

基于正虚毒泛病机探讨肿瘤外泌体与肺癌发生发展的关系

李丰池¹, 隋博文^{2*}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤一科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年10月7日; 录用日期: 2024年11月1日; 发布日期: 2024年11月7日

摘要

肺癌是我国发病率和死亡率最高的癌症之一, 主要症状为长期咳嗽、咯血和肺部阴影。每年约有63.1万人死于肺癌, 主要危险因素包括吸烟、空气污染等。肺癌的发展涉及肿瘤细胞与微环境的复杂互动, 其中包括外泌体, 这些细胞囊泡在肿瘤生长和侵袭中扮演重要角色, 并可能成为治疗靶点。中医认为肺癌由正气亏虚、阴阳失调引起, 病性虚实夹杂, 治疗需结合宣肺理气、化痰祛瘀、益气健脾、温阳补肾等多种方法。肺癌的治疗既要扶正又要祛邪, 针对“痰”“瘀”“毒”等病理特点进行综合治疗。充分发挥中医药扶正祛邪, 控制肿瘤发展的作用。

关键词

正虚毒泛, 肺癌, 外泌体

Exploring the Relationship between Tumor Exosomes and Lung Cancer Development Based on the Pathogenesis of Positive Deficiency and Toxicity Flooding

Fengchi Li¹, Bowen Sui^{2*}

¹The First Clinical Medical College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department I of Oncology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Oct. 7th, 2024; accepted: Nov. 1st, 2024; published: Nov. 7th, 2024

*通讯作者。

文章引用: 李丰池, 隋博文. 基于正虚毒泛病机探讨肿瘤外泌体与肺癌发生发展的关系[J]. 临床医学进展, 2024, 14(11): 505-510. DOI: 10.12677/acm.2024.14112908

Abstract

Lung cancer is one of the cancers with the highest morbidity and mortality in China, and the main symptoms are prolonged cough, hemoptysis and lung shadows. About 631,000 people die of lung cancer every year, and the main risk factors include smoking and air pollution. Lung cancer development involves complex interactions between tumor cells and the microenvironment, including exosomes, which are cellular vesicles that play an important role in tumor growth and invasion and may be therapeutic targets. According to TCM, lung cancer is caused by deficiency of positive energy and imbalance of yin and yang, and the disease is characterized by a mixture of deficiency and reality, so the treatment needs to combine various methods, such as declaring the lung and regulating the qi, resolving phlegm and eliminating blood stasis, benefiting qi and strengthening the spleen, warming the yang and nourishing the kidneys. The treatment of lung cancer should not only support the positive but also dispel the evil, and carry out comprehensive treatment according to the pathological characteristics of "phlegm", "blood stasis", "poison" and so on. It should give full play to the role of Chinese medicine in supporting the positive and dispelling the evil, and controlling the development of tumor.

Keywords

Positive Deficiency and Toxicity Flooding, Lung Cancer, Exosomes

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肺癌是呼吸道常见的恶性肿瘤,威胁着全人类的健康,肺癌是我国发病率和死亡率最高的癌症之一,以长期咳嗽、咯血、肺部阴影为特征,根据中国国家统计局数据,每年约有 63.1 万人死于肺癌。肺癌发病的危险因素是吸烟、空气污染、职业暴露和慢性肺部疾病[1]。肿瘤不是孤立的实体,而是涉及转化细胞和非转化细胞之间细胞间通讯的复杂系统网络。肿瘤发展的组织微环境由增殖的肿瘤细胞、肿瘤基质、血管、浸润的炎症细胞和各种相关的组织细胞组成。它是肿瘤进展过程中由于与宿主相互作用而出现的独特环境。它由肿瘤产生,并且始终由肿瘤塑造和控制,肿瘤协调周围组织中发生的分子和细胞[2]。外泌体是所有细胞(健康细胞和患病细胞)释放的内吞来源的膜囊泡,大小范围为 30 至 150 nm,这些微小的颗粒能够携带多种关键的生物分子,如脂质、蛋白质、DNA 以及各类 RNA,包括信使 RNA 和 microRNA。它们在细胞间通讯中扮演着重要角色,通过局部和系统途径实现分子的传递。在肿瘤领域,无论是源自肿瘤细胞还是非肿瘤细胞的外泌体,它们不仅直接影响肿瘤细胞的行为,还能作用于与肿瘤相关的多种细胞类型,如纤维母细胞、内皮细胞、免疫细胞和干细胞。这些外泌体正在成为肿瘤进展和侵犯的新兴调控因子[3]。在癌症领域,肿瘤细胞分泌的微小囊泡——外泌体,已被发现携带能够增强或抑制免疫反应的免疫调节因子。例如,研究发现,源自人类和实验鼠的 B 淋巴细胞的外泌体能够激活抗原特异性的 MHC II 类限制性 T 细胞反应,这表明肿瘤外泌体在抗原呈递过程中扮演着至关重要的角色[4]。近年来外泌体在肺癌治疗方面的研究越来越多,认为外泌体在肺癌的治疗领域中有望成为新的治疗靶点。众多研究表明,通过降低外泌体的数量和调整特定 miRNA 的水平,能够提高肿瘤细胞对化疗药物的反应性,

同时增强机体对肿瘤的免疫攻击, 进而促使肿瘤细胞凋亡, 并有效遏制其生长、入侵和扩散过程[5]。

中医学认为, 肺癌的病理特征是由虚转实, 虚实相互纠缠。肺癌的起始在于正气虚弱、阴阳失衡, 六淫之邪借机侵扰, 邪气在肺部凝结, 造成肺气不调, 肺的宣泄与肃降功能出现障碍, 气机不畅, 血脉运行受困, 津液分布不均, 进而凝结成痰, 痰气郁结, 血脉瘀阻, 久而成疾, 形成肺部积聚。肺癌的四大致病因素为“虚”、“痰”、“瘀”、“毒”, 这些因素贯穿于肺癌的全过程。其中, 正气亏损常见于气虚、阴虚、气血双虚, 而毒泛则多表现为痰凝、气滞、血瘀、毒聚, 临床上展现出各式各样的复杂证候。

肺癌的病变部位在肺部, 其发生与肺、脾、肾三脏的功能失衡紧密相连, 正气虚弱和邪毒泛滥是肺癌发生的根本内在因素。在疾病的早期阶段, 常见肺气郁结和痰瘀互结, 治疗上侧重于疏解肺气、化痰消瘀; 到了疾病的中期, 脾脏功能受损, 导致运化不利, 痰湿内聚, 治疗时主要针对肺脾气虚或脾虚痰湿, 以补气健脾、固土生金为治疗原则; 随着病情进展, 气血阴阳耗损, 损伤波及肾脏, 形成气阴两虚、肾阳亏损, 治疗上应着重于益气滋阴、温补肾脏。在邪实方面, 痰、瘀、毒的交织是肺癌的关键病理特征, 由于肺、脾、肾三脏功能失调, 导致津液无法正常输布和温煦, 从而引起湿聚成痰, 痰瘀毒邪泛滥。因此, 中医治疗在强身固本的同时, 也不忘祛除邪气, 治疗策略应灵活运用化湿祛痰、活血化瘀、解毒散结等多种方法[6]。

2. 正虚毒泛是肺癌相关外泌体播散的根本条件

在中医学的深邃智慧中, 正气与邪气的斗争被视为人体健康与否的关键所在。正气, 这位无形的卫兵, 默默守护着我们的身体健康, 它等同于现代医学中的免疫系统, 如自然杀伤细胞、树突状细胞、肿瘤坏死因子等, 是维护身体各项生理功能正常运行的重要力量。在人体内, 肿瘤细胞的产生是一个持续不断的过程, 其中破坏机体生理功能、抑制抗肿瘤的免疫细胞、促进肿瘤生长功能的称为邪气, 如生长转化因子, 表皮生长因子等, 而外泌体内就携带着大量的“邪气”。当正气充沛, 能够有效地与邪气抗衡, 人体便得以保持健康状态, 正如内经所说: 正气存内, 邪不可干。然而, 当正气受损, 人体的抵抗力下降, 肿瘤细胞便有了可乘之机, 开始肆无忌惮地生长。肺癌作为一种常见的恶性肿瘤, 其发生正是正气虚弱、邪毒积聚的结果。在中医的视角下, 肺癌是肺部病理产物的体现, 是正虚毒聚的必然产物。肿瘤相关外泌体, 作为肺癌的信使, 它们通过血液和组织液的途径在体内扩散, 这种过程在中医理论中可以理解为“毒泛”。当正气不足时, 它们在正常细胞周围播散, 干扰细胞的正常生理活动, 甚至促使正常细胞同化, 从而加剧了肿瘤的增殖与扩散。同时, 邪气侵袭肺部, 导致肺失宣降, 肺卫失司, 这种病变不仅仅局限于肺部, 而是从肺部影响到全身。肺为华盖之脏, 主一身之气, 肺的功能失常, 将直接影响到全身的气机调节, 进而削弱免疫系统的整体能力, 影响全身的生理功能。这种情况下, 人体对疾病的抵抗力大大降低, 各种疾病便有了可乘之机。

3. 邪盛正衰是肺癌相关外泌体播散的推动关键

肺癌细胞在其生长和扩散的过程中, 展现出一种惊人的能力——改变内环境, 以适应不断变化的生存条件。在这一过程中, 外泌体成为了细胞内环境调节的关键因素。我们可以将细胞的内环境比作一个军营, 而外泌体就像是这个军营中的工兵, 它们在不同的军营中扮演着不同的角色。在正常细胞的环境中, 外泌体就像是正气, 它们携带着大量的生物信息, 如蛋白质、核酸和其他分子, 这些信息对于维持细胞的稳态至关重要。外泌体在细胞间的通讯中起着桥梁的作用, 它们传递信号, 帮助细胞协调其功能, 确保整个生物体的健康运作。在这种状态下, 外泌体是生命活动的有益组成部分, 它们帮助细胞适应环境变化, 促进正常的生理过程。然而, 在肿瘤细胞的内环境中, 外泌体的角色发生了根本性的转变。它们不再是维持秩序的工兵, 而是变成了邪气, 成为不利于生命活动的因素。在肿瘤细胞中, 外泌体被用

来传递促进肿瘤生长和侵袭的信号, 它们可以改变周围组织的微环境, 为肿瘤的增殖和转移创造条件。这些外泌体可能会携带促进血管新生、增强肿瘤细胞侵袭性的分子, 甚至可能包含抑制免疫系统功能的信号, 从而帮助肿瘤细胞逃避免疫监视。首先是树突状细胞, 有研究指出, 当与肿瘤细胞(例如肺癌、乳腺癌、膀胱癌细胞)释放的外泌体共同培养时, 树突状细胞(DC)表面的 CD80、MHC-II、CD86 分子表达显著减少, 而 PD-L1 分子的表达则显著增加。同时, 观察到肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-12(IL-12)以及诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的水平下降, 而精氨酸酶 I(arginase I)的活性却显著提升, 这些变化导致 DC 细胞表现出免疫抑制的特性。[7]-[9]。接着, Fabbri 等人[10]的研究揭示, 肺癌细胞来源的外泌体富含 miR-21 和 miR-29a。通过共聚焦显微镜技术观察到, 这些 miRNAs 能够与小鼠的 TLR7 受体和人类的 TLR8 受体结合, 进而激活巨噬细胞中的 TLR 信号通路, 从而促进肿瘤细胞的转移过程。最终, 肿瘤细胞分泌的外泌体还能抑制自然杀伤(NK)细胞上活化性受体 NKp46 和 NKp30 的表达, 从而削弱 NK 细胞的杀伤能力[11]-[13]。

《医经秘旨》中有云: “要知邪气即吾身中之正气, 治则为正气, 不治则为邪气。” [14]这句话深刻地揭示了外泌体在肿瘤发生中的作用。在正常情况下, 外泌体是维持细胞和机体健康的正气, 但在肿瘤的背景下, 它们变成了促进疾病进展的邪气。这种转变不仅揭示了外泌体功能的多样性, 也为我们提供了治疗肿瘤的新思路。《诸病源候论》记载: “诸脏受邪, 初未能为积聚, 留滞不去, 乃成积聚。” 随着癌毒组织的不断发展, 其根基变得越来越稳固。肿瘤细胞通过外泌体等机制, 逐渐接管了周围组织的营养供应, 包括血管和细胞中的营养物质。这种资源的掠夺导致了正邪失衡, 即机体的正常生理功能与肿瘤的病理性增殖之间的平衡被打破。这种失衡不仅加速了肿瘤的生长, 还为肿瘤的转移提供了便利。

在肺癌的发展过程中, 外泌体的作用是多方面的。它们可以促进肺癌细胞对周围组织的侵袭, 帮助肺癌细胞在体内扩散。同时, 外泌体还可以改变肿瘤微环境, 使其更加有利于肺癌的生长。例如, 它们可以促进肿瘤相关血管的生成, 为肿瘤提供更多的营养; 它们还可以招募免疫抑制细胞, 帮助肿瘤细胞逃避免疫系统的攻击。因此, 研究外泌体在肺癌中的作用机制, 对于开发新的治疗方法具有重要意义。如果我们能够找到方法来抑制或改变肿瘤细胞中外泌体的功能, 或许能够有效地阻断肿瘤的生长和扩散途径。例如, 通过阻断外泌体的产生或干扰它们与靶细胞的通讯, 我们可以削弱肿瘤细胞的侵袭能力, 恢复机体的免疫监视功能, 从而为肺癌的治疗提供新的策略。在这个过程中, 我们也可以从中医的角度出发, 探索如何通过调整正邪平衡, 利用正气来抑制邪气, 达到治疗肺癌的目的。

4. 从“正虚”和“毒泛”探讨肺癌的治疗

“正虚”是指肺癌患者免疫下降, 这种状态使得肺癌细胞得以通过外泌体等多种途径实现免疫逃逸。同时免疫下降, 导致患者造血功能受损, 白细胞数量减少, 从而无法有效清除肿瘤细胞及其代谢产物。此外, 正气亏虚的患者在接受放化疗时, 更容易出现毒副作用, 且可能因免疫力低下而遭受并发感染的困扰。在对抗肺癌的过程中, 中医药的扶正法显示出其在提高抗癌效果和降低肿瘤免疫逃逸方面的显著潜力。研究表明, 朝鲜淫羊藿中的多糖成分, 作为一种重要的活性成分, 能够促进关键细胞因子如 IFN- γ 和 TNF- α 的分泌, 这些因子对于激活 CD4+T 细胞的分化至关重要, 进而增强了机体的抗肿瘤免疫反应 [15]。中药的治疗效果不仅限于单一药物成分, 中药复方同样显示出其独特的作用。例如, 益肺饮这一中药复方, 以其扶正解毒的功效, 能够有效降低肺癌 A549 细胞分泌的 TGF- β , 这是一种在肿瘤免疫逃逸中发挥重要作用的细胞因子。通过减少 TGF- β 的分泌, 益肺饮有助于恢复免疫系统的平衡, 提高机体对肿瘤细胞的清除能力[16]。

“毒泛”是肺癌增殖和转移的关键环节, 这一概念在中医学以及现代医学中得到了充分的体现。现代研究表明, 肺癌外泌体在癌症的发展中扮演着重要角色。与健康个体相比, 癌症患者, 尤其是那些处

于晚期或转移阶段的患者,其血浆中的外泌体数量显著增加[17]。肿瘤外泌体的细胞间通讯是双向的,它们在肿瘤细胞和周围组织之间传递信息[18]。这种通讯机制不仅取决于产生外泌体的亲代细胞,还取决于接收外泌体的受体细胞。受体细胞在接收外泌体后,可能会经历遗传和分子层面的改变,这种改变被称为细胞重编程,它有助于肿瘤细胞的增殖和转移。

中医治疗肺癌强调整体观念,首先调节外泌体的产生和分泌,减少肺癌细胞通过外泌体进行的免疫逃逸,以及影响外泌体的内容物,如 microRNA、蛋白质等,从而改变它们对受体细胞的影响。因中药作用靶点广泛,所以在治疗肺癌方面具有独特的优势,从单一信号通路研究中医药的作用机制可能显得较为肤浅,但随着现代医学对信号通路研究的深入,越来越多的证据表明,中医药的作用是多靶点、多通路的,这与中医的整体辨证论治理念相契合。

5. 小结

本文围绕正虚毒泛病机解释肺癌的增殖、转移以及治疗。从全文来看,“正虚”、“毒泛”互为因果,既对机体免疫产生消极作用,又加剧了肿瘤的增殖转移。其中“正虚”是肺癌发生的重要基础,而“毒泛”是肺癌发展的核心因素。随着现代医学的发展,我们应该清楚地认识到邪盛正衰贯穿着整个疾病的始终。理解外泌体与肺癌发生发展关系,有助于更好地指导临床研究,为中西医结合防治肿瘤做出贡献。

参考文献

- [1] Wu, F., Wang, L. and Zhou, C. (2020) Lung Cancer in China: Current and Prospect. *Current Opinion in Oncology*, **33**, 40-46. <https://doi.org/10.1097/cco.0000000000000703>
- [2] Whiteside, T.L. (2008) The Tumor Microenvironment and Its Role in Promoting Tumor Growth. *Oncogene*, **27**, 5904-5912. <https://doi.org/10.1038/onc.2008.271>
- [3] Naureen, J. and Debabrata, M. (2017) Exosomes and Their Role in the Micro-/Macro-Environment: A Comprehensive Review. *The Journal of Biomedical Research*, **31**, 386-394. <https://doi.org/10.7555/jbr.30.20150162>
- [4] Whiteside, T.L. (2017) The Effect of Tumor-Derived Exosomes on Immune Regulation and Cancer Immunotherapy. *Future Oncology*, **13**, 2583-2592. <https://doi.org/10.2217/fon-2017-0343>
- [5] 王丽, 顾岩. 外泌体在肺癌诊断及治疗中的应用前景[J]. 临床肺科杂志, 2021, 26(1): 141-146.
- [6] 林丽珠, 王思愚, 黄学武. 肺癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(6): 1-17.
- [7] Mu, C., Zhang, X., Wang, L., Xu, A., Ahmed, K.A., Pang, X., *et al.* (2017) Enhanced Suppression of Polyclonal CD8⁺25⁺ Regulatory T Cells via Exosomal Arming of Antigen-Specific Peptide/MHC Complexes. *Journal of Leukocyte Biology*, **101**, 1221-1231. <https://doi.org/10.1189/jlb.3a0716-295rr>
- [8] Ning, Y., Shen, K., Wu, Q., Sun, X., Bai, Y., Xie, Y., *et al.* (2018) Tumor Exosomes Block Dendritic Cells Maturation to Decrease the T Cell Immune Response. *Immunology Letters*, **199**, 36-43. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.05.002>
- [9] Salimu, J., Webber, J., Gurney, M., Al-Taei, S., Clayton, A. and Tabi, Z. (2017) Dominant Immunosuppression of Dendritic Cell Function by Prostate-Cancer-Derived Exosomes. *Journal of Extracellular Vesicles*, **6**, Article 1368823. <https://doi.org/10.1080/20013078.2017.1368823>
- [10] Fabbri, M., Paone, A., Calore, F., Galli, R., Gaudio, E., Santhanam, R., *et al.* (2012) MicroRNAs Bind to Toll-Like Receptors to Induce Prometastatic Inflammatory Response. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **109**, E2110-E2116. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209414109>
- [11] Hong, C.S., Muller, L., Boyiadzis, M. and Whiteside, T.L. (2014) Isolation and Characterization of CD34⁺ Blast-Derived Exosomes in Acute Myeloid Leukemia. *PLOS ONE*, **9**, e103310. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103310>
- [12] 熊文杰, 刘焕勋, 史敦云, 等. 骨髓瘤细胞来源外泌体对NK细胞表面活化受体的影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2017, 25(6): 1713-1717.
- [13] 尹春来, 赵雪梅, 侯召华, 等. 外泌体在肿瘤免疫逃逸和耐受中的作用[J]. 生物化学与生物物理进展, 2019, 46(5): 433-440.
- [14] 王郅宜, 高磊, 胡少朴, 等. 从正邪理论探讨肿瘤免疫微环境及中医辨治思路[J]. 现代中医临床, 2023, 30(6): 71-75.

- [15] Zhong, Q., Shi, Z., Zhang, L., Zhong, R., Xia, Z., Wang, J., *et al.* (2017) The Potential of *Epimedium koreanum* Nakai for Herb-Drug Interaction. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **69**, 1398-1408. <https://doi.org/10.1111/jphp.12773>
- [16] 孙凯廷, 蔡美, 曾梅艳. 益肺饮联合 CIK 细胞对肺癌 A549 细胞免疫逃逸干预的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(9): 1084-1088.
- [17] Whiteside, T.L. (2016) Exosomes and Tumor-Mediated Immune Suppression. *Journal of Clinical Investigation*, **126**, 1216-1223. <https://doi.org/10.1172/jci81136>
- [18] Kahlert, C. and Kalluri, R. (2013) Exosomes in Tumor Microenvironment Influence Cancer Progression and Metastasis. *Journal of Molecular Medicine*, **91**, 431-437. <https://doi.org/10.1007/s00109-013-1020-6>