

肿瘤炎性微环境与“癌毒”病机相关性探讨*

沈政洁¹ 程海波^{1 2 3} 沈卫星^{1 2 3} 吴勉华^{1 2#}

(1 南京中医药大学 江苏 210023; 2 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心;

3 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)

摘要: 肿瘤炎性微环境是肿瘤微环境的重要组成部分。大部分的肿瘤形成过程中经历了由可控性炎症到非可控性炎症的转化过程,最终将肿瘤周围环境塑造成适合其生长的微环境,促进肿瘤的增殖、侵袭、转移、血管生成及免疫逃逸。国医大师周仲瑛教授根据长期临床实践经验,创新性地提出“癌毒”病机理论,认为“癌毒”是肿瘤发生、发展的关键因素。癌毒与痰浊、瘀血、湿浊、热毒等病理因素胶结存在、互为因果、兼夹转化、共同为病。我们研究认为“癌毒”病机理论与肿瘤炎性微环境密切相关,癌毒的形成过程及病机特点与肿瘤炎性微环境中“炎症——肿瘤”的转化过程具有相似性;癌毒与多种病理因素兼夹为患的特点与肿瘤炎性微环境中肿瘤细胞、免疫细胞、细胞因子之间的相互关系具有一致性。在此,我们从中西医2种理论对肿瘤发生发展的不同认识出发,对两者的关系进行探讨,将有可能阐明“癌毒”病机理论的生物学基础,为临床运用“癌毒”病机理论治疗肿瘤提供科学依据。

关键词: 肿瘤; 炎性微环境; 癌毒; 病机

中图分类号: R273

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2015.01.003

Correlation between tumor inflammatory microenvironment and “cancerous toxin” pathogenesis*

SHEN Zheng-jie¹, CHENG Hai-bo^{1 2 3}, SHEN Wei-xing^{1 2 3}, WU Mian-hua^{1 2#}

(1 Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu 210023; 2 Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor; 3 Translational Medicine Center of Nanjing University of Chinese Medicine, Provincial Lab of Anticarcinoma Proved Recipe Research and Engineering Industrialization, Key Laboratory of Famous Doctor's Proved Recipe Evaluation and Transformation of State Administration of Traditional Chinese Medicine)

Abstract: The tumor inflammatory microenvironment is a key component of tumor microenvironment. The transformation of controlled inflammation into uncontrolled inflammation occurring frequently in the process of carcinogenesis, eventually results in the suitable microenvironment for promoting the proliferation, invasion, metastasis, angiogenesis and immune escape of tumor cells. Professor Zhou Zhong-ying, awarded “National Chinese Medical Science Master”, put forward the theory of cancerous toxin pathogenesis based on his long-term clinical experience, in which “cancerous toxin” is the key factor in carcinogenesis and cancer growth. TCM pathological factors referred as cancerous toxin, phlegm turbidity, blood stasis, damp turbidity and toxic heat, lead to tumors by intermingling, transformation and interaction as cause-and-effect. The formation and pathogenesis of cancerous toxin are similar to the

沈政洁 男 在读博士生

通信作者: 吴勉华 男 博士 教授 博士生导师 研究方向: 中医药抗肿瘤 E-mail: wmh7001@163.com

* 国家自然科学基金资助项目(No. 81373511) 江苏省自然科学基金资助项目(No. BK20131416)

process of inflammation transformation into tumor in tumor inflammatory microenvironment. Cancerous toxin intermingled with the other pathological factors mentioned above have close correlation with, we believe, tumor cells interacting with immune cells and cytokines in tumor inflammatory microenvironment. Under the totally different viewpoints of Chinese and western medicine, the biological bases of theory of cancerous toxin pathogenesis on tumor formation and growth will be expected to elucidate, so as to provide a scientific basis for the theory applied to tumor.

Key word: cancer; inflammatory microenvironment; cancerous toxin pathogenesis; Chinese medicine pathogenesis

恶性肿瘤已成为威胁人类生命健康的一大疾病。现代研究表明,肿瘤周围存在着其赖以生存的“土壤”——肿瘤微环境,而肿瘤炎性微环境则是其中的重要组成部分^[1]。慢性炎性微环境中存在着大量的活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)、一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、细胞因子、趋化因子和生长因子等炎性介质,它们能够改变细胞周围的正常环境,通过级联反应诱导细胞增殖,募集炎性细胞,导致氧化损伤,引起细胞基因的突变。这些突变的细胞在炎性微环境中继续失控性增殖,随修复程序的混乱,最终导致癌变。癌变的肿瘤组织形成后又引起了炎症反应的持续进行,维持肿瘤的炎性微环境。即慢性炎性微环境能够诱导正常细胞恶性转化,而转化了的恶性细胞又可以维持肿瘤炎性微环境。肿瘤炎性微环境还通过一系列途径促进肿瘤的增殖、迁移、转移和血管生成。干预肿瘤炎性微环境已成为目前肿瘤治疗的新靶标。中医理论指导下的中医药复方通过其整体干预,在抗肿瘤临床治疗中显现出其独特的优势,而越来越受到重视。国医大师周仲瑛教授提出的“癌毒”病机理论认为:癌毒属毒邪之一,是导致肿瘤发生、发展的一种特异性致病因子^[2]。癌毒与痰、瘀搏结形成肿块,在至虚之处留着滋生,形成肿瘤。肿瘤形成后引起局部气血郁滞,全身脏腑功能失调,又能够酿生癌毒。可见,癌毒既是致病因子,又是病理因素。而癌毒的流窜走注则是肿瘤转移的根本原因^[3]。

“癌毒”病机理论与肿瘤炎性微环境,两者虽然从中西医2种不同理论出发,但都是对肿瘤发生发展这一病理机制的阐述,殊途同归,两者具有一致性。通过探讨“癌毒”病机理论与肿瘤炎性微环境的相关性,为研究“癌毒”病机理论的科学内涵研究提供参考,为中西医结合治疗肿瘤提供科学依据,提高临床疗效,具有十分重要的意义。

1 肿瘤炎性微环境与肿瘤的发生发展

肿瘤炎性微环境主要由中性粒细胞、淋巴细胞、

巨噬细胞,及其分泌的细胞因子、趋化因子和生长因子构成。早在1863年,Rudolf Virchow观察到在肿瘤组织中存在大量的白细胞浸润,并据此提出炎症与肿瘤的发生、发展相关^[4-5]。

1.1 肿瘤炎性微环境与肿瘤的发生

慢性炎症的炎性微环境中,充斥大量的炎性细胞因子、趋化因子及前列腺素类物质,如ROS以及活性氮中间体(reactive nitrogen intermediates, RNI),这些物质可以引起DNA的损坏以及抑癌基因失活和癌基因的过表达,最终引起细胞的恶性转化,形成肿瘤。

在肿瘤的发生过程中,核因子(nuclear factor, NF)- κ B和信号传导蛋白和转录激活物(signal transducers and activators of transcription 3, STAT3)可能是调控肿瘤炎性微环境核心分子,并在多种肿瘤中检测到NF- κ B和STAT3的共激活^[6]。NF- κ B广泛存在于细胞中,是重要的转录调控因子,能与多种细胞基因的启动子和增强子序列位点发生特异性结合,而STAT3通过介导炎症介质的细胞外信号通路来调控,两者都与肿瘤的增殖分化、细胞凋亡、血管新生和免疫逃逸等生物学行为相关,是慢性炎症促进肿瘤发生及肿瘤炎性微环境形成过程中不可或缺的关键性分子^[7]。

在慢性炎症炎性微环境中的细胞因子,如白介素(interleukin, IL)-1、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α ,能够上调NF- κ B的活性,进而促进IL-6的分泌。IL-6被认为是衔接炎症与肿瘤最为核心的炎症因子,IL-6分泌增加后能够迅速活化STAT3信号通路,STAT3可干扰p53等抑癌基因的表达并抑制其对基因组稳定性的保护作用,从而诱导正常细胞向肿瘤细胞转化。此外,STAT3还上调细胞周期蛋白及癌蛋白的表达,并同时上调抗凋亡及细胞生存蛋白的表达,从而促进肿瘤细胞的增值,减少肿瘤细胞的凋亡。

在肿瘤形成后的肿瘤微环境中NF- κ B和

STAT3 的激活调控一系列细胞因子(如 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 等)的表达^[8-9],维持着肿瘤炎症微环境,而肿瘤炎症微环境中的细胞因子又可进一步诱导 NF- κ B 和 STAT3 持续性活化,进而形成“炎症——肿瘤”的恶性循环。

1.2 肿瘤炎症微环境与肿瘤的发展

肿瘤炎症微环境在肿瘤的迁移、侵袭和转移中发挥十分重要的作用。细胞上皮——间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)活跃在肿瘤侵袭、迁移的前缘。肿瘤炎症微环境的炎症因子能够活化调控 EMT 的关键转录因子从而启动 EMT,使上皮细胞相互紧密连接的鹅卵石形态发生改变,并伴有上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cadherin)、紧密连接蛋白-1(zona occludens-1, ZO-1)等上皮细胞的标志性分子表达减弱或丧失,而神经钙黏蛋白(neural cadherin, N-cadherin)、波形蛋白、纤维连接蛋白等表达则明显增强^[10-11],使肿瘤细胞获得了较强的迁移和侵袭能力。肿瘤炎症微环境还能够通过上调金属基质蛋白酶的表达,引起细胞外基质的降解,促进肿瘤转移。

在诱导肿瘤血管生成中肿瘤炎症微环境亦扮演着重要角色。研究揭示肿瘤炎症微环境中的炎症因子:如转化生长因子(transforming growth factor, TGF)- β 可直接诱导血管内皮细胞生长因子(vascular endothelial cell growth factor, VEGF)、上调金属基质蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-2 和 MMP-9 表达^[6],血管内皮在这些因子的作用下,促进肿瘤血管生成,进一步维持局部肿瘤的生长和转移。

另外,肿瘤炎症微环境中浸润的炎症细胞主要为巨噬细胞,其来源于骨髓 CD34⁺的祖细胞,经迁移分化而成。巨噬细胞按其活化途径及功能可分为:经典活化途径的巨噬细胞(M1 型)和替代活化途径的巨噬细胞(M2 型)两类。在肿瘤炎症微环境中相关细胞因子的作用下,肿瘤间质中的巨噬细胞倾向于分化为具有 M2 型特征的肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs),TAMs 能够促进肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移,诱导肿瘤细胞产生免疫耐受。炎症微环境中 STAT3 能够增强巨噬细胞的 M2 型极化效应,促进 TAMs 的形成。TAMs 在 STAT3 活化时可直接通过释放 IL-10,或通过 IL-23 上调调节性 T 细胞(regulatory T cell, Treg)活性,从而抑制抗肿瘤免疫应答^[9],介导肿瘤细胞的免疫逃逸。

2 “癌毒”病机理论与肿瘤的发生发展

癌毒的提出源于中医对毒邪的认识,唐代医家王冰在《素问·五常政大论篇》曰“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也。”认为邪气亢盛即为毒,而明代尤在泾《金匱要略心典》说“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”说明邪气长期蓄积于体内同样可以成为毒邪。周仲瑛教授认为肿瘤以癌邪为患,必夹毒伤人,正气亏虚,癌毒产生是关键,从而提出“癌毒”学说^[12-13]。周教授认为癌毒是在脏腑功能失调,气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱导而生成,是导致癌病的一类特异性致病因子,具有隐匿、凶顽、多变、损正、难消的特点^[3]。

肿瘤的发生发展,是从无形到有形的过程,其病理过程复杂。“癌毒”学说认为人体正气亏虚,酿生癌毒,癌毒内阻,致机体脏腑气血阴阳失调是肿瘤的发病基础。周教授认为癌毒既可直接外客,亦可因饮食劳倦、情志不遂、脏腑亏虚等因素而诱发内生。癌毒留结后,阻碍气机运行,津液不能正常输布则化为痰,血液不能正常运行停留为瘀,癌毒与痰、瘀互结,在至虚之处形成肿块,留着滋生。肿块一旦产生则狂夺精微以自养,逐渐形成有形之肿块,致使瘤体迅速生长,不断长大,从而影响气血津液的代谢与运行,酿生痰、瘀等病理产物。痰、瘀等病理产物蓄积日久,为癌毒的形成和发展又提供了良好的环境,进而化生癌毒,促进肿瘤发生发展。造成癌毒与痰、瘀、湿、热等病理因素胶结存在、互为因果、兼夹转化、共同为病。日久耗伤正气,无力制约癌毒的扩散、走注。

周教授认为正气亏虚贯穿于肿瘤发生发展的全过程,且为肿瘤增殖和转移的基础,而癌毒的走窜流注是肿瘤转移的根本原因。当肿瘤生长到一定阶段,癌毒随血脉流窜走注,并在他处停积,继而阻碍气机,酿生痰瘀,癌毒与痰、瘀搏结形成新的肿块^[3]。

3 肿瘤炎症微环境与“癌毒”病机理论的相关性

肿瘤炎症微环境中存在的大量的炎症细胞、炎症因子、趋化因子等,它们对肿瘤的发生发展具有重要的作用。这些物质与“癌毒”病机中的痰浊、瘀血、湿浊、热毒相似。肿瘤炎症微环境与“癌毒”病机中的这些病理物质都同样地影响了机体的正常生理功能,这些病理产物都可进一步诱导肿瘤的发生,而肿瘤形成后又可产生这些病理产物。故可以推测炎症细胞、炎症因子、趋化因子与痰浊、瘀血、湿浊、热毒属于中西医理论对肿瘤发生发展过程中病理产

物不同角度的理解。肿瘤炎性微环境中促进肿瘤转移的 EMT 等途径、诱导血管生成的细胞因子,与“癌毒”病机理论中的癌毒走窜流注、痰瘀湿热病理因素亦是同一病理机制中西医 2 种理论不同认识的另一解释。

“癌毒”病机理论认为癌毒为病多起于气机郁滞,以致津凝为痰、血结为瘀,诱生癌毒。癌毒与痰瘀互相搏结形成肿瘤。同时癌毒内生,阻滞气机,酿生痰、瘀,进一步促进肿瘤生长。肿瘤形成后又产生痰、瘀等病理因素,形成癌毒与痰浊、瘀血、湿浊、热毒等病理因素胶结存在、互为因果、兼夹转化、共同为病^[14]。这与炎性微环境能够诱导肿瘤形成,肿瘤形成后又可以维持肿瘤炎性微环境,从而形成“炎症——肿瘤”的恶性循环,不谋而合,“癌毒”病机理论与肿瘤炎性微环境中同样存在着相互影响转化,促进肿瘤发生发展的恶性循环,有着许多相似之处。

恶性肿瘤的发生、发展还与机体的免疫功能状态密切相关。免疫功能抑制是恶性肿瘤转移、复发和预后差的重要原因之一。肿瘤炎性微环境能够诱导免疫逃逸,促进肿瘤的侵袭和转移。“癌毒”病机理论则认为正气亏虚是酿生癌毒及肿瘤增值、转移的基础。因此炎性微环境中的免疫抑制与“癌毒”病机中的正气亏虚有明显的相似性。且在临床上肿瘤患者广泛存在着正气亏虚,机体免疫功能低下,对肿瘤细胞监视不力,不能及时将其消灭,最终导致肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移。通过抗癌解毒,扶正祛邪能够提高肿瘤患者的免疫力、促进肿瘤细胞凋亡,抗血管生成和转移发挥抗癌作用^[15-18]。

4 总结

肿瘤是威胁人类健康的重大疾病,肿瘤的治疗越来越强调综合整体治疗,中医药的辨证论治及整体观念,越来越贴合肿瘤的治疗,在肿瘤防治中正不断受到重视。但中医药抗肿瘤的机理目前仍未取得明显进展,影响了中医药提高治疗肿瘤疗效和推广的步伐。从肿瘤炎性微环境的角度来观察和分析“癌毒”病机理论将有可能揭示“癌毒”病机的生物学基础,诠释“癌毒”病机理论的科学内涵,为临床准确运用“癌毒”病机理论防治肿瘤提供客观依据,推进中医药现代化。

参考文献:

- [1] KENNY PA, L. G., BISSELL MJ. Targeting the tumor micro-environment [J]. Front Biosci 2007, 12: 3468-3474.
- [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.

- [3] 程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1714.
- [4] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.
- [5] JOYCE JA, POLLARD JW. Microenvironmental regulation of metastasis [J]. Nat Rev Cancer, 2009, 9(4): 239-252.
- [6] 郭靛, 钱露, 郭宁. 炎症——肿瘤恶性演进的推手[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志 2013, 20(3): 259-265.
- [7] 韩竞春, 黄磊, 张开立, 等. NF- κ B 和 Stat3 信号途径在胃癌组织和细胞系中的活化[J]. 临床军医杂志 2008, 36(2): 166-168.
- [8] 王一, 黎燕, 沈倍奋, 等. 炎症: 肿瘤的推进器[J]. 国际药学研究杂志 2014, 41(1): 63-67.
- [9] 侯嘉杰, 孙倍成. STAT3: 慢性炎症介导肿瘤发生和进展的关键节点[J]. 生物化学与生物物理进展 2014, 41(1): 69-78.
- [10] THUAULT S, TAN EJ, PEINADOH, et al. HMGA2 and Smads co-regulate SNAIL1 expression during induction of epithelial-mesenchymal transition [J]. Journal of Biological Chemistry 2008, 283(48): 33437-33446.
- [11] 倪建波, 郭传勇, 王兴鹏. 非可控性炎症和肿瘤细胞上皮间质转化关系的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 18(17): 1417-1420.
- [12] 赵智强, 李嘉. 略论周仲瑛教授的“癌毒”学说及其临床运用[J]. 新中医, 1998, 30(10): 6-8.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 陈海彬, 周红光, 程海波, 等. 消癌解毒方对中晚期恶性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 南京医科大学学报: 自然科学版 2009, 29(9): 1257-1259.
- [16] 李栋, 程海波, 王明艳, 等. 消癌解毒方加入 LPS 及 CD284 对人肝癌细胞 SMMC-7721 的 TLRs/NF- κ B 信号转导通路影响[J]. 中华中医药杂志 2012, 27(11): 2818-2822.
- [17] 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.
- [18] 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.

(收稿日期: 2014-10-25)