

· 论著 ·
· 学术探讨 ·

癌毒病机的生物学基础探讨

程海波, 王俊壹

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京 210023)

摘要:肿瘤微环境是与肿瘤侵袭、转移密不可分的局部内环境, 肿瘤生物学的最新进展凸显了肿瘤细胞来源外泌体在调控肿瘤微环境中的重要地位。创建中医肿瘤癌毒病机理论, 提出癌毒是肿瘤发生、发展的关键病机, 肿瘤微环境可能是癌毒病机理论的生物学基础。通过比较癌毒与肿瘤细胞来源外泌体的产生、致病特性与致病机制, 认为癌毒与肿瘤细胞来源外泌体密切相关, 肿瘤细胞来源外泌体可能是癌毒病机的生物学基础, 对进一步揭示癌毒病机理论的科学内涵具有重要意义。

关键词:肿瘤; 癌毒; 肿瘤细胞来源外泌体; 肿瘤微环境

中图分类号: R228 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2019)03-0241-04

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2019.0241

引文格式: 程海波, 王俊壹. 癌毒病机的生物学基础探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 241-244.

Discussion on Biological Basis of Cancer Toxin Pathogenesis

CHENG Hai-bo, WANG Jun-yi

(The First Clinical Medical College, Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Tumor microenvironment is a local environment closely related to tumor cell proliferation and metastasis, recent advances in tumor biology research emphasize the important role of tumor cell-derived exosome in the regulation of tumor microenvironment. It is suggested that cancer toxin is the key pathogenesis of tumor occurrence and development, and tumor microenvironment may be the biological basis of cancer toxin pathogenesis theory. By comparing the generation, pathogenic characteristics and pathogenic mechanism of cancer toxin and tumor cell-derived exosome, it is believed that cancer toxin is closely related to tumor cell-derived exosome, which may be the biological basis of cancer toxin and pathogenesis. It is of great significance to further revealing the scientific connotation of cancer virus pathogenesis theory.

KEY WORDS: tumor; cancer toxin; cell-derived exosome; tumor microenvironment

近年来,在传承国医大师周仲瑛教授癌毒学说的基础上,本团队揭示了癌毒病机的中医学术内涵,初步阐明了以癌毒病机为核心的肿瘤发生发展的病机演变规律,确立了基于癌毒病机的肿瘤辨治方法,将周仲瑛教授癌毒学术思想进一步凝炼提升、系统完善,进而创建具有中医理论特色,能够指导临床实践,反映中医辨治优势,符合原始创新特质的中医肿瘤癌毒病机理论。本团队前期研究发现,癌毒病机理论符合现代医学对肿瘤微环境的认识,癌毒病机理论指导下的消癌解毒方抗肿瘤作用机制与其调控

肿瘤微环境密切相关,肿瘤微环境可能是癌毒病机理论的生物学基础^[1]。近期本团队围绕肿瘤微环境领域的前沿热点——肿瘤细胞来源外泌体(CCEs)开展研究,初步研究发现肿瘤细胞来源外泌体作为调控肿瘤微环境的重要因素,与导致肿瘤发生、发展的关键病机——癌毒,在产生、特性及致病机制等方面具有诸多相似之处,因此提出癌毒病机与肿瘤细胞来源外泌体密切相关,肿瘤细胞来源外泌体可能是癌毒病机的生物学基础。现简要概述如下。

收稿日期: 2019-04-09

基金项目: 国家重点研发计划课题(2017YFC1700602);国家自然科学基金(81573910);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD)

通信作者: 程海波,男,教授,博士生导师,主要从事中医药防治肿瘤的研究, E-mail: hbcheng@njucm.edu.cn

1 产生

癌毒病机理论认为,癌毒为内生之毒,是体内产生的一种导致肿瘤发生发展的特殊毒邪。具体来说,癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受外邪侵袭、情志失调、饮食不节、正气亏虚等内外多种因素诱导而在体内生成,此为癌毒产生之源。另一方面,癌毒既是病理产物,又是致病因素。癌毒产生以后进一步损伤脏腑功能、阻滞气血津液运行,久之津失输布则聚而成痰,血行不畅则滞而成瘀,痰瘀之邪蓄积体内,为癌毒滋生提供有利的内环境,诱生癌毒更盛。同时,癌毒并非单一致病因素,而是与多种病邪兼夹形成复合病理因素,按主要兼夹病邪可以进一步分为痰毒、瘀毒、热毒、湿毒、风毒、寒毒等^[2],此为癌毒生长之依附。

肿瘤细胞来源外泌体是肿瘤细胞分泌的一种囊泡小体,为肿瘤微环境的主要组成部分,是影响肿瘤侵袭、转移的重要因素,在肿瘤微环境调控中发挥重要作用,可介导细胞间的信息交流和物质交换,诱导上皮间质转化,帮助肿瘤细胞免疫逃逸,引发血管生成,从而促进肿瘤的侵袭转移。最新研究表明,肿瘤微环境中普遍存在的酸性、缺氧条件也是外泌体大量释放的诱因^[3-4]。

可见,癌毒与肿瘤细胞来源外泌体在产生上有诸多相似之处。第一,两者都是在一定条件下体内产生的关键致病物质,癌毒由多因素诱导而生,是导致癌病发生发展的一类特异性致病因子;肿瘤细胞来源外泌体是由肿瘤细胞分泌,是导致肿瘤侵袭转移的一类生物活性物质。第二,两者的产生均受机体内环境的调节,痰瘀亢盛则诱生癌毒;酸性、缺氧微环境可以促进肿瘤细胞释放外泌体增多,而有研究发现酸性微环境类似于中医病机之痰^[5],缺氧微环境类似中医病机之瘀^[6];第三,癌毒与肿瘤细胞来源的外泌体均是复合性致病物质。癌毒是在正虚的基础上多邪积变而来,其产生后与痰、瘀、热、湿、风、寒等病理因素兼夹形成复合病邪而共同为病,肿瘤细胞来源外泌体内含有蛋白质、脂质、DNA、mRNA、LncRNA、miRNA 等多种生物活性成分,交织成复杂的生物信号网络,通过多种途径调控肿瘤发生发展。

2 致病特性

2.1 致癌性

癌毒是导致肿瘤生成的特殊毒邪,癌毒的存在是肿瘤形成的先决条件^[7]。癌毒内蕴机体,蓄积日

久导致肿瘤产生,故癌毒具有致癌性,此为癌毒区别于其他毒邪的根本特性。同样,肿瘤细胞来源外泌体携带蛋白质、脂质和核酸等形式的恶性信息,含有肿瘤特异性抗原,可以重新编程受体细胞,诱导其表观遗传发生变化,是肿瘤微环境中基质细胞的表型和功能改变的主要原因^[8-9]。可见两者均具有致癌性,在促进肿瘤发生发展方面居于主导地位。

2.2 隐匿性

肿瘤起病之初,癌毒深伏脏腑经络,潜藏骨髓血脉,隐而难察,一旦显露则已难遏制^[10]。肿瘤细胞来源外泌体分布于循环体液,亦不易察觉,两者均具有隐匿特性。虽然从外泌体中检测到的生物标记物在早期发现、诊断、预测治疗效果和判断肿瘤预后方面具有潜在的价值^[11],但是体液中存在的外泌体来源于不同的细胞类型,运用蛋白质组学分离会不可避免地受到高丰度的非外泌体蛋白影响,因此确定与特定肿瘤细胞来源外泌体最相关的分子标记仍然是一个重大的挑战^[12]。

2.3 凶顽性

癌毒致病,病势凶猛,症情乖异,正邪混处,难拘一格,并且癌毒内蕴体内,难以祛除,缠绵难愈,即使暂消,仍易复萌,再度发展。肿瘤细胞来源外泌体含有富集浓度的肿瘤分子特征,在肿瘤细胞重新编程周围环境,创造利于肿瘤生长的条件中发挥至关重要的作用。肿瘤细胞之间通过外泌体交换具有致癌活性的蛋白质,既促进抗凋亡基因的表达而增强致癌能力,又可赋予非耐药肿瘤细胞产生化疗耐药性^[13-14],使肿瘤细胞的恶性增殖和转移潜力得到不断增强。

2.4 流窜性

癌毒流窜走注,善变不居,难以局限,随血脉流窜全身,并在它处附着为患。这是肿瘤转移播散的根本原因,也是其为病顽固难治的原因之一^[7]。肿瘤细胞来源外泌体存在于循环体液中,随循环系统流至远处组织器官,同时外泌体作为肿瘤中分子信息的载体,不断穿梭于肿瘤细胞与受体细胞之间。通过外泌体介导的信息传递,肿瘤细胞可以调节与基质细胞、炎症细胞、树突状细胞、免疫细胞或血管细胞的相互作用,启动转移生态位的形成^[15]。

2.5 损正性

癌毒内生侵袭人体,耗损气血津液,伤及五脏六腑,导致机体气血津液亏虚,脏腑功能失调,表现出形体消瘦、疲劳乏力、不思饮食等虚损状态,晚期终

致五脏皆衰,气血耗竭,甚至阴竭阳亡^[7]。肿瘤细胞来源外泌体也富含免疫抑制分子,其组成部分如 miR-21^[16]、miR-155^[17]、miR-146a^[18] 和 miR-568^[19],可调节各种免疫细胞的分化和功能,并常常呈免疫抑制效应或诱导免疫细胞凋亡。另有动物实验表明,肿瘤细胞来源外泌体可以通过阻断 IL-2 介导的 NK 细胞活化及其对肿瘤细胞的细胞毒性反应而促进肿瘤的生长^[20]。

3 致病机制

癌毒病机理论认为,癌毒产生后往往与痰、瘀、湿、热等病理因素相互兼夹,胶结存在,形成痰(湿)毒、瘀毒、热毒,随体质、病邪、病位而从化,表现证类多端,终至邪毒损正,因病致虚,癌毒在至虚之处留着而滋生,癌毒流注与相关脏腑亲和而转移^[21]。肿瘤细胞来源外泌体在酸性微环境、缺氧微环境、炎性微环境、免疫微环境和转移前微环境等调控机制中发挥重要作用,在影响肿瘤侵袭、转移的致病机制上与癌毒非常相似,具有一致性。

3.1 痰(湿)毒与酸性微环境

癌毒内生,阻滞气机,津液输布失常,酿生痰湿,形成痰(湿)毒。湿邪致病具有重浊、黏滞、趋下特性,与酸性微环境中积累的大量酸性代谢产物特征相似。肿瘤细胞来源外泌体可以重新编程肿瘤细胞代谢机制,抑制线粒体氧化磷酸化,从而增加肿瘤细胞中的糖酵解和谷氨酰胺依赖性还原羧化^[22],即肿瘤细胞来源外泌体增强了肿瘤细胞代谢中的“Warburg 效应”,葡萄糖转化成乳酸,使肿瘤细胞外局部环境的 pH 值变低,形成酸性微环境。

3.2 瘀毒与缺氧微环境

癌毒留结,脏腑经络气机郁滞,血行不畅则形成瘀毒。而瘀毒血流不畅、运行受阻的表现,与肿瘤微环境中微循环障碍,不能正常运送补充氧气呈现缺氧状态促使血管大量增生相似。缺氧微环境促进肿瘤细胞释放富含血管生成蛋白的外泌体,然后由内皮细胞内化,促进新生血管的形成^[23]。也有研究表明低氧条件下肿瘤细胞分泌的 miR-210 含量明显增加,并证实 miR-210 是促进血管生成的主要参与者^[24]。

3.3 热毒与炎性微环境

肿瘤患者体内酿生痰湿,日久郁而化热,形成热毒,表现出炎热、升腾的特性,与肿瘤炎性微环境中存在的炎性细胞、炎症因子、趋化因子等特征相似。

肿瘤细胞来源外泌体含有肿瘤相关活性分子如

花生四烯酸、前列腺素、磷脂酶 A2、C 和 D 等^[25],能够提供将正常细胞转化成肿瘤细胞所必需的炎症信号,有助于肿瘤形成炎性微环境^[26]。

3.4 因毒致虚与免疫微环境

癌毒具有损正性,随着病情的进展,毒恋正虚,损伤脏腑,耗竭气血,因病成损,因毒致虚,与免疫功能低下的肿瘤免疫微环境具有类似之处。肿瘤细胞来源外泌体可被视为免疫检查点抑制剂,其富含免疫抑制分子,与肿瘤微环境和循环中的免疫效应细胞相互作用,传递抑制免疫功能效应的负信号,促进肿瘤细胞从免疫系统逃逸^[27]。如外泌体内含的 miR-214 可以被转运至 CD4⁺T 细胞内,通过靶向肿瘤抑制因子 PTEN,激活 PI3K/Akt 通路,诱导 Treg 细胞增殖,促进免疫逃逸^[28]。

3.5 癌毒流注与转移前微环境

癌毒流注是肿瘤转移的病机关键。当恶性肿瘤生长到一定阶段,癌毒随血脉流窜走注,并在它处停积,继续阻隔经络气血,酿生痰瘀,形成新的肿块^[7]。肿瘤细胞来源外泌体是转移前微环境形成的关键介质,参与原发性肿瘤转移性扩散的重要步骤。其中调节血管内皮细胞活性可能是一个关键因素,如外泌体所含的 miR-105 可以增加次级器官的血管通透性,促进肿瘤细胞的定植转移,此外,肿瘤细胞来源外泌体也可以直接针对其他非免疫基质细胞(包括间充质干细胞、成纤维细胞和上皮细胞)改变转移前微环境,从而通过重塑细胞外基质和诱导血管生成来促进肿瘤转移^[29]。

4 总结

癌毒病机与肿瘤细胞来源外泌体都是导致肿瘤发生发展的主要因素,虽然两者分别从中西医两种医学理论体系对影响肿瘤侵袭转移的机制进行阐释,但本团队研究发现两者密切相关,癌毒病机与肿瘤细胞来源外泌体的产生、特性及致病机制非常相似,具有较多契合、相通或一致之处,可谓殊途同归,不谋而合。肿瘤细胞来源外泌体可能是癌毒病机的生物学基础,对进一步揭示癌毒病机理论的科学内涵具有重要意义。

参考文献:

- [1] 程海波,沈卫星,吴勉华,等.基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究[J].南京中医药大学学报,2014,30(2):105-107.
- [2] 程海波,王俊壹,李柳.癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J].中医杂志,2019,60(2):119-122.
- [3] LOGOZZI M, CAPASSO C, DI RAIMO R, et al. Prostate cancer cells and exosomes in acidic condition show increased car-

- bonic anhydrase IX expression and activity[J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2019,34(1):272-278.
- [4] KING HW, MICHAEL MZ, GLEADLE JM. Hypoxic enhancement of exosome release by breast cancer cells[J]. *BMC Cancer*, 2012,12:421.
- [5] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机[J]. *中医杂志*, 2015, 56(20):1720-1724.
- [6] 陆文秀. 晚期胃肠道肿瘤血瘀程度与外周血肿瘤缺氧相关蛋白关系[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2013,19(23):301-306.
- [7] 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.
- [8] RUIVO CF, ADEM B, SILVA M, et al. The biology of cancer exosomes: Insights and new perspectives[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(23):6480-6488.
- [9] CAMUSSI G, DEREGIBUS MC, TETTA C. Tumor-derived microvesicles and the cancer microenvironment[J]. *Curr Mol Med*, 2013,13(1):58-67.
- [10] 程海波. 癌毒病理理论探讨[J]. *中医杂志*, 2014,55(20):1711-1715.
- [11] WANG Z, CHEN JQ, LIU JL, et al. Exosomes in tumor microenvironment: novel transporters and biomarkers [J]. *J Transl Med*, 2016,14(1):297.
- [12] WELTON JL, KHANNA S, GILES PJ, et al. Proteomics analysis of bladder cancer exosomes[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2010,9(6):1324-1338.
- [13] AL-NEDAWI K, MEEHAN B, MICALLEF J, et al. Intercellular transfer of the oncogenic receptor EGFRvIII by microvesicles derived from tumour cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2008,10(5):619-624.
- [14] CORCORAN C, RANI S, OBRIEN K, et al. Docetaxel-resistance in prostate cancer: Evaluating associated phenotypic changes and potential for resistance transfer via exosomes[J]. *PLoS ONE*, 2012,7(12):e50999.
- [15] MARTINS VR, DIAS MS, HAINAUT P. Tumor-cell-derived microvesicles as carriers of molecular information in cancer[J]. *Curr Opin Oncol*, 2013,25(1):66-75.
- [16] CARISSIMI C, CARUCCI N, COLOMBO T, et al. miR-21 is a negative modulator of T-cell activation[J]. *Biochimie*, 2014, 107:319-326.
- [17] DUNAND-SAUTHIER I, SANTIAGO-RABER ML, CAPPONI L, et al. Silencing of c-Fos expression by microRNA-155 is critical for dendritic cell maturation and function[J]. *Blood*, 2011,117(17):4490-4500.
- [18] CURTALE G, CITARELLA F, CARISSIMI C, et al. An emerging player in the adaptive immune response: microRNA-146a is a modulator of IL-2 expression and activation-induced cell death in T lymphocytes[J]. *Blood*, 2010,115(2):265-273.
- [19] LI W, KONG L B, LI J T, et al. MiR-568 inhibits the activation and function of CD4⁺ T cells and Treg cells by targeting NFAT5[J]. *Int Immunol*, 2014,26(5):269-281.
- [20] LIU C, YU S, ZINN K, et al. Murine mammary carcinoma exosomes promote tumor growth by suppression of NK cell function[J]. *J Immunol*, 2006,176(3):1375-1385.
- [21] 周仲瑛, 程海波, 周学平, 等. 中医药辨治肿瘤若干理念问题的探讨[J]. *南京中医药大学学报*, 2014,30(2):101-104.
- [22] ZHAO H, YANG L, BADDOUR J, et al. Tumor microenvironment derived exosomes pleiotropically modulate cancer cell metabolism[J]. *Elife*, 2016,5:e10250.
- [23] SKOG J, WURDINGER T, VAN RIJN S, et al. Glioblastoma microvesicles transport RNA and proteins that promote tumour growth and provide diagnostic biomarkers[J]. *Nat Cell Biol*, 2008,10(12):1470-1476.
- [24] TADOKORO H, UMEZU T, OHYASHIKI K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2013,288(48):34343-34351.
- [25] SUBRA C, GRAND D, LAULAGNIER K, et al. Exosomes account for vesicle-mediated transcellular transport of activatable phospholipases and prostaglandins[J]. *J Lipid Res*, 2010, 51(8):2105-2120.
- [26] ATRETKHANY KN, DRUTSKAYA MS, NEDOSPASOV SA, et al. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment[J]. *Pharmacol Ther*, 2016,168:98-112.
- [27] WHITESIDE T L. Exosomes in cancer: Another mechanism of tumor-induced immune suppression[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017,1036:81-89.
- [28] YIN Y, CAI X, CHEN X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: A major link between immune evasion and tumor growth[J]. *Cell Research*, 2014,24(10):1164-1180.
- [29] LOBB R J, LIMA L G, MOLLER A. Exosomes: Key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2017,67:3-10.

(编辑:叶亮)