

肿瘤微环境与转移之间中医阴阳平衡相关性的探讨

李志鹏¹ 李 炬²

(1.南京中医药大学,江苏南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029)

摘 要 肿瘤微环境主要通过诱导新生血管形成,抑制免疫反应,孕育肿瘤干细胞等途径促进肿瘤发生转移。从中医学角度分析,在肿瘤微环境内部有一个呈动态发展的阴阳失衡状态。探讨肿瘤微环境与肿瘤转移之间的相关性,思考这种动态发展在肿瘤治疗中的关系,并提出对微环境的具体干预措施,以期对肿瘤的中医临床治疗提供参考。

关键词 肿瘤 阴阳平衡 转移 微环境**中图分类号** R273**文献标识码** A**文章编号** 1672-397X(2014)05-0004-03

肿瘤微环境(tumor microenvironment)是指肿瘤在生长过程中,与肿瘤的发生、发展和转移密不可分的局部稳态环境。它不仅包括肿瘤细胞、炎性细胞、脂肪细胞、成纤维细胞、免疫细胞、血管相关内皮细胞等,还包括细胞外基质、细胞趋化因子、生长因子、基质降解酶等^[1]。肿瘤微环境中的各种肿瘤间质细胞和生长因子与肿瘤的转移密不可分。用中医理论解读肿瘤的转移过程,其实是正(宿主)与邪(肿瘤)相争的过程,也是机体内环境阴阳平衡被打破的一系列恶性循环过程。人体脏腑组织的物质基础与机能活动,类似于中医学的阴和阳,阴阳两纲是宇宙间一切事物及其运动状态的代表,即“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪”。在正常情况下,人体阴阳相互对立,互根互用,相互消长,相互转化,以维持机体的平衡与稳定。阴阳失衡的大环境之下,肿瘤的发生发展必然产生病理变化,并进一步导致机体内环境稳态被打破并不断恶性循环,使得肿瘤更易发生转移。现试从中医阴阳平衡角度探讨肿瘤微环境与转移之间的相关性,以期能为肿瘤的中医临床治疗提供新思路与切入点。

1 肿瘤微环境与转移的内在关联

转移是预后不良的征兆,也是肿瘤患者死亡的主要原因,从某种程度上说,防止肿瘤转移即能控制肿瘤所致的死亡^[2]。肿瘤的转移是包括肿瘤细胞脱离原发灶侵入到细胞外基质,侵袭附近血管以及淋巴管进而进入循环系统,并与血小板和靶点处的内皮细胞黏附,产生相互作用而穿出脉管系

统,在靶点处形成新的克隆,有效地逃避机体免疫清除等事件在内的一系列级联反应^[3]。而 Paget 提出的“种子-土壤”学说认为,转移的要素是肿瘤细胞(种子)和适宜的生长环境(土壤),即在转移之前肿瘤可能已经开始准备“土壤”,以营造生存环境^[4]。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。而肿瘤发生转移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^[5]。这一在恶性肿瘤发生过程中不断被塑造的组织环境即肿瘤微环境。

中医学认为人体是一个完整和统一的有机整体,当受到内因影响或者外因侵袭时,机体内外相对平衡及人体内环境的稳定性就会遭到破坏。中医的阴阳平衡是指人体的健康状态,健康的人体,生命物质运动处在一种稳定有序的状态;当患者发生病变时,中医的阴阳状态出现失衡,表现出各种病理变化,因此,中医的“阴阳”是衡量机体稳定性的状态参量。有学者基于中医阴阳学说,归纳了肿瘤微环境中与免疫相关的基因、蛋白、细胞因子,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、兴奋、破坏等作用

麦、黄芩、地骨皮、百合、知母等;关节疼痛较甚,舌质暗红,常加鬼箭羽、丹参、桃仁、水蛭、赤芍等。用药还要注意阴阳平衡,干燥综合征虽为阴津亏虚,燥热内生,用药多甘寒凉润,然本着阴中求阳、阳中求阴之观点,有时也宜加入少许温阳之品,如仙灵脾、仙茅、补骨脂,含阳生阴长之意,但忌或少用辛香燥烈温补之品。

另外,干燥综合征患者饮食宜松软,多食新鲜

瓜果、蔬菜,如梨、荸荠、胡萝卜、百合、藕等,忌酒、辣椒、胡椒、花椒、茴香、芥末、咖喱、羊狗鹿肉、油煎炸等辛辣、温热之品。

第一作者:吴坚(1963-),男,医学士,主任中医师,教授,擅长风湿病、脾胃病和其他内科疑难病的诊治。ntszyywj@163.com

收稿日期:2014-02-07**编辑:**王沁凯

细胞趋化因子及基质降解酶,通过诱生新生血管、抑制免疫反应和孕育肿瘤干细胞促进肿瘤最终发生转移。

1.1 诱生新生血管 肿瘤在生成和转移过程中,肿瘤微环境调控着肿瘤病理性新生血管的生成。在正常的人体中,新生血管的形成受促血管生成因子和血管生成抑制因子的共同调节,肿瘤微环境中细胞外基质组分和间质细胞均可增加促血管生成因子和减少血管生成抑制因子,为新生血管形成创造有利条件。肿瘤微环境低 pH 值、低氧、高压等因素有助于不断滋生出生长因子、细胞趋化因子、免疫炎症反应以及各种蛋白水解酶等物质,构成了肿瘤组织代谢的生物学环境,有利于肿瘤的新生血管形成^[7],最终导致肿瘤发生增殖、侵袭、迁移、黏附。

1.2 抑制免疫反应 肿瘤微环境中的免疫抑制是促进肿瘤生长、转移的最重要因素之一。健康人机体的免疫系统在疾病的发生发展中能够拮抗相关致病因素,保护自身,而肿瘤浸润的免疫细胞不但不能发挥抗肿瘤作用,反而促进肿瘤的生长、浸润和转移。肿瘤微环境中的免疫反应由效应性 T 细胞(effector T cells)与调节性 T 细胞(regulatory T cells)间的平衡实现调控。肿瘤微环境中大量调节性 T 细胞渗透聚集在肿瘤组织之中,效应 T 细胞被隔离在肿瘤组织之外,同时有调节性 T 细胞亚群及其产生的转化生长因子 IL-10、白细胞介素(IL-4)等抑制分子对效应 T 细胞严密控制,阻止其激活与趋化,从而形成了肿瘤的免疫逃逸,导致免疫细胞不仅不能清除肿瘤细胞,还通过其分泌的细胞因子促进肿瘤生长^[8]。此外,经过一系列的免疫负调节作用,肿瘤微环境中浸润的免疫细胞分化与成熟受到了抑制,对凋亡敏感性增高,最终导致免疫监视功能丧失,不但不能发挥抗肿瘤作用,反而有利于肿瘤的生长、侵袭与转移^[9]。

1.3 孕育肿瘤干细胞 肿瘤干细胞是存在于肿瘤组织中的一小部分具有干细胞性质的细胞群体,其主要特点是有自我更新能力和多向分化潜能,是形成不同分化程度肿瘤细胞以及促使肿瘤不断生长、发生转移的源泉。肿瘤微环境中的低氧状况是产生肿瘤干细胞的关键。肿瘤组织紊乱的血管状态以及坏死细胞组成了肿瘤局部低氧的微环境^[10],通过低氧诱导因子诱导新生血管生成以及通过上皮-间皮转化(EMT)从分化低的肿瘤细胞中产生肿瘤干细胞^[11]。肿瘤干细胞是肿瘤发生转移的根源,主要增强了肿瘤细胞向远端转移的能力^[10]。

肿瘤微环境的发生发展在局部体现出了阴阳消长的失衡,表现出外向、弥散、运动特性的一个发展趋势,功能上“阳”的属性越发明显,即阳性状态逐步偏盛,阴性状态不断受到抑制。

首先,肿瘤微环境通过诱生肿瘤新生血管,为肿瘤组织提供充足的营养及氧气,为肿瘤的快速增殖及侵袭提供了必要的基础,促进了肿瘤的生长及转移。在这一系列过程中,阳性状态不断壮大,最终导致阴阳的失衡,使得整个肿瘤微环境向浸润转移的阳性方向发展。其次,肿瘤微环境中所出现的抑制免疫反应的一系列阳性过程严密控制住了机体应有的拮抗反应,使得阴性状态被压制,原本能够清除肿瘤、保护机体的功能丧失,“物生谓之化,物极谓之变”,当原本的阴性状态被压制超过极致,则出现了“重阴必阳”的阴阳属性转化,使得原本拮抗肿瘤发展的机体免疫细胞反而促进肿瘤的生长进展。此外,孕育肿瘤干细胞属于内守、宁静、静止的特

性,这个阴性的表现则是更大规模转移侵袭的前奏,是下一轮阳性侵袭转移的必备条件,其进入血液循环后,与活化的血小板黏附,并且在细胞表面整合素介导下异位着床,基因表达下调,进入休眠期^[12],当激活信号出现或者免疫监控作用减弱时迅速地恶性生长,呈现一个从阴性状态不断向阳性状态转化的过程^[13]。

2 中医对肿瘤转移微环境的干预

随着肿瘤微环境的不断发生发展,最终的结果便是出现肿瘤的转移。《内经》将转移称为“传舍”。传,即传播、扩散,指癌毒脱离原发部位发生播散;舍,即居留,指扩散的癌毒停留于相应的部位,完成转移。转移瘤也可继续发生传舍,所谓“邪气淫溢,不可胜论”。传舍包括三要素:癌毒,正虚,气滞、血瘀、痰凝。癌毒播散,经由孙脉、络脉、经脉、输脉、伏冲之脉,进而侵犯脏腑、组织(胃肠、募原等)^[14]。临床上将微环境作为治疗要点,阻断肿瘤细胞与微环境之间的相互作用,从而阻止肿瘤转移。中医学对肿瘤微环境的认识,可从上述传舍三个要素入手,通过中医的各种治法调和阴阳,达到以平为期的目的。

2.1 正虚—扶正固本 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,关于肿瘤的发生机制,中医学强调的是“正虚邪实”,所谓“邪之所凑,其气必虚”,正常情况下,人体正气充沛,病邪难入,若正气为内因或外因所伤,就有可能造成肿瘤的发生。如《灵枢·百病始生》所说:“壮人无积,虚则有之。”恶性肿瘤自始至终表现出一系列的正气为癌毒所耗散的证候。肿瘤的产生及发生发展均本于正虚。随着病情的进展癌毒不断地耗散正气,正虚证候不断加重,导致正气外抗和内固癌毒的能力下降,在此大环境下,进而发生癌毒的扩散,出现多处转移,发生多脏器衰竭,恶病质,此系正气耗竭,阴阳离决之表现。

在肿瘤临床上,针对正虚的主要治则是扶正固本,以先安未受邪之地,恐其陷入,使其无法过于嚣张而四处为害。现代医学证明,应用扶正固本类的中药可通过提高机体的免疫功能,调整机体内环境及直接抑癌作用和消灭残留的肿瘤细胞,清除肿瘤细胞转移着床的内、外部环境因素,从而起着延缓复发、防止转移的作用^[15]。如黄芪可诱导癌细胞凋亡,抗肿瘤转移,影响肿瘤基因的表达,类生物反应调节,降低细胞突变率^[16];白术可杀伤肿瘤细胞,影响肿瘤基因表达,抑制肿瘤新生血管生成,防止转移等^[16]。

2.2 癌毒—清热解毒 恶性肿瘤区别于一般内、外、妇、儿各科疾病的一个根本特点,是其具有独特的致病因素——癌毒^[17]。癌毒是导致恶性肿瘤发生和发展的根本病因之一,既不同于一般的六淫邪气,亦不同于一般的内生五邪及气滞、血瘀、痰凝诸邪,而是由于各种致病因素长期刺激、综合作用而产生的一类特殊毒邪。因此,除正气内虚外,癌毒亦应受到高度重视。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。

国医大师周仲瑛认为,癌毒是导致肿瘤发生发展的关键,清热解毒必须贯穿整个肿瘤治疗过程^[18]。实验研究证明,多种清热解毒类中药成分具有抗肿瘤的药理作用。如苦参可

诱导肿瘤细胞凋亡,通过细胞毒作用抑制细胞增殖,影响肿瘤基因表达,抗肿瘤新生血管生成,影响肿瘤信号转导通路等^{[16]57};鸡胆子可抗肿瘤转移,诱导肿瘤细胞凋亡,抑制突变细胞增殖,抑制肿瘤细胞核酸合成等^{[16]51}。

2.3 气滞、血瘀、痰凝—活血化瘀 全身或局部的气滞血瘀和痰凝是癌毒扩散和转移的适宜土壤与环境,“稽留而不去,息而成积也”。即癌毒在沿经脉、络脉播散过程中,为诸邪所阻于“最虚”之局部,气血失和,痰瘀毒聚,即出现肿瘤转移。

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”。针对气滞、血瘀、痰凝的主要治法是活血化瘀。现代研究认为,肿瘤患者普遍存在高凝血症,具体表现为血液黏滞性增高、高凝血机制被激活、血小板活化、抗凝功能减弱等^[19]。实验研究证明,活血化瘀治法可调控血管生长因子,改善微循环,改善血液流变性和凝固性等^[20]。如莪术可诱导肿瘤细胞凋亡,抗肿瘤新生血管生成,影响肿瘤基因表达等^{[16]225};三七可抑制肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞凋亡,影响肿瘤增殖的信号通路等^{[16]150}。

综上所述,癌毒的传舍趋向是造成转移的决定性内在因素。全身及局部的阴阳气血之虚,是肿瘤转移的必要条件。气滞、血瘀、痰凝是外在因素,也是肿瘤转移的重要条件。此外,肿瘤的转移还与环境气候因素及个体的体质因素等有关,正如《灵枢·百病始生》所言:“其中于虚邪也,因于天时,与其身形,参以虚实,大病乃成。”《素问·阴阳离合论》云:“阴阳者,数之可十,推之可百,数之可千,推之可万,万之大,不可胜数,然其要一也”,很好地论述了事物的不断分化,分化的结果导致事物组分的异质性。中医学认识到这些分化的不同质的微小物质相互作用,相互影响,对于居于其中的活性物质来说,其实就是一个生态环境,而上述所提及的相关要素,正是构成肿瘤微环境的必要成分。在临床治疗中应结合扶正固本、清热解毒、活血化瘀这三大治疗要点,通过辨证分型,确定具体治法,并根据中药的归经、四气五味升降浮沉等理论选方用药,调和阴阳,将肿瘤的发生发展遏制在微环境中,从根本上杜绝肿瘤的转移。

3 思考与启示

肿瘤微环境与转移是一个发生、发展的关系,肿瘤微环境中的一系列过程的发生最终导致肿瘤发生转移。对于肿瘤的治疗,《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失衡的不断发生,在肿瘤的治疗中,需明确各种治疗方法之间的关系。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,如尤建良认为,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^[21]。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”调节,无一定的标准可循,尚需更多的研究探讨。

4 参考文献

[1] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumor-host interface. *Nature*, 2011, 411(17): 375

- [2] 冷启新,李瑞祥,刘执玉.肿瘤转移机制的研究进展.解剖科学进展,2000,6(2):116
- [3] 左衍海.恶性肿瘤转移机制研究新进展.医学研究生学报,2008,21(3):293
- [4] Kenny PA, Lee GY, Bissell MJ. Targeting the tumor micro-environment. *Front Biosci*, 2007, (12): 3468
- [5] Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework. *Cell*, 2006, 127(4): 679
- [6] 李尧,钱文慧,陆茵,等.中医治则治法与肿瘤微环境.中医杂志,2011,52(21):1081
- [7] Payne SJ, Jones L. Influence of the tumor microenvironment on angiogenesis. *Future Oncol*, 2011, 7(3): 395
- [8] Oluwadara O, Giacomelli L, Brant X, et al. The role of the microenvironment in tumor immune surveillance. *Bioinformation*, 2011, 5(7): 285
- [9] Peinado H, Lavotshkin S, Lyden D. The secreted factors responsible for pre-metastatic niche formation: old sayings and new thoughts. *Semin Cancer Biol*, 2011, 21(2): 171
- [10] Lin Q, Yun Z. Impact of the hypoxic tumor microenvironment on the regulation of cancer stem cell characteristics. *Cancer Biol Ther*, 2010, 9(12): 949
- [11] Albin A, Cesana E, Noonan DM. Cancer stem cells and the tumor microenvironment: soloists or choral singers. *Curr Pharm Biotechnol*, 2011, 12(2): 171
- [12] Almog N, Ma L, Raychowdhury R, et al. Transcriptional switch of dormant tumors to fast-growing angiogenic phenotype. *Cancer Res*, 2009, 69(3): 836
- [13] Chambers AF, Naumov GN, Varghese HJ, et al. Critical steps in hematogenous metastasis: an overview. *Surg Oncol Clin N Am*, 2001, 10(2): 243
- [14] 张健,张淑贤.中医传舍理论与肿瘤转移.中国中医基础杂志,1999,5(6):4
- [15] 徐力.论中医干预癌症转移前环境.中国中医药信息杂志,2007,14(10):3
- [16] 徐力,鹿竞文.中药抗癌研究与临床运用.北京:人民卫生出版社,2012:57
- [17] 叶丽红,顾勤.周仲瑛教授的肿瘤观.中国中医药信息杂志,2002,9(3):63
- [18] 程海波,吴勉华,周红光.周仲瑛从癌毒辨治恶性肿瘤的经验.北京中医药,2009,28(11):844
- [19] Caine GJ, Stonelake PS, Lip GY, et al. The hypercoagulable state of malignancy: pathogenesis and current debate. *Neoplasia*, 2002, 4(6): 465
- [20] 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. *Cancer Lett*, 2006, 243(2): 264
- [21] 王宁.赵氏微调平衡法治肿瘤学术思想初探.云南中医中药杂志,2002,23(1):8

第一作者:李志鹏(1989-),男,硕士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤内科学。

通讯作者:李煜,mingminglx@126.com

收稿日期:2013-12-16

编辑:傅如海