

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.03.012

· 学术探讨 ·

# 肿瘤微环境血瘀病机探讨\*

陈纯辉<sup>1</sup> 孙学刚<sup>2</sup> 魏素芬<sup>1</sup> 韩露<sup>1</sup> 王阿玲<sup>1</sup> 张北平<sup>1△</sup><sup>1</sup>广州中医药大学第二附属医院脾胃病科, 广州 510120<sup>2</sup>南方医科大学中医药学院, 广州 510515**关键词** 肿瘤微环境; 内皮细胞; 周细胞; 血管正常化; 活血化瘀法**中图分类号** R273 **文献标志码** A

中医认为,恶性肿瘤属于“积聚”“癥瘕”等范畴,系外感六淫、内伤七情等原因,导致气滞血瘀,久而成为积聚。如《素问·举痛论篇》描述了外感邪气、血泣不行与积聚的关系:“寒气客于小肠膜原之间,络血之中,血泣不得注入大经,血气稽留不得行,故宿昔而成积矣。”《灵枢·百病始生》则描述了外感邪气与内伤七情共同引起气血逆乱,血气津液凝滞而导致积聚的发生:“卒然外中于寒,若内伤于忧怒,则气上逆,气上逆则六输不通,温气不行,凝血蕴裹而不散,津液涩渗,著而不去,而积皆成矣。”但无论外感内伤,血瘀总是积聚形成的必要条件和重要病理因素。

研究发现,肿瘤微血管密度增加与结直肠癌<sup>[1]</sup>、乳腺癌<sup>[2]</sup>、膀胱癌<sup>[3]</sup>等多种恶性肿瘤的不良预后呈正相关关系。有学者<sup>[4]</sup>指出,诱导血管生成是恶性肿瘤的重要特征之一。但肿瘤组织的血管往往畸形,具有口径不一、迂曲扩大、分支发育不良、血流紊乱、出血渗漏等特点,不能实现有效的血流灌注,但会促进肿瘤的生长和转移。肿瘤血管的特点与中医血瘀概念存在相似之处,其对于肿瘤发生发展的支撑作用也符合中医关于血瘀与积聚关系的认识。值得注意的是,肿瘤组织并非肿瘤细胞的简单集合,而是如同器官一样复杂、甚至更为复杂的组织结构,包含多种细胞组分、结构成分、信号分子,是肿瘤细胞及其所在环境共同进化的结果。基于这样的认识,把肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)作为整体观察对象显然更有利于肿瘤的研究与防治。因此,本文从血瘀角度剖析 TME 中血管新生的细胞学基础和调控机

制,探讨血管正常化与活血化瘀法的关系,完善中医对肿瘤血管生成的认识,并为活血化瘀法治疗肿瘤提供新思路。

## 1 血管新生的细胞学基础和调控机制

血管一般分为 3 层结构,由内而外分别是内皮细胞、周细胞和基底膜。从功能上来说,内皮细胞构成了血管的“骨架”;周细胞覆盖在内皮细胞周围,调节血管的渗透性、发育和成熟;基底膜则包裹和稳定这 2 种细胞<sup>[5]</sup>。

在胚胎形成期间,骨髓来源的内皮祖细胞分化为内皮细胞并形成管腔,即血管形成(vasculogenesis),构成初级血管网络。此外,内皮细胞和周细胞配合,从已有的血管中萌发出新的血管,并通过与其他新血管或现有血管相互对接,融合成网,即血管新生(angiogenesis)。后者是人体成年后的主要血管修复途径,与肿瘤血管关系密切,平时趋于静止,仅在伤口愈合和月经等生理过程被短暂激活。

血管新生主要受到血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、血管生成素(angiopoietin)以及 Notch 信号通路调控。在缺氧条件下,被缺氧诱导因子(hypoxia-inducible factor, HIF)上调的 VEGF 诱导内皮细胞转化为尖端细胞,尖端细胞表达血管生成素 2(angiopoietin-2, ANGPT2),导致周细胞从血管壁脱落,“血管生成开关”启动。尖端细胞引导周围的内皮细胞(茎细胞)沿着 VEGF 浓度梯度形成新的管腔,并分泌 Delta-like 4(Dll4)配体与茎细胞上的 Notch 受体结合,抑制茎细胞获得尖端细胞表型,确保出芽的方向一致<sup>[6]</sup>。缺氧改善后,周细胞重新覆盖到新生血管壁上,其分泌的血管生成素 1(angiopoietin-1, ANGPT1)与 ANGPT2 竞争性地结合内皮细胞上的 TIE2 受体,收紧内皮细胞连接并稳

\* 广东省自然科学基金面上项目(No. 2022A1515010520);广东省普通高校特色创新项目(No. 2022KTSX028);广州市科技计划项目(No. 202201011531, No. 2023A03J0758)

△通信作者, Corresponding author, E-mail: doctorzbp@163.com

定血管,促进新生血管的重塑与成熟<sup>[7-8]</sup>。可见: VEGF 及其受体调节内皮细胞的增殖; ANGPT1 和 ANGPT2 通过竞争性结合内皮细胞上的 TIE2 受体,控制“血管生成开关”; Notch 信号通路调节尖端细胞和茎细胞的表型以确保出芽的方向性。

## 2 TME 存在异常血管新生

在 TME 中,促血管生成信号和抗血管生成信号的动态平衡被打破,使脉管系统由静止转为活跃,以满足肿瘤细胞对于氧气和营养的需求。其内在机制是多种细胞如肿瘤细胞、肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophages, TAMs)、癌相关成纤维细胞(cancer-associated fibroblasts, CAFs)等直接持续地释放 VEGF 等促血管生成信号因子,导致 ANGPT2 始终占据上风,“血管生成开关”无法关闭,血管新生持续激活,这也是肿瘤快速发展的转折点<sup>[9]</sup>。此外, TME 中高表达 JAG1 配体,其与 Dll4 配体竞争性结合 Notch 受体,破坏尖端细胞和干细胞表型稳定性,影响血管出芽方向的一致性,增加肿瘤异常血管密度<sup>[10]</sup>。此时,内皮细胞因过度增殖、出芽增加而形成无序紊乱的血管网络,而周细胞缺乏、覆盖率低且形态异常,共同导致肿瘤血管过度生长、畸形渗漏,无法维持有效稳定的血液供应,并使 TME 陷入缺氧的恶性循环<sup>[11-12]</sup>。

但异常的血管新生一定程度上促进了肿瘤的发展:①快速生长的肿瘤血管有助于肿瘤掠夺性地获取营养;②肿瘤血管的表面积与体积比降低,损害了氧气和营养物质的输送和代谢物的清除,加重了 TME 的缺氧和酸中毒状态;③缺氧微环境诱导代谢重编程,增强了肿瘤细胞的恶性表型,抑制了免疫细胞的监视和杀伤功能,并为肿瘤快速提供能量和生物合成的原材料;④血管的不规则,以及出血渗漏造成的高间质压力,不利于免疫细胞和药物到达肿瘤组织;⑤血管通透性增加有利于肿瘤后期的侵袭转移<sup>[6,13]</sup>。

## 3 肿瘤血管新生与中医血瘀证候的联系

李景格等<sup>[14]</sup>发现,血瘀证约占术前大肠癌的 15%~34%,多表现为气滞血瘀、瘀毒蕴结等复合证型。王雪振等<sup>[15]</sup>对近年来卵巢癌中医证候分布相关文献进行系统性评价,发现血瘀证是高频中医证候之一。熊家青等<sup>[16]</sup>认为肝郁脾虚所导致的气滞血瘀可能是癌因性疲劳发生发展的关键。可见,血瘀证是恶性肿瘤及其相关疾病的常见临床证候。

从整体上来说,肿瘤的发生是持续、多步骤、突变

逐渐叠加的过程,“血管生成开关”启动是肿瘤快速发展的关键点。中医认为肿瘤属本虚标实,由多种因素导致正气亏虚,气滞、血瘀、痰结、湿聚、热毒等相互纠结,日久积滞而成<sup>[17]</sup>。如《医宗必读·积聚》所言:“积之成者,正气不足,而后邪气踞之。”现代中医学者关于肿瘤的论述中,周仲瑛教授的“癌毒”理论具有较大影响力,其认为“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生成并导致肿瘤发生发展的一类特异性致病因子<sup>[18]</sup>。可见,有关血管异常在肿瘤形成中的作用,中、西医在认知上是具有相似性的。

从微观上来说,肿瘤异常血管新生的细胞学基础是内皮细胞的快速无序增殖和周细胞的覆盖不全,这与中医血瘀理论相契合。如《血证论》所言:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕。瘕者,或聚或散,气为血滞,则聚而成形”;又言:“世谓血块为瘀,清血非瘀,黑色为瘀,鲜血非瘀,此论不确。盖血初离经,清血也,鲜血也,然既是离经之血,虽清血鲜血,亦是瘀血。”可见, TME 中内皮细胞快速无序增殖形成“成形之血”,周细胞缺陷导致血管广泛渗漏形成“离经之血”,二者表现皆符合“血瘀”范畴。因此,肿瘤血管新生可能是肿瘤血瘀证候的微观体现。

## 4 活血化瘀法促进血管正常化、改善肿瘤血瘀证候

1971 年, Judah Folkman 基于恶性肿瘤的生长伴随着新血管的形成现象,提出肿瘤生长必须依赖血供,并假设抑制血管生成信号通路可能会阻止新血管的形成并导致肿瘤休眠,这就是减少血供以“饿死”肿瘤的治疗策略理论来源<sup>[19]</sup>。2004 年,抗 VEGF 抗体贝伐单抗作为首个肿瘤血管抑制剂,被美国 FDA 批准用于转移性结直肠癌的治疗。然而,直接抑制 VEGF 并不能显著延长患者生存期,因为抑制 VEGF 虽然暂时性地减少了血管生长,但无助于血管成熟,反而使其他促血管生长信号代偿性上调,且长期使用将导致血管退化<sup>[20]</sup>。

2001 年, Rakesh Jain 提出血管正常化(vessel normalization)假说,认为应以小剂量血管抑制剂恢复血管的结构和功能,以改善供氧和药物输送,提高肿瘤对放疗乃至其他药物的应答率<sup>[21]</sup>。因此,血管正常化,而非简单地抑制或者破坏血管,才是靶向肿瘤血管治疗的关键<sup>[22]</sup>。血管正常化应包括内皮细胞的适度生长以及周细胞的完整覆盖<sup>[23]</sup>,本质上是抑制肿瘤的异常血管新生。

针对血管的异常状态,中医常以活血化瘀法治

之。活血化瘀法源于黄帝内经,如《素问·至真要大论篇》提出“结者散之”“留者攻之”,而《素问·阴阳应象大论》则提出“血实宜决之”。活血化瘀法常用于肿瘤的治疗,李丽君等<sup>[24]</sup>总结《伤寒论》和《金匱要略》所载活血化瘀类方剂共 26 首,用于治疗恶性肿瘤的有抵挡汤、大黄廑虫丸、鳖甲煎丸、大黄牡丹汤、下瘀血汤等,临床应用广泛。关于活血化瘀法治疗肿瘤的机制,杨雯靖等<sup>[25]</sup>进行了总结,包括抑制增殖、诱发凋亡、调节免疫、抑制血管生成、改善微循环障碍及高凝状态、减少放疗毒副作用等。邹伟等<sup>[26]</sup>进一步发现丹参活性成分——丹参酮 II A 通过调节 ANGPT2 级联反应促进肿瘤的血管正常化,这证明了血管正常化是活血化瘀法的重要疗效机制。通过以上研究可以发现,活血化瘀法并非单纯地抑制或者破坏肿瘤血管,而是重塑血管结构和减轻缺氧,促进血管正常化,恢复机体平衡,这符合中医“阴平阳秘”的平衡观,也有助于减少 TME 免疫抑制、降低肿瘤细胞恶性程度和增强放疗效果。

## 5 小结

现阶段,中医证候及中医治疗的生物学基础尚未被阐明,这严重阻碍了中医的发展。利用现代技术手段研究中医、结合前沿研究成果解析中医,有助于推动中医药现代化。近年来系统生物学的发展、高通量技术的突破、大数据的应用和人工智能的逐渐成熟,均可能大幅加速这一进程。本文基于肿瘤血管新生的细胞学基础和调控机制,对 TME 血瘀病机进行探讨,提出肿瘤血管新生可能是肿瘤血瘀证候的微观体现,利用活血化瘀法可促进 TME 血管正常化,并为放疗及免疫疗法等提供治疗窗口。

## 参 考 文 献

[1] Des Guetz G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microvessel density and VEGF expression are prognostic factors in colorectal cancer. Meta-analysis of the literature[J]. *Br J Cancer*, 2006, 94(12):1823-1832.

[2] Uzzan B, Nicolas P, Cucherat M, et al. Microvessel density as a prognostic factor in women with breast cancer: a systematic review of the literature and meta-analysis[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(9):2941-2955.

[3] Canoğlu A, Göğüş C, Bedük Y, et al. Microvessel density as a prognostic marker in bladder carcinoma: correlation with tumor grade, stage and prognosis[J]. *Int Urol Nephrol*, 2004, 36(3):401-405.

[4] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next

generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5):646-674.

[5] Zhang ZS, Zhou HN, He SS, et al. Research advances in pericyte function and their roles in diseases[J]. *Chin J Traumatol*, 2020, 23(2):89-95.

[6] Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9):1745-1770.

[7] Zhang Y, Cedervall J, Hamidi A, et al. Platelet-specific PDGFB ablation impairs tumor vessel integrity and promotes metastasis [J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16):3345-3358.

[8] Guérit E, Arts F, Dachy G, et al. PDGF receptor mutations in human diseases[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(8):3867-3881.

[9] Zarychta E, Ruszkowska-Ciastek B. Cooperation between angiogenesis, vasculogenesis, chemotaxis, and coagulation in breast cancer metastases development: pathophysiological point of view[J]. *Biomedicine*, 2022, 10(2):300.

[10] Meurette O, Mehlen P. Notch signaling in the tumor microenvironment[J]. *Cancer Cell*, 2018, 34(4):536-548.

[11] Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, et al. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4):840.

[12] Daum S, Hagen H, Naismith E, et al. The role of anti-angiogenesis in the treatment landscape of non-small cell lung cancer—new combinational approaches and strategies of neovessel inhibition[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:610903.

[13] Farnsworth RH, Lackmann M, Achen MG, et al. Vascular remodeling in cancer [J]. *Oncogene*, 2014, 33(27):3496-3505.

[14] 李景格, 朱惠蓉, 程悦蕾, 等. 大肠癌在不同治疗阶段中医证候演变规律研究[J]. *河北中医*, 2019, 41(4):624-627.

[15] 王雪振, 夏雷. 卵巢癌中医证候分布规律的系统评价[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(9):3074-3080.

[16] 熊家青, 李逵, 吴泳蓉, 等. 癌因性疲乏中医辨证治疗概述[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(2):986-989.

[17] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2017:446-447.

[18] 张兆洲, 李琦. 癌毒传舍的中医病机初探[J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11):4839-4843.

[19] Folkman J. Tumor angiogenesis; therapeutic implications [J]. *N Engl J Med*, 1971, 285(21):1182-1186.

[20] Ribatti D, Annese T, Ruggieri S, et al. Limitations of anti-angiogenic treatment of tumors[J]. *Transl Oncol*, 2019, 12(7):981-986.

- 1359-1361.
- [11] 李晓斌,刘平,杨欢,等. 基于培土生金理论治疗 AECO-PD 伴 II 型呼吸衰竭患者临床观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(8):1045-1047.
- [12] 程友静,张芸芸,廖世霞. 益生菌对慢性阻塞性肺疾病大鼠肠道菌群和炎症反应的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(10):75-80.
- [13] 甄建华,于河,谷晓红. 肠道微生态医学研究进展概述[J]. 中华中医药杂志. 2017, 32(7):3069-3073.
- [14] Valdes AM, Walter J, Segal E, et al. Role of the gut microbiota in nutrition and health [J]. *BMJ*, 2018, 361:k2179.
- [15] 慕之勇,魏艳玲,李宁,等. “肠-肺”轴与肺部疾病关系的研究进展[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(11):1178-1183.
- [16] Janssen AW, Kersten S. The role of the gut microbiota in metabolic health[J]. *FASEB J*, 2015, 29(8):3111-3123.
- [17] 李爽姿,王勤明. 对中医理论藏象学说本质特征的模糊认识[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3):986-988.
- [18] 郭文茜,王琦,郭刚,等. 基于人体肠道菌群探讨“脾为后天之本”[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(9):5165-5168.
- [19] 马祥雪,王凤云,符俊杰,等. 基于肠道菌群的中医健脾方剂作用机制的研究现状与思考[J]. 中国实验方剂学杂志. 2017, 23(5):210-214.
- [20] 任光友,张贵林,卢素琳,等. 四君子汤对动物肠菌失调及正常胃肠功能的药理研究[J]. 中成药. 2000, 22(7):505-506.
- [21] 李春香,李显彬,李丽秋,等. 蒙古黄芪两种不同成分提取物对肠道微生态失调小鼠的调节作用[J]. 中国微生态学杂志, 2010, 22(01):14-16, 20.
- [22] 王广. 党参多糖对肠道菌群失调小鼠的调整作用机制的初步研究[D]. 佳木斯:佳木斯大学, 2010.
- [23] 刘名波. 香砂六君子汤对脾虚泄泻免疫功能和肠道微生态的影响[D]. 苏州:苏州大学, 2015.
- [24] Zheng XL, Yang Y, Wang BJ, et al. Synchronous dynamic research on respiratory and intestinal microflora of chronic bronchitis rat model[J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(3):196-200.
- [25] 吴永红,王雅敏,高青. 不同分期的慢性阻塞性肺疾病患者肠道微生态的变化[J]. 中国微生态学杂志, 2022, 34(7):774-780.
- [26] Mjösberg J, Rao A. Lung inflammation originating in the gut[J]. *Science*, 2018, 359(6371):36-37.
- [27] Chotirmall SH, Gellatly SL, Budden KF, et al. Microbiomes in respiratory health and disease: an Asia-Pacific perspective[J]. *Respirology*, 2017, 22(2):240-250.
- [28] Zhang D, Li S, Wang N, et al. The cross-talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases[J]. *Front Microbiol*, 2020, 11:301.
- [29] 韩云鹏,王翼轩,闫亚男,等. 参苓白术散调控“肠-肺轴”微生态干预慢性阻塞性肺疾病机理探讨[J]. 河北中医药学报, 2022, 37(5):7-12.
- [30] 胡银霞,范忠杰,张丽. 双歧杆菌四联活菌片联合肠内营养对慢性阻塞性肺疾病合并呼吸衰竭患者的临床疗效[J]. 中国微生态学杂志, 2021, 33(01):58-61.

(收稿日期:2023-02-18)

(上接第 197 页)

- [21] Jain RK. Normalizing tumor vasculature with anti-angiogenic therapy: a new paradigm for combination therapy [J]. *Nat Med*, 2001, 7(9):987-989.
- [22] Jászai J, Schmidt MHH. Trends and challenges in tumor anti-angiogenic therapies[J]. *Cells*, 2019, 8(9):1102.
- [23] Martin JD, Seano G, Jain RK. Normalizing function of tumor vessels: progress, opportunities, and challenges[J]. *Annu Rev Physiol*, 2019, 81:505-534.
- [24] 李丽君,赵昌林.《伤寒杂病论》中活血化瘀类方剂应用分析[J]. 中医学报, 2021, 36(2):285-288.
- [25] 杨雯靖,张甘霖,杨国旺. 活血化瘀法抗肿瘤治疗机制探索[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(11):2311-2314.
- [26] 邹伟,韦忠红,王爱云,等. 丹参酮 II A 靶向 Ang2/Tie2 轴诱导缺血性损伤和肿瘤血管正常化[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(10):758.

(收稿日期:2023-01-03)