

针灸抗肿瘤机制研究进展

杨新月 徐小茹 王之虹

(长春中医药大学, 长春, 130117)

摘要 通过分析针灸防治肿瘤的实验研究文献, 归纳总结近 15 年针灸抗肿瘤的实验研究, 从不同角度探讨针灸抗肿瘤机制以及针灸抗肿瘤机制研究中仍然存在的问题, 为进一步的深入研究提供依据。通过计算机对中国期刊全文数据库 (CNKI)、万方数据知识服务平台 (WF) 和维普数据库中针灸抗肿瘤实验研究的相关文献进行检索和整理, 共纳入相关文献 22 篇。现有的实验研究主要有针灸改善免疫功能、针灸拮抗肿瘤的基因突变、针灸加快肿瘤细胞凋亡、针灸延缓肿瘤细胞的生长等方面。目前的针灸抗肿瘤机制主要从针灸改善免疫功能、针灸拮抗肿瘤的基因突变、针灸加快肿瘤细胞的凋亡、针灸延缓肿瘤细胞的生长等方面进行研究。

关键词 针灸; 肿瘤; 机制; 免疫功能; 拮抗突变; 细胞凋亡; 肿瘤坏死因子; 细胞周期

Research Progress on Anti-tumor Mechanism of Acupuncture and Moxibustion

Yang Xinyue, Xu Xiaoru, Wang Zhihong

(Changchun University of Traditional Chinese Medicine, Changchun 130117, China)

Abstract This paper summarized the experimental research of acupuncture and moxibustion on anti-tumor in recent 15 years by analyzing the literature of experimental research on acupuncture and moxibustion in preventing and treating tumor, and probed into the mechanism of acupuncture and moxibustion anti-tumor from different aspects. At the same time, the existing problems in the study of anti-tumor mechanism of acupuncture and moxibustion were discussed in order to provide the basis for further study. 22 relevant papers were collected from CNKI, Wanfang Data Knowledge Service Platform (WF) and VIP Citation Databases for the analysis of experimental research on acupuncture and moxibustion therapy. According to the literatures searched, the existing experimental studies mainly include acupuncture and moxibustion to improve immune function, acupuncture and moxibustion to antagonize gene mutation of neoplasm, acupuncture and moxibustion promote the decay of tumor cells, acupuncture and moxibustion to delay the growth of tumor cells, etc. The mechanism of acupuncture and moxibustion against tumor mainly includes improving immune function, antagonizing gene mutation of tumor, accelerating apoptosis of tumor cells and delaying the growth of tumor cells by acupuncture and moxibustion.

Key Words Acupuncture; Tumor; Mechanism; Immunologic function; Antagonistic mutation; Apoptosis; Tumor necrosis factor; Cell cycle

中图分类号: R245 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.06.060

肿瘤是严重威胁人类身心健康的一类疾病。目前, 全世界肿瘤的发病率和死亡率不断攀升, 其治疗方法包括手术、放疗、化疗、免疫治疗、生物治疗等, 而目前提倡综合治疗, 即在原有传统治疗方法上运用针灸、中药、心理治疗等其他疗法, 而针灸在防治肿瘤方面具有极大的优势, 作为抗肿瘤辅助治疗手段, 具有作用广泛、安全有效、实用易操作的特点^[1]。但目前对于针灸防治肿瘤的机制研究总结归纳较少, 我们通过对近些年来针灸抗肿瘤的机制研究进行归纳分析, 为针灸抗肿瘤提供更科学的依据, 为针灸抗肿瘤的广泛应用提供坚实基础。

1 针灸调节免疫功能

1.1 针灸对肿瘤免疫抑制的调节作用 人体的免疫系统具有免疫监视、防御和调控作用。恶性肿瘤为逃避免疫系统的作用, 常常产生或分泌一些免疫抑制物质, 以期肿瘤细胞的正常生长和增殖。针灸具有良好的双向调节作用, 可明显改善免疫功能^[2]。裴建^[3]研究表明, 艾灸疗法产生的信号, 可以导致大脑皮质 IL-1、IL-2、IL-6mRNA 的改变, 导致相应的和免疫抑制效应相关的特异蛋白表达, 从而作用在免疫靶细胞所引起的相关细胞因子表达的改变, 尤其是肿瘤免疫相关最重要的调节因子 IL-2 和 IL-2R α 、

基金项目: 吉林省教育厅“十三五”科学技术项目 (JJKH20190464KJ); 长春中医药大学研究生“橘井杯”学术科研创新及创业项目 (ZK2018-01-01)

作者简介: 杨新月 (1993.04—), 女, 硕士研究生, 医师, 研究方向: 中西医结合内科病, E-mail: 2623194335@qq.com

通信作者: 王之虹 (1954.05—), 男, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 腧穴配伍效应, E-mail: wzh6172555@126.com

β 、 γ 各亚基以及 IL-2R 介导的信号转路途径中的表达,进而调整免疫网络,正向调节肿瘤免疫抑制状态。研究表明,针灸调节肿瘤免疫抑制效应可能与下调荷瘤小鼠脾淋巴细胞 Foxp3mRNA、Stat5amRNA、Stat5bmRNA 表达及胸腺 Foxp3mRNA 表达有关^[4]。

1.2 针灸调节细胞免疫 细胞免疫是人体自身免疫机制中的主要免疫反应,T 细胞和 NK 细胞参与免疫过程,巨噬细胞也共同发挥作用^[5],恶性肿瘤患者自身的免疫功能较弱,与 T 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等在免疫过程中发挥主导作用的细胞和其亚群的比例和数量失调有关,而针灸可以减轻或者拮抗药物对免疫细胞的破坏作用,在一定程度上可以调节细胞免疫。

Johnston 等^[6]总结了目前对针灸机制的科学认识,回顾了 NK 细胞与针灸的关系,提出了“针灸免疫增强假说”,NK 细胞激活细胞因子,参与特定的 NK 细胞受体,内源性增强抗癌免疫功能。吴滨等^[7]探讨针刺在调节细胞免疫功能中的作用,观察针刺治疗对 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺)水平的影响和恶性肿瘤患者外周血中 CD8⁺、可溶性白细胞介素-2 受体(sIL-2R)和 β -内啡肽(β -EP)。结果表明, β -EP 通过增加 T 淋巴细胞亚群、降低 sIL-2R 而增强患者的免疫功能,这种作用可能是通过阿片受体介导的。上述结果表明通过这种方式针灸疗法可以提高患者的细胞免疫功能,提高人体的抗癌功能。闫亚南^[8]研究发现直接灸和隔姜灸肝腧穴均可以提高 CD3⁺ 和 CD4⁺T 细胞的水平,使细胞毒性 CD8⁺T 细胞的水平下降,促使 CD4⁺/CD8⁺ 的比值接近正常范围,改善机体的免疫状态。

1.3 针灸对体液免疫的调节作用 机体的抗肿瘤免疫过程中,体液免疫起着重要作用^[5],针灸可以调节肿瘤患者的体液免疫功能,主要是对肿瘤患者体内免疫球蛋白的调节。

通过对肺癌手术患者进行针刺改善免疫功能的研究发现,针药组患者和全麻组患者 IgG、IgA 在术前及术后第 2 次化疗前虽然均在正常值范围之内,但针药组患者在术后第 2 次化疗前 IgG、IgA 均比术前有明显提高^[9]。说明针刺能提高患者的免疫功能。赖敏等^[10]采用 Walker-256 细胞株复制种植性 Wister 大鼠肝癌、胃癌、皮下瘤模型研究针刺治疗肿瘤的效应及作用机制,研究发现电针组肿瘤体积显著低于其模型组($P < 0.01$)。针刺组外周血 IgG、IgM、C3 水平较其模型组显著增高($P < 0.05$, $P <$

0.01),与模型组比较,IgA、C4 水平增高不明显($P > 0.05$)。通过研究可以证明电针“足三里”“合谷”“三阴交”能提高大鼠 Walker-256 肝癌、胃癌、皮下瘤的免疫功能,抑制其肿瘤的生长。

1.4 针灸调节细胞因子 细胞因子是生物体内的一大类内源分子,由内外环境刺激机体时产生,在机体的免疫应答过程中充当效应分子,机体免疫的过程中不仅在免疫系统内部进行信息传递,而且在免疫系统和其他系统之间进行信息传递。针灸通过对肿瘤免疫相关的细胞因子进行调节,增加机体的免疫功能,进而提高机体的抗肿瘤功能。裴文娅^[11]对非小细胞肺癌患者的研究发现,火针四花穴升高非小细胞肺癌患者血清中 IFN- γ 水平,降低 IL-4 水平,从而调节 Th1/Th2 平衡,同时降低 MMP-9/,TIMP-1 水平,调节 MMPs/TIMPs 平衡,从而抑制肿瘤的侵袭转移。白细胞介素-2 是一种重要的免疫调节剂,它对于增强免疫细胞活性,诱导 LAK 细胞,调节 T、B 细胞效应有着重要的作用。卞镛^[12]研究发现,针刺治疗可以改善癌痛患者的淋巴细胞免疫功能低下,可以直接或者间接治疗肿瘤患者的癌性疼痛,针刺可以调节白细胞介素-2 和白细胞介素-2 受体的阳性表达率,同时促进 β -内啡肽的合成与分泌。细胞免疫功能的正向调节可能改善患者癌性疼痛的阵痛起效时间和持续时间,并且改善患者的生命质量。研究发现,针刺膻”、双侧足三里、双侧太冲可通过调节乳腺组织中血管内皮生成因子(VEGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)表达来达到治疗目的^[13]。

2 针灸拮抗肿瘤的基因突变

肿瘤的发生常与相关的基因突变有关^[14],这些相关的突变基因可以引起其编码的蛋白质的结构或数量的改变,相关基因本有的功能丧失。针灸具有抑制肿瘤生长的作用,可通过影响抗肿瘤药物在体内的分布,延长药物作用时间而增加抑瘤作用^[15]。张世敏等^[16]通过对鼠骨髓嗜多染红细胞微核试验,染色体畸变试验表明针刺足三里、艾灸关元穴,具有良好的抗突变作用。

γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)是催化谷胱甘肽和相关分子发挥转肽作用和水解作用的关键酶,参与生物转化、核酸代谢和肿瘤形成^[17-18]。而且血清中 γ -GT 水平是氧化应激的重要生物标志物,与细胞外组织微环境的炎性反应有关^[19]。刁灿阳^[20]通过研究艾灸对 HCC 癌前病变大鼠相关凋亡基因的影响,发现 HCC 癌前病变大鼠通过针灸治疗在中晚期体

质量有较明显的增加作用, γ -GT 和 GST 在血中的活性通过艾灸的作用明显降低; 相关凋亡基因 C-myc 和 N-ras、突变型 p53 和 Bcl-2 的异常表达也明显减少。

3 针灸加快肿瘤细胞的凋亡

3.1 针灸调控肿瘤凋亡相关基因 肿瘤的发生, 是机体细胞增殖和分化的异常, 也是细胞凋亡的异常。异常的调控基因和异常的细胞凋亡过程在一定程度上使得细胞的生态平衡紊乱, 进而促进了肿瘤的发生和发展。癌基因有两类: 一类反转录病毒的基因组中携带的可使宿主细胞癌变的基因, 称为病毒癌基因; 另一类原癌基因, 是存在于动物基因组中的癌基因, 也称为细胞癌基因^[21]。凋亡机制的改变与肿瘤的发生相关, 在细胞的凋亡过程中癌基因和抑癌基因共同发挥作用。Bcl-2 是一种癌基因, 在肺癌细胞中大量表达, 而 p53 作为抑癌基因, 野生型 p53 基因有明显的抑癌作用, 可以明显减缓细胞向恶性的转化, 但是突变的 p53 基因则不具有显著的抑癌作用, 不能减缓细胞的恶性转化。成泽东和陈以国^[22]通过对针刺联合紫杉醇对 Lewis 肺癌小鼠的治疗, 表明针刺、紫杉醇、针刺联合紫杉醇均可降低肺癌组织中 Bcl-2 蛋白表达, 而针刺联合紫杉醇作用最明显, 说明针药联合可协同降低 Bcl-2 蛋白表达。

3.2 针灸调控肿瘤坏死因子 细胞凋亡是正常生物机体的一种基本生物学现象, 在生物体进化、内环境稳定及多系统发育中与细胞增殖、分化和衰老起着互补与平衡的作用。Fas 是一种细胞表面受体, 属于肿瘤坏死家族。李岩等^[24]研究发现针灸后的大鼠“针灸血清”可以促进乳腺癌 MCF-7 细胞的凋亡, 其作用过程可能是针灸膻穴后, 机体进行内在调节, 促进血清中 fas 的表达, 从而加速乳腺癌 MCF7 细胞凋亡, 进而抑制肿瘤细胞的生长。张书卿等^[25]研究发现, 顺铂联合针灸治疗能够明显降低晚期肺癌患者的血清 CSF、TNF- α 与 IL-2 水平, 可提高患者的免疫功能和临床疗效。

4 针灸减缓肿瘤细胞生长

4.1 针灸影响肿瘤细胞的生长周期 细胞的生长周期是细胞生命活动的基本过程, 指的是从细胞的分裂结束开始直到下一次细胞分裂结束为止的整个过程^[23]。细胞周期的 2 个主要事件, 一个是 DNA 合成, 另一个是细胞分裂。李岩等^[24]等通过观察针灸对乳腺癌细胞凋亡及细胞周期的影响, 发现同正常的对照组进行比较, MCF7 细胞的 S 期百分率明显降低, G₂M 期百分率也明显降低, 说明针灸血清能抑

制乳腺癌 MCF7 细胞生长。针灸可以调节这种不正常的细胞周期状态, 加速 G₁ 期细胞向 S 期细胞、G₂ 期细胞向 M 期细胞的转化, 从而提高机体细胞抗损伤能力和修复能力^[26]。

4.2 针灸改变肿瘤细胞的细胞核蛋白 增殖细胞核抗原(PCNA)一种多聚酶辅助蛋白, 存在于细胞核内, 此蛋白的合成和表达都与细胞的增殖密切相关^[27], 此蛋白的表达水平是可以反映细胞增殖的一种重要指标。实验发现大量的棕黄色染色的 PCNA 是蛋白存在于模型细胞核内, 艾灸组 PCNA 的阳性细胞却减少, 表明艾灸作用于肿瘤细胞的机制可能与细胞核内蛋白 PCNA 相关^[28]。

4.3 针灸有助于减少自由基和加强机体的抗氧化功能 自由基指游离存在, 带有不成对电子的分子、原子或离子^[29], 自由基在机体代谢过程中通过氧化还原反应而产生, 机体自由基生成过多, 或者清除下降时, 过多的自由基通过诱发生物膜内不饱和脂肪酸过氧化, 进而导致脂质的过氧化反应, 在机体的酶促反应过程中导致体内生物膜的变性及生物蛋白的变性, 导致肿瘤等多种疾病的发生和发展。施茵^[30]试验表明针灸能提高荷瘤小鼠的红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性, 进而增强集体的抗癌能力。

5 小结

针灸抗肿瘤机制的研究主要是在针灸改善免疫功能, 针灸拮抗肿瘤的基因突变, 针灸加快肿瘤细胞的凋亡, 针灸延缓肿瘤细胞的生长等方面。随着现代分子生物学, 细胞学, 基因组学等学科和现代技术手段的发展, 针灸抗肿瘤的机制研究不断出现新思路。针灸抗肿瘤的机制研究也从免疫调节机制逐步涉及到细胞和基因水平。目前的实验研究依然存在很多不足, 从检索的文献来看, 大部分的机制研究仍然集中在免疫功能的机制研究, 细胞水平, 分子水平, 基因水平虽有涉及, 但是研究较少且不深入, 而且实验依然以针灸对肿瘤的量效研究为主, 很少有对肿瘤内在机制、通路的探讨与研究。在针灸治疗肿瘤的选穴上缺乏规范性, 选穴多以临床经验或提高机体免疫的穴位, 即为提高人体正气的穴位为主, 较少考虑整体脏腑辨证取穴。因此, 在今后的研究中, 应多从信号通路等方面, 利用现代生物学及科学技术, 更深层地探讨针灸对肿瘤的效应机制, 以便更好地为临床治疗提供理论基础和系统而规范的治疗方案。

参考文献

[1] 钱树树, 李冬云, 李潇. 针灸在恶性肿瘤缓和医疗中的应用[J].

- 医学综述,2018,24(24):4928-4931,4937.
- [2]王敏,张志敏,饶智国,等. 针灸在恶性肿瘤防治中的研究进展[J]. 湖北中医药大学学报,2018,20(5):117-119.
- [3]裴建. 针灸调节免疫抑制效应的机制研究[C]. 长沙:第三届全国中医药免疫学术研讨会,2006.
- [4]吴爱花,田岳凤. 针灸对免疫抑制动物干预作用的研究进展[J]. 山西中医学院学报,2017,18(3):75-78,封3页.
- [5]洛永珍,张燕华,周荣兴. 针灸与免疫[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:462-471.
- [6]Johnston MF, Ortiz SE, Vujanovic NL, et al. Acupuncture May Stimulate Anticancer Immunity via Activation of Natural Killer Cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med,2011,2011:481625.
- [7]吴滨,周荣兴,陈名金,等. 针刺治疗对恶性肿瘤患者细胞免疫调节的影响[J]. 针刺研究,1995,20(3):67-71.
- [8]闫亚南. 直接灸“肝俞”对 HCC 癌前病变大鼠 T 淋巴细胞亚群、NK 细胞和 IL-2 的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2016.
- [9]初展. 中医针灸改善非小细胞肺癌治疗研究进展[J]. 医学理论与实践,2019,32(2):190-192.
- [10]赖敏,王淑美,张文亮,等. 电针对 Walker-256 模型大鼠肿瘤生长和免疫功能的影响[J]. 中国针灸,2008,28(8):607-609.
- [11]裴文姬. 基于 Th1/Th2、MMPs/TIMPs 探讨火针四花穴对非小细胞肺癌化疗患者的影响[D]. 广州:广州中医药大学,2016:1-2.
- [12]卞镭. 穴位注射加灸对瘤患者细胞免疫调节的影响[D]. 沈阳:辽宁中医学院,2002.
- [13]靳亚慈. 针药结合对实验性乳腺增生大鼠血管(VEGF、bFGF)生成的影响[D]. 石家庄:河北医科大学,2017.
- [14]贺红娟,陈尔飞,雷蕾. 肿瘤发生与相关基因突变的关联[J]. 基因组学与应用生物学,2015,34(1):208-214.
- [15]田叶红. 针刺联合环磷酰胺对 4T1 乳腺癌小鼠肿瘤生长的影响及作用机制的初步探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2014.
- [16]张世敏,魏会平,杨春玫,等. 针灸抗突变效应的实验研究[J]. 癌变·畸变·突变,2004,16(4):239-241.
- [17]Ikeda Y, Taniguchi N. Gene expression of gamma-glutamyltranspeptidase[J]. Methods Enzymol,2005,401:408-425.
- [18]Zhang JB, Chen Y, Zhang B, et al. Prognostic significance of serum gamma-glutamyl transferase in patients with intermediate hepatocellular carcinoma treated with transcatheter arterial chemoembolization[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol,2011,23(9):787-793.
- [19]孙乐. γ -GT 对肝癌患者结局的预测价值及扶正解毒消积方的作用机制研究[D]. 北京:北京中医药大学,2017.
- [20]刁灿阳. 艾灸对 HCC 癌前病变大鼠相关凋亡基因影响的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学,2004:47-48.
- [21]冯慧婷,肖义军. 细胞癌变的原因概述[J]. 生物学教学,2019,44(3):4-6.
- [22]成泽东,陈以国. 针刺联合紫杉醇对肺癌的抑制作用及对肿瘤细胞凋亡[J]. 针刺研究,2007,32(3):153-157.
- [23]邹向阳,李连宏. 细胞周期调控与肿瘤[J]. 国际遗传学杂志,2006,29(1):70-73.
- [24]李岩,郭刚,李彬,等. “针灸血清”对乳腺癌 MCF-7 细胞凋亡及细胞周期的影响[J]. 中国现代普通外科进展,2006,9(5):272-274.
- [25]张书卿,张博,洪亮,等. 顺铂联合针灸疗法对晚期肺癌患者血清 CSF、TNF- α 与 IL2 水平的影响[J]. 现代生物医学进展,2015,15(14):2689-2691.
- [26]张欢欢. 针灸对荷瘤小鼠化疗后骨髓细胞周期调节的研究[J]. 郑州:河南中医学院,2009.
- [27]Gomyo Y, Osaki M, Kaibara N, et al. Numerical aberration and point mutation of p53 gene in human gastric intestinal metaplasia and well-differentiated adenocarcinoma: analysis by fluorescence in situ hybridization(FISH) and PCR-SSCP[J]. Int J Cancer,1996,66(5):594-599.
- [28]左明焕,孙韬,姜敏,等. 中医外治法治疗肿瘤术后胃瘫综合征 31 例[J]. 世界中医药,2011,6(2):124-125.
- [29]王延超. 针灸对顺铂化疗小鼠肝脏组织中活性氧(ROS)和超氧化物歧化酶(SOD)含量影响的研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2017.
- [30]施茵. 针灸调节 U14 荷瘤小鼠红细胞超氧化物歧化酶的实验研究[J]. 江西中医药,2002,33(1):43-44.

(2018-05-05 收稿 责任编辑:杨觉雄)