

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.08.006

思路与方法

基于肿瘤免疫编辑理论探讨扶正抗癌法在肺癌治疗中的应用

李慧杰^{*}，齐元富，李秀荣

(山东中医药大学附属医院, 山东省济南市文化西路 42 号, 250014)

摘要 肿瘤免疫编辑理论包括免疫清除、免疫均衡和免疫逃逸三个阶段, 该理论阐述了肿瘤与机体免疫系统之间的关系。扶正抗癌法是中医治疗肿瘤的重要法则之一, 基于肿瘤免疫编辑理论, 临床在肿瘤早、中、晚期不同阶段运用扶正抗癌法的权重亦不相同。在肺癌治疗中, 根据患者个体差异灵活运用扶正抗癌法调节机体免疫平衡, 旨在使肿瘤细胞重新被识别清除或进入免疫均衡期, 以达到抑制肺癌复发、转移目的。

关键词 扶正抗癌; 免疫编辑; 肺癌

2002 年 Dunn 等提出了肿瘤免疫编辑 (cancer immunoediting) 理论, 即机体免疫系统不仅可对肿瘤细胞进行识别、破坏, 同时又对肿瘤细胞实施“免疫选择”压力使具有逃避免疫监视功能的肿瘤细胞存活^[1]。该理论阐述了免疫系统和肿瘤细胞之间的相互作用与复杂关系, 并分为免疫清除 (elimination)、免疫均衡 (equilibrium) 和免疫逃逸 (escape) 三个阶段。中医理论认为, 正虚是肿瘤发生发展的重要病机, 扶正抗癌法是中医药治疗肿瘤的重要法则之一, 具有调节机体免疫的作用。我们基于肿瘤免疫编辑理论探讨扶正抗癌法在肺癌治疗中的应用。

1 扶正抗癌与免疫清除

中医学认为, 正虚是肿瘤发生发展的根本原因, 正气不足, 癌毒侵袭, 客邪留滞, 气滞血瘀, 则邪毒积聚成块, 即《医宗必读》所描述的“积聚之成也, 正气不足而后邪气踞之”。可见正虚是肿瘤的发病基础, 且贯穿肿瘤发展的始终, 扶正抗癌法也因此成为肿瘤治疗的重要法则之一。免疫清除是指机体免疫系统识别恶变的肿瘤细胞, 并通过多种途径杀伤肿瘤细胞的过程, 即传统认为的免疫监视^[2]。在免疫清除期, 机体免疫系统如果识别了肿瘤抗原, 进一步诱导机体固有免疫及适应性免

疫应答, 进而清除肿瘤细胞于该阶段, 免疫编辑也就此结束。临床中对于正虚表现为主的肿瘤患者予以扶正为主兼以祛邪的治疗, 且根据辨证论治分别予以益气、补血、滋阴、温阳等不同扶正方法增加机体的正气, 进而激活机体免疫细胞以及免疫系统关键性分子的活性, 增强免疫监视功能, 扼杀肿瘤细胞于早期, 进而终止免疫编辑过程, 达到扶正固本的治疗目的。

2 扶正抗癌与免疫均衡

正邪相争始终贯穿于肿瘤发生发展过程中, 正盛抗邪有力则肿瘤生长缓慢不易深入, 正虚则肿瘤生长迅速, 该阶段是机体与肿瘤相互斗争、脏腑功能失调之虚实夹杂的过程。免疫均衡是指免疫系统不能将肿瘤细胞完全清除, 仅选择具有免疫原性的肿瘤细胞进行清除, 忽略丧失免疫原性的肿瘤细胞, 并赋予这些细胞新的免疫特性, 使其暂时逃避了免疫系统的杀伤而存活下来, 免疫编辑亦进入均衡时期^[3]。在免疫均衡期, 机体免疫系统与肿瘤细胞保持势均力敌的状态, 免疫编辑主要发生在该阶段, 可高达数年甚至数十年之久, 临床可表现为患者体内存在微小瘤灶、或带瘤生存、或经过有效治疗达到临床缓解而肿瘤未复发^[4]。基于中医平衡理论, 临床治疗往往注重扶正祛邪、标本兼治, 即在选益气、补血、滋阴、温阳扶正的同时, 根据个体差异选择活血化瘀、行气散结、清热解毒等

基金项目: 山东省自然科学基金 (ZR2014HL063)

^{*} 通讯作者: 2008lihuijie@163.com, 13465926050

方法,促进机体免疫重塑、不断选择塑造肿瘤细胞的免疫学表型,以维持平衡状态。

3 扶正抗癌与免疫逃逸

肿瘤瘤体为有形实邪,随着肿瘤增大癌毒不断渗入,邪气渐加而耗损人体精血,导致正气渐虚、抗邪无力,进而邪气得势嚣张,病情加重,因此,肿瘤进展可以称之为正气被癌毒不断耗损的过程。免疫逃逸是指免疫选择压力促使新的肿瘤细胞变异体逃脱机体免疫系统的监视与清除,跨过免疫平衡阶段的抑制作用,不断增殖而形成临床可以检测到的肿瘤^[8]。免疫逃逸期机体免疫系统免疫耐受已形成,不仅降低了对肿瘤细胞的杀伤清除能力,亦为肿瘤细胞免疫逃逸提供条件。基于此,临床上该阶段肿瘤的治疗多采用扶正的方法,在机体状况允许的条件下,选择以祛邪消除肿瘤为主、适宜扶正的治疗模式,以增强机体免疫力,改善机体免疫状况,提高患者生活质量。

4 免疫编辑与肺癌治疗

肿瘤免疫编辑理论认为,免疫系统不但具有抗肿瘤的保护性功能,又兼具对肿瘤的重新塑型功能,称之为免疫重塑,即机体免疫系统不断杀伤高免疫原性的肿瘤细胞,忽略低免疫原性肿瘤细胞,结果导致免疫原性更低、恶性程度更高的肿瘤表型出现,这是一个不断选择塑造新的肿瘤细胞免疫学表型的过程^[9]。免疫重塑不但可以影响机体免疫系统对肿瘤进行重塑与编辑,亦可改变机体免疫系统相关成分,从而更有利于肿瘤免疫逃逸的形成。基于此,治疗时则可进行有针对性地干预,尽可能使肿瘤细胞被机体免疫系统重新识别清除,或使其进入均衡期,而减少甚至避免免疫逃逸的发生,以期提高抗肿瘤效果。肺癌治疗亦不例外。如肺癌治疗中可激活机体免疫,改善肿瘤细胞免疫选择,阻断弱免疫原性肿瘤细胞逃逸,防止肿瘤进一步生长、发生浸润转移;亦或针对相关免疫编辑靶点予以免疫治疗,通过调整机体免疫系统功能、拮抗机体免疫耐受达到治疗效果。

5 肺癌治疗之扶正抗癌

肺癌属中医学“肺积”“息积”等范畴,随着对其认识的不断深入,目前治法多种多样,但总不离扶正、祛邪两大原则,且扶正抗癌贯穿肺癌治疗的始终,即所谓“养正积自除”。针对肺癌病因病机,扶正抗癌治疗又可分为益气、滋阴、健脾、润肺等不同治法,且根据辨证论治予以扶正为主的综

合治疗,常用药物如黄芪、党参、沙参、麦冬、白术、茯苓等,方剂多选生脉饮、沙参麦冬汤、百合固金汤、六君子汤、四君子汤等。多项临床研究也证实了扶正抗癌法治疗肺癌的有效性,如朱勤等^[1]应用扶正抗癌方联合化疗治疗气阴两虚型晚期肺癌,在改善患者临床症状、提高生活质量、减轻化疗毒副反应方面取得较好临床疗效;吴剑等^[8]观察了扶正抗癌汤联合化疗治疗晚期肺癌的疗效,结果显示,扶正抗癌汤在增强机体免疫力、改善患者的生活质量、提高疗效方面优势明显;吴万垠等^[8]观察比较了扶正抗癌方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌优势人群与非优势人群的有效性和安全性,认为扶正抗癌方对吉非替尼有增敏作用,肯定了扶正抗癌方治疗肺癌的疗效。同时体内外实验也证实了扶正抗癌法治疗肺癌的科学性,如王春雷等^[10]研究证实,抗癌扶正协定方对 Lewis 肺癌小鼠有抑制肿瘤生长作用,且能有效降低化疗药物对机体的损害;郭冬梅等^[11]发现,扶正消癌方不仅能协同化疗药物提高肿瘤细胞对免疫系统及抗癌药物的敏感性,还能下调或逆转 Lewis 肺癌模型小鼠黏附因子 CD44 表达,从而发挥抑瘤及抗转移作用;石世德等^[12]研究发现,扶正抗癌方可有效抑制人肺癌 LA 细胞增殖,且能增强 LAK 抑瘤活性,发挥抗肿瘤作用;王兰等^[13]也研究证实了扶正解毒方含药血清可抑制肺腺癌 A549 细胞生长及诱导细胞凋亡。

我们临证治疗肺癌秉承扶正祛邪、标本兼治原则,以扶正抗癌、解毒化痰、消积散结为基本治法,灵活选用扶正补虚、化痰散结、清热解毒等药物,并以益气养阴药贯穿始终。而分阶段治疗侧重点不同,如免疫清除期提高扶正力度以驱邪外出,免疫均衡期扶正祛邪相当以免破坏平衡,免疫逃逸期则扶正逊于祛邪以抗邪有力,同时根据患者个体情况辨证治疗,临床多可获效。并制定了中西医结合临床优化方案,对正虚为主型予以芪贞固本方治疗,结果显示,以扶正抗癌为法组方的芪贞固本方临床可明显增强肺癌患者免疫功能、提高临床疗效^[14]。体内实验证实了芪贞固本方对 Lewis 肺癌小鼠有抑瘤作用,且能提高胸腺指数,并可提高化疗药物抑瘤率、减轻其对免疫器官的损害^[15];体外实验亦证实了该方可抑制肺癌 A549 细胞增殖、诱导细胞凋亡^[16]。

6 结语

基于肿瘤免疫编辑理论,如何使免疫编辑后的

肿瘤细胞重新被识别清除,或进入免疫均衡期而不发生免疫逃逸已成为研究热点,该理论的提出为肿瘤治疗提供了新途径。中医扶正抗癌法治疗肺癌理论与之不谋而合,即通过扶助机体正气提高免疫力,进而改善肿瘤内环境,抑制肺癌细胞生长,达到预防肺癌发生发展的目的。目前肺癌免疫治疗不断进步,中医药在该领域亦有新发展,但具体的作用机制及免疫治疗靶点有待我们进一步探索。

参考文献

- [1] MUENST S, LÄUBLI H, SOYSAL SD, et al. The immune system and cancer evasion strategies: therapeutic concepts [J]. J Intern Med, 2016, 279(6): 541-562.
- [2] MITTAL D, GUBIN MM, SCHREIBE RD, et al. New insights into cancer immunoediting and its three component phases—elimination, equilibrium and escape [J]. Curr Opin Immunol, 2014, 27: 16-25. doi: 10. 1016/j. coi. 2014. 01. 004. Review
- [3] DUPAGE M, MAZUMDAR C, SCHMIDT LM, et al. Expression of tumour-specific antigens underlies cancer immunoediting [J]. Nature, 2012, 482(7385): 405-409.
- [4] 刘建成,马洁. 肿瘤免疫治疗的研究进展 [J]. 癌症进展, 2014, 12(6): 518-521.
- [5] FORDE PM, REISS KA, ZEIDAN AM, et al. What lies within: novel strategies in immunotherapy for non-small cell lung cancer [J]. Oncologist, 2013, 18(11): 1203-1213.
- [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] 朱勤,郑健,刘鲁明. 扶正抗癌方联合化疗治疗气阴两虚型非小细胞肺癌临床观察 [J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(2): 3-5.
- [8] 吴剑,刘勇. 扶正抗癌汤联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(12): 2811-2814.
- [9] 吴万垠,杨小兵,龙顺钦,等. 扶正抗癌方联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌优势人群与非优势人群的比较 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9): 2152-2154.
- [10] 王春雷,姜志明,侯桂兰. 抗癌扶正方协定方对荷 Lewis 肺癌小鼠治疗作用的实验研究 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(1): 113-115.
- [11] 郭冬梅,田菲,陈立伟,等. 扶正消癌方对 Lewis 肺癌模型小鼠的抑瘤作用 [J]. 中医杂志, 2012, 53(18): 1585-1587.
- [12] 石世德,郑文岭,杨太成,等. 扶正抗癌方抑制人肺癌细胞增殖及增强 LAK 抑瘤活性的实验研究 [J]. 中山大学学报, 2010, 39(6): 229-232.
- [13] 王兰,田菲,陈亮,等. 扶正解毒方含药血清对人肺癌细胞(A549) 增殖和凋亡的影响 [J]. 四川中医, 2015, 30(12): 52-54.
- [14] 齐元富,李秀荣,李慧杰,等. 中西医结合治疗晚期非小细胞肺癌临床优化方案研究 [J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(11): 2567-2569.
- [15] 张盈盈,齐元富,谭鹏程. 芪贞固本方对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤生长及免疫器官的影响 [J]. 山东中医杂志, 2016, 35(7): 637-640.
- [16] 李秀荣,张盈盈,李慧杰,等. 扶正法与祛邪法对肺癌 A549 细胞凋亡的影响及其机制研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(2): 401-403.

Application of Strengthening Vital Qi for Combating Cancer Method in Treating Lung Cancer: Based on Cancer Immunoediting Theory

LI Huijie, QI Yuanfu, LI Xiurong

(Affiliated Hospital to Shangdong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250014)

ABSTRACT The cancer immunoediting theory, including elimination, equilibrium and escape stages, explains the relationship between cancer and body immune system. Strengthening vital Qi anticancer method is one of the important principles in Chinese medicine cancer treatment. Based on the cancer immunoediting theory, the weighting of using strengthening vital Qi anticancer method is different clinically in different stages (early, middle and late) of cancer. In lung cancer treatment, according to patients' individual difference, using strengthening vital Qi anticancer method flexibly might regulate body immune balance to make tumor cells reidentified and removed or go to the immune balance stage. Thus lung cancer recurrence and metastasis might be inhibited.

Keywords strengthening vital Qi for combating cancer; immunoediting; lung cancer

(收稿日期: 2016-10-17; 修回日期: 2016-12-03)

编辑: 黄 健