

• 思路与方法 •

从炎性微环境探究中医肿瘤病机与治则治法

张 葛 花宝金*

中国中医科学院广安门医院,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(81002587)

* 通讯作者:huabaojin@sohu.com, (010)88001121

[摘 要] 癌症是威胁人类生命健康的主要疾病。现已证实,肿瘤发生、发展、浸润及转移与其炎性微环境关系密切,而中医肿瘤学中的最主要的致病因素就是痰、瘀、毒。随着对肿瘤炎性微环境研究的不断深入,发现两者之间有诸多类似之处。拟从炎性微环境的研究进展入手,对中医肿瘤学病机进行探讨,并根据中医理论得出相应的治则治法,为未来肿瘤的临床与基础研究提供新的思路。

[关键词] 中医;炎性微环境;恶性肿瘤;病机;治则治法

中医肿瘤学漫长的发展过程中,积累了大量宝贵的防治经验,对当今医学的影响力日趋增加。但是与临床疗效的广泛认知形成鲜明对比的是,中医肿瘤病机理论仍需进一步研究和阐释。肿瘤是由多种复杂因素导致的疾病,而中医药治疗肿瘤与现代医学方法的不同点,就是中医药多靶点、多途径控制肿瘤,因此,以往“单因素”针对中医药抗肿瘤细胞的研究往往得不到满意的结果。而目前已经逐渐把目光从单纯的肿瘤细胞转移至其周围的微环境上,而这其中炎性微环境又是重中之重,这为肿瘤的研究开启了新的思路。同时依据其最新研究进展也有助于阐释中医治疗肿瘤的机理,并为未来治则治法的发展提供宝贵的依据。

1 肿瘤炎性微环境概述

肿瘤微环境即肿瘤生长的外部环境,与其他正常细胞的外环境一样,是一个复杂的微生态网络,其中的细胞,如中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞和髓源性抑制细胞(MDSC),及其分泌的细胞因子、趋化因子和生长因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF α)、转化生长因子 β (TGF β)、白细胞介素 6(IL-6)、成纤维细胞生长因子(FGF)、表皮生长因子(EGF)及人类生长因子(HGF)^[1]等,组成了对肿瘤发生、发展、侵袭与转移作用巨大的炎性微环境。早在 150 年以前就有学者发现肿瘤组织内大量炎性细胞的浸润^[2],并猜测两者之间的关系,而目前大量研究也已经证实,25%的恶性肿瘤与炎性微环境密切相关^[3]。

在肿瘤发生的过程中,长期的炎性微环境带来

的炎症反应可以造成机体组织持续的上皮细胞结构及周围基质成分的损伤,从而促进正常上皮细胞的突变,而一旦恶性细胞形成并逐渐发展为癌组织,反过来又可以加重难以消退的炎症,这种肿瘤相关性炎症会持续不断地“招募”大量的炎性细胞并且分泌大量细胞因子、趋化因子和生长因子,从而启动相关分子信号传导通路以促进肿瘤生长、血管新生、侵袭以及转移,最终形成恶性循环。

炎性微环境在促进肿瘤的侵袭转移过程中一样扮演着重要角色。首先,肿瘤细胞从原组织上脱落,先侵入上皮内层/基底膜,到达血管或者淋巴管;在肿瘤细胞侵入血管和淋巴管的过程中,炎症细胞会产生很多介质以增加血管通透性帮助其通过;而入血的肿瘤细胞会在远处外泄;最后在炎症细胞及其所分泌的细胞因子、趋化因子和生长因子及周围间质细胞相互作用下,开始在新的组织进行增殖。此过程与炎症过程中产生的蛋白水解酶、IL-6、白细胞介素 1(IL-1)等炎性因子息息相关^[4-5]。其次,炎症微环境中持续的炎症刺激可以促进肿瘤细胞的增殖并且降低其死亡,而这对肿瘤发展起到了决定性作用。再次,炎症可以促进肿瘤血管的生成,为其提供生长所必须的血供,从而加速其发展与转移^[6],例如炎性微环境中最重要的肿瘤相关巨噬细胞(TAM)就可以感应缺氧信号,产生化学因子和促血管生成因子^[7],这些因子如白细胞介素 8(IL-8)、CXC 趋化因子配体 1(CXCL1)、CXC 趋化因子配体 8(CXCL8)、血管内皮生长因子(VEGF)和缺氧诱导

因子 1α (HIF1 α), 都被核因子- κ B (NF- κ B)、信号传导转录激活因子 3 (STAT3)、激活蛋白 1 (AP-1) 所调控^[6-7]。当然 NF- κ B 和 STAT3 本身即可以激活环氧化酶 2 (COX-2)、一氧化氮合酶 (iNOS) 和 TNF α 等炎症靶基因, 促进抗凋亡蛋白和细胞周期蛋白的表达^[8]。另一方面还可以抑制 P53 的合成, 从而发挥其肿瘤诱导作用。因此有学者已经提出, 炎症是癌症的“第七大特征”^[9]。

肿瘤微环境的研究涉及了细胞突变学说、体细胞进化学说及肿瘤干细胞学说等多种学说, 以往对于肿瘤的发生发展往往用一种学说很难解释清楚, 这些研究进展拓宽了临床和研究的思路。

2 炎性微环境与中医病因病机

2.1 中医学注重生命与其周围环境关系

中医学认为, 天人合一, 关注个体与其所生存的环境之间密切关系。中医学中关于致病外因的六淫致病说, 因地制宜、因时制宜、五运六气等学说均体现了这一思想; 脏腑学说中关于脏腑与系统之间关系的论述, 比如脾胃与消化系统、心脏与心血管系统的关系, 其实就是这一思想在系统、器官层次的充分体现。

2.2 中医学在整体论治的同时并不排斥局部治疗

中医学辨证论治即是对机体在疾病发展过程中某一阶段病理反应的完全概括, 包括病变的部位、原因、性质以及正邪之间的相互关系, 因而其比单一局部的症状更全面、更深刻, 由此而得出的治则治法也更全面、准确, 但是有时经常出现局部疾病尚未影响整体机能, 疾病全身表现并不明显, 则可先做局部处理; 还有时病情急重, 急则治其标, 也应先处理局部症状, 待局部之急已去再对整体进行调节。因此, 中医学的治疗并不仅仅拘泥于整体的辨证论治, 注重局部与整体之间的关系而因势、因时制宜同样是其特点。

2.3 炎性微环境本身与中医病因病机存在共通之处

炎性微环境中产生了大量炎性因子及相关细胞因子, 其通过复杂信号传导通路为肿瘤发生发展提供了适宜的环境, 不断促进肿瘤的侵袭、迁移与转移。中医学认为, 肿瘤的形成是机体的本身正气不足, 邪气上犯而为病, 而且正气虚伴随着肿瘤发生、发展的全过程^[10]。而在正气虚损的前提下, 出现了各种毒、瘀、痰等病理产物, 这些病理产物同时也继续刺激肿瘤的进展, 从该理论可以看到其与中医肿瘤理论存在诸多共通之处。

3 从炎性微环境看中医肿瘤病因病机

结合目前对于炎性微环境的认识, 可以把肿瘤周围的痰、瘀、毒视为导致体细胞转化为肿瘤细胞, 并不断推动其生长的中医微环境。痰瘀是由于人体微环境中气血津液代谢失常停滞局部所致; 癌毒之邪则是一类特殊的病邪, 不同于以往外感与内生邪气的是, 其性更暴烈凶猛, 患之为病缠绵, 黏滞不化, 其病变较深, 难以痊愈^[11-13]。《金匱要略心典》云: “毒者, 邪气蕴蓄不解之谓。”而且癌毒一旦留结, 机体正常脏腑的功能必会受阻, 日久则加重气血津液代谢失常, 水湿凝聚而为痰, 血行不畅而成瘀, 而痰瘀日久又可反过来凝聚成癌毒。从而形成痰瘀毒相互交结的局面, 更使恶性肿瘤的病程顽缠, 难以治愈。人体内有一种维持生理活动的正常物质, 其具有防御肿瘤细胞恶变并且抑制其进一步发展的功能, 称之为正气。还有一类物质称之为恶气, 具有促进肿瘤细胞发生发展、侵袭与转移的作用, 正气之所以可以转化为恶气, 就是因为痰、瘀、毒的作用下, 正气功能失调所致。“气相得则和, 不相得则病”这一点早在《黄帝内经》之中就已经有过详细论述。在肿瘤发展过程中, 气血运行受阻, 恶气渐生, 正气日损, 肿瘤周边的微环境越来越有利于肿瘤的生长, 而随着肿瘤的不断进展, 其在体内支配的空间不断扩大, 局部的痰瘀毒便可以随之向全身蔓延。当发展到一定阶段时, 器官及所在系统达到代偿极限, 进一步影响到全身多系统稳定, 最后引发全身症状和体征, 并且最终导致死亡。由此可以看到, 肿瘤炎性微环境释放的大量炎症介质, 包括生长因子、血管生成因子及细胞外基质降解酶等, 非常类似于中医学的痰、毒、瘀, 互相交融, 互为因果, 只是目前还缺乏两者间相关性的证据。

与整体宏观辨证相同, 微观的炎性微环境实际上也存在着阴阳寒热的异同。前文已经提及炎性微环境中痰瘀毒互结, 郁积日久必化热, 但是即使是局部微环境, 仍存在次级系统, 在各个系统的综合作用下, 往往也可出现寒象, 甚至可以出现寒热错杂、阴阳逆乱的情况。因此, 在辨别整体阴阳寒热的同时, 更要注重对微观肿瘤炎性微环境的辨证论治, 从而得出更好的施治方案。

4 从炎性微环境探查中医肿瘤病因病机的意义

中医肿瘤学认为, 机体气血津液代谢失常, 局部阻滞造成肿瘤的发生, 但并没有明确地指出局部的壅滞化生肿瘤的具体过程, 只是知道这是肿瘤发生

的必要条件。而炎性微环境与其非常相似,这里可以找到切入点,通过对中医肿瘤学及分子生物学之间的整合,丰富痰、瘀、毒的学术内涵,更加全面地认识中医肿瘤病机,并且为革新治疗方案、提高临床疗效提供更多可靠依据。整体观和辨证论治是中医学认识和治疗疾病的基本特点。从整体对疾病辨证可视为一种宏观认识,但由于肿瘤炎性微环境是一个微观辨证范畴,仅从整体辨证审察肿瘤病机难免出现偏差。因此,兼顾到了整体和肿瘤局部炎性微环境,可以更加全面地认识和理解中医肿瘤病机。《素问·至真要大论》云:“审察病机,无失其宜。”在具体的肿瘤治疗过程中,谨守病机应贯穿治疗始末。辨证的过程就是审察病机的过程,根据辨证进行论治可以适时、动态、个体化地调整机体气血阴阳,取得疗效。因此,以中医理论为基础,加强直接控制肿瘤细胞并兼顾局部炎性微环境的治则治法的研究及药物研发很可能是中医肿瘤学未来发展的方向。

5 对中医肿瘤治则治法的再认识及未来研究方向

前文已提到,癌症患者在正气虚损的前提下,出现了各种毒瘀痰等病理产物。从中医辨证论治理论出发,清热解毒法、祛瘀化痰法、扶正固本法,很有可能成为未来治疗的主流。具体来说,①清热解毒法应贯穿治疗的全过程。肿瘤炎性微环境会“募集”大量炎性细胞并产生大量炎性因子,正如同中医所提出之“癌毒”,其影响正常脏腑生理功能、诱发痰瘀等病理产物,使机体往往处在“阴虚内热”或“阳胜则热”的状态,而在临床上也经常表现为白细胞、中性粒细胞、皮质醇、儿茶酚胺等升高^[14]。很多实验研究也证明,对症采用清热解毒药物对于肿瘤炎性微环境有明显的改善作用,如槐树碱及牛黄中的去氧胆酸^[15-16]具有限制肿瘤细胞增殖,减轻炎症反应而抑制肿瘤恶化的作用。②针对其痰瘀可采用活血祛瘀化痰类中药以攻其实。在癌毒的作用下肿瘤患者经常出现高凝血症,表现为血液黏稠度增高、凝血机制的活化、抗凝机制的减弱^[17]。采用活血化痰药物进行治疗一方面可以改善血管空间构筑,有利于血液正常代谢和治疗药物抵达病所^[18];另一方面可以调整细胞黏附分子的表达状态,抑制血小板聚集,提高纤溶系统活性,抑制癌栓着床^[19];最后,很多活血药物证实有直接杀灭肿瘤细胞的作用,而且可以调控血管生长因子抑制血管新生,例如,丹参酮ⅡA证明具有细胞毒作用和抑制细胞间黏附分子作用,从而杀灭肿瘤细胞并且防止癌栓形成^[20]。③榄香烯

对 VEGF 介导的血管生成具有抑制作用,由此抗肿瘤血管新生^[21]。痰湿与瘀血既是癌症过程中的病理产物又是作用于机体的致病因素,两者经常联袂出现,因此,“化瘀之时勿忘祛痰”为肿瘤治疗的基本法则。而且现代药理研究证实,化痰药物可以改善细胞黏附因子的表达,从而抑制肿瘤细胞的侵袭与转移。孙宏新等^[22]发现,化痰散结类药物川芎嗪、苦参碱等能降低 CD44、CD44V6 等细胞黏附因子的表达水平,从而抑制肿瘤的侵袭与转移。③而针对整体虚弱体质,用扶正类中药滋阴固本,增强免疫系统功能、重建正气。肿瘤炎性微环境往往可以造成免疫抑制机制,相当于中医的“正气虚损”。其实大多数肿瘤患者存在先天或者后天免疫失调,机体防御机制功能下降,对肿瘤细胞监视不力,不能及时将其消灭,最终导致肿瘤细胞的生长。因此,扶助正气对于调控和防治肿瘤的侵袭与转移具有重要意义。朴炳奎教授^[23]研制的中药制剂肺癌平膏、益肺清化膏等具有益气养阴的作用,经实验证明,在经过其治疗之后,大量患者获得了明显的症状改善、化疗引发毒副作用的减轻、生存质量的提高、瘤灶的稳定及生存期的延长。而且郑红刚^[24]等研究证明,肺癌平膏能够加快体内免疫反应向 Th1 方向极化,增强细胞免疫功能消灭肿瘤。

6 小结与展望

很可惜的是,中医疗法对肿瘤炎性微环境有何具体影响,目前报道较少,但无疑其会成为热点。可以推测,未来的研究方向有以下几点:①继续探索炎性微环境各细胞种群之间的关系。②深入研究各细胞因子之间的关系。③发现新信号传导通路。④探究既往各炎性细胞、炎性因子、信号传导通路之间的复杂关系。⑤明确炎性微环境与整体之间的联系。⑥引入微观辨证的方法,检测肿瘤发生、发展、转移各过程中生理和生化指标的变化情况,力图确定特定细胞因子及化学因子与中医痰、毒、瘀的相关性,建立炎性微环境—理化特定标志物—辨证数据库。⑦把上述中医证、中医治法及中医药研究结合起来,最终得出完善系统的治疗理论。相信在未来,随着现代化手段与中医辨证治疗的不断融合与创新,必将为临床癌症患者带来福音。

参考文献

- [1] Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis[J]. Nat Rev Cancer. 2009,9(4):239-252.
- [2] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back

- to Virchow[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539—545.
- [3] Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer[J]. Nature, 2002, 420(6917): 860—867.
- [4] Grivennikov S, Karin E, Terzic J, et al. IL-6 and Stat3 are required for survival of intestinal epithelial cells and development of colitis-associated cancer[J]. Cancer Cell, 2009, 15(2): 103—113.
- [5] Li X, Kim KW, Cho ML, et al. IL-23 induces receptor activator of NF-kappaB ligand expression in fibroblast-like synoviocytes via STAT3 and NF-kappaB signal pathways[J]. Immunol Lett, 2010, 127(2): 100—107.
- [6] Aggarwal BB, Vijayalekshmi RV, Sung B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe[J]. Clin Cancer Res, 2009, 15(2): 425—430.
- [7] Bingle L, Lewis CE, Corke KP, et al. Macrophages promote angiogenesis in human breast tumour spheroids in vivo[J]. Br J Cancer, 2006, 94(1): 101—107.
- [8] Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression[J]. Nature, 2006, 441(7092): 431—436.
- [9] Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis[J]. Nature, 2009, 457(7225): 36—37.
- [10] 花宝金, 朴丙奎. 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.
- [11] 姜良铎, 张文生. 从毒论治初探[J]. 北京中医药大学学报, 1998, 21(5): 23—25.
- [12] 王文萍, 姜良铎, 刘明. 肿瘤转移“痰毒流注”病机假说的研究思路[J]. 辽宁中医杂志, 2002, 29(3): 137—138.
- [13] 张健, 张淑贤, 王沛. 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): 46—47.
- [14] 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, 18(2): 54—58.
- [15] Zhang Y, Wang S, Li Y, et al. Sophocarpine and matrine inhibit the production of TNF-alpha 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.
- [16] 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.
- [17] Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate[J]. Neoplasia, 2002, 4(6): 465—473.
- [18] Cerniglia GJ, Pore N, Tsai JH, et al. Epidermal growth factor receptor inhibition modulates the microenvironment by vascular normalization to improve chemotherapy and radiotherapy efficacy[J]. PLoS One, 2009, 4(8): e6539.
- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 孙宏新, 朴炳奎. 流式细胞仪检测益肺清化膏对荷瘤小鼠瘤组织 E-cad、CD44V6 表达水平的影响[J]. 中医药学刊, 2005, 23(6): 1010—1016.
- [23] 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.
- [24] 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.
- (收稿日期: 2012—03—12; 修回日期: 2012—03—21)
- [编辑: 黄健]

(上接第 1085 页)

参考文献

- [1] 王惟一撰, 王九思辑. 难经集注[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956: 64.
- [2] 张仲景撰, 何任, 何若苹整理. 金匱要略[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [3] 张仲景. 伤寒论[M]. 上海: 上海人民出版社, 1976: 2.
- [4] 南京中医学院校释. 诸病源候论校释[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009.
- [5] 孙思邈撰, 刘更生, 张瑞贤点校. 备急千金要方[M]. 北京: 华夏出版社, 1993: 228.
- [6] 钱乙. 小儿药证直诀[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1991.
- [7] 陈自明. 妇人大全良方[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1992: 171.
- [8] 李东垣撰, 文魁, 丁光迪编校. 东垣医集[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.
- [9] 李中梓. 医宗必读[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1987: 6.
- [10] 周之干. 慎斋遗书[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1985: 11.
- [11] 缪希雍. 先醒斋医学广笔记[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006: 107.
- [12] 叶天士. 临证指南医案[M]. 上海: 上海人民出版社, 1959: 188—189.
- (收稿日期: 2012—03—31; 修回日期: 2012—04—06)
- [编辑: 黄健]