

从肿瘤微环境角度探讨肺癌发病与痰毒的关系

李云芳

黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2023年11月25日; 录用日期: 2023年12月19日; 发布日期: 2023年12月27日

摘要

肺癌作为最常见的恶性肿瘤之一, 其不断升高的发病率和死亡率严重威胁着人类的身体健康。肿瘤微环境打开了探索肺癌发生发展的新思路, 微环境的许多特点与癌症的病因痰毒存在相似性, 通过比较两者之间联结的节点, 结合痰毒的特点, 总结出解毒化痰, 扶正补虚的治疗原则。

关键词

肿瘤微环境, 肺癌, 发生, 痰毒

To Explore the Relationship between the Pathogenesis of Lung Cancer and Sputum Toxicity from the Perspective of Tumor Microenvironment

Yunfang Li

The First School of Clinical Medicine, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Nov. 25th, 2023; accepted: Dec. 19th, 2023; published: Dec. 27th, 2023

Abstract

As one of the most common malignant tumors, lung cancer is a serious threat to human health due to its increasing morbidity and mortality. The tumor microenvironment opens up a new way of thinking about the occurrence and development of lung cancer. Many characteristics of the microenvironment are similar to the sputum toxin of the cause of cancer; the therapeutic principles of detoxification, phlegm elimination, strengthening the body and reinforcing deficiency were summarized.

Keywords

Tumor Microenvironment, Lung Carcinoma, Incidence, Phlegm-Toxin

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌(Lung Cancer)作为最常见的恶性肿瘤之一,其全球年龄标准化发病率和死亡率分别为 22.4/10 万和 18.0/10 万,在癌症发病率中排名第二,死亡率中排名第一,严重威胁了人类的健康[1]。肺癌的发生发展有赖于癌细胞与肿瘤微环境(Tumor Microenvironment, TME)之间的双相作用,故笔者以中医学理论联合西医医理阐释其联系,寻找肺癌的发病机理,探求肺癌治疗方法的推陈出新。

2. 肿瘤微环境的组成及特点

肿瘤微环境由细胞、细胞外基质、微血管和可溶性产物(趋化因子、细胞因子、生长因子和细胞外囊泡)等组成[2]。细胞主要由肿瘤基质细胞(癌症相关成纤维细胞、间充质基质细胞、内皮细胞、周细胞)和免疫细胞(T 细胞、B 细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、髓源性抑制细胞组成[3]。TME 是一个十分复杂的机制网络,其中的肿瘤细胞可以通过自分泌和旁分泌,改变维持自身生存和发展的条件,促进肿瘤的发生和发展。TME 的特征主要有三大类:缺氧、慢性炎症及免疫抑制。缺氧控制癌细胞的恶性和转移性表型,低氧应激干扰免疫可塑性,从而促进肿瘤的异质性和进展[4]。而炎症环境富含由免疫浸润细胞产生的各种因子,这些因子诱导宿主细胞分化并产生一种更有利于肿瘤细胞存活和转移的基质,从而促进癌症的发生与转移[5]。肿瘤坏死因子- α 是肿瘤发生早期在 TME 中分泌的一种细胞因子,在 B16 黑色素瘤小鼠模型中发现癌细胞分泌的低水平的肿瘤坏死因子- α 会进一步募集浸润性髓样细胞,促进肿瘤新生的血管形成和进展[6]。免疫抑制和逃避为恶性肿瘤的生长提供了难以攻克的庇护所,TME 中外泌体在肿瘤微环境中诱导的免疫抑制,调节着肿瘤的生长、侵袭、转移和免疫治疗耐药性[7]。TME 广泛涉及了肿瘤的发生和发展,它含有的肿瘤细胞,通过循环和淋巴系统与周围细胞相互作用,影响癌症的进展。此外,肿瘤微环境中的非恶性细胞通过刺激和促进不受控制的细胞增殖,在肿瘤发生的各个阶段都发挥着关键作用[8]。靶向于 TME 元件或其信号通路进行治疗干预相较于直接靶向于癌细胞更具显著优势,成为了现在研究肿瘤治疗方法的热点与新方向。在一项以小鼠 4T1 转移性乳腺癌为模型的实验中发现,通过成纤维细胞活化蛋白靶向免疫毒素 α FAP-PE38 消耗阳性基质细胞改变了各种生长因子,细胞因子,趋化因子和基质金属蛋白酶的水平,减少了肿瘤微环境中肿瘤浸润性免疫细胞的募集并抑制了肿瘤生长,同时也避免了靶向其他组织中的正常健康细胞引起的潜在不良反应[9]。

3. 痰毒: 肺癌发生的病因之一

《圣济总录》中已有对痰毒致肺病的记载,“论曰肺脏痰毒壅滞之病,其证目眩头旋,胸膈痞满,常多痰唾,不思饮食,鼻闻腥臭,盖肺主气,居于膈上,为四脏之盖,邪热壅滞,熏散胸膈,与津液相搏,故郁结成痰也。”脾为生痰之源,肺为贮痰之器,痰饮之为病,肺首当其冲,痰饮停留在肺,则出现喘咳、胸闷、咯痰等症状。痰饮的致病特点是易于流窜,如果肿瘤随津液的运行流窜至身体的其他部

位,就出现了癌症的转移。而癌毒更像是对肺癌恶性病性的阐释,是对传统病因的一种补充,传统的外感六淫、内伤七情、痰饮瘀血等继发病因、虫兽之毒及疫毒等病因都不能体现癌毒的特点。癌毒属于一种伏邪,由内邪和外邪相合而成,有一定潜伏期,不会立即发病。伏邪癌毒理论认为内外伏邪酝久成为毒邪:癌毒初成,蛰伏潜藏,传舍损正;遗毒留伏,则易于复发,伏邪癌毒理论阐释了恶性肿瘤易转移与复发的特性[10]。癌毒与痰饮相合,其侵袭性和流窜性较单因致病增强,两者共同构成了肺癌的重要病因,推动着癌症的整个发生发展过程。

4. 肿瘤微环境与痰毒的相似性

肿瘤微环境的一大特征是缺氧,这是由于氧消耗增加和氧供应不足之间的不平衡引起的,氧气对于能量代谢来驱动的生物细胞能量学是必不可少的,肿瘤的快速增殖超出了肿瘤细胞周围的脉管系统,导致正常氧含量下降2~9%,缺氧水平低于2% [11]。缺氧的特性类似于恶性肿瘤患者气虚气滞无法行水,水液代谢障碍,停聚成痰的过程,而痰饮的形成又作用于机体的水液代谢和气机的升降出入,导致气滞水停,致病因素与病理产物相互作用,在癌症的发生发展中持续作用。TME的另一大特征慢性炎症则诱导着癌症的发生、转移与控制药物抵抗,其性质与痰毒相类,痰毒致病广泛,变化多端,又具备了“毒”的侵袭性,不易控制,贯穿着肺癌发病过程的始终。痰毒结聚,影响气血的运行,耗损正气,打破了人体“阴平阳秘”的平衡,致使机体气血阴阳失调,脏腑功能紊乱,邪盛正虚,人随即发病。正气即人体的免疫力,阴阳失和,正气内虚,免疫力也随之下降。正气亏虚是肺癌发病的根本内因,正虚则难以抵抗邪气及驱邪外出,与TME的免疫抑制与免疫逃避特点相契。正虚毒结的特点使肺癌成为难以控制及治愈的顽固疾病。

5. 痰毒的治疗原则:解毒化痰,扶正补虚

放化疗对肺癌的治疗有一定效果,但其作用有限,且易耗伤人体的正气,使肿瘤患者虚上加虚,而中医药对患者全身及局部症状的改善具有不可替代的疗效。现代大量药理和临床研究发现,化痰活血,调理升降,解毒化痰的方药,具有适应原样作用,能双向调节血液凝固性、流变性和纤溶性,改善胃肠循环,扩张血管,加速血流,纠正微循环障碍,改善组织的营养,从而调节TME的缺氧和免疫抑制。临床上大量化痰解毒扶正方剂的应用,也体现了中医药对调节TME及痰毒的作用。李艺教授[12]认为“毒”“虚”贯穿肺癌病机始终,五脏本虚为本,“毒”为标实,提出以毒攻毒法、祛湿解毒法、化痰散结消癌法、活血祛瘀解毒法、益气滋阴解毒法、培土生金消癌法来治疗肺癌。王成祥[13]创立的肺癌方,以扶正化痰解读为要,将补气药、二陈消瘰丸与“肺癌五味”合用,治疗肺癌疗效显著。庞德湘[14]以化痰解毒为治疗原则,以泽漆汤为底方创制的肺金生方,可明显控制肺癌的常见症状。刘远财等[15]认为以清热化痰解毒为主要功效的清肺合剂可以调节肺癌的肿瘤微环境,同时化痰解毒消除患者体内的痰毒积聚,使水液代谢及脏腑功能恢复正常。周仲英教授[16]认为癌毒是肿瘤之根,提倡从癌毒论治肺癌,初期应解毒抗癌,中期益气扶正,防复燃之毒。从以上治疗经验来看,治疗肺癌从化痰解毒,扶正补虚着手,收效甚佳,也反映出了肺癌正气亏虚,痰毒互结的病机。

6. 小结与展望

肿瘤微环境作为西医学探究肿瘤提出的新思路,为阐述癌症的发病机理开辟了新的参考途径。我们结合中医传统的病因病机学观念,发现了TME与痰毒之间多方面的相关性,但人体复杂的生理病理系统存在许多我们尚未了解的奥秘,肿瘤微环境与痰毒的比较只是一种单向类比,还需要不断发展进步的现代医学来补阙拾遗。

参考文献

- [1] Huang, J., Deng, Y., Tin, M.S., *et al.* (2022) Distribution, Risk Factors, and Temporal Trends for Lung Cancer Incidence and Mortality: A Global Analysis. *Chest*, **161**, 1101-1111. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.655>
- [2] Xiao, Y. and Yu, D. (2021) Tumor Microenvironment as a Therapeutic Target in Cancer. *Pharmacology & Therapeutics*, **221**, Article ID: 107753. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107753>
- [3] Cui, Y. and Guo, G. (2016) Immunomodulatory Function of the Tumor Suppressor p53 in Host Immune Response and the Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **17**, 1942. <https://doi.org/10.3390/ijms17111942>
- [4] Francis, A., Venkatesh, G.H., Zaarour, R.F., *et al.* (2018) Tumor Hypoxia: A Key Determinant of Microenvironment Hostility and a Major Checkpoint during the Antitumor Response. *Critical Reviews in Immunology*, **38**, 505-524. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2019030168>
- [5] Marozzi, M., Parnigoni, A., Negri, A., *et al.* (2021) Inflammation, Extracellular Matrix Remodeling, and Proteostasis in Tumor Microenvironment. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, 8102. <https://doi.org/10.3390/ijms22158102>
- [6] Li, B., Vincent, A., Cates, J., *et al.* (2009) Low Levels of Tumor Necrosis Factor Alpha Increase Tumor Growth by Inducing an Endothelial Phenotype of Monocytes Recruited to the Tumor Site. *Cancer Research*, **69**, 338-348. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-1565>
- [7] Xie, Q.H., Zheng, J.Q., Ding, J.Y., *et al.* (2022) Exosome-Mediated Immunosuppression in Tumor Microenvironments. *Cells*, **11**, 1946. <https://doi.org/10.3390/cells11121946>
- [8] Arneith, B. (2019) Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas)*, **56**, 15. <https://doi.org/10.3390/medicina56010015>
- [9] Fang, J., Xiao, L., Joo, K.I., *et al.* (2016) A Potent Immunotoxin Targeting Fibroblast Activation Protein for Treatment of Breast Cancer in Mice. *International Journal of Cancer*, **138**, 1013-1023. <https://doi.org/10.1002/ijc.29831>
- [10] 曲玉婷, 康宁, 宋凤丽, 等. 基于伏邪癌毒理论探讨恶性肿瘤的病机、转归和治则[J]. 现代中医临床, 2023, 30(6): 76-79.
- [11] Jing, X., Yang, F., Shao, C., *et al.* (2019) Role of Hypoxia in Cancer Therapy by Regulating the Tumor Microenvironment. *Molecular Cancer*, **18**, 157. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-1089-9>
- [12] 罗文婧, 郭靖毓, 赵腾飞, 等. 李艺从“毒、虚”辨治肺癌经验[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(9): 1718-1722.
- [13] 薛贝, 李富增, 吕思缘, 等. 王成祥教授采用扶正化痰解毒法治疗肺癌经验撷粹[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(2): 268-271+298.
- [14] 陈滨海, 郑健, 庞德湘. 肺金生方治疗肺癌经验传承体悟[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 150-152.
- [15] 刘远财, 周夏成, 杨佳颖, 等. 基于痰毒理论浅析清肺合剂调节肿瘤微环境治疗肺癌的作用[J]. 基层中医药, 2023, 2(10): 74-78.
- [16] 王世凤, 刘荣奎. 运用中医疗法从毒邪论治肺癌[J]. 中医临床研究, 2023, 15(23): 103-107.