

活血化瘀药调控肝细胞癌微环境细胞因子影响肿瘤转移复发机制初探

高连印 韦艾凌

【摘要】 肝癌转移复发是影响患者长期生存的关键因素,肝癌微环境对其产生重要影响。其中血管生成是决定肿瘤生长、转移、复发及预后的关键重要因素之一,微环境中细胞因子可引起血管新生加速肝癌细胞侵袭和转移。对与血管生成相关的疾病—肝癌,中医认为其发病机理与络病的络脉亢进理论有一致性,络道亢进、络脉生成乃其主要的机制。活血化瘀类中药一方面通过调控细胞因子,抑制肝癌血管新生,另一方面通过抗凝、抗纤溶、降低血液黏稠度的作用改善血流微环境影响肿瘤转移复发。

【关键词】 肝细胞癌; 微环境; 细胞因子; 活血化瘀药; 肿瘤转移复发

【中图分类号】 R285 **【文献标识码】** A doi:10.3969/j.issn.1674-1749.2014.02.012

肝细胞癌是最常见的恶性肿瘤之一,阻碍肝癌病人长期生存的关键因素是肝癌的转移复发。既往对肝癌治疗的研究靶点主要集中于肿瘤细胞自身,包括肿瘤细胞癌基因和抑癌基因的改变及肿瘤细胞的分化程度、细胞的表型改变等。然而,当发现对于肿瘤细胞自身的研究已经不能阐述其发生发展和转移的确切机制时,对肿瘤微环境的研究成了新的方向。通过监测肿瘤微环境成分的变化来监测细胞的动态,对于癌症的预防和靶向治疗是非常重要的手段^[1]。中医药对防治肿瘤的复发转移、减轻肿瘤放疗、化疗后的毒副作用都具有重要作用^[2]。

1 肝细胞癌微环境对肿瘤复发转移的重要作用

1.1 肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤生长过程中,由癌细胞和多种基质细胞、细胞因子、趋化因子等组成的特殊环境,是肿瘤细胞赖以生长、增殖和进展的生存环境。肿瘤微环境具有组织内血供不平衡、间质压力较正常组织压力高,乏氧及营养物质相对缺乏的特点。促血管生成因子和血管生成抑制因子之间的平衡失调并向前者倾斜是形成这些特点的关键因素^[3]。这些特点决定了微环境在肿瘤细胞的增殖、侵袭、黏附、血管生成过程中所起的重要作用,而且微环境对降低放疗和化疗敏

感度、促使恶性肿瘤的转移复发也具有重要意义。

1.2 肝细胞癌微环境

在肝细胞癌的发生、发展、转移复发过程中,肿瘤细胞的微环境发挥了十分重要的作用,并影响着治疗效应^[4,5]。肝细胞癌所处的微环境是个极其复杂的综合系统,有别于其他肿瘤细胞微环境,主要包含细胞(上皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞、血管内皮细胞、胶质细胞、脂肪细胞、炎症细胞等)、细胞外基质及细胞外分子(如血管内皮生长因子、肿瘤生长因子、成纤维细胞生长因子和趋化因子等)。它们的协同作用促使了肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移。

1.3 细胞因子可引起肝癌血管新生进而加速癌细胞的侵袭和转移

肝癌血管再生是肝癌浸润、扩散和转移的基础^[6]。肝癌血管的形成主要有两个部分:一部分源于血管网的过度生长,另一部分来自于血管内皮细胞形成的新生血管^[7]。血管生成因子作用于内皮细胞和外周细胞并激活相关途径形成新生毛细血管,这些毛细血管逐渐连通形成功能性血管^[8]。肿瘤细胞通过这些异于正常的肿瘤血管,顺利地进入血液循环当中。肝细胞癌微环境中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)可以促进内皮细胞增长,且在炎症条件下,核因子 κ B (nuclear factor kappa b, NF- κ B) 信号通路被活化,进而提高 VEGF 的表达。VEGF 的过度表达还可能与低氧的肿瘤微环境有关^[9],缺氧能刺激肝癌细胞的增殖,引起血管新生,加速癌细胞的侵袭和转移,而且肿瘤缺氧对肿瘤治疗耐受也有重要意义。肿瘤缺氧的特征在肿瘤发展中起重要作用,其中的关键因素是缺氧诱导因子 1α (hypoxia inducible factor- 1α , HIF- 1α) 的产生。在缺氧的情况下 HIF- 1α 被激活,激活后的 HIF- 1α 通过刺激肿瘤血管新生,为肿瘤细胞的代谢提供营养物质,促使肿瘤细胞增殖等进而引起肝癌的侵袭和转移^[10]。研究证实, HIF- 1α

基金项目:国家自然科学基金(81160438)

作者单位:410208 长沙,湖南中医药大学[高连印(博士研究生)];首都医科大学中医药学院(高连印);广西中医药大学第一附属医院(韦艾凌)

作者简介:高连印(1966-),2012 级在读博士研究生,副教授。研究方向:中医药防治慢性肝病研究。E-mail:gly066@sina.com

通讯作者:韦艾凌(1962-),博士,教授。研究方向:中医药防治慢性肝病研究。E-mail:wai33@163.com

蛋白降解的关键步骤是脯氨酸羟化酶 2 (proline hydroxylase-2, PHD2)。缺氧微环境下, PHD2 表达水平下调, 血管内皮细胞增殖, 但细胞成管能力下降, 导致肝癌瘤体血管成熟度下降, 促进肝癌的侵袭转移^[11]。

2 活血化瘀中药影响肿瘤转移复发机制

2.1 中医对血管生长认识

虽然古代医籍中没有对瘤体内部组织血管层面的论述, 也没有记载血管生成的相关内容, 但这并不能说明中医学对血管生成没有认识。中医学关于血脉同源, 瘀血不去, 新血不生; 经脉主气, 络脉主血, 气血互生; 祛瘀生络即通过祛除瘀血可以促使络脉新生的理论, 与现代医学对血管新生的认识颇为相似。祛瘀生新是机体的生命活动的形式, 与血液系统的新陈代谢相类似, 同时又是一种因果关系, 只有祛除瘀血, 新血才能生, 络脉才能成。对与血管生成亢进相关的疾病如肿瘤, 中医认为其发病机理与络病的络脉亢进理论有一致性, 络道亢进, 络脉生成乃其主要的机制, 具体可概括为络脉的亢、变、增^[12]。

2.2 活血化瘀药调控细胞因子, 影响肿瘤转移复发

中医学关于“生脉”、“生血”、“生肌”等内容的论述在历代文献均有论述, 对中医的经典理论“气血互根, 脉为血之府”、“行气通脉”、“活血化瘀”等记载更为详尽, 这些理论为中药可能具有调节血管新生的作用奠定了基础。研究表明活血化瘀类中药通过调控细胞因子, 破坏肿瘤新生血管的生成环节, 进而影响肿瘤转移复发。实验证实^[13]丹参的脂溶性成分丹参酮 IIA 作用于肝癌细胞后可促使肿瘤细胞凋亡、坏死, 其作用机制是通过抑制促肿瘤血管生成因子的表达, 从而阻断肿瘤新生血管的生成所致。丁志山等^[14]利用鸡胚绒毛尿囊膜模型及培养的肿瘤细胞, 观察姜黄素对血管生成及对肿瘤细胞的作用, 发现姜黄素既可抑制血管生成又可诱导肿瘤细胞凋亡。常远鸿等^[15]等通过实验研究发现姜黄素可逆转缺氧诱导的人肝癌细胞株 (human hepatocellular liver carcinoma cell line, HepG2) 的增殖和迁移, 其机制与其抑制缺氧诱导的 HIF1- α 蛋白上调和上皮细胞间质转化有关。丰俊东等^[16]采用 RT-PCR 法观察刺五加皂苷对 HepG2 细胞株的 VEGF mRNA 表达的影响。结果显示, 刺五加皂苷对 HepG2 细胞株的 VEGF mRNA 表达量具有抑制作用, 提示刺五加皂苷通过破坏 VEGF 介导的肿瘤血管新生途径, 进而阻断肿瘤细胞的生长与转移。

2.3 活血化瘀药改善血流微环境, 影响肿瘤转移复发

肿瘤的转移与肿瘤患者血流微环境中高血黏度特点密切相关, 尤其对血行播散转移的肿瘤具有更重要的意义; 活血化瘀类中药具有抗凝、抗纤溶、降低血液黏稠度的作用, 可以阻断肿瘤的转移复发。王生等^[17]等通过大量的研究总结部分活血化瘀类中药及有效成分能够很好地抑制血小板与肿瘤的黏附, 一些具有活血化瘀功效的海洋药物如海参糖胺聚糖也能够很好地抑制活化血小板介导的肿瘤黏附行为。研究发现川芎嗪对二磷酸腺苷、胶原、凝血酶诱导的血小板

聚集均有明显的抑制作用, 并对已聚集的血小板有解聚作用^[18]。另有研究报道赤芍有效成分赤芍 801 (没食子酸丙酯) 抗肿瘤血行转移的作用可能是通过降低荷瘤小鼠的血小板聚集率、延长荷瘤小鼠凝血酶时间、改善荷瘤小鼠高血黏度和血小板功能而实现的^[19]。药理研究也证实, 活血化瘀类中药当归、虎杖、穿山甲、凌霄花、莪术^[20]等通过促进纤维蛋白溶解、抑制血小板聚集、改善微循环、降低血液黏稠度等途径改善血液的高黏状态, 使肿瘤转移灶内新生的毛细血管退化; 同时通过改善机体血液循环, 增加局部血流量, 改善局部缺氧状态, 使抗肿瘤药物更好地发挥作用。

3 讨论

肝癌患者死亡的主要原因是癌细胞的快速生长、浸润与转移, 其发生、发展除癌细胞自身因素外, 癌细胞的微环境对其也具有重要作用。血管生成是起决定作用的关键因素之一。加强对肝癌微环境与肿瘤复发转移密切相关的细胞因子的动态调控, 进而阻断肿瘤新生血管的生成环节, 对于保持肝癌微环境与人体的整体平衡, 维持肝癌微环境稳态, 防止肝癌复发转移具有重大意义。

中医药对肝癌的治疗法则, 无论是扶正固本法、软坚散结法、清热解毒法还是活血化瘀法, 都非常重视整体观念, 即通过整体调节肝癌局部微环境进而抑制肿瘤的发展。基于上述研究和分析, 活血化瘀中药在防止肝癌生长、浸润和转移的重要作用 and 地位不言而喻。该类药物的作用机制一方面可能是通过调控细胞因子, 抑制肝癌血管新生进而影响肿瘤转移复发; 另一方面可能是通过降低血液黏稠度, 改变血流学状态, 增加局部血流量, 改善局部缺氧状态, 从而使抗肿瘤药物更好地发挥作用, 所以中医应用活血化瘀药为主治疗肝细胞癌的方法也是多靶点起效的整体治疗方案。中医的多靶点多部位治疗肿瘤的作用与与现代医学中肿瘤微环境中影响肿瘤血管新生存在多种机制和靶点是相吻合的。

参 考 文 献

- [1] Mbeunkui F, Johann DJ, Jr. Cancer and the tumor microenvironment: A review of an essential relationship[J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2009, 63(4): 571-582.
- [2] 张淑萍. 中药治疗原发性肝癌术后化疗副反应 50 例[J]. *环球中医药*, 2009, 2(5): 340-342.
- [3] Huang GC, Chen LB. Tumor vasculature and microenvironment normalization: A possible mechanism of antiangiogenesis therapy[J]. *Cancer Biother Radiopharm*, 2008, 23(5): 661-667.
- [4] Liotta LA, Kohn EC. The microenvironment of the tumour-host interface[J]. *Nature*, 2001, 411(6835): 375-379.
- [5] Joyce JA, Pollard JW. Microenvironmental regulation of metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 239-252.
- [6] 邱斌玉, 温浩, 张金辉. 肝癌复发转移微环境研究进展[J]. *肝胆外科杂志*, 2010, 18(1): 62-66.
- [7] Gupta GP, Massague J. Cancer metastasis: building a framework[J]. *Cell*, 2006, 127(4): 679-695.