

中药干预肿瘤调节性 T 细胞的作用及机制研究进展

张亚楠 季旭明 王世军

摘 要 调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg 细胞)在肿瘤免疫逃逸中起着重要的作用。近些年研究发现,中药可通过干预 Treg 细胞的数量、功能及相关细胞因子的分泌,直接或间接参与机体免疫内环境稳态的调节,对肿瘤的发生、发展和转归有重要影响。本文就中药治疗肿瘤中对 Treg 细胞的作用和相关机制做一综述。

关键词 调节性 T 细胞 肿瘤免疫 FoxP3 中药

中图分类号 R273

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2018.10.004

恶性肿瘤是现代社会面临的一大健康威胁,发生率和病死率逐年上升。目前临床上以手术治疗为主,辅以适当的放疗和化疗,但毒性不良反应大,患者生存质量明显下降。中药是我国传统医学的重要组成部分,具有增强机体免疫力和抑制肿瘤生长的功能,可以有效防止恶性肿瘤的复发与转移,从而提高患者生存质量,延长生存时间^[1]。

肿瘤形成过程复杂,与机体免疫微环境的改变和肿瘤免疫逃逸密切相关^[2]。Treg 细胞是肿瘤免疫逃逸的重要因素,在肺癌、胃癌、肝癌、结直肠癌、乳腺癌、卵巢癌、白血病、胶质瘤等肿瘤中都有升高的现象^[3-6]。随着对中医药研究的深入,发现中药可以通过调节 Treg 细胞从而影响肿瘤的发生、发展、预后和转归^[7]。本文就中药治疗恶性肿瘤中通过调节 Treg 细胞改善肿瘤免疫的作用及机制做一综述。

一、Treg 细胞参与肿瘤免疫逃逸

Treg 细胞主要分布于肿瘤患者外周血、淋巴结及肿瘤浸润区域组织中,与患者恶性肿瘤进展及预后呈负相关^[8]。被激活的 Treg 细胞可以主动地抑制 T 淋巴细胞的免疫功能^[9]。Foxp3 是 Treg 细胞的标志物,特异性地表达在 Treg 细胞中,与其发育、外周表达和功能维持关系密切,被认为是 Treg 细胞的“主调节器”^[10]。研究发现 Foxp3 也可存在于肿瘤细胞中,这可能是一种新的肿瘤免疫逃逸机制^[11]。

二、中药对 Treg 细胞的作用

肿瘤的发生、发展及预后转归与 Treg 细胞密切相关,体内对抗 Treg 的处理措施明显有益于机体抗肿瘤免疫^[12]。中药可以通过影响 Treg 细胞的数量、功能、以及相关细胞因子的分泌,改善肿瘤免疫状态,抑制肿瘤的生长和转移,延长肿瘤患者的生成时间,提高生存质量。

1. 中药对肺癌 Treg 细胞的作用:肺癌是目前世界上发生率最高的恶性肿瘤,其病死率已经上升为首位^[12]。在肺癌组织、外周血和淋巴结等标本中 Treg 细胞数量显著增多,通过发挥免疫抑制功能而促进肿瘤进展。杨国良等^[13]研究发现肺积方联合 DDP 治疗可以抑制 Lewis 肺癌移植瘤小鼠肿瘤的生长,其作用与下调脾脏 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞含量有关。杨国良等^[14]还发现益气养阴方联合 DDP 较单纯 DDP、单纯益气养阴治疗有更好的抑制肺癌生长的作用,其作用与影响 Foxp3 mRNA 表达,进而调控 T 细胞分化,抑制 Treg 细胞有关。益气养精中药复方肺岩宁可显著降低 Lewis 肺癌小鼠胸腺、脾脏和移植瘤中的 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞的比例,并抑制 Foxp3 mRNA 的表达^[15]。张祺等研究发现三叶青黄酮对荷 Lewis 肺癌模型的抑瘤效果可能与下调小鼠脾脏 Treg 细胞比例有关。

藏药红景天具有增强机体免疫、抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、减轻高原反应等多种功能,张敏等^[16]研究发现其提取物可通过下调 Lewis 肺癌小鼠移植瘤中 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 比例,增强机体的抗肿瘤免疫应答,从而抑制肿瘤生长。于明薇等^[17]研究发现活血化瘀益气活血药(苏木、黄芪复方)可以下调 Lewis 肺癌模型荷瘤鼠脾 Th17 与 Treg 细胞数量,抑制细胞因子 IL-17、IL-23、IFN- γ , 转录分子

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81703839,81774198);山东省自然科学基金资助项目(ZR2014HQ032);山东省高校科研计划重点项目(J17KA243);山东省中医药科技发展计划项目(2015-0016, 2017-009)

作者单位:250355 济南,山东中医药大学中医学学院

通讯作者:王世军,教授,博士生导师,电子信箱: pathology@163.com

ROR γ t、Foxp3 以及信号通路分子 SOCS3、JAK2、STAT3 的表达,改善体内存在的免疫耐受状态。林颖等^[18]研究发现补肾益肺解毒法通过降低 Lewis 肺癌小鼠外周血和移植瘤 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞、Foxp3 以及 B7-H3 的水平以增强机体的抗肿瘤免疫应答发挥抑瘤作用。Treg 细胞通过分泌抑制性细胞因子,来参与肿瘤逃逸。

2. 中药对肝癌 Treg 细胞的作用:中医理论认为,肝癌多为肝郁脾虚、疫毒内聚所致,病理特点以“虚”、“瘀”为主,宜接受补气健脾法治疗。全国名中医周岱翰教授以“健脾祛瘀法”组方,创参桃软肝丸,李穗晖等^[19]研究发现参桃软肝丸可以降低 H₂₂ 肝癌荷瘤小鼠 Treg 细胞比例,从而增加小鼠体重,减少瘤重。黄芩清肺汤主要由黄芩、人参、党参等药物经煎煮提炼而成,对促进骨髓造血、提高机体免疫水平具有重要的作用。程光其^[20]研究发现黄芩清肺汤治疗能明显增加肝癌小鼠体重、抑瘤率、存活率、5min 自主活动次数;同时发现黄芩清肺汤通过调控 Th17/Treg 细胞的比例,有效改善肝癌小鼠免疫功能。姚庆兰^[21]研究发现经导管肝动脉栓塞术联合香菇多糖治疗肝癌患者后外周血 CD4⁺CD25⁺Treg 细胞占 CD4⁺T 细胞的比例降低,促进免疫功能重建。

3. 中药对大肠癌 Treg 细胞的作用:大肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一,包括结肠癌和直肠癌,在我国常见肿瘤发生率和病死率中分别排第 2 位和第 5 位。中医药是大肠癌的综合治疗的重要组成部分。唐东昕等研究发现由甘草、干葛花、葛根、缩砂仁、贯众等组成葛根散能够减少肿瘤微环境中 Treg 细胞数量。阮志燕等研究发现大黄素可以抑制 Treg 细胞迁徙,抑制 Treg 细胞在肿瘤局部的聚集,增强机体免疫进而影响结肠癌的发生、发展。谭佳妮等研究发现消癌解毒方通过降低 CT26 荷瘤小鼠肿瘤组织中 FoxP3 蛋白的表达,抑制 Treg 的分化,进而发挥其抗肿瘤的功效。

4. 中药对宫颈癌 Treg 细胞的作用:传统中药青蒿琥酯在抗炎、抗肿瘤和调节免疫等方面有广泛应用,汪佳等实验研究表明青蒿琥酯可以抑制宫颈癌小鼠原位肿瘤的生长,其作用机制与降低宫颈癌小鼠外周血中 Treg 细胞的含量有关。王雪琴等^[22]研究发现复方苦参注射液可以升高 CD4⁺、CD8⁺细胞的百分率,降低宫颈癌化疗患者外周血中 Treg 比例,影响外周血中 T 细胞的数量,从而达到调节机体免疫的作用。

5. 中药对其他恶性肿瘤 Treg 细胞的作用:游泳等^[23]研究发现参芪扶正注射液治疗急性白血病,对

Treg 细胞的生长和凋亡无明显影响,而是减少了 IL-10 的分泌及 FOXP3 的表达,从而减弱了 Treg 细胞对机体的免疫抑制作用,增强了患者的免疫功能。养正消积胶囊已被证实对实体瘤有抗癌作用,周群琴等^[24]研究发现养正消积胶囊具有抗 MFC 胃癌移植小鼠肿瘤生长的作用,该作用可能与其下调 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Treg 细胞表达相关。

综上所述,中药通过下调 Treg 细胞的数量、降低 Treg 细胞的活性,提高机体抗肿瘤免疫力,改善机体免疫耐受状态,逆转免疫逃逸现象,为肿瘤免疫治疗提供新的思路和方法。但是中药对 Treg 细胞的调控是否是肿瘤治疗的新靶点,中药调控 Treg 细胞抗肿瘤作用的机制如何,还有待于进一步验证。研究中药调控 Treg 细胞的作用,为阐明中药免疫药理提供理论依据,也为开发临床治疗新途径提供思路和方法。

参考文献

- 程海波,周仲瑛,李柳,等.基于癌毒病理理论的中医肿瘤临床辨治体系探讨[J].中医杂志,2015,56(23):1989-1992
- Junttila MR, de Sauvage FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. Nature, 2013, 501(7467): 346-354
- Zheng Y, Rudensky AY. Foxp3 in control of the regulatory T cell-lineage[J]. Nat Immunol, 2007, 8: 457
- Shah W, Yan X, Jing L, et al. A reversed CD4/CD8 ratio of tumor-infiltrating lymphocytes and a high percentage of CD4⁺FOXP3⁺ regulatory T cells are significantly associated with clinical outcome in squamous cell carcinoma of the cervix[J]. Cell Mol Immunol, 2011, 8(1): 59-66
- Mahmoud SM, Paish EC, Powe DG, et al. An evaluation of the clinical significance of FOXP3⁺ infiltrating cells in human breast cancer[J]. Breast Cancer Res Treat, 2011, 127(1): 99-108
- Bachy E, Bernaud J, Roy P, et al. Quantitative and functional analyses of CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ regulatory T cells in chronic phase chronic myeloid leukaemia patients at diagnosis and on imatinib mesylate[J]. Br J Haematol, 2011, 153(1): 139-143
- 张国庆,韩峰,房新志,马晓梅. CD4 IL-17 和 Foxp3 在非小细胞肺癌组织中的表达及意义[J]. 中华肿瘤杂志, 2012, 34(8): 596-599
- Kim YS, Sayers TJ, Colburn NH, et al. Impact of dietary components on NK and Treg cell function for cancer prevention[J]. Mol Carcinog, 2015, 54(9): 669-678
- Miyara M, Sakaguchi S. Human FoxP3⁺ CD4⁺ regulatory T cells: their knowns and unknowns[J]. Immunol Cell Biol, 2011, 89(3): 346-351
- Kim M, Grimmig T, Grimm M, et al. Expression of Foxp3 in colorectal cancer but not in treg cells correlates with disease progression in patients with colorectal cancer[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53630

(转第 3 页)

上那么有效,所以未来研究的方向应该是揭示 T 细胞对 HSV 表位的反应规律。与此同时,动物模型是 HSV 治疗性疫苗研发的关键,目前用于 HSV 研究的动物模型主要有小鼠、兔子和豚鼠,均与人体免疫体系有着较大的差异,比如小鼠模型是不能模拟人类感染 HSV 并潜伏后的自发性和周期性复发疾病,所以才导致了在动物实验上表现良好的候选疫苗在临床实验中遭遇滑铁卢^[19]。因此,建立更加接近人体免疫特征的非人灵长类动物模型也将是开发 HSV 疫苗的重要研究方向。

参考文献

- 1 Koelle DM, Wald A. Herpes simplex virus: the importance of asymptomatic shedding [J]. J Antimicrobial Chemother, 2000, 45 (Suppl T3): 1 - 8
- 2 Nicoll MP, Proenca JT, Efstathiou S. The molecular basis of herpes simplex virus latency [J]. FEMS Microbiol Rev, 2012, 36 (3): 684 - 705
- 3 Efstathiou S, Preston CM. Towards an understanding of the molecular basis of herpes simplex virus latency [J]. Virus Res, 2005, 111 (2): 108 - 119
- 4 Coleman JL, Shukla D. Recent advances in vaccine development for herpes simplex virus types I and II [J]. Human Vaccines & Immunotherapy, 2013, 9 (4): 729 - 735
- 5 Bernstein DI, Stanberry LR. Herpes simplex virus vaccines [J]. Vaccine, 1999, 17 (13 - 14): 1681 - 1689
- 6 Koelle DM, Corey L. Recent progress in herpes simplex virus immunobiology and vaccine research [J]. Clin Microbiol Rev, 2003, 16 (1): 96 - 113
- 7 Belshe RB, Leone PA, Bernstein DI, et al. Efficacy results of a trial of a herpes simplex vaccine [J]. New Engl J Med, 2012, 366 (1): 34 - 43
- 8 Parker JN, Pfister LA, Quenelle D, et al. Genetically engineered herpes simplex viruses that express IL - 12 or GM - CSF as vaccine candidates [J]. Vaccine, 2006, 24 (10): 1644 - 1652
- 9 Aurelian L. Herpes simplex virus type 2 vaccines: new ground for optimism? [J]. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11: 437 - 445

- 10 Natuk RJ, Cooper D, Guo M, et al. Recombinant vesicular stomatitis virus vectors expressing herpes simplex virus type 2 gD elicit robust CD4⁺ Th1 immune responses and are protective in mouse and guinea pig models of vaginal challenge [J]. J Virol, 2006, 80 (9): 4447 - 4457
- 11 Rajcani J, Mosko T, Rezuchova I. Current developments in viral DNA vaccines: shall they solve the unsolved? [J]. Rev Med Virol, 2005, 15 (5): 303 - 325
- 12 Dudek T, Knipe DM. Replication - defective viruses as vaccines and vaccine vectors [J]. Virology, 2006, 344 (1): 230 - 239
- 13 Shlapobersky M, Marshak JO, Dong L, et al. Vaxfectin - adjuvanted plasmid DNA vaccine improves protection and immunogenicity in a murine model of genital herpes infection [J]. J General Virol, 2012, 93 (Pt 6): 1305 - 1315
- 14 Chiuppesi F, Vannucci L, De Luca A, et al. A lentiviral vector - based, herpes simplex virus 1 (HSV - 1) glycoprotein B vaccine affords cross - protection against HSV - 1 and HSV - 2 genital infections [J]. J Virol, 2012, 86 (12): 6563 - 6574
- 15 Gorander S, Harandi AM, Lindqvist M, et al. Glycoprotein G of herpes simplex virus 2 as a novel vaccine antigen for immunity to genital and neurological disease [J]. J Virol, 2012, 86 (14): 7544 - 7553
- 16 Wizel B, Persson J, Thorn K, et al. Nasal and skin delivery of IC31 ((R)) - adjuvanted recombinant HSV - 2 gD protein confers protection against genital herpes [J]. Vaccine, 2012, 30 (29): 4361 - 4368
- 17 Pan M, Wang X, Liao J, et al. Prediction and identification of potential immunodominant epitopes in glycoproteins B, C, E, G, and I of herpes simplex virus type 2 [J]. Clin Dev Immunol, 2012, 2012: 205 - 313
- 18 Akhrameyeva NV, Zhang P, Sugiyama N, et al. Development of a glycoprotein D - expressing dominant - negative and replication - defective herpes simplex virus 2 (HSV - 2) recombinant viral vaccine against HSV - 2 infection in mice [J]. J Virol, 2011, 85 (10): 5036 - 5047
- 19 Dasgupta G, BenMohamed L. Of mice and not humans: how reliable are animal models for evaluation of herpes CD8⁺ - T cell - epitopes - based immunotherapeutic vaccine candidates [J]. Vaccine, 2011, 29: 5824 - 5836

(收稿日期: 2018 - 07 - 24)

(修回日期: 2018 - 07 - 30)

(接第 12 页)

- 11 程海波, 沈政洁, 孙东东, 等. 抗肿瘤中药对肿瘤微环境的干预作用评述 [J]. 中医杂志, 2014, 55 (15): 1343 - 1346, 1350
- 12 张获, 陈宜恬, 李荣荣, 等. CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞介导的肿瘤免疫机制探析 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32 (12): 2886 - 2889
- 13 杨国良, 张学进, 胡丹丹. 肺积方联合化疗对 Lewis 肺癌移植小鼠免疫逃逸相关细胞因子及 CD4⁺ CD25⁺ Treg 细胞的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2012, 30 (12): 2713 - 2716
- 14 杨国良, 胡丹丹, 杨玮. 益气养阴方联合化疗抑制 Lewis 肺癌移植小鼠肿瘤生长的疗效与机制 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34 (1): 151 - 156
- 15 郭净, 王菊勇, 郑展, 等. 肺岩宁方对肺癌小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞比例及 Foxp3 表达的影响 [J]. 中西医结合学报, 2012, 10 (5): 584 - 590
- 16 张敏, 赵亚玲, 孙芳云. 红景天提取物对 Lewis 肺癌小鼠移植瘤中 CD4⁺ CD25⁺ Treg 的抑制作用 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2013, 20 (4): 444 - 448
- 17 于明薇, 孙桂芝, 祁鑫, 等. 苏木、苏木 + 黄芪对荷瘤小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞及相关调控分子的干预作用 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16 (5): 384 - 386

- 18 林颖, 邓宇琳, 王菊勇. 补肾益肺解毒法对 Lewis 肺癌小鼠 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞、Foxp3 及 B7 - H3 的影响 [J]. 河南中医, 2017, 37 (11): 1911 - 1916
- 19 李穗晖, 吴建奇, 陈瑶, 等. 参桃软肝丸对 H22 肝癌荷瘤小鼠端粒酶活性及 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞比例的影响 [J]. 中医药导报, 2014, 20 (2): 59 - 61, 64
- 20 程光其. 黄芩清肺汤对肝癌小鼠免疫功能保护作用研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 5: 1 - 3
- 21 姚庆兰. 香菇多糖对原发性肝癌 TACE 前后外周血 CD4⁺ CD25⁺ 调节性 T 细胞的影响 [J]. 中国实用医药, 2012, 7 (23): 21 - 22
- 22 王雪琴, 茅敏. 复方苦参注射液对宫颈癌化疗患者免疫功能影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23 (24): 2690 - 2691
- 23 游泳, 王红祥, 李秋柏, 等. 参芪扶正注射液对急性髓系白血病患者调节性 T 细胞作用的体外研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006 (22): 1737 - 1740
- 24 周群琴, 张爱琴, 陈莎莎, 等. 养正消积胶囊对荷 MFC 胃癌小鼠调节性 T 细胞的影响 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27 (5): 360 - 363

(收稿日期: 2018 - 01 - 02)

(修回日期: 2018 - 01 - 14)