

• 学术探讨 •

中医治则治法与肿瘤微环境

李 尧^{1,2} 钱文慧¹ 陆 茵^{1*} 郑仕中¹ 王爱云¹ 王颖钰¹

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏省南京市汉中路 282 号, 210029; 2. 南京中医药大学 2010 级硕士研究生)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(30371727, 30772766); 江苏省自然科学基金资助项目(BK2010085, BK2010562);

江苏省教育厅重大专项(09KJA360002); 江苏省六大人才高峰课题(06-B-023);

江苏省六大人才高峰课题 A 类第五批项目资助(08-A-012); 江苏省中医药局资助项目(LZ09022);

江苏省中药药效与安全性评价重点实验室开放课题(P09013);

江苏省普通高校研究生科研创新计划项目(2010-469, 2010-471)

* 通讯作者: luyingreen@126.com, (025)86798154

【摘要】 中医学认为, 肿瘤的演进过程可看成一个内环境诸多平衡被打破、阴阳交替的恶性循环, 可以通过改善体内紊乱的微环境, 对肿瘤进行治疗。中医药抗肿瘤的疗效已被广泛认可, 但其科学内涵不甚明了, 因此, 从肿瘤微环境的视角, 分析中医常用的三种治则治法对肿瘤微环境的影响及干预的具体机制, 以期对肿瘤的中医治疗提供参考。

【关键词】 肿瘤微环境; 阴阳学说; 清热解毒; 活血化瘀; 扶正固本

以往认为, 手术、放疗、化疗是治疗肿瘤的三大主要手段, 而近年来关于中医药防治肿瘤已成为研究者关注的焦点。肿瘤微环境是肿瘤细胞生长、侵袭和转移的重要场所, 用中医理论解读肿瘤的发生与发展, 其实是正(宿主)与邪(肿瘤)相争的过程, 也是机体内环境诸多阴阳平衡被打破的恶性循环的过程。中医将癌症患者的体质描述为“瘤部为实, 整体为虚”, 提倡应根据肿瘤患者不同时期的机体状态, 辨证地应用清热解毒、活血化瘀、扶正固本等不同的治疗法则影响及干预体内紊乱的微环境, 从而恢复机体正常的微环境, 达到防癌、抗癌的目的。中医药抗肿瘤的疗效已得到广泛认可, 但是其科学内涵不甚明了。因此, 本文从肿瘤微环境的角度, 分析了中医治则治法对肿瘤微环境的影响及干预, 为中医临床治疗肿瘤提供依据。

1 中医阴阳学说与肿瘤微环境

肿瘤组织具备微环境缺氧、酸中毒、免疫炎症反应等生物学特征, 这些特征促进了肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、黏附能力及血管新生^[1]。有文献综述, 肿瘤微环境的改变很可能对肿瘤细胞恶性行为产生影响^[2]。2007 年 Kenny 等提出肿瘤的“种子和土壤”学说, 将肿瘤细胞看作种子, 肿瘤微环境看作土壤, 药物靶向“种子生长的土壤”是抑制肿瘤增殖及转移的重要途径^[3]。这一思路与中医注重整体、辨证施治的观念不谋而合。

中医阴阳学说把具有凝聚、滋润、抑制等作用的物质和功能归于阴, 具有推进、破坏、兴奋等作用的物质和功能归于阳。有学者归纳了肿瘤微环境中免疫相关的基因、蛋白、细胞因子, 将其划分成阴、阳两大类, 并归入太极图^[4]。由于环境、情志或者生活习惯的影响, 宿主的基因发生改变, 致使部分细胞功能异变, 内环境的阴阳平衡被打破, 如生长失控或者凋亡不足、糖代谢过盛、间质细胞分泌大量炎症因子、血管内皮的尖端细胞出芽增殖等, 这一系列变化导致肿瘤的发生。我们可以将肿瘤启动、浸润、转移三大主要阶段的肿瘤的微环境描述成一个平衡紊乱、阴阳交替的恶性循环。见图 1。

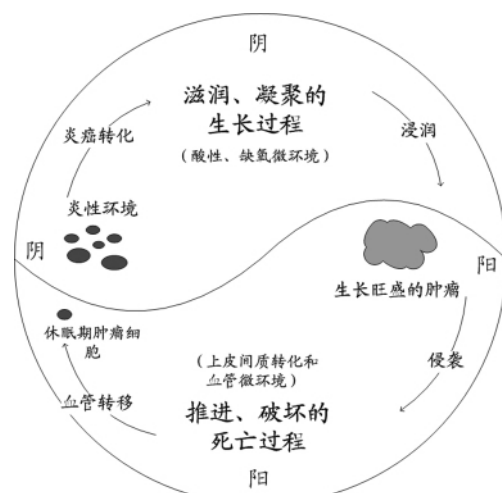


图 1 阴阳学说与肿瘤的发生发展过程

1.1 炎性微环境

肿瘤细胞启动后,各种细胞因子逐渐在局部形成凝聚成炎性微环境,归为阴性状态。此阶段的病理变化并不明显,具体过程是促炎性因子,如肿瘤生长因子、白细胞介素、蛋白酶、血管生长因子等,在肿瘤细胞周围集合,其中细胞趋化因子又能吸引周围组织中的巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞向病变部位汇聚^[5]。炎性微环境影响细胞间通讯,通过潜移默化的作用使变异的细胞数目不断地增加。最新研究发现,炎症刺激了一种小 RNA 分子(miR-155)水平的升高,导致参与基因修复的蛋白水平下降,推动了炎症向癌症的转化^[6]。

1.2 酸性、过氧微环境

肿瘤细胞浸润渐渐形成酸性、缺氧的微环境,属于阴性滋养过程;随着肿瘤演进,不断与机体争夺营养,开始危及人体正常生理活动,成为阳性状态。由于生长失控而需要大量能量和氧气,于是肿瘤细胞启动单羧酸转运机制^[7]和“瓦博格效应”^[8]等异常代谢机制,以便迅速、大量的给肿瘤细胞提供营养物质,旺盛的糖代谢导致的酸化环境又会提高肿瘤细胞运动性、迁移能力等恶性行为^[9]。同时缺氧环境激活的缺氧诱导因子(HIF-1),影响血管内皮生长因子受体(VEGFR)与维持成熟血管结构的 notch-Dll4 信号通路之间的阴阳平衡,生成大量微血管,向肿瘤输送营养物质^[10]。这些高密度、不成熟的微血管功能运输、供血功能并不完全,导致了微循环障碍。酸性、缺氧微环境使得肿瘤逐渐发展壮大,从阴性状态不断向阳性状态转化。

1.3 转移微环境和免疫系统

随着肿瘤原发灶资源耗竭或者手术、放疗、化疗的强力杀伤作用,残余的肿瘤细胞自发转移到新器官,属于阳性破坏、推进的过程。上皮细胞在基质金属蛋白酶、黏附分子、选择素等因子的作用下,形态结构转化为浸润转移的间质样细胞,称为上皮-间质表型转化过程(EMT)^[11]。肿瘤细胞进入血液循环,与活化的血小板黏附形成癌栓,在细胞表面整合素介导下异位着床^[12]。上皮组织和血管、淋巴管构成了转移微环境,当肿瘤细胞转移到新器官后大部分基因表达下调,进入休眠期,呈现阴性的抑制状态^[13]。当淋巴细胞发挥的免疫监控作用减弱或者激活信号出现,这些休眠的肿瘤细胞便开始增殖^[14],这一部分肿瘤细胞可逃脱免疫监视的记忆,将会更迅速地恶性生长^[15]。

综上所述,可以看出中医理论对肿瘤演进与微环境的认识。肿瘤微环境的演进是阴、阳两种状态不断交替、恶性循环的过程,符合中医“过阴则阳,过阳则阴”的理论。

2 中医治则治法与靶向肿瘤微环境

中医临床针对不同阶段的肿瘤特点,把癌症分为术前、术后、晚期三个阶段。在不同的阶段,肿瘤微环境的变化很大。中医理论根据自身的特点,提出了清热解毒法、活血化瘀法、扶正固本法等思路。具体来说,清热解毒法抗炎去热,应当贯穿中医治疗炎性微环境的始末;针对术前缺氧、酸性和转移微环境,用活血化瘀类中药的攻法助阳消积;而针对术后虚弱体质,用扶正类中药滋阴固本,增强免疫系统、防止扩散。中医疗法对肿瘤微环境有何具体影响,鲜有研究报道,下文结合国际上关于肿瘤微环境最新研究成果,从理论方面管窥中医治则治法的科学内涵,以期临床治疗肿瘤提供新思路。

2.1 清热解毒法

国医大师周仲瑛认为,热毒和癌毒是导致癌症发生发展的关键,清热解毒必须贯穿整个癌症治疗过程^[16]。中医形容肿瘤前期患者体质多“阴虚内热”或“阳胜则热”,热证在微环境角度的临床表现为氧消耗量提高,白细胞和中性粒细胞计数高于常人,皮质醇类和儿茶酚胺类等神经递质消耗量升高^[17]。中医提出“癌毒学说”来形容病毒、细菌、化学污染等看不见的致癌物质,癌毒可直接导致脏腑机能失调,诱生痰浊、瘀血、热毒等多种类似于炎症的病理因素。实验研究证明,多种清热解毒类中药成分具有改善炎性环境的作用,如槐树碱可通过抑制巨噬细胞分泌的肿瘤坏死因子来减轻肿瘤恶病质症状^[18],牛黄中的去氧胆酸能抑制 N-甲酰肽介导的中性粒细胞趋化性和钙通道的活性^[19]。可见清热解毒法从阻滞癌细胞增殖周期、减轻炎症反应、保护细胞免受致癌物质损伤等方面遏制肿瘤的恶化。

2.2 活血化瘀法

中医理论形容肿瘤的形成过程为“热迫脉络,迫血妄行,溢于脉管之外,痰瘀相合成肿瘤”。现代研究认为,肿瘤患者普遍存在高凝血症,血液微环境表现为血液黏滞性增高、凝血机制被激活、血小板活化、抗凝功能减弱等症状^[20]。在手术前,可采用活血化瘀的攻法,可能通过以下途径抑制肿瘤生长。一是发挥活血作用,表现为调控内皮细胞的血管芽生和周细胞形态,重建血管空间构筑,利于代谢物的

排出和治疗药物的输入^[21];二是发挥破血作用,表现为调控细胞黏附分子的表达,增强纤溶系统,抑制血小板活化后聚集,防止血道转移的癌细胞形成癌栓着床^[22];三是发挥和血的作用,表现加快致癌物质代谢,直接杀灭血液中的肿瘤细胞。活血化瘀类中药大多具有调控血管生长因子、改善微循环、改善血液流变性和凝固性等功效^[23],如莪术中的活性成分 β -榄香烯能直接抑制血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管生成作用^[24];水蛭素可直接作用于凝血酶,抑制癌栓形成,达到抗肿瘤细胞血管转移的目的^[25];丹参主要抗肿瘤活性成分丹参酮ⅡA具有直接细胞毒作用,可直接杀灭肿瘤细胞,还具有抑制细胞间黏附分子以防止癌栓形成等药理作用^[26]。但是 Verheul 认为,单纯地靶向血液微环境治疗肿瘤存在几点不足:抑制单一靶标,其余的信号通路会代偿性起效而降低疗效;至多使肿瘤细胞处于休眠期,无法根除^[27]。所以单用活血化瘀法治疗有一定局限性,需要与其他类药物组合使用,才能够根治癌症。

2.3 扶正固本法

孙燕院士指出:在放疗、化疗或者手术后,人体处于气血亏虚的状态,继续采用“攻”法会加重免疫系统负担,应将治疗重点转为最大限度地促进骨髓和免疫功能的恢复,即重建正气的阶段^[28]。在这一阶段,多用健脾、养胃、补肾的中药,目的是为患者消除疲劳,调理消化系统,供给机体足够的营养,提高他们的生活质量并延长生存时间^[29]。如人参的药理活性成分人参皂苷通过增强 CD4⁺ T 细胞的作用,并且可以调节免疫细胞分化的平衡^[30];黄芪多糖能促进脾脏树突细胞的分化,并通过分泌白细胞介素 12(IL-12)增强免疫能力^[31]。这一类药物抗肿瘤的作用还涉及增强巨噬细胞的吞噬功能、增强自然杀伤细胞活性等,从而提高自体免疫细胞对体内癌细胞的监视能力,遏制肿瘤细胞扩散。另外,中医理论提出“调和阴阳,以平为期”治癌原则,人参、肉桂等补益类中药可以修复癌变细胞,使之逆转为正常细胞,以达到“阴平阳秘”的平衡状态^[32]。

2.4 辅助疗法

肿瘤患者晚末期阴阳皆虚,用药应重在维持机体的功能。晚期肿瘤患者转移严重,已经无法彻底清除。此时机体处于“虚不受补”的状态,不仅消耗仅剩的能量来消化、代谢这些营养物质,甚至还会提供营养给肿瘤^[33]。临床多用镇静安神类药物减轻

疼痛和失眠,提高患者的生活质量,防止因社会压力过大产生抑郁、焦虑情绪,从而抵抗治疗。

3 讨论与展望

肿瘤微环境是近年来肿瘤研究的热点,在中医治疗肿瘤的临床实践中,如果能把在体观察微环境变化的先进技术与传统的望、闻、问、切的诊断方式相结合,将为观察肿瘤微环境与人整体内环境联系带来崭新的视角。目前已有学者提出微观辨证的方法,魏艾红等结合电镜技术观察舌乳头状态、微血管形态、血流状态、微血管周围状态等四个方面情况,分析病邪的性质和病势的进退,为中医药现代化治疗做了示范作用^[34]。同理在进行抗肿瘤研究时,可运用荧光标记等可视技术追踪肿瘤细胞的浸润、转移等恶性行为,检测出不同阶段生理和生化指标发生的变化,与临床中医辨证的体质进行相关性研究,最终建立微环境变化——标志物——循证数据库,为临床癌症的诊断和治疗提供直观、详细、可信的依据。相信在不久的将来,随着现代化检测手段与中医辨证治疗的不断融合与创新,我们必将会把肿瘤微环境这样一个“黑箱”打开,为临床癌症的治疗带来福音。

参考文献

- [1] Kopfstein L, Christofori G. Metastasis: cell-autonomous mechanisms versus contributions by the tumor microenvironment[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(4): 449-468.
- [2] 孙凯, 卫立辛, 吴孟超. 组织微环境对肿瘤发生发展的影响[J]. *第二军医大学学报*, 2008, (10): 1239-1243.
- [3] Kenny PA, Lee GY, Bissell MJ. Targeting the tumor microenvironment[J]. *Front Biosci*, 2007, (12): 3468-3474.
- [4] 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.
- [5] Schoppmann SF, Birner P, Stöckl J, et al. Tumor-associated macrophages express lymphatic endothelial growth factors and are related to peritumoral lymphangiogenesis[J]. *Am J Pathol*, 2002, 161(3): 947-956.
- [6] Tili E, Michaille JJ, Wernicke D, et al. Mutator activity induced by microRNA-155 (miR-155) links inflammation and cancer[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2011, 108(12): 4908-4913.
- [7] Kennedy KM, Dewhirst MW. Tumor metabolism of lactate: the influence and therapeutic potential for MCT and CD147 regulation[J]. *Future Oncol*, 2010, 6(1): 127-148.
- [8] Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: [J]. *China Academic Journal Publishing House*. All rights reserved. <http://www.cnki.net>

- cancer's Achilles' heel[J]. *Cancer Cell*, 2008, 13(6): 472-482.
- [9] Formby B, Stern R. Lactate-sensitive response elements in genes involved in hyaluronan catabolism[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 305(1): 203-208.
- [10] Manzoor AA, Schroeder T, Dewhirst MW. One-stop-shop tumor imaging: buy hypoxia, get lactate free[J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5): 1616-1619.
- [11] Baum B, Settleman J, Quinlan MP. Transitions between epithelial and mesenchymal states in development and disease[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2008, 19(3): 294-308.
- [12] Dashevsky O, Varon D, Brill A. Platelet-derived microparticles promote invasiveness of prostate cancer cells via upregulation of MMP-2 production[J]. *Int J Cancer*, 2009, 124(8): 1773-1777.
- [13] 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.
- [14] Röcken M. Early tumor dissemination, but late metastasis: insights into tumor dormancy[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(6): 1800-1803.
- [15] Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, et al. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001, 10(2): 243-255, vii.
- [16] 程海波, 吴勉华, 周红光. 周仲瑛从癌毒辨治恶性肿瘤的经验[J]. *北京中医药*, 2009, 28(11): 844-846.
- [17] 刘亚梅, 陈群, 薛雨芳. 中医热证本质研究进展及思考[J]. *安徽中医学院学报*, 1999, (2): 54-58.
- [18] Zhang Y, Wang S, Li Y, et al. Sophocarpine and matrine inhibit the production of TNF- α and IL-6 in murine macrophages and prevent cachexia-related symptoms induced by colon26 adenocarcinoma in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(13-14): 1767-1772.
- [19] Chen X, Mellon RD, Yang L, et al. Regulatory effects of deoxycholic acid, a component of the anti-inflammatory traditional Chinese medicine Niu Huang, on human leukocyte response to chemoattractants[J]. *Biochem Pharmacol*, 2002, 63(3): 533-541.
- [20] Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate[J]. *Neoplasia*, 2002, 4(6): 465-473.
- [21] Cerniglia GJ, Pore N, Tsai JH, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition modulates the micro-environment by vascular normalization to improve chemotherapy and radiotherapy efficacy[J]. *PLoS One*, 2009, 4(8): e6539.
- [22] Cominetti MR, Martin AC, Ribeiro JU, et al. Inhibition of platelets and tumor cell adhesion by the disintegrin domain of human ADAM9 to collagen I under dynamic flow conditions[J]. *Biochimie*, 2009, 91(8): 1045-1052.
- [23] Han SB, Lee CW, Kang MR, et al. Pectic polysaccharide isolated from *Angelica gigas* Nakai inhibits melanoma cell metastasis and growth by directly preventing cell adhesion and activating host immune functions[J]. *Cancer Lett*, 2006, 243(2): 264-273.
- [24] Chen W, Lu Y, Wu J, et al. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2011, 67(4): 799-808.
- [25] 严令耕, 黄臣虎, 陆茵, 等. 水蛭素抗凝血和抗肿瘤转移的研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(6): 667-670.
- [26] Nizamutdinova IT, Lee GW, Lee JS, et al. Tanshinone I suppresses growth and invasion of human breast cancer cells, MDA-MB-231, through regulation of adhesion molecules[J]. *Carcinogenesis*, 2008, 29(10): 1885-1892.
- [27] Verheul HM, Voest EE, Schlingemann RO. Are tumours angiogenesis-dependent? [J] *J Pathol*, 2004, 202(1): 5-13.
- [28] 孙燕. 中医中药在肿瘤综合治疗中的应用[J]. *中国中西医结合杂志*, 1997, 17(6): 323-324.
- [29] 吴国琳, 余国友, 李剑平, 等. 扶脾益胃方治疗大肠癌术后化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. *中国中医药杂志*, 2010, 35(6): 782-785.
- [30] Lee EJ, Ko E, Lee J, et al. Ginsenoside Rg1 enhances CD4⁺ T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation[J]. *Int Immunopharmacol*, 2004, 4(2): 235-244.
- [31] Liu QY, Yao YM, Zhang SW, et al. Astragalus polysaccharides regulate T cell-mediated immunity via CD11c(high) CD45RB(low) DCs in vitro[J]. *J Ethnopharmacol*, 2011, 136(3): 457-464.
- [32] Li QF, Shi SL, Liu QR, et al. Anticancer effects of ginsenoside Rg1, cinnamic acid, and tanshinone IIA in osteosarcoma MG-63 cells: nuclear matrix downregulation and cytoplasmic trafficking of nucleophosmin[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(9): 1918-1929.
- [33] 霍介格, 顾勤. 周仲瑛治疗肿瘤的临证思路探析[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(1): 5-6.
- [34] 魏艾红, 肖景文. 中医辨证及体质学说与舌尖微循环[J]. *微循环学杂志*, 2006, 16(3): 4-6.

(收稿日期: 2011-06-14; 修回日期: 2011-07-06)

[编辑: 黄健]