

活血化瘀中药重塑肿瘤微环境*

何伟

陕西中医药大学基础医学院, 陕西 咸阳 712046

摘要:“血瘀”既是对机体整体血液高凝状态的病理归纳,也是对局部肿瘤微环境血脉病变的高度概括,是肿瘤中医病机认识的核心要素。活血化瘀类中药具有抑制肿瘤细胞生长、增殖、侵袭及转移等功效,能够通过诱导肿瘤细胞凋亡及自噬、抑制肿瘤相关成纤维细胞活化、抑制肿瘤新生血管增殖、改善血液高凝状态、阻止细胞外基质降解、改善缺氧微环境、纠正酸性微环境、抑制炎症微环境、调控免疫微环境等重塑肿瘤微环境。针对活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的研究现状,今后需遵循中医辨治原则,注重肿瘤微环境时空异质性,阐释肿瘤微环境各成分间“正邪联动”效应机制,开展活血化瘀中药复方药效机制及临床疗效的真实世界研究,研发靶向肿瘤微环境纳米递药系统,以期对肿瘤病证的精准辨治提供指导。

关键词:活血化瘀中药;肿瘤微环境;血瘀

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2024.06.198

中图分类号:R285 文献标志码:A 文章编号:1674-8999(2024)06-1188-07

Traditional Chinese Medicine for Promoting Blood Circulation and Removing Blood Stasis in Reshaping Tumor Microenvironment

HE Wei

College of Basic Medicine, Shaanxi University of Chinese Medicine, Shaanxi Xianyang China 712046

Abstract: "Blood stasis" is not only a pathological induction of the overall hypercoagulable state of the body, but also a high generalization of the local tumor microenvironment of blood vessel lesions, which is the core element of the understanding of the pathogenesis of tumor in traditional Chinese medicine. Chinese herbs for promoting blood circulation and removing blood stasis can inhibit the growth, proliferation, invasion, and metastasis of tumor cells. It can reshape tumor microenvironment by inducing tumor cell apoptosis and autophagy, inhibiting tumor related fibroblast activation, inhibiting tumor neovascularization, improving blood hypercoagulability, preventing extracellular matrix degradation, improving hypoxia microenvironment, correcting acidic microenvironment, inhibiting inflammatory microenvironment, regulating immune microenvironment, etc. In view of the current research status on the remodeling of tumor microenvironment by activating blood circulation and removing blood stasis traditional Chinese medicine, future research should follow the principle of differentiation and treatment of traditional Chinese medicine, pay attention to the spatio-temporal heterogeneity of tumor microenvironment, explain the mechanism of "Zheng Qi and evil factor interaction" effect between various components of tumor microenvironment, carry out real-world research on the pharmacodynamic mechanism and clinical efficacy of activating blood circulation and removing blood stasis traditional Chinese medicine compound, and develop nano drug delivery systems targeting tumor microenvironment. To provide guidance for the accurate differentiation and treatment of tumor disease.

Key words: traditional Chinese medicine for promoting blood circulation and removing blood stasis; tumor microenvironment; blood stasis

* 基金项目:陕西省教育厅科学研究计划-重点项目(20JS030, 23JS007);陕西省重点研发计划项目(2021SF-402, 2022SF-316)

肿瘤微环境是肿瘤细胞与宿主之间双向作用的生长环境,主要由肿瘤细胞、间质细胞、免疫细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞、细胞外基质、血管和淋巴管网络、细胞因子、趋化因子等细胞及非细胞成分构成。在肿瘤发生的不同部位、不同类型、不同个体、不同阶段,肿瘤微环境呈现动态变化的特点,形成了微生物及糖脂代谢异常的复杂模式,促使肿瘤新生血管病态生成、淋巴管结构及功能异常,间质结构破坏及液压升高,表现出炎性、缺氧、酸性、免疫抑制等微环境特征。肿瘤微环境在支持肿瘤生长和侵袭、保护肿瘤免受宿主免疫的杀灭、促进肿瘤恶性转化等方面发挥着十分重要的作用,也与肿瘤耐药的产生及免疫治疗效果密切相关。

中医以扶正祛邪为总体治疗原则,针对肿瘤微环境多成分相互作用及动态演化的致病特点,认为“痰”“瘀”“毒”“虚”等为肿瘤核心病机,尤其是随着近年来对肿瘤微环境血瘀病机的广泛关注,活血化瘀类中药单药、药对、有效成分干预肿瘤微环境作用机制的相关研究呈系统化、深入化趋势,丰富了中医肿瘤学血瘀病机的科学内涵,拓展了活血化瘀法治疗肿瘤的临床适用范畴。系统梳理活血化瘀类中药调节肿瘤微环境的作用靶标及特点,可为明确今后的研究策略及精准辨治肿瘤病证提供有益的参考及借鉴。

1 血瘀是肿瘤微环境血脉病变的核心病机

《灵枢·百病始生》云:“厥气生足惋,惋生胫寒,胫寒则血脉凝涩,血脉凝涩则寒气上入于肠胃……日以成积。”《素问·举痛论》亦云:“寒气客于小肠膜原之间,络血之中,血泣不得注于大经,血气稽留不得行,故宿昔而成积矣。”均明言“血瘀”是形成积证的重要病机。若邪毒外袭、情志内伤、饮食失节、劳逸失调、年老体衰等多种内外因素侵袭,则邪毒伏匿侵袭血脉,导致脉道结构破损、形态迂曲、管腔狭窄、舒缩失调,从而引起结络、盛络、横络、络弛等络脉结构及功能异常^[1],使血液运行迟缓甚或瘀滞的血瘀病变,不断破坏机体内环境稳态,并停蓄脏腑组织器官局部,日益滋长生息,形成有形之肿瘤积块。现代医学认为,肿瘤属于新生血管依赖性疾

病,肿瘤微环境新生血管结构及功能异于正常血管,其血管结构形态发生迂曲、扩张、囊状等改变。血管迂曲增大了血管阻力,引起血液流速减慢,而血液作为剪切稀化流体,流速越慢,黏度就越高,会进一步降低血液流速,导致肿瘤整体血液灌注率低于正常

组织,从而表现为“血瘀”状态。此外,肿瘤微血管分支直径不均,结构层次无序,血液流动不匀,甚至发生反流,而肿瘤血管内皮细胞缺少黏附分子-1和紧密连接蛋白,血管外缺少基膜结构,血管通透性增强,使局部血液外漏,造成肿瘤组织间隙液压(interstitial fluid pressure,IFP)升高,这又与《金匱要略》所载“血不利则为水”的瘀血导致痰饮病变特征相符。

总之,在肿瘤发生、发展、演化、转归等不同阶段,均存在不同程度及范围的血瘀。血瘀既是对机体整体血液高凝状态的病理归纳,也是对局部肿瘤微环境血脉病变的高度概括,是肿瘤中医病机认识的核心要素。

2 活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的作用机制

2.1 阻滞肿瘤细胞分化周期,诱导凋亡及自噬 肿瘤组织可引起肿瘤微环境细胞自噬及凋亡调节的紊乱,促进肿瘤细胞无限增殖、侵袭、转移等生物学行为。阻滞肿瘤细胞分化周期是诱导凋亡发生的重要机制,川芎多糖对人肝癌 HepG2 细胞有明显的体外活性抑制作用,可将肿瘤细胞阻滞于 G1 期,从而诱导凋亡^[2]。莪术醇能显著抑制人宫颈癌 SiHa、HCC94 细胞增殖,诱导细胞自噬和凋亡,具有潜在的抗宫颈癌作用^[3]。以不同质量浓度的莪术醇(25 mg·L⁻¹、50 mg·L⁻¹、100 mg·L⁻¹)体外作用于人鳞癌细胞均可诱导 G0/G1 期与 G2/M 期阻滞,增加凋亡细胞的百分比,其中以 100 mg·L⁻¹莪术醇的阻滞作用最为显著^[4]。红花多糖可能通过降低 Bcl-2 基因表达,增加 Bax、Caspase-3 基因表达,明显抑制人结肠癌 LoVo 细胞增殖,调节细胞周期,使 LoVo 细胞发生凋亡^[5]。丹参酮 II A 可抑制髓母细胞瘤 D341 细胞增殖,诱导 D341 细胞凋亡及自噬,可能与 p-mTOR、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、LC3-I 表达下调及 LC3-II、Beclin1 表达上调有关^[6]。线粒体为维持细胞稳态的重要细胞器,线粒体活性氧(mtROS)可影响肿瘤细胞自噬流和能量代谢表型,而延胡索乙素可上调 mtROS 水平,显著促进人肝癌细胞的保护性自噬,并通过重编程能量代谢表型,抑制线粒体呼吸,激活细胞凋亡^[7]。

2.2 调控成纤维细胞活化蛋白(fibroblast activation protein,FAP)及小窝蛋白-1(caveolin-1,Cav-1)表达,抑制肿瘤相关成纤维细胞(tumor-associated fibroblasts,TAFs)活化 TAFs 是产生细

胞外基质成分、基底膜和组织蛋白酶的重要来源。TAFs 可通过分泌多种小分子生物活性物质,调控肿瘤细胞的增殖、侵袭及耐药,影响微环境免疫细胞活性及肿瘤患者预后^[8]。FAP 作为活化 TAFs 的重要标记物,参与组织纤维化和成纤维细胞降解细胞外基质过程,莪术、三棱组分可显著降低细胞外基质成分胶原、FAP 和转化生长因子- β 等的表达,以及细胞增殖途径相关信号因子 AKT/MEK/ERK 的磷酸化^[9],从而抑制子宫平滑肌瘤成纤维细胞的活化作用。TAFs 中 Cav-1 表达的缺失可激活肿瘤微环境,促进肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移以及信号转导。益母草碱能够调控乳腺成纤维细胞 Cav-1 对表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)的表达,影响乳腺成纤维细胞转化^[10]。肺癌微环境可诱导骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)向 TAFs 分化,而当归多糖可抑制肺癌 Lewis 共培养微环境中 BMSCs 的异常增殖及 TAFs 相关分子表达^[11]。

2.3 抑制肿瘤新生血管增殖,促进血管正常化 肿瘤组织新生血管状态影响着肿瘤细胞的休眠、生长、增殖及转移。肿瘤微环境中,部分肿瘤细胞可转变为促血管生成表型,成为“血管生成开关”,通过分泌 VEGF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、EGF、成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等促血管生成因子,抑制抗血管生成因子的表达^[12],从而抑制肿瘤新生血管增殖,促进血管正常化,已成为抗肿瘤的主要策略之一。莪术能明显抑制小鼠 Lewis 肺癌组织微血管形成,降低微血管密度^[13]。姜黄素可通过下调 VEGF-C 的表达从而抑制乳腺癌 MCF-7 细胞的增殖及侵袭^[14]。全蝎、蜈蚣、壁虎等通络活血虫类药可降低乏氧环境下 A549 肺癌细胞血管生成相关细胞因子 VEGF、TGF- β 1、bFGF 等的含量^[15]。丹参素钠联合放疗能够减少 VEGF 生成,降低肿瘤组织中 CD31 表达,间接提示肿瘤血管的形成受到抑制^[16]。丹参酮 IIA 可降低 Hepa1-6 肝癌小鼠的肿瘤微血管密度,显著增加血管周细胞覆盖率,增强基底膜与内皮细胞的接触,促进血管结构正常化^[17]。

2.4 改善血液高凝状态,抗肿瘤血行转移 血小板与肿瘤微环境各种细胞间存在复杂的相互作用,具有促进肿瘤血管生成及肿瘤细胞转移,介导肿瘤细胞逃逸免疫系统的监视,引起肿瘤微环境的高凝、低氧状态等多重损害作用^[18]。活血化痰中药可调节血小板黏附、聚集及代谢,抑制血小板活化,改善血

液高凝状态,发挥抗肿瘤血行转移作用。榄香烯可抑制 ADP、凝血酶和花生四烯酸诱导的血小板聚集,从而抑制血小板-肿瘤细胞栓子形成,阻止肿瘤的转移^[19]。川芎嗪可能通过降低血浆血小板 TXB2 含量、改善血液高黏滞状态,从而显著抑制 BL-16 黑色素瘤的肺转移^[20]。隐丹参酮可明显降低荷瘤小鼠血小板聚集活性,改善血液黏度,从而抗肿瘤血行转移^[21]。三七根和花总皂苷具有显著的抗肿瘤细胞诱导的血小板聚集能力,且呈剂量依赖性,具有潜在的抗肿瘤血行转移作用^[22]。

2.5 降低基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)表达,阻断细胞外基质降解 细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是由多种蛋白构成的动态分子网络,为细胞提供支架并调节细胞活性^[23]。ECM 通过整合素增加肿瘤细胞与自身黏附,可由基质蛋白水解酶等破坏基底膜,协助肿瘤细胞突破 ECM 而完成侵袭^[24]。MMPs 几乎能降解 ECM 的各种蛋白成分,破坏肿瘤细胞侵袭的组织学屏障,在肿瘤侵袭转移中起关键性作用,已成为阻断 ECM 降解及减少肿瘤细胞转移的有效作用靶点。丹参酮 II A 以时间和剂量依赖的方式显著降低人胃癌 MKN-45 细胞的整合素 β 1、MMP-2 mRNA、MMP-7 mRNA 及蛋白表达,阻断细胞外基质降解,进而抑制胃癌细胞生长、侵袭及转移^[25-26]。三棱莪术方可通过下调 MMP-2 和血管内皮钙黏蛋白(VE-cadherin, VE-Cad)表达,抑制结肠癌细胞 HCT-116 裸小鼠移植瘤模型肿瘤生长^[27]。

2.6 下调低氧诱导因子(hypoxia inducible factor, HIF)表达,改善缺氧微环境 当肿瘤细胞增殖速度超过新生血管速度时,肿瘤细胞群周围毛细血管的氧有效弥散范围不足,引起肿瘤组织毛细血管的氧和营养供应不均,形成肿瘤缺氧微环境^[28]。缺氧状态与肿瘤的增殖、分化、血管生成、能量代谢、患者预后等密切相关,也会增加转移风险,限制放化疗效果,降低患者生存率^[29]。肿瘤微环境缺氧状态下 HIF 激活,HIF-1 α 是 HIF-1 的主要表达亚基,参与肿瘤组织血管生成及缺氧时的能量代谢。多种活血化瘀中药均可通过抑制 HIF-1 α 的激活及表达,改善肿瘤微环境的缺氧状态。在川芎对肿瘤干细胞样细胞低氧微环境影响的实验中发现,低剂量川芎可杀伤 PG-BE1 干细胞样细胞,通过抑制 ABCG2 及 HIF-1 α 蛋白表达改善肿瘤乏氧微环境^[30]。姜黄素可通过抑制 HIF-1 α 蛋白合成,调控抑制人胰腺癌 PANC-1 细胞 HIF-1 α 的转录活性^[31]。红花

黄色素 A 抑制肿瘤生长的可能机制是调控 VEGF、HIF-1 α 蛋白表达,降低肿瘤缺氧微环境对血管生成的诱导^[32]。水蛭能够抑制 HIF-1 α 蛋白水平及 mRNA 表达,并降低 HIF-1 α 介导的靶基因表达水平^[33]。丹参联合 5-FU 能够降低小鼠 Lewis 肺癌 HIF-1 α mRNA 表达,增加缺氧细胞的氧分压^[34]。

2.7 调节有氧糖酵解能量代谢,纠正酸性微环境 肿瘤细胞采用有氧糖酵解作为主要的能量供应模式,并以脂质、氨基酸等原料提高供能效率,以增强生存竞争力及环境适应力^[35]。在缺氧微环境下,肿瘤细胞偏好以有氧糖酵解方式获得能量,通过加剧葡萄糖摄取和糖酵解满足能量代谢需要,使乳酸产量和葡萄糖吸收量增加,这种现象也被称为“瓦博格效应”(Warburg effect)^[36]。而高浓度乳酸可在肿瘤组织细胞间进行信号转导,诱导肿瘤血管生成,促进肿瘤细胞迁移和免疫逃逸,并塑造肿瘤酸性微环境^[37]。茜草可上调人神经胶质瘤 U87 细胞丙酮酸代谢的合成与消耗,减少上游代谢物堆积,抑制细胞摄取乳酸方式^[38]。斑蝥素可抑制丙酮酸激酶活性,打破葡萄糖转运蛋白 1 与 PKM2 形成的代谢环路,使有氧糖酵解转化为氧化代谢,从而逆转乳腺癌转移^[39]。莪术有效成分 β -榄香烯可以抑制葡萄糖转运蛋白 1、己糖激酶 1 和乳酸脱氢酶 A 等代谢酶的表达水平,减弱细胞有氧糖酵解,降低乳酸水平^[40]。

2.8 抑制炎症细胞因子分泌,改善炎症微环境 肿瘤微环境中浸润着大量的肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关中性粒细胞、肥大细胞、炎症性树突状细胞等炎症细胞,可激活 NF- κ B 和 STAT3 等炎症反应调节转录因子,产生 IL-6、IL-8、IL-10、IL-18 和 TGF- β 等细胞因子、趋化因子、生长因子和酶类,通过增加肿瘤部位白细胞募集刺激肿瘤微环境炎症反应^[41]。研究显示,温郁金单体活性成分 β -榄香烯不仅可调节肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、干扰素 (interferon, IFN)、TGF- β 、白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)/白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10) 等炎症因子,也在调节巨噬细胞浸润、M2 极化以及核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、信号转导与转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 的表达上起着至关重要的作用^[42]。隐丹参酮可下调 STAT3 磷酸化,改变肿瘤相关炎症因子、趋化因子 2 (chemokine 2, CCL2),最终抑制弥漫性大 B 细胞淋巴瘤 (diffuse large B-cell lymphoma,

DLBCL) 小鼠移植瘤生长^[43]。丹参酮 I、二甲双胍和阿司匹林联合应用可抑制黑素瘤模型小鼠肿瘤的生长,其机制可能为增加肿瘤组织 CD8⁺T 淋巴细胞百分比及 IL-6 含量,但发生副作用的可能性相对较大^[44]。三棱水提物可提高 H22 荷瘤小鼠血清 TNF- α 、IL-2 水平,抑制环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2),改善炎症微环境,从而抗肿瘤复发转移^[45]。

2.9 调控免疫细胞,抑制免疫分子表达,重塑免疫微环境 肿瘤相关巨噬细胞、CD4⁺T 细胞、CD8⁺T 细胞、辅助性 T 细胞 1、辅助性 T 细胞 17、调节性 T 细胞、间充质干细胞、骨髓来源抑制性细胞等免疫细胞的免疫调节作用,在肿瘤免疫抑制微环境中发挥关键作用。牛膝多糖可明显抑制 Hep G-2 荷瘤小鼠肿瘤细胞的生长,提高 CD4⁺T、CD8⁺T 淋巴细胞的表达,降低 VEGF、TGF- β 1 的阳性细胞表达,具有一定的抗肿瘤活性^[46]。莪术醇瘤苗生物治疗能够增强 NK 细胞活性及 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 水平,明显提高胃癌患者的细胞免疫功能,增强肿瘤综合治疗效果,提高生存质量^[47]。程序性死亡受体-1 (programmed death receptor-1, PD-1) 和程序性死亡配体-1 (programmed death ligand-1, PD-L1) 抗体等肿瘤免疫检查点抑制剂,已成为中药干预肿瘤微环境基础研究和转化研究的热点^[48]。活血化瘀中药活性小分子可通过抑制 PD1/PD-L1 的表达,改善肿瘤微环境免疫抑制。姜黄素可通过抑制舌鳞状细胞癌 STAT3 通路介导 PD-L1 表达,减少调节性 T 细胞和骨髓源性抑制细胞招募,部分逆转免疫抑制^[49]。丹参水溶性组分 SABP 能够抑制 H22 细胞肝癌微环境中 PD-L1、TGF- β 、IL-1 β 和 IL-10 等免疫分子表达,影响原位移植瘤生长及肝癌免疫微环境效应^[50]。隐丹参酮与 PD-L1 联合使用可促进 CD8 T 细胞毒作用,诱导肿瘤特异性免疫,为肝细胞癌提供了一种有效的免疫治疗方案^[51]。

3 活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的策略

3.1 遵循中医辨治原则,注重肿瘤微环境时空异质性 活血化瘀是中医药治疗恶性肿瘤的重要治法,在临床实践中应用广泛,但在活血化瘀中药抗肿瘤的机制研究中,存在促进与抑制肿瘤转移两种截然相反的结论及观点,表明活血化瘀抗肿瘤研究存在一定的方法学局限性。由于肿瘤微环境存在时间及空间的双重异质性,如晚期肾癌较早期肾癌血管内

皮细胞更大,增殖能力更强,微血管密度却较低^[52],分别在小鼠颅内及皮下接种黑色素瘤细胞,结果显示颅内肿瘤血管密度高于皮下肿瘤,但管径相对较小^[53],提示不应仅依据肿瘤血瘀共性病机盲目开展活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的机制研究,而应在整体观念指导下,结合三因制宜诊疗思想,坚持辨证论治原则,注重肿瘤微环境的时间及空间差异性,建立符合中医理论特色的瘀血证候动物实验模型,明确肿瘤不同病理分期及分型的肿瘤微环境血瘀病机特点,真实反映活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的靶点及途径,有效指导肿瘤临床诊疗实践。

3.2 阐释肿瘤微环境各成分间“正邪联动”效应机制 肿瘤微环境是正邪斗争的场所,其动态变化是正邪盛衰变化的结果,其中,缺氧、免疫抑制等微环境是机体正气不足状态反映于肿瘤微环境的局部表现,炎性、酸性等微环境是气滞、痰湿、瘀血、热毒、癌毒等搏结形成的邪实状态^[54]。因此,活血化瘀作为重要的祛邪治法之一,既要重点评价其对“实邪”相关指标的调节作用,如对肿瘤相关脂肪细胞、趋化因子配体2、抵抗素、脂联素、内脂素、瘦素等肿瘤相关脂肪微环境(tumor-associated adipose tissue micro-environment, TAAME)的影响,也应兼顾正虚与血瘀之间的因果关系,选取肿瘤来源外泌体(tumor-derived exosomes, TEXs)、胞外囊泡(extracellular vesicles, EVs)等细胞间通信的重要信号转导媒介,着重揭示肿瘤微环境多组分指标间的“正邪联动”效应机制。此外,由于肿瘤微环境是一种类似于生态系统网络的病理环境,而现有研究方法通过选取部分活血化瘀中药,仅以个别理化指标及基因蛋白差异表达结果,难以完全阐释各成分间的复杂作用机制,需要借助网络药理学及系统生物学等系统层次及整体效应的研究方法,全面揭示活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的科学内涵。

3.3 开展活血化瘀中药复方药效机制及临床疗效的真实世界研究 目前,活血化瘀中药重塑肿瘤微环境的研究仍以丹参、川芎、姜黄、三棱、莪术、红花、水蛭等部分常用的活血化瘀中药为研究对象,以单药、药对、有效成分等研究形式为主,虽有利于潜在干预肿瘤微环境活血化瘀中药的筛选,但也存在研究条件设定过于理想化、研究结果较为片面等突出问题,应进一步开展活血化瘀中药复方药效机制及临床疗效的真实世界研究,针对气虚、阳虚、血虚、阴虚、气滞、血瘀、痰凝、停饮、毒蕴等肿瘤核心病机,探讨活血化瘀中药与益气温阳、滋阴养血、化痰逐饮、

清热解毒、理气解郁等药物配伍,以及与放疗、化疗、基因靶向药物、细胞免疫等现代医学主流疗法的协同应用,明确调节肿瘤微环境的各中药成分的药理机制,评价其治疗肿瘤常见症及并发症的疗效及不良反应特点,为其临床转化及推广应用提供必要的循证医学证据。

3.4 研发活血化瘀中药靶向肿瘤微环境纳米递药系统 与传统给药方式比较,纳米递药技术具有提高肿瘤组织局部药物浓度、提高生物利用度、降低药物不良反应、降低复发及转移风险等显著优势。因此,近年来,针对肿瘤微环境细胞成分及细胞外基质、新生血管及可溶性产物,采用多功能超分子组装平台驱动药物释放和铁死亡协同治疗^[55]、多功能纳米酶重编程氧化还原稳态^[56]、智能自放大铁死亡诱导纳米平台增强肿瘤微环境重塑^[57]等纳米递药系统已成为肿瘤微环境多靶点干预策略的热点研究领域,并在中药纳米递药系统的研究上进行了有益尝试,如在构建酶敏感肿瘤靶向纳米递药系统(AP-PP-DOX)中,当归多糖不仅可作为载体靶向递送药物至肿瘤组织,还能改善肿瘤微环境,增强免疫功能,从而与化疗药物协同抗肿瘤^[58]。目前,肿瘤微环境调控靶向纳米递药系统的研究主要包括 CSCs、CAFs、免疫细胞、ECM、肿瘤血管系统、外泌体、微生物群的调控策略,可作为活血化瘀中药靶向肿瘤微环境纳米递药系统研究的重要参考,应着力研发两种以上药物共包载纳米递药技术,以满足中药复方的组方及干预特点,更大程度上发挥中医药多靶点调节的治疗优势。

4 结语

基于肿瘤微环境的血瘀核心病机,详辨肿瘤微环境形成的气虚、精亏、气郁、热毒、痰湿等中医病机特点,在活用补气活血、填精活血、行气活血、解毒活血、化痰逐瘀等治法时,也要考虑肿瘤的血脉共病特点,借鉴络病理论治疗肿瘤新生血管病变,以改善肿瘤微环境,降低血管通透性^[59],同时,也应该把握中医整体观念、辨证论治、辨病论治等基本诊疗原则,从整体上纠正机体阴阳气血偏颇状态,以期调节与改善局部肿瘤微环境。

参考文献:

[1]何伟,张亚密,胡勇,等. 肿瘤微环境新生血管的病络机制[J]. 天津中医药,2021,38(12):1553-1556.
[2]王景春,刘蔚,杨瑞玲,等. 川芎多糖对人肝癌细胞

HepG2 增殖及凋亡的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2014,30(5):461-464.

[3] 刘发英, 邹阳, 杨必成, 等. 莪术醇对人宫颈癌 SiHa 和 HCC94 细胞增殖、自噬及凋亡的影响[J]. 中药药理与临床, 2018,34(1):62-66.

[4] 景钊, 谢聪颖, 吴志勤, 等. 莪术醇 β -环糊精包合物对食管癌 TE-1 细胞增殖、凋亡的影响及其机制研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013,33(1):85-89.

[5] 孙伟, 童仕伦, 郑勇斌, 等. 红花多糖对人结肠癌 LoVo 细胞增殖、凋亡、侵袭作用机制研究[J]. 安徽医药, 2016, 20(6):1045-1050.

[6] 项荣, 邹剑. 丹参酮 II A 对髓母细胞瘤的增殖凋亡及自噬的影响[J]. 重庆医学, 2018,47(19):2525-2528,2533.

[7] 尹逊哲, 刘作家, 汪劲. 延胡索乙素通过线粒体活性氧调控能量代谢表型转换促进人肝细胞癌凋亡[J]. 中国中药杂志, 2022,8(23):6494-6504.

[8] 卢成陆, 孙燕. 肿瘤相关成纤维细胞在结直肠癌中的作用及相关治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2023,9(7):368-372.

[9] FENG Y W, ZHAO Y M, LI Y, et al. Inhibition of fibroblast activation in uterine leiomyoma by components of *Rhizoma curcumae* and *Rhizoma sparganii* [J]. *Front Public Health*, 2021,9:650022.

[10] 黎秋如, 肖亮, 李仲民, 等. 乳腺肿瘤微环境中益母草碱调控 caveolin-1 蛋白对表皮生长因子的影响[J]. 当代医学, 2019,25(20):123-125.

[11] 武有明, 张齐, 刘永琦, 等. 当归多糖对肺癌微环境中骨髓间充质干细胞增殖及 TAFs 相关分子表达的影响[J]. 中国细胞生物学学报, 2015,37(9):1271-1277.

[12] 施兴华, 张路姚, 李博, 等. 肿瘤及其微环境的力学问题[J]. 力学进展, 2018,48(8):360-409.

[13] 钟锋, 顾健, 张亮亮, 等. 莪术药理作用的现代研究进展[J]. 中国民族民间医药, 2010,19(13):67-68.

[14] 何静, 刘安文, 蔡婧, 等. 姜黄素对乳腺癌细胞 VEGF-C 表达及增殖、侵袭性的影响[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(10):1109-1112.

[15] 李道睿, 王苗苗, 于明薇, 等. 通络活血虫类药对乏氧环境下肺癌血管生成相关细胞因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2017,24(9):39-42.

[16] 曹洪英, 李萌, 杨茂楠, 等. 丹参素钠对 Lewis 肺癌放射增敏的体内实验研究[J]. 中药药理与临床, 2018,34(4):49-54.

[17] ZHANG Y, TIE M H, WANG K, et al. Tanshinone II improves distribution and anti-tumor efficacy of pegylated liposomal doxorubicin via normalizing the structure and function of tumor vasculature in hepa1-6 hepatoma mice model[J]. *Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan*, 2018,38(6):815-822.

[18] 陶倩倩, 张雷, 杜晓鹏, 等. 血小板介导的肿瘤微环境调控:活血化瘀中药的新靶点[J]. 中南药学, 2021,19(6):1212-1218.

[19] 麻杰, 陈娟, 赵冰洁, 等. 抗癌药物 β -榄香烯及其衍生物的研究进展[J]. 中草药, 2018,49(5):1184-1191.

[20] 王生, 赵杨, 陶丽, 等. 川芎嗪对肿瘤介导的血液高凝的影响[J]. 中国药理学通报, 2012,28(5):709-715.

[21] 叶欢, 阮君山, 王少明. 隐丹参酮抗肿瘤转移的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014,30(7):893-896.

[22] 可燕, 蒋嘉烨, 王现珍, 等. 三七根及花皂苷抗肿瘤细胞诱导的血小板聚集研究[J]. 中药材, 2010,33(1):96-99.

[23] 陈洁, 陈众博, 张筠, 等. 细胞外基质在肿瘤发展及治疗中的作用[J]. 生命的化学, 2022,8(3):385-393.

[24] 杨浠, 王思瑶, 郝林琳, 等. 细胞外基质:对肿瘤发展和治疗的生物学效应[J]. 肿瘤, 2021,41(11):792-802.

[25] 杨琼, 叶再元, 叶平. 丹参酮 II A 对人胃癌 MKN-45 细胞增殖及基质金属蛋白酶-2 表达的影响[J]. 浙江中医药大学学报, 2009,33(3):311-313,315.

[26] 叶再元, 叶平, 杨琼. 丹参酮 II A 对人胃癌 MKN-45 细胞整合素 $\beta 1$ 、基质金属蛋白酶-7 表达影响[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2009,15(3):294-298.

[27] 张莹. 三棱莪术方对消化道肿瘤的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.

[28] 尹刚, 唐德才, 赵凡, 等. 补气活血药重塑肿瘤缺氧微环境的研究思路[J]. 中华中医药杂志, 2022,8(2):650-654.

[29] VERGIS R, CORBISHLEY C M, NORMAN A R, et al. Intrinsic markers of tumour hypoxia and angiogenesis in localised prostate cancer and outcome of radical treatment: a retrospective analysis of two randomised radiotherapy trials and one surgical cohort study [J]. *Lancet Oncol*, 2008,9(4):342-351.

[30] 王耀焜, 张培彤, 杨栋, 等. 不同剂量川芎对 PG 干细胞样细胞低氧微环境改善的研究[J]. 中国肿瘤, 2016,25(7):547-552.

[31] 万云杰, 张炳太, 宋玮, 等. 在缺氧微环境中姜黄素对 PANC-1 中 HIF-1 α 基因表达的影响[J]. 中国医疗前沿, 2011,6(21):11-12.

[32] 奚胜艳, 张前, 刘朝阳, 等. 红花组分 HSYA 对人胃腺癌 BGC-823 移植瘤裸鼠 VEGF 蛋白、KDR 与缺氧诱导因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2012,27(1):85-90.

[33] 李小菊, 卢宏达, 陈卫群, 等. 水蛭抑制肿瘤血管生成的作用及其机制[J]. 肿瘤防治研究, 2013,40(1):46-50.

[34] 冯俭, 谢萍, 秦银花, 等. 丹参联合 5-Fu 对小鼠 Lewis 肺癌中 HIF-1 α 、VEGF 和 MVD 表达的影响[J]. 华西

药学杂志,2014,29(1):42-44.

[35] 庞皓玥,胡凯文,周天. 活血药调控肿瘤代谢的研究[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2021,7(1):87-92.

[36] VAUPEL P,MULTHOFF G. Revisiting the Warburg effect: historical dogma versus current understanding[J]. J Physiol, 2021,599(6):1745-1757.

[37] SAN-MILLAN I,BROOKS G A. Reexamining cancer metabolism:lactate production for carcinogenesis could be the purpose and explanation of the Warburg Effect[J]. Carcinogenesis,2017,38(2):119-133.

[38] 李晓芸,卞卡. 茜草对人神经胶质瘤 U87 细胞的生长及丙酮酸代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理,2016,27(2):171-180.

[39] PAN Y H,ZHENG Q,NI W T, et al. Breaking glucose transporter 1/pyruvate kinase M2 glycolytic loop is required for cantharidin inhibition of metastasis in highly metastatic breast cancer[J]. Front Pharmacol,2019,10:590.

[40] LI L,ZHAO D K,CHENG G Y, et al. β -elemene suppresses Warburg effect in NCI-H1650 non-small-cell lung cancer cells by regulating the miR-301a-3p/AMPK α axis[J]. Biosci Rep,2020,40(6):20194389.

[41] 刘丽荣,刘译鸿,张海波. 肿瘤炎性微环境及其对肿瘤相关巨噬细胞抑制的研究进展[J]. 疑难病杂志,2020,19(2):193-197.

[42] XIE Q,LI F Z,FANG L, et al. The antitumor efficacy of β -elemene by changing tumor inflammatory environment and tumor microenvironment[J]. Biomed Res Int,2020,2020:6892961.

[43] 汪丽佩,金超英,王一奇,等. 隐丹参酮抑制 STAT3 磷酸化改变弥漫大 B 细胞淋巴瘤移植瘤肿瘤微环境作用的研究[J]. 中国药理学杂志,2023,58(8):683-688.

[44] 赵亚宁,薛冰华,秦亚茹,等. 丹参酮 I、二甲双胍和阿司匹林联合用药对黑色素瘤模型小鼠的抑瘤作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2017,31(9):866-872.

[45] 李学臣,张涛,魏晓东. 三棱提取物对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用[J]. 黑龙江医药科学,2010,33(5):78.

[46] 曹军,邬麟,李康. 牛膝多糖对 HepG-2 荷瘤小鼠肿瘤微环境 T 细胞亚群、VEGF 和 TGF- β 1 的影响[J]. 中国现代药物应用,2014,8(24):1-3.

[47] 徐立春,卜平,陈平,等. 莪术醇瘤苗生物治疗胃肿瘤 13 例[J]. 肿瘤学杂志,2007,13(4):303-304.

[48] 李悦,黄菁,陈婷,等. 中药干预肿瘤微环境中免疫细胞的研究进展[J]. 世界中医药,2023,9(4):566-571.

[49] LIAO F,LIU L,LUO E, et al. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma [J]. Arch Oral Biol,2018,92:32-37.

[50] 李圣豪,郝立园,国英琳,等. 丹参水溶性组分 SABP 对小鼠肝癌免疫微环境的影响[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(7):694-698.

[51] 黄凤爱,张俊平. 肿瘤免疫检查点 PD-1/PD-L1 抑制剂的中药活性成分研究进展[J]. 药学实践与服务,2023,41(5):277-283,290.

[52] BALDEWIJNS M M,THIJSEN V L,VAN DEN EYNDEN G G, et al. High-grade clear cell renal cell carcinoma has a higher angiogenic activity than low-grade renal cell carcinoma based on histomorphological quantification and qRT-PCR mRNA expression profile [J]. Br J Cancer, 2007,96(12):1888-1895.

[53] KASHIWAGI S,IZUMI Y,GOHONGI T, et al. NO mediates mural cell recruitment and vessel morphogenesis in murine melanomas and tissue-engineered blood vessels [J]. J Clin Invest,2005,115(7):1816-1827.

[54] 何伟,胡勇,佟雅婧. 肿瘤免疫抑制及炎性微环境的中医病机[J]. 现代中医药,2022,8(6):1-5.

[55] LIU D D,LIN M,SHU L L, et al. A versatile supramolecular assembly platform for tumor microenvironment motivated drug release and ferroptosis synergistic therapy [J]. Nano Lett,2023,23(12):5713-5721.

[56] LI S Y,DING H,CHANG J H, et al. Sm/co-doped silica-based nanozymes reprogram tumor microenvironment for ATP-inhibited tumor therapy [J]. Adv Healthc Mater, 2023,12(24):e2300652.

[57] KONG X R,HE Z J,ZHANG Y, et al. Intelligent Self-amplifying Ferroptosis-inducible nanoplatform for enhanced tumor microenvironment reconstruction and combination therapy[J]. Chem Eng J,2023,468:143729.

[58] WANG M Z,HE X,YU Z, et al. A nano drug delivery system based on Angelica sinensis polysaccharide for combination of chemotherapy and immunotherapy [J]. Molecules, 2020,25(13):3096.

[59] 王一然,李晶. 从络病理论认识肿瘤新生血管[J]. 中医学报,2023,38(3):525-529.

收稿日期:2023-12-21

作者简介:何伟(1978-),男,黑龙江肇州人,医学博士,研究方向:中医理论发生与演变规律研究。

编辑:吴楠