

## • 综 述 •

## 中医药对肺癌干细胞干预作用的研究概况

李小江<sup>1</sup> 贾英杰<sup>1\*</sup> 张文治<sup>2</sup> 张 莹<sup>1</sup> 李宝乐<sup>3</sup>  
黄敏娜<sup>1</sup> 包芳芳<sup>3</sup> 吴建国<sup>2</sup> 朱津丽<sup>3</sup> 姜 怡<sup>3</sup>

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193;

2. 天津市神经外科研究所; 3. 天津中医药大学)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81001578)

\* 通讯作者: 350914552@qq.com, 13820036689

**[摘 要]** 肿瘤干细胞是指肿瘤组织内存在一群数目极少、但具有无限增殖和自我更新潜能的细胞群体, 是形成不同分化程度肿瘤细胞和驱使肿瘤不断增大并转移的源泉。肺癌干细胞能不断自我更新并在特定条件下分化为新的肿瘤细胞。基于对肺癌干细胞研究的不断深入, 认为肺癌的复发、转移、对放射线和药物的耐受等特征都与肺癌干细胞有关。中医药具有多靶点的特点, 其对于肺癌干细胞的干预作用也逐渐显现。

**[关键词]** 肺癌; 干细胞; 肿瘤干细胞

肺癌是常见的原发性恶性肿瘤, 其发病率和死亡率居癌症死亡率之首, 五年生存率约为 13%, 伴有远处转移的肺癌患者五年生存率为 2%<sup>[1]</sup>。近年来, 随着干细胞概念被引入肿瘤学的研究, 以及多种肿瘤组织和癌细胞系中肿瘤干细胞得到成功分离和鉴定, “肿瘤干细胞”学说应运而生<sup>[2]</sup>。而具有自我更新和无限增殖能力的肺癌干细胞正是肺癌发生和复发的“根源”<sup>[3]</sup>。目前已经逐渐认识到肺癌是一个全身性疾病, 将生存质量、生存期作为肺癌治疗疗效评价的重要标准是可行的。中医药以其整体防治观念和独有的辨证论治体系, 在控制肿瘤术后复发转移方面的优势已有所体现, 并得到重视及肯定。

### 1 肺癌干细胞及其标志物

2007 年 Ho 等<sup>[4]</sup>发现, 利用 Hoechst 染料外排法从多种人肺癌细胞系和人肺癌临床样本中分离出的侧群(SP)细胞表现出体外高致瘤率、细胞表面的 ABC 转运体蛋白表达上调、人端粒末端转移酶表达增高等与干细胞相似的特性, 说明这部分 SP 细胞具有肿瘤干细胞特性。

Eramo 等<sup>[5]</sup>发现, 在小细胞肺癌和非小细胞肺癌组织中存在 0.32%~1.13% 的 CD133<sup>+</sup> 细胞, 将 10<sup>4</sup> 个 CD133<sup>+</sup> 细胞注射入 SCID 裸鼠皮下很快形成移植瘤, 体外传代实验证实 CD133<sup>+</sup> 可以作为肺癌干细胞的标志物。Jiang 等<sup>[6]</sup>运用荧光激活细胞分选术分选肺癌细胞中的 CSCs 细胞, 发现单独的肺癌细胞和醛脱氢酶(aldehyde dehydrogenase1,

ALDH1) 的活性具有较高的相关性, 在体外研究中发现, ALDH1 有类似 CSCs 细胞的特点, 具有增殖、自我更新、分化、对化疗药物耐药的能力, 且细胞表面表达 CD133<sup>+</sup>, 认为 ALDH1 是肺癌肿瘤干细胞相关标志物, 可以作为愈合指标及治疗靶点。有研究发现, 在非小细胞肺癌中发现前列腺干细胞抗原的表达抑制肺癌细胞株 A549 的表达<sup>[7]</sup>。Levina 等<sup>[8]</sup>发现, 肺癌 CSCs 细胞的高度恶性和有效的细胞因子网络有关, 抑制干细胞因子(stem cell factor, SCF)-c-kit 信号, 有效的抑制了 CSCs 细胞的增殖, 延长化疗后的存活期。并通过联合顺铂与 c-kit 抑制剂伊马替尼或抗 SCF 抗体有效抑制肺癌细胞及肺癌干细胞亚群的生长。

### 2 中医学对肺癌、干细胞的认识

#### 2.1 理论认识

根据临床表现肺癌应归属于中医“肺积”, “咳嗽”, “息贲”等范畴。如《素问》载: “肺咳之状, 咳而喘息有音, 甚则咳血。”《难经》云: “肺之积名曰息贲, 在右胁下, 覆大如杯。久不已令人洒淅恶寒, 喘咳, 发肺痿。”中医认为, 肺癌发病因肺气阴亏损, 阴阳失调, 邪毒乘虚袭肺, 肺宣降失司, 津液不布, 聚而为痰, 气滞血瘀, 痰瘀胶结, 日久而成肺积。治法以三焦逐邪为主, 就近给病邪以出路<sup>[9]</sup>。

中医学对干细胞的认识, 主要包含在精气学说、藏象学说与五行学说等中<sup>[10-12]</sup>。精气是宇宙万物的本原, 《难经》述: “十二经脉者, 皆系于气之源, 所

谓生气之源者,谓十二经脉之根本,谓肾间动气也。此五脏六腑之本,十二经脉之极。”《灵枢·本神》也说“生之来者,谓之精”;同时先天之精气又是机体生长发育的原动力,是构成人体和维持机体生命活动的物质基础,如《素问·金匱真言论》说:“夫精者,身之本也。”干细胞具先天之精属性,是先天之精在细胞层次的存在形式<sup>[13]</sup>。

## 2.2 临床研究

临床研究证实,中医药在肺癌的治疗过程中具有显著的优势。邓海滨等<sup>[14]</sup>将76例精气两亏型NSCLC住院患者分为治疗组、对照组各38例。两组患者化疗均采用诺维本联合顺铂方案,治疗组加服抗癌增效方。治疗后治疗组瘤体稳定率、中医证候改善的总有效率、卡氏评分总有效率均显著高于对照组( $P<0.01$ )。治疗组治疗后免疫指标 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 比值、自然杀伤细胞(NK细胞)活性、白细胞介素-2(IL-2)均有不同程度提高,可溶性白细胞介素2受体(sIL-2R)明显下降,治疗前后自身对照差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组治疗后比较NK、 $CD4^+/CD8^+$ 比值升高及sIL-2R降低差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明抗癌增效方能提高NSCLC化疗患者的近期疗效,明显改善精气两亏型NSCLC患者临床证候,并能提高患者机体免疫能力。

此外,中医药对于肺癌复发和转移也有良好的治疗效果。肿瘤细胞向周围组织的侵袭,以及突破血管壁实现血行转移,则以络脉损伤为前提。肿瘤血管形态和功能的改变,符合现代络病“络脉阻滞”、“络脉缠急”的基本病理改变。多项研究表明<sup>[15-17]</sup>,针对其“虚”、“滞”、“毒”、“损”的病机特征,采用扶正、解毒、通络、化瘀的综合应用,发挥其多靶点治疗优势,可能达到一定抑制肿瘤血管生成的作用。

瘀、痰、毒作为影响肺癌生长、转移最重要的病理因素,在肺癌生长与转移中的作用与机制,还远未得到阐释。因此,与现代肿瘤微循环理论的研究成果相结合,随着肿瘤干细胞研究的不断深入,肿瘤干细胞将成为更加理想的肿瘤研究材料与靶细胞。中医药凭借其独特的临床疗效,正不断尝试着从干细胞的靶点挖掘中医药在修复损伤组织器官的潜力。有望对阐明肺癌现代络病机制的生物学本质,深化肺癌中医学病机认识,揭示更为广泛的作用途径与治疗靶点,进一步提高疗效,指导临床用药,具有重要的理论与实践意义<sup>[18]</sup>。

## 3 中医药对肺癌干细胞的作用机制

### 3.1 诱导细胞凋亡

近年来的研究表明,肺癌中存在 $CD133^+$ 的干细胞(stemcell)样细胞,肺癌干细胞已成为肿瘤干细胞研究中的重要组成部分。实体肿瘤中存在的 $CD133^+$ 细胞群具有干细胞特性,具有更强的成瘤能力<sup>[19]</sup>。 $CD133^+$ 细胞(CSC)具备无限的自我更新能力,并且具有多种分化潜能和高度增殖能力,可形成不同表型的肿瘤细胞,并使肿瘤不断生长,或形成新的肿瘤。同时CSC能在化疗和放疗中生存下来而成为肿瘤耐药、转移及复发的根源。因此,清除肺癌中的CSC是探寻根治肺癌方法的关键。

有学者发现,肺癌A549细胞中存在有约4%的 $CD133^+$ 细胞,表达P-gp和BCRP,具有干细胞的性质。经不同浓度的纳米雄黄作用后,A549细胞群体中的 $CD133^+$ 细胞的含量(相对比例)增高。Annexin V/PI双染色显示CSC中的凋亡细胞( $CD133^+$  Annexin V+/PI+/+)数随着药物浓度的增高而增高,但CSC的凋亡率远低于A549群体细胞。提示纳米雄黄不仅能通过caspase依赖的线粒体途径有效诱导A549群体细胞凋亡,而且可有效诱导群体细胞中的CSC凋亡,但CSC的敏感性要较A549群体细胞高<sup>[20]</sup>。

高乌甲素是从中药高乌头根中提取的二萜生物碱,可诱导A549细胞凋亡;高乌甲素与多西他赛和奥沙利铂联合,均有协同增强凋亡的作用,阻滞A549细胞于 $G_0/G_1$ 期,其机制是通过降低Cyclin基因表达;高乌甲素与奥沙利铂联合,具有协同增强奥沙利铂 $G_0/G_1$ 期阻滞作用,其机制是通过协同抑制Cyclin基因表达<sup>[21]</sup>。Cyclin的异常表达,是细胞恶化的分子标志,与肺癌启动、恶性增生密切相关<sup>[22]</sup>。

### 3.2 抑制肿瘤细胞的增殖

石锦萍等<sup>[23]</sup>探讨中药复方制剂乌三颗粒在体外对肿瘤细胞增殖的影响,将人巨细胞肺癌、人肝细胞癌、人肺腺癌细胞株在体外培养传代3次后,各组分别加入受试药物,3H-TdR掺入法检测肿瘤细胞核酸的合成,琼脂集落法检测肿瘤干细胞增殖的能力。结果表明,乌三颗粒在体外对人巨细胞肺癌、人肝细胞癌、人肺腺癌三种细胞株的核酸合成均有明显抑制作用,同时有抑制肿瘤干细胞的增殖能力。认为肿瘤细胞核酸合成的减少和肿瘤干细胞增殖受抑制是乌三颗粒抗肿瘤的机理之一。

## 4 展望

肺癌干细胞功能的调节是一个复杂的网络调节

系统,单一靶点的调控很难实现其功能的改变,然而中医药的优势就在于其具有“多靶点”的特性,以往研究也证实,中医药在肺癌治疗过程中的作用显而易见,无论是术前及术后的辅助治疗以及抗复发转移及改善患者生活质量等方面,中医药的治疗效果功不可没。因此,深入地研究中医药多靶位效应对肺癌干细胞的调控作用,控制肿瘤干细胞的增殖和分化,开展中药或中药有效成分干预肺癌干细胞的实验研究,进一步开发以肺癌干细胞为靶点的抗癌新药<sup>[24]</sup>,将成为今后科研工作的重点之一。

### 参考文献

- [1]朱明德,石应康.临床医学概要[M].北京:人民卫生出版社,2004:333-335.
- [2]Takebe N, Ivy SP. Controversies in cancer stem cells: targeting embryonic signaling pathways[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(12): 3106-3112.
- [3]杨玥. 纳米雄黄对肺癌和肝癌细胞及其肿瘤干细胞的凋亡诱导作用[D]. 甘肃:兰州大学, 2010.
- [4]Ho MM, Ng AV, Lam S, et al. Side population in human lung cancer cell lines and tumors is enriched with stem-like cancer cells[J]. Cancer Res, 2007, 67(10): 4827-4833.
- [5]Eramo A, Lotti F, Sette G, et al. Identification and expansion of the tumorigenic lung cancer stem cell population[J]. Cell Death Differ, 2008, 15(3): 504-514.
- [6]Jiang F, Qiu Q, Khanna A, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is a tumor stem cell-associated marker in lung cancer[J]. Mol Cancer Res, 2009, 7(3): 330-338.
- [7]Kawaguchi T, Sho M, Tojo T, et al. Clinical Significance of prostate stem cell antigen expression in non-small cell lung cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2010, 40(4): 319-326.
- [8]Levina V, Marrangoni A, Wang T, et al. Elimination of human lung cancer stem cells through targeting of the stem cell factor-c-kit autocrine signaling loop[J]. Cancer Res, 2010, 70(1): 338-346.
- [9]陈亮. 贾英杰治疗肺癌经验[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(2): 227-228.
- [10]张进, 徐志伟, 杜少辉, 等. “精”学说与干细胞辨识[J]. 中医药学刊, 2004, 22(7): 1198-1200.
- [11]刘柏炎, 蔡光先. 试论中医学精气与干细胞生物学的关系[J]. 湖南中医学院学报, 2003, 23(6): 29-30.
- [12]肖党生, 俞玲娣, 余国友, 等. 试探干细胞与五行相生的相关性[J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(11): 669-671.
- [13]徐志伟, 张进, 张明. 从心肾相关探讨干细胞移植治疗冠心病心衰的中医理论内涵[J]. 云南中医学院学报, 2009, (5): 1-4.
- [14]邓海滨, 徐振晔, 王中奇, 等. 抗癌增效方对非小细胞肺癌化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 848-851.
- [15]田菲, 贾英杰, 陈军, 等. 肺一丸对肺癌血管生成及转移影响的实验研究[J]. 天津中医药, 2003, 20(5): 56-58.
- [16]贾英杰, 田菲, 陈军, 等. 解毒祛瘀法对肿瘤血管生成影响的实验研究[J]. 天津中医药, 2004, 21(6): 467-469.
- [17]刘嘉湘, 丰红梅. 益气养阴解毒方对肺癌患者血清血管内皮生长因子及免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2006, 43(1): 190-192.
- [18]熊露, 田少霞. 肺癌中医抗血管生成研究的几个关键问题[J]. 中医杂志, 2009, 50(11): 965-967.
- [19]Bertolini G, Roz L, Perego P, et al. Highly tumorigenic lung cancer CD133<sup>+</sup> cells display stem-like features and are spared by cisplatin treatment[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(38): 16281-16286.
- [20]杨玥, 陈静, 易娟, 等. 纳米雄黄对肺癌 A549 细胞及其肿瘤干细胞的凋亡诱导作用[J]. 中药药理学与临床, 2010, 26(6): 38.
- [21]盛良翮. 高乌甲素联合多西他赛和奥沙利铂抑制肺癌的机制研究[D]. 广东: 暨南大学, 2010.
- [22]Nakashima T, Liu D, Nakano J, et al. Wnt1 overexpression associated with tumor proliferation and a poor prognosis in non-small cell lung cancer patients[J]. Oncol Rep, 2008, 19(1): 203-209.
- [23]石锦萍, 钟柏松, 高丽元, 等. 乌三颗粒体外对恶性肿瘤细胞核酸合成的抑制作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2003, 23(理论研究特集): 142-143.
- [24]徐振晔, 龚亚斌. 未来 10 余年肺癌中西医诊疗展望[J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25(1): 10-14.

(收稿日期: 2011-08-25; 修回日期: 2011-12-15)

[编辑: 侯建春]

(上接第 684 页)

- [2]汪习成, 黄晓婕, 张彤, 等. HIV/AIDS 患者机会性感染特点分析[J]. 中医内科杂志, 2007, 46(5): 379-382.
- [3]刘泽明, 李芹, 邹永胜. 艾滋病 46 例分析[J]. 寄生虫病与感染性疾病, 2007, 5(2): 67-68.
- [4]宝福凯. 艾滋病发病机理研究中的十大热点问题[J]. 生命科学, 1994, 6(5): 20-24.
- [5]徐立然, 程广书. 痰热清注射液治疗艾滋病肺部感染 32 例[J]. 中医研究, 2005, 18(11): 35-36.

- [6]徐立然, 董少群, 何英, 等. 胆龙咳喘平胶囊治疗艾滋病肺部感染 36 例[C]. //中华中医药学会防治艾滋病学术研讨会暨 2006 年年会论文集. 广州: 中华中医药学会, 2006: 207-208.
- [7]刘占国. 丹参注射液在艾滋病肺部感染中的应用[R]. 河南中医学院学报, 2008, 9(5): 4-5.
- [8]李发枝, 徐立然, 李柏龄. 中医学对艾滋病病因病机的认识[J]. 中医杂志, 2006, 47(5): 395-396.

(收稿日期: 2011-04-27; 修回日期: 2011-10-18)

[编辑: 黄健]