

从中医气血津液论述自噬治疗恶性肿瘤的理论依据

冯冠¹, 郭凯波¹, 严卿莹¹, 阮善明², 沈敏鹤²

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310000

[摘要] 自噬作为细胞存活的机制, 在肿瘤的发生发展及治疗上发挥着双重作用。肿瘤的发生是气血津液失调的结果, 自噬的功能与中医气血津液密切相关。笔者通过从气、血、津液三方面辨析自噬治疗恶性肿瘤的病机特征, 提出从气虚、气滞、瘀血、痰瘀毒结等论治, 从而为自噬治疗肿瘤提供中医理论依据。

[关键词] 肿瘤; 自噬; 气血津液; 病机特征

[中图分类号] R730.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 06-0326-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.06.100

A Discussion on Theoretical Basis of Autophagy for Malignant Tumors from the Theory of Qi, Blood, Fluid and Humor in Chinese Medicine

FENG Guan, GUO Kaibo, YAN Qingying, RUAN Shanming, SHEN Minhe

Abstract: Autophagy, as a mechanism of cell survival, plays a dual role in the development and treatment of tumors. The occurrence of tumors is the result of the disharmony of qi, blood, fluid and humor. The function of autophagy is closely related to qi, blood, fluid and humor in Chinese medicine. The authors discriminated the characteristics of pathogenesis of autophagy for malignant tumors from three aspects including qi, blood as well as fluid and humor, and put forward that the treatments should focus on qi deficiency, qi stagnation, blood stasis and phlegm-stasis-toxin bind, so as to provide theoretical basis of Chinese medicine for the treatment of tumors by autophagy.

Keywords: Tumors; Autophagy; Qi, blood, fluid and humor; Characteristics of pathogenesis

恶性肿瘤已成为全球最主要的公共卫生问题, 是人类生存的严重威胁。根据最新的癌症数据统计, 预计到2018年, 美国将出现约173万例新的癌症病例和约60万例癌症死亡病例^[1]。自噬广泛存在于真核生物中, 是细胞内重要的物质分解代谢过程, 而自噬活动的失调, 是肿瘤的主要特征之一^[2]。自噬在肿瘤发生、发展及复发转移中的作用越来越受到重视^[3], 中医理论与自噬有何联系, 能否凭借中医更好解释和利用自噬, 成为近年来医学研究的热点。笔者试从中医气血津液角度探讨自噬在肿瘤中发挥的作用, 总结自噬治疗恶性肿瘤的病机特征, 从而为调节自噬治疗肿瘤提供理论依据。

1 自噬在肿瘤中发挥的作用

自噬是细胞进化过程中由自噬相关基因介导的一种自我保护机制。在生理情况下, 自噬通过消除损坏或潜在危险分子及细胞器, 对细胞的发育及维持内环境稳态以及生物合成方面起了重要作用。这与中医学气虚情况下, 通过“精化气”以维持

机体生命活动的机制, 以及在脏腑功能失调下内生实邪的自我清除以维持内环境的阴阳平衡相一致。越来越多的研究表明, 自噬在肿瘤中发挥着双重作用。

一方面, 正常水平的自噬, 通过维持细胞内遗传物质的稳定来对肿瘤起抑制作用, 在肿瘤的发生发展过程中, 往往都伴随着一些关键自噬相关基因的缺失与突变, 如自噬相关基因Beclin-1的缺失与乳腺癌及卵巢癌密切相关^[4-5]。另一方面, 自噬的激活, 能促进已建立的肿瘤生长^[6]。在肿瘤细胞中, 自噬水平的进一步提高, 有助于肿瘤细胞抵制外界不利环境, 促进肿瘤细胞的生长和存活。在此种作用下, 自噬往往使肿瘤细胞具有耐药和放疗抵抗的特性, 同时, 自噬亦能促进上皮细胞-间充质细胞转化(EMT)进而增加肿瘤细胞的侵袭和转移能力^[7-8]。根据文献报道, 通过抑制自噬可恢复肿瘤细胞对T细胞毒性的易感性, 表明自噬具有协助肿瘤细胞在扩散期间对抗免疫系统的相关功能^[9]。

[收稿日期] 2018-07-17

[作者简介] 冯冠 (1989-), 男, 住院医师, 研究方向: 中医内科肿瘤。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81573902); 中国博士后基金项目 (2017M612040); 浙江省自然科学基金项目 (LY17H270007); 浙江省重大科技专项计划项目 (2014C03036)

[通信作者] 沈敏鹤, E-mail: 524848388@qq.com。

2 肿瘤的形成是气血津液失调的结果

所谓“正气存内，邪不可干”。中医学中的正气，包括精、气、血、津液。正气与免疫监视功能及时清除衰老和突变的细胞，以免发生肿瘤的作用类似，若气血充盈、水道通条、气机和畅，则正气调节脏腑经络气血，及时清除痰、瘀等病理因素，预防积聚等疾病的发生。若正气虚，邪气而后踞之，导致脏腑经络功能受损，气血津液功能失调，免疫监视功能下降，则会导致肿瘤的发生。气滞血瘀，痰瘀互结，气机平衡失调，则痰毒、瘀血等病理产物的堆积，扰乱了免疫功能，引起积聚、癥瘕等。

中医学中虽然没有“肿瘤”这一病名，但早在3500年前文献就有“瘤”的记载，为“留聚不去”之意。《灵枢》曰：“内伤于忧怒，则气上逆，气上逆则六俞不通，温气不行，凝血蕴里而不散，津液涩渗，著而不去，则积皆成也。”论述了肿瘤的发生是情志失常后气血津液不畅所致。究其发病机制，在《圣济总录》指出：“瘤之为义，留滞而不去也。气血流行不失其部，则形体和平，无有余赘及郁结壅塞……瘤所以生。”倘若气血流行失常，导致郁结壅滞，进一步形成余赘，最终形成肿瘤。故肿瘤的形成，是气血津液失调的结果，在治疗上，叶天士亦主张气虚则补中以行气，气滞则开郁以宣通，血衰则养营以通络，血瘀则入络以攻痹。

3 从气辨析自噬治疗恶性肿瘤

中医学的气，在人体正常活动中发挥着推动与调控、温煦与凉润、防御、固摄以及中介作用。在机体的正常活动中，自噬不仅能维持细胞的稳态，促进氨基酸再循环，也能够提供对人体蛋白质和能量的供给，促进人体的生长发育，激发各脏腑经络的生理功能。作为一种重要的物质代谢方式，自噬与气的推动、防御和调控作用不谋而合。

3.1 从气虚论治 《素问·刺法论》曰：“正气存内，邪不可干”“邪之所凑，其气必虚。”说明疾病的发生发展过程是正邪相互作用的过程。邪气侵袭机体后，正气奋起抵御外邪，邪气随之驱除体外，使得机体不发病或发病轻微。而在自噬的正常水平下，通过“自我消化”过程清理胞质内受损的细胞器、有害的蛋白质、代谢产物并保护受损的细胞，以维持内环境的稳定，两者在一定程度上是相吻合的。

正常机体中自噬的保护作用，与气的护卫肌表、防御外邪入侵、祛除侵入人体内病邪的作用相吻合。当脾肾虚弱，正气衰微，气的防御功能低下时，自噬功能不足，一些衰老细胞或癌前细胞不能有效被清除，邪盛正虚，外邪入侵，往往会导致肿瘤的发生发展。《脾胃论》曰：“元气之充足，皆由脾胃之气无所伤，而后能滋养元气。”肾为生气之根，脾胃为生气之源，是以“谷不入，半日则气衰，一日则气少”。此如靖林林等^[10]认为，脾胃虚弱、自噬缺陷，是“因虚生癌”的重要病机。

在恶性肿瘤中，对物质和能量的缺乏，往往使自噬处于过度状态。一旦自噬被激活后，有助于维持肿瘤产物的合成及代

谢的平衡，成为肿瘤获取能量的主要代谢机制，因此肿瘤的发生发展对“气”的需求增多。阳气作为构成和维持人体生命活动的物质基础，能补充能量提供细胞的正常生活活动需要。“阳化气，阴成形”“积者，阴也，故沉而伏，……肿块上下有所始终，左右有所穷处，死不治”。肿瘤作为典型的“阴实”，是自噬不足，阳虚阴盛的产物。

然而重阳必阴，阳气性热，过度的自噬，与阳化太过、虚性亢奋的分解代谢过度是一致的，即所谓的“少火生气，壮火食气”。由于阴阳之间的互根互用，当阳盛阴虚到一定程度时，因阴虚不能生阳，继而将出现阳虚现象，阴气无以化生阳气，将导致阴虚为主的阴阳两虚状态。肿瘤中的自噬过度，反过来增加了肿瘤的侵袭迁移能力，而肿瘤的恶性侵袭将进一步激活自噬，此即所谓的“重阳”，阳气亢盛，阴气越虚，无以化阳，阴实就越盛，如此便导致了肿瘤的恶性反复发展。

3.2 从气滞论治 气滞即气机郁滞，多由于情志内郁，阻遏气机，或气虚运行无力而郁滞。因此在一方面，气虚导致自噬功能不足，倘若堆积在体内的衰老细胞及癌前细胞不能被及时清除，雍遏气机，日久则形成痰瘀，水停等病理产物，进一步阻遏气机，若偏于影响气机，则为聚，若凝结成块则为积。

也有医家认为，细胞自噬是“肝主疏泄”功能在细胞层面的具体体现，肝的疏泄不及表现为正常水平的细胞自噬受抑郁，肝的疏泄太过表现为细胞自噬的过度激活^[12]。肝主疏泄，是保证气血通畅的一个重要环节。结合肿瘤的形成，多由于情志不舒，疏泄不及，肝气郁结，络脉受阻，血行不畅，导致气滞血瘀，而疏泄太过导致的肝气乘脾，脾失健运，则无以化生气血，气血亏虚，最终因虚致实；若肝气疏泄太多，肝气上逆，气机逆乱，则易导致堆积在体内无法清除的病理产物随经流动，最终导致肿瘤的复发转移。

4 从血辨析自噬治疗恶性肿瘤

“癌，四十岁以上，血亏气衰……所生十全一二。”正是由于人体气血亏虚，运行失常，以及五脏六腑的蓄毒，才导致癌症的发生。血作为维持人体生命活动的基本物质，要在经脉中正常运行才能发挥其滋润和濡养功能。“结块者，必有形之血”，气滞血瘀是形成癌肿的重要病理机制。自噬可及时降解并清除异常有害物质来产生新的可供细胞利用的能量物质^[13]；当自噬失调时，细胞内的异常蛋白质及细胞器和受损衰老细胞无法及时清除，堆积在体内，阻滞气机，将导致气滞血瘀，血瘀气滞的恶性循环。

在人体中，正常的血管因子一般处于静止状态，肿瘤的发生发展，导致机体对氧的需求量增加，肿瘤细胞分泌缺氧诱导因子的发生，并刺激血管内皮生长因子释放，促进血管生成。一旦肿瘤血管生成，将导致在经脉中正常运行的血液明显减少。现代医家认为，正气虚损是肿瘤血管生成的内在因素，瘀血内结是肿瘤血管生成的病理变化^[14]。自噬能及时清除内结之瘀血(新生血管)，目前研究显示，抗血管生成药可上

调多种肿瘤细胞的自噬活性,并能发挥协同抗肿瘤作用^[15]。

5 从津液辨析自噬治疗恶性肿瘤

痰瘀贯穿于肿瘤整个发病过程。《灵枢》有云:“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”肿瘤的发生发展是一个复杂过程,而肿瘤的转移依赖于周围缺氧、酸性和炎症的环境。有研究表明,自噬可以通过调节肿瘤微环境从而诱导上皮间质转化,若自噬不足,导致衰老细胞组分、蛋白质等不能被及时清除,堆积影响细胞的正常生命活动,为肿瘤增殖分化、提高其侵袭性提供了有利的炎症微环境。

肿瘤的炎症微环境,与痰、瘀、癌毒等病理产物构成的中医内环境存在诸多共通之处,细胞内异常的蛋白质或细胞均可以视为中医学“痰浊瘀血”等范畴,而这种痰瘀之邪均需要通过自噬加以清除,从而稳定人体内环境的平衡。“夫痰者,津液之异名也”,自噬不足导致的“痰浊瘀血”等的堆积,即津液代谢失常的重要病理产物^[16],而“痰之为物,流动不测”则为引起肿瘤转移与复发的主要原因。在肿瘤的治疗过程中,调节自噬,不仅有利于津液代谢平衡,同时对人体内外环境的相对平衡也有着重要作用。

6 结语

现代医学表明,自噬可参与多种疾病的病理过程,无论是其过度或者不足都可能导致疾病发生。因此设想是否在自噬的调控中存在一种量效关系,即在一定范围及程度上的自噬作用对细胞起保护作用,而超出一定的负荷后则起到相反的作用。因此联想到中医学的整体平衡观念,即“阴平阳秘”“过犹不及”是中医病因学最基本的观点之一,指出疾病发生发展过程的最根本原因就是人体机能的太过与不及。由外感及内伤等诸多因素,皆可导致气血津液亏虚或太过而出现相应的虚实病证。《景岳全书·传忠录·虚实篇》云:“虚实者,有余不足也。”《素问·通评虚实论》云:“邪气盛则实,精气夺则虚。”即虚证源于内伤,实证源于外邪。中医治病强调以平为期,调节这种太过与不及,使之趋于平衡,因而依据疾病的虚实病机,促进或抑制机体自噬,是调整机体阴阳平衡的重要方法。

自噬在肿瘤中起着双重作用,随着对自噬研究的深入,其在肿瘤中发挥的作用机制尚未完全明确,如何调节自噬水平,找到新的肿瘤靶点,将是今后自噬与肿瘤研究中的新热点。中医药历史悠久,毒副作用小,目前中医药关于自噬的研究尚处于实验层面,临床应用仍需要进一步的探索与验证。随着中医学理论在自噬领域研究的不断发展,通过以中医药调节自噬进而治疗肿瘤的作用靶点和机制将具有广阔的研究前景,从而使自噬相关药物在今后肿瘤治疗中的临床应用提供相应的依据。

[参考文献]

- [1] REBECCA L, KIMBERLY D, AHMEDIN J. Cancer Statistics, 2018 [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] KANG M, LEE K H, LEE H S, et al. Concurrent Autophagy

Inhibition Overcomes the Resistance of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Human Bladder Cancer Cells [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 321.

- [3] LIN L, BAEHRECKE E H. Autophagy, cell death, and cancer [J]. Mol cell Oncol, 2015, 2(3): e985913.
- [4] VALENTE G, MORANI F, NICOTRA G, et al. Expression and clinical significance of the autophagy proteins BECLIN 1 and LC3 in ovarian cancer [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 462658.
- [5] ROHATGI R A, JANUSIS J, LEONARD D, et al. Beclin 1 regulates growth factor receptor signaling in breast cancer [J]. Oncogene, 2015, 34(42): 5352-5362.
- [6] RUOCCO N, COSTANTINI S, COSTANTINI M. Blue-Print Autophagy: Potential for Cancer Treatment [J]. Mar Drugs, 2016, 14(7): 138.
- [7] LOCK R, KENIFIC C M, LEIDAL A M, et al. Autophagy-dependent production of secreted factors facilitates oncogenic RAS-driven invasion [J]. Cancer Discov, 2014, 4(4): 466-479.
- [8] TSAI C H, LI C H, CHENG Y W, et al. The inhibition of lung cancer cell migration by AhR-regulated autophagy [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41927.
- [9] AKALAY I, ANJI B, HASMIM M, et al. Epithelial-to-mesenchymal transition and autophagy induction in breast carcinoma promote escape from T-cell-mediated lysis [J]. Cancer Res, 2013, 73(8): 2418-2427.
- [10] 靖林林, 龚先玲, 孙学刚. 自噬的中医属性及其在人体衰老和肿瘤发病中的意义 [J]. 中医杂志, 2014, 55(22): 1891-1893.
- [12] 鲍家宽, 潘磊, 陈培丰. 细胞自噬的发生机制及中医药对其干预作用进展 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(10): 99-102.
- [13] 王晋平, 刘布谷, 唐农, 等. 从细胞自噬探讨“温阳益气化浊法”的现代微观机制及在老年性痴呆中的作用 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 114-116.
- [14] 杨彦, 杨羚. 基于“毒-虚-瘀”探讨肿瘤血管生成的中医机制 [J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(3): 115-116.
- [15] BAREFORD M D, HAMED H A, TANG Y, et al. Sorafenib enhances pemetrexed cytotoxicity through an autophagy-dependent mechanism in cancer cells [J]. Autophagy, 2011, 7(10): 1261-1262.
- [16] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机 [J]. 中医杂志, 2015, 56(20): 1720-1724.

(责任编辑:冯天保)