

“癌毒”异变之思考

陈柯羽, 张 青*

(首都医科大学附属北京中医医院, 北京市东城区美术馆后街 23 号, 100010)

摘要 “癌毒”是近年来中医肿瘤学界提出的关于肿瘤形成和发展的新概念。“癌毒”的加重即为肿瘤的发展, 临床上很大一部分肿瘤患者在接受多种现代医学治疗手段之后肿瘤仍在发展, “癌毒”仍在加重, 其内在原因与中医所言正气虚损以及西医学界肿瘤“异变”密切相关。肿瘤容易“异变”是因为肿瘤细胞存在“异质性”和肿瘤耐药。

关键词 癌毒; 肿瘤; 正气虚损; 异变

“癌毒”是近年来中医肿瘤学界关于肿瘤病因病机的新解释。肿瘤的发生是正虚与“癌毒”互相作用的结果, 正虚是导致肿瘤产生的病理基础, “癌毒”是导致肿瘤产生的必要条件。“癌毒”就其定义而言指的是在正气亏虚的基础上, 内外各种因素共同作用所产生的一种强烈的特异性毒邪(致病因子)^[1], 具有易伤正气、其性善行、其性沉伏以及易与痰瘀凝结的特性。不同于一般的风、寒、暑、湿、燥、火六淫邪气, 也不同于瘀血、痰饮等致病因素, 癌毒是一种特殊的复杂的致病因素, 是一类特殊的毒邪, 其性更暴烈, 易于耗伤人体正气, 对人体内在环境造成恶劣影响; 其性顽固, 更加凝滞不化, 易与痰饮、瘀血等相互胶结, 缠绵难愈; 其性流窜, 易于随经络循环至周围组织甚至其他脏腑造成危害。

医学发展日新月异, 肿瘤的治疗手段也随之不断增多。除了手术切除, 患者还可以根据自身肿瘤的特点选择诸如放疗、化疗、内分泌治疗、靶向治疗等不同的针对性治疗手段, 这些肿瘤治疗手段归根结底是为了控制甚至扼杀“癌毒”。然而临床上虽然有些患者经过治疗后体内的“癌毒”减轻了, 但有些患者则面临肿瘤迅速扩散、使用抗癌药物治疗无效, 即体内“癌毒”加重的局面。

1 正气虚损与“癌毒”加重

肿瘤患者在手术及放疗、化疗后往往会耗伤气血, 导致机体正气亏虚。术后“癌毒”未尽(余

毒尚存)是肿瘤复发转移的关键因素。余毒不断耗伤正气, 正虚则抗癌御邪能力下降, 日久导致“癌毒”复燃“稽留而不去, 息而成积也”。“是故虚邪之中人也, 始于皮肤, ……留而不去, 则传舍于络脉, ……留而不去, 传舍于经……”(《灵枢·百病始生》)。所以“癌毒”本身具有在人体内转移和侵袭的特性, 既可以在某个脏器内部扩散, 也可以向病灶周围组织侵袭扩散, 甚至可以通过人体内部循环转移至其他脏腑, 然而这种“传舍”仅仅限于患者自身体内, 不会传舍给他人。

“癌毒”的典型特性之一为“传舍性”, 这一特性与现代肿瘤学的“转移”特性不谋而合。肿瘤的转移与“癌毒”密切相关, “癌毒”损伤正气导致正气亏虚、御邪无力, 从而毒邪侵袭, 对周围脏腑和经络造成损伤, 发生转移。肿瘤初起, 主要表现为“癌毒”向原发病灶周围的侵袭扩散; 发展至中期, “癌毒”沿内在循环网络流散, 在合适生长之处又会形成新的病灶, 从而更加耗伤正气^[2]; 至晚期, 正气御邪能力极弱, “癌毒”传舍趋势更加旺盛, 肿瘤患者正气虚弱, 内生痰浊瘀血, 痰浊瘀血与癌毒互结, 通过内在循环网络流散至全身, 出现多处转移, 最终导致多脏器的衰竭^[3-4]。“邪之所凑, 其气必虚”, “癌毒”的传舍性即为四处淫溢, 耗伤人体正气, 导致正气虚损、无力御邪, “癌毒”的流窜之力更强、转移趋势更加显著, 周而复始, 形成恶性循环, 癌毒愈盛, 病情愈重。

针对“癌毒”的治疗可能会出现两种结果,

* 通讯作者: zhangqingys@sina.com, (010) 52176864

一者,“癌毒”控制,甚至消失,正气得复;二者,“癌毒”未能控制,出现“癌毒”流窜——复发转移直至出现肿瘤发展迅速、广泛扩散、无药可医的局面。后者是如何形成的呢?举例说明,1个肺癌患者在根治性手术之后接受了4次辅助化疗,此后开始跟踪随访观察,2年以后,发现纵膈淋巴结肿大,怀疑是肿瘤的淋巴结转移,患者接受30次放疗,放疗总量达60GY,肿瘤得到控制。半年后发现肺内数个小结节,怀疑是肺内转移,立即化疗,方案与当初术后的辅助治疗相同,但发现疗效不佳,只好改用新的药物组合。肺内病灶在稳定半年之后又有进展,再次应用新的药物组合,疾病在3个月之后又有进展。此后,再用化疗已不再有任何疗效,肿瘤持续进展、患者每况愈下。此位患者的整个治疗过程中,肿瘤的分子生物学特征在药物作用过程中不断发生改变。第1次转移到纵膈的肿瘤,其分子特征与手术当时的细胞分子特征已经存在了区别,如果手术时的特征为A,辅助化疗药物为B,则此时的细胞特征为A+B,如果放射治疗为C,那么肺内转移病灶的分子特征应该为A+B+C,如果此后应用两次化疗方案分别为D及E,则最终对所有治疗都不敏感的肿瘤的细胞特征为A+B+C+D+E,也就是说肿瘤细胞对诸多抗肿瘤的治疗药物和放疗抗拒,肿瘤的恶性程度和复杂性也就大大超过了原本的状态。这一现象的出现,与我们医者过度治疗是密不可分的。由此我们认为,导致肿瘤复发转移、癌毒加重的原因,除了患者自身正气虚损,难以御邪之外,也有医源性原因——不断治疗后出现了“癌毒”的异变。

2 “癌毒”异变与“癌毒”加重

2.1 “癌毒”之异——肿瘤异质性与“癌毒”加重

异质性是指性质上的多样性或缺乏一致性的不同成分的组合,是生物在自然界的特征之一,其主要表现在抗原性、免疫性、代谢性、组织学、激素受体、生长速度和对化学药物浸润、敏感性和转移等方面的差异^[5]。恶性肿瘤细胞的主要特点是基因失去稳定性、细胞周期的失调。这种原癌基因和抑癌基因的对立统一、此消彼长都与中医学的“阴阳理论”有着高度统一,只有这种阴阳维持一定范围内的平衡,“阴不可无阳”“阳不可无阴”,“阳根于阴,阴根于阳”,即维持“阴平阳秘”的状态,机体才能维持内在环境的平衡与和谐。一旦这种平衡被打破,便会造成“癌毒”的发生和发

展。肿瘤恶性加重源于始发突变、潜伏、促癌和演进多步骤和多基因突变,而肿瘤细胞异质性基础即为多次突变。研究表明,肿瘤组织中非常可能存在具有自我更新能力和多向分化潜能,产生具有异质性分化细胞的细胞群体,所以肿瘤干细胞可能就是肿瘤异质性基础^[6-8],而医源性刺激则可能是异质性的“启动子”。北京大学人民医院对48例CA199、CP2和CA125标记物进行测定分析后发现,46.4%的患者肿瘤标记物谱在化疗期间和(或)复发后发生改变,其主要表现是标记物种类或标记物种类数目改变^[9]。目前临床上卵巢恶性上皮肿瘤一线首选化疗药物为紫杉醇联合卡铂,化疗的疗效和反应性因卵巢肿瘤细胞异质性的存在而具有明显的差异:卵巢浆液性癌对紫杉醇联合卡铂的化疗反应率达70%~80%,而该化疗方案对黏液性肿瘤的反应率仅为40%左右,这一肿瘤前后病理类型的改变造成了化疗方案选择的困难^[9]。目前有专家分析,化疗和复发后肿瘤标记物谱发生改变可能与肿瘤存在异质性有关。研究表明,乳腺癌的原发灶及转移灶的雌、孕激素受体表达状态可能存在差异^[10]。Makris等^[11]对24例可手术乳腺癌患者术前用三苯氧胺、氨甲喋呤和米托蒽醌治疗4个周期,用针刺方法获取治疗前后的癌组织,以免疫细胞化学法CIA测定ER,发现化疗前与化疗后的10天相比,13例无变化,1例雌激素受体(ER)值增加,10例ER值降低($P=0.04$)。目前研究认为,ER值和内分泌治疗的效果密切相关^[12],ER阳性患者常出现皮肤软组织或骨转移,而ER阴性患者则多现内脏转移,预后不佳。同时ER阳性者内分泌治疗的有效率可达50%~60%,而阴性者则仅为5%~8%,ER、PR均为阳性者内分泌治疗的有效率可达70%,受体表达不明的乳腺癌患者,其内分泌治疗的有效率仅为30%。所以肿瘤的异质性为肿瘤患者“癌毒”的异化及加重(可选治疗手段减少)提供了组织学解释。

2.2 “癌毒”之变——肿瘤耐药与“癌毒”加重

虽然临床上对于恶性肿瘤术后治疗主要以放疗、化疗为主,但是对于化疗药物的耐受造成了很多肿瘤患者出现化疗失效、肿瘤进展和“癌毒”加重,多药耐药的现亦不少见。目前有研究认为,肿瘤组织中某些细胞的基因突变是导致肿瘤耐药的原因之一,这些细胞本身具备了选择优势从而通过耐受化疗而顺利存活,最终细胞增殖复发而再次导致肿瘤^[13]。关于耐药机制的解释很多,较为

多见的是细胞生长修复、基因异质性以及细胞生长异质性。细胞维持固有的稳定与 DNA 的修复息息相关,在化疗药物的作用下,正常细胞的分子可产生 DNA 损伤,而 DNA 修复可保证细胞的延续性及基因表达的准确性,并减少肿瘤的发病率。同时增强 DNA 的修复功能可很快修复化疗药物引起的肿瘤细胞 DNA 损坏,对化疗产生抵抗性,给肿瘤化疗带来了困难^[4]。另外,化疗过程中基因可能发生突变,基因异质性使得蛋白和酶表达发生表型改变,影响毒性药物吸收及肿瘤对药物和 DNA 损害的反应性^[5]。细胞功能异质性加之肿瘤细胞生长时间异质性,可使肿瘤细胞在化疗中对药物产生抗性的细胞系被选择出来,并替代药物敏感性的细胞,产生肿瘤耐药性。近年来研究认为,肿瘤细胞自噬水平升高可导致肿瘤细胞耐药的发生。自噬是细胞通过自噬清除受损的线粒体来逃避死亡,肿瘤细胞的自噬是一种自我保护机制。细胞自噬是广泛存在于真核细胞中的生命现象,它与细胞的正常生长、分化、凋亡以及多种疾病的发生、发展密切相关。细胞自噬对肿瘤的生长具有双重影响,一方面,细胞自噬可以保护正常细胞抑制肿瘤细胞的生长;另一方面,细胞自噬又能促进肿瘤细胞的生长。在肿瘤生长过程中,尤其是当肿瘤内还没有形成足够的血管为其扩增提供营养时,肿瘤细胞可以通过自噬来克服营养缺乏和低氧的环境得以生存^[6]。Carew 等^[7]实验显示,SAHA 和氯喹共同使用能特异性抑制细胞自噬,从而升高了肿瘤细胞的死亡率,对肿瘤细胞的生长起到抑制作用,肿瘤的多药耐药现象无疑为“癌毒”的加重提供了可能。

内分泌治疗近些年已成为乳腺癌患者得以长期生存的重要手段之一。其中他莫西芬是目前应用最广泛的乳腺癌内分泌治疗药物,其可通过与体内雌激素竞争性结合 ER 而抑制肿瘤细胞的生长。但是他莫西芬治疗乳腺癌的临床疗效因为耐药问题受到了较大影响。王乐等^[8]开展转化医学研究发现了导致乳腺癌耐药的新标志物,阐释了相关的信号转导及其调控过程,研究显示, CUEDC2 蛋白质能特异性结合 ER 并导致 ER 的泛素化降解, CUEDC2 呈现低表达的患者通过他莫西芬治疗能够长期生存, CUEDC2 高表达通过促进 ER 降解导致内分泌治疗出现耐药,证明该蛋白质 CUEDC2 是一个新的导致乳腺癌对内分泌治疗产生耐药的重要分子。目前在 ER 阳性乳腺癌患者中仍有约 40% 对他莫西芬治疗耐药,因此, CUEDC2 的发现对乳腺癌患者

内分泌治疗的敏感性预测、预后判断以及克服耐药有重要的临床意义。

另外,肿瘤患者使用靶向药也存在耐药现象,关于其机理有专家认为,多个因素共同作用导致肿瘤患者靶向药耐药。如有研究发现,染色体 t(9;22)(q34;q11) 易位导致了急性淋巴细胞白血病对伊马替尼的耐药,但并非唯一原因^[9]。有实验进一步证明,伊马替尼既是 ABCG2 的底物,也是其抑制剂,这使它更容易被表达 ABC 转运蛋白的干细胞排出^[10]。对于靶向药物的耐药使得临床肿瘤患者可选药物的范围进一步缩小,肿瘤控制不佳,“癌毒”加重。

3 小结

“癌毒”是中医对于肿瘤患者体内肿瘤毒性和毒力的既抽象又具象的概括。现代医学的发展既为肿瘤患者治疗手段的丰富提供了可能,也为肿瘤患者体内“癌毒”的异变和加重带来了机会。如何认识医源性“癌毒”异变,如何面对医源性“癌毒”加重,如何选用合理的治疗手段避免人为因素导致“癌毒”加重,是现代肿瘤医学界需要思考 and 应对的问题。

参考文献

- [1] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 111-114.
- [2] 张健, 张淑贤. 中医传舍理论与肿瘤转移 [J]. 中国中医基础医学杂志, 1999, 5(6): 4-6.
- [3] 李晓丽, 宋振华. 试论“毒结、血癖、寒凝”与肿瘤转移 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(7): 499-500.
- [4] 李晓丽, 李焕荣. 肿瘤转移的“毒结、血瘀、寒凝”病机探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2006, 21(7): 440-441.
- [5] 李小平. 肿瘤异质性及其在妇科恶性肿瘤诊疗中的思考 [J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2010, 4(3): 262-263.
- [6] Greenfield JP, Hoffman C, Boockvar JA. Fallibility of glioblastoma multiforme cell lines overcome by use of tumor-derived stem cell [J]. J Neurosurgery, 2006, 59(2): N9.
- [7] Soltysova A, Altanerova V, Altaner C. Cancer stem cells [J]. Neoplasia, 2005, 52(6): 435-440.
- [8] Dean M, Fojo T, Bates S, et al. Tumor stem cells and drug resistance [J]. Nat Rev Cancer, 2005, 5(4): 275-284.
- [9] 董丽, 李小平, 崔恒, 等. 卵巢上皮性癌血清肿瘤标志物谱变化的临床意义 [J]. 中华妇产科杂志, 2009, 44(2): 121-125.
- [10] 胡晓清, 陈理达, 叶琼, 等. 乳腺癌原发灶与转移灶

HER-2 的相关性研究 [J]. 江西医药, 2006, 41(6): 371-372.

- [1] Makris A, Powles TJ, Allred DC, et al. Quantitative changes in cytological molecular makers during primary medical treatment of breast cancer: A pilot study [J]. Breast Cancer Res Treat, 1999, 53(1): 51-59.
- [2] 徐武夷, 杨文. 乳腺癌治疗进展 [J]. 海军总医院学报, 2011, 24(1): 29-33.
- [3] 苏进, 许新. 肿瘤干细胞及肿瘤耐药研究进展 [J]. 广东医学, 2009, 30(9): 1393-1394.
- [4] Modrich P. Mismatch repair, genetic stability, and cancer [J]. Science, 1994, 266(5193): 1959-1960.
- [5] Shackney SE, Shankey TV. Common patterns of genetic evolution in human solid tumors [J]. Cytometry, 1997, 29(1): 1-27.
- [6] 叶丽霖, 李玉峰. 细胞自噬与肿瘤耐药的研究进展 [J]. 临床血液学杂志, 2013, 26(1): 63-66.
- [7] Carew JS, Nawrocki ST, Cleveland JL. Modulating autophagy for therapeutic benefit [J]. Autophagy, 2007, 3(5): 464-467.
- [8] 王乐, 沈基飞. 乳腺癌内分泌治疗耐药新机制揭示 [J]. 中国医药报, 2011-06-01(6).
- [9] 林娟, 邢宏远, 龚玉萍, 等. 多药耐药基因 MDR1 在 PH (+) 急性淋巴细胞白血病伊马替尼耐药细胞株 SUP-B151R1 耐药形成中的作用 [J]. 四川大学学报(医学版), 2014, 43(5): 657-660.
- [20] Houghton PJ, Germain GS, Harwood FC, et al. Imatinib mesylate is a potent inhibitor of the ABCG2 (BCRP) transporter and reverses resistance to topotecan and SN-38 in vitro [J]. Cancer Res, 2004, 64(7): 2333-2337.

Thinking of “Cancer Toxin” Variation

CHEN Keyu, ZHANG Qing

(Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing, 100010)

ABSTRACT “Cancer toxin” is a new concept about formation and development of tumor that put forward by traditional Chinese medicine tumor field in recent years. The exacerbation of “cancer toxin” is the development of tumor. In clinic, disease still progress in a large portion of tumor patients despite various modern therapies have been taken, and “cancer toxin” is still exacerbated. The immanent cause is closely related to deficiency of healthy Qi in Chinese medicine and “variation” of tumor in western medicine. Tumor is easy in “variation”, which attributes to “heterogeneity” of tumor cells and drug resistance.

Keywords cancer toxin; tumor; vital Qi deficiency; variation

(收稿日期: 2014-12-15; 修回日期: 2015-06-29)

编辑: 黄健

(上接第 1911 页)

参考文献

- [1] 肖少卿. 中风证治 [J]. 中医杂志, 1988, 29(3): 4-6.
- [2] 欧阳八四, 高洁, 肖少卿. 肖少卿“透穴针法”举要 [J]. 中医杂志, 1997, 38(9): 534-535.

XIAO Shaoqing's Experience in Treating Coronary Heart Disease Angina with in Combination Treatment of Acupuncture and Herbal Medicines

MENG Xing, QI Shulan

(Institute of Acupuncture and Moxibustion, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100700)

ABSTRACT This paper is to introduce Prof. XIAO Shaoqing's experience in treating coronary heart disease (CHD) angina based on differentiation. According to syndrome characteristics, CHD angina are divided into cold coagulation in heart vessel type, phlegm occlusion type, collateral resistance of blood stasis type, deficiency of heart and spleen type, Yang deficiency of heart and kidney type, and Yang failure and Qi depletion type. Prof. XIAO adopts the combination treatment of acupuncture and herbal medicines. According to different syndromes, modified prescriptions of *Gualou Xiebai Decoction* (瓜蒌薤白汤), *Daotan Decoction* (导痰汤), *Danshen Decoction* (丹参饮) combined with *Jinlingzi Powder* (金铃子散), *Shenfu Decoction* (参附汤) combined with *Zhenwu Decoction* (真武汤), *Shenfu Decoction* combined with *Shixiao Powder* (失笑散) and *Shengmai Powder* (生脉散) are applied for treatment; on acupuncture, Xinshu (BL15), Jueque (RN14), Neiguan (PC6) and other points are mainly applied for treatment. Acupuncture and medicines could complement and benefit each other. Thus the therapeutic effect is great.

Keywords coronary heart disease, angina; combination of acupuncture and medicine; experience of famous doctor; XIAO Shaoqing

(收稿日期: 2014-12-12; 修回日期: 2015-01-28)

编辑: 洪涛