

中医扶正法预防恶性肿瘤转移的免疫治疗机制

Immunotherapy mechanism of Strengthening Healthy Energy in Traditional Chinese Medicine for malignant tumor

林晓洁 关若丹 司徒红林 林毅 (指导老师)
(广州中医药大学第二附属医院大学城分院, 广东 广州, 510120)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860(2015)24-0022-03 证型: IDGB

【摘要】转移是恶性肿瘤治疗失败的主要原因之一,如何防治肿瘤转移一直是肿瘤治疗中的难点和热点。“正虚”是肿瘤发生发展的重要病机,现代医家在反复临床实践的基础上提出:“中医扶正法”防治恶性肿瘤复发转移的理论。大量临床研究证明“中医扶正法”不但能改善恶性肿瘤患者的生存质量、降低放疗、化疗的不良反应,更能联合化疗提高化疗疗效。其中提高机体的细胞免疫活性,是“中医扶正法”预防恶性肿瘤转移的可能作用机制。

【关键字】肿瘤转移; 中医扶正法; 作用机制; 免疫治疗

【Abstract】Cancer metastasis is one of the main reasons accounting for treatment failure. How to prevent cancer metastasis is always a difficult job and hot topic. "Qi Deficiency" is the pathogenesis of tumor development. Now doctors propose a theory in the basis of clinical practice "Strengthening Healthy Energy" which can prevent cancer recurrence and metastasis. Numerous clinical trials have shown that "Strengthening Healthy Energy" can not only improve the quality of life of cancer patients, but reduce side effects of radiotherapy and chemotherapy, even emphasize the efficacy of chemotherapy. Increasing the activity of cell-mediated immunity may be a mechanism of preventing cancer metastasis for "Strengthening Healthy Energy".

【Keywords】 Cancer Metastasis; Strengthening Healthy Energy; Mechanism; Immunotherapy
doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2015.27.010

据世界卫生组织发布的《世界癌症报告 2014》指出,全球癌症患者的数量正以惊人的速度增加。中国新增癌症病例约占全球 20.0%, 癌症死亡病例占全球 25.0%。转移是恶性肿瘤生物学行为的本质特征,也是治疗失败的根本原因之一。如何预防肿瘤的转移一直是肿瘤治疗中的难点和热点。

1 “中医扶正法”与“种子—土壤”学说的不谋而合

中医认为“正虚”是肿瘤发生发展的根本原因。《黄帝内经》云:“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”“壮人无积,虚则有之”。《诸病源候论》进一步提出:“积聚者,阴阳不和,脏腑虚弱,受于风寒,搏于脏腑之气所为也。”《医宗必读》更针对性的指出:“积之成者,正气不足而后邪气踞之。”《外证医案》则进一步指出:“正气虚则成岩”。正气不足是肿瘤发生的病理基础,虚是发病的根本,正气先虚,癌毒侵袭,客邪留滞,气滞血瘀,则邪毒积聚成块。现代医家对肿瘤发生发展的病因病机有了更全面的认识:肿瘤的发生、发展是由“人身之本”和“病邪之本”两者共同作用抗争的结果^[1]。“人身之本”即正气亏虚为肿瘤发生的根本条件,“病邪之本”即癌毒侵袭为肿瘤发生的直接原因,二者缺一不可,正虚为本,邪毒为标^[2,3]。同时邪毒的不断壮大,又会加重正气的亏虚,为肿瘤转移提供条件。因此,正虚是肿瘤的发病基础和必然结果,并贯穿疾病的始终,扶正是肿瘤治疗必不可少的手段。

1889年 Paget^[4]提出肿瘤转移的“种子—土壤”学说,认

为肿瘤的转移不仅是肿瘤细胞的主动攻击,而同时由“土壤(靶器官)”决定肿瘤细胞是否能在靶器官中生长。1979年 Lord 正式提出肿瘤内环境(Tumor Microenvironment)概念,即肿瘤在其发生发展过程中所处的内环境,由肿瘤细胞本身、间质细胞、微血管、微淋巴管、组织液、众多细胞因子及少量浸润细胞等共同构成。正常细胞处于一个相对稳定的内环境(稳态, Homeostasis),按正常的程序进行着增殖、分化、凋亡以及相关因子的分泌和表达。肿瘤发生、发展的过程则不断打破这一平衡^[5,6],如果改变肿瘤的内环境因素,肿瘤生长则可受到抑制^[7]。这与中医扶正理论不谋而合。中医以扶助正气的方法,改善肿瘤的内环境,抑制肿瘤细胞的生长,达到预防肿瘤发生、发展的目的。

2 “中医扶正法”在晚期恶性肿瘤治疗中的作用

大量的临床研究发现,中医扶正法治疗能显著提高晚期恶性肿瘤患者的生存质量^[8],在与放疗、化疗联用时,不仅能减轻放疗的毒副反应,而且能增加放疗的近期疗效,延长生存期。增加放疗、化疗的疗效,提示“中医扶正法”可能具有独立的防治恶性肿瘤复发转移的功能,成为研究关注的重点。

2.1 短期疗效评价

短期疗效评价即是指晚期恶性肿瘤的治疗疗效,以 WHO 实体瘤疗效评价标准为评价指标,多项临床研究以此为目的探讨了“中医扶正法”联合化疗治疗晚期恶性肿瘤的疗效。裴传

宝运用扶正中药联合化疗介入治疗晚期肺癌,结果证明,中药联合化疗介入治疗的疗效优于单纯介入化疗组的患者(47.0% VS 23.0%, $P < 0.05$)^[9]。曲金荣等观察了参芪扶正液联合介入化疗治疗原发性中晚期肝癌的近期疗效,结果发现参芪扶正液联合介入化疗组患者的有效率(65.0%)高于单用介入化疗组的患者(47.5%), $P < 0.05$ ^[10]。韩雨对参芪扶正注射液联合化疗治疗恶性肿瘤的疗效进行评价,结果参芪扶正液联合化疗能提高恶性肿瘤病灶的缓解率(34.7% VS 15.4%, $P < 0.05$),提高化疗的疗效^[11]。陈元东也证明参芪扶正注射液联合 TP 方案化疗治疗晚期非小细胞肺癌,能提高化疗的疗效^[12]。张桂菊等运用康艾扶正片联合化疗治疗多种恶性肿瘤的疗效进行观察,结果证明康艾扶正片能提高肺癌、肝癌、胃癌、直肠癌及乳腺癌常规化疗的疗效(治疗组:64.3% VS 对照组 50.0%),差异有统计学意义($P < 0.05$)^[13]。这些研究均证明,中医扶正法能提高化疗的近期疗效。

2.2 远期疗效评价

恶性肿瘤远期疗效主要指总生存时间和无复发生存时间。黄玉筠运用益气除痰法治疗老年晚期非小细胞肺癌,比较中医扶正治疗和中医扶正联合化疗患者的中位生存时间,结果发现,对于 IV 期肺癌患者中医扶正治疗的中位生存时间为 428 d,而中医联合化疗的中位生存时间为(569±102) d,两者差异无统计学意义;在无进展生存时间上,中医扶正组为 295 d,中医联合化疗组为 335 d,两者比较差异无统计学意义^[14]。焦丽静等对晚期肺癌患者进行回顾性随访观察,结果发现中医药联合化疗治疗的晚期非小细胞肺癌患者的中位生存期为 12.93 个月,而单纯接受中医药治疗的患者,中位生存期为 9.27 个月,两者差异无统计学意义($P > 0.05$)^[15]。中医扶正法在晚期肺癌治疗的远期疗效的文献较少,文献质量不高,说明中医扶正法在恶性肿瘤治疗的远期疗效上作用有限,这可能与中医扶正法的作用机制密切相关,需要更深入的研究。

3 激活细胞免疫是“中医扶正法”预防恶性肿瘤转移的可能作用机制

“种子—土壤”学说是肿瘤免疫治疗的理论基础。研究发现,大多数肿瘤患者存在先天免疫缺陷或者后天失调,导致机体的免疫防御机制下降,对外来致病因子抵御不力,对肿瘤细胞不能监视、排斥和歼灭,最终导致肿瘤细胞无限制生长。而生长着的肿瘤,随着肿瘤的发展,瘤负荷增加,肿瘤患者则发生“免疫抑制”,对转移的免疫监控减弱,以至于在肿瘤转移进行性发展并呈全身性扩散^[16],形成恶性循环。肿瘤免疫治疗是以激发和增强机体的免疫功能,以达到控制和杀灭肿瘤细胞的目的。“中医扶正法”也是以此为目的,增强机体正气,提高免疫力,达到治疗效果。

机体的抗肿瘤免疫以细胞免疫为主,这包括:T 细胞、K 细胞、NK 细胞、巨噬细胞等。T 淋巴细胞表面不同的白细胞分化抗原(CD 抗原)是反映其功能的重要标志,并随着疾病的转归发生变化^[17]。在外周血中 CD3+代表全部 T 细胞,CD4+代表具有杀伤作用的 T 细胞,CD8+代表具有抑制作用的 T 细

胞。孟祥林等运用扶正固本法联合 CIK 细胞过继免疫治疗中晚期恶性肿瘤,发现扶正固本法能增强 CIK 细胞过继免疫治疗的疗效,而提高患者外周血中 CD3+、CD4+细胞的比例,提高患者免疫功能是可能的作用机制^[18]。丁金芳等采用益气补肾法治疗乳腺癌巩固期患者 60 例,发现益气补肾法不但能提高乳腺癌患者 T 细胞亚群的活性,还能增加 NK 细胞及 IL-II 的表达^[19]。黄桂军等运用扶正抑瘤汤增强晚期前列腺癌患者化疗疗效,降低术后局部病灶进展时间及远处转移率,而增强 T 细胞亚群及 NK 细胞水平是其可能的作用机制^[20]。张勇等运用小鼠肺癌化疗模型,探讨了参芪扶正注射液对小鼠细胞免疫的影响,结果发现,参芪扶正注射液能提高 T 细胞亚群中 CD3+、CD3+CD4+CD8-的比值,增强 T 细胞的免疫功能^[21]。肿瘤双植入模型是日本学者 Ebina T 等首创,该模型能成功检测药物的抗肿瘤、抑制转移作用,并可深入探讨药物的作用机制^[22]。周语平^[23]等运用该模型证实了扶正消癥方的抑瘤作用,并发现扶正消癥方可提高小鼠 IL-12 的水平,并且降低肿瘤组织中与转移密切相关的蛋白酶 MMPs^[24]的表达。

综上所述,“中医扶正法”是防治恶性肿瘤发生发展的根本原则,大量的临床研究也证明了“中医扶正法”不但能改善恶性肿瘤患者的生存质量,降低放、化疗的不良反应,更能联合化疗提高化疗的疗效;对于肿瘤晚期患者,中医扶正法的治疗还可能延长患者的无进展生存时间和总生存时间。而提高细胞免疫的活性,是“中医扶正法”的作用途径和机制,需要我们更深入的探讨和研究。

参考文献:

- [1]何立丽,孙桂芝.孙桂芝关于恶性肿瘤病因病机“二本”学说[J].中国中医药信息杂志,2010,17(1):88-89.
- [2]杨新中,李金彩,邹银水,等.对中医肿瘤病因病机与治疗的思考[J].中国医药学报,1999,14(6):57-60.
- [3]陈玉龙.从肿瘤属性论肿瘤病机[J].江苏中医药,2007,39(8):14.
- [4]Paget S.The distribution of secondary growths in cancer of the breast [J].Lancet.1889,(1):571-573.
- [5]Hede K. Environmental protection:studies highlight importance of tumor microenvironment[J].J Natl Cancer Inst, 2004, 96(15):11-20.
- [6]Laconi E. The evolving concept of tumor microenvironments[J].Bioess-ays. 2007,(29):738-740.
- [7]Fang JS,Gillies RD,Gatenby RA. Adaptation to hypoxia and acidosis in carcinogenesis and tumor progression[J].Semin Cancer Biol,2008,(18):330-334.
- [8]任玮.解毒祛瘀益气扶正中药治疗恶性肿瘤 31 例的临床观察[J].内蒙古中医药,2008,15(8):9-10.
- [9]裴传宝.中药扶正介入治疗晚期肺癌的疗效观察[J].四川中医,2011,29(2):83-85.
- [10]曲金荣,王青山,王书行,等.康艾,参芪扶正,蟾酥注射液与介入联合治疗原发性中晚期肝癌的近期疗效观察[J].河北医药,2013,6(35)11:1728-1729.
- [11]韩雨.36 例恶性肿瘤的化疗联合参芪扶正注射液疗效观察[J].吉林医学,2011,10;32(30):6379.
- [12]陈元东.TP 方案联合参芪扶正注射液治疗晚期肺癌非小细胞肺癌 48 例

[J].中国民族民间医药,2010,(20):95.
 [13]张桂菊,陈海霞.康艾扶正片对恶性肿瘤治疗作用的疗效观察[J].当代医学,2011,17(15):140-141.
 [14]黄玉筠.益气除痰法治疗老年晚期非小细胞肺癌的疗效评价及生存分析[D].广州:广州中医药大学,2014.
 [15]焦丽静,许玲,李和根,等.中西医结合治疗对晚期肺癌远期生存预后的影响[C].第三届国际中医、中西医结合肿瘤学术交流大会暨第十二届全国中西医结合肿瘤学术大会:174-179.
 [16]花宝金,朴炳奎.肿瘤虚证及扶正培本治疗的现代免疫机制研究[J].中国中医基础医学杂志,2000,6(3):60-63.
 [17]刘莉,丁乾,曹如波,等.恶性肿瘤患者外周血 CD4+,CD25+调节 T 细胞的检测及其临床意义[J].临床肿瘤学杂志,2005,10(4):342.
 [18]孟祥林,李海雷,徐玉玲,等.扶正固本法联合 CIK 细胞过继免疫治疗中晚期恶性肿瘤 70 例[J].中医研究,2013,26(5):19-22.
 [19]丁金芳,施志明.2012.益气补肾法对乳腺癌患者外周血肿瘤免疫因子的影响[C].北京中医药学会 2012 年度学术年会论文汇编:北京中医药学会:34-38.
 [20]黄桂军,李傅,宋精灵,等.扶正抑瘤汤联用化疗抗晚期前列腺癌患者术后局部病灶进展转移作用的临床研究[J].基础医学论坛,2014,18(1):1-4.

[21]张勇,郭逸,丁晓娟.参芪扶正注射液对肺癌小鼠化疗后免疫功能调节的影响[J].医学综述,2013,19(10):1878.
 [22]Ebma T, Muarta K. Anti-tumor effector mechanism of interleukin-1 beat at distant site in the double grafted tumor system[J]. Jan J Cancer Res, 1991, 82(11):1292.
 [23]周语平,张敏,刘光炜,等.应用肿瘤双植入模型技术研究扶正消癌方的抑瘤作用及其对 IL-12, MMP-9 表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2010,9,16(12):132-135.
 [24]侯力,凌茂英,吕申,等.小鼠肝癌细胞特异性淋巴道转移与其基质金属蛋白酶分泌的关系[J].中华病理学杂志,2000,29(4):276.

课题来源:

《基于“内环境平衡”探索中医药干预乳腺癌的研究》,广东省中医药管理局资助重点项目(2012年)。

《中医“扶正”法对局部晚期/进展期乳腺癌化疗疗效的影响及其代谢组学变化规律的研究》,广东省中医药管理局资助项目(2013年)。

编辑:赵聪 编号:EB-15031133(修回:2015-05-13)

活体荧光眼底造影对长期 2 型糖尿病小鼠视网膜血管损害的观察

Observation of Retinal Blood Vessel Damage in Mice with Long-term type 2 diabetes Mellitus by Fluorescence Fundus Angiography

马红婕^{1,2,3} 张欣³ 唐仕波^{1,2*} 汪建新³ 汪振芳⁴

(1. 深圳爱尔眼科医院, 广东 深圳, 518000; 2. 中南大学爱尔眼科学院, 湖南 长沙, 418003; 3. 美国纽约州立大学布法罗分校眼科, 美国 纽约; 999039; 4. 中山大学中山眼科中心国家重点眼科研究所, 广东 广州, 510060)

中图分类号: R7747.1 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860(2015)24-0024-03 证型: DBG

【摘要】目的: 活体观察长期 2 型糖尿病小鼠视网膜血管的损害。方法: 应用荧光眼底血管造影(FFA)活体观察视网膜血管, 对长期 2 型糖尿病小鼠视网膜血管数量及渗漏状态进行综合评价。结果: 眼底照相显示长期 2 型糖尿病小鼠视网膜可见动脉反光增强, 静脉迂曲扩张, 未见明显荧光素渗漏, 但可见毛细血管网密度降低。结论: 2 型糖尿病小鼠的视网膜血管损害主要表现为血管退行性变, 而非血管的渗漏。

【摘要】2 型糖尿病; 荧光眼底血管造影

【Abstract】Objective: To observe the damage of retinal blood vessels in mice with long-term type 2 diabetes. Methods: The retinal blood vessels were observed by fluorescence fundus angiography (FFA) and the number and situation of the retinal blood vessels and leakage of type 2 diabetic mice were observed and evaluated. Results: The fundus photography showed that the visibility of type 2 diabetic mice retinal arteries was enhanced and vein dilated, but no obvious fluorescein leakage. Conclusion: The main manifestation of type 2 diabetic mice is retinal vascular damage, not the blood vessels.

【Keywords】Type 2 diabetes; Fluorescence Fundus Angiography
doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2015.24.011

糖尿病视网膜病变(Diabetic retinopathy, DR)是最常见的糖尿病微血管并发症。几乎所有的 1 型糖尿病患者和 60.0%