

从肿瘤糖代谢探讨中医药抗癌策略

姜涛¹, 唐军², 吕媛琳¹, 包素珍¹, 魏自太^{3*}

(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. 新疆维吾尔自治区阿克苏地区中医医院; 3. 衢州职业技术学院医学院)

摘要 肿瘤的异常糖代谢是肿瘤的一大特征, 恶性增殖使其掠夺了正常组织细胞的养料并为自身提供大量营养, 同时为自身营造了一个有利的微环境。抑制肿瘤异常糖代谢, 清除其副产物, 重塑肿瘤微环境是抑制肿瘤进展的有效途径。从中医角度探讨肿瘤异常糖代谢与其产生的副产物的实质, 结合中医整体观与辨证观, 探讨以健脾养胃、祛痰除瘀、联用引经药为治疗手段的中医药治疗肿瘤策略。

关键词 肿瘤代谢; 糖代谢异常; 肿瘤微环境; 健脾; 祛痰; 引经药

肿瘤是机体在各种致癌因子长期协同作用下发生的基因水平突变与功能调控异常, 导致局部组织细胞增生所形成的新生物, 是严重危害人类健康和社会发展的疾病。2012 年全球恶性肿瘤新发病例 1409 万例, 死亡人数达 820 万例^[1]。而 2016 年全国肿瘤登记中心收集的资料显示, 2013 年中国恶性肿瘤新发病例 368.2 万例, 恶性肿瘤发病率为 270.59/10 万^[2]。目前对于肿瘤发生发展的机理仍有诸多疑问, 其中肿瘤微环境在肿瘤的进展与转移过程中起着重要作用^[3]。研究证明, 肿瘤微环境形成的重要原因之一是细胞代谢的重新编程, 其中葡萄糖代谢又是最为关键一环^[4]。肿瘤的异常增生使人体葡萄糖的代谢产生了一系列适应性的改变, 有别于正常细胞能量代谢, 这种代谢在为肿瘤细胞提供大量能量的同时也产生了大量的副产物, 为肿瘤的进展提供了更加有利的微环境。

1 肿瘤糖代谢

无限增殖是肿瘤细胞自身代谢的特点, 也是最为致命的致病因素^[5]。肿瘤细胞可以逃脱机体免疫机制的监控, 进行疯狂的自我复制和资源的掠夺, 从而造成了正常细胞包括免疫细胞因营养匮乏而坏死。恶性增殖导致了肿瘤细胞需要大量的营养供给, 为此肿瘤对机体代谢进行了重新编辑加工。

其改变方式主要是加大葡萄糖的摄取、提高糖酵解和核酸合成速率等。这种异常代谢方式的结果便是产生了大量的代谢副产物, 营造了一个有利于肿瘤生长并遏制正常细胞生长的微环境。

1.1 葡萄糖的摄取及其产物

正常细胞中葡萄糖是进行能量代谢最主要的原料。肿瘤细胞为了保证自身能量储备而增加了葡萄糖的摄取速率。正常情况下葡萄糖的羰基($-C=O$)可与蛋白质、氨基酸、脂质的氨基($-NH_2$)通过共价键连接, 形成薛夫碱。薛夫碱是一类极不稳定的物质, 存在时间短且易分解为原生成物, 但是其又具有聚合排列性^[6]。供求平衡下, 薛夫碱不会大量堆积, 但由于肿瘤细胞对葡萄糖的大量摄取导致了薛夫碱的生成过量, 进一步聚合形成阿马多利碱。阿马多利碱具有相当的稳定性, 且经过进一步的重排、脱水、环化等过程最终会形成晚期糖基化终末产物, 伴随着这个转化过程, 大量的自由基如超氧离子、活性氧簇 ROS, 及高活性羰基物质 RCS 如甲基乙二醛、乙二醛、3-脱氧葡萄糖醛酮也随之产生。无论是最后形成的晚期糖基化终末产物还是其中间产物都可以对肿瘤的发展起到直接或间接的促进作用。

1.2 糖酵解及其产物

糖的分解代谢是大部分细胞获得能量的主要方式。生物体中糖的氧化分解主要有 3 条途径: 糖的无氧氧化、糖的有氧氧化和磷酸戊糖, 糖酵解就是其中的无氧氧化。除了成熟红细胞、神经细胞等特

基金项目: 浙江中医药大学中医基础研究所开放基金(ZJ2017001); 浙江省自然科学基金(LY16H270014)

* 通讯作者: b_s_z@163.com, (0571) 86613771

殊细胞,其他细胞不会进行大量的无氧氧化过程,而缺氧状态会使肿瘤组织进行无氧糖酵解。现在已经有充分的证据表明,与从有氧氧化中获得能量的正常分化细胞相比,即使氧气充足,大部分快速发展的肿瘤细胞还是主要依赖于糖酵解,这种现象被称为“Warburg 效应”^[1]。因此,作为肿瘤细胞能量提供的主要途径,大量的糖酵解与癌症的发展和转移密切相关,而糖酵解的产物除了生成二羧基外,最多的就是乳酸的生成与堆积。

乳酸一般是运动过程中体内葡萄糖的代谢的中间产物,当组织的能量无法通过有氧呼吸满足或在组织无法获得足够的氧及无法快速处理氧的情况下乳酸的含量会升高。在这种情况下丙酮酸无法及时转换为乙酰辅酶 A 便开始堆积,进而脱氢生成乳酸。研究表明,乳酸可以通过诱导转化生长因子 β_2 的表达,上调 CD86 免疫调节分子、上调细胞表面整合素 $\alpha v \beta 3$ 和基质金属蛋白酶 2 的表达、分泌及激活等多种途径促进肿瘤免疫逃逸^[8-9]。同时鉴于乳酸在外伤愈合过程可以促进血管生成、加速伤口愈合,有研究者认为,乳酸在肿瘤血管生成中可能也产生重要影响^[10]。此外,乳酸还可以改变人体肿瘤细胞周围的 pH 值,为肿瘤生长塑造一个酸性微环境,这种酸性微环境对正常组织细胞也有极大的损害。

2 中医药干预肿瘤代谢的现状存在的问题

肿瘤是多种复合因素造成的疾病,其发病机理十分复杂,涉及内外环境双重因素。正是由于这种复杂性使得人们需要从不同的角度寻求治疗的方法。肿瘤微环境涉及肿瘤细胞、细胞外基质和间质组织,是目前预防治疗肿瘤的一个热点^[11]。目前对于微环境的研究不断增多,而中医在认识肿瘤微环境时可以化繁为简,将之概括为脏腑功能失调和气血阴阳平衡状态的打破。中医学认为,肿瘤的形成是机体的正气不足,邪气入侵的结果,正气虚伴随着人体肿瘤的发生、发展、治疗及预后的全过程。而又因为肿瘤作为特殊的病种,与中医“毒邪”的病理发展过程相似,故多数学者将肿瘤的总病机归属于现代中医学“癌毒”的范畴,并提出了扶正解毒这一治疗原则。对于肿瘤微环境治疗主要采用清热解毒、活血化瘀、化痰除湿、以毒攻毒等治法,而对于正虚患者则以补益气血阴阳为主。其主要干预机制有改善患者炎性微环境、酸性微环境和低氧微环境,逆转免疫抑制,抑制肿瘤血

管生成,抑制细胞外基质降解等^[12]。这些研究多着重于微环境的具体指标而忽略了生成微环境的原因。肿瘤的异常代谢是其中一个极其重要的原因,其产生的副产物长久堆积、造成一系列的继发性反应,影响了肿瘤的微环境。而微环境的生成又进一步加剧了这种异常代谢进程。这种恶性循环为肿瘤的发展转移提供了极大的便利条件,从中医角度而言,代谢副产物可阻碍营养的输布、脏腑功能的正常运行,影响了机体的阴阳平衡。

总之,目前中医药对于肿瘤微环境的干预已经取得了十分显著的成果,但是鲜有对肿瘤微环境生成原因的研究。如果仅从改善肿瘤微环境客观指标入手,忽略了生成这个环境的来源,如同“治标不治本”,甚至会引起肿瘤细胞的恶性反弹,这可能是目前中医通过改善微环境治疗肿瘤效果受限的重要原因之一。

3 应用中医药干预肿瘤代谢,重塑正常组织微环境

3.1 健脾养胃纠正供需矛盾

总的来看,糖代谢异常实际上是肿瘤需要的大量营养与供求不平衡之间的矛盾,这也造成了肿瘤组织摄取其他正常组织的能量,而使机体其他细胞(如抑癌细胞)发育不良。调查显示,31%~87%的肿瘤患者存在不同程度的营养不良,15%的患者在确诊肿瘤时有严重的非自主性体重下降^[13]。因此,要扭转这一状态首先要纠正营养。从中医角度来说,与营养关系最为密切的为脾脏,脾化生营养供给全身,《黄帝内经》中有“脾为孤藏,中央土以灌四旁”“四支皆禀气于胃,而不得至经,必因于脾,乃得禀也”的论述。虽然中医只提及五脏六腑、四肢百骸,但无论对于癌细胞还是正常细胞,脾脏都是其能量来源。从临床表现来看,由于肿瘤造成的恶病质以及各种治疗方式的影响,肿瘤患者极易出现厌食、恶心呕吐、便秘或腹泻等消化道症状。《温病条辨》曰“厌食欲呕,脾胃两阳败矣”;巢元方《诸病源候论·脾胃诸病》云:“呕吐者,皆脾胃虚弱”;《黄帝内经》云“脾虚则泄,胃虚则吐”。可见因各种消化道症状而引发的营养不良都与脾胃有着极大的关系。李占东等^[14]对晚期肿瘤患者的证型进行归纳后发现,前3位依次是脾气虚型、湿热蕴脾型、寒湿困脾型。对于肿瘤患者的治疗首先要从脾胃入手,《格致余论》曰“脾居坤静之德,而有乾健之运,故能使心肺之阳降,肾肝之阴升,而成天地之交泰,是为

无病之人”。故运用健脾疗法,可以改善肿瘤患者的营养状态。研究表明,健脾可使血浆总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、前白蛋白(PA)表达升高^[13],因此,运用健脾养胃疗法可以改善患者的营养状态,改善正常细胞、免疫细胞的能量供给,从而缓解营养供需矛盾。

3.2 化痰除痰去除副产物

辨证论治是中医学认识和治疗疾病的基本手段和方法。肿瘤代谢所产生的副产物属中医“微观辨证”的范畴,而从其致病特点来看,代谢所产生的副产物与中医的“痰”“瘀”病理产物有诸多相似之处。肿瘤属于人体的赘生物,《丹溪心法》曰“凡人身上、中、下有块者,多是痰”;“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成”;“自气成积,自积成痰,痰夹瘀血,遂成窠囊”。可见肿瘤的本体就是一个痰浊凝结的病理产物,其副产物自然也与痰相关。从生成上看,肿瘤代谢所产生的副产物,无论是晚期糖基化终末产物还是乳酸,其形成过程都是代谢失常而产生的废物堆积,这与“痰”的生成相类似。从致病特点来看,痰之为物,流动不测,故其为害,上至巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑皆有,这与代谢副产物可以通过人体的血液、淋巴等途径引起其他脏腑器官的功能失常影响全身相同。而从其造成的病理结果来看,晚期糖基化终末产物、自由基、羰基物质和乳酸均破坏了正常细胞的生长生存条件,侵袭正常细胞,破坏了整体的平衡状态,而“痰”的产生也可以阻碍机体正常气血的运行、造成机体阴阳平衡状态的失衡。研究发现,痰与自由基有着极大的联系,痰湿类疾病的发生与自由基多少存在着正相关性^[14],且自由基被清除的时间、数量以及吸附于细胞壁上的时间和能力、数量多少,都能反映出一个人体内“痰浊”的多少以及药物化痰降浊能力的高低^[15]。化痰药物可抑制脂质过氧化反应,调节自由基代谢^[16]。因此,通过化痰祛瘀的治法,可以去除肿瘤产生的“痰”,进而改善肿瘤局部细胞的状态,纠正由各种代谢产物引起的缺氧、酸性、炎性微环境,以达到遏制肿瘤细胞增殖,维护机体正常免疫功能的目的。

3.3 联用引经药直达病灶

无论是西药还是传统的中药在面对肿瘤时都面临一个重大问题,即如何使药物能精确作用于靶位。近几年的肿瘤靶向药物凭借其有效性和高选择性,在某些肿瘤的治疗中已经得到广泛应用。中药

归经是中药药性理论的重要组成部分,归经理论由金元时期的著名医家张元素提出,其后的李东垣、王好古继承和发扬了张元素学说。引经药最大的特点便是有明显的药物作用趋向,可引导药物作用于疾病的特定部位。因此,引经药的运用是解决这一问题可以参考的思路。在引经药方面已经有学者研究并有所建树,如鼻咽肿瘤用辛夷、苍耳子引经,舌癌用入心经之莲子心引导,脑肿瘤则加用可强力搜剔脑络之虫类药僵蚕、全蝎以引药入脑,肺癌用桔梗、白果,乳腺癌用瓜蒌、山慈菇,胃癌用半枝莲、白术^[19-20]。《医学读书记》曰“兵无向导则不达贼境,药无引使则不通病所”。因此,在治疗时佐以引经药,将药效直达病所,不仅可以提高疗效,还可以尽量降低驱邪类药物对人体正气的损伤。

通过健脾养胃药的调理可提高营养供给,改善机体的供需平衡状况,通过祛痰化瘀药与引经药的联用,可去除人体代谢产生的有害物质,这样的综合治疗模式可以从源头重塑肿瘤赖以生存的微环境,改善正常细胞的生长,提高机体的免疫力。总之,以中医理论为基础,以肿瘤代谢为研究方向,遵循整体与辨证相结合的思路来寻找治则和治法,搭配合理的中药,可能是未来中医治疗肿瘤的一个重要发展方向。

参考文献

- [1] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.
- [3] SUN Y. Tumor microenvironment and cancer therapy resistance [J]. Cancer Lett, 2016, 380(1): 205-215.
- [4] YU L, CHEN X, SUN X, et al. The glycolytic switch in tumors: how many players are involved? [J]. J Cancer, 2017, 8(17): 3430-3440.
- [5] 詹启敏,陈杰. 细胞周期与肿瘤转化医学 [J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(1): 1-7.
- [6] AHMAD S, KHAN MS, AKHTER F, et al. Glycoxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation [J]. Glycobiology, 2014, 24(11): 979-990.
- [7] WARBURG O. On respiratory impairment in cancer cells [J]. Science, 1956, 124(3215): 269-270.
- [8] BAUMANN F, LEUKEL P, DOERFELT A, et al. Lactate promotes glioma migration by TGF- β_2 -dependent regulation of matrix metalloproteinase-2 [J]. Neuro-oncol, 2009, 11

- (4): 348-356.
- [9] GOTTFRIED E, KUNZ-SCHUGHART LA, EBNER S, et al. Tumor-derived lactic acid modulates dendritic cell activation and antigen expression [J]. Blood, 2006, 107(5): 2013-2021.
- [10] POLET F, FERON O. Endothelial cell metabolism and tumour angiogenesis: glucose and glutamine as essential fuels and lactate as the driving force [J]. J Intern Med, 2013, 273(2): 156-165.
- [11] SPANO D, ZOLLO M. Tumor microenvironment: a main actor in the metastasis process [J]. Clin Exp Metastasis, 2012, 29(4): 381-395.
- [12] 程海波, 沈政洁, 孙东东, 等. 抗肿瘤中药对肿瘤微环境的干预作用评述 [J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1343-1346, 1350.
- [13] WIE GA, CHO YA, KIM SY, et al. Prevalence and risk factors of malnutrition among cancer patients according to tumor location and stage in the National Cancer Center in Korea [J]. Nutrition, 2010, 26(3): 263-268.
- [14] 李占东, 孙红, 冯焯, 等. 88 例晚期肿瘤住院患者营养风险评价 [J]. 中医杂志, 2015, 56(8): 680-682.
- [15] 李晴晴, 张琪, 许泽君, 等. 健脾益气法对胃癌术后患者营养状况和免疫功能的影响 [J]. 中西医结合研究, 2014, 6(3): 113-116.
- [16] 李玲孺, 王济, 李英帅, 等. 氧化应激机制在痰湿体质研究中的应用探索 [J]. 南京中医药大学学报, 2013, 29(1): 5-8.
- [17] 李以义, 李普海. 中医痰证现代研究指标的探讨 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1997, 3(6): 49-50.
- [18] 张重刚. 三子祛痰液对人红细胞 SOD 和血浆 LPO 水平的影响 [J]. 中国医药学报, 1996, 11(6): 56-57.
- [19] 冷静, 邹亮, 胡一冰, 等. 中药引经理论与药物靶向性的研究进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(13): 277-280.
- [20] 赵乐, 裴晓华, 王春晖. 王沛治疗肿瘤运用引经药经验 [J]. 中医杂志, 2013, 54(24): 2088-2090.

Discussion on Anticancer Strategy in Chinese Medicine Based on Cancer Saccharometabolism

JIANG Tao¹, TANG Jun², LYU Yuanlin¹, BAO Suzhen¹, WEI Zitai³

(1. Preclinical Medical School, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, 310053; 2. Aksu Hospital of Chinese Medicine, Xinjiang Uygur Autonomous Region; 3. School of Medicine, Quzhou College of Technology)

ABSTRACT The abnormal saccharometabolism of tumors is one of its major features. The malignant proliferation makes it plunder the nutrients from normal tissue cells to provide a large amount of nutrition to itself, at the same time creating a favorable microenvironment for itself. Inhibiting abnormal tumor saccharometabolism, eliminating its by-products and remodeling the tumor microenvironment are effective to inhibit tumor progression. From the perspective of Chinese medicine, this article explores the essence of abnormal tumor saccharometabolism and its byproducts, and discusses the treatment strategy in Chinese medicine with the methods of fortifying the spleen and nourishing the stomach, dispelling phlegm and stasis as well as combing channel envoy herbs, based on the views of holism and syndrome differentiation in Chinese medicine.

Keywords tumor metabolism; abnormal saccharometabolism; tumor microenvironment; fortifying the spleen; dispelling phlegm; channel envoy herbs

(收稿日期: 2017-12-10; 修回日期: 2018-01-20)

编辑: 黄 健

特色王氏热透灸培训

1 王氏热透灸的特点

1) 药艾条直径 4 cm, 长 10 cm, 单根可燃烧 3 个小时, 多根并用 (3~16 根) 燃烧温度高达 551°; 2) 无需人工手拿 (有专用灸器); 3) 无烟 (艾烟净化器专利号: ZL 2016 2 0232880. x); 4) 面积大、时间短、近距离、高温、药力峻、强渗透、立即有灸感; 5) 病患易于接受; 6) 高效, 充分展现古灸大法的功力。

2 可植入针灸康复疼痛科、肾病科、肿瘤科、治未病科等。

热透灸创始人简介: 王廷峰, 安徽省阜阳人。安徽省阜阳市东方针灸医院院长; 安徽省阜阳市颍淮基层名中医; 曾出版《扶阳化脓灸法》《扁鹊灸法治顽疾》《中国灸法》等著作, 擅长化脓灸疗法、王氏热透灸疗法治病, 临床施灸均获良效。地址: 安徽省阜阳东方针灸医院, 电话 (微信): 15956910166。

