的样本量减少;(2)若超声的生物学效应仅影响个别细胞,则对实验检测的精确性要求非常高;(3)由于道德伦理的约束,大剂量、长时间的超声照射研究无法进行,大量的研究都局限于动物实验及流行病学研究;(4)绝大多数的流行病学试验,胎儿超声辐照的研究都是在 20 年前完成的,当时的超声输出功率不到现在的 1/8,与现在的标准缺乏可比性;同时,小样本、小概率事件、混杂因素等使部分实验得出无统计学意义的结果。因此,在超声生物学效应研究没有明确的结论下,孕期超声检查要尽可能使用最低剂量的原则,即国际上都较为认同的 ALARA(as low as reasonably achievable)原则。

参考文献:

[1] MARINAC-DABIC D, KRULEWITCH C J, MOORE R M, et al. The safety of prenatal ultrasound exposure in human studies [J]. Epidemiology, 2002, 13(3): 19-22.

[2] 符绍莲, 保毓书, 张敬旭, 等. 孕期医源性 B 超辐照对生殖结局的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2000, 34(2): 86-92.

[3] SHEINER E, SHOHAM-VARDI I, POMBAR X, et al. An increased thermal index can be achieved when performing Doppler studies in obstetric sonography [J]. J Ultrasound Med, 2007, 26(1): 71-76.

[4] DALECKI D, RAEMAN C H, CHILD S Z, et al. A test for cavitation as a mechanism for intestinal hemorrhage in mice exposed to a piezoelectric lithotripter [J]. Ultrasound Med Biol, 1996, 22(4): 493-496.

[5] EMELIANOV S Y, HAMILTON M F, ILINSKII Y A, et al. Nonlinear dynamics of a gas bubble in an incompressible elastic medium [J]. J Acoust Soc Am, 2004, 115(2): 581-588.

[6] O'BRIEN W D Jr. Ultrasound-biophysics mechanisms [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2007, 93(1/3): 212-255.

[7] LAGNEAUX L, de MEULENAER E C, DELFORGE A, et al. Ultrasonic low-energy treatment: a novel approach to induce apoptosis in human leukemic cells [J]. Exp Hematol, 2002, 30(11): 1293-1301.

[8] GARAJ-VRHOVAC V, KOPJAR N. Investigation into possible DNA damaging effects of ultrasound in occupationally exposed medical personnel- the alkaline comet assay study [J]. J Appl Toxicol, 2005, 25(3): 184-192.

[9] GARAJ-VRHOVAC V, KOPJAR N. Incidence of micronuclei in cytokinesis-blocked lymphocytes of medical personnel occupationally exposed to ultrasound [J]. Neoplasma, 1999, 46(6): 377-383.

[10] DAI S Y, KANENISHI K, UENO M, et al. Hypoxia-inducible factor-2α is involved in enhanced apoptosis in the placenta from pregnancies with fetal growth restriction [J]. Pathol Int, 2004, 54(11): 843-849.

[11] ABAN M, CINEL L, ARSLAN M, et al. Expression of nuclear factor-kappa B and placental apoptosis in pregnancies complicated with intrauterine growth restriction and preeclampsia: an immunohistochemical study [J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 204(3): 195-202.

[12] ZHANG J, ZHOU F, SONG Y, et al. Long dwell-time exposure of human chorionic villi to transvaginal ultrasound in the first trimester of pregnancy induces activation of caspase-3 and cytochrome C releases [J]. Biol Reprod, 2002, 67(2): 580-583.

[13] FATEMI M, OGBURN P L Jr, GREENLEAF J F. Fetal stimulation by pulsed diagnostic ultrasound [J]. Am inst Ultrasound Med, 2001, 20(8): 883-889.

[14] KIELER H, HAGLUND B, CNATTINGIUS S, et al. Does prenatal sonography affect intellectual performance? [J]. Epidemiology, 2005, 16(3): 304-310.

[15] NAUMBURG E, BELLOCCO R, CNATTINGIUS S, et al. Prenatal ultrasound examinations and risk of childhood leukaemia: case-control study [J]. BMJ, 2000, 320(7230): 282-283.

[16] KIELER H, CNATTINGIUS S, PALMGREN J, et al. First trimester ultrasound scans and left-handedness [J]. Epidemiology, 2002, 13(3): 370.

[17] NEWNHAM J P, DOHERTY D A, KENDALL G E, et al. Effects of repeated prenatal ultrasound examinations on childhood outcome up to 8 years of age: follow-up of a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2004, 364(9450): 2038-2044.

[18] KIELER H. Epidemiological studies on adverse effects of prenatal ultrasound-Which are the challenges? [J]. Prog Biophys Mol Biol, 2007, 93(1/3): 301-308.

[19] RADOS C. FDA cautions against ultrasound 'keepsake' images [J]. FDA Consum, 2004, 38(1): 12-16.

# 槐耳抗肿瘤的机制及临床应用

王运玉(综述),吴柱国(审校) (广东医学院,广东湛江 524023)

**提 要**:槐耳对消化系统理、呼吸系统、血液系统肿瘤及其他部位肿瘤有良好的治疗作用,可增强机体免疫功能、抗肿瘤血管生成、促进肿瘤细胞凋亡和对化疗药物有增敏和逆转其耐药作用。

**关键词**:槐耳;肿瘤;综述文献

**中图分类号**:R 730.5 **文献标识码**:A **文章编号**:1005-4057(2007)01-0077-03

槐耳是一种入药 1500 余年但已湮没 300 余年的重要药用真菌,槐耳清膏是其菌质发酵后的热水提取物,含有多种有机成分和 10 余种矿物质元素,主要活性成分是多糖蛋白,由 6 种

**收稿日期**:2006-09-13;**修订日期**:2006-10-17

**作者简介**:王运玉(1982-),女,在读硕士。

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

单糖组成的杂多糖结合 18 种氨基酸构成[1]。目前,槐耳清膏的成品槐耳颗粒(槐耳冲剂,商品名为金克)已应用于临床。现就其抗肿瘤机制及临床应用作一综述。

## 1 抗肿瘤机制

### 1.1 增强机体免疫功能

现代医学认为机体在细胞免疫和体液免疫的协同下杀伤肿瘤细胞。肿瘤的生物学治疗目的是激发和调动机体的免疫系统,增强微环境抗肿瘤的能力,从而控制和杀伤肿瘤细胞。研究发现[2]槐耳清膏能显著增加肝内 IL-2 受体的阳性细胞数,提高机体的特异性细胞免疫。单用槐耳颗粒即可提高慢性粒细胞性白血病(CML)患者 IL-2、TNF-α、INF-γ 水平,降低免疫抑制因子 SIL-2R 水平,从而促进机体的肿瘤免疫效应[3]。但与细胞因子疗法不同的是,槐耳诱生的 IFN(α,γ)、IL-2 等细胞因子属内源性,具有小剂量、多刺激与联合作用的特性,因此,槐耳较其他多糖类药物有其独特的一面,是一种较理想的免疫增强剂和肿瘤抑制剂[4]。

### 1.2 促进肿瘤细胞的凋亡

槐耳清膏可阻止 A549 肺癌细胞由 S 期进入 G2/M 期[5],表现为 G1 峰前出现一个 sub-G1 峰,诱发细胞凋亡,其诱导细胞凋亡的作用与羟基喜树碱相似,但无化疗药物的毒副作用。王家顿等[6]发现槐耳清膏可特异性诱导 Molt-4 肿瘤细胞株 G1 期细胞凋亡,并引起肿瘤细胞阻滞在 S 期。程若川等[7]研究表明,槐耳清膏对人直肠癌 HR8348 细胞既可抑制生长,又可诱导其凋亡,其诱导细胞调亡的机制可能与 Bak/Bcl-2 、Bak/Bcl-$X_L$ 比值的升高和上调 p53 基因表达有关。周进等[8]在对槐耳清膏抑制胰腺癌细胞生长转移的研究中观察到将槐耳清膏与人胰腺癌细胞共同培养时,细胞的凋亡率可达 15 %～20 %,效果优于 5-Fu,认为其促进凋亡的作用与上调凋亡基因 Caspase-3 的表达有关。

### 1.3 对化疗药物的增敏和逆转其耐药作用

槐耳清膏除自身有促凋亡作用外,亦可对与其联用的化疗药物起到增敏和逆转耐药作用。黄涛等[9]发现槐耳清膏可以通过增加顺铂对 $A549^{DDP}$的凋亡作用来提高顺铂对该细胞系化疗的敏感性。其机制可能是和槐耳清膏使细胞的极性、通透性发生改变,从而破坏了耐药肿瘤细胞赖以存在的膜电位,并促进细胞外氯离子内流有关;也可能是因为槐耳清膏主要成分中的多糖类和微量元素作为核酸及蛋白质成分的重要辅基,通过细胞第二信使系统使相关癌基因过度表达或抑制而诱导肿瘤细胞凋亡。张玉宝等[10]通过荧光定量 PCR 法证明小剂量槐耳颗粒能使耐阿霉素的乳腺癌细胞系 MCF-7/ADM 的耐药基因 mdr-1 水平表达下调,说明抑制细胞膜 P-糖蛋白(P-gp)的功能及其表达而提高细胞内药物浓度是槐耳颗粒逆转多药耐药性的主要机制。研究发现槐耳清膏可显著增强肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TRAIL)对肝癌细胞株 Hep G2 及肝癌耐阿霉素细胞株 Hep G2-ADM 的杀伤作用,但对正常肝细胞株 L02 的杀伤作用轻微[11]。槐耳清膏用药安全,不仅可显著提高化疗药物对肿瘤细胞的杀伤作用,而且可以逆转肿瘤细胞对化疗药物的耐药问题,但其机制有待进一步研究。

### 1.4 抗肿瘤血管生成作用

肿瘤血管生成是由血管内皮细胞、肿瘤细胞与其微环境相互影响的结果;是肿瘤生长、侵袭、转移的一个重要因素。新生的血管可不断地给肿瘤提供营养,使其增殖。血管内皮细胞的增殖、侵袭、迁移和分化是新生血管形成过程中的关键环节,可受到血管内皮生长因子 (VEGF)的调控。因此直接抑制血管内皮细胞的增殖、侵袭、迁移和分化,是抗血管生成最有效的靶点。有离体实验研究发现[12],槐耳清膏能不同程度地抑制 VEGF 诱导血管生成过程中的关键环节,提示槐耳清膏可能通过影响 VEGF 诱导血管内皮细胞的增殖和分化而具有潜在的抗血管生成作用。张芷旋[13]等发现槐耳清膏对人大细胞肺癌细胞 L9981 细胞株不仅具有抑制高转移潜能的增殖的作用,且能抑制其体外侵袭力。其机制可能是通过上调该细胞株中基质金属蛋白酶抑制剂-1、内皮抑素、基质金属蛋白酶-2、E 钙粘附素、β-连环素的 mRNA 表达水平,下调细胞粘附分子 CD44V6 和 VEGF 的 mRNA 表达水平,即通过调控血管生成相关基因 mRNA 的表达而减弱肿瘤细胞的侵袭力,起到抑制肿瘤的作用。

研究槐耳清膏抗肿瘤血管生成作用为进一步探索槐耳清膏的抗肿瘤机制提供了新的思路。鉴于离体实验存在一定的局限性,实验结果可能受药物本身的 pH 值、离子浓度和渗透压等因素的影响。因此,尚需进一步采用血管生成的体内模型进行证实。

## 2 在抗肿瘤临床中的应用

### 2.1 消化系统肿瘤

蒋梅等[14]用槐耳冲剂治疗中晚期原发性肝癌 98 例,瘤体稳定率为 24.49 %,AFP 阳性病例中稳定率和下降率总和为 37.97 %,肝功能 AST 改善有效率为 45.65 %;大多数患者肝区疼痛减轻或消失、睡眠改善、精神好转、食欲增强、生存质量提高;且该组病例中 HBsAg(+)者 90 例,推测槐耳可能阻断乙肝-肝癌途径,修复肝功能损害,对有乙型肝炎病史的肝癌人群可能更有临床价值。

姚建高等[15]观察到槐耳颗粒联用 MF(丝裂霉素+呋喃尿嘧啶)可降低胃癌根治术后 MF 化疗的骨髓抑制和肝功能损伤等不良反应,促进术后化疗后机体免疫功能的恢复,并显著提高患者的 5a 生存率。唐求等[16]报道,槐耳颗粒治疗(用药期间不行化疗、热疗及其他抗肿瘤中药治疗)的 47 例老年晚期胃癌患者的癌灶稳定率为 78.7 %,1a 生存率为 70.2 %,2a 生存率为 29.8 %,肿瘤标志物 CEA 值降低,且能很好地改善患者临床症状,改善生活质量,增强患者的免疫功能。

围手术期应用槐耳颗粒能够引起肿瘤细胞的凋亡,对食管癌患者术后的免疫功能有一定的调节作用,且无明显骨髓抑制作用[17]。此外,槐耳颗粒在其他消化系统肿瘤如胰腺癌和肠癌的治疗中与化疗药物联合应用能达到提高疗效,减轻化疗毒性,改善造血功能,提高患者免疫功能从而改善患者生活质量的效果[18-19]。

© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

2.2　呼吸系统肿瘤

姚亚民等[20]发现槐耳颗粒冲剂能保护非小细胞肺癌患者的免疫功能免受化疗的冲击 ,对病人的远期生存是有益的。刘兰芳[21]等报道 ,用金克槐耳颗粒配合对症支持治疗的老年晚期非小细胞肺癌患者在食欲、精神、睡眠、疼痛、治疗的态度等近期疗效方面明显优于仅有对症支持治疗的患者 ,表明槐耳颗粒具有改善生活质量及明显的抑制肿瘤生长的作用。

2.3　血液系统肿瘤及其他部位肿瘤

邱仲川等[3]报道 ,单用槐耳颗粒治疗 30 例慢性粒细胞性白血病的总有效率可达 80 %。赵文生等[22]应用槐耳颗粒联合 CHOP(环磷酰胺 + 表阿霉素 + 长春新碱 + 强的松) 方案和单用 CHOP 方案治疗 36 例复发性非霍奇金淋巴瘤 (NHL) ,结果显示 ,联合治疗组化疗后完全缓解率 ,总缓解率 ,CD3、CD4 水平均高于 CHOP 组 ,而 Ⅲ度以上的消化道反应和骨髓抑制发生率则低于 CHOP 组 ,提示槐耳颗粒能增强复发性、难治性 NHL 化疗患者的机体免疫功能和提高白细胞作用 ,能取得较好的近期疗效 ,且不增加机体毒性反应。

此外 ,槐耳颗粒对骨肉瘤、乳腺癌等肿瘤也有良好的疗效。在化疗开始前 5d 加服金克可对骨肉瘤围手术期化疗具有增效及减毒作用[23]。单用槐耳颗粒较 CTF(环磷酰胺 + 羟基喜树碱 + 氟尿嘧啶) 化疗治疗 Ⅳ期乳腺癌更能有效改善中医证侯、生存质量和延长患者的生存时间[24]。

## 3　结语与展望

近年来 ,国内外学者一致强调综合治疗肿瘤 ,且已得到全球的普遍关注和肯定。槐耳既具有抑制肿瘤细胞生长、诱导细胞凋亡的作用 ,又具有生物治疗及免疫治疗等多项功效 ,在肿瘤的综合治疗及单独治疗中都表现出良好的疗效 ,这是在抗肿瘤药物中比较罕见及独特的理想药物。虽然其在抗肿瘤的基础研究和临床应用上已取得一定进展 ,但其抗肿瘤的细胞分子生物学基础尚不甚清楚 ,深入研究其作用机制将为其临床应用提供依据。

**参考文献**:


[1] 庄毅. 抗癌新药槐耳冲剂的研究[J]. 中国药学杂志 ,1998 ,33(5) : 273-275.

[2] 陆鹏 ,陈莉 ,陆正鑫. 实验性肝癌中比较槐耳与 IL-2 对 PTEN 和 IL-2R 阳性细胞的影响[J]. 现代中西医结合杂志 ,2004 ,13(15) :1982-1985.

[3] 邱仲川 ,陈佩 ,胡琦. 金克对慢性粒细胞性白血病细胞因子的影响[J]. 中国肿瘤 , 2000 ,9(12) :W001-W002.

[4] 庄毅. 真菌抗癌药物槐耳颗粒的研制[J]. 中国肿瘤 ,1999 ,8(12) : 540-543.

[5] 黄涛 ,孔庆志 ,卢宏达 ,等 ,槐耳清膏诱导人肺腺癌细胞 A549 凋亡的实验研究[J]. 中华结核和呼吸杂志 ,2001 ,24(8) :503.

[6] 王家顿 ,谢大兴 ,陈金明 ,等. 抗癌药物诱导 Molt-4 细胞凋亡的周期时相性分析[J]. 中国肿瘤 ,2002 ,11(9) :533-534.

[7] 程若川 ,汤礼贵 ,兰丽琴. 槐耳清膏诱导人直肠癌 HR8348 细胞凋亡的实验研究[J]. 中国肿瘤 ,2003 ,12(2) :122-124.

[8] 周进 ,李德春 ,匡玉庭. 金克(槐耳清膏) 抑制胰腺癌细胞 Panc-1 生长转移的实验研究[J]. 苏州大学学报(医学版) ,2005 ,25(2) :226-228.

[9] 黄涛 ,孔庆志 ,卢宏达. 槐耳清膏对耐顺铂人肺腺癌细胞系 A549 DDP 逆转的实验研究[J]. 中国药师 ,2002 ,5(9) :517-519.

[10] 张玉宝 ,张国强 ,王劲松 ,等. 槐耳颗粒在乳腺癌综合治疗中的作用及其机制[J]. 中国肿瘤临床与康复 ,2004 ,11(6) :512-515.

[11] 陈孝平 ,何松青 ,赵旭 ,等. 槐耳清膏联合肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体对肝癌细胞生长的影响[J]. 中华外科杂志 ,2005 ,43(23) : 1524-1527.

[12] 许戈良 ,荚卫东 ,马金良 ,等. 槐耳清膏体外抑制血管生成的实验研究[J]. 中国药理学通报 ,2003 ,19(12) :1410-1412.

[13] 张芷旋 ,范羽 ,周清华 ,等. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞 L9981 血管生成相关基因表达的影响[J]. 中国肺癌杂志 ,2006 ,9(2) :137-142.

[14] 蒋梅 ,周岱翰. 槐耳冲剂治疗中晚期原发性肝癌 98 例[J]. 上海中医药杂志 ,2004 , 38(6) :21-22.

[15] 姚建高 ,韩少良 ,朱冠宝 ,等. Ⅲ期胃癌术后联合化疗与金克的疗效[J]. 中国肿瘤 ,2003 ,12(10) :606-608.

[16] 唐求 ,詹喜炎 ,柳己海 ,等. 槐耳颗粒治疗老年晚期胃癌 47 例疗效观察[J]. 中国肿瘤 ,2006 ,15(2) :137-138.

[17] 李保庆 ,李勇 ,王其彰 ,等. 槐耳颗粒对食管癌细胞凋亡及免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤 ,2003 ,12(12) :752-753.

[18] 袁明 ,黄桂林 ,李志刚 ,等. 槐耳颗粒配合化疗对大肠癌患者术后免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤 ,2005 ,14(7) :487-488.

[19] 邓艾平 ,毛德莉. 槐耳颗粒治疗消化系统恶性肿瘤 74 例临床观察[J]. 中国医院药学杂志 ,2005 ,25(5) :453-454.

[20] 姚亚民 ,马智勇 ,赵艳秋. 金克冲剂合并化疗治疗非小细胞肺癌 41 例[J]. 中国肿瘤 ,2001 ,10(3) :184-185.

[21] 刘兰芳 ,李青山 ,高东奇 ,等. 槐耳颗粒对老年晚期非小细胞肺癌生活质量的影响[J]. 肿瘤学杂志 ,2006 ,12(1) :70-71.

[22] 赵文生. 金克联合化疗对复发性非何杰金淋巴瘤的疗效[J]. 中国肿瘤 ,1999 , 8(5) :237-238.

[23] 修忠标 ,朱夏. 金克对骨肉瘤的化疗增效及减毒作用的临床观察[J]. 福建中医学院学报 ,2004 ,14(1) :30-31.

[24] 钟少文 ,江慧玲 ,刘鑫 ,等. 金克槐耳颗粒治疗 Ⅳ期乳腺癌[J]. 中国肿瘤 ,2003 , 12(12) :754-755.


© 1994-2007 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net