

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.14.007

肝癌免疫抑制性肿瘤微环境的痰瘀病机与治疗策略

张一鸣¹, 王子健¹, 田辛晨², 张妮^{2,3}, 刘芬¹, 刘庆斌², 蒋树龙²✉

1. 山东中医药大学, 山东省济南市长清区大学路 4655 号, 250355; 2. 山东省济宁市第一人民医院; 3. 山东大学齐鲁医学院

[摘要] 肝癌免疫抑制性肿瘤微环境是促进原发性肝癌进展的重要因素, 调控肝癌免疫抑制性肿瘤微环境是当前肝癌治疗的研究热点。提出痰瘀是肝癌免疫抑制性肿瘤微环境形成的物质基础; 痰瘀互结不断演进, 导致气闭、浊邪、络亢、火毒、正虚等因素产生并相互作用, 共同构成复杂的肝癌免疫抑制性肿瘤微环境。基于痰瘀病机拟定化痰祛瘀方以改善肝癌免疫抑制性肿瘤微环境, 并在临床运用时根据分型、分期以及全身治疗等因素加减, 发挥中医学整体观念的优势, 以实现肝癌的综合治疗。

[关键词] 原发性肝癌; 痰瘀互结; 肿瘤微环境; 免疫逃逸

原发性肝癌 (primary liver cancer, 下文简称“肝癌”) 是常见的高发恶性肿瘤之一, 具有起病隐匿、进展迅速、预后差等特点。近年来以程序性细胞死亡蛋白-1 (programmed cell death protein 1, PD1) 抑制剂为代表的免疫治疗虽已在肝癌治疗中取得重要进展^[1], 但肝癌的免疫治疗仍面临诸多挑战, 包括应答率低、免疫耐受及免疫相关毒副反应等问题^[2]。研究表明, 肝癌特有的免疫抑制性肿瘤微环境 (immunosuppressive tumor microenvironment, ITME) 富含免疫抑制细胞和因子, 是影响免疫治疗效果的关键障碍^[3]。

中医药强调整体观念与辨证论治, 在改善机体免疫功能、调控肿瘤微环境方面具有一定优势^[4]。本文基于中医学对痰瘀的相关认识, 探讨其在肝癌 ITME 形成中的作用, 提出通过化痰祛瘀法干预 ITME, 并结合现代研究成果加以论证, 以期为肝癌的综合治疗提供思路。

1 肝癌 ITME 的痰瘀基础

肝癌属中医学“肝积”“癥瘕”等病范畴, 其发病多与毒邪内侵、饮食不节、情志失调等因素密切相关^[5]。毒邪入侵, 郁遏气机, 凝滞津血而成积; 饮食不节, 脾失健运, 则痰湿内生, 痰壅血瘀

而成积; 情志不畅, 肝气郁结, 则气滞血瘀, 阻塞肝络而成积。可见, 痰、瘀是肝癌形成的关键病理因素。《类经》言: “涩以血滞, 故病肝积”, 又《血证论》言: “血积既久, 亦能化为痰水”, 提示血瘀久留可生痰, 痰湿壅盛亦可致瘀, 二者相互胶结, 互生互化, 推动癌瘤形成和发展。《疡科心得集》指出: “癌瘤者, 非阴阳正气所结肿, 乃五脏瘀血浊气痰滞而成。”肝癌作为实体性肿瘤, 其发生必依托于痰瘀之邪, 痰瘀可促进肝癌发生、发展和转移^[6]。现代研究亦证实, 痰瘀是中晚期肝癌最常见的证候要素, 直接影响患者预后^[7]。可见, 痰瘀互结是肝癌形成的核心病机, 并贯穿于肝癌发展全过程。

肝癌 ITME 是肝癌细胞通过分泌因子和代谢重编程自我塑造的微环境, 能够庇护癌细胞逃避免疫, 促进肝癌进展^[8], 其本质是肝癌为保护本体所自发形成的“壁垒”。因此, 肝癌 ITME 的形成与构成肝癌本体之痰瘀密切相关, 正如《丹溪心法》所云: “痰挟瘀血, 遂成窠囊”。《寓意草》亦形象地阐述: “窠囊之痰, 如蜂子之穴于房中, 如莲子之嵌于蓬内, 生长则易, 剥落则难”, 提示痰瘀盘结在肿瘤组织周围, 不断沉积、层层包裹, 形成窠囊, 使肿瘤难以被清除。《证治准绳·疡医》记载: “凡生疔疮, 身热头疼, 手足温和, 饮食如常, 疔之四围赤肿, 名曰护场, 可治……疔之四围无赤肿, 名曰不护场, 不可治”, 正气在疔疮周围围堵

基金项目: 国家自然科学基金 (82074360); 山东省泰山学者青年专家项目 (tsqn201909200); 国家中医药管理局科技司共建科技项目 (GZY-KJS-SD-2023-026); 济宁市重点研发项目 (2023YXNS234)

✉ 通讯作者: jnslijiang@163.com

邪毒以限制扩散,即“护场”;反之,若正气无力包围疮,则难以限制邪毒扩散,即“不护场”。肝癌作为一种内疡,属广义性质上的痈疽,与疮疡异流而同源^[9]。由此类比,肝癌亦可因痰瘀而导致正气“不护场”,即肝癌持续产生痰瘀包绕肿瘤周围而形成窠囊,阻隔正气围攻癌毒,削弱正气清除病邪能力,为肝癌 ITME 形成奠定基础。现代研究也发现,痰瘀证型的肝癌患者常表现为更显著的免疫抑制特征^[10-12],而具有化痰或祛瘀功效的中药,如半夏^[13]、丹参^[14],则能够改善免疫抑制状态、增强免疫效应细胞抗肿瘤作用。因此,肝癌之痰瘀互结可视为 ITME 形成的基础病机,促进肝癌发展和转移。

2 肝癌 ITME 的痰瘀演进

肝癌 ITME 的形成受多信号通路协同调控,具有极强的复杂性和异质性,且与免疫编辑、代谢重编程、肿瘤血管生成、细胞外基质重塑等机制均密切相关^[15]。从中医学角度来看,肝癌 ITME 亦非单一病机可以形成,而是痰瘀向多维度演进、综合交互的结果。其中,肝癌之痰瘀为 ITME 的物质基础,痰瘀互结日久,随病程进展而衍生玄府气闭、络脉亢变、胶结顽坚、氤氲化浊、化毒伤正等不同病机,这些病机并存又相互交叉,共同削弱正气抗御病邪作用,从而构成肝癌复杂的 ITME,促使肝癌细胞免疫逃逸。

2.1 痰瘀闭塞玄府,郁遏正气

《素问玄机原病式》言:“然玄府者,无物不有,人之脏腑、皮毛、肌肉、筋膜、骨髓、爪牙,至于世之万物,尽皆有之。”玄府无物不有,是正气出入之孔窍。玄府通畅是正气深入癌瘤并发挥抗御病邪作用的前提条件。若玄府通利,则正气运行无碍,得以深入病所抗御病邪以消解癌瘤;然玄府易因肝癌进展过程中累积的痰瘀所闭塞,玄府闭塞则阻碍正气,使正气难以通过玄府直入病所发挥抗邪作用,从而加速癌瘤进展。研究显示,肝癌 ITME 中存在大量免疫抑制细胞及因子聚集,形成免疫豁免区域,导致免疫效应细胞受阻于外,难以实施免疫监视并清除肿瘤细胞^[16]。研究^[17]认为,效应 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、自然杀伤细胞、M1 型巨噬细胞等免疫效应细胞能够诱导肿瘤细胞凋亡,属于“正气”;而耗竭性 CD8⁺ T 细胞、M2 型巨噬细胞、调节性 T 细胞等免疫抑制细胞,白细胞介素 10 (IL-10) 等免疫抑制性因子以及细胞毒 T

淋巴细胞相关抗原 4、程序性死亡受体 1 等免疫检查点受体,则促进肿瘤细胞生长、诱导免疫逃逸,属于“邪气”。这些免疫抑制性细胞及因子等表现出阻碍正气的病理特点,与痰瘀之胶结、壅塞、顽固的致病特征相似,故亦可归属为痰瘀范畴。因此,若玄府通畅,则正气可充分进入瘤内,发挥抗御病邪作用,表现为免疫监视有力,能够有效清除肝癌细胞,防止免疫逃逸;反之,若痰瘀等病邪亢盛,则闭塞玄府,使正气难以深入瘤内,削弱其抗御病邪的作用,表现为肝癌细胞的免疫逃逸,故痰瘀闭阻玄府、正气运行不畅是肝癌 ITME 形成的首要机制。

2.2 痰瘀变生病络,阻塞正气

《素问·六微旨大论篇》云:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病。”机体具有自稳调节能力,为抵御病邪侵袭可自发产生代偿^[18]。有学者提出“病络”理论,认为“络脉有常有变,常则通,变则病,病则必有病络产生,病络生则络病成”^[19],提示病邪可迫使络脉代偿增生亢变而形成病络。肝癌病程迁延,痰瘀日久深入血络,逐步阻塞肝络,造成络气运行紊乱和络脉结构失衡,诱发代偿增生亢变,形成迂曲交错的肿瘤血络^[20-21]。正如《素问·痹论篇》所言:“病久入深,荣卫之行涩,经络时疏,故不通”,痰瘀壅塞络脉,卫气运行滞涩,不仅极大地削弱清除病邪能力,更促进痰瘀的进一步沉积,加速正气耗损。现代研究显示,痰瘀互结证动物模型存在缺氧诱导因子 1 α /血管内皮生长因子受体 2 通路的异常激活,从而促进病理性血管新生^[22],表明痰瘀互结与病络生成密切相关。由于病理性新生血管形态畸形,血管结构紊乱,故血流迟滞,与中医学“瘀血”概念类似。血瘀则气滞,气滞则正气难以进入瘤内发挥抗御病邪的功能,表现为阻碍免疫效应细胞浸润,削弱免疫监视;同时,迂曲血络加速痰瘀沉积,使局部缺氧、酸性微环境加剧,招募更多免疫抑制细胞,加剧免疫耗竭,促进肿瘤免疫逃逸^[23]。可见,痰瘀壅络导致的络脉亢变与现代医学中肿瘤 ITME 的形成机制高度契合。

2.3 痰瘀胶结顽坚,屏蔽正气

《丹溪心法》云:“痰挟瘀血,遂成窠囊。”痰、瘀皆为有形之邪,二者相互胶结日久,则易形成顽痰陈瘀,坚硬顽固,难以祛除。痰瘀在肝癌周围微环境中不断累积,形成有形、坚固的物理屏障^[24],阻隔正气进入,从而包庇癌邪免受正气清除。现代

研究表明,肝癌细胞和肿瘤相关成纤维细胞通过分泌大量基质金属蛋白酶降解正常的细胞外基质结构,导致胶原、纤维连接蛋白等细胞外基质成分异常沉积和肿瘤局部肝组织硬化,重塑形成致密的肿瘤基质,构建物理屏障,阻碍免疫细胞渗透,减少免疫细胞与肿瘤细胞直接接触的机会,进而削弱了免疫细胞对肿瘤细胞的杀伤作用^[25]。其中,过度沉积的胶原、透明质酸等物质呈透明胶冻样,与痰浊重浊黏滞的特点高度符合^[26];肿瘤基质结构紊乱、局部组织僵硬、阻碍正常血流的病理特点则与瘀血致病特点相符^[27],为痰瘀胶结形成肝癌 ITME 物理屏障提供了现代医学佐证。可见,痰瘀相互胶结日久屏蔽正气入内,为肝癌 ITME 的形成创造物理环境。

2.4 痰瘀氤氲生浊,损害正气

《证治准绳》云:“痰积既久,如沟渠壅遏淹久,则倒流逆上,瘀浊臭秽无所不有”,正如沟渠中陈腐淤泥日久变生秽浊,痰瘀淤积亦生浊邪^[28]。《医经原旨·藏象》言:“血浊不清而卫气涩滞也。”《温热论》言“浊邪害清。”浊邪黏滞、缠绵,易损害清阳,导致卫气运行迟缓滞涩,降低清除病邪能力。在肝癌微环境中,痰瘀沉积产生浊邪,氤氲弥漫气分,损害清阳卫气,降低防御病邪能力,使病邪逃脱卫气免疫清除,促进 ITME 产生。现代研究^[29]认为,肝癌细胞因能量代谢重编程而以有氧糖酵解形式进行能量代谢,导致大量乳酸等代谢废物在肝癌微环境中堆积,形成酸性、缺氧状态,抑制抗肿瘤免疫反应,促进肝癌细胞生长。肝癌所产生的乳酸等代谢废物均属浊邪范畴^[30],正是痰瘀生浊的微观表现。因此,痰瘀氤氲生浊,浊邪害清,削弱正气御邪能力,是肝癌 ITME 形成中的重要环节。

2.5 痰瘀酿化火毒,耗竭正气

《素问·阴阳应象大论篇》云:“壮火食气”,《脾胃论》言:“火与元气不两立,一胜则一负”,提示痰瘀胶结日久可化生火热毒邪而消耗正气,使正气虚弱,无力祛除病邪。由于肝癌发生多与慢性肝炎、脂肪肝等慢性炎症性肝病有关,而炎症正是中医火毒病证的微观表现^[31]。在肝癌之前的炎-癌转化过程中,炎症之火毒逐渐亏耗正气,导致正气虚弱,痰瘀邪气盛实,自然无法抵御病邪,故而转化为癌瘤。现代研究发现,肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 6 (IL-6) 等促炎性细胞因子在慢性炎症过程中持续分泌,促进免疫抑制细胞募集,参与缺氧

形成和细胞外基质重塑,并且耗竭免疫效应细胞,使其丧失杀伤肿瘤细胞能力^[32]。在肝癌形成后,毒因依附于痰瘀而愈发炽烈,仍然持续消耗正气,表现为免疫效应细胞耗竭。因此,痰瘀火毒贯穿肝癌发生发展的全过程,持续耗竭正气以参与肝癌 ITME 形成。

3 肝癌 ITME 的化痰祛瘀治疗策略

3.1 化痰祛瘀法的组方思路

鉴于肝癌及肝癌 ITME 均以痰瘀互结为基本病机,故临证组方当以化痰祛瘀为基本治法。《金匱要略》之鳖甲煎丸是治疗痰瘀互结之癥瘕的基本方,现代临床用于治疗肝癌效果肯定^[33],但鳖甲煎丸方中药味繁复,其临床推广受到一定制约。故本团队在鳖甲煎丸基础上进行了化裁,精简形成化痰祛瘀方用于肝癌患者的辅助治疗。化痰祛瘀方由姜半夏、丹参、厚朴、浙贝母、山慈菇、土鳖虫、炙鳖甲、人参、绞股蓝组成。方中半夏、丹参为君,为化痰祛瘀基本药对;厚朴、浙贝母、山慈菇、土鳖虫、鳖甲为臣,增强化痰祛瘀、解毒散结之效;《医编》云:“凡磨积之药,必用补正之药兼服”,故以绞股蓝、人参为佐使以益气扶正,体现祛邪不伤正的治疗理念。以上诸药共奏化痰祛瘀、扶正解毒散结之效。此外,半夏、厚朴味皆辛、苦,除化痰外,亦能凭其辛开苦降而开玄府郁闭,且厚朴芳香行气,亦资化浊之功;鳖甲与土鳖虫相须为用,直入病络,搜剔络中痰瘀以安病络,软坚散结以化顽痰久瘀;人参、绞股蓝皆能补气扶正,且绞股蓝亦有清热解毒之效,与消痰解毒之山慈菇共消毒炽。总之,化痰祛瘀方在化痰祛瘀基础上,更兼顾痰瘀之气闭、浊邪、络亢、火毒、正虚等病机,可改善 ITME,抑制肝癌生长。

本团队前期研究显示,化痰祛瘀方可抑制肝癌细胞血管内皮生长因子表达^[34],抑制肝癌细胞增殖并促进其凋亡^[35],并对改善中晚期肝癌患者肝功能、提升生活质量及缓解中医证候具有良好效果^[36],且该方在抑制肝细胞癌生长的同时,可调控缺氧诱导因子 1/信号转导和转录激活因子 3/核因子 κ B 等关键信号通路,下调细胞程序性死亡-配体 1 表达,显著提高细胞毒性 T 淋巴细胞比例,降低调节性 T 细胞比例,并减少 IL-6、IL-10 等免疫抑制因子水平,从而增强抗肝癌免疫应答^[37]。

3.2 化痰祛瘀法的应用策略

3.2.1 谨守痰瘀,分型论治 鉴于肝癌免疫微环

境具有极强异质性,近年来肝癌免疫微环境分型成为研究热点^[38-39],准确判断免疫微环境亚型对于指导肝癌精准治疗意义重大。痰瘀互结是肝癌 ITME 形成的根本病机,而气闭、浊邪、络亢、火毒、正虚等则是痰瘀互结基础上衍生出来的,故化痰祛瘀方临证应用须结合分型灵活加减。

痰瘀气闭,即痰瘀郁闭气机。症见胸闷腹胀、肝区疼痛、善太息、情绪低落、舌淡红、苔薄白、脉弦紧等,可选用香附、川芎、延胡索、乌药等疏肝理气,并选用升麻、葛根、柴胡、蒺藜、防风等风药开达玄府。

痰瘀化浊,即痰瘀化生浊邪氤氲气分。症见身重乏力、头身困重、脘腹痞满、不思饮食、恶心呕吐、大便黏滞或溏薄、舌淡或淡红、苔薄滑或腻、脉濡或滑等,可选用泽泻、土茯苓、茵陈等利湿降浊,藿香、草果、砂仁等芳香化浊。

痰瘀络亢,即痰瘀阻塞络脉、络脉生长亢变。症见肝区疼痛、血管曲张、蜘蛛痣、肌肤甲错、舌紫暗、脉涩等。可选用莪术、三棱等破血消癥,并选用蜈蚣、水蛭、大血藤、鸡血藤等药物以搜剔络中之邪。

痰瘀胶结,即痰瘀胶结日久化生顽坚。症见局部肿块、质地坚硬且固定不动、压痛、舌暗、苔厚、舌下脉络迂曲、脉涩或滑等。除选用三棱、莪术、石见穿等加强活血化瘀外,应加用牡蛎、瓦楞子、昆布等软坚散结。

痰瘀毒炽,即痰瘀郁久化毒。症见口干咽干、烦躁不安、头热身热、舌淡红或舌红、脉弦数等。当选用生地黄、玄参、紫草、瓜蒌、夏枯草等清热化痰凉血,并选用半枝莲、藤梨根、重楼等清热解毒。

痰瘀正虚,即痰瘀毒虚耗正气。症见神疲乏力、声低气短、身重纳差、消瘦纳差、大便溏、舌淡或暗、苔薄少或滑、脉虚或软等。可选用大剂量白术、党参、黄芪等补益正气,酌情佐以淫羊藿、仙茅、巴戟天等温阳化气。

3.2.2 分期论治,扶正祛邪 正邪虚实变化贯穿肝癌发展始终,肝癌不同分期的正邪虚实情况亦有所差异,故临床运用化痰祛瘀方应当仔细辨别邪正盛衰,根据分期不同有所加减。肝癌早期患者正气尚足,应当以攻邪为主,酌选莪术、三棱、石见穿、半枝莲等化痰祛瘀解毒。中期正气渐虚,脾胃最先受累,症见乏力气短、纳差消瘦、大便溏薄等,酌选黄芪、白术、山药、炒谷芽、炒麦芽等顾护脾胃。晚期正气大虚,耗损下元,症见面色晦

暗、腰膝酸软、耳鸣耳聋、小便清长等肝肾不足之象,需温补下元、滋水涵木,酌选山萸肉、熟地黄、淫羊藿、杜仲等。晚期肝癌正气式微,当防止辛温燥烈之品损伤正气,可将川芎、莪术等辛温活血之品改用三七、红景天等补气活血之品,以改善患者生活质量、延长寿命。

3.2.3 中西互参,增效减毒 系统治疗是肝癌最常用的方案,而分子靶向药物、免疫检查点抑制剂、化疗药物等药物多具火热药毒特性^[40-41],极易戕害正气,导致机体气血阴阳失衡。若药毒伤及中焦,则表现为疲劳乏力、恶心呕吐、纳差腹泻,可选用山药、芡实、砂仁、紫苏梗、甘草、炒麦芽、炒谷芽等顾护脾胃;伤及下元则表现为脱发、骨髓抑制等,可选用熟地黄、山萸肉、肉苁蓉、菟丝子、女贞子、墨旱莲等滋补肝肾;若药毒火热炽盛,则表现为畏寒发热、皮疹出血、多系统炎性反应等,可选用玄参、连翘、黄连、紫草、白鲜皮等清热凉营。需根据具体情况辨证用药,发挥中医药整体调节、增效减毒的优势。

4 小结

肝癌具有恶性程度高、预后差和中位生存期短的特点,多学科协作下的综合治疗是延长生存期的关键。中医药在调节免疫、改善体内微环境方面独具优势,尤其在改善肝癌 ITME 中展现出广阔的应用前景。肝癌 ITME 本质是痰瘀互结基础上构建的“负向护场”,即屏蔽正气进入,同时促进癌细胞免疫逃逸。痰瘀互结不断演进,诱发气闭、浊邪、火毒、正虚等多重病理因素相互交织,共同塑造出高度复杂的免疫抑制网络。有鉴于此,中医化痰祛瘀法可清理阻碍正气进入的障碍,从而抑制 ITME,增强抗肿瘤免疫应答,改善肝癌预后。临床应用中,应在化痰祛瘀基础上,结合具体分期、分型,根据实际情况辨证加减,发挥中医整体、辨证特点,制定个性化治疗策略,整合中西医优势,优化肝癌综合治疗。

参考文献

- [1]LIU J, CHEN Z, LI Y, et al. PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors in tumor immunotherapy [J]. Front Pharmacol, 2021,12:731798. doi: 10.3389/fphar.2021.731798.
- [2]OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: a review [J]. Int J Mol Sci, 2021,22(11):5801.

- [3] SHEN KY, ZHU Y, XIE SZ, et al. Immunosuppressive tumor microenvironment and immunotherapy of hepatocellular carcinoma: current status and perspectives [J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 25.
- [4] 刘玉婷, 商子梦, 刘晓利, 等. 中医药调控肝癌免疫微环境的分子机制与临床治疗进展[J]. 中西医结合肝病杂志, 2024, 34(12): 1065-1068.
- [5] 中华中医药学会脾胃病分会. 肝积中医诊疗专家共识(2023)[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2024, 32(2): 91-97.
- [6] 孙睿博, 韩钦芮, 徐萌, 等. 肿瘤转移前微环境的正虚痰瘀病机探讨[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3529-3532.
- [7] 袁菊花, 崔宁, 郝腾腾, 等. 97 例中晚期不可切除原发性肝癌的中医证型分布及预后因素分析[J]. 辽宁中医杂志, 2025, 52(3): 49-52.
- [8] LIN J, RAO D, ZHANG M, et al. Metabolic reprogramming in the tumor microenvironment of liver cancer[J]. J Hematol Oncol, 2024, 17(1): 6.
- [9] 王桂彬, 姜晓晨, 刘福栋, 等. 疮疡理论在肿瘤治疗中的应用探讨[J]. 中医杂志, 2021, 62(15): 1294-1298.
- [10] 张巍, 邵明亮, 苗同国, 等. 原发性肝癌外周血免疫抑制细胞表达与中医辨证关系[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2018, 20(12): 2276-2281.
- [11] 刘莲, 张红霞, 崔书彦, 等. 原发性肝癌中医辨证与外周血免疫抑制细胞表达异常关系[J]. 中医学报, 2019, 34(10): 2236-2240.
- [12] 胡锐, 孙嘉玲, 钟欣, 等. 基于 RNA-Seq 探讨原发性肝癌不同中医证型循环免疫细胞丰度差异[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(9): 955-962.
- [13] 黄海霞, 张明星, 张萌, 等. 掌叶半夏提取物对宫颈癌荷瘤小鼠脾脏免疫的作用[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(5): 534-542.
- [14] 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.
- [15] YANG L, LI A, LEI Q, et al. Tumor-intrinsic signaling pathways: key roles in the regulation of the immunosuppressive tumor microenvironment [J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 125.
- [16] GALASSI C, CHAN TA, VITALE I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion[J]. Cancer Cell, 2024, 42(11): 1825-1863.
- [17] 杨丽惠, 胡凯文, 王婧筱. 基于肝癌免疫微环境探讨活血化痰解毒法在肝癌中的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(14): 172-178.
- [18] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 络病学说的核心理论: 营卫承制调平[J]. 中医杂志, 2013, 54(1): 3-7.
- [19] 王永炎, 常富业, 杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3): 1-6.
- [20] 强睿, 李爽, 吕文良, 等. 基于中性粒细胞胞外诱捕网论肝癌瘀毒互结病机的科学内涵[J]. 中医杂志, 2024, 65(23): 2394-2398.
- [21] 李奕, 庞博, 花宝金, 等. 基于络病理论探讨恶性肿瘤的病机[J]. 中医杂志, 2022, 63(15): 1427-1430.
- [22] 易琼, 彭清华, 郭志华, 等. 心痛泰对痰瘀互结证腹主动脉易损斑块模型兔病理性血管新生及 HIF-1 α /VEGF/VEGFR2 信号通路的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(2): 159-169.
- [23] HILMI M, NEUZILLET C, CALDERARO J, et al. Angiogenesis and immune checkpoint inhibitors as therapies for hepatocellular carcinoma: current knowledge and future research directions [J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 333.
- [24] 高卓维, 韩钦芮, 符秀琼, 等. 肿瘤微环境刚性的病机探讨[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(12): 1808-1810.
- [25] CHEN C, WANG Z, DING Y, et al. Tumor microenvironment-mediated immune evasion in hepatocellular carcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1133308. doi: 10.3389/fimmu.2023.1133308.
- [26] 姜涛, 唐军, 吕媛琳, 等. 从肿瘤糖代谢探讨中医药抗癌策略[J]. 中医杂志, 2018, 59(7): 569-572.
- [27] 何杰, 刘槟, 张培彤. 基于“痰夹瘀血, 遂成窠囊”理论探讨血小板与肿瘤转移前生态位的关系[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(1): 43-47.
- [28] 庄慧魁, 王栋先, 王新陆. 血浊与湿、痰饮、瘀、毒之间的病机关系探讨[J]. 天津中医药, 2020, 37(8): 844-848.
- [29] BOEDTKJER E, PEDERSEN SF. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82: 103-126. doi: 10.1146/annurev-physiol-021119-034627.
- [30] 王晓群, 徐竞一, 廖冬颖, 等. “从浊论积”辨治恶性肿瘤学术思想[J]. 中华中医药杂志, 2024, 39(2): 792-795.
- [31] 程海波, 周仲瑛. 癌毒病机科学内涵的现代诠释[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 637-641.
- [32] DONNE R, LUJAMBIO A. The liver cancer immune microenvironment: therapeutic implications for hepatocellular carcinoma[J]. Hepatology, 2023, 77(5): 1773-1796.
- [33] 王靖雯, 邵明义, 符宇, 等. 基于中医真实世界数据的鳖甲煎丸治疗原发性肝癌的疗效评价[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(5): 158-164.
- [34] 文庆贤, 郭萍, 蒋树龙. 化痰祛瘀方联合肝动脉化疗栓

- 塞术治疗中晚期原发性肝癌[J]. 吉林中医药, 2015, 35(2):150-153.
- [35] 卜凡儒, 张超, 蒋树龙. 化痰祛瘀方含药血清对肝癌细胞血管内皮生长因子的调控作用研究[J]. 新中医, 2013, 45(9):154-156.
- [36] 高业博, 李卫东, 刘瑞, 等. 鳖甲煎丸化裁方对肝癌 HCCLM3 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2018, 41(6):471-475.
- [37] TIAN X, LIU F, WANG Z, et al. Modified Biejia Jianwan decoction restrains PD-L1-mediated immune evasion through the HIF-1 α /STAT3/NF- κ B signaling pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 322: 117577. doi: 10.1016/j.jep. 2023. 117577.
- [38] XUE R, ZHANG Q, CAO Q, et al. Liver tumour immune microenvironment subtypes and neutrophil heterogeneity[J]. Nature, 2022, 612(7938):141-147.
- [39] JOB S, RAPOUD D, DOS SANTOS A, et al. Identification of four immune subtypes characterized by distinct composition and functions of tumor microenvironment in intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. Hepatology, 2020, 72(3):965-981.
- [40] 杨天地, 王琦, 冯淬灵. 中医药治疗肿瘤靶向及化疗药物相关皮疹探析[J]. 北京中医药, 2022, 41(2):168-170.
- [41] 周思瑶, 沈洋, 杨婕, 等. 从热毒伤阴探讨免疫检查点抑制剂相关肺炎中医病机及治疗[J]. 现代中医临床, 2025, 32(1):85-88.

Pathomechanism and Treatment Strategy of Phlegm and Blood Stasis in the Immunosuppressive Tumor Microenvironment of Liver Cancer

ZHANG Yiming¹, WANG Zijian¹, TIAN Xincheng², ZHANG Ni^{2,3}, LIU Fen¹, LIU Qingbin², JIANG Shulong²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250355; 2. Jining First People's Hospital, Shandong Province; 3. Cheeloo College of Medicine, Shandong University

ABSTRACT Immunosuppressive tumor microenvironment (ITME) of liver cancer is a critical factor driving the malignant progression of primary liver cancer. Regulating ITME of liver cancer has become a focal point in current research on liver cancer therapy. This article proposed that phlegm and blood stasis constitute the material basis for the formation of ITME in liver cancer. The interaction and continuous evolution of phlegm and blood stasis lead to the generation and interplay of pathological factors such as *qi* block, turbid pathogen, collateral hyperactivity, fire toxin, and healthy *qi* deficiency, which constitute the complex ITME of liver cancer. The formulas for dissolving phlegm and dispelling blood stasis are formulated based on the pathomechanism of phlegm and blood stasis to improve ITME of liver cancer. In clinical practice, taking the factors such as syndrome type, disease stage, and systematic treatment into consideration, with reference of traditional Chinese medicine (TCM) and western medicine, the formulas are adjusted based on pattern differentiation, so that the holism concept of TCM can be leveraged to achieve comprehensive treatment for liver cancer.

Keywords primary liver cancer; binding of phlegm and blood stasis; tumor microenvironment; immune escape

(收稿日期: 2025-02-10; 修回日期: 2025-04-14)

[编辑: 贾维娜]