

· 院士论坛 ·

# 癌症防控需“消灭 + 改造”的持久战 ——中西医结合值得期待

汤钊猷

现代医学的“抗癌战”已有近两百年历史,成绩显著,但未全胜。考其原因,与抗癌的战略不无联系。1863 年 Virchow 提出癌的细胞起源以来,一切努力都指向癌细胞,把癌症看作局部病变,忽视了整体;把癌症看作外敌入侵,采取“消灭”方针,忽视了“改造”。笔者近年从洋为中用、古为今用和近为今用的角度,写了《消灭与改造并举——院士抗癌新视点》、《中国式抗癌——孙子兵法中的智慧》和《控癌战而非抗癌战——“论持久战”与癌症防控方略》三本书,作为对癌症防控的管见,以供讨论。

## 1 为什么提倡“消灭与改造并举”

笔者根据临床体会、实验研究和文献进展,认为“癌症是内外环境失衡导致的机体内乱,以部分细胞遗传特性明显改变为特征,是多基因参与、多阶段形成的全身性、慢性和动态变化的疾病”<sup>[1]</sup>。

癌症是机体“内乱”。所以用“控癌”代替“抗癌”,是因为癌症不同于传染病,后者是病原体入侵,只能消灭;前者是“内乱”,因为癌细胞是由正常细胞变来的,既有对抗性矛盾,也有非对抗性矛盾,需要消灭与改造并用。国外也有学者认为“抗癌战”需要重新命名<sup>[2]</sup>。

消灭有效,但未全胜。无论哪一种消灭肿瘤疗法(手术切除、局部治疗、放疗、化疗和分子靶向治疗等),都难以百分之百消灭肿瘤,因为还有循环中的癌细胞(CTC)。根治性治疗后,继续用消灭肿瘤疗法去预防转移复发,成效多不理想。这好比用手榴弹去追杀瓷器店里的极少数老鼠,损失大而效益差;为此要补充“消灭”以外的办法。国外承认 40 年的抗癌战并未成功<sup>[3]</sup>。根治性治疗后复发转移问题仍为瓶颈。但以消灭肿瘤为基础的“抗癌战”功不可没,仍为主流,尤其是早期癌症。

恩威并施,古已有之。无论治国(德主刑辅)、对待残敌(镇压与给出路)、刑罚(死刑与徒刑)等都有两

手。控癌同理,也需两手(消灭与改造)。2009 年 Gatenby RA<sup>[4]</sup>在《自然》发表关于改变抗癌战略的文章说“与其消灭肿瘤,不如控制肿瘤,消灭肿瘤促进其抵抗和复发”。然而只控制而不消灭,也不全面,为此笔者主张“消灭与改造并举”。2017 年笔者访问了一位 102 岁的寿星,他竟是 42 年前笔者手术的大肝癌患者,而且术后 4 年因肝癌转移至肺又作了肺叶切除,这样的患者之所以能长期生存,可能是“消灭与改造并举”的结果。因为患者在其后的十几年间,用过 4 种免疫治疗(自体瘤苗、异体瘤苗、卡介苗、免疫核糖核酸),攻补兼施的中药,极小剂量化疗(每周 1 次 5-氟尿嘧啶 500 mg),还有就是“心胸开朗、没有负担”。

消灭战略,有反作用。笔者单位近年实验研究证实,手术切除、放疗、化疗、肝动脉结扎、射频消融、分子靶向治疗(索拉菲尼)等消灭肿瘤疗法,均可促进残癌的转移。这些结果,都已在 SCI 杂志发表。其机制主要是缺氧、炎症和免疫抑制等,导致上皮间质转化(EMT),并伴有一系列分子改变。上述 Hanahan D<sup>[3]</sup>在《柳叶刀》发表“抗癌战的反思”文章,也认为“40 年的抗癌战并未取得成功,靶向治疗也非根治和持久,因癌被攻击而产生对抗”。

## 2 “改造”有什么途径

改造残癌。在残癌较多的情况下,继续追杀是一个选项。但正如对待犯罪分子一样,除镇压外,还需有改造的政策、给出路的政策。例如基本消灭肿瘤后,合并应用分化诱导治疗(如三氧化二砷、全反式维甲酸、中药小复方松友饮等),以“策反”癌细胞,使之改邪归正。但分化诱导治疗本身并无直接杀癌作用,单独用此应对大的肿瘤难以奏效。分化诱导剂已有不少发展,例如 IDH1 和 IDH2 变异体抑制剂等。

改造微环境。改造微环境重点有二,一是改造炎症微环境,二是改善缺氧微环境,就如同改善社会治安和改善物资供应也有助减少犯罪一样。由于炎症对肿瘤的侵袭转移起决定性作用,例如阿司匹林、唑来磷酸等抗炎剂可通过改善炎症微环境而抑制转移。丹

参酮 II A 则可通过血管正常化改善缺氧而抑制转移,延长荷瘤动物生存期<sup>[5]</sup>。这如同道路到处有违章设摊,管理混乱,必导致运输不畅,供给不足。癌细胞在缺氧环境下,必导致争抢而促进转移。最新的研究表明,微环境缺氧促癌转移<sup>[6]</sup>。

改造机体。百余年的抗癌战是建立在病理学的基础上,一旦显微镜证实为癌细胞,便千方百计去消灭它,将抗癌战视为局部战争。久而久之,变成“治癌”而不是“治疗癌症患者”。近年越来越多资料提示癌症是全身性病变。改造机体,关注全身性干预,离不开神经系统、免疫治疗、内分泌干预和代谢干预。研究已注意到:癌的侵袭转移由神经递质主导,与神经纤维密度有关,去神经可抑制癌生长和转移;心理社会因素(如应激)可调控癌细胞的基因演变<sup>[7]</sup>,交感神经系统促癌转移,应激可使乳癌转移潜能增加, $\beta$ -阻断剂可减慢多种实体瘤的进展;多巴胺激动剂也有术后肿瘤控制等,都是值得关注的神经系统干预线索。绕开肿瘤抗原的难题,针对 CTLA4 和 PD-1 检查点以提高免疫细胞的抗癌能力的发现,使癌症免疫治疗得以复苏;笔者发现干扰素 $\alpha$ 作为癌症术后辅助治疗已得到认可<sup>[8]</sup>。雌激素、雄激素、甲状腺激素均与癌症有关,为此内分泌干预也值得研究。但这类属于“改造”性质的疗法,需要较长时间才能见效,如雌激素受体阳性(ER+)乳癌用三苯氧胺治疗,连续用药 10 年比用 5 年者病死率减半。癌症是代谢蜕变,ATP 消耗、脂肪代谢、糖代谢、抑癌基因 PTEN 突变均与癌症密切关联,精氨酸可增强 T 细胞抗癌能力,以上均提示代谢干预的潜力。

综合改造。在改造方面,人们往往忽视生活方式。业已证明,适度运动,包括游泳与步行,可降低癌症死亡风险。

### 3 为什么说“控癌战”是持久战

癌症是慢性病。伤风感冒,起病几天,好起来一般需几天。癌症起病几年、十几年乃至几十年,好起来也需数年。即使小肝癌根治性切除后,也不能高枕无忧,因为 5 年内还有五成左右出现癌复发转移。

癌症是全身性疾病。Hanahan D 等<sup>[9]</sup>认为癌症有 10 个标志,其中 4 个提示癌症是全身性病变,即:重组能量代谢、逃避免疫杀伤、促癌进展炎症和基因突变不稳定。Marte B<sup>[10]</sup>认为,癌症不是一种疾病,而是多种疾病<sup>[9]</sup>。要改善全身状态,要对付多种疾病,显然也非一朝一夕的问题。

临床癌症处于敌强我弱态势下。临床所遇到的患者,实际上是经过多年,机体与癌的力量对比,由“我强敌弱”转为“敌强我弱”的过程。一位面黄肌瘦的弱

者,要变得身强力壮,也需时日。毛泽东认为抗日战争是持久战,其中原因之一也是“敌强我弱”。

### 4 持久战的重点是什么

持久战不是要患者整天绑紧神经,而是要在战略上藐视,在战术上重视。

要重视游击战的战略地位。通常患者出院后多重视还需要用什么药。而对生活方式等则认为是无关重要的。实践证明,像走路、买菜、适度游泳等,都有助提高患者的免疫功能。持之以恒当有远效。毛泽东认为在持久战中,游击战具有战略地位,是“非同小可的事业”。

战术上要有进有退。当前对待癌症的趋势常常是“敌进我进”、“只进不退”。然而临床癌症往往是敌强我弱的态势,应当如同毛泽东游击战的十六字诀:“敌进我退,敌疲我打,敌驻我扰,敌退我追”,也就是有进有退,择机消灭敌人,而能有效保存自己。

要重视根据地建设。上面说的改造机体是通过神经、免疫、内分泌和代谢进行外来的干预。过去看病,常忽略调动患者的主观能动性。事实上,人体有巨大的修复能力。笔者以为,改造机体是控癌战的治本之道,既要应用外来的干预,更要重视调动患者积极性双管齐下,这就是中医学理念中强调的“扶正却邪”。笔者观察到一些患者,虽手术切除肝癌,但病理发现癌已侵犯血管,属转移复发高危人群,但术后坚持游泳者,不少患者多年后未见转移复发,从而在《消灭与改造并举》书中提出“游泳和买菜能否作为处方”。笔者单位的实验研究发现,荷肝癌鼠给予适度游泳者,其生存期比对照组长,而过度游泳者则生存期比对照组短。究其原因,发现适度游泳者多巴胺明显增高,提示神经系统起重要作用<sup>[11]</sup>。为此,调动患者的积极能动性,可能产生内源性控癌因子(如多巴胺),起到与外源治疗相辅相成的效果。

### 5 在控癌的持久战中,中西医结合值得期待

笔者没有系统学过中医,但笔者夫人是“西医脱产学习中医”者,加上笔者有限的临床和实验研究,以为在控癌持久战中,中西医结合值得期待。中医中药属于综合改造方面。其中整体观、辨证施治、扶正祛邪、恢复失衡(阴平阳秘)和疏导等理念,恰可与西医的理念(局部治疗、一病一方、斩尽杀绝、堵杀为主等)互补。在“消灭”肿瘤方面,西医远胜于中医;而在“改造”方面,中医有其优势。如笔者单位的实验研究,发现一个含 5 味中药的“松友饮”,具有下调肝癌干细胞标志(降低癌的恶性程度)<sup>[12]</sup>,改善炎症微环境<sup>[13]</sup>,改善缺氧<sup>[5]</sup>和改善免疫<sup>[14]</sup>等作用,从而减少荷瘤动物的

癌转移和延长生存期。为此,中西医结合在整体与局部互补、宏观与微观互补、扶正与攻癌互补等方面,都很值得深入。笔者以为,从中药中寻找抗癌新药固然重要,但中医学抗癌的理念,反映了中国古代的哲学思维,值得去发掘和提高。

### 参 考 文 献

- [1] 汤钊猷著. 控癌战而非抗癌战——“论持久战”与癌症防控方略[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2018: 10.
- [2] Haines I. The war on cancer: time for a new terminology[J]. Lancet, 2014, 383(9932): 1883.
- [3] Hanahan D. Rethinking the war on cancer [J]. Lancet, 2014, 383 (9916): 558 - 563.
- [4] Gatenby RA. A change of strategy in the war on cancer[J]. Nature, 2009, 459(7246): 508 - 509.
- [5] Wang WQ, Liu L, Sun HC, et al. Tanshinone IIA inhibits metastasis after palliative resection of hepatocellular carcinoma and prolongs survival in part via vascular normalization [J]. J Hematol Oncol, 2012, 5: 69 - 80.
- [6] Rankin EB, Giaccia AJ. Hypoxic control of metastasis [J]. Science, 2016, 352 (6282): 175 - 180.
- [7] Cole SW. Nervous system regulation of the cancer genome [J]. Brain Behav Immun, 2013, 30 (Suppl): S10 - S18.
- [8] Wang L, Tang ZY, Qin LX, et al. High-dose and long-term therapy with interferon-alfa inhibits tumor growth and recurrence in nude mice bearing human hepatocellular carcinoma xenografts with

- high metastatic potential [J]. Hepatology, 2000, 32(1): 43 - 48
- [9] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646 - 674.
- [10] Marte B. Tumour heterogeneity [J]. Nature, 2013, 501(7467): 327.
- [11] Zhang QB, Zhang BH, Zhang KZ, et al. Moderate swimming suppressed the growth and metastasis of the transplanted liver cancer in nude mice model: with reference to nervous system [J]. Oncogene, 2016, 35(31): 4122 - 4131.
- [12] Jia QA, Ren ZG, Bu Y, et al. Herbal compound “Songyou Yin” renders hepatocellular carcinoma sensitive to oxaliplatin through inhibition of stemness [J]. Evid-Based Complem Altern Med, 2012: 908601.
- [13] Bu Y, Jia QA, Ren ZG, et al. The herbal compound Songyou Yin (SYY) inhibits hepatocellular carcinoma growth and improves survival in models of chronic fibrosis via paracrine inhibition of activated hepatic stellate cells [J]. Oncotarget, 2015, 6(37): 40068 - 40080.
- [14] Zhang QB, Meng XT, Jia QA, et al. Herbal compound Songyou Yin and moderate swimming suppress growth and metastasis of liver cancer by enhancing immune function [J]. Integr Cancer Ther, 2016, 15(3): 368 - 375.

(收稿: 2017 - 10 - 31 在线: 2017 - 12 - 30)

责任编辑: 赵芳芳

## 中国中西医结合杂志社获第四届中国出版政府奖先进出版单位奖

我国新闻出版领域的最高奖——第四届中国出版政府奖2018年1月17日正式公布! 中国中西医结合杂志社获先进出版单位奖!

中西医结合医学,是我国经历了半个多世纪的自主创新研究,在世界上首创的一门新兴交叉学科,是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。中西医结合医学已赢得国内及国际公认,促进越来越多的国家重视开展传统医药与现代医药结合研究,涌现出如日本的结合医学、韩国结合医学、美国结合医学研究等不同特点的结合医学,表明全球性结合医学研究正在兴起。这些不同特点的结合医学均源于中国的中西医结合医学研究,体现了我国中西医结合医学在世界范围的示范和带动作用。

中国中西医结合杂志社创办于1981年,现出版《中国中西医结合杂志》和*Chinese Journal of Integrative Medicine* 两本期刊。在三十多年里,中国中西医结合杂志社在主编陈可冀院士的带领下以及编辑部努力下,不断发展壮大并获得无数荣誉。同时为中西医结合以及中医的发展做出了重要贡献。

杂志社的发展也离不开广大作者、读者以及专家的关心与厚爱,离不开主办单位和主管单位的大力支持。杂志社愿与诸位同道继续前行,齐心合力共同发展中西医结合与中医事业!