

艾灸抗肿瘤作用研究概况

郝智慧 徐兰凤

(南京中医药大学, 江苏南京 210023)

摘要 艾灸具有提高机体免疫力、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖及转移等作用。艾灸对肿瘤的疗效广泛也是其对机体整体调节作用的体现。因肿瘤细胞的增殖及转移的机制比较复杂,且与肿瘤患者的预后有密切关系,故艾灸可能对肿瘤患者的预后有一定的改善作用。但偶有报道沿食管癌患者食管进行艾灸会加速肿瘤细胞的转移,古籍籍中亦有不宜刺入瘤体内的记载。故能否在肿瘤局部艾灸还有待作进一步研究,以期使艾灸能在肿瘤治疗领域得到合理应用。

关键词 艾灸 肿瘤 综述

中图分类号 R245.81

文献标识码 A

文章编号 1672-397X(2014)01-0079-03

恶性肿瘤是一种严重危害人类健康、甚至危及生命的疾病,且发病率日趋上升。据最新数据统计^[1],癌症的发病率为286/10万,死亡率为181/10万,每分钟有6人确诊为癌症患者,平均死亡率为3/5。放、化疗都是肿瘤临床上常用的治疗方法,它们在杀伤肿瘤细胞的同时,对机体的正常组织及免疫功能也有一定的损伤,不但影响疗效,还可能留下复发的隐患。恶性肿瘤晚期常发生转移,从而影响预后。现代研究证明,艾灸具有提高免疫功能、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞的增殖及转移等作用,故近年来艾灸在肿瘤临床治疗的应用中越来越受到重视。现将艾灸在肿瘤临床应用及研究的现状概述如下:

1 艾灸能提高肿瘤患者的免疫力

1.1 艾灸能提高肿瘤放、化疗患者的免疫功能 肿瘤的发生与机体免疫力的下降、紊乱密切相关,而机体清除肿瘤细胞

的免疫方式主要是细胞免疫。大量研究表明,艾灸可明显增强细胞免疫。赵昌林等^[2]采用自身前后对照的方法,对60例结肠癌肝转移患者进行针灸治疗后发现,与细胞免疫密切相关的T细胞亚群CD3、CD4、CD8和NK细胞的数量均较治疗前有明显提高,且具有统计学意义,说明针灸可以提高肿瘤患者机体免疫力。艾灸还具有提高癌症患者淋巴细胞的转化率、显著提高CD4⁺/CD8⁺比值的作用,从而提高癌症患者的免疫功能,增强机体抗御肿瘤的能力^[3]。IL-2是细胞免疫中重要的免疫调节细胞因子,具有维持T细胞长期分化增殖、促进B淋巴细胞和细胞毒性T淋巴细胞CTL的分化和增殖的作用,还具有直接增强NK(自然杀伤)细胞活性或通过诱生淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)和干扰素(IFN),增强NK细胞、LAK细胞和淋巴细胞对肿瘤的杀伤活性的作用^[4]。徐兰凤等^[5]发现,艾灸具有调节宫颈癌放疗患

基金项目:国家重点基础研究发展973计划(2009CB522905);江苏省中医药局科技项目(LB09022)

- [3] Guthridge MA, Stomski FC, Thomas D, et al. Mechanism of activation of the GM-CSF, IL-3, and IL-5 family of receptors. *Stem Cells*, 1998, 16(5):301
- [4] Kimura A, Rieger MA, Simone JM, et al. The transcription factors STAT5A/B regulate GM-CSF-mediated granulopoiesis. *Blood*, 2009, 114(21):4721
- [5] Ballmaier M, Germeshausen M, Krukemeier S, et al. Thrombopoietin is essential for the maintenance of normal hematopoiesis in humans: Development of aplastic anemia in patients with congenital amegakaryocytic thrombocytopenia. *Ann N Y Acad Sci*, 2003, 996:17
- [6] De Graaf CA, Kauppi M, Baldwin T, et al. Regulation of hematopoietic stem cells by their mature progeny. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2010, 107(50):21689
- [7] 吴英理, 孙关林. GM-CSF受体结构和功能的研究进展. *上海免疫*

学杂志, 2002, 22(6):425

- [8] Pillai A, Hartford C, Wang C, et al. Favorable preliminary results using TLI/ATG-based immunomodulatory conditioning for matched unrelated donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in pediatric severe aplastic anemia. *Pediatr Transplant*, 2011, 15(6):628
 - [9] 刘涓, 张弛, 吴爱明, 等. 补肾生血解毒方对再生障碍性贫血小鼠造血干细胞增殖的影响. *北京中医药大学学报*, 2013, 36(8):538
- 第一作者:董玢(1963-),女,大专学历,主管技师,主要从事免疫学基础与临床检测。

通讯作者:柴立民, liminchai@hotmail.com

收稿日期:2013-07-20

编辑:吴宁

者免疫调节因子 IL-6、IL-8、IL-2 的作用,尤其对 IL-2 的作用较为明显^[9]。崔瑾等^[10]研究发现艾灸膈俞后体内 IL-2 显著升高。艾灸还可通过延缓外周血淋巴细胞的凋亡来提高机体免疫力^[7]。

1.2 艾灸能减轻放、化疗对骨髓的损伤 放、化疗常常使机体外周血中的白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板等减少,降低机体免疫力,艾灸可以减轻放、化疗对机体骨髓造血功能的损伤。李雷勇等^[8]对 40 例健康大学生采用药饼灸神阙、关元等保健穴位后,发现红细胞、白细胞较施灸前显著上升,免疫有关蛋白细胞分化抗原 CD58 高表达,且有统计学意义。袁红香等^[9]对 66 例宫颈癌放疗患者的研究发现,与单纯放疗的患者相比,艾灸结合放疗可有效升高宫颈癌放疗患者外周血中血红蛋白的含量。范钰等^[10]观察艾灸、穴位注射对恶性肿瘤患者化疗毒副作用的不同作用时发现,艾灸组和穴位注射组均可提高白细胞总数及免疫球蛋白,在提高白细胞总数方面,穴位注射>艾灸组;在提高免疫球蛋白方面,艾灸组>穴位注射组。研究发现,艾灸能提高宫颈癌放疗患者的白细胞、红细胞、血小板数,减轻放疗的骨髓抑制^[11];与单纯放疗病人相比,放疗患者结合艾灸治疗后其 IgG、IgA、IgM 明显升高,尤以 IgG 升高最明显^[12]。路玫^[13]证实针灸可以通过提高血清中集落刺激因子的含量和活性,促进骨髓造血干祖细胞的分裂增殖,增加白细胞集落生成、骨髓中幼稚粒细胞和成熟粒细胞,从而升高外周血中的白细胞。金玉晶^[14]证实针刺组和艾灸组可以持续上调环磷酸腺苷(CTX)小鼠骨髓组织中参与机体造血调控的细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、血管细胞间黏附分子-1(VCAM-1)蛋白表达水平,从而促进造血细胞与组织细胞之间的黏附和信使交换,增强造血细胞对细胞因子反应的敏感性以及造血干/祖细胞的增殖与分化;且艾灸组上升较针刺组作用明显。

1.3 艾灸能降低肿瘤细胞的免疫抑制活性 肿瘤患者的血清中存在着大量的免疫抑制因子^[5],艾灸可以降低肿瘤细胞的免疫抑制活性。动物实验证明,艾灸血清培养的肿瘤浸润淋巴细胞 TIL 在荷瘤小鼠体内具有更强的抗肿瘤效果^[16]。艾灸大椎组小鼠血清,较荷瘤对照组小鼠血清,对 LAK 细胞活性、NK 细胞活性、刀豆蛋白(ConA)诱导的 T 淋巴细胞增殖的抑制作用明显降低。袁民等^[17]研究发现,艾灸可有效减轻 5-FU 对荷瘤小鼠的免疫抑制作用。赵伟康等^[18]研究发现,艾灸关元穴对神经内分泌和免疫系统功能具有调节作用。艾灸关元穴可以抑制荷瘤小鼠垂体和肾上腺的萎缩,同时刺激垂体和肾上腺长时间持续性的分泌(而非即刻释放) β -内啡肽(END),使血浆中具有免疫调节活性作用的 β -END 水平显著提高,并能维持较长时间^[19]。

艾灸通过提高淋巴细胞 T 细胞数量与免疫调节因子活性增强细胞免疫、减轻化疗所致的骨髓抑制、降低肿瘤细胞免疫抑制活性等来发挥抗肿瘤作用。

2 艾灸能诱导肿瘤细胞凋亡

陈云飞等^[20]研究发现,艾灸血清可以抑制肿瘤细胞由 S 期向 G2M 期的转变,从而诱导肿瘤细胞凋亡,使肿瘤细胞 DNA 断点标记阳性率得到提高。王琳等^[21]研究发现癌基因 bcl-2 可能参与胃癌的早期发生,抑癌基因 Bax 对 bcl-2 的功能有对抗调节作用;突变的 p53 基因通过抑制细胞凋亡而参

与胃癌的发生,p16 基因可能参与细胞增殖的负调节。随着研究的进一步深入,证实艾灸诱导肿瘤细胞凋亡的机制主要集中在可以降低 p53 基因的突变率,并且对其他癌基因、抑癌基因也起着一定的作用。研究发现,对原发性肝细胞肝癌(HCC)大鼠的足三里进行麦粒灸,能明显抑制 HCC 癌前病变大鼠的 p53 的变异,并可以抑制癌基因 C-myc、N-ras 等的表达,对癌前病变可以起到一定的预防作用^[22-24]。研究还发现,温和灸能抑制自然衰老大鼠肝组织肿瘤抑制基因 Rb、P53mRNA 及其蛋白的表达,促进 Bcl-2、蛋白激酶 C(PKC)mRNA 及其蛋白的表达^[25];艾炷灸可以显著提高 CTX 化疗后小鼠的骨髓有核细胞 bcl-2 蛋白的表达水平、下调骨髓有核细胞 Bax 和 p53 基因的蛋白表达水平,且效果优于针刺^[26]。说明艾灸根据机体情况对凋亡与抗凋亡基因的双向调节作用,促进细胞对机体有益的方向发展。从而一方面证实了针灸疗法的双向调节作用,另一方面也证实了艾灸的确可以通过对凋亡相关基因 p53、bcl-2 和 Bax 表达的调节作用来诱导肿瘤细胞的凋亡。

3 艾灸能抑制肿瘤细胞的增殖

3.1 艾灸可以增强 NK、LAK 细胞杀伤活性 自然杀伤细胞(NK)是机体抗肿瘤的第一道防线,其杀伤活性无主要组织相容性复合体(MHC)限制,不依赖抗体,因此称自然杀伤活性,是机体抗肿瘤的重要免疫因素。淋巴因子激活的杀伤细胞(LAK)除具有 NK 细胞的杀瘤效应外,尚能杀伤对 NK 细胞不敏感的肿瘤细胞。杨志新等^[27]对 EL4 淋巴瘤实体瘤小鼠采用小艾炷隔日直接灸“大椎”穴的方法,通过比较对照组和治疗组小鼠瘤重的变化,结果发现实验组抑瘤率 41.08%,明显优于对照组。说明艾灸能有效抑制 EL4 实体瘤细胞的生长;同时也证实艾灸通过提高肿瘤患者的 NK 细胞、LAK 细胞的活性从而增强对乏氧肿瘤细胞的杀伤作用来抑制肿瘤细胞的增殖。

3.2 艾灸可以提高免疫调节因子 IL-6 活性 研究报道,具有多种生物学效应的免疫调节细胞因子 IL-6 具有显著抑制淋巴瘤、白血病及乳腺癌增殖的作用^[28],艾灸可明显提高革兰阴性菌细胞壁上的脂多糖(LPS)介导的 IL-6 活性。因此,艾灸具有抑制某些肿瘤细胞增殖的作用。

4 艾灸能抑制肿瘤转移

4.1 艾灸能降低某些凝集素受体及基因的表达 研究发现,凝集素与基因 C-erbB-2 跟某些肿瘤转移密切相关^[29];艾灸结合免疫调节剂能明显降低小鼠腹水型肝癌(HAC)肿瘤细胞某些凝集素受体和基因 C-erbB-2 的表达,同时可使 HAC 肿瘤细胞与 12 种凝集素中 BSL、con-A、LCA、ReA、wGA 五种凝集素较高的阳性结合率及阳性程度有不同程度的下降。

4.2 艾灸能改善凝血功能 临床统计分析发现,肿瘤的转移跟肿瘤患者的高凝状态也有密切关系,在恶性肿瘤患者中一般都存在抗凝血酶 m(ATIII)降低、纤维蛋白原(Fbg)及 D 二聚体升高等多项凝血指标的异常,这些指标在晚期肿瘤患者中的变化更为明显^[30]。提示肿瘤患者的血液常常存在高凝状态。高凝除了可直接导致凝血酶的产生,还可以使肿瘤细胞包裹在血小板和纤维蛋白的聚合物中,以此来逃避免疫监视,使多种信号传导机制活化从而促进肿瘤新生血管生成和肿瘤转移。因此,高凝状态与肿瘤的分期和预后也密切相关。

贺淑霞等^[31]报道,恶性肿瘤患者血浆 Fbg 水平较良性肿瘤患者高,肿瘤转移的患者较未转移的患者 Fbg 水平高,而且病情越重,转移程度越高,则 Fbg 水平也越高。艾灸可有效改善机体的凝血功能,李勇等^[32]发现艾灸能明显改善髋部骨折的老年患者骨科常规手术治疗后的凝血四项、D-二聚体等凝血指标的异常,且与单纯手术组相比有统计学意义。何学斌等^[33]将 30 只健康大鼠随机分为空白对照组、模型组和针灸组,结果发现针灸组大鼠血液流变学指标均明显低于模型组,组间比较具有显著性差异($P<0.01$)。

4.3 艾灸能抑制肿瘤淋巴道转移 有研究显示,艾灸神阙穴可使腋窝淋巴结癌细胞的侵犯程度较对照组减轻,说明艾灸具有抗癌细胞淋巴道转移的作用^[34]。

5 结语

综上所述,艾灸具有提高肿瘤患者机体免疫力、诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖及转移等抗肿瘤作用。艾灸对肿瘤的疗效广泛也是艾灸对机体整体调节作用的体现。因肿瘤细胞的增殖及转移的机制比较复杂,且与肿瘤患者的预后密切相关,故艾灸可能对肿瘤患者的预后也有一定的改善作用。一般针灸治肿瘤及预防放、化疗的毒副反应或防病保健,多取扶正祛邪的四肢部足三里、三阴交、内关穴;躯干部大椎、气海及背俞穴等,以扶正而达到祛邪之目的,均取得了良好效果。但偶有报道,沿食管癌患者食管进行艾灸会加速肿瘤细胞的转移^[35],古籍籍中就有不宜刺入瘤体内的记载。故能否在肿瘤局部艾灸还有待作进一步研究,以期使艾灸能在肿瘤治疗领域得到合理应用。

6 参考文献

- [1] 赫捷,陈万青.2012 中国肿瘤登记年报.北京:军事医学科学出版社,2012:12
- [2] 赵昌林,彭磷基,张子丽,等.针灸对结肠癌肝转移患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞活性的影响.中国针灸,2010,30(1):10
- [3] 翟道荡,陈汉平,王瑞珍,等.直接灸调节癌症患者细胞免疫功能的观察.针灸临床杂志,1994,10(1):25
- [4] 吴俊梅.针灸调节 IL2-IFN- γ -NKC 免疫网络的研究概况.中国针灸,1996(6):54
- [5] 徐兰凤,喻志冲,詹臻,等.艾灸对宫颈癌放疗患者免疫调节因子的影响.中国针灸,2003,23(1):41
- [6] 崔瑾,申定珠,熊芳丽.针灸腧穴对白细胞共同抗原及免疫功能的影响.四川中医,2006,24(2):100
- [7] 姜桂美.艾灸对肿瘤化疗后外周血淋巴细胞凋亡影响的研究.济南:山东中医药大学,2001
- [8] 李雷勇,田岳凤,王格洪,等.红细胞 CD58 在健康施灸人群中的表达:40 例变化分析.中国组织工程研究与临床康复,2009,13(49):9735
- [9] 袁红香,喻志冲,成慧贞,等.艾灸对宫颈癌放疗患者血红蛋白的影响.上海针灸杂志,2003,22(7):33
- [10] 范钰,杨兆民,万铭,等.不同针灸方法防治恶性肿瘤化疗毒副反应临床比较研究.中国针灸,2001,21(5):259
- [11] 徐兰凤,喻志冲,成慧贞,等.艾灸对宫颈癌放疗患者血象影响的观察.南京中医药大学学报(自然科学版),2002,18(4):238
- [12] 喻志冲,徐兰凤,詹臻,等.艾灸对宫颈癌放疗患者免疫球蛋白的影响.上海针灸杂志,2002,21(6):15
- [13] 路玫.针灸治疗肿瘤患者化疗致白细胞减少症疗效及机理研究.中国针灸,1997(10):583
- [14] 金玉晶.针灸对环磷酰胺化疗小鼠骨髓组织中粘附分子 ICAM-1、VCAM-1 蛋白表达的研究.郑州:河南中医学院,2010
- [15] 裴建,陈汉平,赵粹英,等.艾灸血清对免疫活性细胞功能的影响.上海针灸杂志,1999,18(1):38
- [16] 马晓芃,赵粹英,吴焕淦,等.艾灸血清培养的肿瘤浸润淋巴细胞抑瘤作用的实验研究.中国针灸学会与大韩针灸师协会缔结姊妹学会十周年暨全国针灸新疗法新技术现场演示和疑难病症针灸治疗经验交流会,中国贵阳,2002
- [17] 袁民,傅莉萍,陈雪华,等.艾灸对荷瘤小鼠免疫功能的影响.针刺研究,2002,28(2):115
- [18] 赵伟康,张洪度,金国琴,等.艾灸关元穴对老年大鼠下丘脑-垂体-甲状腺轴和 IL-2 的影响.上海针灸杂志,1996,15(3):28
- [19] 翟道荡,陈汉平,王瑞珍,等.艾灸“关元”对荷瘤小鼠 β -END 的影响.针刺研究,1994,19(1):63
- [20] 陈云飞,赵粹英,陈汉平,等.小鼠艾灸血清诱导肿瘤细胞凋亡的实验研究.针刺研究,2000,25(1):38
- [21] 王琳,曹永成,牛爱军,等.胃癌组织中 bcl-2、Bax、p16 和 p53 蛋白的表达和意义.分子诊断与治疗杂志,2012,4(6):397
- [22] 郭子衣.艾灸促进 HCC 癌前病变大鼠肝细胞 DNA 修复作用研究.成都:成都中医药大学,2006
- [23] 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.成都:成都中医药大学,2004
- [24] 张伟杰,敖有光,刘东霞.艾灸对 HCC 癌前病变大鼠 p53 基因影响的实验研究.黑龙江中医药,2008(3):28
- [25] 谭琳莹,赵天平,国兰琴,等.温和灸对自然衰老模型大鼠肝组织 Rb、P53、Bcl-2、PKC 表达的影响.环球中医药,2011,4(6):406
- [26] 路玫,曹大明,李建伟.针灸对 CTX 化疗小鼠骨髓凋亡相关基因 P53、bcl-2、bax 蛋白表达的影响.世界针灸学会联合会成立 20 周年暨世界针灸学术大会论文摘要汇编,114
- [27] 杨志新,张晓峰,赵英侠,等.艾灸增强小鼠细胞免疫功能抗肿瘤作用的研究.中医学刊,2002,20(1):94
- [28] 路秀英,王占长.IL-1、IL-6 与肿瘤的关系.国外医学(生理、病理科学与临床分册),1995,15(3):159
- [29] 赵加增,陈汉平,赵粹英,等.艾灸及其结合免疫调节剂对肿瘤细胞生物学特性影响的实验研究.针刺研究,1995,20(4):43
- [30] 郝舒靓.634 例恶性肿瘤患者凝血指标的临床分析.济南:山东大学,2012
- [31] 贺淑霞,雷晓丽.血浆纤维蛋白原水平与恶性肿瘤的生长转移关系.宁夏医学院学报,2007,29(5):508
- [32] 李勇,李振宇,唐上德,等.穴位艾灸对老年髋部骨折术后凝血指标的影响.西部中医药,2012,25(11):97
- [33] 何学斌,吴耀,罗济民,等.针灸对气虚大鼠红细胞免疫功能影响的实验研究.针刺研究,2003,28(3):189
- [34] 叶向荣,张素芬,张丹,等.艾灸神阙穴抗癌的实验研究.山东中医药大学学报,2000,24(3):229
- [35] 拉毛加.食道肿瘤的藏医艾灸治疗法.中国民族医药杂志,2003,9(2):20

第一作者:郝智慧(1987-),女,硕士研究生,主要从事针灸临床研究。

通讯作者:徐兰凤, xlfj53@126.com

收稿日期:2013-10-23

编辑:傅如海