

基于正虚邪毒探析失巢凋亡在肿瘤的诊疗思路

★ 刘鑫月^{1,2} 詹露^{1,2} 田思思^{1,2} 龚玉霞^{1,2} 宋琴妹^{1,2} 陈玉^{1,2} (1. 成都中医药大学 成都 610075; 2. 成都中医药大学附属医院 成都 610072)

[摘要] 失巢凋亡是近年来微观学领域中研究肿瘤发生发展的一大亮点,在机体发育、组织平衡、疾病发生和肿瘤转移等方面起重要作用。现主要从“正虚邪毒”理论出发论述失巢凋亡在肿瘤中的作用,认为失巢凋亡是正气内存的结果。中医学根据失巢凋亡的发生机制,治疗以扶正祛邪为基础,提出扶正为先、理气为要干预失巢凋亡抵抗,在临床取得了一定疗效,旨在尝试论述失巢凋亡的中医理论模式及治疗原则,以期为未来中医药在微观层面阻止恶性肿瘤进展提供思路和方向。

[关键词] 失巢凋亡; 正虚; 邪毒; 肿瘤

中图分类号: R273 文献标志码: A DOI: 10.20141/j.0411-9584.2025.03.06

失巢凋亡(Anoikis)最早出现于1994年, Frisch 和 Francis 首先发现正常的上皮内皮细胞具有黏附依赖性,上皮内皮细胞的存活依赖于细胞-基质相互作用,即锚定依赖,而细胞凋亡是由这种相互作用不适当或不充分而被破坏引起的^[1]。这种脱离原定生存环境而引起外部环境变化的情况下发生的凋亡称为失巢凋亡。而后失巢凋亡定义扩展到细胞与细胞外基质和其他细胞失去接触而诱导的一种特殊性程序化死亡。

本文以失巢凋亡与中医正虚邪毒的结合作为切入点,认为正虚则机体气机失司,失巢凋亡通路传递受损,致肿瘤细胞凋亡不能,聚集体内,日久邪毒羁留、流窜,机体功能失调,具体表现为形成肿瘤转移灶。从失巢凋亡机制及过程紧密联系中医理论,并探讨肿瘤不同时期病因病机及治法。

1 失巢凋亡与肿瘤关系

失巢凋亡主要由内源性及外源性途径构成,即线粒体途径和死亡受体途径,由细胞溶质连接器破坏导致细胞骨架及信号通路的改变,启动程序性死亡^[2]。通过不同的调节因子来激活失巢凋亡通路,促进细胞凋亡,其中 Bcl-2 蛋白家族在失巢凋亡中尤为关键,其抗凋亡蛋白及促凋亡蛋白的相互作用保证凋亡正常发生,当整合素结合破坏转位到线粒体时,可与 Bcl 蛋白相互作用从而诱导凋亡。外源性途径中,死亡配体(FasL)与肿瘤坏死因子 α (TNF- α)通过连接组装聚集韦半胱氨酸蛋白酶8(caspase-8)分子导致细胞死亡^[3]。

在肿瘤中,转移是致命事件,发生于肿瘤进展过程中,癌细胞从原发肿瘤中逃逸、内渗、生存维

持、外渗(继发部位播种)和生长定植,从而形成完整的转移过程^[4],而失巢凋亡在其中的作用则是让肿瘤逃逸细胞失效。碳酸酐酶(CA-IX)制剂可促凋亡发生,激活凋亡级联反应,通过激活 p53 增加细胞失巢凋亡,减少肿瘤细胞存活和迁移^[5]。

2 以“正虚邪毒”理论为主的失巢凋亡中医认识

细胞凋亡是由基因控制的细胞自主的有序的死亡,是为主动适应生存环境的过程,而失巢凋亡则是一种特殊的细胞凋亡方式,通过传统凋亡方式诱导细胞死亡。其中细胞与细胞间外基质间的黏附至关重要,恶性细胞中经常可见细胞凋亡规避,通过黏附因子传递信号,细胞外基质的黏附可以帮助细胞存活,肿瘤生长、转移,细胞外基质成分和相关黏附蛋白在细胞内传递信号^[6-7],如整合素作为附着细胞-细胞外基质间的黏附分子,可通过抑制整合素受 Janus 激酶(JAK1)/信号转导转录激活因子(STAT3)通路抑制整合素介导的细胞黏附和迁移,从而使细胞失巢凋亡,避免癌前病变及肿瘤的发生^[8]。

中医学认为,正气亏虚乃肿瘤发生的根本,邪毒侵犯是重要促进因素,周仲瑛认为邪毒在肿瘤中具有不可忽视的地位,提出“癌毒病机”在肿瘤发生发展中的作用^[9]。现代医学不断发展,中医药理论体系逐渐完善,从宏观到微观逐步探索。失巢凋亡的相关中医论述也开始崭露头角。有从阴阳角度论述失巢凋亡,认为失巢凋亡与增殖处于阴阳动态平衡中,一旦失衡,则导致细胞转化失常^[10]。另有学者认为,细胞过度增殖而凋亡减退就是细胞水平上的阳盛阴衰^[11]。以上观点探讨了细胞凋

通信作者: 陈玉, 硕士, 主任医师, 硕士生导师。E-mail: 735405661@qq.com。

亡及失巢凋亡的中医基础认识。失巢凋亡作为生理性的程序性死亡,是一个生长、脱落、死亡的动态过程,是为更好适应机体作出的反应,是正气充裕,营周不休的生理过程。失巢凋亡与正邪关系密切相关,《冯氏锦囊密录》言“正气旺者,虽有强邪,亦不能感”,正气是疾病发生发展的关键,影响着邪毒之气的强弱。正邪相争,正盛邪却,细胞外基质解除黏附状态,细胞正常代谢凋亡,失巢凋亡信号传递,机体气机调达,气行则不病;正虚邪留,恶性细胞规避失巢凋亡,细胞黏附增加,导致细胞无法正常凋亡,在体内过度增殖,逐渐成为气、血、痰、食等蕴结而成的病理产物,阻塞脏腑经脉,导致气机不行,病情日渐加重,机体长期处于失衡状态,则邪毒旺盛致脏腑功能紊乱,致恶化侵袭。

2.1 立足“正气存内,邪不可干”,探讨正常凋亡发展阶段

根据现代医学理论,结合中医学基础,“正气”可以理解为机体的细胞、神经、体液及免疫功能状态。人体正常运行,正气内存、阴阳平衡乃是其中关键,在细胞层面也是如此。失巢凋亡是正常细胞从外基质脱离的程序性死亡,当“正气存内”时,内生动力充足,失巢凋亡顺利发展,由肿瘤坏死因子和凋亡诱导配体激活受体蛋白、通过相关死亡域,或与线粒体膜结合形成凋亡体,引起 caspase 级联反应,诱发细胞凋亡^[10],使肿瘤细胞等恶性物质分子脱离外基质后即可死亡,避免其逃逸、沉积、定植,从而达到避免邪毒内生之势。

正如张洁古所说“壮人无积,虚人则有之”。即“正气存内,邪不可干”,正实则邪必虚,针对失巢凋亡抑制的发生,当先扶正。人体机能因时、因地而随时变化,正邪交争也是处于动态平衡中,机体正气不会始终保持充足状态,除机体自我调节外,有时尚需其他手段辅助,如补气健脾的白术、人参、党参、黄芪、茯苓、枸杞等,可促进白细胞的吞噬功能、增强免疫,中药方剂如四君子汤、补中益气汤、人参养荣汤等扶助正气、可激活细胞免疫功能,改善机体防御、循环等功能。王立雅^[12]在结肠癌研究中,指出扶正调气方可以抑制磷脂酰肌醇3激酶(PI3K)/蛋白激酶B(AKT)/雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路,从而诱导结直肠肿瘤细胞的失巢凋亡。王双双等^[13]研究表明,藤龙补中汤通过抑制整合素信号转导,激活 caspase 级联反应,诱导失巢凋亡。梁文晋等^[14]人提出扶正抗癌方先扶正、再抗癌,通过降低前列腺特异性膜抗原(PSMA)表达,引起 p38MAPK 通路的级联反应,

最终引起癌细胞增殖抑制和细胞失巢凋亡的发生。

2.2 “正虚邪留,影响气机”,探讨抗失巢凋亡发展状态

失巢凋亡通过各种信号通路、蛋白分子来使正常细胞脱落死亡,信号通路就类似微观之“气”的运行通路,气机正常运行,机体运转,则信号通路转导正常,从而诱发失巢凋亡,避免肿瘤细胞等逃逸。正虚邪留,阻滞气机,信号转导通路受损,影响 P13K-Akt 途径作用于失巢凋亡,则导致 PI3K/Akt 促进抗凋亡蛋白 Bcl-2 解离、抑制 caspase 活化、下调抑癌基因 p53 表达,抑制凋亡^[15]; 整联蛋白调节细胞间与细胞-细胞外基质功能失常,信号转导失常,介导黏附激酶(FAK)激活,抑制失巢凋亡^[16]; 丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)通路不畅、核因子κB蛋白(NF-κB)的激活、Wnt 信号和转化生长因子-β(TGF-β)均诱导失巢凋亡抵抗^[10]。

邪毒久酿,则生有形之邪,留滞在靶点影响气机。《杂病源流犀浊》言:“邪积胸中,气不宣通……正不得而制之,遂结成形而有块。”气机的正常有序运行是生命活动的基础,正气虚弱,失巢凋亡失序,肿瘤细胞产生耐药表型致凋亡抵抗,发生逃逸,留存体内,致使邪毒内存,气机不行。正虚则邪陷,扶正即所以悍邪,是以当先扶正,再行气祛邪,方为善治。武叔卿言:“治症痼积聚以行气为主……必用气药者,以此也。”所以为避免失巢凋亡抵抗,防治肿瘤微观病变,应从补气、行气、理气着手。《医学衷中参西录》中张锡纯用人参、黄芪补气,三棱、莪术破血行气,使气机流通,既消肿块,又不至补而滋腻。《朱良春用药经验集》中使用调理气机之法广泛运用于肝脏、胃肠道、胰腺肿瘤,达到扶正行气祛邪之功^[17]。于春雪等^[18]研究表明,具有清热除湿、行气散结作用的地榆槐花汤通过调节 MAPK/p53 通路抑制结直肠癌细胞的增殖,并诱导细胞失巢凋亡。王钰涵等^[19]研究显示加减乌梅丸可抑制 Wnt 信号通路过表达,通过补气理气、消瘀行滞等功效,作用于抑制失巢凋亡抵抗。

2.3 正虚毒侵,邪毒流窜,探讨失巢凋亡肿瘤转移阶段

肿瘤细胞产生失巢凋亡抵抗,正是肿瘤转移的关键及基础。通过酪氨酸激酶受体途径、整合素途径、Wnt 途径、NF-κB 途径、TGF-β 途径等抵制细胞程序性死亡^[2],通过增加细胞黏附、紧密连接生物过程和细胞骨架蛋白的信号转导帮助肿瘤细胞逃逸,附着在不适当位置,逐渐自我合成基质,从而恢复生长,肿瘤细胞定植远处,不断生长增殖,

形成转移。蛋白 FAK 调节细胞黏附、迁移、血管生成,通过抑制 Bcl-2 的促凋亡磷酸化,以逃避失巢凋亡,发生转移^[20]。整合素连接激酶蛋白(ILK)参与多种信号通路,其过表达则抑制细胞凋亡并促进肿瘤转移^[21]。同样,姚博文等^[22]在研究白花蛇舌草中,白花蛇舌草总黄酮(FOD)处理后可以明显调低乳腺癌细胞的 Bcl2 蛋白,上调 Caspase、Bax,抑制 Akt 通路,通过 Akt-GSK3 β - β -catenin 通路抑制乳腺癌细胞恶性增殖,发生转移。

正虚则邪入愈深,正虚是肿瘤发展转移的关键,正虚邪留,气机失常,脏腑功能低下,痰瘀毒结,进而流窜为患,则肿瘤也会迅速扩散转移。《灵枢·刺节真邪》指出:“虚邪之入于身也深……久留而内着……连以聚居,为昔瘤。”失巢凋亡于正气旺盛时发生,限制细胞恶性增殖,发挥锚定依赖功能,防止细胞定位于不适当的位置^[6],而正气不足时,细胞黏附、血管生成增加,失巢凋亡内外途径阻滞,恶性细胞如肿瘤细胞绕过锚定依赖,成功逃逸,潜伏体内,结成邪毒,气机升降出入失调,通过淋巴、血管等通路流窜于其他生长部位,恢复自我生长。名家张士舜首倡对肿瘤转移进行“三辨治癌”,注重正邪、虚实、气血关系,用清热行气散结法治疗肺腺癌伴纵膈淋巴结转移。

3 结语与展望

随着失巢凋亡在中医药中的探索逐渐深入,近年来关于中医药论治失巢凋亡的机制探索与治法总结等进一步聚焦在肿瘤发生发展的微观层面,拓展了中医肿瘤学的理论体系,也丰富完善了中医论治恶性肿瘤的思路。本文在总结失巢凋亡中医理论基础的同时,从“正虚邪毒”发展过程解析肿瘤抗失巢凋亡发展全过程,以扶正祛邪行气进一步构建失巢凋亡治疗体系。然而,现有的中医药手段对于细胞分子层面的失巢凋亡及肿瘤失巢凋亡抵抗还需进一步的研究探索,同时未来仍需进一步加强中医理论思维联系微观肿瘤学,以期防治恶性肿瘤提供新方向新思考。

参考文献

[1] FRISCH S M, FRANCIS H. Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis[J]. *J Cell Biol*, 1994, 124(4): 619-626.
 [2] 邹国英,李淑娜. 细胞失巢凋亡与肿瘤侵袭及转移的关系[J]. *肿瘤研究与临床*, 2015, 27(11): 781-784.
 [3] TADDEI M L, GIANNONI E, FIASCHI T, et al. Anoikis: an emerging

hallmark in health and diseases[J]. *J Pathol*, 2012, 226(2): 380-393.
 [4] MAJIDPOOR J, MORTEZAEE K. Steps in metastasis: an updated review[J]. *Med Oncol*, 2021, 38(1): 3.
 [5] CICCONE V, FILIPPELLI A, ANGELI A, et al. Pharmacological inhibition of CA-IX impairs tumor cell proliferation, migration and invasiveness[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(8): 2983.
 [6] TONG Y, CHENG P S W, OR C S, et al. Escape from cell-cell and cell-matrix adhesion dependence underscores disease progression in gastric cancer organoid models[J]. *Gut*, 2023, 72(2): 242-255.
 [7] PICKUP M W, MOUW J K, WEAVER V M. The extracellular matrix modulates the hallmarks of cancer[J]. *EMBO Rep*, 2014, 15(12): 1243-1253.
 [8] WOO J, LIM J W, KIM H. Astaxanthin inhibits integrin $\alpha 5$ expression by suppressing activation of JAK1/STAT3 in Helicobacter pylori-stimulated gastric epithelial cells[J]. *Mol Med Rep*, 2023, 27(6): 127.
 [9] 赵延华,周仲瑛,吴勉华,等. 基于癌毒理论探讨“抗癌解毒药”[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(12): 7146-7149.
 [10] 何灿封,吴健彬,杨红星,等. 中医药调控肺癌失巢凋亡研究进展[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(1): 76-81.
 [11] 陆乾人,周庆华,顾翔华,等. 用阴阳理论来探析细胞凋亡中医药调控机制的实质[J]. *陕西中医*, 2011, 32(5): 574-578.
 [12] 王立雅. 基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路探讨扶正调气方治疗结肠癌的机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2022.
 [13] 王双双,郑佳露,陈锦芳,等. 藤龙补中汤对大肠癌 LoVo 细胞失巢凋亡的作用及机制[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2023, 31(9): 686-690.
 [14] 梁文晋,王鹏,赵文兵. 扶正利湿抗癌方对 LNCaP 细胞中 PSMA 表达及 p38 MAPK 通路的影响[J]. *山西医科大学学报*, 2023, 54(11): 1449-1454.
 [15] 林跃辉,王敏. PI3-K-AKT 信号转导途径与凋亡的关系[J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2005, 25(4): 307-310.
 [16] CAO Z, LIVAS T, KYPRIANOU N. Anoikis and EMT: lethal “liaisons” during cancer progression[J]. *Crit Rev Oncol*, 2016, 21(3/4): 155-168.
 [17] 朱步先,朱胜华,蒋熙,等. 朱良春用药经验集[M]. 2 版. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2007.
 [18] 于春雪,陈楠,丛珊,等. 地榆槐花汤通过调控 p38 MAPK/p53 通路对人结肠癌 HCT116 细胞增殖和凋亡的影响[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2024, 26(2): 294-301.
 [19] 王钰涵,靳明明,吕昌莲. 加减乌梅丸对结肠癌治疗的研究进展[J]. *中华中医药学刊*, 2024, 42(4): 184-188.
 [20] WANG J, LUO Z J, LIN L Z, et al. Anoikis-associated lung cancer metastasis: mechanisms and therapies[J]. *Cancers*, 2022, 14(19): 4791.
 [21] XU T, MA X L, WEI Y, et al. Integrin-linked kinase affects the sensitivity of esophageal squamous cell carcinoma cells to chemotherapy with cisplatin via the Wnt/beta-catenin signaling pathway[J]. *Bioengineered*, 2022, 13(5): 12532-12547.
 [22] 姚博文,李亚昭,李静宇,等. 白花蛇舌草总黄酮对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞系增殖、凋亡及干性的影响[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2023, 44(6): 880-885.

(收稿日期: 2024-03-17) 编辑: 周茂福