

肿瘤炎性微环境与中医阴阳动态平衡关系初探

陈赐慧¹ 花宝金^{2*}

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:科技部“重大新药创制”专项资助项目(2010ZX09102-216)

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

[摘要] 炎性微环境在肿瘤发生、发展及复发转移中的作用越来越受到重视。中医学认为,肿瘤患者的不同阶段均存在阴阳的平衡和失衡,而炎性微环境中不同的炎症因子之间亦形成一个相互对立、相互转化并呈动态发展的“阴阳”状态。探讨炎性微环境和阴阳动态平衡之间的关系,思考这种平衡在肿瘤发生和治疗中的关系,具有重要的临床意义。

[关键词] 肿瘤;炎性微环境;阴阳动态平衡

近年来,肿瘤微环境(tumor microenvironment)在肿瘤发生、发展及复发转移中的作用越来越受到重视。这种肿瘤微环境的状态,类似于中医对于人体阴阳平衡的认识,肿瘤启动、进展、复发转移的一系列过程,就是人体全身或者局部的阴阳平衡不断被打破的一个过程^[1]。从宏观或者微观的角度,中医的整体思想和辨证施治与微环境学说均有相似之处。本文试探讨肿瘤的炎性微环境与中医阴阳动态平衡关系在肿瘤发生发展中的相关机制。

1 肿瘤的炎性微环境

1889 年 Paget 提出了关于肿瘤生长的“种子与土壤学说”,认为癌细胞可以通过血液和淋巴播种到其他组织并能使其周围细胞的性质改变,而且在癌症的转移过程中,一些特定器官可以提供适合特定转移灶生长的环境^[2]。研究发现,在转移之前,原发肿瘤可能已经在开始准备“土壤”,以营造生存环境。正常细胞与其周围的组织环境之间存在动态平衡,两者之间的共同作用可以调控细胞的活性,决定细胞增殖、分化、凋亡及细胞表面相关因子的分泌和表达。而肿瘤发生恶变的过程则是不断打破这一平衡的恶性循环过程。肿瘤细胞不断增殖,就需要不停地建立适于自己生长的外部组织环境。这一规律贯穿于整个肿瘤发生、进展的过程,是肿瘤不断恶变并发生转移的基础^[3]。这一不断被塑造的组织环境即被称为肿瘤微环境。

肿瘤微环境主要包含细胞(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)、细胞间质和细胞外因子。其特点主要有低氧、酸性、间质高压、炎症、免疫抑制等。而其中炎性反应尤为重要,炎性微环境中存在着大量的

生长因子、细胞趋化因子和各种蛋白水解酶所产生的免疫反应,都有利于肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成以及对放疗、化疗的抵抗。

2 肿瘤与中医阴阳动态平衡

《素问·阴阳应象大论》认为,“阴阳者,天地之道也”,认为人的生理功能在于阴阳之间的动态平衡,如《素问·阴阳应象大论》的“阳生阴长,阳杀阴藏”;《素问·生气通天论》所述的“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精神乃绝”。阴阳之间的这种动态平衡是随着人的生长发育而不断变化的,并且维持于正常的范围之内,不会大起大伏。在人体生命周期过程中,这种动态平衡关系的发展经历着一种类似于抛物线的过程。从受精卵形成到中青年前这一阶段,这种动态平衡关系处于相对稳定、逐步上升的阶段,相应的表现为这一阶段身体健康,代谢旺盛,包括肿瘤在内的各种疾病不易发生^[4]。当然如果内伤外淫足够强大,同样可以打破这种平衡关系,从而产生各种严重的疾病。在肿瘤的表现上,因病毒与正气力量悬殊,所以产生的恶性肿瘤程度极高,往往发现即属晚期,并且转移迅速,生存时间较短。而中老年患者,其动态平衡处于抛物线的下降阶段,代谢水平降低,正气不足,邪气累积到一定程度,往往容易打破这种平衡,所以大部分实体瘤患者以老年居多。

中医对于肿瘤的认识,古代多以“积聚”命名,《医宗必读》认为,“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。正气内虚是肿瘤发生的根本原因。历代医家均强调肿瘤治疗中的扶正观点,现代对于肿瘤的扶正培本的机制研究也取得了一定的成果^[5]。然而临床所见,中青年的肿瘤患者呈现上升的趋势,其恶性程度高、转移迅速、死亡率高。从人体生命的正气发

展规律来看,中青年正处于“筋骨坚,发长极,身体盛壮”,或者“筋骨隆盛,肌肉壮满”的条件下,即便“始衰”,亦不至于成积、成瘤。因此,除正气内虚外,癌毒等外邪的因素亦应受到高度重视。朴炳奎^[6]认为,肺癌的发病,即以虚为本,致病则以癌毒为先。周仲瑛^[7]认为,癌毒是导致肿瘤发生的一种特异性致病因子,属毒邪之一,具有增生性、浸润性、复发性、流注性等特性。凌昌全^[8-9]则结合中西医学对恶性肿瘤的认识,把癌毒定义为“已经形成和不断新生的癌细胞或以癌细胞为主体形成的积块”,并认为癌毒是恶性肿瘤产生的病机核心。

因此,可以认为,肿瘤的发生是正气和癌毒二者之间的平衡被打破,正气内虚为主或者癌毒过盛为主,最后均表现为癌毒占据优势。而且根据癌毒的性质不同,表现出不同的阴阳盛衰相应的临床表现。

3 炎性微环境的动态平衡和阴阳平衡

炎性微环境在肿瘤的发生、发展、转移及治疗中均有明显的相关作用,而其作用及相关的分子机制在不同的阶段却有不同的表现,甚至同一分子在不同的阶段亦表现不同的功能作用,呈现出一个动态平衡和动态发展的过程。这一过程类似于人体阴阳平衡和失衡的动态过程,阴阳可以相互制约,并且“重阴必阳,重阳必阴”,在一定程度上可以出现阴阳的相互转化。

在急性炎症阶段,机体通过炎症去除外来的异物、损伤或者坏死的细胞及各种有毒的细胞成分。外界因素的刺激主要表现为促炎效应,而机体则表现为抗炎效应,这两个过程互相矛盾,炎症进展时,促炎效应占据优势,反之,则炎症消退,创伤修复。因此,Khatami 等^[10]将这两个过程类比为阴和阳的动态过程,促炎因子主要导致细胞的凋亡、坏死,归结为阴,而炎症的修复主要表现为细胞的增殖,归结为阳。同《黄帝内经》表述的类似,“阴主内,阳主外”,阳盛即抗炎能力占优势,则炎症消退,疾病向愈。然而当炎症的这两个过程并未分出胜负,而持续共同存在时,表现为慢性炎症。促炎因子形成一个阴性的局部炎性微环境,同时阳性的细胞增殖不断发生,从而导致肿瘤细胞的发生及发展。

在肿瘤的启动阶段,活动性的炎症产生的活性氧(ROS)和活性氮产物(RNI)可以导致 DNA 的损伤和基因的不稳定,并且导致错配修复基因的失活或者抑制,上调 AID 酶,导致肿瘤样干细胞的产生,从而导致肿瘤的发生,反过来损伤的 DNA 也能导

致炎症从而进一步促进肿瘤的进展。

在肿瘤的炎性微环境中存在大量的免疫细胞,它们通过直接接触细胞因子和细胞趋化因子相互作用,这些不同种类的免疫细胞保持着促肿瘤的炎症与肿瘤免疫之间的平衡。在已发生的肿瘤中,这个平衡主要朝肿瘤进展的方向移动,在没有外界治疗干预的情况下,很难发生自我消退。在肿瘤的炎性微环境中,发现最多的是肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)和 T 细胞。TAMs 主要促进肿瘤的进展,并且与肿瘤的血管生成、侵袭和转移相关。T 细胞根据其功能分细胞毒 T 细胞、辅助性 T 细胞和调节性 T 细胞等,包括 Th1、Th2、Th17、Treg 和 NKT 细胞。这些 T 细胞可以表现出促肿瘤和抑制肿瘤的作用。如增加 T 细胞的数量,尤其是 CTLs 和 Th1 细胞,在某些肿瘤如肠癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤及胰腺癌中与预后良好相关。然而同时也有研究发现,在一些实体瘤中许多 T 细胞的亚型与肿瘤的进展、侵袭和转移相关,如 CD8⁺ T 细胞、Th1、Th2 及 Th17 细胞。NKT 细胞是目前未发现有关促肿瘤作用的一类细胞。Treg 细胞在大多数情况下可以通过抑制抗肿瘤免疫而促进肿瘤的发生,然而在特定环境下,也可以通过抑制肿瘤相关炎症而表现为抑制肿瘤。这些免疫细胞是否在不同的肿瘤中表现出不同的作用机制目前尚不明确。

与免疫细胞相比,细胞因子的作用更为重要,其表现为促进肿瘤和抑制肿瘤的作用不分来源。肿瘤相关巨噬细胞分为 M1 和 M2 型,M1 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,M2 则主要分泌 IL-10、清道夫受体 A、精氨酸酶等抗炎因子。Allavena 等^[11]将 M1 和 M2 之间的平衡比作一个阴阳平衡,在肿瘤的进展中,M1 以抗肿瘤为主,而 M2 则以促肿瘤为主。大部分的 TAMs 被认为是 M2 表现型,然而促炎性因子却大多来源于 M1 因子,而 M2 分泌因子表现为抑制作用,因此,其“阴阳”属性可相互转化。

另外,在肿瘤发生中起作用的中性粒细胞同样可以表现为完全相反的“阴阳”属性,主要取决于其分化的情况和转化生长因子- β (TGF- β)的存在^[12]。类似于 TAMs,中性粒细胞也存在着 N1 和 N2 型。在 TGF- β 的作用下,N1 转化成 N2 型,表现为促肿瘤作用,而无 TGF- β 的 N1 表现型则以抗肿瘤效应为主。B 淋巴细胞和肥大细胞与免疫相关的肿瘤进

展有关,一般的巨噬细胞和树突状细胞在抗肿瘤免疫的抗原提呈和T细胞活化有关,而在已经形成的肿瘤中则与细胞因子的产生和免疫抑制相关。

在肿瘤的发展阶段,免疫/炎性细胞产生的促肿瘤生长因子活化转录因子有NF- κ B、STAT3、AP-1。TNF- α 与皮肤癌的发生密切相关,TNF- α 可以活化NF- κ B和AP-1,在皮肤癌的大鼠模型中AP-1扮演促肿瘤的作用,而NF- κ B则抑制肿瘤的进展。因此,尽管一个细胞因子可以活化多个转录因子,但是肿瘤的进展则主要由其中的一个来推动,其他的则表现为抑制作用。NF- κ B、STAT3在大多数的肿瘤中表达,并且表现为一个非典型癌基因,他们不直接导致基因的变异,而是间接信号传导通路促进肿瘤转移。在转移性卵巢癌中,免疫/炎性细胞通过IL-6、IL-11、IL-23、TNF- α 和IL-1 β 促进肿瘤生长。

在肿瘤的转移阶段,TGF- β 作用关键,然而在肿瘤的早期,TGF- β 却表现为抑制肿瘤的作用。在肿瘤进行放疗、化疗等治疗后,一方面,治疗主要通过杀伤肿瘤细胞,坏死的肿瘤细胞将释放大量的细胞因子,并且坏死中心引起的缺氧进一步促进肿瘤的生长。另一方面,治疗相关的炎症也能刺激肿瘤相关树突状细胞的抗原提呈和诱导获得性免疫反应。然而目前发现,治疗相关诱导的肿瘤免疫反应仅存在于依托泊苷、奥沙利铂和阿霉素,在其他药物中并未发现。这些药物可以杀伤免疫功能所需的浸润性免疫和造血细胞,相反它们也能去除促进肿瘤转移的炎性微环境。

由上可见,在肿瘤的发生、发展、转移及治疗中,如张介宾《类经·运气类》所言:“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。”炎性微环境中的整体属性属阴,抗炎属阳,而在这整体之中,不同的细胞和分子又表现出不同的阴阳属性,阴中有阳,阳中有阴,“阴阳互寓”,共同作用促进肿瘤的进展。

4 思考与启示

除了肿瘤的炎性微环境中存在这种阴阳动态平衡和失衡的过程,在肿瘤发生的许多机制中也存在着类似的现象。如贾勇圣等^[13]将癌基因分为阴阳,并以癌基因myc和抑癌基因p53为例说明其相关性,p53以促进细胞凋亡为主,故为阴,阴中之阴是抑制细胞生长促进细胞凋亡,而阴中之阳则是修复受损DNA,使细胞继续存活。myc以促进细胞生长和增殖为主,故为阳,阳中之阳是促进细胞生长和增

殖,而阳中之阴则是诱导细胞凋亡。另外,在肿瘤的发生发展过程中,细胞信号传递网络亦会发生异常。细胞生长、分裂和增殖相关的信号传导通路多处于异常活跃的状态,如生长因子及受体、G蛋白、细胞周期调控因子等,从而表现为增殖失控。与此相反,与机体清除异常、衰老细胞的重要机制以及细胞凋亡机制受到抑制,如TNF、Fas/FasL等,从而凋亡减少^[14]。从中医阴阳的角度来看,表现为阳盛阴衰,类似于朱丹溪所言的“阳常有余,阴常不足”。然而这种病理变化常以局部为主,全身表现却并非简单的阳热过盛和阴液不足,临床所见,不乏阳虚寒凝的病人。因此,肿瘤患者的阴阳平衡失调,从总体的病理机制上来讲,阳性的促肿瘤机制强于阴性的抗肿瘤机制,但其病理机制与临床表现和证候并非完全等同。近年来,部分中医学者提出了“微观辨证”的概念,试图将机体微观的改变与中医的八纲证候联系起来,然而目前仍有很大的局限性,无法将微环境的微观变化和临床表现架通,需要更多的研究来探讨二者的关系。

另外,对于疾病的治疗,《素问·至真要大论》以“谨察阴阳所在而调之,以平为期”为治疗大法。基于上述肿瘤发展过程中阴阳平衡不断被打破,因此,在肿瘤的治疗中,需平衡扶正与解毒两者的关系。但是阴阳的特性之一即为互根互用,阴阳之间可以互相转化,因此,扶正是否促使肿瘤细胞的增殖,解毒是否也会损坏人体的正气而促进肿瘤进展,尚未可知。目前已有不少学者探讨调整人体阴阳平衡在肿瘤治疗中的应用,如赵景芳^[15]认为,治疗肿瘤的最佳步骤就是不断追踪某一时期肿瘤患者所处的不平衡的状态,并且找到其内在失衡的关键,微微调节,让人体潜在的调控作用获得再现,从而逆转改造肿瘤细胞,使其“改邪归正”,或使其生长缓慢,走向衰亡,有时则处于长期带瘤生存。然而对于某一时期的肿瘤,如何寻找其失衡的关键点进行“拨乱反正”,无一定的标准可循,尚需更多的研究探讨。

参考文献

- [1]张葛,花宝金.从炎性微环境探究中医肿瘤病机与治则治法[J].中医杂志,2012,53(13):1101-1104.
- [2]Fidler IJ. The pathogenesis of cancer metastasis: the 'seed and soil' hypothesis revisited[J]. Nat Rev Cancer, 2003,3(6):453-458.
- [3]Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework[J]. Cell,2006,127(4):679-695.

究。沈敏鹤^[21]则从三焦理论建立了一套有效的治疗肿瘤的用药法则。

诸多临床医家将三焦气化理论引入到了老年病的论治中,可谓另辟蹊径,使老年病的治疗在温肾助阳、益气养血、蠲化痰浊等方法外,再添新法。

4 结语

综上所述,气化是贯穿在人的生命活动全程的,各脏腑的生理功能得以正常发挥有赖于气化的正常进行。而三焦身兼三职,一为气、血、津液、精生化之场所,二为气血津液升降出入的通道,三为五脏气化之枢纽。因此,只有三焦气化功能正常、气血津液通道通畅、五脏安和,才能使机体处于健康状态。所以在治疗老年病时,应该考虑到三焦气化在其中所起到的重要作用,以提供更广阔的治疗思路。

参考文献

- [1] Tumheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly [J]. *Exp Gerontol*, 2003, 38(8): 843—853.
- [2] 杨婧, 杜万红. 浅谈中医学对衰老的认识[J]. *中医药导报*, 2010, 16(8): 129—131.
- [3] 韩景献. “三焦气化失常—衰老”相关论[J]. *中医杂志*, 2008, 49(3): 200—202.
- [4] 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 191.
- [5] 王云振, 杨祥坤. 杨祥坤教授从三焦论治慢性心力衰竭[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2009, 11(10): 84—85.
- [6] 王强, 孟云辉, 高慧. 论三焦壅塞与慢性心力衰竭[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2011, 9(12): 1505, 1526.
- [7] 华新宇. 慢性心力衰竭中医病机的三焦观[J]. *光明中医*, 2010, 25(11): 1963—1964.
- [8] 白颖舜, 张艳. 慢性心力衰竭三焦辨证观[J]. *辽宁中医药*

大学学报, 2011, 13(11): 169—170.

- [9] 韩钟伟. 宣化三焦法治疗慢性心力衰竭的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2003.
- [10] 林有泉. 从三焦气化论治 2 型糖尿病的实验与临床初步研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2010.
- [11] 宋灵仙, 王智慧. 从三焦经穴论治糖尿病 92 例[J]. *针灸临床杂志*, 2005, 21(4): 4—6.
- [12] 夏瑛. 中医三焦气化理论的应用研究[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(3): 532—534.
- [13] 孙建新, 郑蛟东, 吕芳. 试从三焦论治糖尿病肾病[J]. *北京中医药*, 2008, 27(7): 517—518.
- [14] 王晶. 我国阿尔茨海默病的流行现状及预防措施[J]. *亚太传统医药*, 2011, 7(2): 157—158.
- [15] 孙怡, 杨任民, 韩景献. 实用中西医结合神经病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 795—796.
- [16] 胡起超, 孙兆元, 孟媛, 等. 益气调血、扶本培元针法治疗老年性痴呆 40 例[J]. *陕西中医*, 2010, 31(3): 343—344.
- [17] 贾玉洁, 成海燕, 于建春, 等. 试论三焦气化失司与老年痴呆精神情志异常[J]. *中医杂志*, 2010, 51(9): 778—780.
- [18] 于洪, 王强. 干燥综合征从三焦论治机制浅析[J]. *天津中医药*, 2007, 24(4): 313—314.
- [19] 顾恪波. 从三焦论治喘证[J]. *北京中医药*, 2009, 28(7): 552—553.
- [20] 王雀. 从三焦理论论治慢性肾衰竭的临床研究[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2011.
- [21] 林红, 阮善明, 郑丽萍, 等. 沈敏鹤从三焦辨治肿瘤临床经验[J]. *上海中医药杂志*, 2011, 45(7): 10—12.

(收稿日期: 2012-04-10; 修回日期: 2012-05-21)

[编辑: 黄 健]

(上接第 1628 页)

- [4] 颜兵, 魏品康. 中医阴阳动态失衡与肿瘤的关系[J]. *江苏中医药*, 2011, (6): 5—8.
- [5] 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, (3): 60—63.
- [6] 郑红刚, 花宝金, 朴炳奎. 朴炳奎辨治肺癌学术思想与经验探析[J]. *中医杂志*, 2010, (4): 304—306.
- [7] 叶丽红, 顾勤. 周仲瑛教授的肿瘤观[J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, (3): 63—64.
- [8] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本[J]. *中西医结合学报*, 2008(2): 111—114.
- [9] 凌昌全. 恶性肿瘤病因病机之我见[J]. *中医杂志*, 2009, 50(10): 952—953.
- [10] Khatami M. ‘Yin and Yang’ in inflammation: duality in innate immune cell function and tumorigenesis[J]. *Ex-*

pert Opin Biol Ther, 2008, 8(10): 1461—1472.

- [11] Allavena P, Sica A, Garlanda C, et al. The Yin-Yang of tumor-associated macrophages in neoplastic progression and immune surveillance[J]. *Immunol Rev*, 2008, 222: 155—161.
- [12] Mantovani A. The yin-yang of tumor-associated neutrophils[J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 173—174.
- [13] 贾勇圣, 郑建全. 癌基因和抑癌基因中的阴阳[J]. *中国中西医结合杂志*, 2009, (1): 72—75.
- [14] 曾益新. 肿瘤学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 129—152.
- [15] 王宁. 赵氏微调平衡法治疗肿瘤学术思想初探[J]. *云南中医中药杂志*, 2002, (1): 8—9.

(收稿日期: 2012-03-23; 修回日期: 2012-04-20)

[编辑: 黄 健]