

李兆兰

(南京大学生物系,南京)

真菌多糖作为一种免疫型药物用于临床是近年来治疗肿瘤的一个新方向。虽然抗肿瘤的化学药物能抑制肿瘤细胞生长,但它对机体却同时产生免疫抑制作用,使肿瘤患者原已降低的免疫功能进一步削弱。晚近发现的一些真菌多糖具有抗癌活性,对肿瘤起抑制作用,有的甚至可使肿瘤完全消退。真菌多糖是以恢复和提高患者的免疫功能而发挥其抗癌作用的。它与化疗药物联合使用,还可减少或降低化疗药物的毒副作用,从而增加疗效。目前,国内外研究得比较多的云芝多糖、香菇多糖、裂褶多糖、猪苓多糖、酵母多糖、茯苓多糖和银耳芽孢多糖等。

## 云芝多糖

云芝多糖还有 PS-K、ATSO、PMS (来源于菌丝体) Coriolan、CM-Coriolan (来源于发酵液) 等名称。云芝菌丝体多糖为含蛋白质的葡聚糖,含多糖 60.94%,蛋白质 18.2% (含 18 种氨基酸)。分子量超过 94,000。由  $\beta(1\rightarrow4)(1\rightarrow3)$  或  $\beta(1\rightarrow4)(1\rightarrow6)$  葡萄糖组成。从菌丝体和从发酵液提取的云芝多糖均具有抗癌活性。

云芝多糖对正常动物无免疫作用,但能恢复和增强带瘤机体的免疫功能,能有效地阻止因移植肿瘤导致的抗体产生能力下降以及皮肤迟发超敏反应的减弱,并可使因带瘤或使用抗癌药物而降低了的 T 细胞和 B 细胞的免疫功能得到恢复<sup>[1]</sup>。它还能激活吞噬细胞的功能。它对小鼠肉瘤 S-180 的生长抑制效能比丝裂霉素高 10 倍<sup>[2]</sup>。

近年来,云芝多糖在国内外已应用于临床,并取得了可喜的苗头。在日本已是一种市售抗恶性肿瘤药物,可使患者的自觉症状得到改善,食欲和体重增加。现认为对于防治食道癌、肺癌、子宫癌以及乳腺癌手术后的复发有一定疗效。国内有单位应用云芝多糖治疗白血病初获成功,用药后明显增强患者的细胞免疫功能以及增强机体对放化疗的耐受性和减少感染与出血。

## 香菇多糖

香菇多糖是  $\beta(1\rightarrow3)$  链连接的主链和  $\beta(1\rightarrow6)$  及  $\beta(1\rightarrow3)$  连接的支链葡聚糖,其分子量为 1,000,000。

现认为,香菇多糖是协助性 T 细胞的恢复剂和刺激剂<sup>[3]</sup>。香菇多糖还具有以下作用: 1. 激活局部细胞

性反应<sup>[4,5]</sup>: Tokyzen 等在瑞士小鼠皮下接种肉瘤-180,并注射香菇多糖到腹腔内,当肿瘤接种一周后,在瘤块的四周可以观察到淋巴细胞和巨噬细胞的强烈浸润,而给予无抗肿瘤性质的多糖时则看不到这种现象。

2. 增强腹腔细胞的细胞毒活性<sup>[6]</sup>: 前田等认为,香菇多糖的抗肿瘤作用可能是在肿瘤移植后的早期在宿主内确立的。若将香菇多糖 1mg/kg 连续给 ICR 小鼠 10 天,次日再移植肉瘤-180。在移植 0、2、4、7 天后各给小鼠 400 伦琴的 X 线照射,发现在肿瘤接种 0、2 天后照射 X 线,可降低香菇多糖的抗肿瘤作用,但在移植 4 天后照射 X 射线完全不影响它的抗肿瘤作用,这是因为在移植 4 天后,香菇多糖的抗肿瘤活性已在宿主内建立。3. 血清蛋白成分的特异性增加<sup>[7]</sup>: 前田报道,给 ICR 小鼠剂量为 4mg/kg 的香菇多糖 4—7 天后可增加血清中  $\alpha$  和  $\beta$  球蛋白的含量,并且其含量的增加和抗癌活性相平行,此时若再接种肿瘤就不能成功,推测这种球蛋白可能是一种强化宿主免疫反应的物质。若给予无抗肿瘤性质的多糖时就不会出现这一现象。另外,在给予对香菇多糖不表现抗肿瘤性的品系的小鼠时,亦不会出现这种现象。除此之外,香菇多糖还具有诱导干扰素的作用<sup>[8]</sup>和抗补体的活性<sup>[9]</sup>。

香菇多糖和其它多糖的抗肿瘤效果,受最适给药量影响较大。香菇多糖在 SWM/MS 小鼠上以 0.5—2mg/kg  $\times$  10 次的给药量最为有效,在 5mg/kg 的剂量其效果反而减弱,在 80mg/kg 的大剂量时变为完全无效。这一情况不像其它抗癌药物那样,可从疗效和毒性的平行关系中算出最适给药量。

## 裂褶多糖

主链为  $\beta-1,3$  结合,侧链为  $\beta-1,6$  结合的葡聚糖,分子量为 40,000—70,000。本品对细胞免疫和体液免疫均有促进作用<sup>[10]</sup>。将剂量为 2.5—5.0mg/kg 的裂褶多糖进行肌肉、腹腔或静脉注射于白鼠可发挥其佐剂效能,而皮下注射则无效。裂褶多糖能促进白鼠脾脏形成抗体的细胞增加<sup>[10]</sup>。能消除抗胸腺球蛋白对机体免疫功能的抑制作用,增强白鼠迟发型皮肤的变态反应。

## 猪苓多糖

猪苓多糖为  $\beta-1,3$ 、 $\beta-1,4$ 、 $\beta-1,6$  结合的葡聚

糖,对于多种实验肿瘤有效,该多糖抗癌作用是逐渐发生的,在移植肿瘤后的2周之内,肿瘤的生长与对照组相同,以后则可见肿瘤生长缓慢且可自行消退,这与免疫系统建立所需的时间相一致。对于肿瘤完全消退的小鼠分别于一月和半年后,再次接种肿瘤则不能成功。此外,以此种雄鼠交配所得的子代,若再接种该肿瘤,发现其生长亦较缓慢。

## 酵母多糖

它可使巨噬细胞趋向并聚集于癌细胞周围,这些被酵母多糖招惹来的巨噬细胞含高于一般水平的酸性磷酸酶,若将此种细胞和癌细胞混合接种,可显示出抑制肿瘤生长的功效。酵母多糖能使因带瘤或化疗而降低的免疫功能维持正常水平,并可防止因化疗而致的血象减少。

## 银耳芽孢多糖

它是银耳深层发酵所产的一种多糖。由甘露糖、岩藻糖、木糖、少量糖醛酸组成。分子量560,000。银耳芽孢多糖能增加小鼠(幼鼠或成鼠)脾重,并可对抗免疫抑制剂环磷酰胺引起的脾脏萎缩作用。对腹腔巨噬细胞吞噬鸡红细胞的能力有明显增加。银耳多糖对体液免疫力也有一定的提高<sup>[11]</sup>。Frederick的研究发现,肿瘤组织中的AMP(环-磷酸腺苷)含量低于正常值,银耳多糖可提高肿瘤细胞内的AMP含量,从而影响核酸代谢和蛋白质的合成,改变肿瘤细胞的特点使其向正常方向转化,实现抗肿瘤作用。

## 茯苓多糖

茯苓多糖在茯苓中含量达75%以上,为 $\beta$ -1,3主链和 $\beta$ -1,6支链结合而成的葡聚糖。由于结构中含有较长的 $\beta$ -1,6支链,故抗癌作用较差,经用Smith法降解,切断过长的 $\beta$ -1,6支链后,得到具有抗癌活性的新茯苓多糖,制成羧甲基衍生物后增加了水溶性,成为羧甲基新茯苓多糖,增加了抗肿瘤活性<sup>[12]</sup>。

多糖抗肿瘤作用的性质至今尚未完全弄清。真菌多糖对肿瘤细胞无直接抑制作用,而是通过宿主的中介作用,亦即提高宿主的免疫功能增强对癌症的抵抗力。关于提高宿主的免疫功能不外乎以下几方面:1.增强细胞免疫作用。(1)刺激网状内皮系统的吞噬功能:如猪苓多糖注射液能使荷瘤动物的单核巨噬细胞维持正常水平;多次注射酵母多糖,能有效地刺激单核巨噬系统(2)刺激或恢复协助T细胞,提高淋巴细胞转化率:刺激T细胞功能对肿瘤治疗有重要作用。香菇多糖的作用类似胸腺衍生物,是一种T细胞促进剂,能有效地刺激协助T细胞,促进抗体形成,它不能促进正常动物的免疫功能,但能阻止荷瘤动物免疫功能的降低。

酵母多糖对肿瘤的作用,早期为刺激B细胞,然后转化为刺激T细胞,进展期T细胞功能的改善与其抗肿瘤活性有关。云芝多糖能明显提高胃癌手术病人的淋巴细胞转化率。猪苓多糖肌注后,使正常人的T淋巴细胞转化率明显上升。2.增强体液免疫作用。(1)升高血浆蛋白水平:云芝多糖能提高白蛋白抗原的免疫能力。(2)促进抗体形成:具抗肿瘤活性的真菌多糖对正常鼠不能刺激抗体的产生,但当荷瘤鼠抗体的产生能力受到抑制时,应用真菌多糖制品可恢复抗体至相当水平。例如,口服或注射云芝多糖可使荷瘤小鼠下降的抗体恢复到正常水平。猪苓多糖能使荷瘤小鼠脾脏抗体形成细胞明显增多。香菇多糖也具有促进抗体形成作用。(3)抗补体活性:真菌多糖的抗癌活性据认为与补体C<sub>3</sub>残存量的降低有一定平行关系,一些抗肿瘤的真菌多糖显示强烈的抗补体活性。(4)对备解素的影响:酵母多糖与血清培养后分离得一种新的血清蛋白-备解素,它与抑制肿瘤转移物的生长物有关。(5)诱生干扰素:酵母多糖、香菇多糖、云芝多糖都具有诱生干扰素的作用。

真菌多糖的抗肿瘤效果与小鼠种系,性别有一定的关系<sup>[10]</sup>。云芝和香菇多糖对ICR小鼠和瑞士小鼠的移植性肉瘤S-180具有非常强的抑制作用,而对C<sub>3</sub>H/5、C<sub>3</sub>H/He、AKR等品系的肉瘤-180却完全无效或作用很弱。伊藤均等认为真菌多糖对小鼠移植性实体瘤的效果以雌鼠为佳。例如猪苓多糖以0.1mg/kg剂量腹腔给药,雌鼠肿瘤可完全消退,而雄鼠效果较差。其它的小鼠移植性肿瘤如艾氏实体瘤、肺癌7423、中原福岗肉瘤等,雌鼠的自然消退数均高于雄鼠。若给雄鼠以孕酮等性激素时,雄鼠肿瘤的自然消退数与雌鼠一样。由此可见,给予小鼠真菌多糖,其肿瘤消退数有性别的差异,提示了真菌多糖的作用机制还可能含有激素参与其内。

## 参 考 文 献

- [1] 野本龟文雄: 医学のあゆみ, 91(9): 423—437, 1974.
- [2] 傅庭治等: 南京大学学报B辑, 2: 574—576, 1982.
- [3] 千原晃郎: 日本癌治疗学会誌, 12(1): 59—62, 1976.
- [4] Tokuzen, R.: *Cancer Res.*, 31: 1590, 1971.
- [5] Tokuzen, R.: *Cancer Res.*, 33: 645, 1973.
- [6] Maeda, Y. Y.: *Gann.*, 64: 351, 1973.
- [7] Maeda, Y. Y.: *Nature*, 252: 250, 1974.
- [8] 铃木富士夫: 第36回日本癌学会総会紀事, p. 76, 1977.
- [9] Okuda, T.: *Nature*, 238: 59, 1972.
- [10] *The Japanese Journal of Bacteriology*, 31(4): 557—564, 1976.
- [11] 杭秉西等: 中药通报, 7(4): 35—38, 1978.
- [12] Hamuro, J.: *Nature*, 233: 486, 1971.