

肝癌的中西医结合防治策略

对肝癌癌前病变干预的思考

我国70s年代我国恶性肿瘤死亡全因死亡率第三位,
90s则上升为死亡原因的第二位,
2006年恶性肿瘤上升为首位。

2007年统计数据年我国恶性肿瘤发病率

男性前十位分别为: 肺癌、胃癌、肝癌、结肠/直肠癌、食管癌、膀胱癌
胰腺癌、白血病、淋巴瘤、脑肿瘤

女性前十位分别为: 乳腺癌、肺癌、结肠/直肠癌、胃癌、肝癌、卵巢癌
胰腺癌、食管癌、子宫癌、脑肿瘤

mortality	70s	90s	2000
1th	胃癌	胃癌	肺
2th	食管癌	肝癌	肝
3th	肝癌	肺癌	胃
4th	肺癌	食管癌	食管癌
5th	宫颈癌	结直肠癌	结直肠癌

Lopez AD, Mathers CO, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population healthdata. *Lancet*. 2006;367(9524):1747-57.

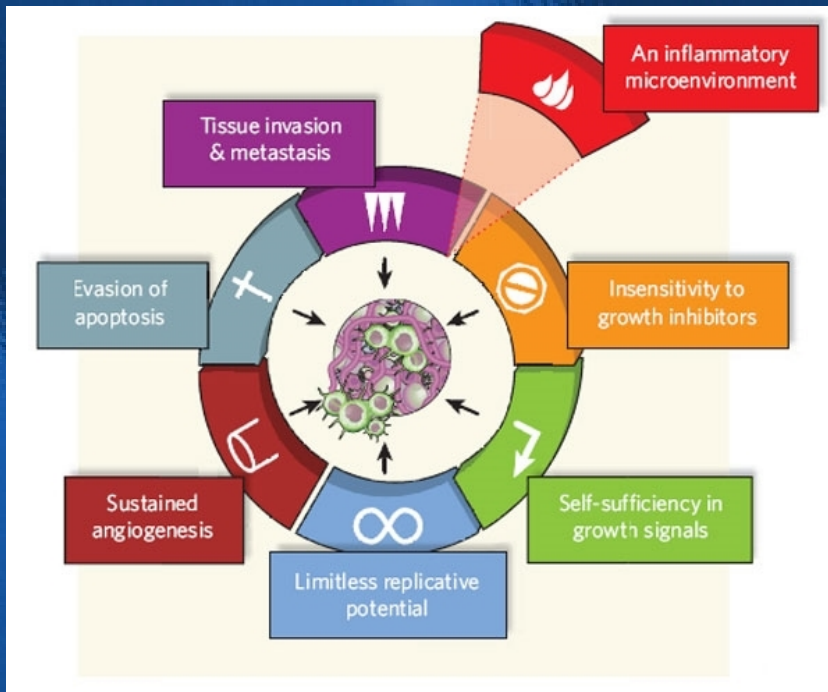
炎症与肿瘤

流行病学调查发现慢性感染和炎症是多种肿瘤发生的重要因素，大约15%~20%肿瘤与慢性感染和炎症相关。除了少数病原体，如HBV-DNA和逆转录病毒RNA，能整合到宿主细胞的基因中活化原癌基外，大多数病原体的感染是通过其介导的炎症反应参与肿瘤的发生发展的。

Table 1. Inflammation-induced cancer

Tumor	Inflammation	Etiology
<i>Gastrointestinal</i>		
Hepatocellular carcinoma	Chronic hepatitis	Hepatitis C and B virus
Gastric cancer	Chronic gastritis	<i>Helicobacter pylori</i>
Colon cancer	Inflammatory bowel disease	Ulcerative colitis and Crohn's disease
Pancreatic cancer	Chronic pancreatitis	Alcohol
Gallbladder carcinoma	Chronic cholecystitis	Bile stones, bacterial infections
Esophageal adenocarcinoma	Reflux esophagitis	Gastric and bile acids
<i>Non-gastrointestinal</i>		
Lung adenocarcinoma	Tuberculosis	Mycobacterium tuberculosis
Pleural mesothelioma	Asbestosis	Asbestos
Bronchial carcinoma	Chronic bronchitis	Cigarette smoking
Melanoma	Skin inflammation	UV light exposure
Cervical cancer	Chronic cervicitis	Papilloma virus
Kaposi sarcoma	AIDS	HIV
Nasopharyngeal carcinoma	Airway infection	Ebstein Barr virus
Lymphoma	Mononucleosis	Ebstein Barr virus
Bladder cancer	Schistosomiasis (Bilharziose)	Shistosoma hematobium

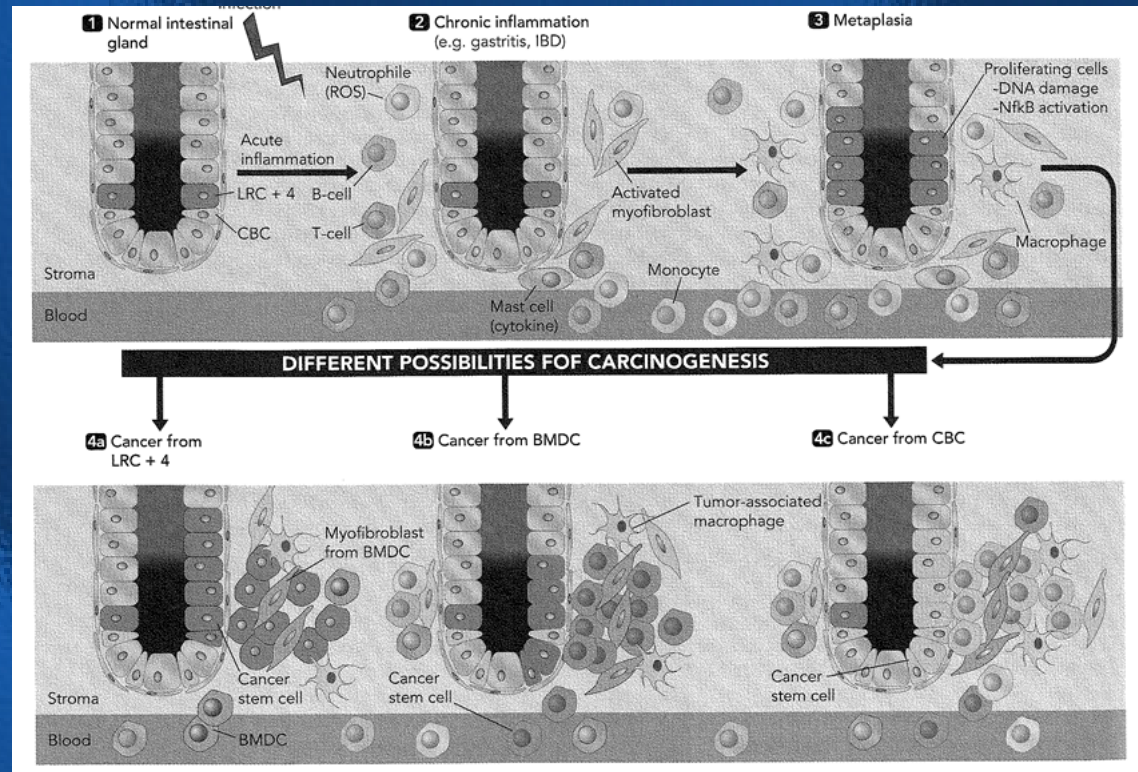
- ◆ **19世纪中叶**，德国病理学家Rudolf Virchow发现恶性肿瘤组织中有白细胞浸润，提出肿瘤源自慢性炎症的假说。
- ◆ **1986年**，美国哈佛医学院的癌症生物学家Dvorak指出，癌症是“无法愈合的伤口”，愈合的伤口与肿瘤基质的形成之间有许多共同的重要特性
- ◆ **2000年**，Hanahan和 Weinberg提出了肿瘤具备的六个特征的模型，
- ◆ **2009年**，Alberto Mantovani 提出肿瘤还具备**第七种特征：炎症**



Hanahan, D. & Weinberg, R. A. Cell 100, 57–70 (2000). | Article | PubMed | ISI | ChemPort |
Alberto Mantovani. Nature. London: Jan 1, 2009. Vol. 457, Iss. 7225; p. 36 (2 pages)

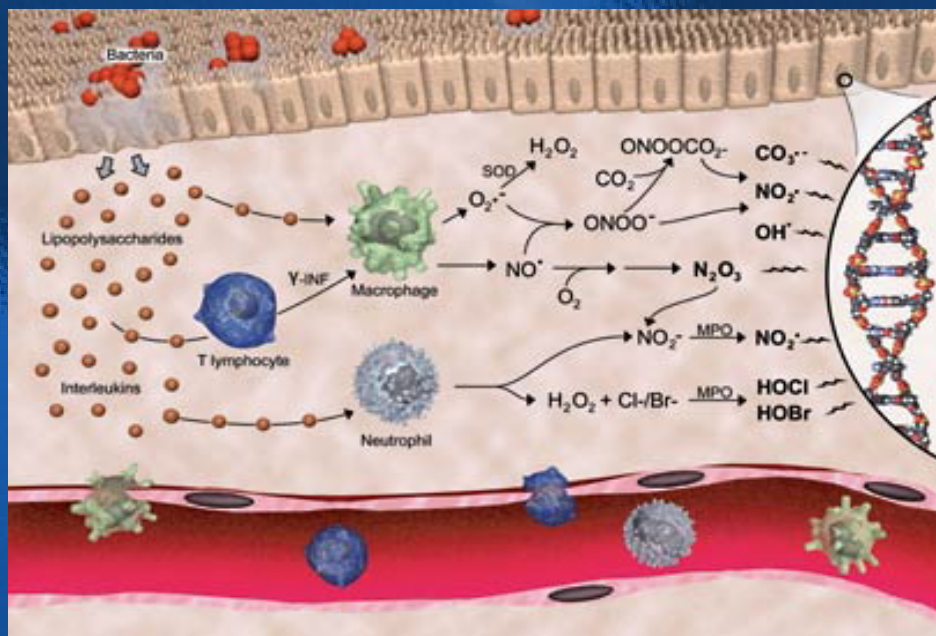
肿瘤与干细胞

- 许多研究表明肿瘤细胞来源于干细胞（包括骨髓干细胞、组织干细胞）。致病因素导致组织损伤时，干细胞分化成体细胞修补损伤组织，慢性炎症时，损伤与抗损伤过程持续发生，炎症因子导致DNA转录通道（NF- κ B、Wnt/ β -catenin、STAT3、Notch等）中的任一环节发生异常时，干细胞出现分化异常、去分化，转变成为癌前病变细胞、肿瘤细胞，导致肿瘤发生。



炎症氧化应激与DNA损伤

慢性炎症过程，持续产生的一系列自由基攻击DNA的碱基和双螺旋结构导致碱基错配及双螺旋结构的破坏。



炎症因子慢性持续刺激iNOS产生的NO及ROS对抗外来刺激，同时也对DNA可产生直接或间接的毒性效应。直接毒性包括直接氧化DNA导致突变、缺失及基因重排。

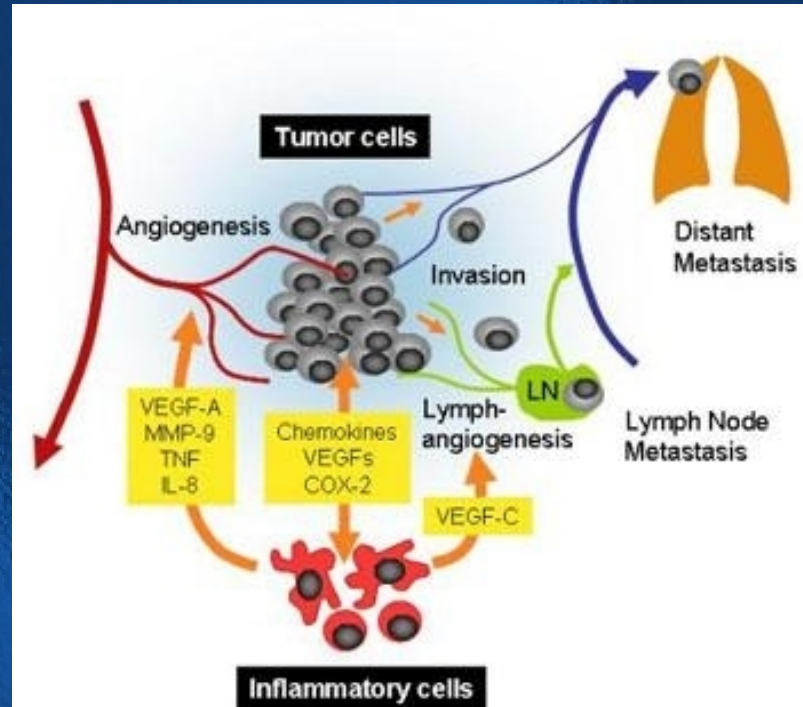
Juedes MJ, Wogan GN. Peroxynitrite - induced mutation spectra of pSP 189 following replication in bacteria and in human cells[J]. *Mutat Res*, 1996, 349(1): 51 - 61
Gal A, Wogan GN. Mutagenesis associated with nitric oxide production in transgenic SJL mice [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93(26): 15102 - 15107.

2005年在美国举行的国立癌症研究所会议上，再次强调了活性氧及氮族分子造成细胞损伤的广度和类型，包括直接损伤DNA分子、脂质过氧化反应，以及灭活DNA修复酶及胱蛋白酶，细胞凋亡的减少、抗增殖信号的减弱、无限复制能力的获得、持续的血管形成等等，活性氧及氮族分子也在其中起到一起的作用

Cox-2与肿瘤

COX-2是花生四烯酸转变为前列腺素(PG)的限速酶，它的高表达往往与炎症过程有关。各种炎症刺激可诱导COX-2大量表达，COX-2催化花生四烯酸转化为PG，加强组织炎性反应。

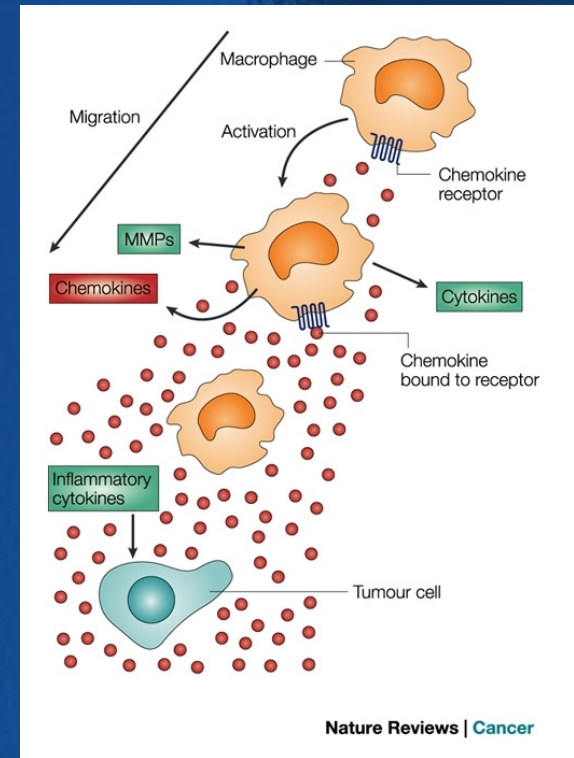
- 研究表明COX-2高表达于多种癌前病变和恶性病变中，COX-2可通过其大量产物PG家族、bcl-2表达上调，激活Wnt通路从而刺激细胞的增殖，抑制肿瘤细胞的凋亡，促进肿瘤血管生长。



- Sharma S, Stolina M, Yang SC, et al. Tumor cyclooxygenase- dependent suppression of dendritic cell function. Clin Cancer Res,2003, 9: 961 - 968.

巨噬细胞在肿瘤中的作用

- 1、**TAMs**（肿瘤相关性巨噬细胞）是外周血单核细胞浸润到实体瘤中演变而成的,是肿瘤间质中数量最多的炎症细胞群,约占炎症细胞总数的**30%~50%**,是炎症与肿瘤之间的重要角色,也一把双刃剑。
- 2、在被适当地激活时,**TAMs**能够杀死肿瘤细胞以及消除聚集在血管内皮上的组织破坏性。
- 3、多数情况下,**TAM**分泌大量的**TNF-a**、**INF**、**VEGF**、**IL-1**、**IL-6**、**CSF-1**,促进并维持炎症反应;促进肿瘤血管生成和淋巴管生成;并通过分泌生长因子和基质降解酶来辅助肿瘤细胞的转移、浸润。



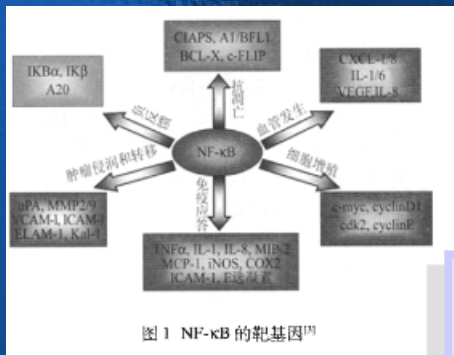
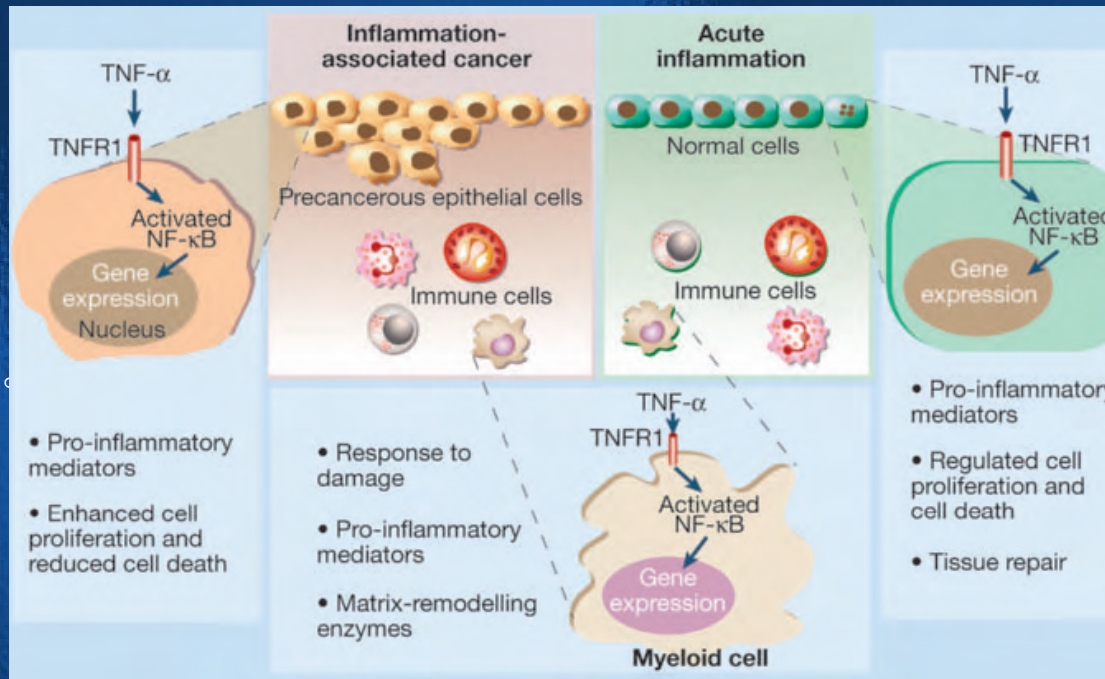
2001年,美国爱因斯丹医学院的Jeffrey在研究易患乳癌的转基因小鼠时发现,没有巨噬细胞的协助,具有癌变倾向的组织就不会恶化成为肿瘤细胞。

Lin EY, Nguyen AV, Russell RG, et al. Colony2stimulating factor 1 promotes progression of mammary tumors to malignancy [J]. J Exp Med, 2001, 193 (6) : 727 - 740.

NF-κB信号通路

- 1、NF-κB是一种DNA连接蛋白，是介导炎症反应的信号通路，NF-κB通路被认为是慢性炎症导致肿瘤的桥梁。当不同病原体与TLR(toll-like receptor)结合，激活NF-κB信号，参与介导机体的炎症反应。
- 2、大量研究发现肿瘤细胞中存在NF-κB的异常活化和高表达。

持续慢性炎症使NF-κB通路持续异常活化，通过激活不同靶基因抑制肿瘤细胞的凋亡、促进肿瘤细胞增殖，并诱导肿瘤细胞分泌MMP、VEGF等转移相关分子的表达，促进肿瘤的侵袭和转移。



研究表明：将结肠相关性肿瘤动物模型的NF-κB自肠上皮细胞中敲除，在不减轻炎症程度的情况下可使肿瘤的发生率明显降低

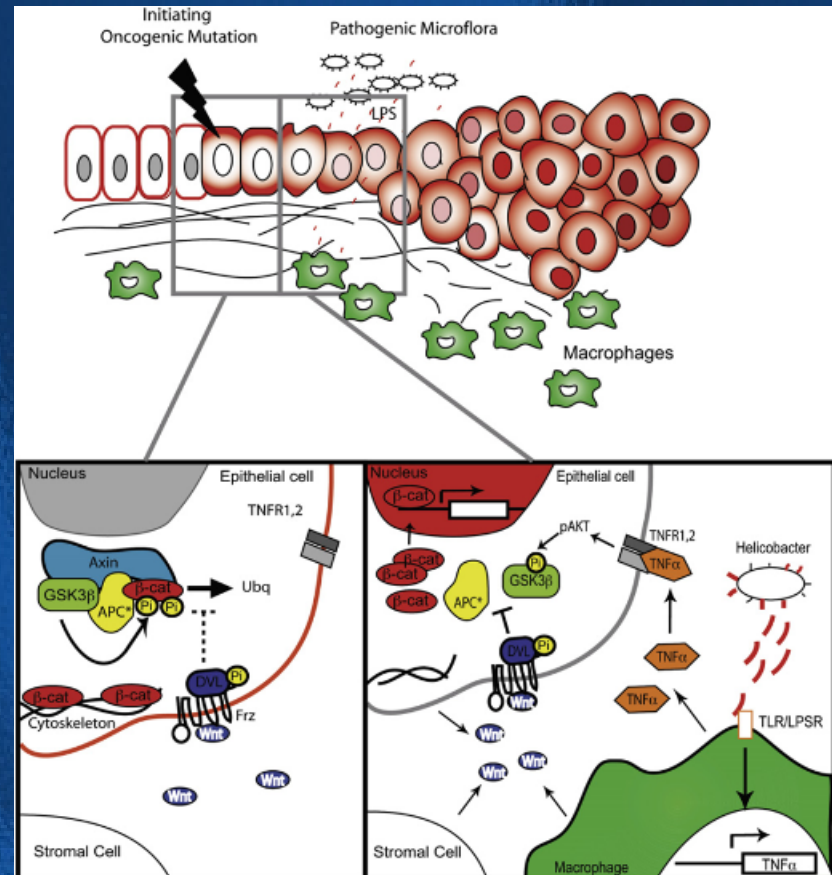
Gr eten FR, Eckmann L, Greten TF, et al. IKKbeta links inflammation and tumorigenesis in a mouse model of colitis-associated macrophage (TAM) infiltration in gastric cancer [J]. Anticancer Res. 2003; 23(5A):4070-4083.

Wnt/ β -catenin信号通路

- ◆ WNTs是一类存在于细胞质分泌型糖蛋白，Wnt/ β -catenin通路是一条在人体器官组织发育、生长过程中起关键作用的信号通路，当WNTs与跨膜受体frizzelds,以及共同受体低密度脂蛋白受体相关蛋白(LRP-5,LRP-6)结合后,就激活WNT通路。wnt信号通路异常激活会导致细胞的恶性转化及肿瘤的发生。
- ◆ 炎症介质TNF- α 、PGE2、LPS等能导致通路异常激活而导致肿瘤。

◆ Oguma, K., Oshima, H., Aoki, M., Uchio, R., Naka, K., Nakamura, S., Hirao, A., Saya, H., Taketo, M.M., and Oshima, M. (2008). EMBO J. Published

◆ online May 29, 2008. 10.1038/emboj.2008.105.



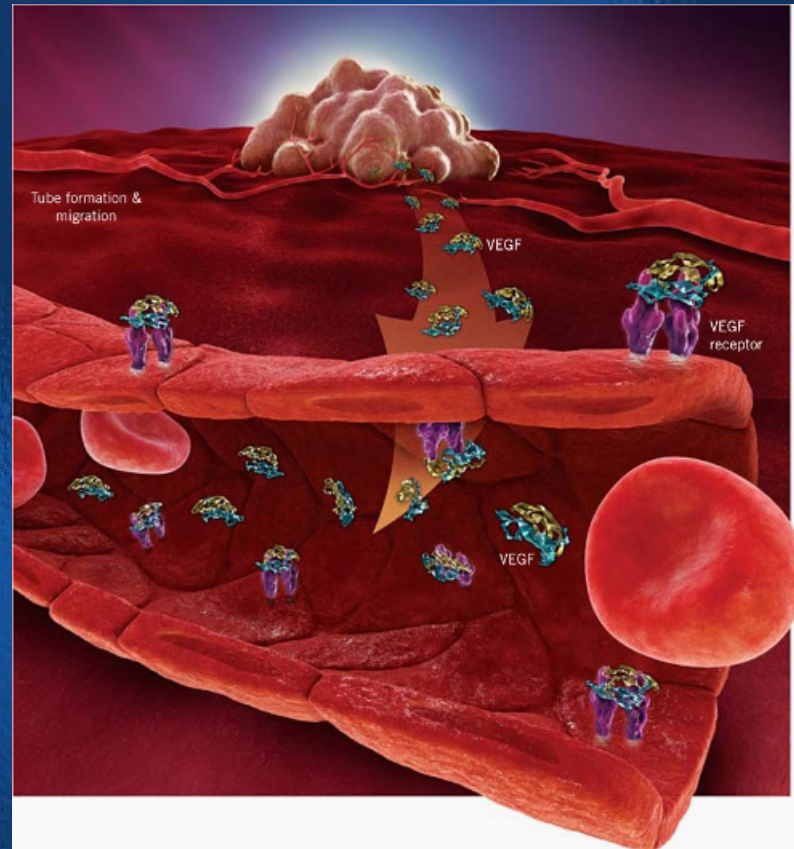
抑癌基因P53功能异常

- ◆ 人类恶性肿瘤一半以上有p53 基因的突变和缺失,它的结构改变和功能异常可能是这些肿瘤发生发展的重要环节
- ◆ 在慢性炎症产生的大量ROS及T细胞、巨噬细胞分泌的MIF——（巨噬细胞迁移抑制因子），极大地抑制了P53的功能，尤其是MIF通过自分泌的方式。在花生四烯酸、COX-2同时表达的情况下，通过抑制p53 基因的转录活性来抑制p53抑癌功能。p53 基因抑癌功能活性的慢性丧失使得使得整个细胞周期关卡作用几乎丧失、机体失去对细胞增殖的控制、细胞生命周期延长,失去对DNA 损伤的正常反应和修复能力,促进肿瘤发生，，导致细胞异常增殖。

炎症与肿瘤血管、淋巴管生成

肿瘤组织VEGF 的表达明显高于其来源的正常组织,并且与肿瘤血管化度、恶性程度呈正相关。

在实体肿瘤中,肿瘤中炎症细胞如巨噬细胞,通过大量表达VEGF,使血管生成和抑制之间失去平衡,导致肿瘤血管及淋巴管生成,从而促进其增殖、浸润及转移。



肿瘤细胞外基质

- ◆ **细胞外基质**：最近研究发现的炎症和肿瘤进展过程中肿瘤转移的分子通路进一步证明了肿瘤具有炎症特征。
- ◆ 肿瘤基质中**多功能蛋白聚糖**通过TLR2/TLR6作用于激活肿瘤相关性巨噬细胞(TAM)，使其产生肿瘤转移的炎症因子，启动肿瘤的浸润和转移。
- ◆ **细胞外基质**成分不仅起到支架的作用，也是一种肿瘤相关性炎症的核心成分，它像一个细胞因子和生长因子的贮存场所，它炎症细胞产生的酶动员并且促进肿瘤进展过程中的血管形成。和炎症细胞共同对肿瘤细胞的增生、生存、转移都起到重要作用。炎症和肿瘤进展过程中获得转移能力的分子通路。

Lawrence T, Gilroy DW. Inflammation and cancer: a failure of resolution? Trends Pharmacol Sci. 2007 Apr;28(4):162-5. Epub 2007 Feb 28. PubMed PMID: 17331592.

Mantovani, A., Allavena, P., Sica, A. & Balkwill, F. Nature 454, 436–444 (2008). | Article | PubMed | ChemPort | Mantovani A. 2009. C

Kim, S. et al. Nature 457, 102–106 (2009). | Article |

肿瘤微环境-----慢性炎症环境

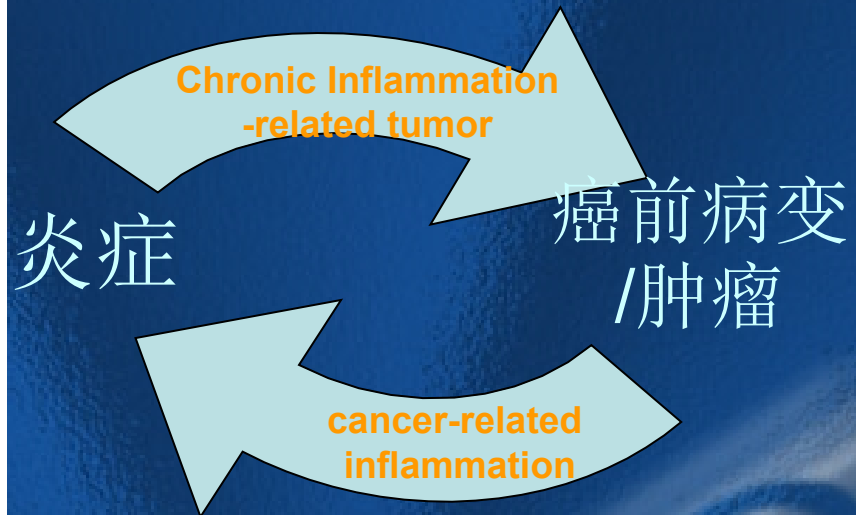
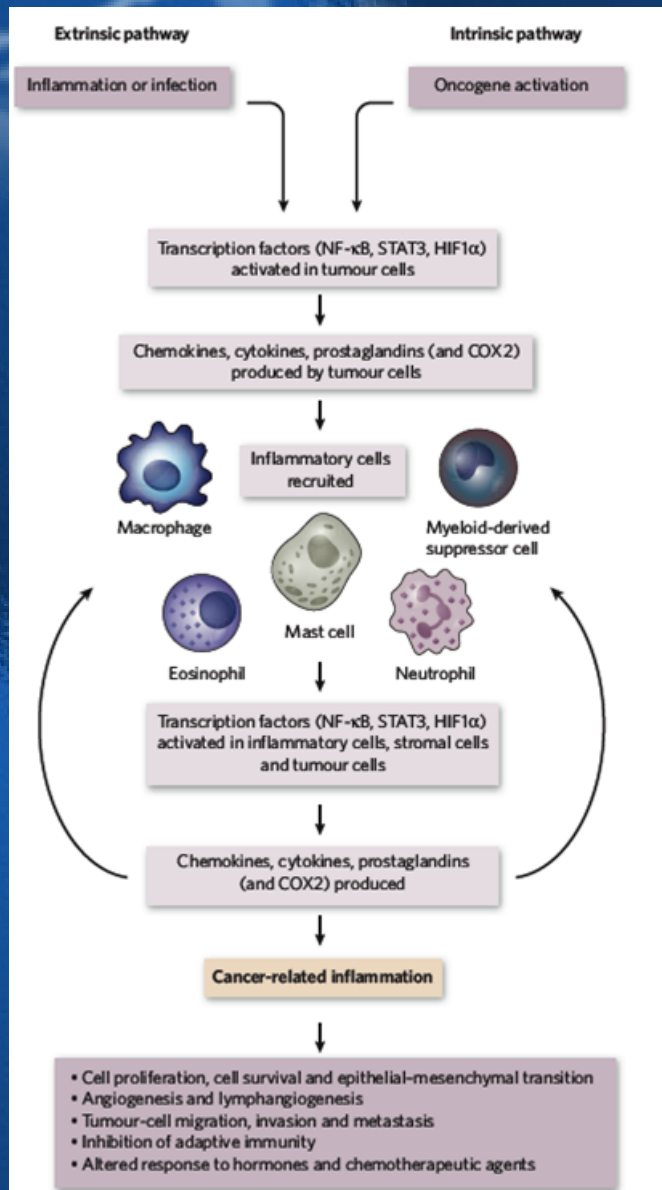
肿瘤微环境：主要由间质成纤维细胞、浸润的巨噬细胞、白细胞、淋巴细胞等免疫细胞、炎症因子、血管及淋巴管网络和细胞外基质成分组成。

80%的肿瘤组织是由基质细胞和炎症细胞所组成。

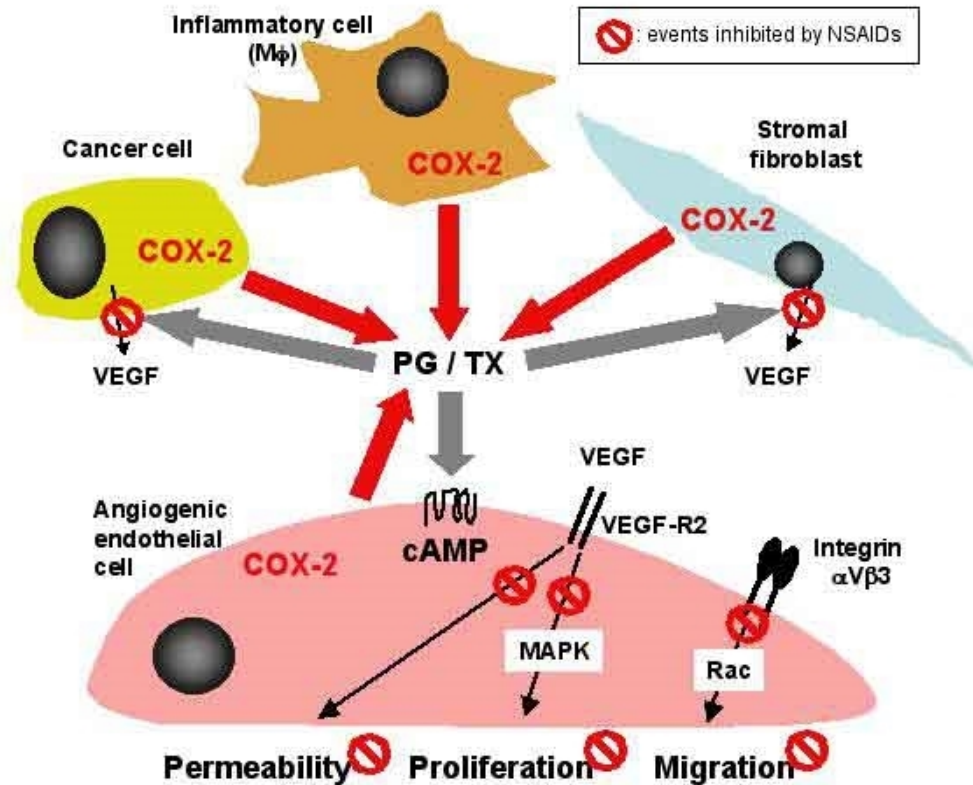
炎症细胞及其分泌的炎症因子及细胞外基质形成的微环境为肿瘤的生长提供良好的环境-----刺激细胞DNA 损伤,增加基因不稳定性,重塑细胞外基质和促进肿瘤血管和淋巴管生成。它对肿瘤细胞的增生、生存、转移都起到重要作用。



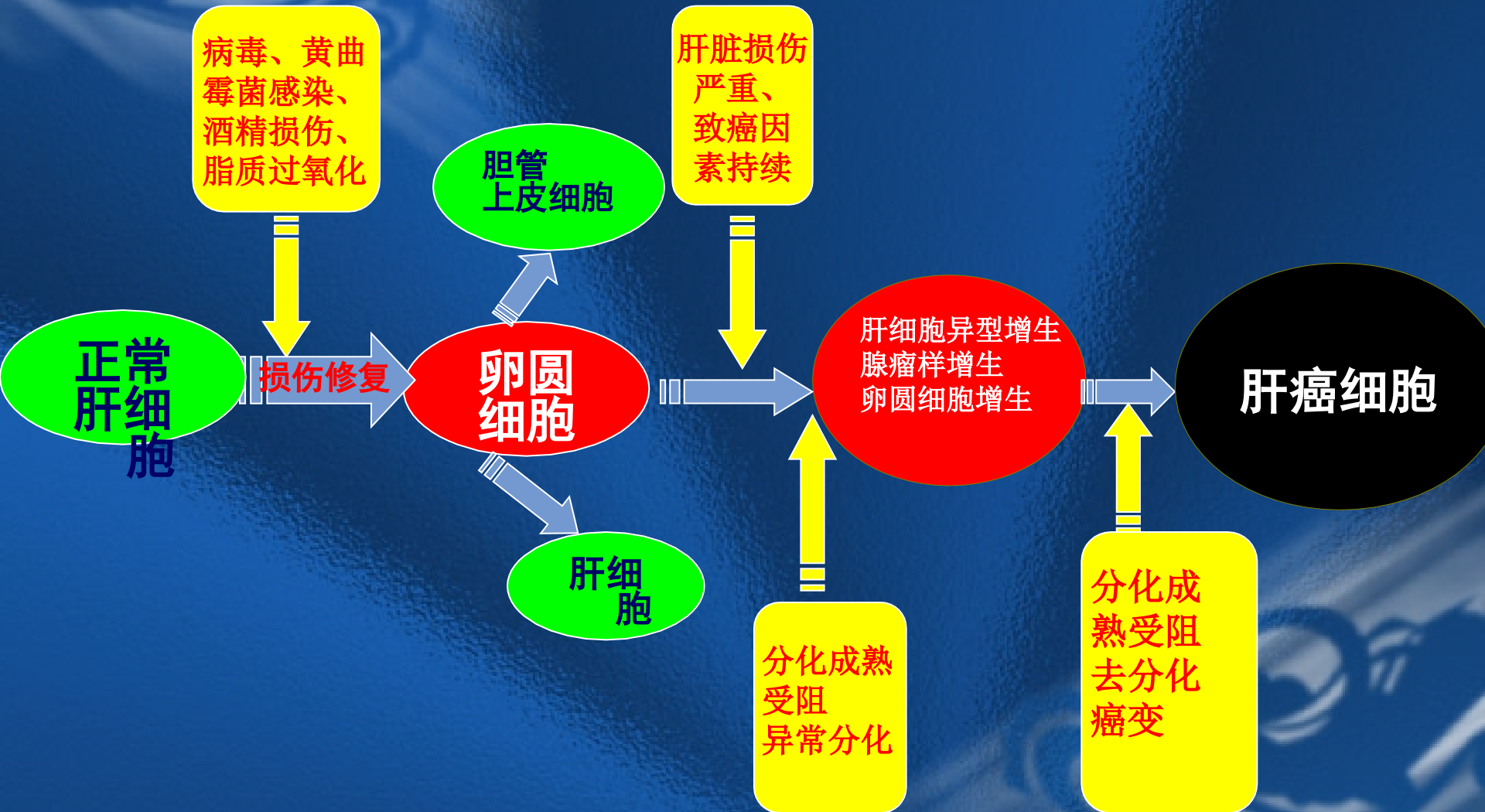
肿瘤与炎症之间的关系及机制



NSAIDs 抗炎—抗肿瘤机制



肝脏慢性炎症与肝癌



肝癌前病变的干预





◆ 中药在肝癌治疗中的作用机理

一、中药的抗肝癌作用主要针对病理状态
对健康状态作用较小

二、中药的间接作用大于直接作用

三、中药通过改善免疫功能起抗肝癌作用

一、中药的抗肝癌作用主要针对病理状态 对健康状态作用较小

药物的吸收分布不同

药物的生物转化不同

脏器组织的反应不同

内生性活性成分不同

生理状态

病理状态

药效不同

一、中药的抗肝癌作用主要针对病理状态 对健康状态作用较小

病理状态 = 阴阳失调



中药作用

健康状态 = 阴阳平衡

一、中药的抗肝癌作用主要针对病理状态 对健康状态作用较小

临床研究

- 1. 观察 { 肝癌患者
健康志愿者 } 对中药复方的反应
- 2. 观察 { 肝癌患者含药血清
健康志愿者含药血清 } 对肝癌细胞的
影响

基础研究

观察大鼠含药血清对肝癌细胞株影响

临床研究-1

姚树坤, 宋海澄, 丁秀荣, 等. **肝癥口服液对原发性肝癌患者外周血T细胞亚群的影响**. 中国中医基础医学杂志, 2004, 10(6):37-39.

	原发性肝癌患者 _{n=14}	健康志愿者 _{n=30}	P
	用药前(%)	用药前(%)	
CD4+	21.70±8.40	40.46± 6.42	0.000
CD8+	37.20± 11.13	25.67± 5.90	0.000
CD4+/CD8+	0.65±0.35	1.71± 0.66	0.000
CD8+CD28-	25.58±6.42	19.57± 6.31	0.006
CD8+CD28+	9.01±3.15	12.68± 3.91	0.004

结论1: 肝癌患者存在免疫功能抑制

临床研究-1

原发性肝癌患者服用肝癥口服液前后比较

	用药前 (%)	用药后 (%)	P
CD4+	15.18±4.97	34.06± 9.30	0.041
CD8+	38.68± 14.48	27.04± 13.36	0.183
CD4+/CD8+	0.44±0.20	0.80± 0.37	0.124
CD8+CD28-	27.74±10.01	9.16± 3.79	0.017
CD8+CD28+	8.00±2.98	28.42± 11.53	0.022

结论2: 中药复方肝癥口服液可逆转肝癌患者细胞免疫受抑状况，通过增强机体抗癌免疫来抗肿瘤

临床研究-1

健康志愿者服用肝癥口服液前后比较

	用药前 (%)	用药后 (%)	P
CD4+	36.80±6.13	34.54± 6.12	0.493
CD8+	26.96± 7.30	29.98± 6.82	0.098
CD4+/CD8+	1.39±0.43	1.17± 0.24	0.077
CD8+CD28-	10.04±5.74	13.06± 3.39	0.178
CD8+CD28+	35.78±9.87	37.96± 4.93	0.559

结论3: 中药复方肝癥口服液对健康志愿者细胞免疫功能影响甚微

临床研究-2

姚树坤, 孔丽, 张瑞星, 等. 肝癌患者肝瘤口服液含药血清对 SMMC-7721 肝癌细胞 TGF β 受体表达的影响. 中药药理与临床, 2006, 22 (3, 4) :169-171.

组别	TGF β RI 蛋白	TGF β RII 蛋白
患者服药前	0.812 \pm 0.213	1.135 \pm 0.357
患者服药后	0.945 \pm 0.644	1.467 \pm 0.590 *
健康人服药前	0.581 \pm 0.316	0.995 \pm 0.783
健康人服药后	0.652 \pm 0.235	1.213 \pm 0.662

与服药前相比 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (下同)

结论1: 肝癌患者肝瘤口服液含药血清可使人 SMMC-7721 肝癌细胞内 TGF β R I、TGF β R II 蛋白表达升高, 以 TGF β R II 增加为著, 健康人含药血清可使二者蛋白表达升高 但差异无显著。

临床研究-2

组别	TGF β RI 蛋白	TGF β RII 蛋白
患者服药前	0.482 \pm 0.134	1.019 \pm 0.810
患者服药后	0.678 \pm 0.545	1.717 \pm 0.959 *
健康人服药前	0.856 \pm 0.755	0.995 \pm 0.783
健康人服药后	1.361 \pm 1.187	1.213 \pm 0.662

结论2: 肝癌患者肝癥口服液含药血清可使人SMMC-7721肝癌细胞内 TGF β R I、TGF β R II 蛋白表达升高，以 TGF β R II 增加为著，健康人含药血清可使二者 mRNA 表达升高 但差异无显著。

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/985313013111011314>