

组胺与肿瘤关系研究近况和展望

刘 贵 堂

(河南新乡医学院生化教研室)

提 要

本文综述组胺与肿瘤关系的研究近况。阐明了组胺与肿瘤具有十分密切的关系。提出免疫效应和胞内效应可能是组胺在肿瘤发病中的两种作用机制。最后展望了组胺与肿瘤关系的研究趋势。

传统认为,组胺在体内主要由肥大细胞和嗜硷性粒细胞产生和释放,主要参与炎症、过敏反应及胃酸分泌等过程。然而经过近十几年的研究发现,机体许多组织细胞都能合成组胺且与细胞增殖有关。如在胚胎发育、创伤愈合、再生肝脏及某些实验性肿瘤等增生旺盛的组织中,组胺含量均高于正常值^[1]。其中组胺与肿瘤的关系尤为引人注目,是近年来肿瘤研究中的重要内容之一。本文就这方面的研究近况综述如下。

一、组胺与肿瘤的关系

1. HDC 活性变化与肿瘤

体内的组胺是组氨酸脱羧酶(histidine decarboxylase, HDC)催化组氨酸脱羧而成。七十年代初 Ishikawa 等就发现带瘤大鼠具有 HDC 活性诱导现象。于正常小鼠皮肤施用肿瘤促进剂如 12-氧-十四碳酰佛波醇-13-乙酸酯(12-O-tetradecanoyl phorbol-13-acetate, TPA)后,其表皮细胞 HDC 活性显著提高,即使遗传性肥大细胞缺陷的小鼠也是如此^[3]。Batholeyns^[4]等的动物实验表明,以 Morris 肝癌细胞(hepatoma tissue culture cell, HTC)、Lewis 肺癌(Lewis Lung carcinoma, LL)细胞和 EMT6 肉瘤细胞分别诱发大鼠、小鼠肿瘤一周后,瘤组织的 HDC 活性开始上升,九天左右

右达高峰,继之下降,而诱发正常肌肉组织的 HDC 活性无变化;如肿瘤发生转移, HDC 活性可再度升高。Burtin^[5]等人的实验还证实,除瘤组织外,带瘤动物的皮肤、骨骼肌、胸腺、脾、肾等肿瘤的远隔部位也发生 HDC 诱导,提示带瘤动物血中可能含有某种能诱导瘤外器官组织 HDC 活性的激素因子,因此带瘤动物 HDC 活性诱导似乎具有普遍性。

据此不难推测,如果 HDC 的活性受到抑制,肿瘤的生长是会受到影响的。实验表明, HDC 抑制剂如 α -甲基组氨酸、4-3-羟苄氧胺、地衣缩酚酸及近年人工合成的高度特异抑制剂——单氟甲基组氨酸(monofluoromethylhistidine, MFMH)等抑制了 TPA 等致癌物引起的皮肤 HDC 活性及肿瘤诱发后 HDC 活性的增加,减少了亮氨酸渗入瘤组织,促瘤作用受到抑制^[6]。Batholeyns^[4]等给带瘤大鼠和小鼠连续灌注 MFMH 后,发现瘤组织 HDC 活性明显下降,肿瘤生长受到抑制。

这些实验均说明, HDC 活性的增强或减弱与肿瘤的发生发展是有关的。

2. 瘤组织内及体液中组胺含量的变化与肿瘤的关系

随着 HDC 活性的变化、瘤组织内及体液中组胺的含量也发生有意义的变化。动物实验表明,患癌大鼠和小鼠瘤组织中组胺含量显著

高于正常组织^[5,7],带瘤动物的血液、皮肤、骨骼肌、肾、胃等其它组织中组胺含量也有所增加^[5,7]。但是,瘤组织内组胺的含量与 HDC 活性变化并不完全一致,如 Bartholeyns 等发现,早期瘤组织 HDC 活性与组胺含量先平行升高,然后平行下降。到了晚期,组胺含量二次升高, HDC 活性则不再变化^[3,4]。据报道,这可能与肿瘤组织中组胺酶(histaminase)即二胺氧化酶(diamine oxidase)的活性较高有关^[8],或与细胞内生成的组胺迅速向胞外释放有关。一般而言,在大多数动物肿瘤指数生长期, HDC 活性与组胺含量是平行升高的。使用 MFMH 等抑制 HDC 活性后,组织中组胺含量也明显下降^[4]。

不少学者还研究了恶性肿瘤患者的组织或血液中组胺含量的变化情况^[9,10]。我国的薛林福曾报道 31 例实体肺癌切除标本的组胺含量明显低于正常肺泡组织。法国的 Burtin^[9]等测定了 163 例实体恶性肿瘤患者的血液组胺水平发现,凡病情较重如原发癌尚未切除或已转移或二者兼有者,血组胺水平显著降低;若血组胺水平进行性下降,提示癌症恶化或出现转移;切除原发癌后,血组胺水平可基本恢复正常;对原发癌或转移癌能很好耐受者,血组胺水平比较稳定。动物实验也显示,瘤内注射抗癌剂如微小棒状杆菌(*corynebacterium parvum*, cp)使肿瘤消退后,原瘤组织中组胺含量可恢复到正常水平^[5],提示组胺含量可随肿瘤消长而变化。

有趣的是,在瘤组织内的 HDC 活性及组胺含量升高的同时,鸟氨酸脱羧酶(ornithine decarboxylase, ODC)的活性也常平行升高^[3,4]。ODC 催化鸟氨酸脱羧生成腐胺、精胺和精胺等多胺,并已证实 ODC 活性的诱导在致癌过程的第二阶段及细胞的快速增殖中起关键作用^[11]。

3. 组胺与肿瘤密切相关

上述研究结果足以证明,组胺与肿瘤的发生发展具有十分密切的关系,多胺和组胺的高速合成为肿瘤生长和细胞的快速增殖所必需^[5,12]。然而不同肿瘤或肿瘤生长的不同时期,组胺的含量变化可能不一致^[3,4,9]。最近, Burtin^[13]等又报道组织中组胺水平与小鼠移植肿

瘤的发病率和转移率呈负相关关系,也说明了这一点。

但是,肿瘤及其周围组织常有肥大细胞浸润,因此一般所测瘤组织中的组胺含量实际是癌细胞与肥大细胞合成组胺的总和。那么参与致病的究竟是哪部分组胺呢?为了解释这个问题, Bartholeyns^[4]等于瘤组织附近用多点注射一种组胺释放剂——48/80 的方法,试图通过耗竭局部组胺而获得与 MFMH 等 HDC 抑制剂类似的抗肿瘤作用。然而事与愿违,肿瘤生长并未因此受到抑制。已知肥大细胞、嗜硷性粒细胞中组胺代谢转换率较增生旺盛的组织为低。考虑到 MFMH 等抑制组胺合成而产生的抗肿瘤作用,有力地说明了肿瘤或其附近肥大细胞中贮存的组胺与肿瘤发病无关,而瘤组织的新生组胺可能是瘤细胞高度增生的关键因素^[4]。

二、组胺在肿瘤发病中的作用机制

扼要地说,这个问题目前尚不清楚。但综合文献资料作者认为,免疫效应和胞内效应可能是组胺作用的主要方面。

1. 组胺的免疫效应

七十年代以来,许多学者发现组胺通过与淋巴细胞相互作用对机体免疫系统具有多种调节机能。已证实,组胺抑制促分裂素诱导的淋巴细胞增生反应^[14];抑制淋巴因子产生^[15]、及细胞毒性 T 细胞的活性^[16];抑制抗体合成和天然杀伤细胞的活性^[17];抑制迟发型变态反应^[18];抑制淋巴细胞产生 γ -干扰素和白细胞介素-2^[19]。最近体外实验又证实,组胺也可抑制辅助性 T 细胞的产生及其功能^[20]。两种组胺受体在 T 淋巴细胞亚群中分布上的不同是上述作用的主要结构基础。大量证据表明,动物及人体中的抑制性 T 细胞膜上有组胺 H₂ 受体^[21,22],而效应 T 细胞或反抑制性 T 细胞膜上有组胺 H₁ 受体^[23]。Rocklin^[24]等发现,通过 H₂ 受体组胺可激活抑制性 T 细胞,其过程是先使细胞内 cAMP 浓度增加,继之该细胞释放一种抑制性淋巴因子即组胺诱导的抑制因子(histamine-induced

suppressor factor, HSF)。HSF 促进其靶细胞——单核细胞合成前列腺素 E(prostaglandin E, PGE) 和凝血噁烷 B_2 , PGE 能抑制白细胞介素-2 的合成,进而抑制淋巴细胞增生和淋巴因子产生,削弱细胞介导的细胞毒性作用,呈现免疫抑制。利用不同的组胺受体的激动剂或阻断剂是很多学者常用的研究手段。如 H_2 受体激动剂 dimaprit 具有类似组胺的免疫抑制作用^[29], 而甲氧咪呱 (cimetidine)、雷尼替丁 (ranitidine) 等 H_2 受体阻断剂可抑制抑制性 T 细胞的功能,增强免疫能力^[26,27]。相反,通过 H_1 受体组胺可增强效应 T 细胞或反抑制性 T 细胞的功能,如 H_1 受体激动剂 2-吡啶乙胺 (2-pyridylethylamine) 对免疫系统有激活作用^[29], 而美吡拉敏 (mepyramine, 一种 H_1 受体阻断剂) 非但不能防止组胺诱导的抑制作用,反而会增强其作用^[4]。事实说明,组胺通过两种不同受体可产生双重但相反的免疫调节作用。

由于组胺在肿瘤患者体内有量的变化,因而组胺对肿瘤患者的免疫机能有无影响,组胺在肿瘤发病中是否有作用及其作用机制是什么,已成为人们竞相探讨的课题。1981 年 Osband^[28] 等首先报道口服 cimetidine 成功地使 Lewis 肺癌小鼠生存期延长,肿瘤转移率降低。嗣后很多文献报道 H_2 受体阻断剂具有增强免疫反应、抑制肿瘤生长的作用^[4,22,29],而用特异的 H_1 受体阻断剂如右氯苯那敏 dexchloropheniramine 却有利于肿瘤生长并能消除 H_2 受体阻断剂的抗肿瘤作用^[4]。Burtin^[22] 等给患癌小鼠单独注射外源组胺后发现肿瘤生长受到抑制,存活期延长;如加用甲硫咪胺 (metiamide) 选择性阻断 H_2 受体,组胺的抗肿瘤作用明显增强,说明单用组胺时的抗肿瘤作用是 H_1 受体激活之故。 H_1 受体激动剂也能产生类似的抗肿瘤作用^[4,22]。最近,Emami^[30] 等报道短期使用组胺或 H_2 受体阻断剂后,人胃癌细胞系 HGT-1 中组胺 H_2 受体活性选择性消失。

总之,这些实验均提示组胺在宿主抗肿瘤免疫机制中具有一定的作用,肿瘤释放的新生组胺通过不同受体既可激活抑制性 T 细胞又可

激活效应 T 细胞或反抑制性 T 细胞,进而产生免疫抑制或免疫增强作用。很可能正常人外周血中反抑制性 T 细胞与抑制性 T 细胞之比也即 H_1 与 H_2 受体之比处于相对平衡,从而维持了正常的免疫功能;而当组胺发生含量与功能上的变化或两类细胞比例下降时,宿主的免疫机能减弱,从而促进了肿瘤的发生与发展。

然而,迄今为止,组胺的免疫效应及其与肿瘤的关系研究大多仍限于动物或体外实验。另外,由于实验条件的不同,有些报道结果彼此有些差异甚或矛盾^[4]。也有作者^[26] 利用 H_2 受体阻断剂治疗移植肿瘤,但没有观察到其抑制肿瘤生长、增强抗癌反应的作用,其原因可能与所用肿瘤模型有关。因此,Grissold 曾建议,为客观地评价 H_2 受体阻断剂有增强抗癌的免疫作用,应合理选用以抑制机理为主干扰宿主抗癌免疫诱导的肿瘤模型。还有些事实尚不能完全用免疫效应来解释,如 MFMH 对培养中的 HTC 细胞具有细胞稳定作用而 cimetidine 没有,因为 HTC 细胞上缺乏 H_2 受体^[4];体内 MFMH 的抗肿瘤作用较 cimetidine 在阻断剂量下得到的强得多。提示新生组胺除具有可能的免疫效应外,似乎还有其它途径可言。如组胺作用于靶细胞内某些结构使其产生胞内效应,促进瘤细胞的快速增殖可能是另一种机制。

2. 组胺的胞内效应

已知活细胞产生的多胺通过稳定核酸的正常结构,形成核酸-蛋白-多肽复合物,调控氨基酸 RNA 和蛋白质生物合成等方式调控细胞的增殖。新生组胺很可能是在细胞内一定条件下具有与多肽类似的作用,这与肿瘤快速增殖依赖于细胞内多胺和组胺的高速合成的现象是一致的。也许有些肿瘤产生多胺,有些肿瘤合成组胺,也有些肿瘤同时产生多胺和组胺,进而促进了组织细胞的快速增殖^[4]。但这方面的证据目前还很不充分。

三、问题与展望

综上所述可以认为,组胺与肿瘤具有十分密切的关系,肿瘤细胞合成组胺并向胞外释放。

但组胺在肿瘤发病中的作用及其机制尚不十分明了。从组胺的免疫效应可看出,组胺与淋巴细胞之间的相互作用可能是宿主抗瘤机制中的一个重要环节,有待更深入地研究证实。组胺胞内效应的研究也颇具吸引力,搞清这一问题,对阐明组胺在肿瘤等增生性疾患中的作用及其机制具有潜在的意义,可能是今后的主攻课题之一。基于 MFMH、甲氰咪呱等的抗瘤作用,调控组胺的生物合成及免疫调节机能可能会成为临床化学防治中的有效措施之一,HDC 的特异抑制剂, H_2 受体阻断剂等单独或与其它细胞毒性药物联合应用,有望成为一种治疗肿瘤的全新方法。

本文承蒙我室马心合副教授审校,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] Kahlson, G. & Rosengreen, E.: *Biogenesis and physiology of histamine*, Edward Arnold, London, 1971, 252.
- [2] Ishikawa, E. et al.: *Biochemistry*, 1970, 68, 347.
- [3] Watanabe, T. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1981, 100, 427.
- [4] Bartholeyns, J. et al.: *Cancer Res.*, 1984, 44, 639.
- [5] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1981, 43, 684.
- [6] Umezawa, K. et al.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1983, 110, 733.

- [7] Scheiman, P. et al.: *Agents Actions*, 1979, 9, 95.
- [8] Feldman, J. M.: *Cancer*, 1985, 56(12), 2855.
- [9] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1983, 47, 367.
- [10] Välimäki, M.: *Acta Med. Scand.*, 1985, 217(1), 89.
- [11] Prakash, N.J. et al.: *Life Sci.*, 1980, 26, 181.
- [12] Rosengreen, E. et al.: *Med. Biol.*, 1981, 59, 320.
- [13] Burtin, C. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, 1985, 74(3), 671.
- [14] Bonnet, M. et al.: *Cell Immunol.*, 1984, 83(2), 280.
- [15] Rocklin, R.E. et al.: *J. Clin. Invest.*, 1976, 57, 1051.
- [16] Schwartz, A. et al.: *Immunopharmacology*, 1980, 2, 179.
- [17] Nair, P.N. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 81(1), 45.
- [18] Avella, J. et al.: *Lancet*, 1978, 1, 624.
- [19] Carlson, R. et al.: *Cell Immunol.*, 1985, 96, 104.
- [20] Garavoy, M.R. et al.: *J. Immunol.*, 1983, 130, 357.
- [21] Osband, M. et al.: *Clin. Res.*, 1980, 28, 356a.
- [22] Burtin, C. et al.: *Br. J. Cancer*, 1982, 45, 54.
- [23] Siegel, J. N. et al.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1982, 79, 5052.
- [24] Rocklin, R.E. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 77, 92.
- [25] Rocklin, R.E. et al.: *Cell Immunol.*, 1983, 76, 243.
- [26] Griswold, D.E. et al.: *J. Immunol.*, 1984, 132(6), 3054.
- [27] Zaiwang, J. et al.: *Clin. Immunol. Immunopathol.*, 1986, 38, 50.
- [28] Osband, M.E. et al.: *Lancet*, 1981, 1, 636.
- [29] Gorezynski, R.M. et al.: *J. Immunol.*, 1985, 134(6), 4261.
- [30] Emami, S. et al.: *Agents Actions*, 1985, 16(3, 4), 195.

[本文于 1987 年 4 月 18 日收到]

(上接第176页)

但仍不是真正的 Dolastatin 3。

参 考 文 献

- [1] Carter, D. C. et al.: *J. Org. Chem.*, 1984, 49, 236.
- [2] Moore, R. E.: *Pure and Appl. Chem.* 1982, 54, 1919.
- [3] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *Science (Washington D. C.)* 1981, 212, 933.
- [4] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1981, 103, 1857.
- [5] Rinehart, Jr, K. L. et al.: *Pure Appl. Chem.*, 1981, 53, 795.
- [6] Ireland, C. M. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1980, 102, 5688.
- [7] Ireland, C. M. et al.: *J. Org. Chem.*, 1982, 47, 1807.
- [8] Wasyluk, J. M. et al.: *J. Org. Chem.*, 1983, 48, 4445.
- [9] Hamamoto, Y. et al.: *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 1983, 323.

- [10] Pettit, G. R. et al.: *J. Nat. Prod.*, 1981, 44, 482.
- [11] Pettit, G. R. et al.: *J. Amer. Chem. Soc.*, 1982, 104, 905.
- [12] Schmidt, U. et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1984, 23, 725.
- [13] Schmidt, U. et al.: *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 1985, 24, 569.
- [14] Schmidt, U. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 4367.
- [15] Schmidt, U. et al.: *T. Lett.*, 1986, 27, 163.
- [16] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1984, 25, 5303.
- [17] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 3223.
- [18] Hamada, Y. et al.: *T. Lett.*, 1985, 26, 5155, 6501.
- [19] Kato, S. et al.: *T. Lett.*, 1986, 27, 2653.
- [20] Pettit, G. R. et al.: *J. Org. Chem.*, 1986, 51, 4580.

[本文于 1987 年 5 月 16 日收到]