

# 三七改善肿瘤微环境探讨

侯天将<sup>1</sup> 由凤鸣<sup>1</sup> 姚德姣<sup>1</sup> 李晶<sup>2</sup> 祝捷<sup>1</sup>

(1 成都中医药大学, 成都, 610075; 2 中国辐射防护研究院, 太原, 030000)

**摘要** 中医认为肿瘤属于“癥瘕、积聚”的范畴,与血脉瘀滞、瘀血内结关系密切。中医对肿瘤微环境的认识即为中医的病机,其主要病机表现为局部的瘀、毒、虚。本文从三七的“生消熟补”,探讨三七改善肿瘤微环境来抗肿瘤复发和转移。

**关键词** 三七;肿瘤微环境;转移和复发

## Discussion on Notoginseng Improvement of Tumor's Microenvironment

Hou Tianjiang<sup>1</sup>, You Fengming<sup>1</sup>, Yao Dejiao<sup>1</sup>, Li Jing<sup>2</sup>, Zhu Jie<sup>1</sup>

(1 Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2 Radiation protection research institute of China, Taiyuan 030000, China)

**Abstract** TCM holds that tumor belongs to the category of lump, or accumulation, closely associated with blood stagnation, or knotted blood stasis. Understanding of the tumor microenvironment is the TCM pathogenesis, including blood stasis, toxin, deficiency of local site. This article discuss how notoginseng can improve tumor microenvironment by dispelling when it's used fresh, or by tonifying when it's prepared.

**Key Words** Notoginseng; Microenvironment; Recurrence and Metastasis

中图分类号:R285.6 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2015.05.004

近年来,抗肿瘤转移和复发的方法和手段层出不穷,从肿瘤多靶点出发改善肿瘤微环境已成为当今的热点。中医药治疗肿瘤的主要优势在于改善机体的内环境,尤其重塑肿瘤相关的微环境,带瘤生存和防治肿瘤的转移复发<sup>[1]</sup>。我们从中医对肿瘤的认识,探讨三七抗肿瘤转移和复发。

### 1 关于中医三七“生消熟补”

三七为五加科多年生草本植物三七的干燥根,始载于《本草纲目》,主产云南、广西等地,多为栽培品,又名山漆、金不换、田七、血参、滇三七等,味苦,微苦温,归肝、胃、大肠经,具有散瘀、止血、消肿定痛的作用。在我国民间,对三七的效用素有“生消熟补”之说。“生消”,注重人体“阳”的治疗;“熟补”,注重人体“阴”的调节。“生”是指生用三七,“消”是指生三七能止血活血、散瘀消肿、强心定痛。“熟”是指熟用三七,“补”是指熟三七的补血理血、补益健身和提高人体免疫力等作用。人体在正常生理状态下,可保持阴阳相对平衡,如果出现一方偏衰,或一方偏亢,就会使人体正常的生理功能紊乱,出现病理状态。而肿瘤微环境是正常人体内环境被破坏而形成适应肿瘤细胞自身的一种局部稳态环境,即人

体阴阳平衡被打破。三七的“生消熟补”功效能使人体阴阳“相贯如环”,达到平衡统一。阴阳平衡,气血调和,五脏六腑通畅,才能使人体达到最佳的健康状态,肿瘤微环境得到改善。

### 2 关于肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤细胞的周围环境,肿瘤的生长、转移、复发与肿瘤的微环境密切相关。慢性炎症和免疫抑制是肿瘤微环境的两个核心特征<sup>[1]</sup>。肿瘤微环境通过诱导肿瘤病理新生血管生成,提供肿瘤细胞营养物质。肿瘤血管生成是所有实体肿瘤的共同特征,是实体肿瘤生长和转移必须依赖的病理学基础,与肿瘤的生长、侵袭、转移关系极为密切<sup>[2]</sup>。因此通过调控肿瘤免疫抑制微环境和调节炎性微环境来抑制新生血管生成达到抗肿瘤转移和复发。

**2.1 肿瘤免疫抑制微环境** 肿瘤免疫抑制微环境是肿瘤细胞为了生存和发展,在逃逸肿瘤免疫监视的基础上,为了对抗机体抗肿瘤免疫反应,充分利用机体免疫系统自身的负调控机制,在肿瘤微环境中建立的全方位免疫抑制网络。它是一个在抗肿瘤免疫选择压力作用下的动态免疫抑制网络,是随抗肿瘤免疫反应的变化而变化<sup>[3]</sup>。肿瘤免疫抑制微环境

基金项目:国家自然科学基金项目(编号:81473669);四川省教育厅科研项目(编号:14ZA0082)

作者简介:侯天将(1988—),男,汉族,山西吕梁人,成都中医药大学硕士,学士学位,研究方向:主要从事肿瘤病证治法与方药研究, E-mail: houjiang.2000@163.com

通信作者:祝捷(1962—),男,汉族,四川眉山人,成都中医药大学副教授,学士学位,研究方向:主要从事肿瘤病证治法与方药研究

限制了机体的抗肿瘤免疫反应。针对肿瘤免疫抑制微环境的特点,充分发挥中医药调节免疫的多靶点、双向调节等作用优势,将更好的指导临床实践和实验研究<sup>[1]</sup>。因此,调控免疫抑制微环境,预防肿瘤的转移、复发,揭示中医药的作用机制及科学内涵具有十分重要的意义。

**2.2 肿瘤炎症微环境** 许多肿瘤起源于感染和慢性炎症,肿瘤微环境中炎症细胞和炎症递质的蓄积具有促进恶性细胞增殖和存活、促进血管生成和肿瘤转移<sup>[4]</sup>,在肿瘤微环境中,各种原因可诱导炎症状态的发生。反过来,炎性微环境通过介导复杂的通路,促进肿瘤的生长、侵袭和转移。炎性微环境是肿瘤微环境中影响肿瘤复发转移的关键因素之一。抗炎疗法在癌症的预防及治疗中也显现出一定的疗效<sup>[5]</sup>。

### 3 现代对三七的研究近况

现代对三七的药理作用的研究很多,三七治疗疾病范围广泛,尤其对抗肿瘤方面很有优势,但是对抗肿瘤方面的研究机制还不明确。三七对抗肿瘤的应用主要体现在三七具有多靶点抗肿瘤作用,能够直接杀伤和抑制肿瘤细胞生长,人参皂苷 Rh<sub>1</sub> 对离体肝癌细胞有抑制作用,人参皂苷 Rh<sub>2</sub> 可抑制小鼠黑色素瘤(B16)的生长,研究表明:三七皂苷在与刀豆球蛋白(ConA)或植物血凝素(PHA)同时存在时,其诱导的小鼠脾细胞具有较强的抗瘤活性,可能是PNS增加被激活的免疫细胞的杀伤能力,从而使细胞抗瘤活性增强。此外三七皂苷的化学成分同人参相似,具有类似人参的滋补强壮作用,并能增强小鼠耐缺氧、抗疲劳、耐寒热的能力,延长果蝇的生存时间,增强飞行能力,具有明显的抗衰老作用<sup>[6]</sup>。三七皂苷和三七多糖能增强机体免疫功能,对治疗癌症有一定的辅助作用。三七具有双向免疫调节剂的作用,能使过高过低的免疫反应恢复到正常状态,但不干扰机体正常免疫反应<sup>[7]</sup>。

有研究表明,经热处理的三七,其止血、抗炎及改善毛细血管通透性的作用减弱,但能显著延长小鼠游泳时间,提示熟三七有扶正固本作用,与“生消熟补”说相吻合<sup>[8]</sup>。生三七、蒸制熟三七对失血性贫血小鼠均有显著的补血作用,熟三七作用略好于生三七,但生、熟三七比较差异无统计学意义;熟三七高剂量组对环磷酸胺所致血虚小鼠作用显著,生三七高、低剂量组作用不显著,表明在提高免疫、补气作用方面熟三七好于生三七;在止血作用方面,生三七好于熟三七;在改善微循环方面,生三七好于熟三

七,熟三七组仅高剂量组有一定作用,而且起效较慢;在改善血液黏度方面,熟三七好于生三七。

围绕三七“生消熟补”这个问题,国内外学者已经陆续开展一些研究工作,取得了一定成果,但仅局限于三七蒸制前后化学成分量的变化或药理效应的改变。蒸制前后三七的皂苷类成分降低,即只是量变,无质变。故三七蒸制后功用发生改变的根本原因,有研究认为是蒸制引起其物质基础的量变结果导致了质变。包含3层含义:第一,蒸制过程中次生代谢产物特征谱不断发生变化,生三七中具有活性的次生代谢产物不断降低,一些具有熟三七特征但尚不足以体现出其生物活性的标志峰不断生成、积累;第二,蒸制后发生了质变,产生了新的并可能发挥新功用的物质基础;第三,体内过程中,能够通过肠吸收转运屏障被吸收入体内的活性成分可能是发挥新功用的真正物质基础。芝加哥大学中草药研究中心 Sun<sup>[9]</sup>等发现三七蒸制后皂苷类成分有所变化。研究测定了不同蒸制时间、温度的三七皂苷成分和抗肿瘤活性。Sun<sup>[9]</sup>等还系统比较了三七、亚洲人参和美洲人参的晾干、蒸制品的人参皂苷成分及其抗肿瘤活性。通过 HPLC 法同时定性了 19 种主要的人参皂苷,分别采用 MTT 法和流式细胞术测定其对入结肠直肠癌细胞增殖抑制和细胞凋亡的影响。结果显示晾干三七含有最丰富的人参皂苷,蒸三七显示了最好的抗癌活性。由于三七成本低,且蒸制三七生物活性高,因此蒸制三七有望成为一种化学预防癌症的植物类产品<sup>[10]</sup>。

### 4 三七抗肿瘤转移和复发的思路和方法

**4.1 通过三七的“补”调控免疫抑制微环境** 《本草纲目拾遗》首次记载了三七补益作用,指出炮制后熟三七的补血功效非常显著:“三七大如拳者治打伤,有起死回生之功,价与黄金等”,“三七颇类人参,人参补气第一,三七补血第一,味同功亦等,故人并称曰人参,三七为药品中之最珍贵者”。徐冬英经研究考证也确证了三七补益功效有文字记载的时间是清朝,指出三七具有补益的功效,既能补血,又能补气。传统中医认为熟三七止血化瘀作用较弱,以滋补力胜;在广西民间也一直将熟三七作为补药使用,有补气补血、强身健体之功<sup>[10]</sup>。张元素《活法机要》曰:“壮人无积,虚人则有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”。故目前公认癌症的病机为本虚标实,本虚以脾肾亏虚为主,如《景岳全书》曰:“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”,标实以毒聚、痰凝和瘀滞为主。肿瘤免疫抑制微环境

与癌毒病机中的正气亏虚的表现<sup>[1]</sup>,肿瘤微环境中的免疫抑制是促进肿瘤生长、转移的最重要因素之一。扶正培本从多角度抗瘤复发转移。研究表明扶正培本药物主要能调节机体免疫功能,提高机体各种抗癌能力<sup>[11]</sup>,而熟三七的这种滋补功效正好可以扶助人体正气来调控肿瘤免疫抑制微环境,从而抑制肿瘤的复发和转移。

4.2 通过三七的“消”调节炎性微环境 《中国医药大辞典》记载:“三七功用补血,去瘀损,止血衄,能通能补,功效最良,是方药中之最珍贵者。三七生吃,去瘀生新,消肿定痛,并有止血不留瘀血,行血不伤新的优点。”《医学衷中参西录》记载:三七,诸家多言性温,然单服其末数钱,未有觉温者。善化瘀血,又善止血妄行,为血衄要药。病愈后不至瘀血留于经络,证变虚劳(凡用药强止其血者,恒至血瘀经络成血痹虚劳)。为其善化瘀血,故又善治癥痕疔瘡、女子症瘕,月事不通,化瘀血而不伤新血,允为理血妙品。若跌打损伤,内连脏腑经络作疼痛者,敷之可消(当与大黄末等分,醋调敷)。又云:“凡疮之毒在于骨者,皆可用三七托之外出也。”黄元御《玉楸药解》称:“和营止血,通脉行瘀,行瘀血而敛新血。”所以三七即有促进血液凝固的一面,又有使血块溶解的作用,即:有止血和活血化瘀双重调节作用。三七通过降低毛细血管通透性,抑制局部炎性渗出,改善微循环,使局部肿胀、瘀斑消退,疼痛缓解,功能活动恢复而获得满意效果<sup>[12]</sup>。肿瘤微环境特点主要有低氧、酸性、间质高压、炎症、免疫抑制等。而其中炎性反应尤为重要,炎性微环境与癌毒病机中热毒(其实是肿瘤局部瘀湿瘀血郁久化热)的表现,高凝血症与癌毒病机理论中的血瘀特点<sup>[1]</sup>。三七“消”的作用可使癌毒病机中的热毒和瘀血同时消去,共同调节炎性微环境来抑制肿瘤的复发和转移。

4.3 总结 中医药抗肿瘤的治疗法则,无论是扶正为主的治法、还是活血化瘀为主的治法,都强调整体调整的能效,即通过整体调节肿瘤局部微环境而抑制肿瘤的发展,防止肿瘤的复发转移,而三七的“这种生消熟补”与其不谋而合。抑制肿瘤的复发和转移,不能只考虑到它的某一个靶点,多靶点治疗才能

起到良好的效果。三七的“生消熟补”正体现了多靶点的治疗。

通过中医取象比类的思想,三七的外观和恶性肿瘤的形状很相似,表面高低不平,质地坚硬,可以联想到他们的性质是相似的,都具有升发生长的特性。然后利用同气相求的思想,可以想到三七内部必然存在一种物质能够抑制肿瘤的生长、转移和复发,从而可以推导出三七可以抑制肿瘤的复发和转移。

## 5 展望

相信随着对三七“生消熟补”研究的不断深入,生熟三七的理想配伍,其应用范围会越来越广泛,也会成为抗肿瘤复发和转移的一种必不可少的药材,三七将是一味具有广阔开发应用前景的珍贵中药材。

## 参考文献

- [1]李杰,郭秋均,林洪生,等. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. 世界中医药,2014,9(7):845-850.
- [2]王志东,杨军,李宗芳,等. 肿瘤抗血管生成靶向治疗[J]. 中国实用外科杂志,2010,30(7):613-615.
- [3]王盛典,贾明明. 肿瘤免疫微环境在肿瘤常规治疗效应中的作用[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2012,19(3):229-238.
- [4]施桂兰,张叔人,刘滨磊,等. 肿瘤微环境与炎症反应及溶瘤病毒治疗的关系[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2012,19(1):87-92.
- [5]丁燕,南娟. 慢性炎症、肿瘤微环境与癌变[J]. 中国肺癌杂志,2009,12(9):1022-1031.
- [6]居乃香,孙静. 三七药理作用的研究进展[J]. 北方药学,2014,11(11):90-91.
- [7]杨瑞娟. 三七药理作用的研究进展[J]. 按摩与康复医学,2012,3(2):46-47.
- [8]万晓青,夏伯侯,楼招欢,等. 三七不同炮制品中皂苷类成分的含量比较[J]. 中华中医药杂志,2011,26(4):841-843.
- [9]Sun S, Wang C, Tong R, et al. Effects of steaming the root of Panax notoginseng on chemical composition and anticancer activities[J]. Food Chemistry,2010,118(2):307-314.
- [10]陈斌,许慧琳,贾晓斌,等. 三七炮制研究进展与研究思路[J]. 中草药,2013,44(4):482-487.
- [11]吴海良,田静. 中药防治肿瘤复发与转移探讨[J]. 实用中医药杂志,2007,23(4):252-253.
- [12]何科. 三七的药理作用研究进展[J]. 中国民族民间医药,2011,20(6):21-23.

(2015-04-07 收稿 责任编辑:洪志强)