

將中醫智慧導入最新癌症免疫治療

◆ 劉紹祥博士 ◆

◆ 陳博聖醫師 ◆

京禾中醫診所

癌症是一種很複雜的疾病，而最新的癌症免疫治療更是艱深多變的領域，當今癌症醫療已經發展到第五階段，從傳統手術切除、化療、放療、到標靶藥物治療持續至今，在許多研究人員不斷研究探索腫瘤病理學，伴隨科學知識、生物化學和電腦技術的進展與精進，近年來『癌症免疫療法』讓癌症治療邁向一個新的里程，但是免疫治療可能引起所謂的細胞激素風暴，造成臨床治療風險相對地提高，病人副作用非常嚴重，這也是癌症免疫療法治療前首先要面對的關卡，中醫治療疾病的理論，其中提到了『君臣佐使』，如何採用佐使的藥物，來輔佐藥物整體的作用，並減少治療副作用，這個關鍵是中醫的智慧，更是近代醫學研究癌症治療時，會提到：從傳統中醫的理論中找到未來癌症治療的新解方。

從 90 年代開始到現在，從免疫學裡面發現了許多可以用來治療癌症的攻略，不久的將來癌症免疫的治療會往所謂的雞尾酒療法進行，這種合併治療的方式在中醫治療理論中並不陌生（君臣佐使），接下來文章要來介紹：癌症是什麼？癌細胞到底怎麼樣逃過我們免疫系統的攻擊？中醫怎樣幫助免疫系統能夠來對抗癌症？然後如何在這場生命的戰疫中成為最後的贏家。

癌症的特性：

一個健康的細胞原本就像我們正常人一樣，有著生、老、死亡的周期，這是一個必然的過程，很難脫離這樣的週期，所以才能維持常規的生命現象。但如果我們每天餵細胞一些毒藥，包括現在大家都知道的空氣汙染、各種不同的致癌物、重金屬汙染或化學物質等等，當身體無法去代謝這些『毒』，細胞就開始變得很不正常，產生了基因突變，造成基因組的不穩定 (genome instability)。異常發展的細胞可以一直不停的快速分裂生長複製，就變成了癌細胞 (tumor cell)。



癌細胞到了這個地步，不僅是不停地生長，還開始抵抗死亡（抵抗細胞凋亡），隨著癌細胞越來越多、腫瘤越來越大，會有血液氧氣供應的需求，所以就開始長血管，同時使得我們的組織器官有一些慢性的發炎，到了這階段，癌細胞可以跟血管連在一起的時候，也就可以任意的轉移，侵入到任何一個它想要去的地方。

然而身體免疫系統的監控不是應該產生功效嗎？在癌症的研究中，「免疫逃脫的機轉」，算是癌細胞難纏的手段之一，癌細胞能招降體內原本正常運作的白血球，成為癌細胞的幫兇，一同幫助癌細胞轉移而入侵到其他正常的組織，它既然綁架了白血球，就等於說是在我們國防部安插了一個情報人員一樣，免疫系統要做的事情白血球通通都知道，所以這個反派白血球就跑去阻擋免疫系統的攻擊。

在此同時，因為腫瘤已經越長越大，在那一團腫瘤細胞裡面，它的代謝情況就會跟正常的細胞組織不太一樣，比較偏向貪吃、厭氧、高熱，所以它的能量的代謝跟限制也不一樣，失控的腫瘤依此掠奪成千上萬的生命。

以上的機轉讓我們看一段黃帝內經的腸瘤的敘述，以及我們結合腫瘤病理學和免疫學的解析，有助於讓我們接著探究中醫如何導入癌症的治療：

《黃帝內經》：

「有所結，氣歸之，衛氣留之，不得復返，津液久留，合而為腸瘤。」

『有所結』：1. 產生異常不被辨識癌細胞。2. 細胞代謝週期不正常。

『氣歸之』：異常的細胞誘使血管新生，搶走身體的營養。

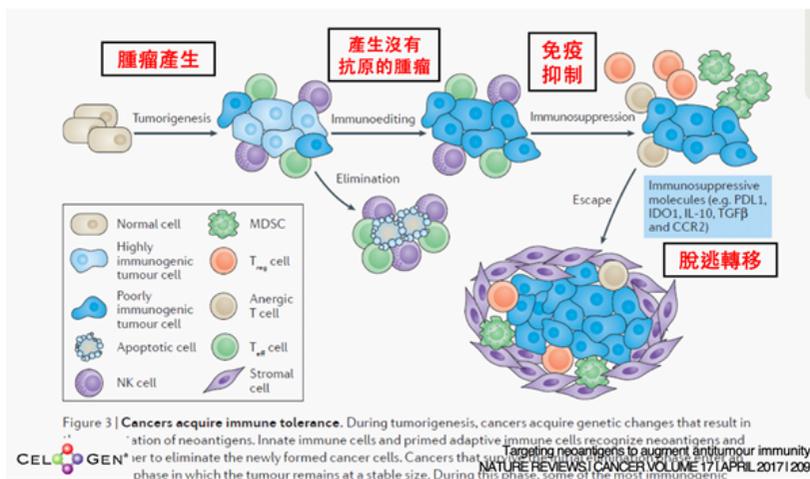
『衛氣留之』：衛氣在中醫代表防衛外在邪氣或內在邪氣發展的正氣，正是中醫所謂正氣存內、邪不可干的意思，但免疫逃脫的特性，造成衛氣不清除卻留下癌細胞。1. 免疫功能不清除（免疫逃脫），留下異常組織任其發展。2. 誘使髓樣抑制細胞 MDSC，抑制免疫攻擊，MDSC 在下面圖片中的右上角綠色星狀。

『不得復返』：已經有異常組織持續發展，無法回歸正常代謝。

『津液久留』：身體中的各種生理水液停留、發炎，沒有正常代謝，搶走了很多身體營養、胺基酸等等，所以癌症患者身體會在短時間內消瘦。

『合而為腸瘤』：以上每一種特性合併在體內發生，就容易產生腫瘤。

腫瘤大脫逃 Cancers acquire immune tolerance



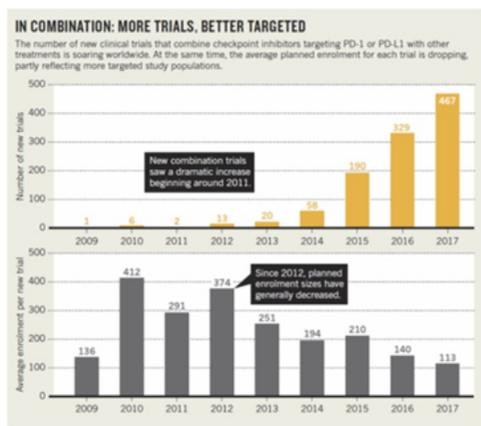
腫瘤常常是被一些細胞產生的組織包裹起來的 (Stromal cells)，所以身體免疫細胞要能穿透組織，才能夠接觸腫瘤細胞，進行肉搏戰。

如果進不去也沒有用，進去了以後，還得在這麼多不同細胞、腫瘤的組織裡面（稱之為腫瘤微環境 tumor microenvironment, TME），要能夠辨識到這個腫瘤細胞，才能來毒殺腫瘤細胞，這個關鍵往往是抗癌藥在實驗室有良好抗癌效果，但到了臨床癌症患者實際治療時，發現反應不如預期的關鍵，因此腫瘤微環境的調整，成了中醫治療癌症很重要的切入點。

相信許多中醫師讀到這個段落，腦中很快浮現『軟堅散結』的用藥概念是否能幫助免疫細胞突破阻礙，當然在最新科學研究證實了這一點，可見海藻、三稜、莪朮或鱉甲等用藥能在臨床被應用至今，是有其道理的，當然目前和幾位臨床中醫師交流也發現，當他們使用生物新制劑來入藥時，更能夠精準用藥，瞭解機轉就能掌握療程，並且將西藥標靶或化療反應不佳的臨床案例，因為使用中醫介入療法，而讓治療效果提升，身為對中醫極大興趣的科學研究人員，非常高興轉譯醫學和生物新製劑帶入中醫臨床的治癌新戰略正成功的執行。

科學家不斷尋求新的有效治療方式（過往療效不彰），而癌症免疫治療的趨勢，從 2009 開始考慮合併治療 (combination therapy)，然後逐年增加呈現爆炸性成長，如下圖所示。

合併治療臨床實驗逐年增多 Trial of combination therapy.



這正呼應了中醫癌症治療的原則，多管齊下或者說是臨證加減治法，諸如：軟堅散結、扶正祛邪、清熱解毒等等，非常同意中醫師對病症治療，尤其是癌症治療採取辨證論治的原則，精準醫學當道的今日，中醫師們確實應該好好發揮對癌症患者本身病體的辨證論治，何時開始軟堅散結，何時加強扶正祛邪，什麼樣的癌症患者需要清熱解毒的介入治療，相信有好的戰術搭配好的武器，抗癌的戰役將是中醫嶄露頭角的時候，以下分論個人從科學角度或新研發的生物製劑（武器）在中醫理論中的機轉分析。

中醫如何幫助免疫系統來對抗癌症

1. 軟堅散結

傳統中醫對腫瘤形態描述「有所結」，因此有『結者散之』的治療準則，有研究說明一些軟堅散結中藥可起到直接抑制腫瘤，預防其轉移的功效。這類中藥例如山慈菇，生半夏，海藻，鱉甲等。

某些腫瘤接受免疫治療的效果是有限的，學界發現這類腫瘤只有比較少、甚至沒有T淋巴球進入腫瘤，是因為腫瘤外部纖維母細胞 (CAF) 具有較高的乙型轉化生長因子 (TGF β) 活性，其分泌的 TGF- β 細胞激素來形成的防護罩，會阻擋免疫細胞進入去攻擊癌細胞，藉以對抗免疫系統的攻擊。也因此軟堅散結這樣的治療概念，是可以導入腫瘤微環境細胞外基質的重新組建 (reorganize extracellular matrix (ECM) of tumor microenvironment (TME))。

實驗證實給予 TGF β R1-specific inhibitor (乙型轉化生長因子接受器抑制劑) 可降低腫瘤生長，增加T淋巴球入侵腫瘤。軟堅散結所使用的中藥鱉甲也可看到抑制乙型轉化生長因子訊號的傳遞，而近期海洋藻類的用藥研究，發現海藻類能抗 TGF- β 激素的作用，可見傳統中醫智慧，已經被科學的驗證，當然中醫早就拿來應用在臨床了。

腫瘤微環境的改變能抑制癌細胞增生，癌細胞若要快速分裂增殖，必須有大量營養和氧氣的供給，因此癌細胞會發出信號，促使周圍微血管的增生以取得養分。在西方科學研究一種軟骨製劑 (cartilage)，無獨有偶一些特有的『軟骨』，具有抑制血管新生的功能，這功能在抑制癌細胞生長也一直被研究，同樣的傳統中藥海藻、鱉甲研究出也可抑制血管新生，阻斷癌細胞取得營養及氧氣的機會，進而達到抑制癌細胞的增生與擴散，從以上幾點科學驗證可見，中醫治則『軟堅散結』確實能發揮抗癌的功效，端看我們使用的製劑濃度與活性。



2. 扶正祛邪

這個治則可說是提升免疫系統，幫助身體抵抗癌細胞的概念，在開始介紹中醫扶正氣抗外邪治則前，先得解釋一下最新的免疫治療，也就是「免疫檢查點抑制劑」到底是什麼呢？

費盡了千辛萬苦，免疫細胞 (T cell) 終於找到了腫瘤細胞，透過抗原辨識已經確定壞人就是它的時候，在打下去之前會做最後的檢查。如此的核對就是「免疫檢查點」的作用 (原本的免疫查核是身體的保護機制，避免自體免疫攻擊或過度攻擊的安全煞車系統) ，正所謂刀槍不長眼，目的就是怕攻擊型的 T 細胞傷及無辜、打錯了人。而癌細胞也就是利用這樣的特性，想逃過免疫攻擊。

簡單解釋來說：腫瘤細胞上面有 PD-L1 這樣子的一個配體 (ligand) ，就像『鑰匙』一樣。T 細胞上有 PD-1 這樣子的一個受體 (receptor) ，就像『鎖頭』一樣。

當這兩個結合在一起的時候，T 細胞就不能夠攻擊癌細胞了 (踩煞車) 。因為這樣的配對結合是一種抑制的訊號，就是告訴 T 細胞說這個細胞不能打，換句話說是癌細胞的免死金牌。所以在科學家和醫學界的合作之下，就製造了很多的抗體，專門連接在配體或受體上，以至於能把配體 PD-L1、受體 PD-1 隔開。隔開之後，抑制訊號拿掉 (煞車) ，T 細胞就可以來攻擊癌細胞了。

癌症免疫治療 (免疫檢查點抑制劑) 這麼好的方法，也獲得 2018 年諾貝爾獎的肯定，然而目前遇到的瓶頸就是它對癌症治療的反應率偏低，縮小腫瘤的效果不佳，而且這件事情是個體差異很大的。有的人打下去效果非常好，有的人打下去卻沒反應。一般來說的治療效果大概只有 10%-40%。為什麼會有這樣的現象呢？研究的結果就是癌細胞還有其他很多方式來逃過免疫攻擊 (中醫師能多了解就能破解當中癌細胞的招數) 。

癌細胞對抗免疫治療的詭計

這些詭計可以分成三個部分：

第一個部分是『不活化』

這也是治療效果不好的原因之一。癌細胞不呈現抗原（產生專一免疫反應之用），等於不讓免疫細胞找到他。

第二個部分『不啟動』

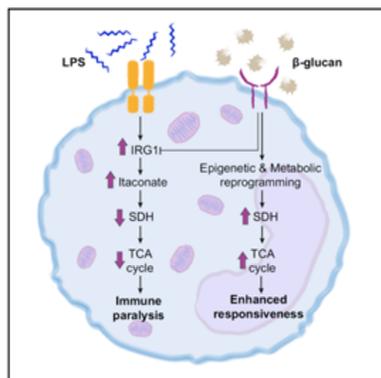
除了 PD-1 這個已經發現的免疫檢查點之外，事實上 T 細胞身上還帶有許許多多其他的抑制型分子。癌細胞非常聰明，它就看到 T 細胞身上有很多按鈕（煞車），它就每一個都按，直到按到一個把免疫攻擊關掉。

第三個部分『不記憶』

這是癌症治療 3-5 年後他處轉移的原因之一。免疫系統一般是能夠從成功的防禦產生免疫記憶的，但是癌細胞只要沒有完全殺乾淨，它就會有一些再復活起來，當它復活起來之後，或者是它讓 T 細胞沒有辦法產生記憶，也就不能夠讓有效的免疫攻擊癌細胞一直繼續攻擊下去。

如果正氣代表免疫力，扶正就等於提升免疫力。為了達到活化狀態，免疫細胞需要更高水準的線粒體能量（補氣）。中國傳統中藥有枸杞、茯苓、靈芝或冬蟲夏草等等含有所謂多醣體，其中多醣體的 β -glucan 成分也有明確研究可幫助白血球能量提升，來抵抗由細菌內毒素 LPS 所造成的免疫失調，即所謂有氣虛（衛氣虛）。

（如下圖）





除此之外，一些特有蕈類、中藥或高等植物中含有多醣體中的成分— β -glucan 它在輔助治癌上，更扮演著重要的角色。

第一：它可以緩和免疫抑制，在一個腫瘤微環境當中，有很多抑制型的免疫細胞在那邊，我們吃了很多 β -glucan 進去之後，那些抑制型的免疫細胞就會被轉化，使它改邪歸正變成幫助免疫系統來攻擊癌細胞的人，所以這就是緩和免疫抑制。

第二：在對抗癌細胞的戰場上面，還有很多樹突細胞可以進行抗原呈現（通知 T 細胞）， β -glucan 把這些樹突細胞從一個疲累的狀態轉變成比較活化的狀態，來幫助它進行抗原呈現，接著就能夠吸引更多的 T 淋巴球進到腫瘤裡面。

第三：幫助有效的抗原呈現，就是在這些沒有呈現抗原，也找不到免疫細胞的癌組織裡面，我們怎麼樣透過活化那些巨噬細胞，幫助它在戰場上、在血液中，搜尋到更多的癌症組織的抗原，呈現給免疫細胞，讓免疫細胞去做進攻。

所以從 β -glucan 這三部分的作用，緩和免疫抑制、成功的 T 細胞活化和增生以及有效的抗原呈遞，可以瞭解中醫在扶正祛邪治則上，為何這麼重要，過去一直以來，中藥能夠產生的作用，如今用科學的方式能夠驗證，同時利用生技技術製造出效果更好、劑量精準的科學製劑可讓中醫師入藥配伍使用。

3. 清熱解毒

清熱解毒也是中醫癌症合併治療其中一種治則，包含直接抑制癌症發展的治療或者是針對西醫治療副作用的緩解，透過具有解毒功能之處方來調理體內環境，進而控制腫瘤的發展。若用現代醫學的語言可解釋為「排除體內毒素、清除自由基、降低慢性發炎」。

清熱可以退火，在癌症患者身上，癌症造成身體慢性發炎或西醫治療過程的黏膜發炎潰爛，可藉由清熱解毒緩解，解毒在中醫可解釋部分為幫助代謝，幫助肝臟排除治療過程產生的代謝產物、藥物殘留或身體致癌物質排除，能減少身體負擔。

常見的中藥材連翹、板藍根、金銀花或蒲公英等等，具有抗發炎的作用，而抗發炎被認為對癌症治療具有重要意義，但背後的作用機制，根據科學研究來分析，即可分為『清熱』：平衡細胞組織間的氧化壓力 (balancing of oxidative stress)，包括降低自由基。以及『解毒』：啟動細胞解毒新陳代謝的機制 (Detoxification Metabolism)，透過三層階段酵素 (Phase I、II、III enzymes) 的作用，降低有毒物質的累積 (包含致癌物質的清除)。

導入「清熱解毒」治則到癌症治療過程，並非只靠中藥，藥食同源是中醫精髓的一部分，過去許多健康營養專家建議的多食深綠色蔬菜幫助抗癌的原因，可從下面的研究看出端倪，十字花科蔬菜如蘿蔔、花椰菜，被認為屬於一種「甘寒養陰」的食物。經由最近研究指出其機制是因為所含「蘿蔔硫素」 (sulforaphane) 的成分。

蘿蔔硫素則是透過活化一種轉錄因子 Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2 related factor 2)，來增加 Phase II 酵素活性，以達到「解毒」的功能。無論從營養製劑或中藥作用來看，具清熱解毒功能的製劑可作為對抗癌症的自然藥物。

很多提倡中醫或者是新的中藥成分研究的文章，時常提到期望在不久的將來，中醫或新研發的中藥成分可以成為抗癌的利器，但從這兩年的研究成果來看，筆者和合作的醫師都認為，不是未來而是現在，中醫的智慧必定是癌症治療的解決寶庫，以上提到的中醫三大治則、中藥機轉或營養治劑作用等等，許多國外學者已經研究許久，無論是機轉還是實際的治療用藥，很多臨床研究都已經開始到人體試驗，將中醫智慧導入最新癌症治療是中醫師的責任，筆者分享科學研究和中醫理論剖析的論點，其實成效還是在中醫臨床中得到驗證，希望有科學的支持與臨床確實有效的成果，在此論述給諸位醫師，讓大家在執行臨床中醫治病的過程，可考慮採用有科學研究基礎的製劑，讓療效更為顯著，用傳統中醫智慧的戰術，合併科學的砲彈利器，才能在癌症治療的生存戰場上取得最後的勝利。