

抑 素

童 坦 君

(北 京 医 学 院)

正常成年动物的组织中,细胞的繁殖、分化和老化过程,常呈一定的平衡状态,所以正常成人器官的大小,多无显著改变。然而在组织癌变或创伤时,组织增殖大为加快。此种增殖及其分化与老化过程,特别是其中的调节机理,与肿瘤等多种疾病的发病和治疗密切相关,作为细胞生物学的一个中心论题,在医学上一向受到广泛的重视。

晚近十多年来,在研究上述过程,特别是研究创伤愈合、器官再生、细胞分裂的昼夜节律、组织发生和致癌过程的机理时,许多实验都证明,高等动物体内存在着组织特异的细胞增殖的抑制物。

1960年 W. S. Bullough 与 E. B. Laurence 发现表皮细胞正常生成某些可弥散物质,此特异物质可抑制表皮细胞的分裂,故随后称之为“抑素 (chalone)*”,并于 1964 年首次从正常表皮提取出此种称为“抑素”的物质。该提取物为水溶性,不耐热与不可透析的因子,在体内外皆可抑制表皮细胞的有丝分裂。自此,在皮下组织、纤维母细胞、黑色素细胞、汗腺、乳腺、皮脂腺、肝脏、肾脏、肺泡上皮、粒细胞、淋巴细胞和红细胞中,都发现存在着它们各自组织特异的抑制物,即各自的抑素。到目前为止,已有 15 种以上不同抑素体系见诸文献^[1-6]。

现在认为抑素是一类具有组织特异性,但并无种属特异性的细胞分裂调节物。此种调节物属于蛋白质类或肽类,它由某一组织产生,又作用于此种组织本身,可逆地抑制细胞分裂。抑素的积聚可使细胞增殖停滞,而抑素的减少则细胞再行增殖。癌细胞内抑素浓度低于正常,细胞分裂不能受到有效抑制,这是癌组织增殖过速的原因之一^[4,5]。由于抑素可抑制细胞分

裂,因而具有抗癌作用^[4,5,7],给以相应抑素可使某些实验性肿瘤彻底治愈^[8,9]。近来个别抑素制品已试用于临床^[10],取得初步成果。

除可能应用于肿瘤治疗外,抑素还具有多种临床应用的潜力。例如淋巴细胞抑素作为不损及骨髓的免疫抑制剂,对器官移植等具有明显的应用价值,所以目前不仅生物学与生物化学研究人员对抑素的研究日益重视,临床研究人员与药物工作者对抑素研究亦颇具兴趣^[10-12]。

抑素的化学本质与理化性质^[4,5]

抑素极易为蛋白水解酶所破坏,其化学本质为蛋白质或多肽。

抑素的分子量很大(表 1),按分子量的大小可分为两类。表皮抑素的分子量以万计,而肝抑素分子量可能不到二千^[4,5],粒细胞抑素则为含有 20—30 个氨基酸残基的亲水多肽。已

表 1 某些抑素的分子量范围^[4,5]

抑 素 名 称	分子量范围(道尔顿)
乳腺细胞抑素 ^[13]	2,000—3,000
肝抑素	<2,000
黑色素细胞抑素	2,000(G ₁)
红细胞抑素	2,000—5,000
粒细胞抑素	2,850(G ₁)
淋巴细胞抑素 ^[14]	1,000—10,000(G ₁)
纤维母细胞抑素 ^[14]	1,000—10,000(G ₁)
表皮抑素	{ 100,000(G ₁) 30,000—40,000(G ₂)
JB ₁ 腹水癌抑素 ^[15]	{ 10,000—50,000(G ₁) 1,000—10,000(G ₂)
结肠粘膜抑素 ^[16]	30,000—50,000(G ₁)

* 括号中所注者为抑素对细胞增殖周期的作用时相。

* 希腊语,原为一航海术语,意为落帆或减速。1916年由 E. A. Schäfer 首先用于称呼“抑制性的化学信使”。

知分子量较大的蛋白类抑素多是不耐热的糖蛋白;而小分子的肽类抑素多是热稳定的,但在未提纯前,有时可因其共存的蛋白质遇热变性,而随同沉淀丧失^[4]。

由表 1 可见,一种细胞系(如表皮)也可以同时存在两种抑素,此两种抑素可分别作用于细胞增殖周期的不同时期。

目前用于提取与测定各种抑素的常用方法^[47],并不困难。但将抑素完全提纯,以及建立一种严格而准确的测定方法,仍是影响当前抑素研究的两大难题。

在抑素提纯方面,过去认为淋巴细胞抑素与纤维母细胞抑素皆为分子量 30,000—50,000 道尔顿的糖蛋白,然而据最近报道^[44],此两种抑素常与组织提取物中的 RNA 紧密结合,从而影响其纯化过程。经过进一步分离,发现此两种抑素皆为分子量 5,000 左右的糖肽,带有多数正电荷,并含有甘露糖等。

抑素的生物学特征

能抑制细胞分裂的物质很多,对于细胞具有毒性作用的物质(如细胞毒素,某些抗癌药),

普遍地对细胞分裂有抑制作用。然而抑素作为一类细胞分裂的抑制因子,与细胞毒性物质有所不同,它有数种明显的生物学特征。现分别介绍如下:

一、抑素是细胞内源产生的: 各种抑素系由其各自的细胞所产生,例如粒细胞抑素由粒细胞产生,而表皮抑素由表皮细胞产生。

二、抑素对细胞无毒性作用,它对细胞分裂的抑制是可逆的: 实验结果表明,抑素抑制细胞分裂的同时,对细胞无可见的毒性作用。例如,DNA 合成是细胞分裂的前奏,抑制了 DNA 合成,细胞即停止分裂,粒细胞抑素对粒细胞的 DNA 合成抑制率可达 66%,而此时对粒细胞仍无可见的毒性影响。据报道,其它抑素对细胞亦无可见的毒害作用,而且抑素对细胞分裂的抑制是可逆的^[4],除去抑素,细胞正常的增生即可恢复^[4]。

三、抑素具有严格的组织特异性或细胞系特异性: 抑素的组织特异性是其最重要的生物学特征之一。有人观察多种组织提取液对表皮有丝分裂活性的影响,发现仅有表皮的提取液对表皮的细胞分裂有抑制作用(表 2)^[47]。

表 2 各种组织提取液对小鼠耳壳表皮有丝分裂活性的影响*

	对 照	组 织 提 取 液				
		表 皮	肝	肾	肺	脑
有丝分裂活性	5.9±0.29	3.7±0.37	5.4±0.38	5.9±0.38	5.8±0.55	6.3±0.51
有无抑制		+	-	-	-	-

* 有丝分裂测定方法:取厚 7 微米,长 1 厘米的小鼠耳壳表皮(干重为 1.4 毫克)置培养液中,通以氧气,38℃,保温 4 小时后,加入去乙酰甲基秋水仙素(Colcemid),以终止细胞分裂。将此表皮染色固定,计算有丝分裂象。表中为 10 次测定的平均值。

实验还表明,粒细胞、红细胞抑素、纤维母细胞抑素与淋巴细胞抑素等都具有严格的细胞系特异性^[4,5]。例如,体内外实验都表明,粒细胞抑素主要抑制幼稚粒细胞,对其他细胞如增殖的免疫母细胞和巨噬细胞不产生任何抑制。用粒细胞抑素治疗大鼠的一种实验性白血病(绿色白血病),发现其仅对白血病粒细胞的细胞分裂有强制的抑制作用,而对非粒细胞系统的细胞株无可见影响^[4,17,18]。

抑素只抑制特定细胞的分裂,而不抑制它

种细胞的这一特点,为其用于临床治疗提供了良好的前景。

四、抑素的作用无种属特异性: 体内外实验都表明,自哺乳类(人、猪、蝙蝠、小鼠)到鱼类(鳕鱼)的表皮提取物(含有表皮抑素),都能抑制小鼠表皮的有丝分裂^[4,17]。实验还证明粒细胞、红细胞与淋巴细胞抑素等的作用也都没有种属特异性^[4,5]。所以各种抑素的制备,其材料来源甚为广泛。

除上述特性外,据认为抑素还有促进细胞

分化的作用。

抑素对细胞增殖的抑制作用

一、抑素抑制细胞增殖的作用机理^[4,17]

动物的表皮不断增殖，然而至一定厚度即不再增厚；大鼠施行部分肝切除术后，肝脏再生，然而恢复至正常大小，即不再继续生长。这表明有丝分裂活性，可能是通过负反馈而得以控制的，即组织的体积愈大，抑素的浓度愈高，有丝分裂活性愈低。但是抑素究竟通过何种途径对细胞增殖起上述抑制作用，目前的说法还很不一致。

有人认为除平时不起作用的基因（无活性基因）外，在细胞中活动着的基因可分成三大类（图 1），它们的功能决定着细胞的活动形式。这三大类是：表现细胞生命所必需的各种基本代谢过程的生命必需基因；表现组织特异功能的组织分化基因；以及表现有丝分裂的细胞分裂基因。为细胞生命活动所必需的酶类是否生成，是由生命必需基因所决定。这类基因通常在细胞内经常保持一定活性，而其活性可能与抑素作用无关。抑素的作用主要是使细胞分裂基因活性降低，并使组织分化基因活性增强。所以抑素浓度增高时，细胞分裂即被抑制，而抑素浓度降低时，细胞分裂活性即行增高。

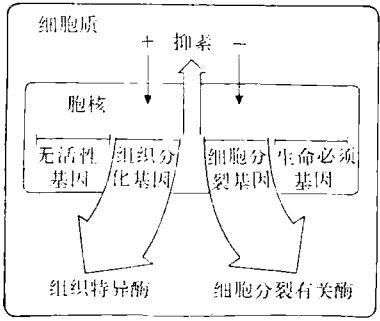


图 1 抑素对增殖与分化的调节机理

近来 G. S. Nakai (1976)发现从 Ehrlich 腹水癌 (EAT) 中提取的抑素对 EAT 细胞的 α DNA 聚合酶与 β DNA 聚合酶都有抑制作用，因而认为抑素可能系通过抑制 DNA 聚合酶而抑制有丝分裂。但是实验证明，此种 EAT 抑素

亦可抑制小鼠肾和脾的 DNA 聚合酶，由此假设其组织特异性系取决于质膜的特异受体^[46]。

上述两种假说虽然都能说明一定问题，但还都不足以说明抑素的组织特异性。所以亦有人认为抑素的作用可能类似于某些激素，作用于靶细胞膜上特定的受体，从而使与此特定受体相关的腺苷酸环化酶活化，活化后的腺苷酸环化酶即可促使三磷酸腺苷 (ATP) 转变为环一磷酸腺苷 (cAMP)，cAMP 则抑制细胞分裂。抑素作用于特定受体的说法，似可以说明抑素的组织特异性，但抑素对细胞增殖的抑制，是否全都通过 cAMP 而起作用，还存在着不少问题。

二、抑素对细胞增殖周期的作用时相^[4,18]

(一) 抑素对 G_1 期与 G_2 期的抑制作用 从表皮抑素的研究得知，抑素可作用于 G_1 期 (图

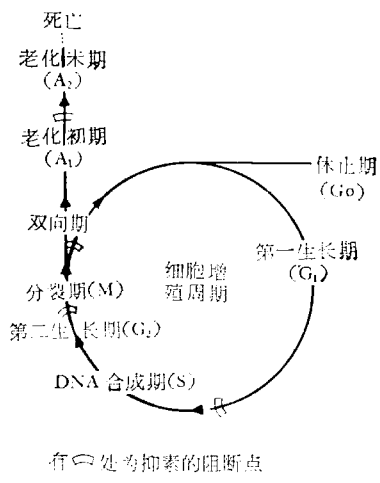


图 2 抑素对细胞增殖周期的作用时相

2) 之末，而阻碍细胞进入以大规模合成 DNA 为特征的 S 期，亦可作用于 G_2 期之末，从而阻碍细胞进入以细胞分裂为特征的分裂期 (M 期)。不同的抑素可作用于不同的时相 (表 1)。

(二) 抑素对双向期和老化期的影响 除作用于 G_1 期与 G_2 期之外，有人认为抑素尚有其他作用点。例如细胞分裂结束后，可继续增殖，进入新的细胞周期，亦可进入非增殖状态。

进入非增殖状态的细胞，一部分呈休止状态，进入休止期 (图 2，即 G_0 期)。处于该期的细胞可随时进入增殖状态，成为 G_1 期细胞。大

部分则成为可行使该类细胞特有功能的已分化的成熟细胞,因分化的同时亦即趋于老化,故此期可通称为老化期(图2)。

决定细胞进入上述行使功能的老化期,还是进入细胞增殖周期(包括与其有关的休止期)。这一关键时刻称为双向期(Dichophase)。

对表皮抑素的研究表明,如抑素浓度高于临界浓度,则子细胞趋于分化与老化;如低于临界浓度,则细胞趋于另一途径,而进入新的增殖周期。

有人认为^[4,18]老化期(图2)又可分为老化初期(A₁)与老化末期(A₂)。在A₁期,细胞分化成为具有专门功能的细胞。当抑素浓度很高时,A₁期持续很长,例如通常情况下,小鼠肝细胞A₁期的期限可超过该鼠的生存期。当抑素浓度降低时,则细胞进入即将趋于死亡的A₂期,即老化末期。部分A₁期的细胞亦可不进入A₂期而重新进入增殖周期。

归结起来,抑素的作用点大致有以下四个(图2):作用于G₁期与G₂期之末,抑制细胞分裂;作用于双向期,使细胞趋于分化;作用于A₁期,延迟细胞老化。

如所周知,更新缓慢的组织,如肝、肾等,细胞分裂少,而生存时间长,反之,迅速更新的组织,如骨髓、消化道上皮与癌瘤,细胞增殖较快,但生存时间也较短促。这与抑素对细胞增殖的上述影响是相一致的。

抑 素 与 癌^[7,18]

一、抑素与肿瘤的发病^[4,5,18] 组织的盲目生长是恶性肿瘤的主要特征,亦是恶性肿瘤的一个重要发病环节。近来报道^[18,19],抗菌素中的博来霉素可使皮肤中G₁期与G₂期的表皮抑素浓度升高。而某些致癌物,如二乙基亚硝胺则可降低有些组织内抑素的有效浓度,而抑素浓度的降低,则使细胞分裂增强,组织增生加剧。现知不仅癌前期组织的抑素控制有失调现象,在癌的形成后,癌组织的抑素控制亦有失常的表现。这种抑素控制的失调,无疑是肿瘤组织盲目生长的一个重要原因。

已知肿瘤组织的抑素失调现象有二:其一是肿瘤细胞对抑素的感受性似低于正常。例如抑制淋巴性白血病淋巴细胞的分裂,所用抑素量须比正常淋巴细胞多三到四倍;其二是肿瘤组织的抑素含量远低于正常。例如,髓性白血病粒细胞中抑素含量仅为正常粒细胞的十分之一到四十分之一。有人认为抑素含量低于正常是肿瘤组织的特征之一。

由于组织的抑素含量首先与抑素生成速度有关,其次则与其自环境中摄取抑素的能力,以及抑素自细胞中的漏出速度有关,这都受细胞膜的所处状态影响。所以造成肿瘤组织抑素浓度低下的原因,可能并非一种。但是现有实验材料表明,肿瘤细胞仍能产生与其相应正常组织相类似的抑素,其生成量或低于正常,但仍具有应有的活性。正常细胞内的抑素水平常远高于细胞外(如血液中),而肿瘤组织的细胞内抑素浓度虽然降低,但其周围血液中的抑素浓度反而升高^[4]。所以仅用肿瘤组织抑素生成能力低下似难解释。有人认为,正常的细胞,其细胞膜可阻碍抑素自细胞内漏出,并能摄取细胞外的抑素。恶性肿瘤的细胞膜有一定缺陷,此种机理失常,因而其细胞内抑素浓度低于正常。抑素的控制既告解除,癌细胞遂迅速生长。

总之,现有资料初步证实,肿瘤细胞的细胞膜的缺陷及其对于抑素感受性的降低,可能都与肿瘤组织失去抑素控制有关,而细胞增殖失去抑素控制显然是恶性肿瘤发病环节之一。肿瘤组织细胞膜的缺陷及其对抑素感受性的下降原因,这是研究抑素与肿瘤发病关系所尚须解决的问题。

二、抑素的抗癌作用 抑素不仅与肿瘤的发病密切相关,而且具有抗癌作用,此种抗癌作用具有明显的特点。例如给实验性髓性白血病大鼠以长期大剂量抑素治疗,可以观察到抑素对白血病粒细胞的细胞分裂有强烈的抑制,而对非粒细胞体系的细胞株无可见影响^[8,9]。活体实验已证明应用粒细胞抑素治疗一种大鼠实验性髓性白血病(Shay's myelocytic chloroleukemia),可使接种瘤细胞44天后的大鼠存活率由

35.3% 一跃而为 66.7%，即提高一倍左右^[8]。另一组类似实验表明，用粒细胞抑素提取物处理两周后，12 只大鼠，其中三只存活三年（相当于人的 90 岁），其余大鼠的寿命也显著延长^[9]。而接种白血病细胞后，未经抑素注射的大鼠，仅能生存 12 天。

目前部分提纯的粒细胞抑素已被制成商品（“Myelostat”）发售，且曾试用于 7 例粒性白血病患者^[10]，有效者 6 例，5 例治疗后白血病持续消退数月，其中一例被认为完全消退。可惜制剂不纯，发烧，胃肠道反应等副作用显著，未能增大剂量或长期持续应用。

除白血病外，体内外实验还表明，尽管肿瘤细胞对抑素的感受性稍差，淋巴白血病、黑色素瘤、某些鳞癌和结肠癌^[16]等 10 数种肿瘤细胞的细胞分裂皆可被其各自的特异抑素所抑制，其中的某些活体实验还有类似上述的肿瘤消退现象。

抑素抑制肿瘤生长，又何以能使某些肿瘤消退？从肿瘤发展过程看，生长往往先快后慢，这固然与肿瘤的血液供应不足，以及机体免疫反应的存在有关，亦与肿瘤细胞数的增多，其产生的抑素的浓度亦随之升高有关。再如人的自发性肿瘤，其细胞有丝分裂所增加的细胞数，约有 50% 以上为细胞的消亡所抵销。所以人为地提高肿瘤组织抑素的含量，以减少恶性肿瘤的增生，有可能使肿瘤细胞的消亡（可能与免疫因素等有关）大于肿瘤细胞的增生。如此种情况持续足够长的时间，则所有肿瘤细胞即可从体内消失。也就是说抑素的抗癌作用，其机理就像某些抗菌药物，它们仅仅抑制了细菌的生长，然后靠机体的自身来消除感染。但亦有很多人认为，长期单独给予大量抑素作为抗癌药物，既有困难，且未必理想，但如与其他抗癌疗法配合使用，则有可能发挥抑素抗癌的特点，例如用于使肿瘤细胞的细胞周期同步化，以提高放射疗法或化学疗法的疗效等。

总之，抑素与肿瘤的发病密切相关，而且具有一定的抗癌作用。抑素只抑制相应组织系统的细胞增殖，而不影响其他组织细胞的这一特

点，有可能为肿瘤的临床治疗提供一种有别于现有抗癌疗法的比较温和的生物学方法。所以国内某些药物工作者^[12]认为“若能密切配合这（抑素）方面的工作，不仅可以加快我们对肿瘤逆转的本质的认识，而且有可能及时地找到新型的抗癌药物”。

除抑素可直接用于抗癌外，如能建立一特异的抑素测定方法，则对肿瘤的诊断可能亦有裨益。例如，据报道血与尿中都有抑素存在，而且患有肿瘤的动物其血中抑素含量高于正常。我们曾用氚标记的脱氧胸腺嘧啶核苷（³H-TdR）参入法发现患癌（Ehrlich 腹水癌）动物的血清与正常动物的血清都对癌（Ehrlich 腹水癌）的 DNA 合成有抑制作用，而患癌动物血清的抑制活性略高于正常，且两种血清都对癌细胞有杀伤作用^[20]。显然此种细胞毒性物质对抑素的现有的测定方法有严重的干扰。所以如有一更精确的方法（如放射免疫分析法）以测定抑素，则如同测定癌胚抗原那样，测定血、尿中抑素含量亦有可能对癌的诊断和疗效观察，带来一定帮助。

结 语

抑素与肿瘤的防治有密切关系，但是抑素的应用，似将远远超出防癌这一范围。

由胸腺提取得到的淋巴细胞抑素可以特异地抑制 T 细胞^[17]。淋巴细胞抑素可以抑制细胞免疫的迟发型过敏反应，延长异体移植物的存活期。实验证明，经过亚致死量射线照射，然后接受了骨髓或淋巴结移植的小鼠，如注以淋巴细胞抑素，则存活率高于对照组数倍。在临床上已有人报道，应用淋巴细胞抑素抑制排斥反应，而使骨髓移植成功。应用此种抑素，还可使不同种族的小鼠皮肤移植片存活时间延长二倍。鉴于抑素无现有免疫抑制剂的毒性，而其效应又是可以逆转的，所以有人对于此种抑素作为新型的免疫抑制剂，寄予很大期望。

此外，另一种抑素——表皮抑素，已有人试用于治疗表皮细胞异常增生的皮肤病——牛皮癣。已证明，将含有表皮抑素的人皮提取物加

于离体的牛皮癣表皮细胞,具有抑制其细胞增生的效能^[21]。

近年发现动脉壁平滑肌细胞的异常增生是引起冠心病的重要原因——动脉粥样硬化的主要发病环节之一。似着眼于冠心病的防治,已有人提取平滑肌细胞抑素,获得初步成功^[22]。

抑素的应用面可能很广,但在实际应用中,或需考虑体内除抑素等细胞分裂抑制因子外,还有“抗抑素”等多种细胞增殖因子的存在^[20]。而且分子量较大的异种蛋白质类抑素,有否引起过敏反应等作用亦值得考虑。

目前抑素研究尚处于初级阶段,极大多数抑素未完全提纯,很多实验是用抑素的粗提取液进行的,其所得的结论,还有待于进一步澄清或证实。

与蛋白质类相比,抑素为分子量较小的肽类,引起过敏反应等可能性较小,且比较稳定,若能完全提纯,搞清其分子结构,当有可能化学合成。

总之,抑素的研究对探讨细胞繁殖与分化的基本调节原理颇为重要;且其应用面可能很广,对解决抗癌治疗与器官移植等重大临床问题具有一定意义,虽然目前问题不少,仍是值得探索的一项课题。

参 考 文 献

[1] Aardal, N. P. et al.: *Virchows Arch. Abt. B Cell*

Pathol., **24**, 27, 1977.

[2] Lenfant, M. et al.: *Biochim. Biophys. Acta*, **451**, 126, 1976.

[3] Attallah, A. M. et al.: *Exp. Cell Res.*, **105**, 137, 1977.

[4] Houek, J. C. (ed.): *Chalones*, Natl. Cancer Inst. Monograph, No. 38, 1973.

[5] Houek, J. C. (ed.): *Chalones*, Elsevier, Amsterdam 1976.

[6] Sassier, P. & Bergeron, M.: *Cell Tissue Kinet.*, **10**, 223, 1977.

[7] Apeffel, C. A.: *Cancer Res.*, **36**, 1527, 1976.

[8] Rytömaa, T. & Kiviniemi, K.: *Nature*, **222**, 995, 1969.

[9] Rytömaa, T. & Kiviniemi, K.: *Nature*, **220**, 136, 1968.

[10] Rytömaa, T. et al.: *Scand. J. Haemat.*, Suppl. **27**, 1, 1976.

[11] Gross, S.: *Clin. Chem.*, **23**, 299, 1977.

[12] 王序:《化学通报》1974年,第5期,第286页。

[13] Gonzalez, R. & Verly, W. G.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **73**, 2196, 1976.

[14] Houek, J. C. et al.: *Science*, **196**, 896, 1977.

[15] Bichel, P. & Barford, N. M.: *Cell Tissue Kinet.*, **10**, 183, 1977.

[16] Houek, J. C. et al.: *J. Natl. Cancer Inst.*, **56**, 899, 1976.

[17] 北京医学院生化教研组:《北京医学院学报》,1976年,第1期,第58页。

[18] 童坦君:《国外医学参考资料》肿瘤分册,1976年,第4期,第147页。

[19] Iverson, O. H. et al.: *Cell Tissue Kinet.*, **10**, 71, 1977.

[20] 北京医学院生物化学教研组与生物物理教研组:《北京市肿瘤防治研究资料》,1976年,第2期,第41页。

[21] Chopra, D. P. et al.: *Brit. J. Dermatol.*, **90**, 37, 1974.

[22] Janakidevi, K. et al.: *Fed. Proc.*, **35**, 208, 1976.

[本文于1979年5月21日收到]

激素-受体分子互相作用的 SCATCHARD 图的数学分析

罗 荣 生

(中国科学院上海细胞生物学研究所)

在生物化学和分子生物学中,一个常常遇到的独特现象是某种配基分子和另一种特异的结合分子之间的互相作用。例如激素和受体结合、抗原和抗体结合、底物和酶结合、生物素和抗生物素蛋白结合、氧和血红蛋白结合、cAMP

和蛋白质激酶调节亚单位结合等。甚至更为复杂的基因调节蛋白质(例如乳糖阻遏物)同细胞基因组专一区域之间的结合也可以认为属于这一现象。这种互相作用可以用一个可逆的结合反应来描述: