

CNIC-00988
SMC-0121

019502564

中国核科技报告

CHINA NUCLEAR SCIENCE
AND TECHNOLOGY REPORT

放疗合并 IL-2 治疗肿瘤及中药的
干扰素诱生效应

**COMBINED TREATMENT OF IL-2 AND ⁶⁰Co
RADIOTHERAPY FOR MALIGNANT TUMORS
AND INDUCTIVE ABILITY OF TRADITIONAL
CHINESE MEDICINE TO IFN**

(In Chinese)



中国核情报中心
原子能出版社

China Nuclear Information Centre
Atomic Energy Press

101 27 能 04



栾美玲，主管护师，苏州医学院科技处副处长。1962年毕业于苏州医专附设护校，1991年毕业于黑龙江卫生管理干部学院。

Luan Meiling; Nurse in chief and deputy director of Department of Science and Technology, Suzhou Medical College. Graduated from Affiliated Nurse School, Suzhou Medical College in 1962 and graduated from Heilongjiang Health Administrative Cadre College in 1991.

CNIC-00988

SMC-0121

放疗合并 IL-2 治疗肿瘤及中药的 干扰素诱生效应

栾美玲 陆苏华 陈红芳

(苏州医学院)

摘 要

运用羧甲基茯苓多糖(CMP)促诱生的小剂量白细胞介素-2(IL-2)合并⁶⁰Co放射综合治疗恶性肿瘤37例:其中鼻咽癌16例,食管癌4例,肺癌2例,非何杰金淋巴瘤6例,以及其它癌症9例。治疗效果:获CR者占51.4%,PR者占46.8%,P者占2.7%,总有效率达97.3%,一年生存率为86.2%。表明放疗合并IL-2的综合方案对治疗恶性肿瘤是有效的,实验观察到五种中药有效成分RGP, RCP, Ps-P, PAS和CMP对人白血细胞的干扰素IFN- α 及IFN- γ 均有明显的促诱生效应。

**COMBINED TREATMENT OF IL-2 AND ⁶⁰Co
RADIOTHERAPY FOR MALIGNANT TUMORS
AND INDUCTIVE ABILITY OF TRADITIONAL
CHINESE MEDICINE TO IFN**

(In Chinese)

Luan Meiling Liu Suhua Chen Hongfany

(SUZHOU MEDICAL COLLEGE)

ABSTRACT

With low dose IL-2 of stimulation with carboxy-methyl-Pachymaran (CMP) and ⁶⁰Co irradiation, 37 patients with various malignant tumors were treated. Among these patients, there were 16 nasopharyngeal cancer, 4 esophageal cancer, 2 lung cancer, 6 non-Hodkin's lymphomas and 9 other cancer. The percentage of complete tumor remission was 51.4%; most partial remission was 46.8% and progression was 2.7%. Overall effectiveness rate was 97.3%, while 1 year survival rate was 86.2%, results indicated a possibility that combined therapy of IL-2 and ⁶⁰Co irradiation may be effective in treatment of malignant tumors. Experimental study showed that RGP, RCP, Ps-P, PAS and CMP can promote inductive ability to IFN- α as well as to IFN- γ .

白细胞介素-2 (IL-2) 是一个有效的免疫功能增强剂, 能调节和提高患者的免疫功能, 对肿瘤具有一定的抑制和治疗作用^[1,2]。但单用, IC-2 治疗肿瘤需要大剂量方可奏效^[3,4], 若 >100 万 U/d 则有严重的副反应^[5]出现。为此设计使用羧甲基茯苓多糖 (CMP) 促诱生的小剂量自然 IL-2 和⁶⁰Co 放疗综合方案, 并分别对五种中药有效成分的干扰素促诱生效应进行了研究。

1 观察方法

1.1 放疗合并 IL-2 治疗恶性肿瘤

临床病例共 37 例, 其中: 男 26 例, 女 11 例, 年龄 11~75 岁。临床分期: I、II 期共 9 例, III、IV 期共 28 例 (占 75.7%)。临床与病理诊断分别为: (1) 鼻咽癌 16 例 (其中鳞癌 12 例、未分化癌 2 例、泡状核细胞癌 2 例); (2) 食管鳞癌 4 例; (3) 肺癌 2 例 (鳞癌和小细胞癌各 1 例); (4) 非何杰金淋巴瘤 6 例 (其中位于鼻腔 3 例、扁桃体 2 例、垂体 1 例); (5) 其他肿瘤 9 例 (乳腺导管癌、桡骨尤文氏瘤, 多发性骨髓瘤, 腮腺鳞癌, 上颌窦鳞癌, 胸壁未分化癌, 胆管粘液性腺癌和睾丸精原细胞瘤各 1 例)。

以⁶⁰Co 外照射, 其放疗技术和剂量与一般肿瘤的常规照射法相同, 照射剂量多数为 60~65 Gy。IL-2 一般在照射前肌注, 少数病例在放疗结束后肌注, 每周 5 次, 每次 4000~4500U, 总用量为 2~16.5 (中位数为 8) 万 U。IL-2 多数是采用 Ficoll 法分离的人外周血淋巴细胞, 以羧甲基茯苓多糖纯品作促诱生剂, 用以 PHA 为主的复合诱导剂诱导而成的制剂。经无菌试验、热原试验、毒性试验、安全试验、HBsAg、HCV、HIV 等检测均为阴性, 效价 >2000U/ml^[1]。

疗效评定按肿瘤治疗效果的国际标准分为: (1) 完全缓解 (CR): 肿瘤完全消失, 临床症状缓解, 持续 1 月以上者; (2) 部分缓解 (PR): 肿瘤缩小 >50%, 临床症状明显改善, 持续 1 月以上者; (3) 无效 (NC) 和进展 (P) 等。治疗中每 1~2 周检查病人一次, 观察肿瘤及临床变化。治疗后定期随访、复查。

1.2 五种中药有效成分的干扰素促诱生效应

1.2.1 干扰素促诱生药物

选用的五种中药有效成分为: 人参多糖 (Radix Ginseng Polysaccharides, RGP); 人参皂甙 (Radix Ginseng Saponins, RGS); 云芝糖肽 (Polysaccharide-Peptide, Ps-P); 刺五加多糖 (Polysaccharides of Acanthopana Senticohas, PAS) 和羧甲基茯苓多糖 (Carboxymethyl Pachymaran, CMP)。

1.2.2 细胞

诱生细胞为四份无菌抗凝人外周血白细胞, 采用淋巴细胞分层液分离淋巴细胞, 培养用 RPMI 1640 加 5% 人脐血清, 及 100U 青、链、卡那霉素。于 37℃ 下旋转培养, 每管 2 ml 细胞悬液, 活细胞浓度为 1×10^7 细胞/ml。对于干扰素效价测定细胞为 Wish 细胞, 按常规法传代培养。

1.2.3 干扰素诱生剂

干扰素诱生剂: IFN- α 诱生剂用新城疫病毒 NDV 7 系, 接种 9~10 日龄鸡胚尿束腔, 在 37℃ 下孵育 72 小时后收获尿液, 测定效价为 $1:2560$, 低温冻存储备用。而 IFN- γ 诱生剂用 PHA, 浓度为 100 $\mu\text{g/ml}$, 由广州医工所提供。

1.2.4 中药有效成分的干扰素促诱生试验

将分离出的4份人血淋巴细胞,按下列组别进行试验,细胞浓度、培养条件和方法同前。

(1) 常规诱生组:在各份诱生细胞中既不加中药有效成分,又不用低浓度干扰素启动,只加干扰素诱生剂进行常规诱生。

(2) 启动诱生组:在各份诱生细胞中先经低浓度干扰素(200 IU/ml)在37℃水浴中启动1小时,但不加中药有效成分,然后再加入干扰素诱生剂以进行启动诱生。

(3) 药物促诱生组:先用100 μg/ml人参多糖(RGP),人参皂甙(RGS),云芝多糖(PS-P),羧甲基茯苓多糖及10 μg/ml的刺五加多糖(PAS)将细胞预处理24 h,并经低浓度干扰素(200 IU/ml)启动后,再加入干扰素诱生剂进行干扰素促诱生试验。

IFN-α的促诱生试验:该试验启动时用IFN-α制剂,诱生剂用NDN-F系,以10%浓度加入诱生细胞中,与上述各组放在同一转鼓上,同时进行旋转培养20 h左右,收获细胞上清液,经6N HCL酸化至pH 2.0,在4℃下存放5 d,然后再用6N NaOH中性化至pH 7.0左右,即为粗制IFN-α,在4℃下存放待测干扰素效价。

IFN-γ的促诱生试验:该试验中启动时用IFN-γ制剂(200 IU/ml),诱生剂用PHA(100 μg/ml),与上述各组放在同一转鼓上,在37℃下旋转培养48 h后收获细胞上清液,在4℃下作短期保存,尽快测定效价。

1.2.5 干扰素效价的测定

将Wish细胞以0.2 ml/孔加入96孔培养板中,并加入不同稀释度的待测样品,于37℃CO₂培养箱内培养24 h后,再加入100T CID₅₀的滤泡性口腔炎病毒(VSV)进行攻击,按细胞病变(CPE)抑制法判定干扰素效价,同时用北京生物制品检定所提供的干扰素标准品进行校正,换算成国际单位(IU/ml),经测定标准品的干扰素效价为5000 U/ml(1:1)。

2 观察结果

2.1 放疗合并IL-2治疗恶性肿瘤效果

患者经小剂量IL-2和放射综合治疗结束后均满半年以上(其中1年以上者29例)。经过3~14个月的随访,失访2例(从失访日起按死亡计)。按直接法统计生存率,半年和1年生存率分别为91.9%(34/37)和86.2%(25/29)。失访2例的时间为3~5个月。死亡1例的存活时间为11个月。

各类肿瘤经放疗合并IL-2的治疗效果见表1所示。从表1数据可观察到获CR者共19例(占51.4%),PR者17例(占46.8%),P者1例(占2.7%),总有效率为97.3%。

表1 小剂量IL-2和放射综合治疗37例恶性肿瘤的疗效

病种	例数	CR	PR	P	有效率	生存率(半年)	生存率(一年)
鼻咽癌	16	12	4		16/16	15/16	12/13
食管癌	4	1	3		4/4	4/4	3/4
肺癌	2		2		2/2	2/2	1/1
非何杰金淋巴瘤	6	3	3		6/6	5/6	3/4
其它肿瘤	9	3	5	1	8/9	8/9	6/7
合计	37	19	17	1	36/37	34/37	25/29
%		51.4	46.8	2.7	97.3	91.9	86.2

本组患者多数为中晚期患者,其中多已获半年以上无瘤生存、参加工作或自理生活。举数例如下:

例1 杨XX,男,66岁。咯血伴上腔静脉压迫综合征,X线示右肺门部肿块,病理为小细胞肺癌。放疗DT 65 Gy,IL-2 4000 U×30支。治疗后一般情况明显好转,肿块大部消失。11月后复查,症状消失,能坚持轻工作。MR复查示肿块全部消失。

例2 张XX,男,52岁。咳嗽气急2月,X线示右上前纵隔影增宽,右肺门部肿块,病理为鳞癌。放疗DT 63 Gy,IL-2 4500 U×17支。治疗后上腔静脉压迫综合征缓解,右肺门旁肿块大部分消失。治疗后10月复查,一般情况良好,能坚持轻工作。X线复查,未见肿瘤复发。

例3 叶XX,男,66岁。鼻塞、头痛伴左颈部肿块1年,CT示左侧鼻咽部肿块侵犯及对侧鼻咽,颅底骨质破坏,病理为低分化鳞癌。放疗鼻咽、颅底DT 65 Gy,颈部Dm 65 Gy,IL-2 4000 U×20支。治疗后鼻咽部肿块和颈淋巴结全部消失。11月后复查,一般情况良好,鼻咽颅底未见肿瘤复发,颈淋巴结未触及。

例4 魏XX,女,64岁。上腹胀伴背痛半年,X线示食管中段癌。病变长11 cm,病理为鳞癌。放疗DT 65 Gy,IL-2 4500 U×20支。治疗后一般情况明显好转,X线示食管扩张度及蠕动恢复,粘膜纹显现。7月后疑肿瘤复发,继用氟脲嘧啶、环磷酰胺巩固治疗,现已存活1年余。

2.2 五种中药有效成分的干扰素促诱生作用

五种中药有效成分人参多糖(RCP),人参皂甙(RGS),云芝糖肽(Ps-P),羧甲基茯苓多糖(CMP),刺五加多糖(PAS)对人血白细胞的干扰素(IFN- α 和IFN- γ)促诱生作用如表2所示。

表2 五种中药有效成分的干扰素促诱生效应

IFN 类型	例 数	干扰素效价 (1×10^3 IU/ml)						
		常规 诱生组	启动 诱生组	中药诱生组				
				PAS	CMP	Ps-P	RGP	RGS
IFN- γ	1	1	2	8	8	4	8	4
	2	1	2	8	8	4	8	4
	3	1	2	8	8	8	8	8
	4	1	2	4	4	4	4	4
	平均	1	2	7	7	5	7	5
IFN- α	1	2	4	16	16	8	16	8
	2	2	4	8	8	8	8	8
	3	2	4	16	16	8	16	16
	4	2	4	16	8	16	8	8
	平均	2	4	14	12	10	12	10

从表2的结果可见:①启动诱生组的干扰素效价比常规诱生组高,说明用低浓度干扰素启动对提高干扰素效价是有益的。②上述五种中药有效成分不仅对IFN- α 促诱生有效,

而且对 IFN- γ 促诱生也有效, 为理想的干扰素促诱生剂。③上述中药有效成分的干扰素促诱生能力如图 1 中所示。其中 PAS, CMP, RGP 的干扰素效价比常规诱生组高 6~7 倍, 比启动诱生组高 3~3.5 倍, Ps-P、RGS 比常规诱生组高 5 倍, 比启动诱生组高 2.5 倍, 对 IFN- α 促诱生能力 PAS>CMP 和 RGP>Ps-P 和 RGS; 对 IFN- γ 的促诱生能力 PAS, CMP, RGP>Ps-P 和 RGS, 多糖类中药有效成分的干扰素促诱生能力略优于糖肽和皂甙。

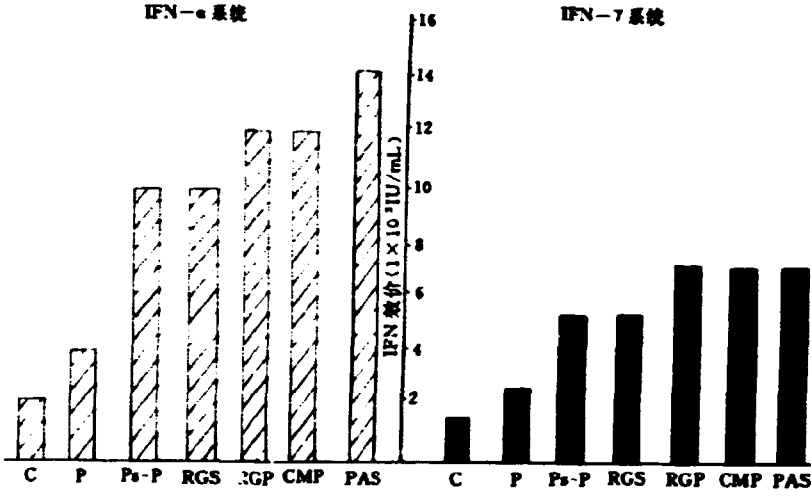


图 1 五种中药有效成分对 IFN- α 和 IFN- γ 的促诱生能力比较

3 讨论

IL-2 的实验研究和临床应用取得了很大的进展, 对各种肿瘤均有一定的抑制和治疗效果。但是, 单用 IL-2 或 IL-2 LAK 或 IL-2/TIL 过继免疫方案治疗肿瘤需要更高剂量 (> 10 万 U/d) 方可奏效 (有效率仅 10%~30%)^[6,7], 若剂量 > 100 万 U/d 则有严重的副反应出现。我们采用羧甲基茯苓多糖促诱生的小剂量自然 IL-2 和放射综合治疗肿瘤, 未见任何副反应, 总有效率达 93.7%, 1 年生存率 86.2%。此疗效远好于单用 IL-2 或 IL-2 与 LAK、TIL、化疗等结合的综合治疗方案^[8]。结果表明, 采用小剂量 IL-2 与放疗的综合治疗方案, 是一种安全有效的治疗手段。

重组的 IL-2 未经糖基化, 基因单一, 缺乏其它因子的协同作用, 故治疗肿瘤需大剂量。而自然的 IL-2 不仅被糖基化, 且细胞因子种类多, 协同作用好, 故只需小剂量就能发挥较好的肿瘤疗效^[1,2]。另外, 茯苓多糖具有减轻辐射损伤和刺激造血细胞等作用^[9]。因此, 采用茯苓多糖促诱生的小剂量 IL-2 与放疗的综合治疗有着可喜的应用前景, 值得进一步探讨和研究。

观察证明人参多糖, 人参皂甙, 云芝糖肽对 IFN- α 和 IFN- γ 均有明显的促诱生效应, 国内外尚未见报道, 羧甲基茯苓多糖, 刺五加多糖不仅对于淋巴细胞有干扰素促诱生作用产生, 而且对人血白细胞也有促诱生 IFN- α 和 IFN- γ 效应。上述补气类中药体内外大量试验证明均具有抗肿瘤和免疫调节作用^[9,10]。本文结果揭示了上述药物这一药理效应可能与它

们可诱导细胞产生高效价的干扰素有关,从而有助于从分子水平上阐明上述药物的抗肿瘤和免疫调节作用的机理。

参考文献

- [1] Rosenberg S A. Cancertherapy with interleukin-2; immunologic manipulations can mediate the regression of cancer in humans. *J. Clinic Oncol.*, 1988, 6 (3): 403
- [2] 储大周, 孙燕. 生物反应调节剂进展. *实用肿瘤杂志*, 1990, 5 (3): 134
- [3] Topalian B S et al. Immunotherapy of patients with advanced cancer using tumor-infiltrating lymphocytes and recombinant interleukin-2; A pilot study. *J. Clinic Oncol.*, 1988, 6 (5): 839
- [4] Mitchell M S et al. Effectiveness and tolerability of low dose cyclophosphamide and low dose intravenous interleukin-2 disseminated melanoma. *J. Clinic Oncol.*, 1988, 6 (3): 409
- [5] Thopson B J et al. Influence of dose and duration of infusion of interleukin-2, on toxicity and immunomodulation. *J. Clinic Oncol.*, 1988, 6 (4): 669
- [6] Rosenberg S A, et al. Observations on the systemic administration of autologous lymphokin-activated killer cells and recombinant interleukin-2 of patients with metastatic cancer. *New Engl. J. Med.*, 1985, 313: 1485
- [7] 朱敏生等. N-IL-2对S160实体瘤抑制作用的实验研究. *江苏医药*, 1989, 15 (10): 526
- [8] 高耀明等. 能辐射对肿瘤放疗病人的抗放射白细胞作用. *苏州医学院学报*, 1992, 12 (2): 108
- [9] 孙燕. *中西医结合杂志*, 1984, 4 (6): 368
- [10] 曹福基. *福建医药杂志*, 1984, (3): 30

(京)新登字 077 号

图书在版编目 (CIP) 数据

**放疗合并 IL-2 治疗肿瘤及中药的干扰素诱生效应—
COMBINED TREATMENT OF IL-2 AND ⁶⁰Co RADIO-
THERAPY FOR MALIGNANT TUMORS AND IN-
DUCTIVE ABILITY OF TRADITIONAL CHINESE
MEDICINE TO IFN/栾美玲等著. —北京:原子能出版社,
1995. 6**

ISBN 7-5022-1346-5

**I. 放… I. 栾… II. ①IL-2-放射疗法②肿瘤-干扰素
-中药 IV. ①R730.55②R965.4**

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (95) 第 02718 号



原子能出版社出版发行

责任编辑:李乾坤

社址:北京市海淀区阜成路 43 号 邮政编码:100037

中国核科技报告编辑部排版

核科学技术情报研究所印刷

☆

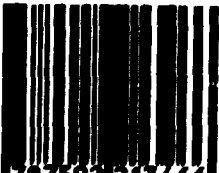
开本 787×1092 1/16·印张 1/2·字数 8 千字

1995 年 6 月北京第一版·1995 年 6 月北京第一次印刷

CHINA NUCLEAR SCIENCE & TECHNOLOGY REPORT

This report is subject to copyright. All rights are reserved. Submission of a report for publication implies the transfer of the exclusive publication right from the author(s) to the publisher. No part of this publication, except abstract, may be reproduced, stored in data banks or transmitted in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording or otherwise, without the prior written permission of the publisher, China Nuclear Information Centre, and/or Atomic Energy Press. Violations fall under the prosecution act of the Copyright Law of China. The China Nuclear Information Centre and Atomic Energy Press do not accept any responsibility for loss or damage arising from the use of information contained in any of its reports or in any communication about its test or investigations.

ISSN 7-5022-1346-5



9 787502 213466 >