

· 学术探讨 ·

恶性肿瘤“五期演变”规律的生物学基础

朱潇雨, 葛媛莎, 李杰*

(中国中医科学院广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 中国恶性肿瘤发病率、死亡率均居全球首位, 中医药在防治恶性肿瘤术后复发、配合放化疗增效减毒、晚期带瘤生存等方面发挥了积极作用。针对肿瘤发生、发展的全过程, 结合长期临床实践, 本课题组创新提出“虚-寒-毒-闭-衰”五期演变, “郁”贯穿始终, 癌毒是核心的中医辨证体系。“五期演变”理论是基于“病证结合”对肿瘤发展不同阶段生理病理状态的总结, 该文深入剖析了其生物学基础, 提出“虚”重在肿瘤免疫编辑失常, 逃避清除; “寒”契合于肿瘤微环境代谢重编程; “毒”表现为肿瘤微环境诱导的癌细胞干性化特征; “闭”与肿瘤新生血管的高渗透长滞留效应(EPR)密切相关; “衰”主因代谢主导权易位所致恶液质; “郁”实质属于激活应激-神经内分泌系统促进肿瘤进展。同时总结提出扶正调衡重塑肿瘤免疫编辑, 恢复正向免疫调控“虚”; 益气温阳修正肿瘤代谢编程避免“寒”; 解毒扶正逆转肿瘤细胞干性抑制“毒”; 豁闭清源抑制肿瘤血管生成, 调控EPR效应来开“闭”; 燮理阴阳从而减缓代谢主导易位, 改善无效循环避免“衰”; 解郁调气解除神经内分泌应激, 防止肿瘤演变疏解“郁”的治疗法则, 并佐证以效验方剂, 为建立临床防治新体系奠定基础。

[关键词] 恶性肿瘤; 五期演变; 生物学基础; 中医药

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)20-0209-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.202202025

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220816.1448.018.html>

[网络出版日期] 2022-08-17 9:01

Biological Basis for "Five-phase Evolution" of Malignant Tumors

ZHU Xiaoyu, GE Yuansha, LI Jie*

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] China ranks the first in the morbidity and mortality of malignant tumors in the world. Traditional Chinese medicine (TCM) has played a crucial part in preventing recurrence of malignant tumors after surgery, enhancing efficacy and reducing toxicity of radiotherapy and chemotherapy, and promoting the survival of patients with advanced tumors. According to the whole process of tumor occurrence and development and via the long-term clinical practice, we proposed the "deficiency-cold-toxin-blocking-failure evolution theory" of malignant tumors, with depression in the whole process and cancer toxin as the core. The theory is a summary of pathophysiological status at different stages of tumor development based on the disease and syndrome. This paper analyzes the biological basis of the theory. To be specific, we believe that the "deficiency" is mainly caused by the tumor immunoediting abnormality and thus the escape of clearance. In addition, the "cold" is in line with the metabolic reprogramming of the tumor microenvironment. "Toxin" is manifested as the stemness of cancer cells induced by the tumor microenvironment. "Blocking" is closely related to the enhanced permeability and retention (EPR) effect of tumor neovasculature. "Failure" is exactly the cachexia caused by change of dominant

[收稿日期] 2022-05-27

[基金项目] 中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01802); 国家自然科学基金项目(81774402, 81774289); 国家重点研发计划项目(2018YFC1707405)

[第一作者] 朱潇雨, 博士, 从事中医药干预肿瘤复发转移的基础与临床研究, E-mail: zhongyizhuxiaoyu@163.com

[通信作者] * 李杰, 博士, 主任医师, 从事中医药干预肿瘤复发转移的基础与临床研究, E-mail: drjieli2007@126.com

metabolism. "Depression" is essentially stress-the accelerated progress of the neuroendocrine system. In combination with clinical practice, we conclude that method of reinforcing healthy Qi and adjusting the balance can help recover tumor immunoediting and restore the immunity to regulate the "deficiency". Moreover, replenishing Qi and warming Yang can correct the tumor metabolic programming to avoid "cold". Removing toxin and reinforcing healthy Qi can reverse tumor cell stemness and thus suppress the "toxin". Eliminating the "blocking" source can suppress tumor angiogenesis and help regulate the EPR. Regulating Yin and Yang will help relieve the change of dominant metabolism and futile cycle to avoid "failure". The method of relieving depression and regulating Qi can relieve neuroendocrine stress and prevent tumor progression, thus alleviating the "depression". Moreover, effect of these methods was tested with effective formulas. This study is expected to lay a foundation for the establishment of a new system for the clinical prevention and treatment of malignant tumors.

[Keywords] malignant tumor; five-phase evolution; biological basis; traditional Chinese medicine

随着恶性肿瘤发病率的不断提升,如何降低其发病与恶性转归是目前世界亟待解决的重大卫生健康难题之一^[1]。中医药治疗恶性肿瘤有着“整体观念”“攻邪不伤正”等优势,在临床中防治恶性肿瘤术后复发、配合放化疗增效减毒、晚期带瘤生存等方面发挥了积极作用^[2-3]。中医理论对恶性肿瘤的阐述多从“虚、毒、瘀”出发,但对于肿瘤全周期演变核心规律,缺乏系统理论支撑^[4-6]。“五期演变”是李杰教授在传承导师及国内名家学术经验结合临床实践,凝练形成的恶性肿瘤演变规律^[7]。本团队前期深入阐述了“五期演变”的学术源流,并且梳理了“时空观”“核心观”“症状观”“精准观”“未病观”的“五观辨治”创新中医肿瘤防治体系,以便临床使用参考^[8]。中医药疗效的发挥包含着诸多的生物学机制,明晰中医诊疗体系的深层次科学内涵是中医药现代化、国际化的关键^[9-10],本文基于五期演变规律,创新地将中医药治疗肿瘤的核心思想结合现代肿瘤生物学研究进展探讨了不同分期相应的生物学基础,归纳了不同分期的内在联系,同时引证临床中效验方剂,探索其功用与肿瘤辨治在不同时期的生物学基础,并提出了相应的治疗策略,为丰富中西医结合肿瘤辨治框架理论体系奠定基础。

1 五期演变源流及内涵

恶性肿瘤“五期演变”理论体系是本团队创建的中医药防治肿瘤创新诊疗体系。本团队基于肿瘤发生、发展、转归全周期核心病机,传承“扶正培本-固本清源”学术思想,以“阳化气,阴成形”与“气机升降”为理论基础,创新提出“虚-寒-毒-闭-衰五期演变,郁贯穿始终,癌毒是核心”的中医辨证体系,并在此基础上提出“以扶正培本为基础、温阳解毒为核心、调畅气机贯穿始终、重在截断病程演变”的诊疗思路^[7]。恶性肿瘤“五期演变”理论体系诠释了

肿瘤各阶段的核心病机与转归演变,是中医药实现肿瘤全周期管理与精准辨治的关键,本团队结合现代肿瘤学对该体系的科学内涵进行诠释,对进一步阐明运用“五期演变”理论体系辨治恶性肿瘤的疗效机制具有重要意义。

2 五期演变生物学本质探究

恶性肿瘤发生发展过程有一定的规律性,通常为基因突变等各种因素导致的癌细胞形成,完成免疫逃避后开始发展,随之攫取机体能量壮大,进化并在外界治疗中耐受,催生血管、淋巴管系统加速进展,直至最后恶液质形成。在中医视角中,这些变化体现为“虚”“寒”“毒”“闭”“衰”的递进演化,融合这些现代机制与中医病机,本课题组提出“虚”重在肿瘤免疫编辑失常,逃避清除;“寒”契合于肿瘤微环境代谢重编程;“毒”表现为肿瘤微环境诱导的癌细胞干性化特征;“闭”与肿瘤新生血管的高渗透长滞留效应(EPR)密切相关;“衰”主因代谢主导权易位所致恶液质;“郁”实质属应激-神经内分泌系统加速进展。

2.1 “虚”——肿瘤免疫编辑逃避清除 正虚是促进肿瘤发生的重要基础,五期演变理论指出“虚”属气虚不固,临床表现为正气不能固守因而邪入病生,具体体现为正向免疫功能衰弱及免疫抑制能力增强,此阶段多见于肿瘤初起或者癌前病变转化。肿瘤相关的免疫通常呈现为免疫编辑的过程,即肿瘤细胞逃避免疫系统识别逐渐进化出抑制免疫的能力,诱导免疫抑制细胞如髓源性抑制细胞(MDSCs)、调节性T细胞(Treg)、M2型肿瘤相关巨噬细胞(TAM)等增殖促进免疫逃逸^[11]。既往研究指出癌病本质上是一种以T细胞功能障碍为重要特征的虚邪,而随着认识的深入,如部分肿瘤微环境几乎不含有T细胞而含有大量免疫抑制细胞,提示

在“虚”这一病机下免疫抑制细胞同样占据主导地位^[12-13]。现在多项研究证实,在癌旁健康组织中,甚至肿瘤未发病前的癌前病变中,免疫抑制细胞已经开始进行布局。如MDSCs在胃癌中比例高于癌前病变,而癌前病变同样高于非萎缩性胃炎^[14]。在口腔癌癌前病变组外周血Treg细胞高于对照组^[15]。基于以上,笔者认为肿瘤肇始“虚”的病机不单纯于T细胞等正向免疫减弱,肿瘤免疫编辑带来的免疫抑制性细胞作用同样是重要基础。

2.2 “寒”——肿瘤微环境代谢重编程 “阳化气,阴成形”是五期演变学说的前期源流之一,认为肿瘤有体阴而用阳之特征,肿瘤日长则盗耗阳气,脏腑失于温煦,内寒由生,加之治疗时“药毒”等的进一步戕害,机体阳气愈弱^[16],因而成“寒”,此阶段多见于肿瘤进展或者治疗后。肿瘤患者阳虚症状诸如畏寒肢冷的生物学本质属于低代谢表现^[17]。低代谢状态形成原因尚未完全明确,2020年发表在*Cell Metabolism*和*International Journal Of Cancer*的2项新的研究发现,肿瘤微环境会刺激白细胞介素-22(IL-22)阳性细胞增多,过度活化的IL-22可调控肠道菌群使关键脂质转运蛋白CD36等表达减少,血清中甘油三酯和游离脂肪酸减少,从而促进低代谢状态的形成^[18-19]。阳虚低代谢状态供能不足,为了满足代谢和增殖需求,部分与脂肪细胞接触的癌细胞通过代谢重编程,将代谢模式从有氧糖酵解转变为以脂肪酸氧化(FAO)为主,诱导微环境中脂肪细胞代谢重编程,提供脂肪酸(FA)供能,加速癌细胞增殖^[20]。“寒”为“虚”的进展,中医认为阳虚乃气虚之渐,而此种联系在现代研究中也证实,如TAM由于CD36表达升高而增加脂质摄取,肿瘤浸润性MDSCs、Treg的脂肪酸摄取和FAO也增加^[21],更多的能量被肿瘤及免疫抑制细胞所用,“寒”从而形成。

2.3 “毒”——肿瘤微环境诱导的癌细胞干性化 五期演变理论认为,“毒”的壅盛是转折之核,随着病情日进,“虚”、“寒”因素逐渐累加,阳虚气化失司,阴以成形,痰湿、血瘀、浊毒等抟聚而变癌毒,阳虚毒结成为主要病机,也酝酿为肿瘤复发转移之源,此阶段多见于进展期或肿瘤治疗无效或者耐药发生。“毒”的生物学基础类似于癌细胞发生干性化,其增殖、侵袭能力增强,耐受抗肿瘤治疗。肿瘤干细胞(CSCs)是一类促进肿瘤复发转移,且具有不同定向分化能力及自我更新能力的细胞,是引起化疗抵抗、复发转移的关键细胞^[22]。CSCs的形成原

因较多,在肿瘤进展中最常见的原因因为肿瘤免疫微环境以及代谢微环境的诱导^[23]与治疗诱导^[24]。“虚”“寒”逐渐恶化导致的“毒”的进展也已证实,MDSCs、Treg等均可诱导肿瘤细胞的干性增强^[25],微环境中白细胞介素-6(IL-6)等炎性因子也可以诱导癌细胞干性化^[26],恶劣的脂质代谢微环境也可实现CSCs干性维持^[27]。同样干性化癌细胞抵抗治疗存活后,方才发挥免疫重塑、代谢重编程、血管新生、恶液质形成等作用,故五期演变中癌毒是核心。

2.4 “闭”——肿瘤新生血管的EPR 五期演变理论指出“闭”乃邪聚毒闭是渐坏之征,病机属于痰、瘀等病理因素阻塞,因而五脏不通、全身内机转闭,临床中可体现为水液潴留、梗阻不畅等,此阶段多见于肿瘤恶化转移。“闭”主要为肿瘤病程进展中癌毒外溢,扩张日盛,将周围水液结痰、血液凝瘀,生物学基础为肿瘤增殖加速引起的异常血管新生、淋巴管受阻相合。恶性肿瘤属新生血管依赖性疾,进展中伴有大量不规则的新生血管形成,新形成的肿瘤血管通常具有异常结构,完整性及屏障功能被破坏,血管内物质容易渗漏进入肿瘤组织,且难以从淋巴管回流,导致EPR^[28]。如此的生物学基础会导致肿瘤患者出现闭塞之征,表现为腹腔脏器肿瘤积液、管腔脏器肿瘤室塞等,符合中医痰瘀理论的证之外候。此外,2020年*Nature Communication*也刊登了痰瘀理论指导下的对淋巴管回流的研究,将痰与淋巴管系统联系^[29],佐证了痰瘀致闭反映为EPR效应。“闭”属于“虚”“寒”“毒”的更进一步,负性免疫细胞、乳酸等代谢产物均可刺激干性化癌细胞分泌血管内皮生长因子(VEGF)和基质细胞衍生因子1(SDF1)促进微环境中微血管生成^[30],其中VEGF释放水平可较一般癌细胞高10~20倍^[31]。

2.5 “衰”——代谢主导权易位所致恶液质 肿瘤末期癌毒泛溢,阴阳衰微、正气衰败成为主要矛盾,临床中可见患者极度消瘦、代谢紊乱等表现,此阶段多见于肿瘤终末期。“衰”的产生与现代生物学中恶液质类似,目前较为公认的恶液质定义是以持续性骨骼肌消耗为特征,伴或不伴有脂肪组织丢失,常规营养治疗不能完全缓解,最终可导致进展性功能损伤的多因素综合征^[32]。临床中各种肿瘤终末期均可见恶液质发生,20%~30%的肿瘤患者直接死于肿瘤相关恶液质,而非癌症本身^[33]。恶液质形成的生物学基础为恶性肿瘤将局部微环境的代谢紊乱推及全身,主导了人体的代谢。五期演变中的“衰”代表了代谢主导权易位过程。代谢主导权

易位重点体现为底物无效循环,即代谢通路中可逆性的糖酵解和糖异生转化为单向反应,不能将代谢向前推进^[34]。为提供充足能源,恶性肿瘤引起的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)大量集聚激活泛素连接酶E3-蛋白酶促进肌肉蛋白降解,抑制脂肪细胞和肌细胞分化,刺激脂肪分解,加速无效循环,直接导致肌肉萎缩^[35]。“衰”为“虚”“寒”“毒”“闭”的结局,免疫、代谢紊乱,CSCs增多,EPR加剧,加之无效代谢产热减少的“阳虚”之象,紧接着肌肉脂肪消耗的“阴虚”之象,最终阴阳俱虚,“衰”由此而生。

2.6 “郁”——应激-神经内分泌系统加速进展
《黄帝内经·灵枢·百病始生》载:“卒然外中于寒,若内伤于忧怒,则气上逆……津液涩渗,著而不去,而积皆成矣”,故五期演变中提出“郁”贯穿肿瘤病程始终,气机郁滞是主要病机。郁在临床中表现为患者伴有抑郁、焦虑等情志异常,与现代医学中肿瘤相关性抑郁等压力应激相关,最新的 *Nature Reviews*

也证实压力可以通过调节恶性肿瘤的生物学特征来显著促进进展^[36],涉及肿瘤各个时期,与“郁”贯穿肿瘤病程始终相合。郁的生物学本质多属于应激-神经内分泌系统^[37],其中交感神经系统(SNS)促进肿瘤进展为甚^[38]。“郁”促进了五期演变的进行,招募TAM、MDSCs以及限制CD8⁺T细胞功能,促进了“虚”病机的发展^[39];同时也会调控肿瘤微环境中的能量平衡,加重“寒”病机的程度^[40]; β -肾上腺素能受体(AR) β 3-AR可以通过控制肿瘤干细胞的分化来促进肿瘤生长,强化“毒”的病机^[41];此外增强血管生成、促进淋巴管重塑,使“闭”进一步巩固^[42];瘦素可免疫调节和影响代谢功能,神经内分泌肽和神经递质诱导肿瘤产生或模仿瘦素过多的负反馈信号,导致补偿反应无法进行,引起恶液质^[43],最终导向“衰”为终点结局。所以“郁”以应激-神经内分泌系统为基础,在肿瘤五期演变中发挥着催化剂作用,贯穿病程始终。见图1。

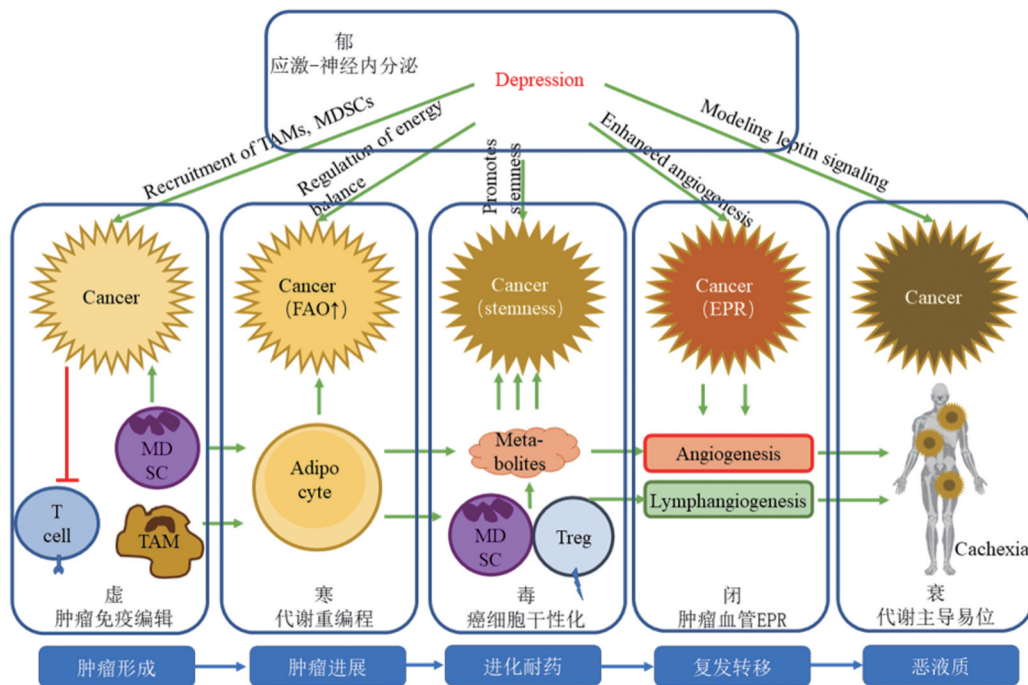


图1 五期演变生物学基础及相互关系
Fig. 1 Biological basis and interrelationships of "five-phase evolution"

3 五期演变状态下治则探索

基于以上五期演变生物学基础,笔者提出以扶正培本为基础,温阳解毒为核心,调畅气机贯穿始终,针对各阶段分别采用“扶正调衡、益气温阳、解毒扶正、豁闭清源、燮理阴阳、解郁调气”实现全周期管理,重在截断病程演变。

3.1 扶正调衡——重塑肿瘤免疫编辑,恢复正向免疫
现代医学中免疫治疗发展迅速,多集中于T细

胞等正向免疫细胞,如抗程序性细胞死亡蛋白-1配体(PD-L1)、抗细胞毒性T淋巴细胞相关蛋白4(CTLA4)等,然而随之而来的耐药问题以及对免疫抑制细胞针对性策略不足目前仍然是亟待解决的难点问题^[44]。中医药认为肿瘤中虚证比例较高,五脏六腑之气、血、阴、阳等物质虚损均可纳入正虚范畴^[45],但尚需聚焦研究。广安门医院肿瘤科对于肿瘤扶正研究历史悠久,基于扶正培本治疗作用机制

集中在自然杀伤细胞(NK)、T细胞^[46],同时进一步完善了中医药对免疫抑制性细胞机制研究^[47]。及至五期演变理论,认为气虚阳微是免疫抑制细胞的重要基础,脏腑上与脾胃关系密切,如发现脾虚与慢性炎症及MDSCs等免疫抑制有关^[48-49],也得到了其他医家相似研究支持^[50]。温补中焦脾胃“少火生气”是主要治法之一,升陷汤(生黄芪、知母、柴胡、桔梗、升麻)是常用方剂,在临床中可有效改善患者症状,同时其所含黄芪多糖等可有效降低肺癌患者外周循环MDSCs比例可达30%^[51]。

3.2 益气温阳——修正肿瘤代谢编程,防治恶性进展 调控肿瘤代谢抗肿瘤是临床中较可行的方向,如二甲双胍可调控肿瘤糖脂代谢控制肿瘤生长^[52],同样肿瘤微环境中免疫细胞的代谢重编程极大地影响了免疫治疗的成功,代谢调节剂的使用被认为是支持免疫细胞能量重组以增强其抗肿瘤能力的一种潜在策略^[53],然而目前临床中并不作为常规治疗手段。健脾益肾方(党参、白术、枸杞子、女贞子、菟丝子、补骨脂)是广安门医院肿瘤科的代表方剂,李杰教授临床常用,全方符合“阳得阴助而生化无穷”之义,温阳虚而不燥,益气化而固源,可显著提高患者5年生存率^[54],其中枸杞子、补骨脂等也都被证实可以改善能量代谢尤其是脂质代谢^[55-56]。二仙汤(仙茅、淫羊藿、巴戟天)同样为李杰教授临证善用,其中淫羊藿的小分子成分阿可拉定属于免疫调节抗肿瘤药物,可调控Toll样受体/核转录因子- κ B(TLR/NF- κ B)信号传导通道中的靶点蛋白髓样分化因子88(MyD88)抑制MDSCs募集,同时也可调控雄激素受体,具有调控肿瘤微环境代谢的潜力^[57]。

3.3 解毒扶正——逆转肿瘤细胞干性,中西协同增效 肿瘤干细胞的形成受到诸多因素调控,而其中的关键通路可能是精准干预的药物靶点,Notch、Wnt、Hedgehog和Hippo等信号通路目前是研究最多的方向, γ -分泌酶抑制剂抑制Notch、Porcupine抑制剂调控Wnt等都在进行探索^[58]。在临床上目前也有一些针对于肿瘤干细胞临床试验在进行,如编号NCT01255800试验利用西妥昔单抗和Hedgehog抑制剂IPI-926治疗复发性头颈部癌症,NCT02084823使用癌症干细胞疫苗治疗肺转移腺癌等^[59],然而研究中依然困难重重。中医药逆转癌细胞干性研究屡见报端,如李杰教授常使用扶正解毒方(黄芪、党参、白术、枸杞子、草河车、藤梨根、土茯苓等),基础实验证实扶正解毒方可通过调控Wnt通路逆转化疗诱导的癌细胞干性^[60]。此外中

药单体研究也得到国际公认,如厚朴酚可以抑制Notch和Hedgehog信号通路^[61]、吴茱萸碱可以抑制Wnt通路诱导肿瘤干细胞的失活^[62]。

3.4 豁闭清源——抑制肿瘤血管生成,调控EPR效应 目前抗血管生成已经成为肿瘤治疗的常见方案,然而来自*Cancer Cell*的研究指出抗血管生成的治疗早期效果对患者是有利的,但远期会增加肿瘤侵袭和扩散的可能性^[63],而使肿瘤血管正常化可能是较有潜力的研究方向。在此方向上采用纳米技术控制药物分子大小,并借助EPR传递药物仍在进一步研究中,最新的研究显示5种纳米药物都增强了在肿瘤中的积累^[64]。然而令人失望的是,针对EPR效应虽然在动物实验取得成功,在临床上却长期失败,至今争议不断^[65]。在此困境上,中医药在调控血管生成与肿瘤血管正常化上具有一定的优势。针对于“闭”的核心病机,李杰教授指出豁闭清源是主要的治则,化痰、祛痰、解毒多法同用,同时认为扶助正气为重要前提,可取的较好效果。尤其对于瘀毒闭结者,临床善用王清任五大逐瘀汤^[66],而张锡纯之三棱莪术汤(黄芪、三棱、莪术)功擅益气活血化瘀,基础实验证实其可抗癌并正常化肿瘤血管^[67]。而同样具有凉血、活血、解毒作用的黄芩也被证实其中黄芩素可以抑制血管的形成和内皮细胞的迁移、破坏脉管系统的发育,使肿瘤血管正常化^[68]。

3.5 燮理阴阳——减缓代谢主导易位,改善能量失衡 现代医学针对恶液质的可行治疗主要包括①食欲刺激剂,如甲羟孕酮、糖皮质激素;②促进合成代谢剂,如食欲刺激素(ghrelin);③部分靶向药物,如负性调控骨骼肌生长的双马单抗(bimagrumab)等^[69],但普遍效果有限。中医药在恶液质的治疗中具有作用优势,已经在肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020版)得到支持^[70],与其他现代医学干预措施基本相当。《杂病广要》记载:“虚劳之病,大端不过于阳虚阴虚;而治之之法,亦不外于补阳补阴”,《金匱要略》中薯蕷丸重用山药“补中益气力,长肌肉”,合以八珍汤等补益气血,治疗虚劳不足、气血两虚及阴阳失调,临床中可改善恶液质症状,降低TNF- α 表达^[71]。同样为滋阴补虚的中药枸杞,其提取物能通过下调TNF- α 表达,抑制人类肝癌细胞系HepG2诱导的小鼠恶病质模型的恶病质发展进程^[72]。

3.6 解郁调气——解除神经内分泌应激,防止肿瘤演变 在肿瘤治疗中联合抗抑郁等压力应激调控

目前是提升肿瘤治疗的新兴热点。如已证实抗抑郁药可以抑制肿瘤生长,增强免疫检查点疗法效果^[73]。同时针对于应激-神经内分泌系统相关, β 受体阻滞剂对乳腺癌或卵巢癌患者可预防癌症的发生和发展^[74-75]。然而目前联合用药虽然得到诸多证据支持,然而调控 SNS 与下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)导致在肿瘤之外的副作用仍然限制了指南推广。抑郁情志应激在中医学中属于“肝郁”范畴,肝郁脾虚是核心病机,疏肝健脾法是其核心治则。本团队前期通过对疏肝健脾法联合化疗的随机对照研究进行了 Meta 分析,以无进展生存期(PFS)、客观缓解率(ORR)、疾病控制率(DCR)作为主要观察指标。分析结果显示,疏肝健脾类方药联合化疗组的 PFS、ORR、DCR 明显高于单纯化疗组,差异具有统计学意义^[76]。疏肝健脾方是李杰教授治疗恶性肿瘤伴有抑郁等情志不遂的经验方剂,属于逍遥散类方,近期开展的循证及基础研究亦证实该法对改善肿瘤患者焦虑抑郁状态、免疫功能与延长带瘤生存期的优势作用^[77],其机制与调控去甲肾上腺素(NE)/ β -AR 受配体相关,疏肝健脾方主要配伍药味,可使 NE 水平显著降低^[78]。

4 讨论

恶性肿瘤是复杂的疾病,至今其发病、转移复发、耐药等机制尚未完全明晰,可以预见未来肿瘤仍然是危害人类健康的重要难题。古代中医理论对癌毒的认识常因“难治”而陷入困顿,伴随现代医学的发展,进一步加强中西医融会贯通是提升我国肿瘤防治水平的关键途径。中医学提倡治病必求其本,阴阳关系、正邪关系等是中医诊疗体系的核心,从而在此基础上延伸出证与症。对应于肿瘤,则肿瘤“病”的发生发展仍然与阴阳、正邪相关,结合现代医学基础,阴阳可能与代谢相关,正邪与免疫关系密切,而“证”,即不同时期的病理概括自然可描述为上述变化的阶段反应,也表现为症候的逐渐演变。基于长期临床实践,我团队重视肿瘤的全周期管理,提出五期演变规律,结合既往实验基础及现代临床中免疫监视失常的肿瘤发生学说、肿瘤增殖的代谢重编程学说、肿瘤恶性行为与耐药的干性形成学说、肿瘤转移的血管、淋巴管形成学说以及肿瘤末期恶液质学说,提出了其生物学基础,两者核心演变规律十分契合,从而证实了“五期演变”学说的科学性。

以“五期演变”为核心的理论构建,为肿瘤辨证论治体系的完善提供了重要基础。首先是“辨证”

上,早期肿瘤筛查,即中医理论的“未病先防”理念,部分肿瘤癌前病变与癌前疾病的恶化发生时间较难预测,及早发现标志性事件预防肿瘤发生是未病先防的关键,部分研究显示,免疫抑制性细胞在肿瘤未发生前即有含量变化,同时结合五期演变中“虚”发生的典型症候,或可防肿瘤于未然;其次是肿瘤开始进展的代谢变化,即中医理论的“已病防变”理念,目前有多项研究指出肿瘤是一种代谢重编程疾病,尤其体现在脂质转运上,一些控制脂代谢的药物可能增强抗肿瘤效果,脂质代谢重编程的发生在肿瘤恶性行为早期即可发生,五期演变中提示“寒”的可能是重要的外在表现,因此,提示我们肿瘤发生即提前干预“寒”,先期阻止,有可能通过干预肿瘤代谢重编程发挥重要作用。

其次是“论治”上,如患者发生免疫抑制性细胞集聚以及“虚”的证候,此时的治疗应及时清除此类细胞以及联用扶正类方剂防止再生,如最近 *Nature Biomedical Engineering* 使用近红外(NIR)光结合 CD73 耗竭免疫抑制性细胞的方法取得了抗肿瘤的显著效果,并进入 II 期临床试验,而此方法无创无害^[79],结合中医药的免疫调节功能可能拓展肿瘤治疗新思路。此外,如胃癌术后目前仍然具有较高的复发率,结合五期演变中“寒”的病机,患者出现阳虚可能是容易复发的先兆,因此临床中我们提出对此类患者及时使用益气温阳解毒的干预发挥了很好的治疗前景,目前也已证实残留肿瘤细胞具有代谢记忆^[80],机体的代谢改变或可激发其复发,提前干预代谢具有应用前景。

“五期演变”学说是随着科技进步和认知更新之后对肿瘤全程发生发展的一次新的中医辨治体系总结,既反映了中医学动态前进表现的长久生命力,也反映了现代机制借助中医思维归纳总结、拓展应用的前景,期望对肿瘤的防治发挥重要作用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] 陈海彬,周红光,李黎,等. 中医肿瘤学科发展思考 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2019, 26(11): 1-4.
- [3] 陈信义,董青,田劲丹,等. 恶性肿瘤中医药维持治疗临床价值与述评 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44

- (9):777-783.
- [4] 代金钟,俞菲菲,李春婷. 从虚、瘀、毒探讨胃癌术后的诊治[J]. 环球中医药,2022,15(3):431-434.
- [5] 宋涵,葛婷婷,康姣姣,等. 中医治疗中晚期肿瘤的策略及理论研究现状[J]. 世界中医药,2021,16(6):1008-1012.
- [6] 陶李蕙苹,赖岳阳,沈政洁,等. 中医肿瘤学现代化发展的现状及思考[J]. 世界科学技术—中医药现代化,2021,23(3):905-910.
- [7] 李杰. 五期演变——中医药防治恶性肿瘤理论体系构建及创新[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(3):223-230.
- [8] 李杰,朱广辉. 五观辨治-构建中医药防治肿瘤新体系[J]. 中国实验方剂学杂志,2022,28(13):225-232.
- [9] 蒋继彪. 中医国际化发展策略研究[D]. 南京:南京中医药大学,2017.
- [10] 王月,于海龙,郭利平. 浅谈中医药现代化的关键点[J]. 世界中西医结合杂志,2014,9(7):768-770.
- [11] O'DONNELL J S, TENG M, SMYTH M J. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2018, 16 (3):151-167.
- [12] 孙睿博,张清源,王浩,等. 肿瘤正虚微环境的T细胞调节机制探讨[J]. 北京中医药大学学报,2022,doi:10.3969/j.issn.1006-2157.2022.07.005.
- [13] CHEN D S, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. *Nature*,2017,541(7637):321-330.
- [14] 杨梅. 髓源性抑制细胞在胃癌发展机制中的研究[D]. 南昌:南昌大学,2019.
- [15] 秦永辉,陈婷,黄莉. 口腔鳞状细胞癌及癌前病变患者外周血Th17/Treg平衡及细胞因子水平变化[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2022,36(3):222-225.
- [16] 朱潇雨,吴喆,高瑞柯,等. 从“阳虚毒结”角度探讨化疗耐药形成及温阳法干预机理[J]. 中医杂志,2021,62(8):672-676.
- [17] 周玉平,杨萍. 中医寒热证本质研究与系统生物学[J]. 中医研究,2008,21(5):6-8.
- [18] MICHAUDEL C, SOKOL H. The gut microbiota at the service of immunometabolism [J]. *Cell Metab*, 2020,32(4):514-523.
- [19] ZENG H, LIU Z, WANG Z W, et al. Intratumoral IL22-producing cells define immunoevasive subtype muscle-invasive bladder cancer with poor prognosis and superior nivolumab responses [J]. *Int J Cancer*, 2020,146(2):542-552.
- [20] KOUNDOUROS N, POULOGIANNIS G. Reprogramming of fatty acid metabolism in cancer [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(1): 4-22.
- [21] MA K, ZHANG L. Overview: Lipid metabolism in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021,1316:41-47.
- [22] BHAT V, ALLAN A L, RAOUF A. Role of the microenvironment in regulating normal and cancer stem cell activity: Implications for breast cancer progression and therapy response [J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(9):1240.
- [23] YANG Y, MENG W J, WANG Z Q. Cancer stem cells and the tumor microenvironment in gastric cancer [J]. *Front Oncol*,2022,11:803974.
- [24] MILANOVIC M, FAN D, BELENKI D, et al. Senescence-associated reprogramming promotes cancer stemness [J]. *Nature*, 2018, 553 (7686) : 96-100.
- [25] CUIT X, KRYCZEK L, ZHAO L, et al. Myeloid-derived suppressor cells enhance stemness of cancer cells by inducing microRNA101 and suppressing the corepressor CtBP2 [J]. *Immunity*, 2013, 39 (3) : 611-621.
- [26] WANG T, SONG P, ZHONG T, et al. The inflammatory cytokine IL-6 induces FRA1 deacetylation promoting colorectal cancer stem-like properties [J]. *Oncogene*, 2019,38(25):4932-4947.
- [27] 赵陇成,吴帆. 肿瘤干细胞的脂质代谢特征[J]. 现代肿瘤医学,2022,30(5):908-912.
- [28] FANG J, NAKAMURA H, MAEDA H. The EPR effect: Unique features of tumor blood vessels for drug delivery, factors involved, and limitations and augmentation of the effect [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2011,63(3):136-151.
- [29] CHEN J, WANG L, XU H, et al. Meningeal lymphatics clear erythrocytes that arise from subarachnoid hemorrhage [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1):3159.
- [30] LYTTLE N K, BARBER A G, REYA T. Stem cell fate in cancer growth, progression and therapy resistance [J]. *Nat Rev Cancer*,2018,18(11):669-680.
- [31] BAO S, WU Q, SATHORNSUMETEE S, et al. Stem cell-like glioma cells promote tumor angiogenesis through vascular endothelial growth factor [J]. *Cancer Res*,2006,66(16):7843-7848.
- [32] FEARON K, STRASSER S, ANKER S D. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus [J]. *Lancet Oncol*, 2011, 12 (5):489-495.
- [33] BARACOS V E, MARTIN L, KORC M, et al.

- Cancer-associated cachexia[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2018, 18(4):171-185.
- [34] 缪明永. 肿瘤患者高代谢及其机制的研究进展[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2022, 9(2):168-174.
- [35] FEARON K H, GLASS D, GUTTRIDGE D. Cancer cachexia: Mediators, signaling, and metabolic pathways[J]. *Cell Metab*, 2012, 16(2):153-166.
- [36] ECKERLING A, RICON-BECKER I, SORSKI L, et al. Stress and cancer: Mechanisms, significance and future directions[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(12):767-785.
- [37] 程蝶, 赵翰铮, 鲁艳杰, 等. 慢性应激-肿瘤微环境对肿瘤影响的研究进展[J]. 河北医学, 2022, 28(2):342-344.
- [38] OBRADOVIC M, HAMELIN B, MANEVSKI N, et al. Glucocorticoids promote breast cancer metastasis[J]. *Nature*, 2019, 567(7749):540-544.
- [39] SLOAN E K, PRICEMAN S J, COX B F, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2011, 70(18):7042-7052.
- [40] BERRY A, COLLACCHI B, CAPOCCIA S, et al. Chronic isolation stress affects central neuroendocrine signaling leading to a metabolically active microenvironment in a mouse model of breast cancer[J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, doi: 10.3389/fnbeh.2021.660738.
- [41] CALVANI M, BRUNO G, DABRAIO A, et al. β 3-Adrenoreceptor blockade induces stem cells differentiation in melanoma microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(4):1420.
- [42] THAKER P H, HAN L Y, KAMAT A A, et al. Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma[J]. *Nat Med*, 2006, 12(8):939-944.
- [43] LE C P, NOWELL C J, KIM-FUCHS C, et al. Chronic stress in mice remodels lymph vasculature to promote tumour cell dissemination[J]. *Nat Commun*, 2016, 7(7):10634.
- [44] HIAM-GALVEZ K J, ALLEN B M, SPITZER M H. Systemic immunity in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6):345-359.
- [45] 吴时礼, 徐振晔. 近十年恶性肿瘤中医病因病机进展[J]. 吉林中医药, 2020, 40(7):976-980.
- [46] 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.
- [47] 李杰, 林洪生, 王晓瞳, 等. 中医药对肿瘤免疫编辑过
- 程重塑的分子机制研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2009, 11(5):747-752.
- [48] 张潇潇, 刘浩, 朱广辉, 等. 肿瘤脾虚湿浊病机探讨及康莱特注射液作用特点[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(4):449-453.
- [49] 吴皓. 从肿瘤与髓系抑制性细胞相关性探讨肿瘤虚证发生机制和中医治则[J]. 中国中医药信息杂志, 2014, 21(2):5-7.
- [50] 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(4):292-294, 298.
- [51] 梅庆男, 张卫平, 冉冉, 等. 黄芪多糖对肺癌外周循环MDSC的影响及临床效果研究[J]. 中国现代医生, 2017, 55(34):10-13.
- [52] GILES E D, JINDAL S, WELLBERG E A, et al. Metformin inhibits stromal aromatase expression and tumor progression in a rodent model of postmenopausal breast cancer[J]. *Breast Cancer Res*, 2018, 20(1):50.
- [53] GUERRA L, BONETTI L, BRENNER D. Metabolic modulation of immunity: A new concept in cancer immunotherapy[J]. *Cell Rep*, 2020, 32(1):107848.
- [54] 刘永衡. 从线粒体介导的失巢凋亡途径探讨健脾益肾冲剂防治胃癌复发转移的分子机制[D]. 北京: 中国中医科学院, 2010.
- [55] 马艺鑫, 宋囡, 贾连群, 等. 枸杞多糖改善去卵巢大鼠脂质代谢紊乱的作用研究[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4):774-777.
- [56] 陈志敏, 胡昌江, 潘新, 等. 补骨脂和肉豆蔻炮制对脾肾阳虚泄泻大鼠能量代谢的影响[J]. 中成药, 2015, 37(6):1298-1301.
- [57] SUN F, INDRAN I R, ZHANG Z W, et al. A novel prostate cancer therapeutic strategy using icaritin-activated arylhydrocarbon-receptor to co-target androgen receptor and its splice variants [J]. *Carcinogenesis*, 2015, 36(7):757-768.
- [58] CLARA J A, MONGE C, YANG Y, et al. Targeting signalling pathways and the immune microenvironment of cancer stem cells - a clinical update [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 17(4):204-232.
- [59] REZAYATMAND H, RAZMKHAH M, RAZEGHIAN-JAHRAMI I. Drug resistance in cancer therapy: The Pandora's Box of cancer stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1):181.
- [60] 吴皓. 扶正解毒方调控肿瘤相关成纤维细胞cGAS/Wnt16b/ β -catenin轴介导癌细胞干性化逆转耐药的研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [61] PRIETO-VILA M, TAKAHASHI RU, USUBA W, et

- al. Drug resistance driven by cancer stem cells and their niche[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12):2574.
- [62] MÜLLER S, CANEQUE T, ACEVEDO V, et al. Targeting cancer stem cells with small molecules[J]. *Isr J Chem*, 2017, 57(3-4):239-250.
- [63] M PÀEZ-RIBES, ALLEN E, HUDOCK J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. *Cancer Cell*, 2009, 15(3):232-239.
- [64] LUAN X, YUAN H, SONG Y, et al. Reappraisal of anticancer nanomedicine design criteria in three types of preclinical cancer models for better clinical translation[J]. *Biomaterials*, 2021, doi: 10.1016/j.biomaterials. 2021. 120910.
- [65] DANHIER F. To exploit the tumor microenvironment: Since the EPR effect fails in the clinic, what is the future of nanomedicine? [J]. *J Control Release*, 2016, 244(Pt A):108-121.
- [66] 卢泰成, 许博文, 李杰, 王清任活血化瘀法在肿瘤治疗中的应用[J]. *世界中医药*, 2021, 16(10):1616-1619.
- [67] 冯叶雯. 基于网络药理学探讨三棱—莪术抗结肠癌作用及正常化肿瘤血管的实验研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [68] PARK Y G, CHOI J, JUNG H K, et al. Baicalein inhibits tumor progression by inhibiting tumor cell growth and tumor angiogenesis[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(5):3011-3018.
- [69] 王琳. 肿瘤恶液质药物治疗进展[J]. *肿瘤代谢与营养电子杂志*, 2020, 7(4):402-406.
- [70] 崔久崑, 李薇, 许红霞, 等. 肿瘤恶液质临床诊断与治疗指南(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2021, 48(8):379-385.
- [71] 欧阳钦, 吴春明, 薯蓣丸膏方辅助治疗肝癌恶病质40例临床疗效分析[J]. *中国高等医学教育*, 2012, 26(6):126-127.
- [72] 刘婷, 丁艳, 杨婷婷, 等. 鲜枸杞子提取物通过 p38 MAPK 信号通路抑制人肝癌细胞 HepG2 诱导小鼠恶病质的作用及机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(9):89-94.
- [73] SCHNEIDER M A, HEEB L, BEFFINGER M M, et al. Attenuation of peripheral serotonin inhibits tumor growth and enhances immune checkpoint blockade therapy in murine tumor models[J]. *Sci Transl Med*, 2021, 13(611):eabc8188.
- [74] WATKINS J L, THAKER P H, NICK A M, et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer[J]. *Cancer*, 2015, 121(19):3444-3451.
- [75] CHOY C, RAYTIS J L, SMITH D D, et al. Inhibition of β 2- Adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β -blockade[J]. *Oncol Rep*, 2016, 35(6):3135-3142.
- [76] 高瑞珂. 疏肝健脾法治疗乳腺癌的疗效评价及对瘤前抑郁障碍小鼠乳腺癌作用机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2021.
- [77] 桑毅婷. 疏肝健脾方对乳腺癌术后患者抑郁、焦虑情绪及免疫相关因素的干预研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.
- [78] 陈全萍, 谢春毅, 张家美, 等. 逍遥散对慢性心力衰竭合并抑郁患者心功能、炎症介质和血清 5-HT、NE、CORT 的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2020, 20(21):4063-4067.
- [79] XUE G, WANG Z, ZHENG N, et al. Elimination of acquired resistance to PD-1 blockade via the concurrent depletion of tumour cells and immunosuppressive cells[J]. *Nat Biomed Eng*, 2021, 5(11):1306-1319.
- [80] RADIC SHECHTER K, KAFKIA E, ZIRNGIBL K, et al. Metabolic memory underlying minimal residual disease in breast cancer[J]. *Mol Syst Biol*, 2021, 17(10):e10141.

[责任编辑 张丰丰]