

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.16.005

思路与方法

调气解毒理论下中医药调控内皮细胞代谢重塑改善肿瘤血管化的优势与策略

李奕, 申倩, 刘福栋, 姜晓晨, 庞博[✉], 花宝金

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] 新血管生成是肿瘤发生发展的关键环节, 抑制肿瘤血管化被看作是抗肿瘤治疗的优势策略。“内皮细胞代谢重塑”概念的提出弥补了既往只关注血管内皮生长因子对血管新生刺激的不足, 为肿瘤血管化治疗提供了新思路。中医药改善肿瘤血管化具有独特优势, 基于调气解毒理论, 认为“虚、郁”是肿瘤血管新生的共性病机, “瘀、痰”是肿瘤血管新生的病理本质, “扶正调气, 解毒通络”治法是调控内皮细胞代谢重塑改善肿瘤血管化的有效手段。基于内皮细胞代谢重塑的现有研究, 重点阐述调气解毒理论在干预肿瘤血管新生中的应用价值, 为抗肿瘤血管新生的治疗提供理论支持。

[关键词] 调气解毒; 内皮细胞; 代谢重塑; 肿瘤血管化

血管为组织提供氧气、生长因子及生命活动所必需的营养物质, 是生物进化过程中出现的重要器官^[1]。持续的血管生成一直被看作是肿瘤的标志之一, 在肿瘤发生的早期, 血管动态结构更容易被激活, 血管密度可在短时间内持续增长, 因此血管丰度也被看作是肿瘤进展或转移的重要预后指标^[2]。面对日益增长的肿瘤疾病威胁, 有效干预肿瘤血管化进程已被看作是肿瘤治疗的重要切入点。过去几十年来, 抗肿瘤血管新生药物的研发主要集中在相关信号蛋白领域, 如针对血管内皮生长因子信号通路的靶向抗血管生成药物舒尼替尼、阿柏西普、雷莫芦单抗、贝伐单抗等。这些药物问世以来在肿瘤治疗领域取得了令人惊喜的成绩, 但不可否认其安全性、耐药性仍是悬而未决的问题^[3]。近年来研究热点逐渐向内皮细胞代谢延伸, 相应出现了诸如靶向内皮细胞代谢酶6-磷酸果糖-2-激酶/果糖-2, 6-双磷酸酶3 (6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2, 6-biphosphatase 3, PFKFB3) 抑制剂等新药。着眼

于中医药抗肿瘤血管化领域, 当前研究亦逐渐向干预肿瘤内皮细胞代谢聚焦^[4-5]。本团队在传承中国中医科学院广安门医院余桂清、朴炳奎等名老专家“扶正培本”学术经验的基础上, 提出肿瘤治疗的“调气解毒”理论^[6]。团队基于组学、网络药理学、分子影像学系统阐释调气解毒的科学内涵是改善肿瘤代谢, 重塑肿瘤微环境, 并将这一理论外延至抗肿瘤新生血管治疗中, 为业界对肿瘤疾病的综合防治及认识提供了生物学与理论基础。

1 内皮细胞代谢重塑是肿瘤血管化研究的新思路

血管是循环系统和不同器官环境间的关键枢纽, 在维持组织稳态方面发挥着重要作用^[7]。肿瘤的生长与新血管的形成密切相关, 尤其是在肿瘤直径大于1 mm时, 肿瘤血管化是肿瘤疾病进展的必经环节^[8]。肿瘤血管化的机制复杂, 不仅与新生血管有关, 还涉及血管稳定性等一系列问题, 同时血管基底膜降解, 内皮细胞激活、增殖、迁徙及血管网的重建也都影响着这一过程^[9]。既往有关肿瘤血管化的研究多停留在血管内皮生长因子的刺激方面, 药物研发也多集中于这一领域, 但近年来研究发现内皮细胞功能及代谢状态对肿瘤血管化研究同样重要^[10]。当前围绕内皮细胞代谢的研究多停留在代谢表型方面, 血管生成领域的最新进展揭示了

基金项目:首都卫生发展科研专项自主创新项目(首发2022-2-4155);中国中医科学院科技创新工程肿瘤学重大攻关项目(CI2021A01805);北京市自然科学基金面上项目(7222296);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202205)

✉ 通讯作者: drpangbo@gmail.com

肿瘤内皮细胞代谢的可塑性和重编程机制,这一过程涉及葡萄糖^[11]、脂肪酸^[12]、氨基酸^[13]生物合成与代谢。与正常组织不同的是,由肿瘤内皮细胞代谢重塑诱发的低糖及乏氧微环境同样可上调血管内皮生长因子信号的表达,进而呈现出肿瘤血管化的协同加速现象^[14],因此着眼于内皮细胞代谢重塑是肿瘤血管化研究的新思路。

2 肿瘤血管内皮细胞代谢特点与调控机制

肿瘤血管内皮细胞起源复杂,可通过有丝分裂、发芽或预先存在的毛细血管联合产生,也可通过具有内皮细胞特性的间充质干细胞形成^[15]。与肿瘤细胞高代谢的特征相似,肿瘤血管内皮细胞同样呈现代谢重编程机制,其中葡萄糖的代谢异常是其最典型的特征。与正常内皮细胞相比,肿瘤血管内皮细胞对葡萄糖的摄取增加明显,糖酵解代谢途径的物质转化步骤更少、路径更短的特点使得其更倾向于此种代谢模式。在代谢重塑模式下,85%的腺嘌呤核苷三磷酸(ATP)将通过葡萄糖转化为乳酸途径产生^[16],而糖酵解的中间体也将被用于后续丝氨酸物质的合成。有研究者^[17]认为,内皮细胞此种代谢模式的原因主要与更快地产生ATP、更有益地保存其他血管周围细胞氧气、更快速地形成缺氧区血管有关。此外,PFKFB3、葡萄糖转运蛋白1的表达上调也与葡萄糖代谢重塑联系紧密^[18]。但是肿瘤微环境中的内皮细胞并没有完全屏蔽线粒体供能途径,这是因为除能量供给外线粒体氧化磷酸化还为细胞增殖提供生物合成的底物。因此,确定这些异常代谢背后的生物学基础对于了解肿瘤进展和提供有效的抗血管生成疗法至关重要。

增殖的内皮细胞常借助脂肪酸以维持三羧酸循环,进而产生用于脱氧核苷酸合成的前体谷氨酸和天冬氨酸^[19]。新血管的萌芽过程与内皮细胞脂肪酸氧化有关,脂肪酸氧化可有选择性地刺激肿瘤微环境乏氧区血管前缘的细胞,这表明代谢方式的差异会干预血管萌芽期间的内皮细胞表型^[20]。内皮脂肪酸合成酶(FASN)是一种以丙二酰辅酶A作为底物催化棕榈酸酯生产的酶,FASN除参与脂质的合成外,还依靠特定方式促进血管发芽,调节肿瘤血管化过程。通过抑制FASN可增加丙二酰辅酶A水平,增强蛋白质的丙基化过程,从而抑制内皮细胞对脂肪酸的合成,改善血管化进程^[21]。氨基酸代谢也参与了内皮细胞增殖和血管扩张,在氨基酸代谢重塑方面,内皮细胞通过促进柠檬酸盐的形成,从而在三羧酸循环中有效地补充碳,并为蛋白

质和核苷酸的生物合成提供氮源^[22]。谷氨酰胺是血管内皮细胞合成多胺类物质的重要成分,研究^[23]发现,内皮细胞中谷氨酰胺酶的抑制可诱导衰老样表型,这表明在氨基酸代谢重塑过程中,内皮细胞会更加依赖谷氨酰胺的相关代谢通路,以确保其合成足够的鸟氨酸、精氨酸,满足肿瘤血管化进程中物质代谢的需要。

3 内皮细胞代谢重塑致肿瘤血管化的中医学认识

中医药抗肿瘤血管化研究在分子机制、理论基础、防治研究等层面均取得了实质性进展。王永炎院士提出血管新生的病络理论^[24],吴以岭院士^[25]提出“脉络-血管系统病”的相关性防治思路,在肿瘤血管化领域,周仲瑛教授提出“癌毒-瘀毒”的论述^[26]。本团队长期致力于中医药抗肿瘤血管新生研究,围绕络病学说^[27]、阴火理论^[28],系统构建了肿瘤血管属“新生无制、亢变为害”的理论框架。在此基础上着眼于中药的多效性,从“虚、郁、痰、瘀”核心病机入手,为阐释肿瘤血管化中医内涵提供经验与切入点。

3.1 虚、郁是肿瘤血管新生的共性病机

中医理论认为,肿瘤的形成是内外因相互作用的结果,即内外合邪为患。在对肿瘤血管新生的认识上,则多以络脉理论为指导,强调经络气血的虚损与运行障碍是发病之主因。《素问·举痛论篇》言:“血气稽留不得行,故宿昔而成积矣”,《灵枢·九针论》言:“四时八风之客于经络之中,为瘤病者也”。团队前期以络病理论为指导,系统分析了肿瘤发生是“由气及血、由血入络”的进展过程,认为络脉损伤与正气内虚是肿瘤血管化的重要因素。在调气解毒理论的指导下,团队从肿瘤新生血管功能及生长特征角度,认为由气虚、气郁引发的气火失调是肿瘤血管新生的客观表现。具体体现在:1)气与火的矛盾性,一胜则一负。《证治准绳·诸痛门》言:“气与血犹水也,盛则流畅,少则壅滞。故气血不虚则不滞,既虚则鲜有不滞者。”由凤鸣教授认为气机升降的失调可使精微运化受阻,进而于局部堆砌,造成能量的过剩堆积,而此种模式与肿瘤异常的能量代谢相似^[29]。气虚可引发气郁,进而随时间推移化为郁滞之火,这种病理之火的产生是引发机体气火失调进而导致代谢改变的重要因素。《兰室秘藏·内障眼论》言:“火之与气,势不两立。”气虚则火胜,气旺则火衰,由气虚演化而成的病理之火燔灼妄动与肿瘤内皮细胞代谢加速致血管快速新生的疾病特征相类。2)气与

火的位置性,守其位则司其职。气与火各有其位,生理状态下,气与火各安其位,则机体气化与代谢处于正常的恒定状态,而病理状态下,气虚不能伏火则阴火可上袭阳位,导致异常代谢状态的发生,如肿瘤患者常见的体重减轻、乏力纳差、能量过度消耗、肌肉萎缩等恶病质状态的形成。有学者^[30]认为“阴火”是肿瘤代谢异常的重要影响因素。内皮细胞代谢重塑作为肿瘤血管化的直接诱发条件,在干预葡萄糖、脂肪酸、氨基酸等物质转化,诱导能量供给迁移层面产生了关键影响,这与中医认识到的病理之火不化精微,反灼脏腑之特性相合。

3.2 痰、瘀是肿瘤血管新生的病理本质

癌毒理论^[31]认为诱发肿瘤发生之邪气绝非非常规病邪,强调毒因邪而异性,邪因毒而鸱张。癌毒在正气内虚、气机郁滞的条件下产生,阻碍人体气血运行,炼液为痰,结血成瘀,进而与痰瘀等病理产物搏结,沿经络血脉走窜流注,变生癥瘕肿块及异常血脉^[32]。肿瘤血管形成过程是因机体气机郁滞,失于运化水谷、布散精微之能,气不行散则血运乏源,形成痰毒、瘀毒,但无论毒邪性质属何,临床皆可化癌、成毒、致虚,证候有别但总属气机不利、痰瘀内结,而气机逆乱与痰瘀的复合胶结终为癌毒流袭提供动力,更加速肿瘤血管化进程。内皮细胞的代谢重塑是局部代谢旺盛的特定反应,这种异常的能量代谢模式常招致郁热亢盛的发生,在虚、郁共性病机的影响下,所化之痰毒与瘀毒是肿瘤血管化的本质要素,也是重要的物质基础。既往研究发现,肿瘤患者血小板数量常伴随疾病进展而上升,患者血液常表现为集、聚、黏的高凝状态,这与中医认识到的瘀血状态相似^[33]。从内皮细胞的代谢结局看,由于代谢重塑会产生更多乳酸等酸性副产物,这与中医理论认识到的津液输布障碍所形成之痰邪相类^[34]。痰邪在癌毒作用下异化为痰毒,随气机升降无处不至,为肿瘤新血管形成,增强肿瘤侵袭与转移能力创造条件^[35]。

4 调气解毒是肿瘤血管化防治的有效手段

4.1 扶正与调气相合调控内皮细胞代谢

调气强调寓调于补、寓理于治,是在秉承扶正培本肿瘤治法的基础上,兼顾气机升降的重要治疗手段。前期在中医药防治肿瘤内在分子机制探索的过程中,发现“扶正”方药改善中医肿瘤证候(痰、瘀、毒)的效应机制在于阻断“炎癌转化-血管生成-侵袭迁移”,“调气”方药起效的核心生物学内涵在于改善肿瘤局部代谢^[36]。内皮细胞作为

相关代谢重塑的重要参与者,是中医药有效干预的关键作用靶点。扶正着眼于正气虚损之本,我们临证治疗肿瘤组方常以扶正药居多,常取补中益气汤、黄芪赤风汤、六君子汤、当归补血汤为基础方剂,力求补养一身之正气,其意一是恢复脾胃腐熟水谷、布散精微之生生之气,二是取“甘温除热”平其邪热亢逆之意,元气得复则火邪当熄。调气则重点围绕气机升降学说,重视调畅气机以恢复脏腑正常气化功能。临证在用药的动静平衡方面^[37],我们常用紫苏梗、荷梗、桔梗、陈皮、砂仁等理气、行气之品(动药)与麦冬、芍药、当归、熟地黄等调补之品(静药)的协同作用,增加组方药物之间药性平衡,以更好地激发人体自我平衡调节能力,调节介导血管生成的正负调节因子失衡,改善内皮细胞异常代谢状态。这些作用已在调气解毒系列方药及其中单体成分如隐丹参酮、人参皂苷、淫羊藿苷、桔梗皂苷、厚朴酚中得以验证^[38-39]。

4.2 解毒与通络相配改善乏氧微环境

如前文所述,内皮细胞异常的葡萄糖代谢模式会形成大量酸性代谢产物同时耗竭周围环境氧气,于局部形成乏氧的酸性环境。同样在内皮细胞对脂肪酸代谢重塑的过程中,新血管的萌芽过程与内皮细胞脂肪酸氧化联系密切,肿瘤中脂肪酸合成与缺氧诱导因子的表达增强都促进了微环境的酸性乏氧化发展^[40]。解毒是在传承癌毒致病理论的基础上,强调对肿瘤本身及其相关发展因素的干预,研究发现解毒活血类中药可有效改善肿瘤内乏氧微环境^[41]。肿瘤微环境的形成是局部“气机失调-气机郁滞-痰瘀形成”的结果^[42],肿瘤血管化的发展可归属癌毒败络、络网失约过程。解毒活血药物对肿瘤血管具有较好的抑制作用,研究^[43]发现,解毒活血成药片仔癀(麝香、牛黄、三七、蛇胆等)可在体外通过作用于鸡胚绒毛尿囊膜以及人脐静脉内皮细胞,发挥抑制血管网的形成及改善内皮细胞功能的作用。针对不同病变部位的肿瘤血管化治疗我们有常用药组,如肺癌常用沙参、麦冬、桔梗、苦杏仁调气养阴;胰腺癌常用太子参、黄芪、白术、豆蔻健脾化湿,肝癌常用茵陈、夏枯草、薏苡仁利湿散结,结直肠癌常用枳壳、白术、益智仁、肉苁蓉脾肾双补。肿瘤患者病机复杂,其证候改变多责之癌毒侵袭程度不同,因此围绕肿瘤血管化特征遣方用药应重点关注病性寒热转化、病机阴阳变化、病证真假演化等层面,灵活调整处方药物。针对癌毒诱发的肿瘤血管化特征,临证中我们常以解毒联合通络的治疗方法调控肿瘤新生血管形成改善局部

乏氧环境。如瘀毒明显者,我们常选用郁金、莪术、三棱、石见穿、赤芍、半枝莲、桃仁等;痰毒明显者,则常加薏苡仁、山慈菇、猫爪草、浙贝、前胡、半夏等^[44]。此外若癌毒之力强,寻常草木难以起效时,我们尚酌加全蝎、蜈蚣、地龙等通络之品,以增强全方活血化瘀之功。

5 展望

肿瘤血管化的中医治疗难点主要有:1)在理论层面,肿瘤血管化研究中癌毒理论与脉络研究结合尚不完善,围绕内皮细胞代谢的详细作用靶点及中医药干预的生物学内涵仍需进一步明确。2)在病程进展上,针对肿瘤血管化病证演变规律的研究目前仍较薄弱,未来亟须整合肿瘤血管化证候研究,构建炎癌转化期-气聚成癌期-缓解恢复期的全周期防治策略^[45]。目前,通过调节内皮细胞代谢重塑,从根本上干预血管新生的方法仍是肿瘤研究的新兴领域,借鉴西医代谢疾病的研究方法,吸收与补充现代医学泛血管疾病防治经验将是肿瘤血管化研究的重要手段。基于“调气解毒”理论,系统阐释中药发挥抗肿瘤血管新生的潜在效应机制仍是团队未来的研究方向,相信在中西医学的协同攻关下,肿瘤血管化疾病防治的中医药研究将会在未来取得突破性进展。

参考文献

- [1]DE BK, GEORGIADOU M, CARMELIET P. Role of endothelial cell metabolism in vessel sprouting [J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 634-647.
- [2]SOBIERAJSKA K, CISZEWSKI WM, SACEWICZ HI, et al. Endothelial cells in the tumor microenvironment [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1234(5): 71-86.
- [3]WELTI J, LOGES S, DIMMELER S, et al. Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer[J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3190-3200.
- [4]MAISHI N, HIDA K. Tumor endothelial cells accelerate tumor metastasis [J]. *Cancer Sci*, 2017, 108(10): 1921-1926.
- [5]BIAGIONI A, PERI S, VERSIENTI G, et al. Gastric cancer vascularization and the contribution of reactive oxygen species[J]. *Biomolecules*, 2023, 13(6): 886.
- [6]郑红刚, 侯炜, 花宝金. 调气解毒法的学术内涵及其在肿瘤防治中的实践[J]. *中医杂志*, 2022, 63(21): 2023-2028, 2036.
- [7]AUGUSTIN HG, KOH GY. Organotypic vasculature: from descriptive heterogeneity to functional pathophysiology[J]. *Science*, 2017, 357(6353): 12379.
- [8]JIN KT, YAO JY, FANG XL, et al. Roles of lncRNAs in cancer: focusing on angiogenesis [J]. *Life Sci*, 2020, 252(1): 117647-117649.
- [9]KIM JY, KIM YM. Tumor endothelial cells as a potential target of metronomic chemotherapy [J]. *Arch Pharm Res*, 2019, 42(1): 1-13.
- [10]SCHOORS S, BRUNING U, MISSIAEN R, et al. Fatty acid carbon is essential for dNTP synthesis in endothelial cells [J]. *Nature*, 2015, 526(7571): 192-197.
- [11]DU W, REN L, HAMBLIN MH, et al. Endothelial cell glucose metabolism and angiogenesis [J]. *Biomedicines*, 2021, 9(2): 147.
- [12]YE Y, SUN X, LU Y. Obesity-related fatty acid and cholesterol metabolism in cancer-associated host cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 27(8): 600350.
- [13]REINA CM, DIAZMECO MT, MOSCAT J. The complexity of the serine glycine one-carbon pathway in cancer [J]. *J Cell Biol*, 2020, 219(1): e201907022.
- [14]ZHANG L, CONEJO JR, YANG N, et al. Different effects of glucose starvation on expression and stability of Vegf mRNA isoforms in murine ovarian cancer cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 292(4): 860-868.
- [15]HUANG M, LIN Y, WANG C, et al. New insights into antiangiogenic therapy resistance in cancer: mechanisms and therapeutic aspects [J]. *Drug Resist Updat*, 2022, 64(11): 100849.
- [16]ROHLENOVA K, VEYS K, MIRANDA SI, et al. Endothelial cell metabolism in health and disease [J]. *Trends Cell Biol*, 2018, 28(3): 224-236.
- [17]GARCIA CM, SOKOL L, CUYBERS A, et al. Metabolic reprogramming in tumor endothelial cells [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11052.
- [18]CANTELMO AR, CONRADI LC, BRAJIC A, et al. Inhibition of the glycolytic activator PFKFB3 in endothelium induces tumor vessel normalization, impairs metastasis, and improves chemotherapy [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(6): 968-985.
- [19]CHISTIAKOV DA, OREKHOV AN, BOBRYSHV YV. Effects of shear stress on endothelial cells: go with the flow [J]. *Acta Physiol*, 2017, 219(2): 382-408.
- [20]SALEH A, ELFAYOUMI HM, YOUNS M, et al. Rutin and orlistat produce antitumor effects via antioxidant and apoptotic actions [J]. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2019, 392(2): 165-175.
- [21]CHE L, PALIOGIANNIS P, CIGLIANO A, et al. Pathogenetic, prognostic, and therapeutic role of fatty acid synthase in human hepatocellular carcinoma [J]. *Front Oncol*, 2019, 11(9): 1412.
- [22]HUANG H, VANDEKEERE S, KALUCKA J, et al. Role of glutamine and interlinked asparagine metabolism

- in vessel formation[J]. EMBO J, 2017, 36(16):2334-2352.
- [23] BHUTIA YD, GANAPATHY V. Glutamine transporters in mammalian cells and their functions in physiology and cancer [J]. Biochim Biophys Acta, 2016, 1863 (10) : 2531-2539.
- [24] 常富业, 王永炎, 高颖, 等. 络脉概念诠释[J]. 中医杂志, 2005, 46(8):566-568.
- [25] 吴以岭. 络脉学说构建及其指导血管病变防治研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2):147-148.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] 李奕, 张霄潇, 庞博, 等. 基于“阴火”理论探讨内皮细胞代谢重塑与肿瘤血管化关系及中医药干预思考[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15):165-171.
- [29] 黄娅, 杨懿, 付西, 等. 基于“火与元气不两立”论肿瘤恶病质[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3):320-324.
- [30] 黄文博, 潘丽, 黄娅, 等. 基于能量代谢重编程论“阴火”与中医肿瘤发生学[J]. 中医杂志, 2022, 63(10):905-909.
- [31] 周仲瑛, 程海波, 周学平, 等. 中医药辨治肿瘤若干理念问题的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2):101-104.
- [32] 程海波, 李柳, 孙东东, 等. 抗癌解毒法的建立与应用 [J]. 中医杂志, 2022, 63(15):1420-1426.
- [33] 刘娇萍, 袁昌劲, 曹继刚, 等. 从中医象思维认识肿瘤血管生成[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(7):937-938, 943.
- [34] 徐晶钰, 张璇, 张慈安, 等. 基于代谢重编程探讨从痰论治肿瘤细胞上皮间质转化[J]. 中医药学报, 2022, 50(7):5-9.
- [35] 魏品康, 许玲, 孙大志, 等. 痰与胃癌发生发展的关系 [J]. 中医杂志, 2006, 47(3):166-168.
- [36] 郭秋均, 张兴, 刘瑞, 等. 中医肿瘤理论传承发展历程: “扶正培本”到“调气解毒”[J]. 世界中医药, 2022, 17(11):1497-1501.
- [37] 程孟祺, 刘瑞, 姜菊玲, 等. 复法大方治疗恶性肿瘤经验[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(7):4082-4084.
- [38] XU J, SONG Z, GUO Q, et al. Synergistic effect and molecular mechanisms of traditional Chinese medicine on regulating tumor microenvironment and cancer cells [J]. Biomed Res Int, 2016, 11(6):1490738.
- [39] GE H, XU C, CHEN H, et al. Traditional Chinese medicines as effective reversals of epithelial-mesenchymal transition induced-metastasis of colorectal cancer: molecular targets and mechanisms [J]. Front Pharmacol, 2022, 13(4):842295.
- [40] 王熙, 张莹雯. 中医药干预肿瘤微环境的研究进展与思考[J]. 环球中医药, 2022, 15(2):357-362.
- [41] 郭秋均, 李丛煌, 花宝金. 解毒活血药调控肿瘤新生血管形成机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(7):2699-2702.
- [42] 魏华民, 花宝金. 中医治疗肿瘤转移新模式: 转移前微环境干预[J]. 世界中医药, 2016, 11(10):2204-2208.
- [43] 林明和. 片仔癀通过调控 IL-6/STAT3 信号通路治疗结肠癌的机制研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2012.
- [44] 耿良, 吕静, 王明鹤, 等. 花宝金运用药物治疗肿瘤经验[J]. 北京中医药, 2011, 30(9):672-674.
- [45] 李奕, 刘福栋, 庞博, 等. 基于肿瘤能量代谢失衡探讨扶正解毒法在慢性结肠炎“炎癌转化”分期干预中的应用[J]. 中医杂志, 2022, 63(3):234-239.

Advantages and Strategies of Traditional Chinese Medicine in Regulating Endothelial Cell Metabolic Remodeling and Improving Tumor Vascularization: under the Theory of Regulating *Qi* and Resolving Toxins

LI Yi, SHEN Qian, LIU Fudong, JIANG Xiaochen, PANG Bo, HUA Baojin

Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT Neovascularization is a key link in the occurrence and development of tumors, and inhibition of tumor vascularization is regarded as an advantageous strategy for anti-tumor therapy. The concept of “endothelial cell metabolic remodeling” makes up for the only focusing on the stimulation of angiogenesis by vascular endothelial growth factor in the past, and provides a new idea for the treatment of tumor vascularization. Traditional Chinese medicine has unique advantages in improving tumor vascularization. Based on the theory of regulating *qi* and resolving toxins, it is believed that “deficiency and depression” are the common pathogenesis of tumor angiogenesis, and “phlegm and stasis” are the pathological essence of tumor angiogenesis, and “reinforce healthy *qi* and regulating *qi*, resolving toxins and dredging collaterals” is an effective means to regulate endothelial cell metabolic remodeling and improve tumor vascularization. Based on the existing research on endothelial cell metabolic remodeling, this paper mainly discussed the value of the theory of regulating *qi* and resolving toxins in the intervention of tumor angiogenesis, hoping to provide some theoretical support for the treatment of anti-tumor angiogenesis.

Keywords regulating *qi* and resolving toxins; endothelial cells; metabolic remodeling; tumor vascularization

(收稿日期: 2023-01-02; 修回日期: 2023-03-22)

[编辑: 贾维娜]