

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.09.005

从肿瘤细胞黏附异常探讨慢性应激加剧肿瘤转移的中医药防治思路

赵凡, 尹刚, 谭峰, 温芳, 瞿融, 唐德才✉

南京中医药大学中医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023

[摘要] 肿瘤细胞黏附异常是肿瘤转移的关键步骤, 其中肿瘤细胞的同源黏附减弱、异源黏附增强是导致肿瘤转移的重要原因。慢性应激可激活交感神经系统联动调控肿瘤细胞的同源与异源黏附而加剧肿瘤转移。结合中医学和西医学对肿瘤转移的认识, 认为中医理论中“气机郁滞、癌毒传舍”病机与慢性应激触发的肿瘤细胞黏附异常具有高度关联性, 气机郁滞与慢性应激及其激活的交感神经系统关系密切, 癌毒传舍则从中医角度阐释了肿瘤细胞黏附异常而致肿瘤转移的机制。调气解毒方药可通过调控“交感神经系统—肿瘤细胞黏附”的关键环节达到改善慢性应激并抑制肿瘤转移的目的。

[关键词] 肿瘤转移; 慢性应激; 肿瘤细胞黏附; 气机郁滞; 癌毒

转移复发是肿瘤临床治疗失败及患者死亡的主要原因, 90% 以上的肿瘤相关死亡由转移复发所致^[1]。约 1/3 的肿瘤患者在诊治过程中会出现抑郁障碍、焦虑障碍、适应障碍等心理问题, 现代医学将这些长期的负面情绪状态统一归为“慢性应激”范畴^[2]。已有研究证实慢性应激与肿瘤转移之间存在正相关关系^[3], 持续的慢性应激会导致机体内环境紊乱, 促发多种生物学效应, 包括肿瘤细胞基因组不稳定、血管生成、免疫抑制、代谢紊乱等^[4]。研究表明, 慢性应激可引起多种肿瘤细胞的黏附改变从而驱动肿瘤转移^[5-6], 提示调控因慢性应激引起的肿瘤细胞黏附异常对肿瘤转移的防治具有重要意义。中医学情志致病理论内涵与现代“生物-心理-社会”医学模式相合, 两者均认为焦虑、抑郁等心理问题可加剧肿瘤转移。“气机郁滞、癌毒传舍”病机观点与慢性应激触发的肿瘤细胞黏附异常具有高度关联性^[7], 故肿瘤细胞黏附很可能成为中

医药防治慢性应激并抑制肿瘤转移的新研究方向。

1 慢性应激触发的肿瘤细胞黏附异常是加剧肿瘤转移的重要因素

肿瘤转移的主要步骤包括: 肿瘤细胞从原发灶脱离, 降解基底膜浸润, 进入血管迁移, 黏附血管内皮, 侵入基底膜迁移到特定器官形成转移灶。在此转移过程中肿瘤细胞的黏附行为起着至关重要的作用, 如果不能形成有效黏附, 肿瘤细胞最终将凋亡^[8], 而原位肿瘤细胞的黏附减弱和转移部位的黏附增强是促进其侵袭转移的关键^[9]。

肿瘤细胞黏附包括同源黏附与异源黏附, 同源与异源黏附的异常改变会加剧肿瘤细胞入侵血管、在血管锚固转移部位以及远处器官的归巢。同源黏附即同型肿瘤细胞间侧面形成黏附连接 (adherens junctions, AJs), 主要以上皮钙黏素为跨膜黏附受体, 该受体的胞内结构域与 α -连环蛋白、 β -连环蛋白和 p120-连环蛋白连接形成复合物, 通过 α -连环蛋白连接到肌动蛋白细胞骨架上, 胞外结构域则与相邻细胞上的同源性钙依赖结构域相互连接; 异源黏附即肿瘤细胞与血管内皮、胞外基质间形成黏着斑 (focal adhesions, FAs), 主要以整合素为跨膜黏附受体, 该受体的胞内结构域与 talin、kindlins、

基金项目: 国家自然科学基金 (82204641); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目 (国中医药人教函[2023]85 号); 江苏省中医药管理局省中医药科技发展计划项目 (QN202104); 南京中医药大学国家自然科学基金青年科学基金经费配套项目 (XPT82204641)

✉ 通讯作者: talknow@njucm.edu.cn

α -actinin 蛋白形成蛋白复合体, 通过 α -actinin 蛋白与肌动蛋白细胞骨架连接, 胞外结构域则与细胞外基质形成连接; 在原位肿瘤组织中, 同源黏附减弱可导致肿瘤细胞从原发灶脱落, 异源黏附增强可促使肿瘤细胞黏附继发部位的基质, 导致肿瘤的恶性进展^[10]。

关于慢性应激与肿瘤转移相关性的研究显示, 慢性应激激活的相关信号可减弱肿瘤细胞的同源黏附, 而增强异源黏附。例如, 慢性应激激活交感神经系统后释放的儿茶酚胺可显著下调卵巢癌细胞上皮钙黏素表达, 使肿瘤细胞间的同源黏附程度减弱^[5]; 儿茶酚胺转运体可通过 Notch-上皮钙黏素通路降低结肠癌肿瘤细胞间的同源黏附, 加剧转移^[6]; 儿茶酚胺还可增强乳腺癌细胞与细胞外基质中纤连蛋白、胶原蛋白^[11] 以及与骨髓内皮细胞间^[5] 的异源黏附, 驱动乳腺癌转移。此外, 基于临床样本的相关分析显示, 细胞黏附分子和细胞外基质受体的相互作用是不同抑郁程度的肿瘤患者差异基因的主要富集通路, 抑郁程度越高多表现出更强的异源黏附^[12]。上述证据表明, 慢性应激触发的肿瘤细胞黏附异常是加剧肿瘤转移的重要原因。

2 慢性应激激活交感神经系统联动调控肿瘤细胞黏附

研究^[13] 表明, 细胞-基质间强黏附和细胞-细胞间弱黏附整体组合驱动细胞的运动, 而慢性应激持续刺激可减弱肿瘤细胞的同源黏附而促进原位肿瘤细胞脱落, 又可增强异源黏附而促进肿瘤细胞黏附于继发部位。因此, 调节肿瘤细胞同源和异源黏附之间的共同调控信号分子是抑制慢性应激加剧肿瘤转移的关键。局部黏着斑激酶 (FAK) 作为一种非受体酪氨酸激酶, 由蛋白酪氨酸激酶 2 基因编码, 参与转导细胞黏附信号、调节肿瘤细胞迁移及侵袭等多种细胞过程; 其在肿瘤转移过程中既定位于 FAs 处聚集到整合素的尾部, 又定位于 AJs 处, 被认为是串联肿瘤细胞同源与异源黏附的核心中间信号体^[14]。正常状态下, FAK 以自抑制状态存在于细胞质中, 当 FAK 中心激酶结构域 N 端 Y397 位点 (FAK^{Y397}) 被激活后, 可触发各种细胞活动中的后续信号反应^[15]。一方面, 磷酸化 AJs 结构相关蛋白使其从上皮钙黏素中脱落, 破坏 AJs 的完整性, 降低细胞间的黏附稳定性, 破坏同源黏附^[16]; 另一方面, 促进 FAs 相关结构蛋白与整合素尾部结

合, 维持整合素构象, 稳定 FAs 结构以增强异源黏附^[17-18]。

交感神经系统是经典的应激通路, 为了应对慢性应激, 交感神经系统持续激活释放响应不利应激的儿茶酚胺如去甲肾上腺素、肾上腺素等。去甲肾上腺素和肾上腺素主要与 G 蛋白偶联的肾上腺素能受体结合, 激活腺苷酸环化酶后将三磷酸腺苷 (ATP) 转化为环磷酸腺苷 (cAMP), 调控下游蛋白激酶 A (PKA) 激活 FAK^[19], 进而联动破坏肿瘤细胞的同源黏附、增强异源黏附, 加剧肿瘤转移。研究表明, PKA 抑制剂可阻断 FAK 的活化^[20]; 去甲肾上腺素可通过 β_2 肾上腺素能受体 (β_2 AR)-cAMP-PKA 信号通路激活 FAK, 增强肿瘤细胞运动的能力, 促进肿瘤侵袭转移^[12]。临床研究显示, 合并重度抑郁的前列腺癌、卵巢癌患者体内 FAK^{Y397} 活性增加^[12, 18]; 实验研究亦表明慢性束缚压力增加了原位卵巢癌模型小鼠体内 FAK^{Y397} 活性而促进肿瘤转移^[16], 上述结果提示慢性应激可通过激活交感神经系统激活 FAK^{Y397}。当慢性应激激活肿瘤细胞的 FAK 相关信号通路后, 既能破坏同源黏附又能增强异源黏附, 此可能为慢性应激驱动肿瘤转移的关键环节。

3 慢性应激触发肿瘤细胞黏附异常加剧肿瘤转移的中医学认识

3.1 气机郁滞与慢性应激激活交感神经系统密切相关

有研究认为, 气机郁滞是肿瘤转移患者的基础证型, 疏肝理气方药可有效抑制肿瘤转移^[21]。肿瘤归属于中医学“积聚”“癥瘕”范畴, 情志异常所致的气机郁滞与肿瘤的发生发展联系密切, 正如《灵枢·百病始生》所言: “内伤于忧怒, 则气上逆……温气不行, 凝血蕴里而不散, 津液涩渗, 着而不去, 而积皆成矣”。中医学认为, 气机的变化是机体在应激反应中所出现的生理和病理反应, 并导致一系列其他生理或病理改变, 而肝是人体应激机制的调节中心^[22]。情志不遂, 肝失疏泄, 气机郁滞, 枢机不利, 气血津液输布失常, 痰、湿、瘀、毒诸邪遂生于内, 日久蕴成癌毒, 损伤人体正气, 减弱机体防御外邪的能力, 从而导致肿瘤的发生发展。周仲瑛亦强调恶性肿瘤“始于无形之气, 继成为有形之质”, 认为肿瘤的发生发展多是以气机郁滞为基础^[23]。研究发现, 交感神经系统兴奋

性增强是肝郁气滞证候的病理基础^[24]；肝郁时去甲肾上腺素、肾上腺素等儿茶酚胺含量升高，自主神经功能失调以交感偏亢为主，肾上腺的组织结构如皮质束状带、网状带细胞的数量则明显增多^[25]。由此可知，气机郁滞与慢性应激反应及其激活的交感神经系统关系密切，气机郁滞导致肿瘤进展的机制可能是通过慢性应激激活交感神经系统释放儿茶酚胺等加剧肿瘤转移。

3.2 癌毒传舍与肿瘤细胞黏附异常密切相关

癌毒理论是现代中医认识肿瘤的理论之一，该理论认为癌邪为患，必夹毒伤人，并指出癌毒是在机体脏腑功能失调和外界因素刺激下形成的一种特异性致病因素^[26]。关于肿瘤转移，历代中医文献中并无明确记载，相关内容阐述可追溯到《灵枢·百病始生》中的传舍理论。“传”是指病邪离开原发部位传播、扩散的过程，“舍”是指病邪传变并停留于其他部位，这与现代医学肿瘤转移中同源黏附与异源黏附的变化相似^[27]。癌毒“传”之过程——癌毒脱离原发部位向他处扩散，类似肿瘤细胞同源黏附减弱。癌毒不同于六淫邪气，是机体在恶性肿瘤发生发展过程中产生的一种特殊毒邪，具有发病猛烈、善行扩散、易伤正气、易与痰瘀凝结等特点^[26]。同时，肿瘤患者情志不畅，气机郁滞，不能推动痰浊、瘀毒等邪毒的消散，久则生风动火，风性善动，郁火鸱张，易挟他邪而四处流窜，侵犯相关脏腑组织，导致癌毒脱离原发部位发生播散，造成肿瘤转移。癌毒“舍”之过程——癌毒扩散并留于异处形成转移，类似肿瘤细胞异源黏附增强。癌毒之性乖戾走窜，脱离原发部位的癌毒常裹挟瘀血、痰湿等有形之邪沿络脉、经脉流窜，舍于他脏或组织形成转移病灶。综上，癌毒是导致恶性肿瘤产生、转移和影响预后的根本，“癌毒传舍”病机可从中医学角度阐释肿瘤细胞黏附异常而致肿瘤转移的机制，即癌毒脱离原发部位则同源黏附降低，癌毒流窜而留舍于转移部位则异源黏附增强，从而加剧肿瘤转移。

4 慢性应激触发肿瘤细胞黏附异常加剧肿瘤转移的中医药防治

基于上述中西医认识，抑制慢性应激对肿瘤细胞黏附的影响可作为调控慢性应激并抑制肿瘤转移的关键。目前针对交感神经系统的 β 受体阻滞剂仍存在较多不良反应^[28]、FAK抑制剂仍处于研究阶

段^[29]，而中医药可为临床提供更多有效防治方案。在中医整体观指导下，中医学历来重视情志异常对肿瘤发生发展的影响，正如《景岳全书》所言：“所以病之生也，不离乎气，而医之治病也，亦不离乎气”。现代中医治疗肿瘤亦强调“道法自然”“以人为本”思想，以期让更多的肿瘤患者在维持治疗中身心双受益^[30]。

4.1 调气解毒法是中医药改善慢性应激、抑制肿瘤转移的重要治法

《灵兰要览》云：“治积之法，理气为先”，说明调气解郁是治疗积聚的重要治法。癌毒理论将癌毒作为肿瘤发生发展之因贯穿疾病始终，故可将抗癌解毒作为中医药防治肿瘤的主要目标。根据肿瘤“气机失调、毒邪内聚”的核心病机，有学者提出调气解毒法是防治肿瘤的重要治法^[31-33]。我们认为，“气机郁滞，癌毒传舍”的肿瘤转移中医病机与慢性应激加剧肿瘤转移的“交感神经系统—肿瘤细胞黏附异常”现代发病机制高度相似，针对慢性应激加剧肿瘤转移的防治应以理气解郁贯穿始终，抗癌解毒直击病本。

4.2 “交感神经系统—肿瘤细胞黏附异常”是调气解毒方药的关键作用环节

临床报道显示，柴胡汤类方治疗恶性肿瘤^[34]及肿瘤相关抑郁^[35]疗效显著；小柴胡汤合桂枝汤^[36]可显著降低焦虑症患者血清去甲肾上腺素的含量；解郁丸联合西酞普兰^[37]可降低抑郁症患者血清去甲肾上腺素、5-羟色胺等神经递质的含量。《肿瘤相关抑郁中医诊疗专家共识》^[38]提出柴胡疏肝散加减、疏肝解郁胶囊可用于治疗肝气郁结证，逍遥散加减、加味逍遥丸可用于治疗肝郁脾虚证。研究表明，逍遥散可显著降低肝郁脾虚证患者外周血中肾上腺素、多巴胺含量，对神经、内分泌等系统具有调节作用^[39]；加味逍遥散可降低急性应激性失眠患者 β -内啡肽、多巴胺、去甲肾上腺素含量，发挥抗焦虑、抗抑郁作用^[40]。另对中药治疗以抑郁、焦虑为主的儿茶酚胺含量异常疾病的用药规律分析发现，人参、石菖蒲、钩藤、淫羊藿、肉苁蓉、绞股蓝等是主要治疗药物，半夏-人参-黄芩、黄芩-半夏-柴胡是常用中药组合^[41]。上述结果表明，理气解郁法治法及相关中药可能通过降低交感神经系统释放的儿茶酚胺，进而对慢性应激触发的肿瘤细胞黏附异常发挥调节作用，达到抑制肿

瘤转移的目的, 今后可将此作为研究方向进行深入研究。

具有调气解毒功效的中药复方现代药理研究证实, 小柴胡汤加减方联合依西美坦可抑制乳腺癌裸鼠肿瘤的生长, 并升高肿瘤组织中上皮钙黏素的表达, 增强同源黏附^[42]; 八宝丹可抑制胃癌细胞的迁移、侵袭、黏附能力, 升高肿瘤组织中上皮钙黏素而降低神经钙黏素、波形蛋白表达, 进而抑制胃癌细胞转移^[43]; 芪甲扶正方可抑制裸鼠皮下移植 MCF-7-TamR 乳腺癌细胞的生长, 升高上皮钙黏素蛋白水平、降低神经钙黏素蛋白水平, 促进肿瘤细胞多灶性坏死, 降低淋巴结转移风险^[44]; 藤龙补中汤可降低大肠癌转移灶部位整合素 αV 和 $\beta 3$ 表达, 抑制 FAK 和细胞外调节蛋白激酶 1/2 磷酸化, 通过减弱异源黏附发挥抗肿瘤转移作用^[45]; 益肺逐积方能通过下调肿瘤组织 CD151 和整合素 $\alpha 3 \beta 1$ 蛋白水平而抑制肺癌细胞转移^[46]。由此可见, 调气解毒中药复方或可增加原位肿瘤组织中上皮钙黏素表达, 增强肿瘤细胞同源黏附而抑制其脱落; 或可降低转移部位肿瘤组织整合素的表达, 减弱肿瘤细胞异源黏附而抑制其异位定植, 从而发挥抗肿瘤转移作用。

中药有效成分相关研究亦发现, 鸡血藤提取物可通过阻断 MC38 直肠癌细胞诱导的血小板聚集, 阻断肿瘤细胞与血小板的异源黏附, 并通过抑制 β -catenin 信号通路降低肿瘤细胞恶性程度, 发挥阻碍结肠癌转移的药效, 抑制转移灶产生^[47]; 柴胡有效成分柴胡皂苷 D 能够上调人成骨肉瘤细胞 MG-63 及人结直肠癌细胞 SW480 中上皮钙黏素的表达, 提示其能增强肿瘤细胞同源黏附, 显著抑制细胞迁移和侵袭^[48]; 黄芩有效成分黄芩素、黄芩苷可与 $\beta_2 AR$ 结合并抑制肾上腺素诱导的肿瘤细胞迁移、侵袭, 从而抑制肿瘤转移进程^[49-50], 其中黄芩素可介导 FAK 调控磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 信号通路影响胃癌 HGC-27 细胞中上皮钙黏素以增强同源黏附^[49], 黄芩苷可抑制慢性应激状态下乳腺癌细胞中 $\beta_2 AR$ 的激活, 并通过 $\beta_2 AR$ -cAMP-PKA 抑制乳腺癌上皮间质化过程而降低异源黏附^[51]。以上研究结果显示, 中药复方及相关中药的有效成分在改善慢性应激导致的肿瘤细胞黏附异常方面具有较显著的作用, 其作用机制与调控“交感神经系统—肿瘤细胞黏附异常”环节有关。

5 小结

肿瘤细胞黏附异常是促进侵袭转移的关键, 慢性应激激活交感神经系统触发肿瘤细胞同源与异源黏附联动是其加剧肿瘤转移的重要因素。因此, 探析慢性应激对肿瘤转移的影响, 明确相关药物抑制肿瘤转移的途径及药效基础, 对于肿瘤的防治有重要意义。相关方剂及中药在缓解慢性应激调控肿瘤细胞黏附方面具有潜力, 但目前对其具体作用机制研究尚不够全面, 值得后续深入研究。

参考文献

- [1] CHAFFER CL, WEINBERG RA. A perspective on cancer cell metastasis [J]. Science, 2011, 331 (6024): 1559-1564.
- [2] MEHNERT A, BRÄHLER E, FALLER H, et al. Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities [J]. J Clin Oncol, 2014, 32 (31): 3540-3546.
- [3] FALCINELLI M, THAKER PH, LUTGENDORF SK, et al. The role of psychologic stress in cancer initiation: clinical relevance and potential molecular mechanisms [J]. Cancer Res, 2021, 81 (20): 5131-5140.
- [4] CUI B, PENG F, LU JX, et al. Cancer and stress: Next-Gen strategies [J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 368-383. doi: 10.1016/j.bbi.2020.11.005.
- [5] CLÉMENT-DEMANGE L, MULCRONE PL, TABARES-TANI TQ, et al. $\beta 2 AR$ s stimulation in osteoblasts promotes breast cancer cell adhesion to bone marrow endothelial cells in an IL-1 β and selectin-dependent manner [J]. J Bone Oncol, 2018, 13: 1-10. doi: 10.1016/j.jbo.2018.09.002.
- [6] ZHANG HH, MIAO JY, LI F, et al. Norepinephrine transporter promotes the invasion of human colon cancer cells [J]. Oncol Lett, 2020, 19 (1): 824-832.
- [7] 孙满强, 周天, 陈琪, 等. 基于升降理论探究肿瘤的治疗 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34 (10): 4583-4585.
- [8] LORENTZEN A, BECKER PF, KOSLA J, et al. Single cell polarity in liquid phase facilitates tumour metastasis [J]. Nat Commun, 2018, 9 (1): 887.
- [9] ANDO T, TAI-NAGARA I, SUGIURA Y, et al. Tumor-specific inter-endothelial adhesion mediated by FLRT2 facilitates cancer aggressiveness [J]. J Clin Invest, 2022, 132 (6): e153626.
- [10] SERRELS A, CANEL M, BRUNTON VG, et al. Src/FAK-mediated regulation of E-cadherin as a mechanism for controlling collective cell movement [J]. Cell Adh Migr,

- 2011,5(4):360-365.
- [11] STRELL C, NIGGEMANN B, VOSS MJ, et al. Norepinephrine promotes the $\beta 1$ -integrin-mediated adhesion of MDA-MB-231 cells to vascular endothelium by the induction of a GRO α release[J]. *Mol Cancer Res*, 2012, 10(2):197-207.
 - [12] CHENG Y, GAO XH, LI XJ, et al. Depression promotes prostate cancer invasion and metastasis via a sympathetic-cAMP-FAK signaling pathway[J]. *Oncogene*, 2018, 37(22):2953-2966.
 - [13] WANG SH, MATSUNOTO K, LISH SR, et al. Budding epithelial morphogenesis driven by cell-matrix versus cell-cell adhesion[J]. *Cell*, 2021, 184(71):3702-3716.
 - [14] DAWSON JC, SERRELS A, STUPACK DG, et al. Targeting FAK in anticancer combination therapies[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(5):313-324.
 - [15] KATOH K. FAK-dependent cell motility and cell elongation[J]. *Cells*, 2020, 9(1):192.
 - [16] KLEINSCHMIDT EG, SCHLAEPFER DD. Focal adhesion kinase signaling in unexpected places[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2017, 45: 24-30. doi: 10. 1016/j. ceb. 2017. 01. 003.
 - [17] CANEL M, SERRELS A, FRAME MC, et al. E-cadherin-integrin crosstalk in cancer invasion and metastasis[J]. *J Cell Sci*, 2013, 126(Pt 2):393-401.
 - [18] SOOD AK, ARMAIZ-PENA GN, HALDER J, et al. Adrenergic modulation of focal adhesion kinase protects human ovarian cancer cells from anoikis[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(5):1515-1523.
 - [19] ZHANG HY, KONG QB, WANG J, et al. Complex roles of cAMP-PKA-CREB signaling in cancer[J]. *Exp Hematol Oncol*, 2020, 9(1):32.
 - [20] HE JZ, ZHANG S, QIU ZW, et al. Inhibiting focal adhesion kinase ameliorates cyst development in polycystin-1-deficient polycystic kidney disease in animal model[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2021, 32(9):2159-2174.
 - [21] 刘瑞, 李杰, 张玉人. 疏肝理气法防治肿瘤转移的作用及分子机制探讨[J]. *中医杂志*, 2012, 53(10):886-890.
 - [22] 严灿, 邓中炎, 吴伟康, 等. 从心理应激理论研究中医肝主疏泄脏象本质[J]. *中医杂志*, 2001, 42(1):8-10.
 - [23] 王珊珊, 赵新鲜, 郭立中. 浅谈周仲瑛教授从气郁论治恶性肿瘤[J]. *中医药学报*, 2014, 42(1):40-41.
 - [24] 黄柄山. 中医证候与应激反应的关系[J]. *黑龙江中医药*, 2003, 32(3):5-8.
 - [25] 金益强, 胡随瑜, 张翔, 等. 中医肝不同证候血浆去甲肾上腺素和肾上腺素含量及植物神经功能的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(11):655-657.
 - [26] 李柳, 程海波. 中医肿瘤癌毒证候特征探讨[J]. *中医杂志*, 2022, 63(2):106-110.
 - [27] 余倩慧, 刘夫艳, 尹刚, 等. 从动静辩证关系探讨补气活血药抗肿瘤转移的内涵[J]. *南京中医药大学学报*, 2022, 38(9):765-769.
 - [28] MRAYEC B, TIBENSKY M, HORVATHOVA L. Stress and cancer. Part II: therapeutic implications for oncology[J]. *J Neuroimmunol*, 2020, 346:577312. doi:10. 1016/j. jneuroim. 2020. 577312.
 - [29] LV PC, JIANG AQ, ZHANG WM, et al. FAK inhibitors in cancer, a patent review[J]. *Expert Opin Ther Pat*, 2018, 28(2):139-145.
 - [30] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合学会肿瘤专业委员会, 等. 恶性肿瘤中医维持治疗专家共识[J]. *北京中医药大学学报*, 2024, 47(1):141-148.
 - [31] 石伯伦, 陈瑶, 胡佳奇, 等. 花宝金运用调气解毒学说防治恶性肿瘤之“气”的内涵浅析[J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(2):70-74.
 - [32] 杨冰炜, 陈雪, 王成磊, 等. 基于调气解毒法探讨溃疡性结肠炎“炎-癌”转化及防治思路[J]. *中医杂志*, 2024, 65(5):469-473, 502.
 - [33] 李娟, 石伯伦, 李玥, 等. 调气解毒法调控恶性肿瘤转移前生态位的思路与探析[J]. *中医杂志*, 2023, 64(20):2077-2081.
 - [34] 张潇潇, 张莹. 柴胡汤类方剂用于肝恶性肿瘤治疗进展[J]. *中成药*, 2018, 40(9):2033-2036.
 - [35] 王玥, 栗泉杰, 吕鹏, 等. 柴胡类方对比选择性五羟色胺再摄取抑制剂治疗肿瘤相关抑郁 Meta 分析[J]. *现代中药研究与实践*, 2021, 35(2):75-81.
 - [36] 左进涛, 耿艳萍, 汪巧. 小柴胡汤合桂枝汤对疼痛为主诉的广泛性焦虑症患者心理状态及血清 5-HT、NE 及 DA 水平的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2019, 28(36):4047-4051.
 - [37] 陈宁贵, 廖敏. 解郁丸联合西酞普兰治疗难治性抑郁症的疗效及其对血清去甲肾上腺素和 5-羟色胺及脑源性神经营养因子指标的影响研究[J]. *中国全科医学*, 2017, 20(S2):338-340.
 - [38] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合肿瘤专业委员会, 等. 肿瘤相关抑郁中医诊疗专家共识[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(1):12-17.
 - [39] 嵇波, 陈家旭, 鲁兆麟, 等. 逍遥散对人体神经内分泌免疫系统的影响[J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(6):68-71.
 - [40] 肖芳. 从神经内分泌及情绪睡眠相关变化探讨加味逍遥散调治急性应激性失眠机制[D]. 广州: 广州中医药大学

- 大学, 2008.
- [41] 张双丽, 朱正望, 姜权, 等. 基于数据挖掘的中药治疗单胺类神经递质紊乱疾病用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(3): 97-101.
- [42] 崔钰珠. 小柴胡汤加减方联合依西美坦对乳腺癌裸鼠 MMP-2 和 E-cadherin 表达的影响[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- [43] 刘建鑫. 基于 TGF- β /Smad 通路探讨八宝丹抑制胃癌细胞上皮-间质转化的作用机制[D]. 福州: 福建中医药大学, 2020.
- [44] 陈健. 芪甲扶正方通过调控 EMT 抑制他莫昔芬耐药乳腺癌转移及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [45] 王双双, 黄晓伟, 李森, 等. 藤龙补中汤对大肠癌转移和整合素-FAK-ERK1/2 通路蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(4): 1697-1699.
- [46] 张娜, 刘学芳, 蒋时红, 等. 益肺逐积方对 Lewis 肺癌模型小鼠肿瘤组织 CD₁₅₁ 及整合素 $\alpha 3\beta 1$ 蛋白表达的影响[J]. 中医学报, 2018, 33(9): 1609-1613.
- [47] 孙立东. 鸡血藤提取物通过阻断“肿瘤-血小板”互作抑制结肠癌转移的药效和机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
- [48] 张平安, 王晓伟, 郭向好. 柴胡皂苷 D 通过逆转 EMT 抑制人成骨肉瘤细胞 MG-63 的迁移和侵袭[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(16): 2561-2564.
- [49] 乔丹, 张晟郡, 王时玉, 等. 黄芩素介导 FAK 蛋白调控 PI3K/Akt 信号通路抑制胃癌 HGC-27 细胞增殖和迁移[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(7): 73-80.
- [50] 周银银. 黄芩苷通过 $\beta 2$ -AR 抑制慢性应激诱导的乳腺癌转移[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [51] 宋莉. 黄芩苷对慢性应激下乳腺癌转移的影响及机制初探[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.

Exploring the Ideas of Traditional Chinese Medicine in the Prevention and Treatment of Tumour Metastasis Exacerbated by Chronic Stress: from the Perspective of Abnormal Tumour Cell Adhesion

ZHAO Fan, YIN Gang, TAN Feng, WEN Fang, QU Rong, TANG Decai

School of Traditional Chinese Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023

ABSTRACT Abnormal tumour cell adhesion is a key step in tumour metastasis, in which weakened homologous and enhanced heterologous adhesion of tumour cells is an important cause of tumour metastasis. Chronic stress can activate the sympathetic nervous system to link and regulate the homologous and heterologous adhesion of tumour cells and exacerbate tumour metastasis. Combining the understanding of traditional Chinese medicine (TCM) and Western medicine on tumour metastasis, it is believed that the mechanism of "qi constraint and stagnation, tumor toxin transmission and retention" in TCM theory is highly related to the abnormal adhesion of tumour cells triggered by chronic stress. Qi constraint and stagnation is closely related to chronic stress and its activation of the sympathetic nervous system, and transmission and retention of tumor toxin explained the mechanism of tumour metastasis due to abnormal adhesion of tumour cells from the perspective of TCM. By regulating the key link of sympathetic nervous system-tumour cell adhesion, application of the formulas of regulating qi and resolving toxin can improve chronic stress and inhibit tumour metastasis.

Keywords tumour metastasis; chronic stress; tumor cell adhesion; constraint and stagnation of the qi; tumor toxin

(收稿日期: 2023-09-30; 修回日期: 2024-02-24)

[编辑: 贾维娜]