

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.13.002

“络息成积”与缝隙连接细胞间通讯异常的相关性及其在肿瘤防治中的应用

熊宏泰¹, 宋英¹, 杜炎远¹, 于佩邑², 郑红刚[✉]

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 黑龙江省中医药科学院

[摘要] 通过梳理现代研究并结合临床实践, 诠释络息成积理论与缝隙连接细胞间通讯的相关性及其在肿瘤防治中的理论内涵与临床应用。生理方面, 缝隙连接与络脉在结构分布、物质交换、信息传递方面具有相关性。病理方面, 缝隙连接介导代谢耦联失衡类似于络脉郁滞, 为肿瘤发病之本; 异型缝隙连接建立类似于络脉亢变, 为肿瘤转移之因; 缝隙连接蛋白翻译后修饰紊乱类似于络虚不荣, 为肿瘤恶化之源。临床论治肿瘤当遵循“络息成积”的病机演变规律, 初期解毒通络, 恢复细胞间通讯功能以祛肿瘤新生; 进展期平亢抑络, 阻断异型缝隙连接建立以截肿瘤转移; 终末期扶正通络, 调节缝隙连接蛋白翻译后修饰以遏肿瘤病程。

[关键词] 肿瘤微环境; 络脉; 络息成积; 缝隙连接细胞通讯

肿瘤微环境是肿瘤细胞所处的特殊且复杂的组织环境, 由肿瘤细胞、间质细胞以及细胞外基质构成^[1]。缝隙连接细胞间通讯 (gap junction intercellular communication, GJIC) 是指相邻细胞之间通过缝隙连接直接传递小分子 (如离子、代谢物和第二信使) 和电信号, 从而实现快速通讯的过程^[2]。研究表明, 肿瘤细胞之间以及肿瘤细胞与周围间质细胞间存在频繁的 GJIC, 共同调控肿瘤微环境的动态变化, 影响肿瘤发展^[3]。络脉是从经脉别出、网络全身的脉道系统, 当各种致病因素引起络脉阻塞不通, 导致有形之物如肿瘤的产生, 即“络息成积”^[4]。我们认为, 肿瘤微环境中的细胞通过 GJIC 互相影响, 这种物质交换和信息传递的作用与中医络脉渗灌气血津液、沟通内外表里的功能类似, 因此, GJIC 紊乱可能是肿瘤发生发展的病理基础, 同时也为络息成积的病机阐释提供了分子生物学支点。本文尝试探讨 GJIC 与络脉在生理和病理两方面的相关性, 以诠释络脉在肿瘤领域的生物学基础, 并探讨络息成积理论指导下肿瘤发生、发展、转移不同阶段针对 GJIC 的中医药治疗策略, 以期

为肿瘤全周期的精准辨治提供参考。

1 络息成积的发展源流及理论内涵

1.1 “络”的释义

“络”即络脉, 是由经脉分支而来纵横交错、遍布全身的气血运行通道。“络”学说起源于《黄帝内经》。《灵枢·脉度》言: “经脉为里, 支而横者为络, 络之别者为孙”, 首次明确提出“络”的概念; 《灵枢·经脉》曰: “经脉十二者, 伏行分肉之间……诸脉之浮而常见者, 皆络脉也”, 揭示了络脉不同于经脉的走行规律和分布状态。清代叶桂着眼于络脉的功能特点, 在《临证指南医案》中提出“久病入络”“久痛入络”的络病病机观, 并形成了区分虚、滞、瘀、痰的辨证方法以及相应补虚、行滞、散瘀、祛痰的通络之法, 构建了相对完备的络病辨治理论体系。随着现代医学的发展, 吴以岭院士提出“三维立体网络系统”理论, 从络脉时空特异性角度切入研究络脉功能, 创立了系统的络病研究方法^[5]。

1.2 络息成积的内涵

络息成积指络脉受损, 阻塞不通, 病理产物留滞, 凝聚成形的病理过程。“络息成积”出自《灵枢·百病始生》, 云: “虚邪之中人也……稽留而不去, 息而成积, 或著孙脉, 或著络脉”, 其中“息”

基金项目: 国家自然科学基金(82174463); 中央高水平中医医院临床研究和成果转化能力提升项目(HLCMHPP2023085)

✉ 通讯作者: honggangzheng@126.com

有停止、阻滞之意,“积”为有形病变、由渐而成。初为络气不足或不畅,无力运血,血行迟滞,日渐留滞,形成瘀血,或津随气止,留滞不行,聚而为痰。叶桂认为络病具有“易滞易瘀”“易入难出”“易积成形”的病机特点。络脉脉体细窄,痰、瘀等病理产物结聚于络脉,阻滞日久,从量变到质变,形成有形之物^[6]。《素问·缪刺论篇》言:“今邪客于皮毛……流溢于大络,而生奇病也”,首次将“奇病”和络病相联系。现多认为肿瘤也属奇病,其形成与“络息成积”在病因、病机、病程进展等方面具有一定相似性,即肿瘤的发病以气血阴阳虚损为本、痰饮瘀血凝滞为标,在不同病程阶段逐步呈现出络脉郁滞、络道亢变、络虚不荣的多样性表现,具有“郁→积→虚”的病机演变过程^[7]。

2 缝隙连接与络脉的生理相关性

2.1 结构与分布的一致性

通道狭小而广泛分布的缝隙连接与脉体细窄、纵横交错的络脉在结构与分布方面具有一致性。缝隙连接蛋白(Cx)是实现GJIC的结构基础^[8]。6个Cx的胞外环通过二硫键连接,首先在细胞膜上形成具有六边形结构的半通道(HC),相邻细胞膜的HC通过氢键相互锚定形成一个完整的缝隙连接,其中央为直径约2 nm的亲水性孔道,允许相对分子质量小于1 kDa的小分子物质如离子、代谢物和第二信使[如环磷酸腺苷(cAMP)、环磷酸鸟苷(cGMP)、三磷酸肌醇(IP3)]等通过^[9]。从结构特征来看,络脉不同于经脉之阔,其脉体细窄,是人体气血运行的最小功能单元,在解剖结构上与缝隙连接具有一定的相似性^[10]。目前人类基因组计划已经完成了对21个Cx成员的鉴定,其中Cx43在主要人体系统(如呼吸系统、消化系统)、几乎所有器官和超过90%的细胞类型(如心肌细胞、星形胶质细胞、内皮细胞和平滑肌细胞)中表达,广泛存在的Cx介导着系统与系统间、器官与器官间、细胞与细胞间多维度的GJIC^[11]。《医门法律·络脉论》言:“十二经生十二络,十二络生一百八十系络……自内而生出者,愈多则愈小”,揭示了络脉在人体分布的深度及广度。络脉具有浅、深、末、网的分布特点,即分布于人体浅表和深部,走形纵横交错,正与GJIC的广泛分布契合^[4]。

2.2 物质交换的相似性

缝隙连接双向快速进行物质交换的功能与络脉津血互渗的功能具有相似性。缝隙连接直接沟通了相邻细胞的细胞质,使各种小分子物质能够快速进

行交换,如胶质细胞能够通过缝隙连接维持神经元的K⁺浓度,防止高频率神经活动导致过度的离子堆积或失衡;肿瘤细胞与血管内皮细胞之间基于缝隙连接的物质交换则可以调节细胞增殖、细胞周期以及上皮-间充质转化等生命进程^[12]。《类经》提出:“络脉所行,乃不经大节,而于经脉不到之处,出入联系以为流通之用。”络脉中气血的出入是双向的,络脉可以将气血布散全身濡养五脏六腑和四肢百骸,发挥“气主煦之、血主濡之”的功能,如《灵枢·小针解》言:“节之交,三百六十五会者,络脉之渗灌诸节者也”。五脏六腑、四肢百骸的津液也能回渗到络脉,在心脏的作用下,化赤为血,如《灵枢·痈疽》言:“津液和调,变化而赤为血,血和则孙脉先满溢,乃注于络脉”。络脉能够渗濡灌注、沟通营卫,完成津血互渗等物质交换功能,在分子水平上与缝隙连接转输离子、氨基酸、代谢物等成分到邻近细胞所发挥的载体功能类似。

2.3 信息传递的类同性

缝隙连接沟通细胞传递信息与络脉借由络气流通连接脏腑具有类同性。在肿瘤微环境中,当肿瘤细胞接收到凋亡信号时,缝隙连接允许Ca²⁺迅速进入胞内,从而激活线粒体途径、内质网途径等一系列级联反应,最终导致细胞凋亡;凋亡细胞还可以通过缝隙连接将凋亡信号传递给相邻的细胞,这种通过缝隙连接杀死邻近细胞的现象被称为“旁观者效应”^[13]。气以络脉为载体在人体内部以升降出入的形式流通遍布,发挥“内属脏腑、外络肢节”的作用,使人体成为以五脏系统为核心的升降相因、出入有序、统一协调的复杂生命运动功能体系,从而对各系统进行信息沟通与传感调控^[14]。气还能通过络的弥散,发挥温煦、防御、传导、调控作用,实现人体功能与环境的联系,当外界的寒、热、风、湿等病邪进入人体后,络脉会通过气将这一信息传递到各脏腑,引起局部的调整反应^[15]。络脉通过络气的流通连接脏腑,缝隙连接则通过连接蛋白沟通细胞和器官,但无论是络脉还是缝隙连接,都将身体各部分网络成完整系统,使机体信息传出与反馈机制有序进行。

3 GJIC异常与络息成积的病理相关性

3.1 缝隙连接介导代谢耦联失衡与络脉郁滞是肿瘤发病之本

缝隙连接介导代谢耦联失衡引起酸性代谢产物堆积和基质硬化的现象与络中痰浊瘀血的形成具有一致性。“反向Warburg效应”由Pavlidis团队提

出,区别于“Warburg 效应”,Pavlidis 认为有氧糖酵解不仅发生在肿瘤细胞,也发生在肿瘤相关成纤维细胞(CAF)中^[16]。CAF 通过有氧糖酵解产生乳酸、丙酮酸等高能代谢产物,通过缝隙连接被相邻肿瘤细胞摄取并进行线粒体氧化磷酸化,进而增加肿瘤细胞内腺苷三磷酸(ATP)产生,促进肿瘤生长和转移,乳酸等物质的积累也导致了肿瘤微环境的细胞外酸化,形成酸性微环境^[17]。此外,缝隙连接还可以调控肿瘤微环境中纤维连接蛋白、层粘连蛋白等细胞外基质成分的释放,进而影响肿瘤基质刚度^[18]。研究发现,抑制Cx43可以明显提高I型胶原蛋白mRNA水平,其作用机制可能与Cx43通过蛋白激酶D1(PKD1)信号通路影响基质金属蛋白酶1(MMP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9),从而调节I型胶原蛋白的降解有关^[19]。络脉特殊的空间分布规律导致在经脉中呈线性运行的气进入络脉后呈现出面性弥散的“熏”“充”“泽”“散”“煦”状态,因此络脉极易郁滞,使得气血津液运行迟缓,产生痰湿、瘀血蓄积络脉。其中,痰湿源于津液输布异常,壅腐于内,与缝隙连接代谢耦联紊乱导致酸性代谢产物积聚,形成酸性微环境相似^[20],两者都表现为物质滞留造成局部环境的异常,酸性代谢产物的聚集会导致炎症反应,痰湿则会阻碍气血的流通,导致脏腑功能失调。临床特点和易患疾病的相关性研究^[21]亦证实了酸性微环境与痰湿之间的密切联系,痰湿体质和酸性体质均易出现体型肥胖、疲劳,并易患心血管及代谢疾病。而缝隙连接促进肿瘤基质硬化,导致局部血液运行异常的状态,则与络中瘀血形成一致。瘀血既可导致脏腑功能障碍,又会引发局部的硬结、疼痛或肿块,类似于肿瘤微环境中血流受阻、组织硬化的表现。《医门法律》云:“风寒六淫外邪,无形易入,络脉不能禁止……为血为气,为痰饮,为积聚”,瘀血、痰饮既成,进一步阻滞络脉流通,久之变生癌毒,成为肿瘤发生的始动因素。

3.2 异型缝隙连接建立与络脉亢变是肿瘤转移之因

异型缝隙连接建立引起肿瘤转移的过程与络脉增生无制、亢变为害相似。Cx对肿瘤的调节不只局限在肿瘤的发生,在肿瘤转移进程中也发挥重要作用。转移阶段肿瘤细胞间形成的同型缝隙连接减少,GJIC功能下调使肿瘤细胞之间的黏附减少,有利于肿瘤细胞的侵袭和迁移,而肿瘤细胞与血管内皮细胞之间形成的异型缝隙连接增多,导致了肿瘤血管的生成以及肿瘤细胞的外渗^[22]。研究^[23]发现结直肠癌SW480细胞与人微血管内皮细胞

(HMEC)共培养后,SW480细胞高度表达和释放小热休克蛋白HSP27,增加与HMEC的缝隙连接形成。此外,HSP27还可作用于丝氨酸残基促进Cx磷酸化,诱导其与癌蛋白14-3-3相互作用,改变Cx亚细胞定位,最终HMEC和肿瘤细胞之间增强的GJIC导致肿瘤细胞跨内皮转移。《素问·六微旨大论篇》言:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病。”络脉通行荣卫,渗灌周身之气血,气机升降出入活跃。若体内瘀痰湿毒蕴结,刺激络脉,则易导致络脉亢害无制,脉体恣行,病态络脉丛生^[24-25]。络气不畅,停滞局部,络脉粗突胀起,高于平常,变为盛络,如《灵枢·根结》云:“此所谓十二经者,盛络皆当取之”;络血留滞结聚,脉体高突坚硬,生为结络,如《灵枢·阴阳二十五人》云:“其结络者,脉结血不和,决之乃行”,亦如《灵枢·官能》云:“结络紧紧,火所治之”;纵行经脉改变原形态而出现水平走向的小血脉,支生横络,如《灵枢·刺节真邪》云:“一经上实下虚而不通者,此必有横络盛加于大经,令之不通”^[26]。痰瘀水湿酿生之癌毒无所出路,必假诸络以行其道,流注至其他脏腑组织则发生远处播散,促成新的癌肿。

3.3 缝隙连接蛋白翻译后修饰紊乱与络虚不荣是肿瘤恶化之源

Cx翻译后修饰紊乱影响了其功能的发挥,这与络脉虚损不能荣达的变化类似。Cx在内质网合成后转运到高尔基体形成六聚体结构,在运输过程中Cx会进行翻译后修饰以调控Cx活性状态和亚细胞定位。磷酸化是一种广泛的修饰类型,可以影响Cx的配对、内向整合和开放状态,与肿瘤的发生密切相关^[27]。如蛋白激酶C能够作用于蛋白C端s262和s368位点在体外直接磷酸化Cx43,从而增加Cx43周转率,降低缝隙连接数量以及连接电导,促进肿瘤发生。研究^[28]表明,原位和浸润性乳腺癌组织比正常乳腺组织表现出更多的Cx43磷酸化,可能与原癌基因酪氨酸蛋白激酶Src的调控有关。泛素化是指泛素蛋白共价连接到Cx的修饰过程,研究^[29]发现前列腺癌可能通过泛素化引起Cx降解增加,导致肿瘤细胞对化疗药物的敏感性降低,并减弱辐射诱导的旁观者效应。无论是磷酸化还是泛素化,翻译后修饰过程的紊乱使Cx不能起到正常信息通讯的作用,与络虚不荣的病机变化高度一致。《类经》曰:“血脉在中,气络在外,所当实其阴经而泻其阳络,则身强矣。”络脉生理功能的发挥赖于气、血、阴、阳的平和,络中阴平阳秘,气

血充盛, 输布及渗灌正常则五脏六腑、四肢百骸皆得濡养^[30]。肿瘤后期, 癌毒内炽, 耗夺精微物质, 使络中气血阴阳不足, 出现络气亏虚、络血不足、络阴亏耗或络阳虚损, 络脉御邪功能减退, 风、寒、湿等邪气留滞难去, 促进癌毒形成, 由此互为因果, 循环往复, 加速肿瘤恶化。

4 “络息成积”理论指导下调控GJIC防治肿瘤策略

叶桂于《临证指南医案》中指出:“医不明治络之法, 则愈治愈穷。”临床论治肿瘤当遵循“络息成积”之病机演变规律, 针对GJIC的异常状态, 于肿瘤不同阶段辨证施治, 灵活运用诸法。

4.1 初期: 解毒通络, 恢复细胞间通讯功能以祛肿瘤新生

肿瘤初起责之于络脉郁滞, 癌毒渐生, 治当通畅络脉, 清除或减少癌毒, 将肿瘤消弭于萌芽之中。癌毒并非单独的致病因素, 而是依附于其他病邪致病, 临证需要辨明病性, 痰湿内蕴成毒、血瘀阻络成毒者, 则当分别配以祛痰解毒、化瘀解毒之法^[31]。痰湿之邪可借由白附子、半夏、天南星等味辛、性温之品温化; 瘀血之邪可应用丹参、姜黄、延胡索、乳香等祛瘀生新。有研究者强调恶性肿瘤第一阶段核心病机为生癌之毒入络, 多存在气结血瘀痰阻之象, 此时络气尚实, 治疗应谨守理气消痰、化瘀通络的原则^[32]。药理学研究则从微观层面印证了解毒通络法抗肿瘤生物学机制, 如自杀基因疗法联合丹参酮ⅡA的研究发现, 丹参酮ⅡA作用于大鼠肝癌CBRH7919细胞以及小鼠黑色素瘤B16细胞后, 能在一定程度上增强Cx43介导的GJIC功能, 同时阻滞肿瘤细胞周期, 提高单纯疱疹病毒核苷激酶/更昔洛韦(HSV-tk/GCV)自杀基因系统的杀伤效应^[33]。此外, 藤类药物具有蔓延伸展之性, 取类比象形如络脉, 可通经而入络, 故治疗时可辅以红藤、鸡血藤、络石藤、忍冬藤等行滞通络。研究发现人肺癌PG细胞内Cx43表达水平下降, 而使用10~50 mg/ml浓度的复方藤梨根制剂干预后, Cx43表达水平升高, 并且PG细胞生长受到明显抑制, 说明复方藤梨根制剂抗肿瘤作用与其调节Cx43表达水平有关^[34]。

4.2 进展期: 平亢抑络, 阻断异型缝隙连接建立以截肿瘤转移

进展期肿瘤细胞与血管内皮细胞建立异型缝隙连接的“亢害”现象引起病络滋生, 需以平亢抑络法节制亢盛之邪, 消解异生之络。肿瘤因久瘀犯

络, 单用草木之药效尚不足, 平亢抑络法多应用具有破血搜剔作用的虫类药物。叶桂《临证指南医案》云:“通络方法, 每取虫蚁迅速飞走诸灵。”性善走窜飞升的虫类药易入细小微支络脉, 常用药物有蜈蚣、水蛭、土鳖虫、斑蝥等。一项纳入72例Ⅱ-Ⅲ期原发性肝癌患者的临床研究发现, 以土鳖虫、虻虫、水蛭、蛭蟥等走窜通络、破血化瘀之品组方的大黄虻虫丸, 能够提高完全缓解率, 减缓疾病进展, 降低甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物水平^[35]。有学者认为, 内风窜动是肿瘤侵袭转移的关键, 风性属阳, 善行而数变, 具有促万物萌发生长之性, 风邪侵入络脉, 激发局部络脉亢而为变, 亦促使病络生成、癌毒传舍^[36]。临床常选用兼有攻邪和祛风作用的药物, 如蜈蚣、僵蚕、秦艽、桑枝、天麻等。其中蜈蚣善入络搜风, 引邪外出; 僵蚕兼具祛风止痛、化痰散结之效; 秦艽有“风药中润剂”“散药中补剂”之称, 能够祛风湿、舒筋络; 桑枝祛风气、通达四肢; 天麻熄风止痉、祛风通络。药理研究表明, 天麻素能够降低胶质母细胞瘤GL261荷瘤小鼠Cx43蛋白的表达, 进而阻断星形胶质细胞和胶质母细胞瘤细胞之间异型缝隙连接的建立, 延长荷瘤小鼠存活时间^[37]。临床论治脑星形细胞瘤, 认为病因责之于痰毒阻络, 当施以熄风化痰、解毒散结法, 以风药蜈蚣、僵蚕除潜伏之癌毒, 配合蔓荆子、川芎、白芷疏风透邪, 助癌毒外散, 诸药合用达到消癥散结的目的^[38]。

4.3 终末期: 扶正通络, 调节缝隙连接蛋白翻译后修饰以遏肿瘤病程

及至终末期, 癌毒鸱张损伤络中气血阴阳, 络虚不荣, 治疗应着眼于扶正固本、调和气血阴阳, 以恢复络脉生理功能, 遏制肿瘤蔓延。《临证指南医案》云:“大凡络虚, 通补最宜”, 明确提出“络虚通补”的治疗方法, 常以益气补血、养阴填精、荣养络脉之品匡扶正气, 并适当配伍通络祛滞之品, 以补为体, 补络虚之本, 以通为用, 通络邪之标^[39]。临床可用益气药黄芪、党参、白术等补气生津, 扶正健脾; 养血药当归等养血活血, 滋荣通痹, 并以熟地黄、黄精、山萸肉等益肾强骨, 滋阴填髓。此外络失荣养日久不复, 常用鹿角胶、紫河车、猪髓等血肉有情之品使元气旺盛, 流经充络。《临证指南医案》云:“络以辛为泄”, 辛味药能散能行, 可透达络邪使之外出, 在补益气血精髓基础上配伍桂枝、木香、麝香等辛香走窜之品, 兼顾通络祛邪, 通补结合, 使络脉通而不滞, 共奏补虚通

络之功。现代研究也证实了扶正药物作用于 Cx 翻译后修饰的机制,如中药黄芪的活性成分之一黄芪甲苷,能够降低 SD 大鼠体内磷酸化 Cx43 的表达,使关闭的连接通道重新开放,恢复细胞间的信号交流^[40]。

5 总结

本文从 GJIC 和络脉的角度诠释了肿瘤领域的生物学基础,即从结构分布以及生理功能方面探讨了 GJIC 与中医络脉的相关性,并提出缝隙连接介导代谢耦联失衡类似于络脉郁滞,为肿瘤发病之本;异型缝隙连接建立类似于络脉亢变,为肿瘤转移之因;Cx 翻译后修饰紊乱类似于络虚不荣,为肿瘤恶化之源。基于此,提出初期解毒通络,恢复 GJIC 功能以祛肿瘤新生;进展期平亢抑络,阻断异型缝隙连接建立以截肿瘤转移,终末期扶正通络,调节 Cx 翻译后修饰以遏肿瘤病程的分阶段肿瘤治法,以期肿瘤全周期的精准辨治提供参考。需要注意的是,仅凭 GJIC 阐释络脉内涵仍存在片面性,由于组织或器官在细胞构组上的复杂性,络脉的实质还需要结合神经系统、体液系统以及免疫系统等共同解释,未来还应开展相应的科学研究,为探索络脉实质提供循证依据,以指导临床应用,进一步提高中医药防治肿瘤的水平。

参考文献

- [1]XIAO Y, YU D. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer [J]. *Pharmacol Ther*, 2021, 221: 107753. doi:10.1016/j.pharmthera.2020.107753.
- [2]ZEFFERINO R, PICCOLI C, GIOIA SD, et al. Gap junction intercellular communication in the carcinogenesis hallmarks: is this a phenomenon or epiphenomenon? [J]. *Cells*, 2019, 8(8):896.
- [3]KUTOVA OM, POSPELOV AD, BALALAEVA IV. The multifaceted role of connexins in tumor microenvironment initiation and maintenance[J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(2):204.
- [4]常富业,王永炎. 络病辨证浅析[J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(6):9-11.
- [5]吴以岭. 中医络病学说与三维立体网络系统[J]. *中医杂志*, 2003, 44(6):407-409.
- [6]王潇凡,张墨涵,林事成,等. 基于络病理论从络息成积辨析甲状腺结节病机[J]. *世界中西医结合杂志*, 2023, 18(7):1476-1479,1484.
- [7]褚雪镭,谢飞宇,龙思丹,等. 基于络病理理论探析大肠癌肝转移的病机演变[J]. *世界中西医结合杂志*, 2022, 17(10):1909-1912.
- [8]ZHU Y. Gap junction-dependent and -independent functions of connexin43 in biology[J]. *Biology (Basel)*, 2022, 11(2):283.
- [9]潘科华,丁一峰,舒飞,等. 缝隙连接蛋白 26 与肿瘤关系的研究进展[J]. *赣南医科大学学报*, 2024, 44(9): 891-898.
- [10]常成成,魏聪,吴以岭. 络脉学说“孙络-微血管”概念及其临床指导意义[J]. *中医杂志*, 2016, 57(1):7-11.
- [11]LUCACIU SA, LEIGHTON SE, HAUSER A, et al. Diversity in connexin biology [J]. *J Biol Chem*, 2023, 299(11):105263.
- [12]ZHOU M, ZHENG M, ZHOU X, et al. The roles of connexins and gap junctions in the progression of cancer[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1):8.
- [13]SINYUK M, MULKEARNS-HUBERT EE, REIZES O, et al. Cancer connectors: connexins, gap junctions, and communication[J]. *Front Oncol*, 2018, 8:646. doi:10.3389/fonc.2018.00646.
- [14]吴以岭. 气络-NEI 网络相关性探析[J]. *中医杂志*, 2005, 46(10):723-726.
- [15]李红蓉,魏聪,贾振华,等. 气络学说指导抗衰老研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2022, 28(1):7-15.
- [16]PAVLIDES S, WHITAKER-MENEZES D, CASTELLO-CROS R, et al. The reverse Warburg effect: aerobic glycolysis in cancer associated fibroblasts and the tumor stroma [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(23):3984-4001.
- [17]JONES JC, BODENSTINE TM. Connexins and glucose metabolism in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(17): 10172.
- [18]CALVO F, EGE N, GRANDE-GARCIA A, et al. Mechanotransduction and YAP-dependent matrix remodelling is required for the generation and maintenance of cancer-associated fibroblasts[J]. *Nat Cell Biol*, 2013, 15(6): 637-646.
- [19]王宁,张艳,张珉,等. 缝隙连接蛋白 43 对成纤维细胞中 I 型胶原蛋白的调节作用[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(10):2441-2445.
- [20]叶茜文,邹玺. 基于癌毒病机理论探讨连接蛋白在肿瘤微环境中作用[J]. *中医药临床杂志*, 2024, 36(5): 811-816.
- [21]何洁茹,邓金凤. 痰湿体质和酸性体质的相关性思考[J]. *江西中医学院学报*, 2010, 22(2):15-17.
- [22]张彩霞,江滨,张亚杰,等. 间隙连接蛋白 Cx43 在肿瘤发生发展中作用[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(1):147-151.
- [23]THURINGER D, BERTHENET K, CRONIER L, et al. Primary tumor-and metastasis-derived colon cancer cells differently modulate connexin expression and function in human capillary endothelial cells[J]. *Oncotarget*, 2015,

- 6(30):28800-28815.
- [24]李奕,庞博,花宝金,等. 基于络病理论探讨恶性肿瘤的病机[J]. 中医杂志,2022,63(15):1427-1430.
- [25]王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报,2005,28(3):1-6.
- [26]张建斌,王玲玲. 对《内经》中病理络脉的分析[J]. 江苏中医,2001,22(10):43-45.
- [27]SOLAN JL, LAMPE PD. Connexin43 phosphorylation: structural changes and biological effects[J]. Biochem J, 2009, 419(2):261-272.
- [28]GOULD VE, MOSQUERA JM, LEYKAUF K, et al. The phosphorylated form of connexin43 is up-regulated in breast hyperplasias and carcinomas and in their neoformed capillaries [J]. Hum Pathol, 2005, 36(5):536-545.
- [29]MITRA S, ANNAMALAI L, CHAKRABORTY S, et al. Androgen-regulated formation and degradation of gap junctions in androgen-responsive human prostate cancer cells[J]. Mol Biol Cell, 2006, 17(12):5400-5416.
- [30]赵仲雪,庞立健,滑振,等. “络虚不荣”贯穿肺纤维化病程始终理论探析[J]. 中医药导报,2016,22(4):9-11.
- [31]王一然,李晶. 从络病理论认识肿瘤新生血管[J]. 中医学报,2023,38(3):525-529.
- [32]陈珏,吴苏,廖蜀宁,等. 络瘀生癌毒与恶性肿瘤[J]. 中华中医药杂志,2024,39(4):2062-2065.
- [33]周静. 丹参酮ⅡA对自杀基因旁观者效应增效作用及机制研究[D]. 广州:广州中医药大学,2010.
- [34]姚庆华,郭勇,杨维鸿,等. 复方藤梨根制剂调节PG细胞间隙连接蛋白Cx43基因表达水平的研究[J]. 中国现代应用药学,2006,23(6):435-438.
- [35]戴朝明,靳松. 大黄廑虫丸对原发性肝癌瘀血阻络型患者AFP-L3、VEGF、TGF- β 1及免疫功能的影响[J]. 浙江中医杂志,2021,56(5):313-314.
- [36]普振清,王桂彬,张辰阳,等. 基于“络脉伏风”探讨肿瘤血管生成的病机与治疗策略[J]. 中医杂志,2025,66(2):139-144.
- [37]SONG Y, HUANG Q, PU Q, et al. Gastrodin liposomes block crosstalk between astrocytes and glioma cells via downregulating Cx43 to improve antiglioblastoma efficacy of temozolomide [J]. Bioconjug Chem, 2024, 35(9):1380-1390.
- [38]郝淑兰,宁博彪,张晓文. 王晞星治疗脑肿瘤角药经验撷菁[J]. 中国民间疗法,2020,28(11):37-40.
- [39]吴以岭,赵珊珊,魏聪,等. 试论气络病变治疗十法[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(9):1-8.
- [40]赵岩,杨丹,于珊珊. 黄芪甲苷对慢性心力衰竭大鼠心肌细胞凋亡及P-Cx43表达水平的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(20):2143-2147.

Correlation Between "Pathological Accumulation from Collateral Obstruction" and Gap Junction Communication Dysfunction and Its Application in Tumor Prevention and Treatment

XIONG Hongtai¹, SONG Ying¹, DU Yanyuan¹, YU Peiyi², ZHENG Honggang¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Heilongjiang Academy of Chinese Medicine

ABSTRACT By reviewing modern research and integrating clinical practice, this paper elucidates the correlation between the traditional Chinese medicine theory of pathological accumulation from collateral obstruction and gap junction intercellular communication (GJIC), as well as its theoretical connotation and clinical application in tumor prevention and treatment. Physiologically, gap junction and collateral channels share similarities in structural distribution, substance exchange and information transmission. Pathologically, metabolic coupling mediated by dysfunctional gap junction resembles collaterals stagnation, forming the basis of tumor pathogenesis. The establishment of heterotypic gap junction parallels collateral hyperactivity, contributing to tumor metastasis. The post-translational modifications (PTMs) disorder of connexins is similar to the deficiency of collaterals, serving as a driver of tumor progression. Clinically, tumor treatment should follow the pathomechanism of collateral obstruction leading to pathological accumulation. In the early stage, detoxifying and unblocking collaterals can restore intercellular communication and inhibit tumorigenesis; in the progressive stage, calming hyperactivity and suppressing aberrant collateral pathways can prevent metastasis by interrupting heterotypic gap junction formation; and in the terminal stage, supporting vital *qi* and modulating PTMs of connexins can help delay tumor progression.

Keywords tumor microenvironment; collaterals; pathological accumulation from collateral obstruction; gap junction intercellular communication

(收稿日期: 2025-02-13; 修回日期: 2025-04-03)

[编辑: 侯建春]