

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.21.009

肿瘤炎性微环境与中医阴阳平衡的关系

庞莉¹, 袁刘², 葛信国^{3*}

(1. 南京中医药大学研究生院, 江苏省南京市仙林大学城仙林大道 138 号, 210046; 2. 南京大学研究生院; 3. 江苏省常州市中医医院)

摘要 肿瘤发生、发展和转移的过程与其自身所处的内、外环境密切相关, 肿瘤微环境不仅包括肿瘤所在组织的结构和功能代谢, 也包括肿瘤细胞自身所处的内在环境。中医学认为, 人体的生理功能在于阴阳之间的动态平衡, 肿瘤的发生是人体正气不足与邪气内侵所致的阴阳失衡的结果。肿瘤微环境中的不同炎症因子之间亦存在着不断发展变化的“阴阳”状态, 阴阳平衡失调是导致疾病进展的关键。从局部和整体两方面纠正机体阴阳失衡状态, 恢复其动态平衡是肿瘤治疗过程中的准则。

关键词 肿瘤; 炎性微环境; 阴阳平衡

肿瘤发生发展和转移的过程与其自身所处的内环境密切相关, 肿瘤微环境不仅包括肿瘤所在组织的结构和功能代谢, 也包括肿瘤细胞自身所处的内在环境。这种局部稳态环境中的细胞及分子处于一种动态变化过程, 与中医学中的阴阳平衡状态相似, 一旦这种阴阳平衡状态被打破并不断地出现恶性循环, 那么就会表现出正邪相争的病理过程, 进而出现肿瘤的发生、发展和转移。本文试图探讨肿瘤微环境中所蕴含的阴阳动态平衡关系, 以期对肿瘤的中医临床诊疗提供新的思路和方法。

1 肿瘤的炎性微环境

肿瘤的转移是指肿瘤细胞侵入细胞外基质, 侵袭附近的淋巴管和血管, 从而进入循环系统, 同血小板以及靶点部位的细胞黏附, 相互作用, 通过脉管系统, 在靶点部位形成新的复制克隆, 逃避机体免疫清除的一系列级联反应^[1]。1889 年, Paget 提出了“种子-土壤学说”^[2], 他认为, 正如种子离开了合适的土壤则不能发芽一样, 肿瘤细胞作为一种“种子”, 在肿瘤转移之前, 主要经由血管、淋巴管等播种到人体其他组织, 并引起周围细胞性质发生改变, 这就打破了正常细胞及其周围组织环境的动态平衡, 为自己的不断增殖建立了适合的“土壤”。这种适合于肿瘤细胞生长的“土壤”便是肿瘤微环境。

肿瘤微环境不仅包括肿瘤细胞、炎性细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、血管内皮细胞等, 也包括细胞外基质、生长因子、细胞趋化因子等^[3]。其核心特征就在于环境的低氧所伴发的低 pH 值、慢性炎症等^[4]。这是一个复杂的微生态网络, 通过炎症反应的不断刺激, 大量免疫抑制细胞以及大量的炎性相关因子在肿瘤微环境中聚集, 进而启动肿瘤相关的特异性信号传导通路, 加重组织损伤和异常修复反应。这样就会进一步刺激炎症反应, 加重病情, 如此循环往复, 形成恶性循环。

2 中医阴阳动态平衡

《黄帝内经》云“自古通天者, 生之本, 本于阴阳”; “阴阳者, 天地之道也, ……治病必求于本”。世间万物的生克制化均离不开阴阳, 人体的生理功能就在于阴阳之间的动态平衡。所谓“阴胜则阳病, 阳胜则阴病, 阳胜则热, 阴胜则寒”。阴胜是指阴超过了平衡调和状态时的阴, 阳胜是指阳超过了平衡调和状态时的阳, 两者均是以自身为参照对象, 而非对方。阴阳始终处于不断的运动变化之中, 当六淫外邪亦或是七情内伤足够强大, 两者之间的动态平衡被打破则发为疾病。

就肿瘤的治疗而言, 古代多以“积聚”论治。所谓“积之成也, 正气不足, 而后邪气踞之”, 因此, 古代医家多认为, 正气亏虚是肿瘤产生的根本原因。邪气内侵, 累积到一定程度, 则会打破阴阳平衡而发为本病, 加之肿瘤多见于老年人, 故治疗

基金项目: 2017 年度江苏省中医药科技项目(YB2017056)

* 通讯作者: CZgexinguo@sina.com

也多以扶正为主。然而随着肿瘤患者的逐步年轻化,“癌毒”理论逐渐受到重视。其概念源自于中医学“毒邪理论”,所谓“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”,邪气蓄积于体内无法排除,导致体内邪气过盛而化毒。周仲瑛教授首倡“癌毒学说”,认为癌毒是引起肿瘤的一类特异性致病因子,不同于风、寒、热毒等一般毒邪,其具有增生性、浸润性、复发性和流注性特征^[5]。当正气与癌毒之间的平衡被打破,正气亏虚,癌毒留结,气机运行不畅,津液失于布散而成痰,血液运行受阻而成瘀,癌毒与痰瘀搏结而形成肿块,则会在正虚之处留结滋生,因此,癌毒所留之处通常也是机体正气亏虚之处。

3 肿瘤微环境的动态平衡与阴阳平衡

肿瘤的炎性微环境在其发生发展以及转移过程中发挥着重要作用,而其分子作用机制始终呈现出动态平衡及发展的状态,这个过程类似于中医阴阳平衡及失衡的动态变化。阴阳双方相互对立制约,当两者处于动态平衡状态时,机体的各项生命活动能够得到精确的调控,而一旦两者之间的平衡关系被打破,就会产生肿瘤。

3.1 肿瘤微环境的形成

当机体受到损伤或病原体入侵时,免疫系统被激活并诱导产生大量的炎症细胞,分泌多种细胞因子并在局部形成引发肿瘤的微环境^[6]。这种外界因素引起机体炎症反应的现象就是促炎效应,而机体则相应地表现为抗炎效应。两者相互对立制约,若促炎效应占据优势地位,则多表现为炎症进展,若抗炎效应占据优势地位,则炎症消退,疾病向愈。Khatami^[7]认为,这种炎症反应过程类似于中医理论中阴与阳的动态变化过程。由于促炎因子可以导致细胞凋亡坏死,故当属于阴;由于抗炎效应通过细胞增殖来修复机体炎症,故当属于阳。若两者相互对立共同存在,则机体主要表现为慢性炎症,形成一个“阴性”的局部炎性微环境。

3.2 微环境与肿瘤的发生发展和转移

炎性微环境主要通过炎症反应调控机体异常免疫、促进新生血管形成、诱导干细胞增殖分化等,从而影响肿瘤的发生、发展和转移复发^[8]。其中微环境对机体免疫的影响主要表现于诱导免疫抑制以及免疫逃逸方面。

不同种类的免疫细胞通过直接接触细胞因子和细胞趋化因子相互作用,从而保持炎症反应与肿瘤免疫之间的平衡关系。肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和T细胞是微环境中最多见的两种细胞。其中

TAMs 主要可分为 M1 型和 M2 型, M1 型主要分泌肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 及白细胞介素(IL-1、IL-6、IL-12、IL-23) 等促炎性因子,以抗肿瘤为主, M2 型则主要分泌 IL-10、清道夫受体 A、精氨酸酶等抗炎因子,以促肿瘤为主,因此, M1 型和 M2 型之间的平衡关系类似于阴阳平衡。由于 M1 型因子主要是促炎性因子,而 M2 型因子以抗炎因子为主,从这个层面来看,两者的阴阳属性可以相互转化。T 细胞主要包括效应性 T 细胞和调节性 T 细胞(Treg) 等,不同的 T 细胞可以分别表现为促肿瘤和抑制肿瘤作用。例如,细胞毒性 T 淋巴细胞和 Th1 细胞与肠癌、胰腺癌等预后良好相关^[9], CD8⁺ T 细胞^[10]、Th1、Th2^[11] 及 Th17 细胞^[12] 与肿瘤的进展转移相关, Treg 细胞^[13-14] 在大多数情况下可以通过促进免疫抑制与逃逸而加快肿瘤的发生,然而在特定环境下,也可以通过抑制肿瘤相关炎症而对肿瘤起到抑制作用。此外,转化生长因子 β (TGF- β) 在肿瘤转移方面也扮演着重要角色。TGF- β 在早期癌变中以抑制肿瘤为主,然而在肿瘤形成以后, TGF- β 可以诱导免疫细胞功能不全或直接凋亡,从而降低机体的免疫功能,帮助肿瘤逃避正常机体的免疫监视功能。在治疗方面,放疗、化疗对肿瘤细胞的杀伤作用可引起坏死的肿瘤细胞释放出大量细胞因子,而细胞坏死引起的缺氧环境会进一步加快肿瘤生长。此外,抗炎治疗也会刺激诱导获得性免疫反应,对肿瘤起到一定的抑制作用。

肿瘤新生血管的形成主要是由于“阳性”细胞增殖的不断发生,包括血管生长因子、细胞趋化因子、免疫炎症反应和各种蛋白水解酶等不断滋生,这为肿瘤组织提供了充足的营养,也进一步加快了肿瘤的增殖转移。在这个过程中,阳性状态不断扩大,进而导致阴阳失衡,使得局部微环境向阳性状态发展。此外,抗炎效应的不断发生会抑制机体自身的拮抗反应,从而进一步压制原有的阴性状态,出现“重阴必阳”的阴阳转化过程,导致机体拮抗肿瘤发展的免疫细胞反而成了肿瘤进展的推动剂。

肿瘤干细胞具有特殊的自我更新和无限增殖的能力,是形成不同分化程度肿瘤细胞以及促使肿瘤生长转移的源泉。在进入血液循环后,其与活化的血小板黏附,并且在细胞表面整合素介导下异位着床,基因表达下调,可以长时间处于休眠状态,且具有多种耐药分子而对杀伤肿瘤细胞的外界理化因素不敏感^[15]。当激活信号出现或者免疫监控功能减弱时,肿瘤干细胞会迅速地恶性生长,呈现出从阴性状态不断向阳性状态转化的过程^[16],因此,

即使通过常规的肿瘤治疗方法消灭了绝大部分的肿瘤细胞,患者依旧存在着肿瘤复发的风险。

4 阴阳动态平衡对肿瘤防治的重要意义

中医学认为,各种疾病的发生和发展均是由于机体的阴阳动态平衡遭到破坏所致。炎性微环境与肿瘤的发生、发展和转移密切相关,肿瘤微环境中一系列的阴阳平衡失调过程的发生是最终导致肿瘤发生转移的关键。所谓“谨察阴阳所在而调之,以平为期”,纠正阴阳的失衡状态,恢复其动态平衡是治疗疾病始终应当遵循的原则,因此在肿瘤的治疗方面也应当重视调节机体被破坏的阴阳平衡状态。

从局部和整体的关系上来看,阴阳平衡失调导致肿瘤发生的情况主要有两种。一是局部出现阴阳平衡失调导致肿瘤发生,基于各种刺激因素的持续存在,阴阳平衡失调的影响扩散到整体。对于这种情况,我们可以在影响尚未扩散之前给予手术、放疗等治疗干预以恢复局部的阴阳平衡状态,进而实现疾病治愈。现代医学研究也进一步证实,肿瘤的启动阶段具有可逆性,这种可逆的发展可以通过减少刺激因素来加以实现^[1]。二是由于整体的阴阳平衡失调,局部受到影响而发为肿瘤,进而两者之间相互影响形成一个恶性循环。这种情况较前者更为严重,凭借传统的治疗手段如手术、放疗、化疗等往往收效甚微,无法实现疾病治愈,我们认为,这主要是与治疗的侧重点有关。手术、放疗、化疗等治疗手段主要着眼于最大程度地杀灭癌细胞,以实现机体的“无瘤状态”,但在这个过程中,机体的正常功能往往会受到进一步损害,从而加剧了整体的不平衡状态,反而不利于肿瘤治疗。现代研究证实,手术、放疗、化疗等往往会加快恶病质的发展,进一步恶化患者的营养状态^[2]。因此,在治疗肿瘤过程中,应当注重阴阳动态平衡的调节,从整体出发,而不仅仅侧重于局部杀灭癌细胞的治疗方法。

从扶正和解毒的关系上来看,基于肿瘤局部属实、整体属虚、虚实夹杂的全身性疾病,在其发生发展的过程中,阴阳平衡状态不断被打破,因此,在局部和整体治疗的过程中均应当注重平衡扶正和解毒之间的关系。现代医学表明,扶正固本类中药可以通过提高机体的免疫功能调整机体内环境,具有抑癌以及消灭残余肿瘤细胞的作用^[3]。通过消除肿瘤细胞转移着床的内外环境因素,延缓和防治肿瘤的复发、转移,而苦参、鸦胆子等清热解毒类中药均具有抗肿瘤的药理作用^[4]。但由于阴阳双方互根互用、相互转化,扶助正气是否会加快肿瘤

细胞增殖,清热解毒是否会损伤人体正气而加快病情进展,尚不得而知,而如何寻求机体平衡失调的关键点加以辨证施治也仍需进一步加以探讨。

综上,所谓“天本阳也,然阳中有阴;地本阴也,然阴中有阳。此阴阳互藏之道也”。在肿瘤的炎性微环境中,整体属阴,抗炎属阳,然而随着疾病的发生发展,不同的细胞分子之间又表现出不同的阴阳属性,互根互用,相互转化,进一步促进肿瘤进展。基于肿瘤微环境中阴阳平衡失调过程的发生是导致疾病进展的关键,纠正机体阴阳失衡状态,恢复其动态平衡则是肿瘤治疗过程中始终应当遵循的准则。

参考文献

- [1] 左衍海. 恶性肿瘤转移机制研究新进展 [J]. 医学研究生学报, 2008, 21(3): 293.
- [2] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast 1889 [J]. Cancer Metastasis Rev, 1989, 8(2): 98-101.
- [3] LIOTTA LA, KOHN EC. The microenvironment of the tumor-host interface [J]. Nature, 2011, 411(6835): 375-379.
- [4] PRENDERGAST GC, JAFFEE EM. Cancer immunotherapy: immune suppression and tumor growth [M]. Burlington: Academic Press, 2007: 37-42.
- [5] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [6] 樊嘉, 邱双健. 肿瘤微环境的研究动态与展望 [J]. 中华医学杂志, 2008, 88(8): 505-507.
- [7] KHATAMI M. ‘Yin and Yang’ in inflammation: duality in innate immune cell function and tumorigenesis [J]. Expert Opin Biol Ther, 2008, 8(10): 1461-1472.
- [8] 李志鹏, 李煜. 肿瘤微环境与转移之间中医阴阳平衡相关性的探讨 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(5): 4-6.
- [9] 秦慧莲, 陈卫. 胰腺癌、结肠癌患者对突变 ras 癌基因蛋白特异性的 T 细胞及抗体反应 [J]. 中华肿瘤杂志, 1996, 18(3): 15-18.
- [10] 占小莉. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值、CD3 和 CD8 阳性的 T 细胞在结直肠癌患者预后中的作用 [D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [11] 蒋灿华, 叶冬霞, 陈万涛, 等. 舌鳞癌 SD 大鼠血清中 Th1/Th2 漂移与肿瘤进展的关系 [J]. 中国口腔颌面外科杂志, 2005, 15(3): 238-241.
- [12] 吴小丽, 汪希鹏. Th17 细胞与上皮性卵巢癌发生和进展关系 [J]. 中国免疫学杂志, 2013, 29(11): 1223-1226.
- [13] OLUWADARA O, GIACOMELLI L, BRANT X, et al. The role of the microenvironment in tumor immune surveillance [J]. Bioinformation, 2011, 5(7): 285-290.
- [14] PEINADO H, LAVOTSHKIN S, LYDEN D. The secreted

factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts [J]. Semin Cancer Biol, 2011, 21(2): 139-146.

[5] ALMOG N, MA L, RAYCHOWDHURY R, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype [J]. Cancer Res, 2009, 69(3): 836-844.

[6] CHAMBERS AF, NAUMOV GN, VARGHESE HJ, et al. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview

[J]. Surg Oncol Clin N Am, 2001, 10(2): 243-245.

[7] 孙燕, 汤钊猷. UICC 临床肿瘤学手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 19-34.

[8] 徐力. 论中医干预癌症转移前环境 [J]. 中国中医药信息杂志, 2007, 14(10): 3-4.

[9] 徐力, 鹿竞文. 中药抗癌研究与临床运用 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 57.

Relationship between Inflammatory Tumor Microenvironment and Balance of Yin and Yang in Traditional Chinese Medicine

PANG Li¹, YUAN Liu², GE Xinguo³

(1. Graduate School of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210046; 2. Graduate School, Nanjing University; 3. Changzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Jiangsu Province)

ABSTRACT The process of tumorigenesis, development and metastasis is closely related to the internal and external environment in which it is located. The tumor microenvironment includes not only the institutional and functional metabolism of the tissue in which the tumor is located, but also the intrinsic environment in which the tumor cells themselves are located. Traditional Chinese medicine believes that the physiological function of the human body lies in the dynamic balance between *yin* and *yang*. The occurrence of tumor is the result of the imbalance between *yin* and *yang* caused by the lack of health *qi* and pathogenic *qi*. There is also a constantly changing *yin* and *yang* state between different inflammatory factors in the tumor microenvironment. The imbalance between *yin* and *yang* is the key to disease progression. Correcting the *yin* and *yang* imbalance in the body from both local and global aspects and restoring its dynamic balance are the criteria in the treatment of cancer.

Keywords tumor; inflammatory microenvironment; balance of *yin* and *yang*

(收稿日期: 2018-06-07; 修回日期: 2018-07-15)

编辑: 黄 健



东华原医疗

DONGHUAYUAN MEDICAL

现代化煎药配送服务中心

——专业、全方位的服务模式 150余家机构的安心选择

深度融合2大网络:

互联网+物联网

紧密连接4大群体:

中医组织、饮片企业、患者、监管单位

智能控制7大环节:

接单和打码 → 调剂与复核 → 饮片浸泡

物流配送 ← 膏方制作 ← 汤剂包装 ← 饮片煎煮



智能煎药机

十功能自动煎药机



扫描二维码, 更多精彩等着您

北京东华原医疗设备有限公司

咨询热线: 400-888-0258 / 800-810-0359

官方网站: <http://www.donghuayuan.com>