

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.17.008

从阳气亏虚探讨非小细胞肺癌表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂耐药及应对策略

刘磊¹, 李振祥², 肖军², 林家茂^{2*}

(1. 浙江中医药大学基础医学院, 浙江省杭州市滨江区滨文路 548 号, 310053; 2. 山东省肿瘤防治研究院)

摘要 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 是临床治疗非小细胞肺癌的靶向药物, 但几乎所有患者都会发生 EGFR-TKI 耐药。中医学认为, 阳气亏虚是导致肿瘤的发病因素, 阳气不足导致癌毒内生、促进有形实邪的形成。临床和实验研究表明, 以温阳法为主的中医药治疗可以抑制 EGFR-TKI 耐药, 提高 EGFR-TKI 疗效, 其机制可能与调控 miRNA 基因以及雌激素受体表达、对抗肿瘤异质性、调节肿瘤微环境有关。因此, 阳气亏虚是导致非小细胞肺癌 EGFR-TKI 耐药的关键病机, 而扶阳抑阴是克服 EGFR-TKI 耐药的中医基本治法。

关键词 非小细胞肺癌; 表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂; 药物耐受; 阳气亏虚

2015 年我国已有 429.2 万例新发肿瘤病例和 281.4 万例死亡肿瘤病例, 其中原发性肺癌 (以下简称肺癌) 是发病率最高的肿瘤, 也是癌症死因之首^[1]。目前肺癌的治疗方法有手术、化疗及分子靶向治疗等。近年来分子靶向药物的出现, 尤其是表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂 (EGFR-TKI) 的临床应用使非小细胞肺癌的治疗取得突破性进展, 但几乎所有的非小细胞肺癌患者都会发生 EGFR-TKI 耐药, 大部分患者无进展生存期不超过 12~14 个月^[2]。因此, 探索 EGFR-TKI 耐药的机制及其临床对策成为又一研究热点。本文从临床实际出发, 并结合现代医学研究成果, 从中医理论探讨 EGFR-TKI 耐药的机制, 以期应用中医药克服 EGFR-TKI 耐药提供有益的参考。

1 阳气亏虚与肿瘤的发生发展密切相关

恶性肿瘤与中医学中“积聚”“癥瘕”较为类似, 但又不完全相同。在中医古籍中常根据不同肿瘤的部位和不同临床特点予以相应的病名, 例如肺癌属于“肺积”“劳嗽”“息贲”等范畴, 肝癌属于“肥气”“痞气”“积气”等范畴, 肠癌属“肠积”“肠覃”“锁肛痔”等范畴。关于肿瘤的形成《灵枢·百病始生》云“积之所生, 得寒乃成,

厥乃成积, ……温气不行, 凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 著而不去, 而积皆成矣。”《灵枢·水胀》云“寒气客于肠外, 与卫气相搏, 气不得荣, 因有所系, 癖而内著, 恶气乃起, 息肉乃成。”《素问·阴阳应象大论》曰“阳化气, 阴成形”, 张景岳《类经》注解为“阳动而散, 故化气, 阴静而凝, 故成形”。《难经·五十五难》曰“积者, 阴气也, 其始发有常处, 其痛不离其部, 上下有所始终, 左右有所穷处。”《诸病源候论·虚劳病诸疾》曰“积聚者, 由寒气在内所生也。血气虚弱, 风邪搏于脏腑, 寒多则气涩, 气涩则生积聚也”; “积者, 脏病也, 阴气所生也”; “瘕病者, 皆由久寒积冷, 饮食不消所致也, ……虚劳之人, 脾胃气弱, 不能克消水谷, 复为寒冷所乘, 故结成此病也”。《临证指南医案》曰“著而不移, 是为阴邪聚。”通过以上论述不难看出, 中医理论认为肿瘤为有形之物, 属阴邪范畴。从生物学角度来说, 细胞分化、凋亡相关于细胞执行功能, 属于“阳化气”, 细胞增殖相关于细胞数量、形体增长, 属于“阴成形”, 而发育异常、增殖失控、分化障碍以及凋亡阻遏就是恶性肿瘤、白血病等癌症的基本生物学特征。由此可以推论, 肿瘤的本质是阳气不足、阴寒积聚。

当外邪乘虚进入机体, 因阳气虚弱不能推动气血的运行时, 就会导致邪气留滞不除, 最终气机不

基金项目: 国家自然科学基金(81602031)

* 通讯作者: linjiamao_@126.com

畅, 血运瘀阻, 日久终成积证。《医宗必读》提出以温阳疏利为治癌大法, 将温阳疏利法贯穿于所载方剂、医案中。现代也有医家认为, 恶性肿瘤的基本病机为阳虚阴结, 阳气亏虚是肿瘤发病的基础, 机体阳化气功能不足是导致痰浊内生、瘀毒结聚、积久成形的关键环节^[3]。阴寒之邪结聚体内是导致癌瘤积聚形成的重要因素, 阳气虚衰、寒凝瘀滞则是重要病机, 应采用温补阳气、散寒化痰之法^[4]。另有学者^[5]认为, 卵巢癌的病因病机与“肾阳虚衰, 血瘀于胞”密切相关。

有临床报道显示^[6], 在各类肿瘤患者中可确诊为阳虚型的占总人数的 73.4%。还有研究发现, 基底细胞癌患者体质分型主要以阳虚质为主^[7], 晚期卵巢癌患者中医体质类型多为阳虚质^[8], 肝癌患者的偏颇体质主要以气虚质、阳虚质和湿热质为主^[9]。由此可见, 阳气亏虚是肿瘤发病的主导因素, 阳气不足导致癌毒内生、促进有形实邪的形成, 恢复机体阳化气的功能是治疗肿瘤的关键所在。

2 阳气亏虚与 EGFR-TKI 耐药的相关性

多数非小细胞肺癌患者确诊时已处于晚期, 预后差, 而 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌疗效显著, 且安全性较好, 但最终会产生耐药现象。近年来虽然诞生了一批克服 EGFR-TKI 继发耐药的新药物, 但这些药物大部分仍停留在细胞或动物实验阶段, 只有少数药物获得了比较肯定的临床结果^[10]。

阳气是人体之根本, 注重固护人体阳气, 对于防治肿瘤疾病具有积极的意义。恶性肿瘤患者, 尤其是经过多疗程治疗后的晚期患者多有咳嗽、咯痰, 声低, 乏力, 腰膝、下腹冷痛, 畏寒肢凉, 脉沉迟等脾肾阳虚证的临床表现, 治疗中应注重顾护阳气, 运用温通之剂如附子理中汤、麻黄附子细辛汤、四逆汤等酌情加减, 往往可取得较为满意的疗效^[11]。临床中非小细胞肺癌患者在口服 EGFR-TKI 药物后多表现为腹泻、皮疹、乏力等症状, 中医认为, 腹泻、乏力多与脾肾阳虚有关, 而皮疹亦可由气虚不固、血溢脉外所致, 此外, 患者还会出现畏冷肢寒、舌淡苔白、脉沉迟无力等脾肾阳虚的临床表现。临床观察证明, 温通法联合化疗可提高 EGFR-TKI 耐药后的脾肾阳虚型肺癌患者生活质量与临床疗效^[12]。

研究表明, miRNA 异常可引起肿瘤耐药相关通路中基因表达水平的改变, 从而破坏原有的平

衡, 导致耐药^[13]。另有研究发现^[14], miRNAs 与多种肿瘤耐药相关, 尤其是非小细胞肺癌, 并且可以影响肿瘤细胞对吉非替尼等药物的敏感性, 参与 EGFR-TKI 耐药。miRNA-200c 能够逆转肺癌 A549/甲氨蝶呤 (MTX) 细胞对 MTX 的耐药性, 其作用机制可能是通过 P53/P21 信号转导通路诱导细胞凋亡来实现的^[15]。

淫羊藿是温阳药的代表药之一, 研究发现^[16], 淫羊藿苷具有逆转 A549 细胞/MTX 耐药细胞转移表型的作用。淫羊藿苷能够体外诱导早幼粒细胞白血病细胞株 (HL-60 细胞) 凋亡, 其机理可能与下调 bcl-2 和 c-myc 基因 mRNA 和蛋白表达水平密切相关^[17]。阳和化岩汤能够部分阻断逆转乳腺癌变, 并具有抑制 ki67 蛋白及 mRNA 表达的作用^[18]。温阳法对肝癌具有免疫保护作用, 可降低肿瘤的恶性程度, 促进肝癌组织 p53 蛋白的表达^[19]。雌激素受体 (ER) 包括 ER α 和 ER β , 研究表明, ER β 是肺癌中 ER 的主要存在形式^[20], ER β_2 和 ER β_3 与 EGFR-TKI 耐药有关^[21]。因此, 我们推测 EGFR-TKI 耐药主要是 ER β 的异位表达所造成, 也就是阴盛阳衰, 通过温补阳气可以抑制 EGFR-TKI 耐药。

3 EGFR-TKI 耐药的中医应对策略

耐药涉及很多的因素, 耐药的产生并不仅仅是某个分子的异常, 而是整个肿瘤微环境的变化所致。肿瘤微环境即肿瘤细胞周围的环境, 它在肿瘤的发生、发展、转移过程中起着重要作用, 并影响着治疗效果。肿瘤微环境的异常很容易引发 EGFR-TKI 或者其他一些药物的耐药。如果能够改变肿瘤的微环境, 包括改变肿瘤微环境当中的免疫耐受的机理, 也是一个提高疗效的方法。中医药逆转肺癌耐药注重整体调节、辨证施治, 因此, 可将寻找预防肺癌对 EGFR-TKI 耐药的肿瘤微环境治疗靶点作为进一步的研究方向^[22]。产生耐药性的原因主要是肿瘤的异质性, 肿瘤异质性的来源普遍认为是来自肿瘤干细胞^[23]。而基于中医学温阳固肾、益气升阳、扶正祛邪理论, 温阳益气类中药可明显提高肿瘤微环境及化学癌环境中骨髓间充质干细胞的遗传稳定性^[24]。肿瘤发展过程中一直持续存在的肿瘤免疫微环境变化, 与寒积内生密切相关, 肿瘤发展至后期出现肾阳亏虚也与性激素水平的变化有着密切的关系。温阳散寒法可能通过影响肿瘤免疫微环境发挥抑瘤效应并调节性激素水平, 温补肾阳法可能通过影响性激素水平继而调节肿瘤免疫微环境

产生抑瘤作用^[23]。因此我们认为,温通之法有可能对抗肿瘤细胞异质性,通过调节肿瘤微环境,进而逆转 EGFR-TKI 耐药。

4 结语

肿瘤的产生与寒邪内侵、阳气受损有关。阳气亏虚则气血津液运行不畅,痰凝毒邪胶结积聚形成肿块,日久成瘤。目前中西医结合疗法已成为治疗恶性肿瘤的重要措施之一,临床和实验研究表明,以温阳法为主的中医药治疗联合 EGFR-TKI 治疗非小细胞肺癌,能够从不同方面抑制 EGFR-TKI 耐药,提高 EGFR-TKI 疗效,其作用机制可能与调控相关 miRNA 基因以及雌激素受体表达,对抗肿瘤异质性,调节肿瘤微环境等因素有关。因此我们认为,EGFR-TKI 耐药与阳气不足关系密切,阳虚可能是导致非小细胞肺癌患者出现 EGFR-TKI 治疗耐药的关键病机,而扶阳抑阴则是克服 EGFR-TKI 耐药的中医基本治法。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADDE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clinicians, 2015, 65(2): 87-108.
- [3] 王景良, 汤继军. 从“阳虚阴结”论治恶性肿瘤 [J]. 中医杂志, 2016, 57(10): 887-889.
- [4] 郑舞, 杨金坤. 论温阳化痰法抗肿瘤治疗 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 17(5): 111-114.
- [5] 付译漫, 李凯, 韩凤娟, 等. 基于“肾阳虚衰, 血瘀于胞”探讨卵巢癌发病机制 [J]. 中医药学报, 2014, 42(1): 4-6.
- [6] 杨玲. 补阳法在癌证治疗中的作用 [J]. 中医研究, 2001, 14(2): 62-63.
- [7] 汤颖宜. 基底细胞癌边界的皮肤 CT 测定及中医体质研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2015.
- [8] 王冬梅, 杨格娟, 王莹, 等. 晚期卵巢癌患者中医体质类型与中医证型的相关性研究 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(17): 1866-1867.
- [9] 龙顺钦, 杨小兵, 吴万垠, 等. 原发性肝癌的中医体质类型分布及其预后因素分析 [J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(2): 101-104.
- [10] 刘思文, 于韶荣, 冯继锋. 肺癌 EGFR-TKI 继发耐药的主要机制与应对策略 [J]. 国际肿瘤学杂志, 2015, 42(1): 56-59.
- [11] 边猛. 温通法联合化疗对 EGFR-TKIs 耐药后的脾肾阳虚型肺腺癌患者的临床疗效观察 [D]. 郑州: 河南中医药大学, 2015.
- [12] 边猛, 杨亚琴. 温通法联合化疗对耐药后的肺腺癌患者临床疗效观察 [J]. 中医临床研究, 2014, 56(33): 67-69.
- [13] 段晓阳, 史健. 非小细胞肺癌中 microRNAs 与 EGFR-TKIs 继发性耐药机制的研究进展 [J]. 中国肺癌杂志, 2014, 116(12): 860-864.
- [14] ZHONG M, MA X, SUN C, et al. MicroRNAs reduce tumor growth and contribute to enhance cytotoxicity induced by gefitinib in non-small cell lung cancer [J]. Chem Biol Interact, 2010, 184(3): 431-438.
- [15] 单武林, 邓芳, 张晓蕾, 等. miRNA-200c 对非小细胞肺癌 A549 细胞甲氨蝶呤耐药性的影响 [J]. 肿瘤防治研究, 2016, 43(5): 321-325.
- [16] 吴剑锋, 何晓东, 许卫东, 等. 淫羊藿苷逆转耐甲氨蝶呤肺癌 A549 细胞转移表型 [J]. 肿瘤, 2009, 29(12): 1124-1128.
- [17] 李贵新, 张玲. 淫羊藿甙诱导肿瘤细胞凋亡及其机制的研究 [J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 1999, 4(2): 131-135.
- [18] 李静蔚, 刘晓菲, 陈宏志, 等. 阳和化岩汤对大鼠乳腺癌癌前病变的抑制及 ki67 表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 33(8): 970-975.
- [19] 陈嘉璐, 李湧健, 张晓迪, 等. 四逆汤上调 p53 蛋白表达诱导肝癌细胞凋亡研究 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(2): 548-551.
- [20] ROSELL R, CARCERENY E, GERVAIS R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. Lancet Oncology, 2012, 13(3): 239-246.
- [21] WANG Z, LI Z, DING X, et al. ERβ localization influenced outcomes of EGFR-TKI treatment in NSCLC patients with EGFR mutations [J]. Sci Rep, 2015, 5: 11392. doi: 10.1038/srep.11392.
- [22] 叶青, 王瑞平. 中药逆转 EGFR-TKIs 治疗 NSCLC 耐药的研究进展 [J]. 中药新药与临床药理, 2016, 27(4): 583-587.
- [23] 何琪杨. 肿瘤异质性与抗肿瘤靶向药物的耐药性 [J]. 药学报, 2016, 51(2): 197-201.
- [24] 高卓越, 刘永琦, 何建新, 等. 温阳益气法对肿瘤微环境中骨髓间充质干细胞炎症平衡及遗传稳定性的调控 [J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(14): 2267-2272.
- [25] 叶峥嵘, 杨晓航, 吴琳, 等. 基于性激素-肿瘤免疫微环境研究两种温阳法抑瘤作用机制区别与联系的理论探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(8): 903-904.

(下转第 1490 页)

痹性斜视的临床疗效研究 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (3): 3415-3416.

针”治疗麻痹性斜视的体会 [J]. 中国全科医学, 2011, 14 (5): 1726-1727.

[4] 张彬, 庞荣, 贾海波, 等. 培土建肌汤配合针刺“四穴八

Clinical Observation on Acupuncture Combined with Western Medicine in Treating Acquired Paralytic Strabismus

MA Hongxia¹, ZHAO Xin¹, LIU Jing²

(1. Beijing First Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Hospital of Beijing, Beijing 100026; 2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences)

ABSTRACT Objective To observe clinical curative effect of acupuncture combined with western medicine in treating acquired paralytic strabismus. **Methods** Randomly divided 60 patients with acquired paralytic strabismus into a treatment group and a control group, with 30 cases in each group. The control group accepted compound anisodine injection for subcutaneous injection beside superficial temporal artery and oral administration of neurotrophic drugs. The treatment group accepted acupuncture treatment in addition to the treatment of the control group. Both groups were treated for 4 weeks. Before and after treatment, measured the ocular symptom scores, including eye position deviation, eyeball movement obstacle, diplopia, the first squint angle being greater than the second, compensatory head posture and evaluated the clinical curative effect. **Results** The clinical curative rate in the treatment group was 40.0% and the total effective rate was 93.4%, which in the control group were 10.0% and 66.7% respectively. The total effective rate and curative rate in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the improvement in the total ocular symptom score and diplopia, deviation of eye position, eyeball movement disorder scores were superior to those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Acupuncture combined with western medicine was superior to simple western medicine in treating acquired paralytic strabismus, and could significantly improve the eye symptom.

Keywords acquired paralytic strabismus; acupuncture therapy; ocular movement disorder

(收稿日期: 2016-12-28; 修回日期: 2017-06-06)

编辑: 焦爽

(上接第 1468 页)

Drug Resistance to Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor in Non-Small Cell Lung Cancer and Coping Strategy: Discussion based on Yang Deficiency

LIU Lei¹, LI Zhenxiang², XIAO Jun², LIN Jiamao²

(1. Preclinical Medical School, Zhejiang University of Chinese Medicine, Hangzhou, 310053; 2. Cancer Research Institute of Shandong Province)

ABSTRACT Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) is a kind of targeted drug for the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC), but almost all patients develop EGFR-TKI resistance. In Chinese medicine, it is believed that Yang deficiency is the leading cause of tumor, which could end up with the internal formation of cancer toxin and promote the formation of tangible excess pathogens. Clinical and experimental studies have shown that the Chinese medicine treatment based on Yang-warming method can inhibit EGFR-TKI resistance and improve the therapeutic effect of EGFR-TKI. The mechanism may be related to the regulation of miRNA gene and estrogen receptor expression, being against tumor heterogeneity and the regulation of tumor microenvironment. Therefore, Yang deficiency is the key pathogenesis of the EGFR-TKI resistance in NSCLC, and the method reinforcing Yang and suppressing Yin is the basic therapeutic way in Chinese medicine to overcome EGFR-TKI resistance.

Keywords non-small cell lung cancer; epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor; drug resistance; Yang deficiency

(收稿日期: 2017-04-01; 修回日期: 2017-05-05)

编辑: 黄健