

• 学术探讨 •

免疫编辑理论与中医药抗肿瘤免疫

薛 娜^{1,2} 林洪生^{1*}

(1. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号, 100053;

2. 北京中医药大学)

* 通讯作者: drlinhongsheng@163.com

[摘要] 机体的免疫功能与肿瘤的产生发展关系密切, 免疫编辑理论的提出使肿瘤细胞与免疫系统的相互关系更加全面, 免疫系统具有免疫监视、清除功能, 从而消灭和杀伤肿瘤细胞, 但同时也会对肿瘤细胞产生“筛选”作用, 一定程度上可能更加促进了肿瘤细胞向恶性程度的分化和进展, 而肿瘤细胞也会对机体的免疫系统产生重塑作用, 进而改变机体的免疫环境; 中医药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。

[关键词] 免疫编辑理论; 肿瘤; 中医药疗法; 免疫重塑; 免疫清除

恶性肿瘤的产生发展与机体免疫功能有着密切的联系^[1], 随着肿瘤免疫机制的深入研究, 免疫编辑理论的提出更深刻地阐释了机体免疫系统与肿瘤的相互作用关系。中医药在恶性肿瘤的综合治疗中占有重要地位, 且调整机体免疫功能和改善症状是中医药治疗肿瘤的重要特色^[2], 本文通过免疫编辑理论深入探讨免疫系统与肿瘤的关系及中医药抗肿瘤免疫作用, 并对中医药抗肿瘤免疫机制进行探索, 希冀中医药能在恶性肿瘤的免疫功能调节中发挥新的作用。

1 基于免疫编辑理论研究机体免疫与肿瘤相互关系

传统免疫学理论认为, 恶性肿瘤的发生与机体免疫系统监视功能失败有关, 随着对肿瘤免疫机制的深入研究, 免疫监视的概念已不能完全解释肿瘤的发生^[3]。2002 年 Schreiber 和 Dunn 提出的免疫编辑理论, 从一个全新的角度认识了免疫系统在恶性肿瘤发生发展中的作用^[4]。免疫系统不仅具有抗肿瘤效应, 同时又具有促进肿瘤产生发展的双重作用^[5]。免疫编辑理论包括免疫清除、免疫均衡、免疫逃逸 3 个阶段。免疫清除即为传统认为的免疫监视; 免疫均衡, 即肿瘤未被机体的免疫系统完全清除, 处于和免疫系统相持的阶段, 在此过程中肿瘤特性被免疫系统重新塑造; 免疫逃逸是指肿瘤细胞被免疫系统“编辑”后, 逃脱平衡期的免疫监控进入临床肿瘤期。

1.1 机体免疫系统对肿瘤的免疫清除及免疫重塑

在正常的免疫清除期, 免疫系统通过对肿瘤细

胞进行非特异和特异性杀伤从而达到免疫清除的目的; 其中淋巴细胞是参与免疫应答的主要效应细胞, 且干扰素- γ (IFN- γ) 和穿孔素均在免疫清除过程中起了重要作用^[6]。在多种免疫效应细胞及因子的作用下, 如果免疫清除监视功能完全, 则肿瘤细胞在萌芽早期即被扼杀, 免疫编辑的过程就此终止^[3]。

然而实际情况并非完全如此, 机体免疫系统可以清除具有较高免疫原性的肿瘤细胞, 但对于少部分低免疫原性的肿瘤细胞变异体, 免疫系统很难识别和清除, 这部分肿瘤细胞暂时逃避了免疫系统的杀伤, 从而进入免疫均衡期。在这个阶段中, 免疫系统不断杀伤较高免疫原性的肿瘤细胞, 对低免疫原性的肿瘤细胞“视而不见”, 结果使免疫原性更低, 恶性程度更高的肿瘤表型逐渐出现并在体内保留下来^[3], 免疫系统持续地选择塑造着肿瘤细胞的免疫学表型, 这种作用类似于达尔文的自然选择, 该过程称为免疫重塑^[6]。而低免疫原性的肿瘤细胞反复刺激免疫系统, 最终会诱导机体免疫耐受的产生。可见宿主免疫系统对肿瘤细胞的免疫重塑作用, 对肿瘤的形成具有重要的作用。

1.2 肿瘤对机体免疫系统的重塑与编辑

肿瘤细胞突破免疫防线, 形成临床肿瘤与肿瘤免疫逃逸密切相关, 而机体的免疫耐受在肿瘤免疫逃逸中起重要作用^[7]。

免疫系统对肿瘤细胞呈现一种免疫低下或无能状态, 与肿瘤细胞对免疫系统的“编辑作用”相关。

免疫系统对肿瘤进行重塑的同时,肿瘤细胞亦可改变宿主免疫系统相关成分的作用及功能,对其进行“重塑与编辑”^[8]。例如免疫重塑的肿瘤细胞能过度产生抑制性细胞因子如白介素-10(IL-10),转化生长因子- β (TGF- β)、血管内皮生长因子(VEGF)等,并诱导产生调节性T细胞、抑制性巨噬细胞(髓系抑制细胞、不成熟的巨噬细胞及树突状细胞),在肿瘤局部形成免疫抑制的肿瘤微环境^[9],导致T细胞对肿瘤相关抗原的耐受以及功能的抑制,专职性抗原提呈细胞功能缺失等阻碍抗肿瘤免疫反应,并会进一步形成宿主全身免疫抑制状态^[10-11],从而更利于肿瘤免疫逃逸的形成。机体免疫耐受状态的形成,不仅降低了机体免疫系统对肿瘤细胞的杀伤清除能力,更协助肿瘤细胞形成了免疫逃逸。

2 中医药对肿瘤机体免疫功能的调节作用

2.1 中医药可增强机体免疫清除功能

中医药对肿瘤免疫系统增益作用的研究已渐趋成熟,大量的实验及临床研究数据证明,不论是中药复方、单味中药或中药提取物均可提高机体免疫监视功能^[12],从而增强机体清除和杀伤肿瘤细胞的能力。研究发现凯息平口服液可增强荷瘤小鼠T、B淋巴细胞增殖能力,对自然杀伤(NK)细胞以及腹腔巨噬细胞的活性等均具有明显的促进作用^[13];观察癌症患者恶性胸水中分离的肿瘤浸润淋巴细胞(TIL),发现丹参注射液可明显促进TIL的体外增殖及抗肿瘤作用^[14];朱惠蓉^[15]研究发现,益肺抗癌饮可提高Lewis肺癌荷瘤小鼠的NK细胞、淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)、白介素-2(IL-2)的水平从而起到抑制肿瘤生长的作用;李红喆^[16]认为参杞合剂可明显升高荷瘤小鼠血清IL-2、肿瘤坏死因子-2(TNF-2)的含量,可诱导NK/M ϕ 的激活,对免疫系统具有正向调节作用;黄礼明^[17]观察发现,复方扶正中药对急性髓细胞白血病患者树突状细胞功能具有明显的促进作用。在抗肿瘤反应中发挥重要作用的多种免疫细胞或细胞因子成分,中医药均可明显提高其功能,从而有利于实现肿瘤细胞的清除。此外对肿瘤免疫具有重要作用的红细胞免疫系统,中医药亦可明显提高荷瘤机体红细胞的免疫黏附能力^[18],从而增强了对肿瘤细胞的杀伤力。

免疫清除监视功能是机体自我防御系统防止肿瘤产生的关键防线,也是肿瘤产生后机体消灭肿瘤细胞的重要武器。机体免疫监视功能的加强不仅可以有力地预防肿瘤的产生,还可以增强机体对肿瘤

细胞的抗衡抑制能力,因此应用中医药提高机体免疫系统清除监视功能同时具有“治未病”和“治已病”的重要意义。

2.2 中医药可打破机体免疫耐受,逆转肿瘤免疫逃逸

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。而机体免疫耐受的出現与肿瘤诱导产生的免疫抑制密切相关,肿瘤诱导产生的多种免疫抑制成分调节性T细胞(Treg)、部分B细胞及髓系抑制细胞(MDSC),抑制因子IL-10、TGF- β ,免疫抑制代谢酶吲哚胺-2,3-双加氧酶与精氨酸酶及免疫抑制性配体等均参与免疫耐受的形成本^[19];因此,干预免疫抑制成分对于打破免疫耐受,逆转免疫逃逸具有重要意义。目前关于中医药改善机体免疫耐受的相关研究已逐渐开展,樊慧婷等^[20]观察到中药人工虫草实体可明显抑制Lewis肺癌荷瘤小鼠移植肿瘤的生长与转移,并与小鼠脾脏Treg细胞的数量以及Treg细胞重要标志Foxp3和TGF- β mRNA的表达明显降低有关;于明薇等^[21]观察益气活血中药组方黄芪+苏木,发现二者可明显降低荷瘤小鼠脾脏Treg细胞的表达,并可明显降低血清IL-10、TGF- β 的水平,认为益气活血中药可以调控荷瘤小鼠脾脏中调节性T细胞的表达,改善机体的免疫耐受状态,可能是中药抑制荷瘤小鼠癌灶生长转移的作用靶点之一。

虽然目前在改善荷瘤机体免疫耐受的领域中,中医药的相关研究尚不够深刻和完善,但现有的实验结果为继续在该领域的深入研究提供了新的开拓方向及动力。中医药可通过作用于免疫抑制因素,改善肿瘤微环境,从而有助于打破免疫耐受,逆转免疫逃逸。

3 中医药调节肿瘤机体免疫功能的探索研究

免疫编辑理论的提出为深入了解肿瘤与免疫系统之间相互作用及免疫治疗提供了新的理论支撑,从该角度研究探索中医药肿瘤免疫调节机制,为中医药抗肿瘤免疫研究开拓了新的思路和前景,有望进一步提高中医治疗肿瘤的临床疗效。

3.1 通过干预免疫选择重塑过程开展中医药抗肿瘤研究

机体免疫系统是一把“双刃剑”,在产生抗肿瘤作用的同时,又会对肿瘤产生塑型作用^[22]。免疫重塑造造成了更多低免疫原性肿瘤突变体的产生,进而介导了机体免疫耐受的形成本,可见免疫系统的选择

和重塑作用对肿瘤的发生不无裨益。而在重塑过程中肿瘤细胞染色体突变是破坏基因组完整性,产生低免疫原性肿瘤突变体的主要因素^[23]。可以设想从肿瘤角度干预免疫重塑过程,提高肿瘤基因的稳定性,抑制肿瘤细胞变异体的产生,避免低免疫原性或新免疫表型肿瘤细胞的出现,将有益于免疫系统的杀伤与清除。目前关于中医药干预肿瘤基因的相关研究屡见不鲜^[24-26],运用中医中药干预肿瘤基因的稳定性是预防恶性肿瘤产生的一个新途径,只是如何锁定肿瘤基因突变过程中的关键步骤及分子机制是需重点解决和攻关的难题。

目前免疫选择及重塑过程的分子机制研究尚处于空白,对于中医药是否可以通过作用于免疫系统进而影响其对肿瘤细胞的选择作用尚不可知。鉴于免疫选择在诱导高恶性程度肿瘤细胞中的重要作用,可以深入研究免疫选择相关机制及关键分子,探索中医药能否从干预免疫系统本身而在重塑过程中发挥调节作用。即使不能完全清除肿瘤细胞,亦可通过对免疫系统或肿瘤细胞的多重干预调节作用,将二者维持在一个平衡稳定的状态,延长免疫系统与肿瘤细胞的相持均衡期,推迟临床恶性肿瘤的出现。从免疫重塑角度开展中医药抗肿瘤免疫研究,不仅为中医药抗肿瘤免疫的机制研究开拓新的思路,对于肿瘤的预防也具有积极意义。

3.2 中医药与肿瘤免疫治疗相结合

肿瘤免疫治疗是近几十年肿瘤学家不断研究探索的一种治疗方式,但临床上免疫治疗效果仍不乐观。究其原因与肿瘤诱导机体形成的免疫耐受以及肿瘤细胞的免疫逃逸密切相关。理想的肿瘤免疫治疗效果的取得,必须首先克服荷瘤宿主体内的免疫抑制网络^[27]。有研究认为,Treg是免疫治疗失败的主要原因,抑制Treg细胞的数量及削弱Treg的功能可成为肿瘤免疫治疗的新策略,目前已开展了在化疗改善肿瘤免疫抑制状态基础上联合免疫治疗的方法探索^[28-30],其应用前景仍需进一步验证,但化疗却因其明显的毒副作用在临床应用中有一定的限制。而中医药不仅可干预免疫抑制关键成分Treg及IL-10、TGF- β 一定程度上改善肿瘤免疫抑制微环境,还可增强免疫监视清除功能,可以说中医药不仅能有效调整机体抗肿瘤免疫反应,还能改善患者临床症状,提高生活质量,且无明显不良反应,具有较广泛的临床应用前景。因此,通过改善肿瘤机体免疫耐受角度开展中医药联合肿瘤免疫治疗的研

究,相信对提高肿瘤免疫治疗疗效具有积极的意义。

3.3 不同治则中药免疫调节机制探索研究

目前中医药有关肿瘤免疫调节机制的研究多倾向于补益类中药,如黄芪、人参、冬虫夏草、女贞子、枸杞子等,这与扶正固本法增强免疫功能的理论是一脉相承的^[31],但并不能忽略其他如清热解毒药、活血化瘀药、软坚散结药等在肿瘤免疫中发挥的作用。中医理论认为,肿瘤与毒、瘀、痰等病理因素密切相关,不同治则的中药有可能通过干预不同的途径来发挥重要的肿瘤免疫调节作用。因此,扩大中医药肿瘤免疫研究的范围,不论在提高机体免疫功能方面,还是在改善肿瘤免疫抑制、打破免疫逃逸方面,筛选不同治则具有不同免疫调节机制或对免疫编辑过程具有不同作用的药物,亦是目前亟待开展的重要课题之一。

4 结语与展望

机体的免疫系统是一个复杂的调节网络,而肿瘤的存在与发展使得这个网络更加纷繁复杂,大量的实验及临床证据证实了荷瘤机体内由免疫监视到免疫逃逸的免疫编辑过程的存在^[7]。而中医药善于多靶点、多层次、多因素地发挥作用,相信在免疫编辑理论的基础上,对中医药与肿瘤免疫机制展开深入研究,充分发挥中医药的网络调节作用,会将中医药在调节肿瘤机体免疫领域中引领至一个崭新的平台。

参考文献

- [1] 蒋树龙,史东梅,徐霞,等. 中医药抗肿瘤免疫机制研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2011,13(10):79-80.
- [2] 林洪生,李道睿. 生存质量与中医肿瘤疗效评价[J]. 癌症进展杂志, 2007,5(3):249-251.
- [3] 吴霞,李大金. 肿瘤免疫编辑[J]. 现代免疫学, 2005,25(6):518-520.
- [4] Dunn GP, Bruce AT, Lkeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. Nat Immunol, 2002,3(11):991-998.
- [5] Urosevic M, Dummer R. Human leukocyte antigen-G and cancer immunoediting[J]. Cancer Res, 2008, 68(3):627-630.
- [6] 陈影,葛海良. 肿瘤的免疫监视和免疫编辑[J]. 现代免疫学, 2005,25(6):522-524.
- [7] Kim R, Emi M, Tanabe K. Cancer immunoediting from immune surveillance to immune escape[J]. Immunology, 2007,121(1):1-14.
- [8] 梅家转,周健,郭坤元. 自然杀伤细胞与肿瘤细胞之间的免疫编辑[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2008,15(1):86-

- 88.
- [9]王贵强,周业江. 肿瘤免疫耐受机制的研究进展[J]. 实用医学杂志,2008,24(18):3263-3265.
- [10]杨慧祥,高靖. 肿瘤免疫编辑理论与树突状细胞个体化治疗肿瘤策略的思考[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2010,31(4):31-32.
- [11]杜芳,王立东. 机体免疫反应与肿瘤发生的理性思考[J]. 医学与哲学,2005,26(6):66-71.
- [12]夏绍军. 中医药与肿瘤的免疫调节概述[J]. 中医药研究进展,2004,16(4):388-389.
- [13]张丽,严宣,左周勇,等. 凯息平口服液对 H-22 荷瘤小鼠的抑瘤生长作用及抑瘤机理探讨[J]. 北京中医药大学学报,1999,22(5):60-63.
- [14]陈良良,吴良村,李庆霞,等. 丹参注射液对肿瘤浸润淋巴细胞体外增殖及抗肿瘤作用[J]. 浙江中医学院学报,2002,26(3):49-51.
- [15]朱惠蓉,刘嘉湘. 益肺抗瘤饮对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠神经内分泌免疫的实验研究[J]. 上海中医药大学学报,2000,14(2):44-46.
- [16]李红喆,范小磊,张丽,等. 参杞合剂对荷瘤小鼠免疫功能及细胞周期的影响[J]. 中国免疫学杂志,2003,19(6):397-400.
- [17]黄礼明,胡展瑞,华昭,等. 复方扶正中药含药血清对急性髓细胞白血病患者骨髓单个核细胞来源树突状细胞影响[J]. 中华中医药杂志,2011,26(11):2707-2709.
- [18]程晓东,郭峰,刘嘉湘,等. 中药扶正方对小鼠 Lewis 肺癌的疗效及其免疫学机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志,1997,17(2):88-90.
- [19]谢启超,王伶俐,陈正堂. 肿瘤微环境内免疫耐受机制研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2008,16(5):850-852.
- [20]樊慧婷,林洪生,李杰,等. 人工蛹虫草子实体对 Lewis 肺癌荷瘤小鼠 CD4⁺CD25⁺ 调节性 T 细胞的影响[J]. 中华肿瘤防治杂志,2009,16(15):1130-1134.
- [21]于明薇,孙桂芝,吴洁,等. 黄芪、苏木及其组方对荷瘤小鼠脾调节性 T 细胞表达及血清细胞因子水平的干预作用[J]. 北京中医药大学学报,2010,33(4):241-245.
- [22]Pawelec G. Tumour escape: antitumour effectors too much of a good thing [J]. Cancer Immunol Immunother, 2004, 53(3):262-274.
- [23]Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers [J]. Nature, 1998, 396(6712):643-649.
- [24]张永清,黄高升. 基因芯片方法研究苦参碱抗白血病细胞增殖机制[J]. 第三军医大学学报,2003,25(14):1266-1268.
- [25]Lee SM, Li ML, Tse YC, et al. Paeoniae Radix, a Chinese herbal extract, inhibit hepatoma cells growth by inducing apoptosis in a p53 independent pathway[J]. Life Sci, 2002, 71(19):2267-2277.
- [26]Bonham M, Arnold H, Montgomery B, et al. Molecular effects of the herbal compound PC-SPES: identification of activity pathways in prostate carcinoma [J]. Cancer Res, 2002, 62(14):3920-3924.
- [27]高强,邱双建,樊嘉. CD4⁺CD25⁺FOXP3⁺ 调节性 T 细胞在肿瘤免疫逃逸中的作用研究进展[J]. 中国癌症杂志,2007,17(8):657-662.
- [28]马新华,丁岩. 调节性 T 细胞与肿瘤研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2011,38(2):112-114.
- [29]Beyer M, Schultze JL. Regulatory T cells in cancer[J]. Blood,2006,108(3):804-811.
- [30]吴霞,狄文. 化疗对肿瘤免疫治疗的增益作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2007,14(1):90-92.
- [31]陈良良,梁华. 中医免疫调节治疗恶性肿瘤研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2004,11(9):839-841.

(收稿日期:2012-04-11;修回日期:2012-08-27)

[编辑:侯建春]

欢迎邮购《中国现代名中医医案精粹》

《中国现代名中医医案精粹》(1-6集),由董建华、王永炎两位院士牵头,组织全国第一批、第二批、第三批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师编写,共收录434位名老中医的5172例医案。这些医案是现代中医名家灵活运用中医理法方药治病活人的真实记录。通过阅读这些医案,读者如同在名老中医的带领下一步一步走近患者,进行思考分析,对于广大的中医医生临床诊治、深入研究及成长发展具有重要的指导作用。医案中的按语或为名医本人所撰,或由后人、门徒所加;编者评注由丛书主编、副主编所撰。第1、2集主要收录146位名老中医的1850例医案,第3、4集主要收录142位名老中医的1884例医案,第5、6集主要收录146位名老中医的1438例医案。本丛书特点:①所选名中医在全国有广泛的影响,极具权威性。②各集内对名中医均按行政区划和军队分类编排。③每则医案均由名老中医亲自选定,真实、可靠。其中一部分名老中医已谢世,因此所收医案尤为珍贵。④每集正文后均有该集的病名病证索引,第6集书末附有丛书的总病名病证索引,方便读者查阅。

《中国现代名中医医案精粹》(1-6集)为精装16开本,已由人民卫生出版社于2010年12月出版。第1集694页,定价95元;第2集669页,定价92元;第3集720页,定价96元;第4集820页,定价108元;第5集619页,定价85元;第6集558页,定价75元。单购一集每本加邮挂号费5元,全套购买免邮费。款到寄书。汇款地址:北京市东直门南小街16号中医杂志北京医海林音像书店;邮政编码:100700;联系电话:(010)64013162,(010)64014411-3053。