

# 基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究

程海波\*, 沈卫星, 吴勉华, 周仲瑛

(南京中医药大学转化医学研究中心, 江苏省抗肿瘤验方研究与产业化工程实验室, 国家中医药管理局名医验方评价与转化重点实验室, 江苏 南京 210023)

**摘要:**肿瘤的发生、发展不仅取决于肿瘤细胞本身, 而且与肿瘤微环境关系密切。目前恶性肿瘤的治疗新策略已转变为通过干预肿瘤微环境, 阻断癌变的发生和发展。国医大师周仲瑛教授根据其长期临床实践提出癌毒病机理论, 认为癌毒是肿瘤发生、发展的关键。研究认为癌毒病机理论与肿瘤微环境的机制密切相关, 通过探讨两者的关系, 诠释癌毒病机理论的科学内涵, 为临床运用癌毒病机理论指导中医药抗肿瘤提供科学依据。

**关键词:**癌毒; 肿瘤; 微环境; 病因病机

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1672-0482(2014)02-0105-03

## Pathogenesis Theory of Cancerous Toxin in Tumor Microenvironment

CHENG Hai-bo\*, SHEN Wei-xing, WU Mian-hua, ZHOU Zhong-ying

(Translational Medicine Center of Nanjing University of Chinese Medicine, Provincial Lab of Anticarcinoma Proved Recipe Research and Engineering Industrialization, Key Laboratory of Famous Doctors' Proved Recipe Evaluation and Transformation of State Administration of Traditional Chinese Medicine, Nanjing, 210023 China)

**ABSTRACT:** The occurrence and development of tumor are closely related to the tumor microenvironment. The new strategy of treating malignant tumor is to interfere with the microenvironment to stop canceration. Professor Zhou, through years of clinical practices, have put forward the theory that cancerous toxin is the key to the occurring and developing of cancer. This research aims to discover the scientific connotation of cancerous toxin theory to provide scientific basis for using the theory to guide the treating of tumor in TCM by discussing the relation between pathogenesis theory of cancerous toxin and the tumor microenvironment.

**KEY WORDS:** cancerous toxin; tumor; microenvironment; etiology and pathogenesis

近年来, 恶性肿瘤已成为导致人类死亡的主要原因之一。随着分子靶向治疗的迅速发展, 使临床治疗肿瘤的策略有了本质性的变革, 从抑制生长活跃的细胞增殖, 转变到以阻断肿瘤发生、发展和转导过程中基因、受体、生长因子和激酶等为目标, 而且越来越强调个体化治疗<sup>[1]</sup>。中医学在整体观念和辨证论治的基本思想指导下, 基于对肿瘤的病因病机认识, 强调将肿瘤置于人体的整体环境之中, 根据患者个体病情辨证论治, 同病异治、异病同治, 应用中医药进行干预治疗。可以看出, 目前中西医对肿瘤治疗的思路, 殊途同归, 均较重视整体和个体的统一。

我国著名中医学家、国医大师周仲瑛教授首倡癌毒病机理论。周仲瑛教授认为癌毒属毒邪之一, 是在内外多种因素作用下, 人体脏腑功能失调基础

上产生的一种对人体有明显伤害性的病邪, 是导致肿瘤发生、发展的一种特异性致病因子<sup>[2]</sup>。本文旨在探讨癌毒病机理论与肿瘤微环境的关系, 诠释癌毒病机理论的科学内涵, 为运用癌毒病机理论指导中医药抗肿瘤提供科学依据。

1 准确把握肿瘤病机是提高中医药抗肿瘤疗效的关键

辨证论治是中医学的一大特色, 中医病机则是构成病证的核心要素, 是辨证的依据、论治的基础, 是对病变实质的反映, 对临床立法组方有着直接的指导作用。审察病机是辨证论治的前提, 谨守病机则是论治必须遵守的原则。周老提出: “审证求机” 是中医“理法方药” 过程中的关键环节, 临证辨证应首重病机。病机为理论联系实际的纽带, 是通向论治的桥梁。

收稿日期: 2013-11-12; 修稿日期: 2014-01-28

基金项目: 国家自然科学基金(81373511); 江苏省自然科学基金(BK20131416); 江苏省科技支撑计划(社会发展)项目(BE2012763)

作者简介: 程海波(1975—), 男, 江苏淮安人, 南京中医药大学副教授, 医学博士。\* 通信作者: chb7197@163.com

对肿瘤病机的不同认识决定了不同的治则和治法,产生不同的临床治疗效果。如以内虚立论,则治以扶正消癌之法;以痰瘀阻络的络病学说立论,则治以化痰祛瘀通络之法;以毒立论,则治以消癌解毒之法。因此,提高中医药抗肿瘤临床疗效的关键在于准确把握肿瘤病机。

## 2 癌毒病机理论是基于临床实践的中医肿瘤病机理论创新

中医学发展史表明,中医学的每一次飞跃皆以病机理论的创新为标志。癌毒病机理论是周仲瑛教授根据六十余年临床实践提出的创新性中医肿瘤病机理论。周老认为:癌毒是肿瘤发生发展的关键,它是在脏腑功能失调的基础上,受内外多种因素诱导而生成,癌毒与虚、痰、瘀、湿、热等病理因素同时胶结存在、互为因果,亦可兼夹转化、共同为病,构成肿瘤的复合病机——癌毒病机。

癌毒一旦形成,一方面大量耗伤人体气血津液,一方面导致脏腑气血功能失调,诱生痰、瘀、湿、热等多种病理因素,发生各种复杂证候,表现出邪毒嚣张、难以消除、易于传变、病情笃重、病势凶险、正气虚败、预后极差等证候特点。周老指出,癌毒郁结是肿瘤的病机关键,正气亏虚酿生癌毒是肿瘤的发病基础,正虚以阴伤气耗多见,治疗应以消癌解毒,益气养阴为主<sup>[2]</sup>。

## 3 肿瘤微环境是现代医学肿瘤治疗的新靶标

近年来,现代医学对肿瘤的治疗研究已经逐渐把目光从单纯的杀伤肿瘤细胞转移至干预其发生、发展的微环境,以肿瘤微环境为治疗新靶标具有更重要的意义。2007 年 Kenny 等提出肿瘤的“种子和土壤”学说,将肿瘤细胞看作种子,肿瘤微环境看作土壤<sup>[3]</sup>。肿瘤细胞是肿瘤微环境中的核心,肿瘤的形成是个复杂的过程,与其生长的微环境密切相关。肿瘤微环境主要由肿瘤细胞、基质组织(包括成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞、细胞活素类及血管组织)、细胞外基质组成。肿瘤微环境不同于正常细胞与其周围组织所形成的微环境,研究表明肿瘤细胞周围是炎性因子充斥、低氧、低营养、低 pH 的微环境,为一个复杂系统,调控肿瘤的多种生物学行为,为肿瘤的发生、发展、侵袭、转移等提供了必要的物质基础,是保护和支撑肿瘤发生、发展及转移复发的必要功能单元。目前,对肿瘤低氧微环境的研究主要集中于缺氧诱导因子-1(HIF-1),炎性微环境的重要观测指标是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ ),而微环境

中肿瘤血管生成与血管内皮细胞生长因子(VEGF)、血小板衍生因子(PDGF)关系密切,基质金属蛋白酶(MMPs)则与细胞外基质相关<sup>[4-5]</sup>。肿瘤微环境对肿瘤的增殖、侵袭、迁移及新生血管的形成具有重要影响,因此干预肿瘤微环境已成为当今肿瘤防治研究的一大热点。

## 4 癌毒病机理论与肿瘤微环境的机制密切相关

癌毒病机理论认为,肿瘤的发生是在脏腑功能失调的基础上,受内外多种因素诱导生成癌毒导致气血阴阳紊乱,癌毒与痰、瘀、湿、热等病理因素蓄积,体内平衡状态被打破的恶性循环过程,形成了有利于肿瘤发生、发展的机体内环境。这与现代医学对肿瘤微环境的认识是一致的。

在癌毒病机理论的指导下,周老对肿瘤的治疗以消癌解毒、扶正祛邪为基本治则,根据癌毒与痰、瘀、湿、热等病理因素兼夹主次情况,治以化痰、祛瘀、利湿、清热等法,在临床实践中形成了治疗肿瘤癌毒郁结、阴伤气耗证的有效验方——“消癌解毒方”(由白花蛇舌草、蜈蚣、僵蚕、麦冬等组成)。全方以清热解毒药、化痰祛瘀药和益气养阴药等组成,取得了较好的临床疗效<sup>[6]</sup>。同时,根据我们前期研究结果表明消癌解毒方对肿瘤细胞凋亡、肿瘤血管生成、肿瘤免疫等多个方面均具有干预作用<sup>[7]</sup>。

肿瘤微环境中的炎性微环境可能是癌毒病机中热毒的表现。大量研究已经证实,肿瘤与炎性微环境密切相关,清热解毒药(如白花蛇舌草、半枝莲、板蓝根等)能影响肿瘤坏死因子等的分泌,改善炎性微环境,具有一定的抗肿瘤作用<sup>[8]</sup>;实验发现消癌解毒方通过作用于肿瘤细胞 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路降低 TGF- $\beta$  表达干预炎症反应<sup>[9]</sup>。

肿瘤患者普遍存在高凝血症,并且微环境中的 VEGF 等促使血管大量增生,这与癌毒病机理论中的血瘀特点相符合。已有实验证实,祛瘀通络药(如蜈蚣、全蝎、地龙等)主要通过改善微循环,使肿瘤细胞不易在血液中停留、增殖,减弱血小板凝聚和黏着,改善肿瘤患者血液高凝状态,减少血行转移而发挥抗肿瘤的作用<sup>[10]</sup>;实验发现消癌解毒方也能抑制 VEGF 介导的血管生成,发挥抗肿瘤作用<sup>[7]</sup>。

肿瘤微环境中大量的粘附因子是导致肿瘤转移的重要原因之一,与癌毒病机中痰湿黏滞重浊、随气流窜的特点相符。现代药理研究也证实化痰祛湿药(如僵蚕、南星、半夏等)可以改善细胞粘附因子的表达,抑制肿瘤细胞的侵袭与转移<sup>[11-12]</sup>。H22 荷瘤小

鼠用消癌解毒方煎剂灌胃后,MMP-2 含量降低,抑制肿瘤外细胞基质降解,从而减少肿瘤细胞的侵袭和转移<sup>[13]</sup>。

肿瘤微环境中存在的免疫抑制机制为肿瘤细胞的存活迁移提供了保障,而这种免疫系统功能低下的微环境,与癌毒病机中的正气亏虚发病基础有诸多类似之处。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,对肿瘤细胞不能监视、排斥和歼灭,最终导致肿瘤发生、发展。研究表明,益气养阴药(如麦冬、人参、天花粉等)在抑制肿瘤细胞的同时影响免疫微环境,增强和调动机体自身抗癌能力<sup>[14]</sup>;消癌解毒方能降低 H22 荷瘤小鼠外周血清 TGF- $\beta$ 1 的水平,抑制肿瘤细胞增殖,提高机体免疫力<sup>[15]</sup>。

综上所述,我们认为中医癌毒病机理论符合现代医学对肿瘤微环境的认识,消癌解毒方抗肿瘤作用机理与其干预肿瘤微环境密切相关,肿瘤微环境的相关机制可能是癌毒病机的生物学基础。

## 5 结语

近年来,我国中医药抗肿瘤研究取得了许多显著进展,但缺少中医肿瘤病机理论研究的重大突破。为此,我们对癌毒病机理论及其生物学基础进行了较为深入的研究,前期研究证实了癌毒病机在肿瘤临床证候中的客观存在,验证了在癌毒病机理论指导下的名医验方——消癌解毒方的抗肿瘤疗效,并初步探讨了其作用机理。通过研究我们认为癌毒病机与肿瘤微环境的机制密切相关,以前期研究为基础,遵循中医学自身特点,分别以消癌解毒方及组成该方的清热解毒药、化痰祛瘀药和益气养阴药各药物组份为干预手段,研究消癌解毒方干预以肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞及炎性细胞因子为代表的肿瘤微环境的分子机制,从整体多维的角度观察分析肿瘤微环境与癌毒病机的关系,为临床运用癌毒病机理论指导中医药抗肿瘤提供科学依据,进一步提高中医药抗肿瘤的临床疗效。

## 参考文献:

- [1] 孙燕. 肿瘤内科治疗的新标杆——中西医融合 走向个体化[J]. 中国新药杂志, 2010, 19(17): 1484-1488.  
Sun Y. New Benchmark of Medical Treatment of Tumor—Personalization of the combination of TCM and western medicine [J]. Chin J New Drugs, 2010, 19(17): 1484-1488.
- [2] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.  
Cheng HB, Wu MH. Study on Theory of Cancerous Toxin of Professor Zhou Zhongying [J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(6): 866-869.

- [3] Kenny PA, LG, Bissell MJ. Targeting the tumor microenvironment[J]. Front Biosci, 2007, 12: 3468-3474.
- [4] Cynthia EW, Paul CK. The tumor microenvironment[J]. Surgical Oncology, 2011, 9: 1-6.
- [5] Albini A, Magnani E, Noonan DM. The tumor microenvironment: biology of a complex cellular and tissue society[J]. Q J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 54(3): 244-248.
- [6] 周红光, 陈海彬, 吴勉华, 等. 消癌解毒方配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1140-1143.  
Zhou HG, Chen HB, Wu MH, et al. Observation on the combining treatment of Xiao'ai Jie Du decoction and chemical treatment in patients with middle and advanced period of malignant tumor[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2010, 25(7): 1140-1143.
- [7] 陈海彬, 沈波, 李黎, 等. 消癌解毒方抑制肝癌 H22 移植瘤的生长及其机制[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2011, 18(1): 28-32.  
Chen HB, Shen B, Li L, et al. Xiao'ai Jie Du decoction in inhibiting the development of transplanted tumor of liver cancer H22 and the mechanism[J]. Chin J Cancer Biotherap, 2011, 18(1): 28-32.
- [8] 巨大维, 魏品康. 清热解毒中药在恶性肿瘤防治中的药用机理与应用[J]. 吉林中医药, 2007, 27(1): 60-62.  
Ju DW, Wei PK. Medicinal mechanism and application of Chinese herbal medicine which can clear away heat and remove toxicity in treating malignant tumor[J]. Jilin J Tradit Chin Med, 2007, 27(1): 60-62.
- [9] 吴勉华, 李栋. 消癌解毒方加入脂多糖及 CD284 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 TLRs/NF- $\kappa$ B 信号转导通路 TLR4 等 mRNA 和蛋白表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(12): 3047-3051.  
Wu MH, Li D. The influence of Xiao'ai Jie Du decoction with lipopolysaccharide and CD284 on human live cancerous cell SMMC-7721's TLRs/NF- $\kappa$ B signal TLR4 and the expression of mRNA and protein[J]. Chin J Tradit Chin Med Pharm, 2012, 27(12): 3047-3051.
- [10] 王生, 赵杨, 陶丽, 等. 靶向纤溶系统活血化瘀药的抗肿瘤活性研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1213-1217.  
Wang S, Zhao Y, Tao L, et al. Advance in targeted medicine which can regulate blood and remove blood stasis in treating tumor[J]. Chin Herb Med, 2012, 43(6): 1213-1217.
- [11] 王国娟, 孙珏, 余文燕, 等. 化痰散结法治疗肿瘤的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(1): 333-338.  
Wang GJ, Sun Y, Yu WY, et al. Advance in Hua Tan San Jie method in treating tumor[J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2013, 19(1): 333-338.
- [12] 李志鹏, 周洁. 化痰药物治恶性肿瘤的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(4): 673-674.  
Li ZP, Zhou J. Advance in expectorants in treating malignant tumor[J]. J Changchun Univ Chin Med, 2011, 27(4): 673-674.
- [13] 张玉, 吴勉华, 陈海彬, 等. 消癌解毒方体内抑瘤作用机制研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(11): 234-237.  
Zhang Y, Wu MH, Chen HB, et al. Study of Xiao'ai Jie Du decoction in inhibiting the tumor[J]. Chin J Exper Tradit Med Form, 2011, 17(11): 234-237.
- [14] 胡作为, 杨航. 中药对肿瘤微环境影响的研究现状[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(9): 78-82.  
Hu ZW, Yang H. Research on TCM in treating tumor microenvironment[J]. Hubei J Tradit Chin Med, 2013, 35(9): 78-82.
- [15] 李黎, 沈波, 陈海彬, 等. 消癌解毒方对 H22 荷瘤小鼠外周血清转化生长因子  $\beta$ 1 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2283-2284.  
Li L, Shen B, Chen HB, et al. Influence of Xiao'ai Jie Du decoction on peripheral TGF of rats with H22 tumor[J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2011, 38(11): 2283-2284.

(编辑: 范欣生)