶英,等. 黄芪注射液防治含奥沙利铂化疗方案所致神经毒性效果的临床观察[J]. 药物不良反应杂志, 2009, 11(4): 249-252.
- [27] 肖明生. 自拟健胃汤对老年胃癌术后患者生活质量的影响[J]. 中国临床康复, 2004, 8(3): 492-493.
- [28] 郑子洲,徐巍. 益气健脾方治疗结肠癌外科术后 66 例[J]. 陕西中医, 2013, 34(10): 1322-1323.
- [29] 陈三毛,陈友平. 固本合剂在肺癌化疗中的疗效观察[J]. 实用临床医学, 2007, 8(10): 67-69.
- [30] 魏东,高辉,彭晶晶,等. 参芪归脾汤加味防治直肠癌化疗后胃肠道毒副反应疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 1099.
- [31] 展文国. 裴正学教授用扶正固本法治疗肿瘤的临床经验[J]. 甘肃医药, 2013, 32(3): 219-223.

(责任编辑:冯天保,钟志敏)