

• 学术探讨 •

中医药调控肿瘤微环境“稳态”影响
肿瘤复发转移的机制初探

李卫东 花宝金*

中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30973839)

* 通讯作者:huabaojin@sohu.com, (010)88001221

[摘要] 肿瘤微环境是有别于人体正常内环境的复杂系统,主要包括低氧、低 pH、间质高压、炎症、血管生成因子优势、免疫抑制等。这些特点都对肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成以及降低放疗、化疗敏感度,促使恶性肿瘤的复发转移有重要作用。中医药具有整体、多靶点的疗效特点,对于防治肿瘤的复发转移发挥着重要作用。拟就目前临床常用的中医药抗肿瘤复发转移的治法与肿瘤微环境中影响肿瘤复发转移的关键机制进行总结分析,以期找到二者的关联性,为临床中医药防治肿瘤复发转移提供一定的思路和线索。

[关键词] 肿瘤微环境;稳态;中医药疗法;肿瘤;复发;转移

肿瘤是由多种复杂因素导致的疾病,大部分的肿瘤几乎都经过其微环境的改变,导致大量的癌基因活化及抑癌基因的失活,从而促使肿瘤细胞的繁殖。肿瘤微环境作为保护和支撑肿瘤发生发展及转移复发的必要机构功能单元的理论已为越来越多的学者所接受。因此,以肿瘤微环境为治疗靶向具有更重要的意义。

肿瘤细胞周围的环境即微环境在肿瘤的发生、发展、转移起着重要的作用,并影响着治疗的反应。它包含细胞(如成纤维细胞、胶质细胞、上皮细胞、脂肪细胞、炎症细胞、免疫细胞和血管内皮细胞等)、细胞外基质(ECM)和细胞外分子[如血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肿瘤生长因子(TGF)、趋化因子等]。肿瘤微环境与人体正常内环境存在着许多不同的地方,主要的有低氧、低 pH、间质高压、炎症、血管生成因子优势、免疫抑制等。这些特点都对肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成以及降低放疗、化疗敏感度,促使恶性肿瘤的复发转移有重要作用。

中医药对于防治肿瘤的复发转移,以及降低放疗、化疗的毒副反应都具有重要作用。中医药能够全面调节和改善患者的躯体症状,具有整体、多靶点的疗效特点。中医学认为,肿瘤的形成是机体的正气不足,而后邪气踞之所致,正气虚伴随着肿瘤的发生、发展、治疗及预后的全过程^[1]。近年来中医药在

稳定病灶、改善症状、提高生存质量、延长生存期及成本效果分析等方面均显示出一定的疗效和优势,并积累了大量循证医学证据。

1 扶助正气为主中医药调控肿瘤免疫微环境,防止肿瘤复发转移

朴炳奎^[2]认为,中、晚期肺癌患者以气阴两虚、阴虚内热证型为主的特点,研制了由黄芪、党参、北沙参、麦冬、仙鹤草、拳参、败酱草、白花蛇舌草等组成的具有益气养阴、清热解毒、化痰止咳作用的中药制剂肺癌平膏、益肺清化膏等,经全国 10 多家三甲医院肿瘤科的协作观察,证明肺癌平膏对中晚期肺癌患者具有改善症状、增强体质、减轻化疗引起的毒副作用、提高生存质量、稳定瘤灶、延长生存期等作用。

郑红刚等^[3]观察肺癌平膏对非小细胞肺癌患者外周血树突状细胞亚型及免疫功能的影响,将 40 例非小细胞肺癌患者随机分为肺癌平组和化疗组,10 例健康受试者为对照组,3 组均采用流式细胞仪检测树突状细胞(DC)亚群、T 细胞亚群及自杀性免疫细胞(NK)的含量。肺癌平组在化疗的同时接受中药肺癌平膏治疗,化疗组单纯接受化疗治疗。结果表明,非小细胞肺癌患者较正常人外周血髓系树突状细胞(MDC)低表达,机体免疫功能显著下降。中药组患者治疗后的 MDC 含量、MDC/淋巴系树突状细胞(LDC)比值较化疗组显著提高($P < 0.01$),

CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞数量及 CD4⁺/CD8⁺ 比值均提高,CD8⁺ 细胞含量则下降($P<0.05$)。认为中药肺瘤平膏结合化疗对非小细胞肺癌有明显的治疗作用,快速调整体内免疫反应向 Th1 方向极化,从而调动细胞免疫消灭肿瘤细胞可能是其作用机理。

肿瘤患者则多会出现 NK 细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比值下降,CD8⁺ 升高,白细胞介素 2 受体(IL-2R)、白细胞介素 4(IL-4)、 γ 干扰素(INF- γ)调节功能水平亦显著低下,机体处于免疫抑制状态^[4],这种免疫抑制现象在中晚期患者或经过长期化疗、放疗的患者中尤为明显。申维玺等^[5]做过中医虚证与肺癌生物学行为关系的研究。研究结果显示,肺癌虚证不明显组患者中高分化癌和中分化癌所占的比例较高,而虚证明显组低分化癌所占的比例较高,差异有统计学意义($P<0.05$)。可见气虚与细胞的分化有着确定的联系,气虚程度越重,分化程度越低,肿瘤恶性程度越高,预后越差。张代钊^[6]在健脾益肾、补气益血的基础上,兼用活血化瘀、清热解毒之品,创制了扶正增效方,配合放疗可以提高肺癌患者疗效,结果客观有效率为 69.9%,明显高于单用放疗的 40.7%($P<0.05$),同时减轻了放疗的毒副反应。

肿瘤患者的免疫功能较正常人显著降低,随着肿瘤的发展,瘤负荷增加,肿瘤患者的免疫功能进行性受到抑制,对转移的免疫监控减弱,以至于在肿瘤转移进行性发展并呈全身性扩散。在肿瘤微环境中,肿瘤细胞或基质细胞可以分泌多种细胞因子,如白细胞介素 10(IL-10)、肿瘤生长因子 β (TGF- β)、VEGF、前列腺素 E₂(PGE₂)等可以直接抑制 T 细胞功能,促进肿瘤免疫耐受的形成,IL-10 和 TGF- β 是其中最重要的两个细胞因子。体外研究表明,IL-10 既可以通过阻止由 DC 介导的 T 细胞向细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)细胞转化而诱导免疫耐受,也可以通过抑制抗原提呈细胞(APC)细胞的功能而诱导免疫抑制^[7-9]。肿瘤微环境常呈现酸性低 pH 值,除了上述可强烈抑制 NK 细胞的细胞毒作用外,还可抑制 IL-22 对活化的淋巴因子激活的杀伤(LAK)细胞的增生作用以及相应的黏附分子的增长。

肿瘤微环境中存在的主要“免疫抑制”机制为肿瘤细胞的存活迁移提供了保障,而且这种免疫系统功能低下的微环境,也就相当于中医的“正气虚损”为主的环境。现代医学研究表明,大多数肿瘤患者

存在先天免疫缺陷或者后天失调,导致机体的免疫防御机制下降,对外来致病因子抵御不力,对肿瘤细胞不能监视、排斥和歼灭,最终导致肿瘤细胞无限制生长。因此,采用扶持正气为主的中医药治疗方案对于肿瘤免疫微环境的调控和防治肿瘤的复发转移具有确切的临床意义。

2 活血化瘀为主中医药调控肿瘤微环境,“肿瘤血管新生”机制影响肿瘤转移

转移灶的进行性生长需要新生血管长入,若无血管形成,转移瘤将停留在无血管期或休眠状态。新生血管不仅为肿瘤的生长提供营养,而且血管内皮细胞对肿瘤细胞还有旁分泌作用,血管内皮细胞可分泌生长因子刺激瘤细胞生长,如分泌 bFGF、血小板源性生长因子(PDGF)、类胰岛素因子(IGF)、IL-1、IL-2 和 IL-8、粒细胞集落刺激生物因子(GM-CSF)。因此,肿瘤细胞和内皮细胞之间有双向旁分泌作用,相互刺激对方生长。

黏附机制在肿瘤转移中的作用已受到广泛的重视,其在瘤细胞着床中也发挥着重要作用。肿瘤微环境中巨噬细胞可释放 bFGF、VEGF、IL-1、IL-8、TNF- α 、基质金属蛋白 9(MMP-9)、基质金属蛋白 2(MMP-2)及一氧化氮(NO)等促血管生成的分子,表达一系列参与调节血管发生的酶类,包括 MMP-2、基质金属蛋白 7(MMP-7)、MMP-9、基质金属蛋白 12(MMP-12)和环氧化酶 2(COX-2),从而发挥至关重要的作用^[10]。肿瘤患者多伴有高血黏度特点而有利于肿瘤的转移,尤其对于血行播散转移的肿瘤。活血化瘀为主的中医药具有抗凝、抗纤溶、降低血液黏稠度的作用,对于防止癌栓形成和肿瘤转移具有重要意义。

胡丕丽等^[11]用益气生津法配合活血化瘀法组成祛瘀生津汤(太子参、玄参、生地黄、麦冬、丹参、赤芍、红花、板蓝根),合并放射治疗鼻咽癌,其肿瘤原发灶全消失率明显高于单纯放疗组,且急性副反应发生率低。李伟雄等^[12]应用活血化瘀中药复春片(黄芪、川芎、桃仁、鸡血藤、赤芍、当归、红花、丹参组成)合并放射治疗 99 例鼻咽癌患者(中放组),对照组 81 例(淀粉制成的安慰剂加放射治疗),结果表明,中放组与对照组鼻咽肿瘤放疗后的残存率分别为 2%、9%($P<0.01$),颈部肿瘤残存率分别为 14%、30%($P<0.01$),远处转移率分别为 16%、23%($P>0.05$),局部复发率两组差异无统计学意义($P>0.05$),5 年存活率分别为 52%、37%($P<$

0.05), 10 年存活率分别为 35%、30% ($P > 0.05$), 结果表明, 活血化瘀中药配合放射治疗鼻咽癌, 能提高局部控制率及长期存活率, 并不增加血行转移。张培彤等^[13]观察具有活血化瘀功效的肺瘤平二号膏对中晚期肺癌患者与荷 Lewis 肺癌之 C57BL/6J 小鼠血清中血栓素 B_2 (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ (6-酮-PGF_{1 α}) 水平的影响, 阐述肺瘤平二号膏的部分作用机理。临床研究选取 30 例中晚期肺癌患者服用肺瘤平二号膏 1 个月, 治疗前后用放射免疫方法观察患者血清中 TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} 水平的变化。动物实验选取 50 只 C57BL/6J 近交系小鼠分为正常对照组 (20 只)、对照组 (10 只)、中药组 (10 只) 和阿司匹林组 (10 只)。除正常对照组小鼠外, 其余各组小鼠在接种 Lewis 肺癌后给药观察 21 天, 心脏取血观察血清中 TXB₂ 和 6-酮-PGF_{1 α} 水平的变化, 并对比各组小鼠瘤重、脾重和胸腺重量的改变。结果表明, 肺瘤平二号膏使 TXB₂/6-酮-PGF_{1 α} 比值明显下降, 但它们与正常样本相比仍有差别。肺瘤平二号膏对 Lewis 肺癌有一定的抑制作用, 并对荷瘤小鼠的胸腺和体重有一定的保护作用。提示肺瘤平二号膏对 TXB₂ 和 TXB₂/6-酮-PGF_{1 α} 比值的调节作用有助于肺癌宿主对转移的预防和治疗。丁志山等^[14]利用 CAM 模型及培养的肝癌细胞 (SMMC-7721) 加药, 发现姜黄素在较低的浓度下就能抑制 CAM 血管生成, 并能诱导肿瘤细胞凋亡。有学者^[15]采用姜黄素和绿茶治疗二甲基苯并蒽 (DM-BA) 诱导金黄色地鼠口腔癌模型, 发现均可显著降低口腔肿瘤发病率, 姜黄素单独或与茶联合抑制了乳头状瘤和鳞癌病损处的血管密度。

川芎的有效成分川芎嗪能显著抑制黑色素瘤 B-16 (BL-16) 的人工肺转移, 并认为这可能是通过降低动物血浆 TXB₂ 含量、改善实验动物高黏滞血症及增强 NK 细胞活性而发挥作用的^[16]。黄孔威等^[17]用赤芍、丹参与小量化疗药物合用, 发现可以显著减少肿瘤的肺转移。

肿瘤为达到一定大小的增长状态, 必须有自己的血液供应为其输送氧气和营养。无论是针对肿瘤细胞还是针对宿主细胞的许多抗癌疗法成功, 都是基于对药物的有效传输。一些临床前期实验已研究证实, 抗血管再生药物可以抑制血管再生因子或者抑制其受体的发展^[18]。肿瘤细胞在乏氧环境中会发生一系列生物学行为改变, 包括肿瘤侵袭性和转移能力的增强, 肿瘤微环境的变化对肿瘤侵袭

转移行为具有重要影响, 而许多活血化瘀中药可以通过多个药效靶点起到抗肿瘤侵袭转移的作用。河福金等^[19]选用人乳腺癌细胞 (MCF-7), 观察其金雀黄素对 MCF-7 细胞裸鼠移植瘤体内生长及血管生成的影响, 发现金雀黄素组瘤组织内新生血管的数量明显减少, 与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。HE 染色后镜下观察发现, 肿瘤组织内坏死区面积金雀黄素组较模型组增大, 坏死区面积增加, 可能与新生血管的数量少、营养供应不足有关。提示金雀黄素能够通过减少移植瘤组织内新生血管的密度, 在一定程度上控制肿瘤的生长, 但也不排除金雀黄素具有直接抑制肿瘤细胞生长的作用。吴继萍等^[20]运用活血化瘀法 (丹参、桃仁、白花蛇舌草、三棱、莪术、王不留行等) 配合化疗治疗消化道肿瘤 39 例。生存 3 年以上者 30 例, 占总数的 76.4%, 提示中药与化疗药物合用, 能有效地杀灭癌细胞, 5 年生存率明显提高, 复发转移显著减少, 死亡率降低。

从上述的研究和分析, 不难看出活血化瘀中医治疗对于防止肿瘤复发转移具有重要的作用和地位。该类药物起效和防止肿瘤转移的机制可能除了降低血液黏稠度, 改变血流学状态, 增加肿瘤的血液供应, 防止低氧状态下肿瘤血管的新生等, 还有其他如增加免疫 T 细胞活性等, 所以中医的活血化瘀为主的治疗方法也是多靶点起效的整体治疗方案, 这一点与肿瘤微环境中影响肿瘤血管新生存在多种机制和靶点是相对应的。

3 小结

中医药抗肿瘤的治疗法则, 无论是扶正为主的治法、还是活血化瘀为主的治法, 都强调整体调整的功效, 即通过整体调节肿瘤局部微环境而抑制肿瘤的发展, 防止肿瘤的复发转移。基于文献检索, 我们发现, 传统上对于肿瘤的防治研究主要集中在单靶点和单一机制的研究居多, 将整个微环境作为干预区域的研究相对较少。肿瘤微环境作为有前景的干预靶点在肿瘤的治疗中发挥着越来越重要的作用。

目前针对肿瘤细胞本身所采用的一些化疗、放疗手段不仅不良反应大, 且治疗效果并不令人满意, 往往伴有肿瘤转移与复发的危险, 其主要原因就是忽略了肿瘤微环境在肿瘤演进过程中的重要作用。加强对肿瘤微环境内与肿瘤复发转移密切相关指标的动态调节, 对于维持肿瘤微环境稳态, 保持肿瘤微环境与人体的整体平衡, 防止肿瘤复发转移具有重大意义。

中医肿瘤学一贯认为,肿瘤是局部(肿瘤)属实,整体(人体)属虚,虚实夹杂的全身性疾病,肿瘤的发生归根结蒂是“阴阳失调”,“调整阴阳,以平为期”是中医肿瘤的治疗目标之一。中医药防治肿瘤是建立在动态辨证的基础之上的整体、多靶点调治,而不仅仅单纯采用某一种方法和某一类方药,而是局部与整体兼顾,主症与次症并治的多种治疗方案有机组合。这些特点都与肿瘤微环境的多靶点、多机制参与肿瘤复发转移相对应。通过不同的中医药治疗方法应用于肿瘤患者的不同发病阶段,采用扶正与祛邪并举,将肿瘤患者的体内肿瘤微环境调整在一个相对平衡的“稳态”,从而达到防治肿瘤的复发转移。

正常细胞处于一个相对稳定的内环境,按正常的程序进行着增殖、分化、凋亡以及相关因子的分泌和表达。肿瘤发生、发展的过程则不断打破这一平衡^[21],肿瘤细胞无限增殖,需要不停地塑造一个适于自己生长的外部组织环境,即组织缺氧和酸中毒、间质高压形成、大量生长因子和蛋白水解酶的产生及免疫炎症反应等。如果改变肿瘤的微环境因素,肿瘤生长则可受到抑制^[22]。

肿瘤转移与复发是临床肿瘤治疗失败的主要原因,中医药在预防肿瘤转移与复发方面具有潜在的优势,开展中医药预防肿瘤转移与复发的研究,对提高肿瘤临床治疗效果具有重大意义。肿瘤微环境的平衡“稳态”破坏是导致肿瘤复发转移的关键。改变传统肿瘤研究仅仅针对肿瘤细胞本身进行抗肿瘤干预的思路,将肿瘤微环境作为研究重点;将现代肿瘤微环境概念与中医整体观念有机结合,具有重大理论创新价值。

参考文献

- [1]花宝金,朴炳奎.肿瘤虚证及扶正培本治疗的现代免疫机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(3):60-63.
- [2]冯利,张培彤,朴炳奎.肺瘤平膏与朴炳奎教授治疗肺癌思路[J].肿瘤研究与临床,2004,16(6):423-424.
- [3]郑红刚,朴炳奎,林洪生,等.肺瘤平膏对非小细胞肺癌患者树突状细胞亚型及免疫功能的影响[J].北京中医,2007,26(4):214-217.
- [4]魏影非,杜惠兰,王索云,等.参附注射液配合化疗治疗急性白血病疗效及对细胞免疫、血清IL-6和INF- α 水平的影响[J].中国中西医结合杂志,2003,23(4):258-260.
- [5]申维玺,孙燕,刘玉梅,等.中医虚证与肺癌生物学行为关系的研究[J].实用肿瘤杂志,2001,16(2):126-128.
- [6]张代钊,郝迎旭,崔惠娟,等.扶正增效方对肺癌放射增敏作用的临床观察[J].中医杂志,1997,38(2):84-86.
- [7]Küger-Krasagakes S, Krasagakis K, Garbe C, et al. Ex-

pression of interleukin 10 in human melanoma[J]. Br J Cancer,1994,70(6):1182-1185.

- [8]Steinbrink K, Jonuleit H, Müller G, et al. Interleukin-10-treated human dendritic cells induce a melanoma-antigen-specific anergy in CD8⁺ T cells resulting in a failure to lyse tumor cells[J]. Blood, 1999, 93(5): 1634-1642.
- [9]Wittke F, Hoffmann R, Buer J, et al. Interleukin 10(IL-10): an immunosuppressive factor and independent predictor in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. Br J Cancer, 1999, 79(7-8):1182-1184.
- [10]Leek RD, Lewis CE, Whitehouse R, et al. Association of macrophage infiltration with angiogenesis and prognosis in invasive breast carcinoma [J]. Cancer Res, 1996, 56(20): 4625-4629.
- [11]胡丕丽,黄文火,张蓓.中药合并放射治疗鼻咽癌近期疗效观察[J].辽宁中医杂志,1997,24(10):462-463.
- [12]李伟雄,陈应瑞,徐国镇.活血化瘀中药联合放疗治疗鼻咽癌[J].广东医学,2002,23(1):95-96.
- [13]张培彤,祁鑫,裴迎霞,等.肺瘤平二号膏对肺癌宿主血浆中TXB₂和6-酮-PGF_{1 α} 水平的影响[J].中国中西医结合外科杂志,2000,6(1):6-8.
- [14]丁志山,高承贤,陈锐铍,等.姜黄素具有抑制血管生成与诱导肿瘤细胞凋亡双重作用[J].中国药理学通报,2003,19(2):171-173.
- [15]Li N, Chen X, Liao J, et al. Inhibition of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA)-induced oral carcinogenesis in hamsters by tea and curcumin[J]. Carcinogenesis, 2002, 23(8):1307-1313.
- [16]刘锦蓉,叶松柏.川芎嗪抗肿瘤转移作用及其机理[J].中国药理学与毒理学杂志,1993,7(2):149-152.
- [17]黄孔威,傅乃武.赤芍对实验肿瘤生长和转移的影响及药理作用的研究[J].中华肿瘤杂志,1983,5(1):24-27.
- [18]Papetti M, Herman IM. Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2002,282(5):947-970.
- [19]河福金,王健,牛建昭,等.大豆异黄酮抑制裸鼠移植瘤生长及其血管生成的实验研究[J].中国药理学通报,2003,19(1):73-76.
- [20]吴继萍,李世辉.活血化瘀法配合化疗治疗消化道肿瘤39例[J].陕西中医,1999,20(2):52.
- [21]Fang JS, Gillies RD, Gatenby RA. Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression[J]. Semin Cancer Biol, 2008,18(5):330-337.
- [22]Gillespie DL, Flynn JR, Ragel BT, et al. Silencing of HIF-1 α by RNA interference in human glioma cells in vitro and in vivo[J]. Methods Mol Biol, 2009,487: 283-301.

(收稿日期:2011-06-29;修回日期:2011-08-25)

[编辑:黄健]