

引用:肖雪,李夏,谭琴,郑周波,陈文龙,黄礼明.从营卫理论探讨骨髓生态位对急性髓系白血病的影响[J].湖南中医杂志,2024,40(2):88-91.

从营卫理论探讨骨髓生态位 对急性髓系白血病的影响

肖雪¹,李夏¹,谭琴¹,郑周波¹,陈文龙²,黄礼明³

(1. 贵州中医药大学,贵州 贵阳,550025;

2. 惠州市第三人民医院,广东 惠州,516001;

3. 贵州中医药大学第二附属医院,贵州 贵阳,550003)

[摘要] 骨髓生态位(BMHN)作为 HSC 微环境的核心调控场所,维护其稳态的动态调控过程在许多方面契合中医的营卫理论,即“营”和“卫”分别反映了细胞的营养代谢系统和免疫防卫机制,二者在生态位中协同作用,共同保持 HSC 微环境的稳定。近年来,BMHN 与 AML 之间的联系已引起广大学者的关注,并有一系列重要研究成果呈现。借鉴并运用营卫理论,有助于深入理解 BMHN 对 AML 发病及进展的影响,为中西医结合治疗 AML 开拓新的思路并提供新的研究方向。

[关键词] 营卫理论;骨髓生态位;急性髓系白血病;免疫代谢

[中图分类号] R273.371 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.02.024

骨髓生态位(bone marrow hematopoietic niche, BMHN)是由多种细胞和分子组成的复杂微环境,对造血干细胞的生存、增殖和分化起着重要作用。急性髓系白血病(AML)是一种以骨髓内原始细胞大量异常增生为特征的恶性肿瘤,通常与造血干细胞(HSC)的分化异常密切相关。近年来的研究表明,BMHN 在 AML 的发生发展中起着关键作用。营卫理论认为,人体内的“营气”和“卫气”是相互影响、相互作用的,只有两者保持和谐状态才能维持机体的正常生理状态。本文旨在探讨 BMHN 参与 AML 发生发展的机制,并从营卫理论角度出发,分析中医营卫理论在 AML 中的作用。

1 BMHN 与 AML 发生发展的相关机制

BMHN 是指骨髓中包含造血干细胞和其周围的多种不同类型的细胞和细胞外基质,这些细胞和基质通过细胞间的相互作用和信号传递网络的调控,形成一个高度有序的微环境和生态系统,为 HSC 及其后代细胞的自我更新和分化提供必要的支持和保护^[1],并维持体内免疫功能的正常运作。

BMHN 对血细胞增殖、分化和功能实现具有核心的调控作用。其调控机制涉及多种因素,包括营养供应、氧气浓度、细胞间相互作用和信号分子的影响。异常的调控可能干扰正常的血细胞发育,导致血细胞异常增殖和分化,从而诱发白血病的发生和发展。Dicer-1 基因是一种 RNA 干扰因子,对于正常的细胞增殖和分化起着关键的调控作用。其敲除会导致细胞分化和增殖异常,最终导致骨髓增殖异常,并可能演变为 AML^[2]。这种转化过程往往伴随着骨髓微环境中生长因子和细胞因子等信号分子的变化。研究表明,过表达含 Src 同源、2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶(SHP2)的小鼠骨髓祖细胞可以引发大量趋化因子配体 3(CCL3)的产生,进一步促进单核细胞分泌白细胞介素-1 β (IL-1 β),从而过度激活 HSC 并导致小鼠发生骨髓增殖性肿瘤^[3]。另一方面,作为引导 HSC 定位至骨髓生态位的关键引导因子,骨髓间质细胞中产生和分泌的衍生因子-1(SDF-1),能够通过与其受体趋化因子受体 4(CXCR4)的互作,改变生态位环境,此时 SDF-1 更倾向

第一作者:肖雪,女,2021 级硕士研究生,研究方向:中西医结合防治血液系统疾病

通信作者:黄礼明,男,博士,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治血液系统疾病,E-mail:

huanglm1963@163.com

于结合 AML 细胞上的 CXCR4,从而促进 AML 细胞的黏附、侵袭和生存^[4-6]。在 AML 的发展过程中,细胞因子和生长因子的改变、以及细胞之间的交互,可能会导致 BMHN 从支持正常的造血过程转变为支持白血病细胞的生长,从而形成“白血病生态位”,这是 AML 发生发展的一个重要环节^[7]。

2 营卫体系是构建 BMHN 免疫代谢交流体系的重要基础

在探索免疫与代谢相互作用的过程中,营卫学说发挥了主导作用^[8]。“营”对应于现代的营养代谢系统,而“卫”则对应于免疫防卫系统。这二者虽相对独立,但是防卫系统的激活却伴随着营养代谢的变化,反之,营养代谢的失常也会影响防卫系统的功能。因而,它们之间实际上构成了一个相互依赖的整体。免疫防御和代谢调节的高度统一,以及它们在功能上的相互依赖,使得免疫与代谢之间的相互作用成为了维持机体稳态的核心机制,两者平衡机制被破坏是导致恶性肿瘤发生的根本原因。骨髓作为免疫系统的重要组成部分,能够通过产生和释放免疫细胞、调节免疫反应等方式参与机体的免疫活动。营卫体系则主要通过维持骨髓的免疫微环境和正常的生理状态来达到动态平衡,从而确保了免疫细胞的生成、分化、成熟和功能。《中风论·论八风》中提出:“卫气温养形体,《内经》所谓卫外而为固,《难经》所谓守邪之神也。卫气固密,则百邪不能侵”,卫气功能出现紊乱会导致机体不能及时清除骨髓内在突变细胞或者体内存留的毒物,从而使肿瘤微环境得以发生和存在。《素问·痹论》则从另一角度揭示了营卫体系如何与 BMHN 相互作用:“荣者,水谷之精气也,和调于五脏,洒陈于六腑,乃能入于脉也。故循脉上下贯五脏,络六腑也”^[9]。营气通过血液循环为骨髓细胞提供营养物质和氧气,以维持正常的营养代谢,同时以经络系统(代指血管)为物质通道将免疫细胞输送到机体各部位,维护免疫系统的正常运转^[10]。而卫气则作为一种保护机制,当邪气侵入机体时,卫气会启动病理生理反应以维持机体内外环境的平衡^[11]。《素问·气穴论》中记载:“荣卫不行……内销骨髓,外破大腠,”营卫与骨髓关系密切,营气存在于骨髓内部,而卫气则主要行于髓外组织及组织间隙之间。卫气强则正强邪却,卫气稍不力,则营气会不断供给卫气,助卫抗邪,二者之间相互配合、发挥协

同作用,构建了骨髓免疫代谢的交流体系。

3 从中医营卫角度阐释 BMHN 与 AML 的病理相关性

3.1 卫气虚损,表现为免疫效应分化失常,促发 AML 细胞逃逸

现代研究表明,卫气对消除外源性和内源性异物的功能尤其显著,相当于现代医学理解的免疫系统,是人体卫外功能的第二道屏障^[12-13]。张健雄等^[14]进一步探讨卫气在免疫系统中的作用,提出“肾骨卫气”理论,其认为免疫的执行结构与“卫气”一致,都具有免疫防御和免疫监视功能。根据卫气“熏于肓膜,散于胸腹”的分布特点,其描述的分布位置与胸腺的所在位置基本吻合,而胸腺是 T 淋巴细胞分化、成熟并产生免疫效应的主要场所,提示卫气的功能变化与 T 细胞分化效应密切相关。癌病的形成与进展,可视为卫气失衡和免疫应答失调的过程。《素问·评热病论》有言:“邪之所凑,其气必虚”(这里的气特指人体的“卫气”),癌病初起,癌毒自髓内而生,向外扩散,其势峻猛,卫气不敌而形成损伤,影响其“感知”和“监督”功能,致抗原提呈细胞(APC)摄取、加工处理和递呈白血病抗原的能力下降,不能有效刺激初始 T 细胞产生特异性免疫应答,因而 T 细胞不能正确识别癌毒和杀伤癌毒。《灵枢·刺节真邪》云:“虚邪之中人也,洒淅动形,起毫毛而发腠理……抻于肉,与卫气相抻”,“抻”是渗透、作用之意,卫气已损而癌毒鸱张,肿瘤细胞通过激活骨髓源性抑制细胞(MDSCs)和调节免疫检查点的高表达,使 CD4⁺T(辅助性 T 细胞)和 CD8⁺T(细胞毒性 T 细胞)的活性被抑制,从而使肿瘤细胞在 BMHN 中得以生存^[15]。而后,肿瘤性血管内皮生长因 A、白细胞介素-10(IL-10)和前列腺素 E₂ 上调血管内皮凋亡相关 T 关因子 FasL,形成选择性免疫屏障,诱导 CD8⁺T 细胞凋亡,降低细胞的细胞毒作用^[16],最终使卫气抵御癌毒的功能逐步丧失。为了抵抗这种免疫逃逸机制,正常的卫气抗御邪毒的过程包括激发静态淋巴细胞向 CD8⁺Teff 细胞转化,并由被激活的肿瘤坏死因子配体和穿孔素(PFP)/颗粒酶(Gzms)诱导肿瘤细胞凋亡^[17]。然而,伴随着癌病进展,卫气中阳气的进一步削弱,髓内之卫气受本虚及内生之邪气所感,逐渐变为“伤正”性质的“不正卫气”,不仅不能发挥祛杀邪气作用,反而抑制正气生成及功能

发挥,其性质已同癌毒一般。此时,肿瘤细胞引导了具有免疫抑制性质的调节性树突状细胞(tDCs)的分化,从而导致T细胞的功能无效或转化为具有免疫抑制功能的调节性T细胞(Tregs),发挥直接的促瘤效应,进一步加重免疫抑制,促使肿瘤免疫逃逸^[18]。

3.2 营气紊乱,表现为能量代谢失常,形成AML营养代谢网络 《灵枢·营卫生会》述:“营在脉中,卫在脉外,营周不休,五十而复大会。”这里的“营气”指的是血液中的生命能量,它通过红细胞输送氧气为全身提供能量和营养,为各脏腑、经络的生理活动提供基础的营养物质。在免疫细胞内部,营气则充当连接内外营养物质的桥梁,维持免疫细胞自身能量代谢^[19]。免疫细胞活化需要大量的能量和代谢中间物来满足生物合成需求,从而完成增殖、分化以及效应功能的执行^[20]。静息状态时,初始T细胞(native T cell)通过脂肪酸氧化、氧化磷酸化以及谷氨酰胺代谢得到大部分的能量,而在激活后,效应T细胞需要快速生长、增殖并获得相应的效应功能^[21]。《伤寒悬解》载:“卫伤则闭其营血”,卫气久耗,甚至受损,造成营阴失护,进而影响营气的运行,导致能量代谢通路的阻塞,营气能量代谢功能下降。具体到生物学层面,这可能表现为肿瘤抗原长期激活T淋巴细胞的TCR受体,导致CD8⁺T细胞过度表达程序性死亡受体1(PD-1)等抑制性受体,从而降低葡萄糖摄取和能量代谢^[22]。与正常生态位环境不同的是,低氧、低PH、低营养是肿瘤生存场所的典型特点,正常的营气下受此环境影响可能会转化为营邪,其性质也同卫气一般发生了重大改变,由含有丰富的水谷精华的温养形态转变为至阴至寒的状态,此时,营邪通过营气循行的通道遍布焦膜、三焦、五脏,形成巢穴,滋养病灶,侵蚀脏腑,消耗气血精津,导致BMHN中免疫功能、代谢活性等相关变化的出现。经脉是发挥营气功能的关键通道,《灵枢·本藏》载:“经脉者,所以行血气而营阴阳”,强调了营气的阴阳平衡在其运作中的重要性。营阳调控营阴以完成气血与津液的交换,营阴调控营阳以形成均匀有效的全身血运,避免脉道过度生成。恶性肿瘤在其发展过程中,不断调动和变动营气,以满足其生长和扩张的需求。研究表明,肿瘤可引发血管内皮生长因子(VEGF)的上调,进而破坏了血管内皮生长因子受体-1(VEGFR-1)

对血管内皮生长因子受体-2(VEGFR-2)的负调控,导致VEGF/VEGFR信号通路的失调,即营之阴阳失衡,从而促使血管网络的异常形成,增强肿瘤的生长与侵袭能力^[23]。此外,AML细胞通过上调促血管生成因子、下调血管抑制因子,招募骨髓源性细胞(如内皮细胞前驱体、肿瘤相关巨噬细胞等)以形成新的血管,进一步为AML生态位的营养代谢网络提供支持^[24]。

4 中医药基于营卫理论通过调节BMHN治疗AML

《灵枢·刺节真邪》云:“虚邪偏容于身半,其入深,内居荣卫,荣卫稍衰,则真气去,邪气独留”,营卫两者相争相制,互根互用,以平为正,以和为贵,营卫调和是健康的根本,营卫紊乱则是疾病的源泉。《太平惠民和剂局方》中提出:“调顺营卫,通流血脉,快利三焦,安和五脏”,阐明抗肿瘤的重点在于“营卫和谐”。研究发现,黄芪可能通过介导磷脂酰肌醇3-(PI3K)-蛋白激酶B(Akt)信号通路(卫气获取能量代谢的重要通路)解除荷瘤小鼠的免疫抑制状态^[25],其过程与激发卫气防御能力以抗御癌邪,从而保证营气正常濡养功能具有相似性。Chen X等^[26]在体内和体外实验中进一步证实黄芪甲苷可有效激活全身免疫,上调CD8⁺T细胞的免疫应答,增加对肿瘤的杀伤力而实现以发挥抗肿瘤作用。因而,在治疗AML时,首当激发卫阳,使卫阳充盛,既能提高机体的免疫防御能力,祛除癌邪,又能温通经络,助推营血在脉内运行,使气血畅达,不致精髓异化而产生致病邪气。除了单味中药外,中药复方也具有调和营卫促进免疫效应的作用。以治疗营卫失调的祖方桂枝汤为例,其组方中,桂枝升提中焦营卫,助上焦气化;芍药通降中焦营卫,助下焦潜藏与排泄,共同调节中焦气机升降,二者配伍有利于营卫的生成、充盈与布散,维持体内脏腑的重要功能。王笑民运用柴胡桂枝汤在外调和营卫,调理脉络,引血循经,在内调治脾胃,使津血化生有源,流转有序,痰瘀难以存续,肿瘤自消^[27]。方雨潇等^[28]发现,柴胡桂枝汤可抑制肿瘤细胞血管生成,提示其可能破坏白血病生态位的营养代谢网络,说明营卫和畅是维护正常骨髓生态位的重要前提。当归补血汤可以通过调控T细胞的免疫应答网络,恢复骨髓造血生态位中T细胞免疫应答网络的动态平衡和造血干细胞的增殖和分化,有效修复免疫介导的造血干细胞和骨髓细胞损伤,恢复造血生态

位平衡^[29]。基于“营卫失和”与肿瘤的密切联系,笔者认为以“调和营卫”为切入点调节 BMHN 从而提高免疫细胞的活性及水平、激活 T 细胞功能,对恢复抗肿瘤免疫具有重要意义。

5 小 结

BMHN 作为造血干细胞的主要栖息地,其内部稳态对免疫系统的正常运作发挥了关键作用。若从中医调节营卫和谐的角度把握 BMHN 在 AML 的作用机制,以调控造血的正常生理功能,以及如何通过调控造血的正常生理功能,有利于为中西医结合治疗 AML 疾病提供新的思路。但是目前有关营卫体系在 BMHN 的内部干预机制,以及后续如何影响 AML 的发病和进程尚未完全明确,仍需进行深入地研究和探索。同样,应用中医理论去调控 BMHN,以指导治疗 AML 的具体操作和效果,仍有待进一步的实证研究和实践验证。

参考文献

- [1] SZADE K, GULATI G S, CHAN C, et al. Where hematopoietic stem cells live: The bone marrow niche[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2018, 29(2): 191-204.
- [2] RAAIJMAKERS M H, MUKHERJEE S, GUO S, et al. Bone progenitor dysfunction induces myelodysplasia and secondary leukaemia[J]. *Nature*, 2010, 464(7290): 852-857.
- [3] DONG L, YU W M, ZHENG H, et al. Leukaemogenic effects of Ptpn11 activating mutations in the stem cell microenvironment[J]. *Nature*, 2016, 539(7628): 304-308.
- [4] TAVERNIER E, AANEI C, SOLLY F, et al. CXCR4: A new therapeutic target of the leukaemic cell Role of the SDF-1/CXCR4 axis in acute myeloid leukaemia[J]. *Bull Cancer*, 2014, 101(6): 593-604.
- [5] ZHENG Q, SHUAI X, YE Y, et al. The role of polymorphisms of stromal-derived factor-1 and CXCR4 in acute myeloid leukemia and leukemia cell dissemination[J]. *Gene*, 2016, 588(2): 103-108.
- [6] LANDRY B, CÜL-ULUDA H, PLIANWONG S, et al. Targeting CXCR4/SDF-1 axis by lipopolymer complexes of siRNA in acute myeloid leukemia[J]. *J Control Release*, 2016, 224: 8-21.
- [7] LANE S W, SCADDEN D T, GILLILAND D G. The leukemic stem cell niche: Current concepts and therapeutic opportunities[J]. *Blood*, 2009, 114(6): 1150-1157.
- [8] 周东浩, 房辉. 代谢和免疫相互作用稳态——复杂性科学视角下的营卫解读[J]. *中华中医药杂志*, 2008, 23(10): 856-859.
- [9] 张惠惺, 侯怡飞, 金珏, 等. 从现代医学的血液循环角度探析“营卫生会”理论[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(3): 38-43.
- [10] 刘啸, 祝彼得, 冯雪梅, 等. 从造血与免疫的关系探讨营卫本质及交会机理[J]. *甘肃中医学院学报*, 2005, 22(3): 11-13.
- [11] 李晶, 赵良辰, 唐幸林子, 等. 中医“卫气”与现代免疫调节及肿瘤发生的关系[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(2): 18-22.
- [12] 郭海, 赵晓峰, 龚婕宁. 结合生理屏障完善卫气营血理论探析[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2016, 18(8): 66-69.
- [13] 张维波, 王泽, 宋晓晶. 《黄帝内经》卫气卫外功能解析[J]. *中国针灸*, 2021, 41(3): 343-347.
- [14] 张健雄, 张毅, 张启明, 等. 中医卫气的执行结构和作用靶点[J]. *环球中医药*, 2016, 9(1): 50-51.
- [15] PARKER K H, SINHA P, HORN L A, et al. HMGB1 enhances immune suppression by facilitating the differentiation and suppressive activity of myeloid-derived suppressor cells[J]. *Cancer Res*, 2014, 74(20): 5723-5733.
- [16] MOTZ G T, SANTORO S P, WANG L P, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors[J]. *Nat Med*, 2014, 20(6): 607-615.
- [17] HOVES S, TRAPANI J A, VOSKOBOINIK I. The battlefield of perforin/granzyme cell death pathways[J]. *J Leukoc Biol*, 2010, 87(2): 237-243.
- [18] 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, 42(6): 1-5.
- [19] 唐心浩, 储博文, 秦媛媛, 等. 从“三焦-营卫”气化失常角度探析肿瘤 T 细胞耗竭机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 28(2): 1-12.
- [20] GHESQUIÈRE B, WONG B W, KUCHNIO A, et al. Metabolism of stromal and immune cells in health and disease[J]. *Nature*, 2014, 511(7508): 167-176.
- [21] 王可, 王芳, 余红秀. 免疫细胞的代谢重编程及其对免疫功能的影响[J]. *现代免疫学*, 2017, 37(2): 146-151.
- [22] LI W, CHENG H, LI G, et al. Mitochondrial damage and the road to exhaustion[J]. *Cell Metab*, 2020, 32(6): 905-907.
- [23] LACAL P M, GRAZIANI G. Therapeutic implication of vascular endothelial growth factor receptor-1 (VEGFR-1) targeting in cancer cells and tumor microenvironment by competitive and non-competitive inhibitors[J]. *Pharmacol Res*, 2018, 136: 97-107.
- [24] SHARMA R, KADIFE E, MYERS M, et al. Determinants of resistance to VEGF-TKI and immune checkpoint inhibitors in metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2021, 40(1): 186.
- [25] 安方玉, 刘雪松, 颜春鲁, 等. 黄芪总皂苷对 H22 荷瘤小鼠肿瘤抑制作用及机制[J]. *中国公共卫生*, 2017, 33(4): 596-598.
- [26] CHEN X, CHEN X, GAO J, et al. Astragaloside III enhances anti-tumor response of NK cells by elevating NKG2D and IFN- γ [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 898.
- [27] 王秀慧, 于明薇, 王笑民. 王笑民运用柴胡桂枝汤治疗恶性肿瘤思路探析[J]. *湖北中医药大学学报*, 2023, 25(1): 116-118.
- [28] 方雨潇, 王淑美, 刘伶俐, 等. 基于 HIF-1 α /VEGFA 信号通路探讨柴胡桂枝汤对三阴性乳腺癌细胞的影响[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(4): 18-24.
- [29] 邓培颖. 当归补血汤水提物干预骨髓造血干细胞免疫损伤的作用机制[D]. 北京: 北京中医药大学, 2019.

(收稿日期: 2023-08-02)

[编辑: 韩晗, 徐琦]