

· 学术探讨 ·

癌毒病机理论与炎症转变

程海波 沈卫星

摘要 癌毒病机理论是在国医大师周仲瑛教授提出的“癌毒”学说基础上构建的中医肿瘤病机创新理论体系,炎症转变机制是近年来国内外肿瘤基础领域的研究热点之一,本文重点探讨癌毒病机理论与炎症转变的关系,为运用癌毒病机理论干预炎症转变提供依据,以期指导肿瘤的中医药预防及治疗。

关键词 肿瘤;癌毒;病机;炎症转变

Relevance of Cancer Toxin Pathogenesis Theory with Transformation of Inflammation to Carcinoma CHENG Hai-bo and SHEN Wei-xing *First Clinical College of Nanjing University of Chinese Medicine; Translational Medicine Research Center for Nanjing University of Chinese Medicine; Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor; Engineering Laboratory of Jiangsu Province for Antitumor Empirical Formula Research and Industrialization; Key Research Faculty of Great Physicians' Empirical Formula Evaluation and Translation, State Administration of Chinese Medicine, Nanjing (210023), China*

ABSTRACT The "Cancer Toxin" pathogenesis theory is an innovate theoretical system for cancer pathogenesis of Chinese Medicine, which was built on the basis of "Cancer Toxin" concept initially raised by Professor ZHOU Zhong-ying. The mechanism of the transformation from inflammation to carcinoma has become one of hot-points in the field of cancer research at home and abroad in recent years. We focused on discussing the relevance of the "Cancer Toxin" pathogenesis theory with the transformation mechanism from inflammation to cancer, provided evidence for using "Cancer Toxin" pathogenesis theory in intervening transformation from inflammation to cancer, hoping to guide for Chinese medical prevention and treatment of tumor.

KEYWORDS tumor; cancer toxin; pathogenesis; transformation of inflammation to cancer

我国著名中医学专家、国医大师周仲瑛教授根据六十余年临床实践率先提出了“癌毒”学说^[1],本课题组在此基础上阐明了癌毒病机的中医学术内涵和以癌毒为核心的肿瘤发生发展的病机演变规律,系统构建了癌毒病机理论体系^[2]。癌毒病机理论是创新性的中医肿瘤病机理论,是中医学对肿瘤病机的新认识,也是指导中医肿瘤临床辨治的新理论、新方法。近年来,

非可控性炎症在肿瘤发生、发展中的关键作用得到普遍认可,炎症转变的机制已成为当前肿瘤基础领域的研究热点之一^[3]。为充分发挥癌毒病机理论对肿瘤防治的指导作用,运用癌毒病机理论干预炎症转变,笔者对癌毒病机理论与炎症转变的关系进行初步探讨,现简要阐述如下。

1 非可控性炎症

炎症是机体对病原体感染及各种组织损伤等产生的一种防御反应,是最常见又最重要的基本生理病理过程之一^[4]。一般情况下,随着致炎因素消失,促炎反应介质与抗炎反应介质达到平衡,炎症消退,这种炎症称为可控性炎症。但在某些特殊情况下,致炎因素持续性、低强度刺激,使炎症反应持续进行,转为慢性炎症,这种持续存在、无法消退的炎症也称为非可控性炎症^[5]。1863年,德国病理学家 Rudolf Virchow 发现肿瘤组织中有大量的白细胞浸润,并认为肿瘤经常发生在慢性炎症部位,提出肿瘤起源于慢性炎症这一

基金项目: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);江苏省科技支撑计划(社会发展)资助项目(No. BE2012763)

作者单位:南京中医药大学第一临床医学院,南京中医药大学转化医学研究中心,江苏高校中医药防治肿瘤协同创新中心,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(南京 210023)

通讯作者:程海波, Tel: 025 - 85811005, E-mail: nzychb@163.com

DOI: 10. 7661/CJIM. 2015. 02. 0243

假说^[6]。21 世纪初,科学家们研究发现,非可控性炎症参与了肿瘤发生、发展、侵袭、转移等病理过程^[7],非可控性炎症可诱导肿瘤形成,并在肿瘤发病进程和转归中起到重要作用,炎症也被称为肿瘤的第七大生物学特征^[8]。

2 非可控性炎症与肿瘤

流行病学研究表明,一些慢性感染与肿瘤的发生有关,如乙型和丙型肝炎与肝癌、幽门螺旋杆菌感染与胃癌、EB 病毒感染与鼻咽癌、人乳头瘤病毒感染与宫颈癌等^[9];一些非感染性慢性炎症同样可增加肿瘤发生的风险,如反流性食管炎与食管癌、炎性肠道疾病与结肠癌、前列腺炎与前列腺癌等^[10]。可见,无论慢性感染还是非感染性的慢性炎症均与肿瘤发生有关。与此相一致的流行病学研究证实,临床长期使用的非甾体抗炎药如阿司匹林可以降低某些肿瘤的发病率并可以延缓部分肿瘤的进展^[11]。

非可控性炎症在肿瘤形成的 3 个阶段(启动、增殖和进展)中均发挥着重要的作用,炎症促进肿瘤的生成和早期增殖,肿瘤也可以引起炎症,影响肿瘤的末期增殖和转移。在肿瘤形成过程中,非可控性炎症通过炎症细胞释放活性氧和活性氮介质促使基因改变,包括原癌基因的活化和抑癌基因的失活,引起基因组不稳定和 DNA 损伤被认为是诱导肿瘤发生的主要机制^[12]。肿瘤形成后,炎症细胞分泌炎性因子促进肿瘤生长,产生有利于肿瘤生长的炎性微环境,刺激肿瘤细胞增殖、转移及肿瘤血管生成^[13]。

近年来,科学家们对非可控性炎症恶性转化的调控网络及其分子机制进行深入研究,探讨非可控性炎症向肿瘤恶性转化的分子机制与调控规律,推动了对非可控性炎症向肿瘤转化本质的认识,为在临床转化研究中将炎癌转变的关键节点作为预测和诊断肿瘤的标志或防治肿瘤的药物靶点奠定了基础^[9]。最新研究表明,在肿瘤发生发展过程中,炎症细胞释放的炎性因子如白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等可活化核转录因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)、信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcript, STAT3)、哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)等信号通路,这些信号通路活化后又诱发更多的炎性因子表达,这些信号通路之间相互作用,共同促进肿瘤的发展^[3]。NF- κ B、STAT3、mTOR 等信号通路正是炎癌转变的关键节点,控制了炎症与肿瘤信号通路的中心,在炎癌转变的分子机制中具有重要作用,这些与非可控性炎

症相关的信号通路已成为肿瘤预防与治疗的重要靶点之一^[14-16]。

3 癌毒病机理论

病机是研究疾病发生、发展、变化的机理,病机理论是中医学分析疾病的一个理论假说,具有分析、解决中医临床问题和指导临床实践的作用,有效地把将中医理论与临床实践融会贯通,是提升中医学学术水平和提高治疗效果的基础。从这个意义来讲,病机理论是整个中医学理论的灵魂,病机理论是中医继承、发展、创新的突破口。近年来,我国中医药抗肿瘤研究取得了许多进展,但至今中医药防治肿瘤尚未取得重大突破,究其原因关键是指导临床辨治的肿瘤病机理论亟待创新。

本课题组根据周仲瑛教授提出的“癌毒”学说,将癌毒病机从概念、学说,凝炼提升、丰富完善,进一步阐明癌毒的概念、产生、病理属性、致病特点、致病机制、辨治要点等,探讨癌毒病机的中医学学术内涵和以癌毒为核心的肿瘤发生、发展的病机演变规律,首次系统构建癌毒病机理论体系^[2]。癌毒病机理论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。癌毒是肿瘤异于一般疾病的特殊病机,癌毒既是致病因素,也是病理产物。癌毒产生后常依附于风、寒、热(火)、痰、瘀、湿等相关非特异性病理因素杂合而为病,即毒必附邪,毒因邪而异性,邪因毒而鸱张,以痰瘀为依附而成形,耗精血自养而增生,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,癌毒与痰瘀互为搏结而凝聚,在至虚之处留着而滋生,与相关脏腑亲和而增长、复发、转移。

4 癌毒与非可控性炎症

癌毒病机理论认为,癌毒是肿瘤发生、发展的病机关键,癌毒既导致肿瘤的发生,也促进肿瘤的发展。现代医学研究认为,非可控性炎症参与了肿瘤发生、发展的全过程,既诱导肿瘤的形成,同时也可以促进肿瘤的侵袭、转移^[9]。可见,癌毒与非可控性炎症一样与肿瘤是互为因果、相互促进的关系,均在肿瘤的发生、发展进程中发挥重要作用。中医理论认为,一般炎症多表现为红、热、肿、痛,主要与风、火(热)、湿等病邪有关。非可控性炎症往往无显著的临床表现,主要与虚、痰、瘀、毒等病理因素相关。在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,癌毒的产生与痰瘀密切相关,痰瘀等病邪亢盛,则诱生癌毒;癌毒必依附于痰瘀,与痰瘀搏结而形成肿瘤。可见,癌毒与非可控性炎症一样均与虚、痰、瘀、毒等病理因素相关。

本课题组的研究认为,癌毒与非可控性炎症在肿瘤发生、发展过程中作用相同,中医辨证皆与虚、痰、瘀、毒等病理因素有关。但不能简单地认为癌毒等同于非可控性炎症,但可以说癌毒与非可控性炎症密切相关,非可控性炎症可能是癌毒的现代生物学基础之一。

5 癌毒病机理论与炎癌转变

癌毒病机理论认为,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癌毒,癌毒必依附于痰瘀,与痰瘀搏结而形成肿瘤,肿瘤生成后,痰瘀等病邪亢盛,必产生癌毒,癌毒进一步导致肿瘤进展、恶化。现代医学认为,在某些特殊情况下,致炎因素持续性低强度刺激,使炎症反应持续进行,这种持续存在、无法消退的非可控性炎症可以诱导肿瘤的形成,肿瘤生成后亦可产生非可控性炎症促进肿瘤侵袭、转移^[3]。比较中西医学对肿瘤的发病机制认识,可以发现,癌毒病机理论与炎癌转变机制类似,均认为癌毒或非可控性炎症参与了肿瘤发生发展的全过程,既是肿瘤的致病因素,也是其病理产物,既导致肿瘤发生,也促进肿瘤发展。

根据癌毒病机理论,结合临床实践,“抗癌祛毒、扶正祛邪”是从癌毒论治肿瘤的基本治疗原则,因癌毒多与痰瘀搏结,易伤阴耗气,故清热解毒、以毒攻毒、化痰祛瘀、益气养阴等是肿瘤治疗的常用治法。目前中医临床运用清热解毒法治疗肿瘤已成为中医肿瘤界的共识,客观反证了癌毒病机理论的实用性。非可控性炎症与癌毒一样皆与虚、痰、瘀、毒等病理因素相关。因此,中医药抑制非可控性炎症,干预炎癌转变,亦应遵循“抗癌祛毒、扶正祛邪”的治疗原则,选用清热解毒、以毒攻毒、化痰祛瘀、益气养阴等治法。其中,清热解毒法治疗肿瘤的作用机制尤其值得重视与研究。长期的中医临床实践表明,清热解毒法与抗炎作用有着密切联系和相关性。中医药抗炎常用清热解毒中药,研究发现,清热解毒中药不仅具有直接的抗菌、抗病毒的作用,还能提高机体免疫功能、拮抗内毒素、调节细胞因子和炎症因子分泌,从而发挥抑制炎症的作用^[17]。《中国药典》(2010 版)一部共收载功能与主治为清热解毒的中药有 72 种,经文献检索发现其中 45 种已报道具有抗肿瘤活性。现代药理研究表明,清热解毒中药可以通过直接抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、调节和增强机体的免疫力、诱导细胞的分化与逆转、抗突变等作用达到抗肿瘤的目的^[18]。但尚缺乏研究证实清热解毒中药可以通过抑制非可控性炎症,干预炎癌转变机制发挥抗肿瘤作用。

近年来,本课题组围绕癌毒病机理论开展了较为深入的研究,在前期研究中通过初步阐明基于癌毒病机理论指导的临床验方——消癌解毒方抗肿瘤的作用机理探讨癌毒病机的科学内涵及其现代生物学基础。研究结果表明,消癌解毒方通过降低转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β , TGF- β_1) 水平,抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的产生,抑制基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)活性,干预 TLRs/NF- κ B 信号转导通路,抑制转录因子 NF- κ B 的异常持续活化等发挥抗肿瘤作用^[19-22]。通过上述研究,笔者发现肿瘤微环境的机制与癌毒病机理论对肿瘤病机的认识较为一致^[23]。肿瘤微环境中最主要的是炎性微环境,而炎性微环境又与炎癌转变密切相关,肿瘤炎性微环境与炎癌转变的机制比较符合中医癌毒病机理论对肿瘤发生、发展的病机演变过程的认识。因此笔者认为,癌毒病机理论可以指导中医药通过调节肿瘤炎性微环境、干预炎癌转变机制途径发挥防治肿瘤的作用。在癌毒病机理论指导下,中医药干预炎癌转变可以抑制肿瘤生成而发挥预防肿瘤作用,体现中医“治未病”的思想;中医药干预炎癌转变也可以抑制肿瘤侵袭、转移从而发挥治疗肿瘤作用,反映中医“带瘤生存”的理念。

6 结语与展望

肿瘤是严重危害人类生命和健康的主要疾病之一,现代医学对肿瘤的治疗越来越强调综合治疗、个体化治疗,与中医药抗肿瘤的整体观念、辨证论治及同病异治的原则与思路越来越吻合一致,体现了中医与中西医结合在肿瘤治疗中的地位日益重要。目前,肿瘤的防治仍然是世界范围内医学界需要共同面对的难题。国内外肿瘤研究的最新进展表明,非可控性炎症在肿瘤发生、发展过程中发挥了极其重要的作用,炎癌转变的机制研究已成为肿瘤基础领域研究新的热点与前沿,肿瘤微环境与炎癌转变机制中的炎症细胞、炎症因子和与非可控性炎症相关的信号通路已逐渐成为肿瘤预防和治疗的新靶点,有关炎癌转变的调控网络及其分子机制研究也取得了一定的进展,但有关中医药干预炎癌转变防治肿瘤的临床与基础研究尚处于起步阶段,亟待在这一肿瘤新的研究领域取得突破,癌毒病机理论为中医药开展炎癌转变相关研究提供了新的思路与方法。

参考文献

- [1] 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.

- [2] 程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1714.
- [3] 林骏, 白晓春. mTOR 信号通路与“炎—癌”转变[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(1): 79-86.
- [4] 李桂源主编. 现代肿瘤学基础[M]. 北京: 科学出版社, 2011: 190-206.
- [5] Nathan C, Ding A. Nonresolving inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6): 871-882.
- [6] Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.
- [7] Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis[J]. Nature, 2009, 457(7225): 36-37.
- [8] Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation[J]. Nature, 2008, 454(7203): 436-444.
- [9] 李桂源. 非可控性炎症与肿瘤—古老的科学问题, 新的研究前沿[J]. 生物化学与生物物理进展, 2014, 41(1): 6-8.
- [10] Morrison WB. Inflammation and cancer: a comparative view[J]. J Vet Intern Med, 2012, 26(1): 18-31.
- [11] Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomized trials[J]. Lancet, 2011, 377(1): 31-41.
- [12] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [13] Cynthia EW, Paul CK. The tumor microenvironment[J]. J Surg Oncol, 2011, 107(9): 1-6.
- [14] Naugler WE, Karin M. NF- κ B and cancer-identifying targets and mechanisms[J]. Curr Opin Genet Dev, 2008, 18(1): 19-26.
- [15] Aggarwal BB, Kunnumakkara AB, Harikumar KB, et al. Signal transducer and activator of transcription-3, inflammation, and cancer: how intimate is the relationship[J]. Ann N Y Acad Sci, 2009, 1171: 59-76.
- [16] Efeyan A, Sabatini DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway[J]. Curr Opin Cell Biol, 2010, 22(2): 169-176.
- [17] 李忠主编. 临床中医肿瘤学[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 30-31.
- [18] 刘磊磊, 陈娟, 师彦平. 清热解毒中药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1203-1212.
- [19] 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 β_1 的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(11): 2283-2284.
- [20] 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.
- [21] 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.
- [22] 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.
- [23] 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.

(收稿: 2014-10-30 修回: 2014-11-24)