

综 述

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2015.20.021

扶正方药调节原发性肝癌肿瘤微环境
作用机制研究概述何玲玲¹, 赵亚林¹, 杜林林¹, 张 珂², 王宪波¹, 杨志云^{1,2*}

(1. 首都医科大学附属北京地坛医院, 北京市朝阳区京顺东街 8 号, 100015; 2. 首都医科大学重大传染病防治协同创新中心)

摘要 近年中医药调节肿瘤微环境的研究已成为中医药治疗肿瘤的热点之一, 其中扶正中药对原发性肝癌肿瘤微环境的治理尤其发挥重要作用。综合分析扶正方药对原发性肝癌肿瘤微环境作用机制的研究, 总结扶正方药对肿瘤微环境的调节主要表现在调节机体免疫功能、影响肿瘤细胞的信号转导通路、调控癌基因及抑癌基因的表达和抑制肿瘤血管生成方面, 可为今后中医药干预原发性肝癌临床实践提供防治思路。

关键词 原发性肝癌; 肿瘤微环境; 扶正法

肿瘤微环境是一个复杂的综合系统, 它由肿瘤细胞、间质细胞、微血管、组织液及少量浸润细胞等共同组成^[1]。若把肿瘤细胞比作“种子”, 那么肿瘤微环境就相当于“种子”所生存的“土壤”, 即 Stephen Paget 提出的关于肿瘤生长的“种子与土壤”假说^[2]。由此推理可以得出, 改变种子所依赖的土壤, 控制种子的生长, 即调节肿瘤微环境可控制原发性肝癌(简称“肝癌”)的发展、转移。近年来, 针对肿瘤微环境的研究已成为抗肿瘤研究的热点及突破点之一, 中医药对肝癌患者肿瘤微环境的调节是中医药治疗肿瘤的最大优势和特点, 也是目前国内学者研究中医药治疗肝癌的重点。肝癌属中医学“肝积”“肥气”范畴, 其形成是在正气亏虚、脏腑虚弱的基础上, 为情志失调、饮食失宜、感受外邪等因素所伤, 最终导致气机阻滞、瘀血内结而成积聚^[3]。正气虚是肝癌形成的根本原因, 因此, 扶正药物对治疗肝癌起着至关重要的作用, 而现代药理学研究亦显示, 扶正药物能调节肿瘤微环境, 改善机体肿瘤细胞所处的内外环境平衡, 预防肿瘤发生、发展及转移。现结合目前国内研究现状, 探讨扶正方药对肝癌肿瘤微环境调节作用机制。

基金项目: 北京市自然科学基金(7142081); 首都中医药研究专项(14ZY05); 北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养项目(2013-3-026)

* 通讯作者: 610320262@qq.com

1 加强免疫监视, 逆转免疫逃逸

肿瘤免疫微环境是肿瘤微环境中的重要组成部分。Dunn 等^[4]在 2002 年首次提出肿瘤免疫编辑学说, 肿瘤免疫编辑包含免疫监视和免疫逃逸。肝癌的发生发展与机体的免疫功能密切相关, 机体具备免疫监视功能, 能清除肿瘤细胞、抑制肿瘤生长, 但机体肿瘤细胞具有独特的自我保护机制, 可以通过抗原的修饰、细胞因子的异常分泌逃避机体的免疫系统监视, 发生肿瘤免疫逃逸^[5]。多项研究表明, 扶正药物可通过调控肿瘤微环境中相关细胞的表达来改善机体的免疫抑制状态、提高机体免疫功能。如研究证实, 健脾理气中药能提高 T 淋巴细胞的活性, 改善 T 细胞亚群的失衡状态, 增强 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的识别功能, 也可提高 NK 细胞、LAK 细胞的活性, 逆转肝癌免疫逃逸^[6]; 玉屏风散可以促进 T 细胞数量增多, 同时能促进 T 细胞募集至肿瘤组织发挥免疫效应, 起到抗肿瘤的作用^[7]; 扶正补虚方(由党参、茯苓、白术、炙甘草、黄芪、熟地黄、山萸肉、山药、薏苡仁、泽泻、牡丹皮、三棱、莪术、厚朴、竹茹、柴胡、大枣组成)能提高机体免疫力, 控制肿瘤进展, 方中党参所含氨基酸和多糖能加强网状内皮系统的吞噬功能、提高患者淋巴细胞转化率, 黄芪中的黄芪多糖能促进 T 细胞转化、增强自然杀伤细胞活性, 起到免疫调节作用^[8]。

2 调控细胞因子表达, 抑制肝癌细胞增殖

肝癌微环境中, 细胞因子的不同表达也会对肝癌细胞的增殖起到不同的影响。细胞因子是由多种细胞产生的, 具有调节细胞功能作用的多肽分子, 细胞因子可广泛作用于免疫系统, 对细胞间相互作用、细胞的增殖分化和效应功能发挥重要的调节作用。研究发现, 扶正中药可通过调节细胞因子的分泌、抑制肿瘤细胞的增殖, 发挥抗肿瘤作用。肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 主要由巨噬细胞产生, 能抑制和杀伤肿瘤细胞, 而有研究发现, 扶正抑瘤颗粒 (由黄芪、灵芝、女贞子、淮山药组成) 能上调 TNF- α 的表达, 对 ICR 小鼠 H22 皮下移植瘤起抑制作用, 与 5-FU 联用则效果更强, 能提高胸腺指数、增加白细胞和淋巴细胞的数量、诱导 CD3、CD4T 淋巴细胞及 NK 细胞的表达^[8]。转化生长因子 α (TGF- α)、转化生长因子 β (TGF- β) 的高表达能抑制肝癌细胞的凋亡, 低表达可以加速肝癌细胞的凋亡, 随着肝癌病程的进展, 血清中 TGF- α 、TGF- β 的水平升高。实验研究显示, 扶正抗癌方 (由黄芪、灵芝、女贞子、莪术、山豆根、藤梨根、白术、丹参、法半夏组成) 能通过抑制 TGF- α 的表达来抑制肝癌细胞增殖^[10], 健脾化瘀方 (由白术、茯苓、苦参、佛手、白花蛇舌草、莪术等组成) 能通过抑制 TGF- β 、IL-10 表达, 促进并维持小鼠肝癌休眠^[11]。

3 阻碍细胞信号转导通路, 诱导肝癌细胞凋亡

细胞信号转导通路亦是肿瘤微环境中不可缺少的重要组成部分, 肿瘤细胞信号转导过程发生障碍或异常, 必然会导致肿瘤细胞生长、增殖、分化、代谢、凋亡等一系列生物学异常^[12]。扶正中药可以靶向作用于肝癌细胞的信号传导通路, 从而抑制肝癌细胞的过度增殖, 诱导肝癌细胞的凋亡, 逆转、延迟甚至阻止肝癌的形成或者转移。如观察化积益肝煎 (主要由鳖甲、半枝莲、薏苡仁、莪术、海藻、白术、山慈菇等组成) 对小鼠肝癌 H22 细胞 beta Catenin 和 Cyclin D1 表达的影响, 结果发现, 化积益肝煎可抑制 beta Catenin 和 Cyclin D1 的表达, 从而影响 Wnt/beta Catenin 信号传导通路, 诱导细胞周期阻滞, 抑制小鼠肝癌细胞增殖, 从而发挥抑制肿瘤生长的作用^[13]。STAT3 信号通路对肿瘤的发生、发展、转移同样有重要作用, 而扶正抗癌方对 H₂₂ 细胞 STAT3 通路影响的实验结果显示, 扶正抗癌方抗肝癌生长的功能就是通过抑

制肝癌组织 STAT3 信号通路实现的^[14]。

4 下调癌基因, 上调抑癌基因表达

细胞凋亡是为维持内环境稳定, 由基因控制的细胞自主的有序的死亡, 与细胞增殖一起维持肿瘤微环境的稳定。肝癌细胞增殖与凋亡的紊乱也和肝癌的发生有着密切的关系, 从细胞凋亡角度来看, 肿瘤的发生是由于肿瘤细胞凋亡受阻所致。随着分子生物学的发展, 目前人类已对肝癌细胞的增殖与凋亡的过程有了相当的认识, 肝癌细胞增殖与凋亡受到一系列基因的严格控制, 如 Bax 家族、caspase 家族、癌基因 N-ras、抑癌基因 p53 等。扶正中药可通过降低癌基因, 上调抑癌基因、凋亡相关基因的表达, 来抑制肝癌的发生、发展。如养阴药北沙参、麦冬及其与益气、温阳、补肾中药配伍后的药物血清能显著抑制 SMMC-7721 人肝癌细胞癌基因 N-ras 的表达、促进抑癌基因 p53 的表达, 这对于逆转肝癌细胞的恶性表型、诱导肝癌细胞分化、防治肝癌的浸润和转移都具有重要的意义^[15]。此外, 扶正抑瘤颗粒与 5-FU 联用可上调 Bax 基因和蛋白的表达, 同时上调抑癌基因野生型 p53 的表达, 进而诱导细胞凋亡^[8]; 黄芪散对 H22 肝癌荷瘤小鼠癌组织中 P53 基因的表达具有一定抑制作用, 且能保护小鼠的免疫器官, 从而起到抗肿瘤作用^[16]。

5 抑制肿瘤血管生成, 阻止肝癌生长、转移

肝癌的发生是由多因素、多步骤导致的结果。Folkman^[17] 于 1971 年首次提出肿瘤的生长和转移需要依赖肿瘤血管生成。肿瘤血管生成在肿瘤微环境中是一个不可缺少的生物学过程, 肝癌细胞的生长需要新生的肿瘤血管提供营养物质, 其转移也是通过新生血管将肝癌细胞运送到靶器官, 故肿瘤血管的生成与肝癌的生长、浸润和复发有明显的相关性^[18], 因此, 若能控制肿瘤血管的生成, 则可控制肿瘤的生长和转移。研究发现, 肝癌的血管生成与多种因子密切相关, 许多扶正中药可通过降低血管生成促进因子的表达、上调血管生成抑制因子的表达, 抑制肝癌血管生成, 达到阻止肝癌生长和转移的目的。如女贞子具有补益肝肾功效, 其提取物熊果酸具有抗肿瘤作用, 而研究证实, 女贞子的抗肿瘤作用与其中含有的熊果酸抑制血管内皮生长因子 (VEGF)、TGF- α 的表达, 进一步抑制肿瘤血管新生有关^[19]; 人参皂苷 Rg3 是从补益中药人参中提取的单体, 其对 Rg3 诱导小鼠肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤血管 VEGF 生成的研究显示, 人参皂苷

Rg3 能够降低 VEGF 的表达,抑制肿瘤血管生成^[21];对中药扶正抗癌汤(由红参、黄芪、灵芝、白花蛇舌草等组成)抗肿瘤血管形成治疗肝癌进行实验研究,结果扶正抗癌汤可有效抑制 VEGF、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)的合成,在肿瘤组织的血管形成过程中,使血管形成促进因子浓度下调,从而抑制肿瘤血管形成^[21]。

6 讨论

中医学与现代医学相结合治疗肝癌具有良好前景。上述研究证实,中医药治疗肝癌重在肿瘤微环境的调节方面显示出靶点广泛、副作用少的优势,扶正药物更能够改善肿瘤患者乏力、纳差等临床症状,尤其针对肿瘤晚期出现的气阴两虚证候能明显减轻患者痛苦、提高和改善患者生存质量^[22],与外科手术、介入治疗、放化疗相结合也能明显提高抗癌疗效,减少不良反应,预防肿瘤转移和复发。

以上通过探讨扶正药物调节肝癌患者肿瘤微环境的作用机制,认为扶正中药对肿瘤微环境的调节主要表现在调节机体免疫功能、影响肿瘤细胞的信号转导通路、调控癌基因及抑癌基因的表达和抑制肿瘤血管生成 4 个方面,为扶正药物治疗肝癌的研究提出理论基础,同时为今后临床实践提出防治思路。但是就目前的研究而言,无论动物基础研究还是临床实验研究都不够深入,而肿瘤微环境是一个相当复杂的统一体,扶正中药对肿瘤微环境的调节具有多靶点、作用广泛的特点,故在今后的研究中,应将扶正中药对肿瘤微环境调节中各个方面的作用机制进行多层次的深入挖掘,阐明其各方面相互联系、相互支持、相互制约的关系,以整体观念探讨扶正中药对肝癌的治疗机制,才能最大程度地发挥中医药的治疗特色及优势。同时必须注意的是,临床实践中运用扶正药物治疗肝癌应该遵循辨证论治的原则,准确把握病因病机,实行辨证与辨病相结合,随证加减用药,切忌一味乱攻乱补。

参考文献

- [1] 邵明,吴家明,陆茵. 肿瘤微环境与肿瘤的恶变[J]. 癌变·畸变·突变,2008,20(5):412-414,417.
- [2] Fokas E, Engenhardt-Cabillie R, Daniilidis K, et al. Metastasis: the seed and soil theory gains identity[J]. Cancer Metastasis Rev, 2007,26(3-4):705-715.
- [3] 叶丽红,程海波,吴勉华,等. 原发性肝癌中医病机特点思考[J]. 中医杂志,2010,51(6):557-559.
- [4] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. Nat

Immunol,2002,3(11):991-998.

- [5] 胡高裕,黄赞松. 肝癌免疫逃逸与免疫治疗的研究进展[J]. 世界华人消化杂志,2014,22(15):2116-2121.
- [6] 秦丹梅. 杨新中教授治疗肝癌临床经验总结[J]. 武汉:湖北中医学院,2003.
- [7] 张露蓉,姚霏,江国荣. 玉屏风散对 Hepa1-6 肝癌荷瘤小鼠免疫调节的影响[J]. 东南大学学报(医学版),2014,33(1):34-39.
- [8] 胡文雷,徐焕海. 扶正补虚方对原发性肝癌患者细胞免疫功能及生活质量的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志,2014,22(8):444-446,450.
- [9] 曹治云. 扶正抑瘤颗粒对消化道肿瘤围化疗期免疫调节的基础与临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2013.
- [10] 方瑜,杨柳青,王松林,等. 扶正抗癌方对 H₂₂ 移植瘤小鼠凋亡和端粒酶表达影响的实验研究[J]. 陕西中医,2013,34(10):1423-1425.
- [11] 黄旭晖. 健脾化痰方促进小鼠肝癌休眠的机制研究[J]. 广州:广州中医药大学,2013.
- [12] 储节胜,徐建明. 信号通路在肝细胞性肝癌发生及靶向治疗中的作用[J]. 中国肿瘤临床与康复,2012,19(4):375-378.
- [13] 吴滨. 化积益肝煎对小鼠肝癌 H22 细胞 beta Catenin 和 Cyclin D1 表达的影响[J]. 大连:大连医科大学,2009.
- [14] 方瑜,杨柳青,王松岩,等. 扶正抗癌方对 H₂₂ 细胞 STAT3 通路的影响[J]. 陕西中医,2014,35(5):618-619.
- [15] 周建锋,王怡兵. 不同扶正药物及其配伍对 SMMC-7721 人肝癌细胞 p53、N-ras 基因的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2002,22(S1):192-195.
- [16] 林春颖,曾翠梅,黄凤婷. 黄芪散对 H22 肝癌细胞 P53 基因表达的影响[J]. 四川中医,2012,30(2):30-33.
- [17] Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications[J]. N Engl J Med,1971,285(21):1182-1186.
- [18] 张春丽. 中药对肿瘤血管生成抑制作用的研究[J]. 北京中医药,2011,30(2):156-160.
- [19] 高福君. 女贞子提取物抑制人肝癌细胞血管生长因子表达作用研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,17(2):139-142.
- [20] 张荣,赵翌,刘基巍,等. 人参皂苷 Rg3 诱导小鼠肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤血管内皮生长因子生成的研究[J]. 时珍国医国药,2007,18(1):130-131,133.
- [21] 刘少杰. 中药扶正抗癌汤抗肿瘤血管形成治疗肝癌的实验研究[J]. 汕头:汕头大学,2005.
- [22] 陈超. 益气养阴法为主治疗中晚期肝癌初探[J]. 新中医,2011,43(4):3-4.

(收稿日期:2015-03-02;修回日期:2015-05-10)

编辑:崔京艳