

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.04.007

肿瘤微环境的脾虚本质探讨

韩钦芮¹, 符秀琼², 禹志领², 孙学刚^{PK}

(1. 南方医科大学中医药学院, 广东省广州市广州大道北 1838 号, 510515; 2. 香港浸会大学中医学院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273621)

摘要 肿瘤是当今世界面临的最严重的公共卫生问题。肿瘤的免疫编辑理论补充、更新了肿瘤细胞中心论观点。肿瘤微环境促进了肿瘤从免疫相持到免疫逃逸的演变过程, 慢性炎症和免疫抑制是其核心特征。多种肿瘤脾虚模型和病例均可见到慢性炎症和免疫抑制, 脾虚因而可能是肿瘤微环境的核心病机。健脾中药能有效治疗肿瘤并改善肿瘤微环境相关细胞和分子功能, 具有逆转肿瘤免疫逃逸的潜能, 应用健脾中药通过调控肿瘤微环境抗癌可能是中医肿瘤防治新思路。

关键词 肿瘤微环境; 免疫编辑; 脾虚; 炎症

癌症已成为世界各国最重要的公共卫生问题, 根据癌症统计学数据, 美国 2013 年新发和死亡癌症患者数分别为 1 660 290 和 580 350, 均略高于 2012 年, 约占美国死亡人数的四分之一^[1]。中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病率为 229.12/10 万, 死亡率为 184.67/10 万, 比 2004 至 2005 年的全国第三次死因回顾抽样调查报告的恶性肿瘤死亡率增高^[2]。

随着肿瘤细胞基因的发现及研究进展, 形成了“肿瘤是一种正常细胞基因发生错误的疾病”的观念, 然而近来人们逐步认识到, 肿瘤细胞中心观点没有给这种临床疾病以充分的解释。目前认为, 慢性炎症和变异的免疫力会激发肿瘤的发生和发展^[3], 那么慢性炎症和免疫细胞是如何促进和控制肿瘤的呢?

1 肿瘤微环境促进肿瘤免疫相持到免疫逃逸

1.1 肿瘤的免疫编辑

免疫编辑假说将肿瘤与免疫细胞相互作用的过程大致分为三个阶段, 分别称为清除阶段、相持阶段和逃逸阶段。清除阶段相当于免疫监视, 机体调动先天性免疫和获得性免疫系统对转化的肿瘤细胞进行攻击, 此阶段免疫系统占主导地位, 能够有效控制肿瘤的生长和杀伤肿瘤细胞。由于肿瘤的可塑性特征, 清除作用对肿瘤细胞实施免疫选择压力, 肿瘤细胞可以通过对自身表面抗原的修饰及改变肿

瘤组织周围的微环境来逃避机体的免疫识别与攻击, 使某些变异的细胞能够在正常致死的环境中逃生, 产生了免疫抵抗细胞。免疫选择继续, 进入免疫编辑的第二阶段“免疫相持”, 免疫系统还能够控制肿瘤但已经不能清除它们。持续的选择压力, 肿瘤细胞通过自分泌形式分泌大量免疫抑制因子, 如转化生长因子 (TGF- β)、血管内皮生长因子 (VEGF)、白细胞介素 10 (IL-10)、IL-6、前列腺素 E2 (PGE-2)、巨噬细胞集落刺激因子 (M-CSF) 等, 抑制免疫细胞如树突样细胞 (DC)、T 细胞、自然杀伤细胞 (NK) 等的功能, 使肿瘤灶成为抗原特异性 T 细胞不能到达的免疫赦免样区域, 从而最终导致潜伏的肿瘤演进到免疫逃逸阶段, 肿瘤细胞最终击败、逃逸或耐受免疫系统^[4]。

1.2 肿瘤微环境是肿瘤免疫逃逸的共谋

肿瘤编辑自免疫相持到逃逸的进展过程中, 肿瘤细胞与肿瘤基质相互作用形成的肿瘤微环境是肿瘤发展的共谋。肿瘤微环境由肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、细胞外基质 (ECM) 的结构组分 (如胶原蛋白、弹性蛋白等) 及其分泌的细胞因子、肽类生长因子等可溶性物质共同形成。

肿瘤微环境主要发挥三方面的作用: 抑制免疫反应, 促进血管新生和孕育肿瘤干细胞。①肿瘤微环境中的免疫反应由效应性 T 细胞与调节性 T 细胞间的平衡调控, 肿瘤微环境使大量调节性 T 细胞 (Treg) 渗透并聚集在肿瘤组织中, 不同 Treg

* 通讯作者: sxg_smu@126.com, (020) 61648541

亚群及其产生的 TGF- β , IL-4 和 IL-10 等抑制效应性 T 细胞如淋巴细胞、巨噬细胞、树突状细胞、肥大细胞等分化与成熟,并将它们隔离在肿瘤组织之外,抑制免疫反应。②肿瘤微环境中 ECM 组分和间质细胞均可增加促血管生成因子和减少血管生成抑制因子;微环境低氧、低 pH 值和高压及髓源抑制细胞 (MDSC)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAM) 和肿瘤相关成纤维细胞 (CAF) 一方面通过修饰 VEGF、募集骨髓来源的内皮祖细胞形成新血管;另一方面促进生长因子、趋化因子和蛋白水解酶的分泌,共同促进肿瘤新生血管生成。③低氧微环境增加低氧诱导因子 (HIF-1),诱导新生血管形成和肿瘤干细胞表型,加上微环境中多种细胞因子的共同刺激,干细胞样肿瘤细胞数目增多,促进肿瘤干细胞的产生^[5]。上述三种作用协同,共同促进肿瘤由免疫相持演进到免疫逃逸,称为肿瘤快速进展和复发的根源。

近来有学者提出,中医药对肿瘤免疫编辑过程的重塑可能是中医药抗肿瘤的新机制^[6],其落脚点在于中药具有调控免疫微环境相关细胞和分子的功能^[7],因此,肿瘤微环境一定具有其中医理论属性,那么肿瘤微环境形成的中医病机是什么呢?

2 脾虚是肿瘤微环境形成的关键病机

2.1 炎症和免疫抑制是肿瘤微环境主要特征

肿瘤微环境的形成有两个核心特征,即慢性炎症和免疫抑制。慢性炎症能够致癌,炎症性肠病与结直肠癌、幽门螺旋杆菌感染和胃癌、乙型和丙型肝炎病毒感染和肝细胞癌的流行病学证据证实了这一点;另一方面,微环境低氧、低 pH 值、高压以及致炎因子如肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6、PGE-2 和 M-CSF,基质金属蛋白酶 (MMP) -3、MMP-13 和 MMP-14 等的持续存在维持并不断加重肿瘤微环境的炎性特征。在免疫系统对肿瘤细胞进行塑形的同时,肿瘤细胞及其释放的肿瘤源性免疫抑制因子 (TDSF) 也在对免疫细胞进行“反塑形”,如 TAM 在肿瘤微环境中被修饰,失去吞噬肿瘤细胞或者将肿瘤细胞递呈给 T 细胞能力;CAF 分泌 TGF- β ,抑制对肿瘤的免疫反应促进癌变^[8]。

2.2 脾虚存在慢性炎症

脾虚荷 Lewis 肺癌模型小鼠 IL-6 升高^[9];脾虚证大鼠血清中 IL-10 水平显著降低,IL-1 β 水平显著升高^[10];萎缩性胃炎癌前病变辨证以脾虚为本;慢性乙型肝炎肝郁脾虚证患者 TNF- α 、IL-6 水平明

显升高^[11],肝郁脾虚患者 IL-6、IL-10 和 IL-2 均显著升高^[11]。表明不同脾虚动物模型和脾虚患者存在慢性炎症。

2.3 癌症脾虚具有免疫抑制

二乙基亚硝胺诱导的大鼠肝癌模型施加肝郁脾虚刺激后,脾 T、B 淋巴细胞转化率明显下降,腹腔巨噬细胞吞噬中性红能力明显降低,细胞免疫与体液免疫能力均降低^[12]。脾虚胃癌模型胃组织内 CD4⁺、CD8⁺、主要组织相容性复合体 (MHC) -I、MHC-II、B7-1 表达下调,T 细胞活化信号减弱^[13]。研究发现,肝郁脾虚大肠癌大鼠腹腔巨噬细胞吞噬功能下降^[13];进展期胃癌脾虚证患者的白细胞数量上升;T 细胞亚群 CD3⁺ 和 CD8⁺ 细胞下降^[14];胃癌术后患者脾虚评分与 VEGF 呈明显的正相关,即脾虚越重,VEGF 比值越高^[15];脾虚痰湿证小细胞肺癌患者 CD3⁺CD56⁺CD16⁺ NK 细胞水平降低^[16];脾虚湿热证大肠癌患者 CD4⁺/CD8⁺ 值降低^[17];胃癌脾虚患者 NK 细胞活性降低^[18]。上述研究表明,肠癌、胃癌、肝癌乃至肺癌的脾虚患者存在免疫抑制。

2.4 脾虚是肿瘤微环境的关键病机

于尔辛经长期研究,提出了“肝癌的‘本’是脾虚”的论点,即肝癌的中心辨证是脾虚^[21];邱佳信发现,脾虚在消化道恶性肿瘤患者中普遍存在,提出“有瘤体必虚,有虚首健脾”的观点^[22];结合癌症脾虚患者的炎症和免疫抑制,我们因此提出肿瘤微环境的病机关键是“脾虚”。那么为什么是“脾虚”,而不是“肾虚”或“肺虚”呢?张仲景《金匱要略·脏腑经络先后病脉证并治》就明确强调,“脾旺则四季不受邪”。脾虚是免疫功能减弱之本的学术观点也得到了较广泛的认同。从造字结构上来讲“癌”字构成之意即为外邪侵蚀脾胃之病^[23]。同时癌症患者的常见症状如食欲不振、恶心呕吐、口干咽痛、腹泻、疼痛、出血、发热等主要隶属于脾胃系统,因此是“脾虚”。然而脾为后天之本,肾为先天之本,脾的免疫功能如免疫细胞的分化、成熟又受肾主骨生髓功能的调节。《素问·经脉别论》曰“脾气散精,上归于肺……”;《素问·宝命全形论》曰“土得木而达”。肾、肝、肺功能失调均可导致脾虚,形成肿瘤微环境。

3 健脾改善肿瘤微环境是中医抗癌的新思路

3.1 抗癌应以健脾为本

张元素《活法机要》曰“壮人无积,虚人则

有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”;李中梓《医宗必读》曰“积之成者,正气不足,而后邪气居之”。故目前公认癌症的病机为本虚标实,本虚以脾肾亏虚为主,如《景岳全书》曰“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”;标实以毒聚、痰凝和瘀滞为主,如《丹溪心法》认为,“凡人身上、中、下有块者多是痰”;《仁斋直指方论》曰“癌者,上高下深,穴岩之状,颗颗累垂,毒根深藏”。故多位名老中医提出肿瘤防治应以健脾为本,李辅仁认为,“老年肿瘤虚者多,制宜辅助正气,调养脾胃”;余桂清认为,“恶性肿瘤重在调脾胃,养胃气,脾肾并治”;方和谦认为,“肠癌术后必须顾护脾胃”;刘志明认为,“恶性肿瘤辨证时注意脾虚特点”;杨金坤认为,“胃癌术后,重在健脾”;刘碧清认为,“肝癌强调健脾”;郁仁存先生认为,“肿瘤内虚,宜益气健脾为本”^[2]。

3.2 肿瘤微环境是健脾抗癌的新靶向

参芪固本方能降低脾虚荷 Lewis 肺癌小鼠 IL-6^[8]; 参术胶囊上调脾虚胃癌模型胃组织内 CD4⁺、CD8⁺、MHC-I、MHC-II、B7-1 的表达,抑制免疫逃逸^[14]; 以黄芪四君子汤加减的健脾补气方能够降低胃癌术后患者 VEGF 水平^[17]; 以黄芪和仙鹤草为主药的健脾方药提高脾虚湿热证大肠癌患者 CD4⁺/CD8⁺ 值^[19]; 人参、黄芪为主药的健脾治疗可提高胃癌脾虚患者红细胞 C3b 受体花环, T 淋巴细胞嗜银蛋白含量和 NK 细胞活性^[20]。表明以健脾为主的中药治疗能够改善肿瘤微环境的炎症和免疫抑制状态,具有逆转免疫逃逸的作用。因此,肿瘤微环境可能是中医健脾抗癌的新靶向。

4 结语

肿瘤治疗的目的是杀灭手术不能完全切除的残留肿瘤,然而由于肿瘤细胞来自于宿主,各种治疗副作用会限制治疗窗。对这一问题有两种解决办法,一是从攻击肿瘤本身,改为攻击维持肿瘤生长和存活的环境;二是使免疫系统像应对感染那样去杀伤肿瘤细胞^[9]。目前有研究证实,健脾中药能够在一定程度上改变肿瘤微环境,中药能够提升免疫清除、提高肿瘤抗原提呈能力^[9],从而具有改善肿瘤免疫逃逸的作用。肿瘤微环境脾虚本质的探讨为肿瘤微环境研究提供了一个切入点这方面的工作才刚刚开始。

参考文献

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013

[1]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.

[2] 郑荣寿, 张思维, 吴良有, 等. 中国肿瘤登记地区 2008 年恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2012, 21(1): 1-12.

[3] Prendergast GC, Jaffee EM. Cancer immunotherapy: immune suppression and tumor growth [M]. Burlington: Academic Press, 2007: 1-97.

[4] 曹雪涛. 肿瘤生长与转移中的免疫学问题 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2007, 14(1): 2-6.

[5] 杜钢军, 时小燕. 治疗癌症的新途径: 靶向肿瘤微环境 [J]. 国际药学研究杂志, 2011, 38(5): 336-340.

[6] 薛娜, 林洪生. 免疫编辑理论与中医药抗肿瘤免疫 [J]. 中医杂志, 2012, 53(21): 1801-1804.

[7] 李杰, 林洪生, 王晓瞳, 等. 中医药对肿瘤免疫编辑过程重塑的分子机制研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(5): 747-752.

[8] Mendelsohn J, Howley PM, Isreal MA, et al. The molecular basis of cancer [M]. 3rd Edition ed. 北京: 科学出版社, 2011: 186-194.

[9] 陶志广, 周岱翰, 陈林香, 等. 参芪固本方治疗脾虚荷 Lewis 肺癌小鼠的实验研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(1): 56-59.

[10] 郭延生, 魏彦明, 华永丽, 等. 胃脘宁对脾虚大鼠胃肠激素和炎性细胞因子的影响 [J]. 中兽医医药杂志, 2012, 31(6): 13-16.

[11] 陈锦芳, 张桂英. 慢性乙型肝炎肝郁脾虚证 TNF- α 、IL-6 水平研究 [J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(4): 15-16.

[12] 余亚平, 朱肖鸿. 轻度慢性乙型病毒性肝炎不同证型 IL-2、IL-6、IL-10 水平的比较 [J]. 浙江中医杂志, 2012, 47(10): 705-706.

[13] 王济, 顾立刚, 王庆国, 等. 肝郁脾虚因素促进 DEN 诱发大鼠实验性肝癌的研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2003, 10(1): 18-20.

[14] 邓青秀, 彭成, 敖慧, 等. 参术胶囊对脾虚胃癌小鼠 T 细胞活化信号的影响 [J]. 中国药理学通报, 2012, 28(5): 737-738.

[15] 方艺晓, 姚良权, 聂陆安, 等. 中药与肝郁脾虚因素刺激对大肠癌大鼠免疫功能变化的探讨 [J]. 江西医药, 2006, 41(7): 451-453.

[16] 郑坚, 杨金坤. 进展期胃癌脾虚证与实验室检测指标相关性研究 [J]. 上海中医药杂志, 2000, 34(8): 12-14.

[17] 王克穷, 王兴华. 益气健脾法治疗胃癌术后脾虚证 30 例: 附血液流变学和肿瘤标志物的影响 [J]. 陕西中医, 2009, 30(5): 550-551.

[18] 李卫中, 龚亚斌. 60 例晚期肺腺癌脾虚痰湿证患者外周血 CD3⁺CD56⁺CD16⁺和 CD8⁺CD28⁺细胞表达相关性研究 [J]. 陕西中医, 2011, 32(9): 1154-1155.

(下转第 298 页)

- [4] 李涌健. 益气养阴防治癌转移的实验研究 [J]. 中西医结合学报, 2004, 2(1): 49-52.
- [5] 姜林. 祛瘀化痰法抗肺癌转移的分子机制研究 [D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2012.
- [6] 杨勤建, 陈振发, 雷良蔚, 等. 化痰散结方对人肺癌细胞 Fas-FasL 和 TNFR1 信号通路的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2004, 24(S1): 183-186.
- [7] 潘磊, 陈培丰. 清热解毒中药抗肿瘤作用机理研究进展 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(3): 569-571.
- [8] 高静东, 陈嘉璐, 张蕾. 清热解毒法对小鼠 Lewis 肺癌

瘤组织 MMP-9 及 TIMP-1 表达的影响 [J]. 江苏中医药, 2010, 42(10): 76-77.

- [9] 朴炳奎, 唐文秀, 张宗岐, 等. 肺癌平膏治疗晚期原发性肺癌临床观察: 附 339 例临床分析 [J]. 中医杂志, 1991, 32(4): 21-23.
- [20] 王芳, 花宝金, 李丛煌. 肺癌平膏 II 号合并化疗治疗非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(9): 53-54.

TCM Maintenance Therapy for Lung Cancer

HOU Wei¹, WANG Bing¹, YAN Linlin²

(1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT The maintenance therapy is valued with the development of modern chemotherapy in cancer treatment, but there are still some defects such as side effects, over-treatment and high costs. Chinese medicine has advantages in stabilizing the tumor, preventing recurrence, and improving long-term survival. Dr. PIAO Bingkui has developed *Feiliuping I Formula* and *Feiliuping II Formula* for the maintenance treatment of lung cancer with qi-supplementing yin-nourishing lung-clearing method, phlegm-transforming, stasis-dispelling and bind-dissipating method and heat-clearing, toxin-resolving and network vessels-freeing method based on traditional Chinese medicine pattern identification.

Keywords traditional Chinese medicine; lung cancer; maintenance treatment; *Feiliuping Paste*; PIAO Bingkui

(收稿日期: 2013-09-24; 修回日期: 2013-11-26)

编辑: 焦爽

(上接第 294 页)

- [9] 邹海萍, 朱玉芬, 王德兴, 等. 肠宁方治疗脾虚湿热型晚期大肠癌 38 例观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1116-1117.
- [20] 赵群, 李勇, 杨进强, 等. 健脾益气中药对胃癌患者脾虚证与生物学行为的影响 [J]. 中国临床康复, 2004, 8(35): 8148-8151.

- [21] 肖月升, 耿建芳, 杨瑞合, 等. 初论“中心辨证”: 学习于尔辛教授“肝癌的‘本’是脾虚”论点的启示 [J]. 时珍国医国药, 2006, 17(6): 1062-1063.
- [22] 陈梦溪, 张红. 癌症—专科专病名医临证实录丛书 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2011: 41-468.
- [23] 高少才, 任娟莉, 刘龙. 癌症考辨与“脾衰”是癌症发病之本初探 [J]. 陕西中医, 2009, 30(10): 1354-1355.

The Spleen-Deficiency Nature of Tumor Microenvironment

HAN Qinrui¹, FU Xiuqiong², YU Zhiling², SUN Xuegang¹

(1. School of Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangdong Province 510515; 2 School of Chinese Medicine, Hong Kong Baptist University)

ABSTRACT Cancer is the most serious public health problem confronting the world today. The immunity-editing theory supplements and updates the tumor cell-centered theory. The tumor microenvironment promotes tumor immune stalemate to tumor immune escape. Chronic inflammation and immune suppression are the core features and can be seen in many tumor models and tumor cases with spleen deficiency pattern. So spleen deficiency may be the core pathogenesis of tumor microenvironment. Spleen-supplementing herbs are effective for cancer, based on improving the function of tumor microenvironment-related cells and molecules and potentially reversing the tumor immune escape. Regulating the tumor microenvironment with spleen-supplementing herbs may be a new idea in preventing and treating cancer in Chinese medicine.

Keywords tumor microenvironment; immunity editing; spleen deficiency; inflammation

(收稿日期: 2013-10-22; 修回日期: 2013-12-02)

编辑: 黄健