

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.22.001

学术探讨

自噬的中医属性及其在人体衰老和肿瘤发病中的意义

靖林林¹, 龚先玲², 孙学刚^{2*}

(1. 南方医科大学中西医结合医院, 广东省广州市石榴岗路 13 号, 510315; 2. 南方医科大学中医药学院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273621); 高等学校博士点基金资助项目 (20134433110007)

摘要 衰老过程中氧自由基 (ROS) 累积, 导致免疫衰老及自噬缺陷, 转化细胞免疫逃逸形成肿瘤。自噬是细胞生存机制, 是气化功能的微观体现, 脾肾虚弱自噬缺陷, 是“因虚生癌”。肿瘤形成后, 肿瘤细胞产生 ROS 诱导肿瘤相关成纤维细胞 (CAFs) 核因子 κ B 的活化, 产生细胞因子, 形成慢性炎症; 激活缺氧诱导因子 1α 形成假性缺氧, 诱导 CAFs 自噬, 形成反向瓦博格效应, 为肿瘤细胞提供高能燃料, 在 CAFs 和肿瘤细胞间建立代谢偶联, 促进肿瘤生长转移, 并加速衰老。自噬机制被肿瘤细胞“利用”, 耗损的精气反助癌毒, 形成脾肾亏虚, 是“因癌致虚”。通过健脾补肾调控细胞间质自噬及能量代谢障碍, 是中医抗癌新策略。

关键词 肿瘤; 自噬; 衰老; 脾肾虚弱

衰老是肿瘤最重要的危险因素之一, 肿瘤发生率随衰老日益增加^[1]。衰老时产生的低度、慢性炎症会诱导产生氧自由基 (ROS), 这是促进肿瘤发生的原因之一, 而肿瘤也会产生 ROS, 加速衰老进程。自噬在衰老过程和肿瘤生成中均发挥重要作用, 但其在上述进程中的作用存在争议^[2]。本文将就自噬在衰老“因虚生癌”和肿瘤“因癌致虚”中的病机作初步探讨, 为应用中医药调控自噬防治肿瘤提供理论基础。

1 免疫衰老和自噬缺陷促进肿瘤发生

在衰老进程中, 免疫衰老 (immuno-senescence) 促进免疫抑制网络的形成, 该网络由调节性 T 细胞 (Tregs)、髓源抑制细胞 (MDSCs)、吲哚胺 2,3-二加氧酶 (IDO) 和 B7 家族分子 (程序性死亡配体, PD-L1, 又称为 B7-H1) 等构成。Tregs 通过细胞间接触抑制 T 细胞、自然杀伤细胞 (NK) 细胞和树突样细胞 (DC), 或通过释放白细胞介素 10 (IL-10)、转化生长因子 β (TGF- β), 以及细胞毒 T 淋巴细胞相关抗原 4 和 PD-L1 诱导免疫细胞耐受。MDSCs 是由巨噬细胞、嗜中性粒细胞和 DC 组成的异质性细胞群, 粒细胞—巨噬细胞集落刺激

(GM-CSF)、IL-1 β 、血管内皮生长因子或前列腺素 E2 刺激 MDSCs 扩增, 抑制 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的活化; 或释放 TGF- β 、诱导 Tregs 及 T 细胞受体亚硝基化而抑制抗肿瘤反应。IDO 通过抑制 CD8⁺ T 增殖、诱导 CD4⁺ T 细胞凋亡而抑制 T 细胞激活。衰老人群 Tregs、MDSCs 和 IDO 随年龄增长而增加, 形成的免疫衰老有利于肿瘤发生^[3]。

然而衰老并不一定导致肿瘤。自噬在细胞清除废物、结构重建、生长发育中发挥重要作用。自噬缺陷导致了细胞内损伤的聚集, 自噬缺陷的肿瘤细胞在应激条件下其基因组通常表现出很高程度的损伤; 在细胞周期检验点失活的肿瘤细胞内, 自噬能够限制基因组的损伤和抑制突变率, 表明自噬具有维持基因组稳定性的功能。多种遗传学和表遗传学事件, 包括 Beclin1 杂合性丢失, 磷酸肌醇 3 激酶催化亚基激活突变、磷酸酯酶与张力蛋白同源物丢失引起的哺乳动物雷帕霉素靶点组成性活化, p53 突变体的累计, B 细胞淋巴瘤白细胞-2 家族抗凋亡蛋白的过表达等, 导致自噬失活, 机体清除受损伤细胞或转化细胞功能降低, 是肿瘤发生的重要原因。

2 脾肾虚弱是“因虚生癌”的重要病机

衰老的中医病机以肾虚和脾虚为主。肾为先天

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

之本，脾为后天之本。脾虚证和肾虚证患者均存在自由基损害，自由基代谢失调是脾肾虚弱导致衰老的分子生物学基础^[3]，ROS 在细胞中累积攻击 DNA，导致基因组不稳定。脾虚证患者存在免疫抑制和慢性炎症^[4]。肾虚证患者细胞免疫功能降低，能量代谢障碍，糖酵解水平增加^[5]。二者又相互依存：脾的免疫功能，如免疫细胞的分化、成熟受肾主骨、生髓功能的调节，而“元气之充足，皆由脾胃之气无所伤，而后能滋养元气”（《脾胃论·脾胃虚实传变论》）。

自噬是促进细胞生长的机制，是气化功能的微观体现^[6]。张锡纯在《医学衷中参西录》中指出：“人之一身，皆气所撑悬也。此气在下焦为元气，在中焦为中气”。随年龄的增长，脾肾虚弱气化功能降低，细胞自噬功能缺陷，可导致衰老细胞组分蛋白质多肽或蛋白质片段亚细胞器的过多沉积。激活 p53 能够清除受损的细胞，然而 p53 信号通路在衰老时突变或功能障碍，自噬功能降低，转化的细胞或癌前细胞不能够被有效清除；与此同时，脾肾虚弱导致的免疫衰老和慢性低度炎症共同形成一个免疫抑制微环境，促进免疫逃逸^[6]，是“因虚生癌”，见图 1。

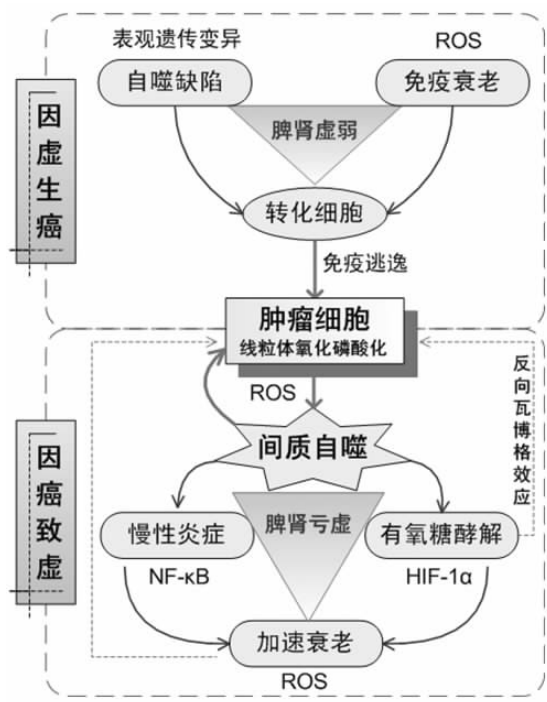


图 1 自噬在衰老与肿瘤发病中的作用及其病机特征

3 肿瘤相关成纤维细胞（CAFs）通过自噬建立与肿瘤细胞的“代谢偶联”

肿瘤细胞在免疫抑制微环境发生逃逸后，分泌

多种细胞因子及过量 ROS 作用于间质细胞如 Tregs、MDSCs 和 CAFs 等。ROS 作用于 CAFs 能诱导其线粒体功能障碍及小窝蛋白 1（Cav-1）的丢失，分泌假性缺氧细胞信号，如缺氧诱导因子 1 α （HIF-1 α ）和核因子 κ B（NF- κ B）诱导间质细胞代谢重编程，增加糖酵解水平并减少线粒体氧化磷酸化。由此可见，ROS 一方面驱动基因组不稳定引起肿瘤细胞 DNA 损伤，另一方面诱导间质产生乳酸、酮体和谷氨酰胺等高能代谢产物，酮体和乳酸等在 CAFs 与肿瘤细胞间穿梭建立“代谢偶联”关系，CAFs 糖酵解产物提供给肿瘤细胞进行氧化磷酸化^[7]。

肿瘤诱导间质细胞氧化应激，而其本身通过抗氧化转录因子 NF-E2 相关因子 2（NRF2）的突变激活及 NRF2 抑制子 Keap1 的突变，具有高度抗氧化能力，抵抗氧化应激。癌基因 Ras、Raf 和 Myc 均驱动肿瘤细胞 NRF2 的活化。抗氧化反应与自噬密切相关，p62 在自噬缺陷的细胞增加并激活 NRF2，CAFs 诱导肿瘤细胞 TP53 诱导糖酵解和凋亡调节因子（TIGAR）表达，TIGAR 抑制肿瘤细胞自噬，降低有氧糖酵解并具有抗氧化特征。肿瘤显示氧化应激的区室化：肿瘤细胞启动有力的抗氧化反应，肿瘤间质的氧化应激显著高于肿瘤细胞本身，诱导肿瘤间质自噬产生高能燃料和必需的“化学建材”，加速肿瘤的生长和转移。

4 肿瘤通过 CAFs 自噬“加速衰老”

CAFs 氧化磷酸化呼吸链复合物 I、II 和 IV 表达水平降低，而在乳腺癌上皮细胞中高表达。头颈肿瘤也表现为间质细胞低氧化磷酸化，癌细胞高线粒体活性。抑制肿瘤细胞的氧化磷酸化和氧化应激，诱导肿瘤细胞凋亡并能够拯救间质 Cav-1 的表达。上述证据表明，间质 ROS 是“突变马达”，驱动肿瘤细胞的选择和演进^[8]。存活的肿瘤细胞能更有效地为间质成纤维细胞产生 ROS。

CAFs 的氧化应激通过 NF- κ B 激活的炎症形成“细胞因子风暴”，其中每个细胞因子都足以引起间质成纤维细胞自噬，这正是炎症通过间质自噬和有氧糖酵解给肿瘤细胞供能的真实原因^[9]，也是肿瘤细胞从间质中通过自噬抽取更多营养物的主要动力^[9]。间质自噬并通过 HIF-1 α 和 NF- κ B 活化诱导反向瓦博格效应，促进肿瘤进展，这是一个消耗自身正气、助长癌毒的过程，因此，间质细胞氧化应激、炎症和自噬的相互作用形成一个不断加重的

脾肾亏虚的“微环境表型”，是“因癌致虚”，见图 1。

5 结语

自噬与肿瘤的关系非常复杂，在生理条件下，自噬通过参与清理受损的线粒体和过氧化物酶体起到了维持细胞正常功能和染色体稳定性的作用，抑制肿瘤的发生，是脾气健运、肾气充足的表现。癌细胞发生逃逸形成肿瘤后，肿瘤细胞“利用”自噬机制，增加间质细胞如 CAFs 自噬为其提供能量。在受到放疗、化疗打击时，肿瘤利用自噬产生放疗、化疗抵抗，肿瘤得以生存、复发乃至转移，耗损脾肾之精，导致脾肾亏虚。

目前多数肿瘤化疗和放疗通过增加氧化应激和 DNA 损伤，具有细胞毒性，能够“加速衰老”，并加重脾肾亏虚，同时增加了患者二次患癌的机会。健脾补肾中药能够减少细胞自噬并改善肿瘤微环境^[8,10]，因此，通过健脾补肾为主的中医药治疗，终止肿瘤间质自噬，改善能量代谢障碍和肿瘤微环境；减少肿瘤细胞自噬，增加放疗、化疗敏感性，是中医抗癌新策略。

参考文献

- [1] Fulop T, Larbi A, Kotb R, et al. Immunology of aging and cancer development [J]. Interdiscip Top Gerontol, 2013, 38: 38-48. doi: 10. 1159/000343599. Epub 2013 Jan 17.
- [2] Gewirtz DA. Autophagy, senescence and tumor dormancy in cancer therapy [J]. Autophagy, 2009, 5(8): 1232-1234.
- [3] 虎峻瑞, 段永强, 成映霞, 等. 论“脾肾两虚, 痰瘀内阻”病机在衰老中的病理意义及其相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2009, 29(22): 2985-2987.
- [4] 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 292-294, 298.
- [5] 黄贵华, 纪云西, 吴大力, 等. 细胞自噬与中医气虚痰瘀关系探讨 [J]. 中医杂志, 2011, 52(20): 1717-1719.
- [6] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion [J]. Science, 2011, 331(6024): 1565-1570.
- [7] Martinez-Outschoorn UE, Lisanti MP, Sotgia F. Catabolic cancer-associated fibroblasts (CAFs) transfer energy and biomass to anabolic cancer cells, fueling tumor growth [J]. Semin Cancer Biol, 2014, 25: 47-60. doi: 10. 1016/ J. Semcancer. 2014. 01. 005. Epub 2014 Jan 28.
- [8] Pavlides S, Vera I, Gandara R, et al. Warburg meets autophagy: cancer-associated fibroblasts accelerate tumor growth and metastasis via oxidative stress, mitophagy, and aerobic glycolysis [J]. Antioxid Redox Signal, 2012, 16(11): 1264-1284.
- [9] Lisanti MP, Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, et al. Accelerated aging in the tumor microenvironment: connecting aging, inflammation and cancer metabolism with personalized medicine [J]. Cell Cycle, 2011, 10(13): 2059-2063.
- [10] 佟庆, 金哲, 刘欣. 补肾健脾、养血通利中药对多囊卵巢综合征大鼠颗粒细胞自噬影响的实验研究 [J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 235-238.

[11] Gewirtz DA. Autophagy, senescence and tumor dormancy

TCM Nature of Autophagy and Its Meaning in Aging and Tumor

JING Linlin¹, GONG Xianling², SUN Xuegang²

(1. Hospital of Integrative Medicine, Southern Medical University, Guangdong Province 510315; 2. School of Chinese Medicine, Southern Medical University)

ABSTRACT Deficiency of the spleen and kidneys will cause accumulation of reactive oxygen species (ROS) and lead to immunosenescence and autophagy during aging, then immune escape of transformed cell can form tumor. Autophagy is the survival mechanism of cells, and it is the microscopic embodiment of qi function. Thus, deficiency of the spleen and kidneys brings about autophagy defect and that is deficiency leading to tumor. After tumor formation, tumor cells will produce ROS and induce activation of nuclear factor kappa B (NF- κ B), a kind of cancer-associated fibroblasts (CAFs). Then cell factors are produced and chronic inflammation is formed. Hypoxia-inducible factor-1 α is activated to form pseudo hypoxia and CAFs autophagy is induced to form inverse Warburg effect to provide high-energy fuel for tumor cells and establish metabolic coupling between CAFs and tumor cells. The mechanism promotes tumor growth and metastasis and accelerates aging. Autophagic mechanism is used by tumor cells and consumed vital essence will aid cancerous toxin to cause deficiency of the spleen and kidneys and that is cancer leading to deficiency. It is a new TCM anticancer strategy by strengthening the spleen and kidneys to regulate autophagy of intercellular substance and dysfunction of energy metabolism.

Keywords neoplasms; autophagy; aging; deficiency of the spleen and kidneys

(收稿日期: 2014 -04 -24; 修回日期: 2014 -06 -30)

编辑: 黄 健