

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.22.002

基于“痞坚之处，必有伏阳”探讨肿瘤微环境的形成与干预

戴义宁¹，李慧杰²，李秀荣²✉

1. 山东中医药大学，山东省济南市历下区经十路16369号，250013；2. 山东中医药大学附属医院

[摘要] 肿瘤微环境作为肿瘤赖以生存的环境基础，具有免疫抑制、缺血缺氧、代谢重编程、炎症浸润等特征，为肿瘤细胞的定植、恶变和迁移提供了条件支持。中医学认为阳气与肿瘤的发病密切相关，基于中医学“痞坚之处，必有伏阳”，提出由阳气异常所形成的“伏阳”状态与肿瘤微环境高度相似。伏阳失护，导致正向免疫减弱，病邪侵入，积聚始生；伏阳郁遏，造成微循环障碍，脉络不通，气血闭阻；伏阳生浊，聚集异常代谢产物，浊邪蓄积，搏结成瘤；伏阳化火，介导“炎-癌”转化，火热炽盛，癌瘤恶变；伏阳成毒，促成预转移，正虚毒结，癌毒流注。结合“伏阳”理论及现代研究，总结提出以“温阳益气以固本、通阳行气以祛瘀、助阳化气以除弊、疏阳开郁以散火、扶正清源以截毒”之法对肿瘤微环境加以干预，以期中医药重塑肿瘤微环境、调控肿瘤进程提供新思路。

[关键词] 肿瘤微环境；阳气；痞坚；伏阳

肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 是指肿瘤发生发展所处的复杂内环境，主要由肿瘤细胞及其周围的基质细胞、免疫细胞和细胞外基质构成^[1]。因其具有缺血缺氧、高凝、炎症和免疫抑制的特征，可体现为缺氧微环境、炎性微环境和免疫微环境等局部环境的异常^[2]。肿瘤微环境与肿瘤之间相互作用，对肿瘤的发生、进展和转移等多个过程产生影响^[3]。中医学多从“积聚”“癥瘕”等方面认识肿瘤，并将肿瘤微环境概括为痰浊、瘀血、热毒等邪气盘踞以及正邪斗争的场所^[4]。《金匱要略心典》中提出“痞坚之处，必有伏阳”，“伏阳”状态下，阳气功能失司，病理产物积聚，郁久化热成毒，这与肿瘤微环境的病理特征相近。本文基于“痞坚之处，必有伏阳”阐释肿瘤微环境形成的中医学机理，并提出“温阳益气以固本、通阳行气以祛瘀、助阳化气以除弊、疏阳开郁以散火、扶正清源以截毒”之法，以期中医药干预肿瘤微环境提供思路。

1 “痞坚之处，必有伏阳”的内涵

“痞坚之处，必有伏阳”之说首见于尤在泾《金匱要略心典》，原文曰：“支饮上为喘满，而下为痞坚……痞坚之处，必有伏阳”。其后张秉成在《成方便读》中亦有多次论述，认为凡有气郁、血瘀、湿停、积聚形成之处，皆可闭阻气机，郁遏阳气，使病理之阳伏于局部而为患^[5]。

《说文解字》云：“痞，痛也；坚，刚也。”“痞坚之处”乃是坚硬且伴有疼痛的地方。“伏阳”一词初见于《素问·本病论篇》，曰“民病伏阳在内，烦热生中，心神惊骇，寒热间争；以久成郁，即暴热乃生……化作伏热内烦，痹而生厥，甚则血溢”，是对伏阳化热，阳气温煦、推动功能失常而致病的论述。随着“伏阳”理论的不断扩充，可将其理解为一种由邪气闭阻等因素引起病理之阳郁结不散的状态^[6]。

结合古今医家的论述，“痞坚之处，必有伏阳”意为邪气闭阻、痞塞不通之处，易导致阳气停聚、功能失司，形成痰湿、瘀血等产物，日久可郁而化热、成火成毒。“伏阳”既是邪气阻滞形成的郁遏之阳，又是阳气功能障碍的病理之阳，可将其概括

基金项目：山东省自然科学基金(ZR2021LZY029)

✉ 通讯作者：lixr2000@126.com

为“痞坚”病灶局部潜藏的一种病理状态。“伏阳”之病理状态既可因“痞坚”而形成,又可进一步引起气血运行失常,从而加重“痞坚”状态,二者互为因果,促进疾病的发生发展。

2 基于“痞坚之处,必有伏阳”认识肿瘤微环境

中医学无“肿瘤”这一明确病名,历代医家多从“瘤”“岩”“积聚”“癥瘕”等进行论述,结合“痞坚之处”所呈现出的坚硬、疼痛、阻滞等特点,亦可将“痞坚之处”归属于肿瘤的范畴。《素问·生气通天论篇》言:“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰。故天运当以日光明”,阳气具有温煦、推动、防御和气化等功能,是人体生理功能和物质代谢的动力源泉。阳气与肿瘤进程密切相关^[7],“伏阳”状态下阳气功能失司,导致防御失职、推动无力、气化失常,则会形成利于肿瘤产生和进展的病态微环境。肿瘤微环境作为肿瘤生长和侵袭的“土壤”,与伏阳状态下的局部环境具有相似之处。

2.1 伏阳失护与免疫微环境

肿瘤微环境中的免疫细胞和免疫调节因子共同构成肿瘤免疫微环境,其中发挥正向调节作用的细胞毒T细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等构成抗肿瘤免疫微环境,发挥负向调节作用的髓系免疫抑制细胞、肿瘤相关巨噬细胞、调节性T细胞等构成促肿瘤免疫微环境^[8],两类不同调节作用的细胞相互作用,对肿瘤起到双向调节作用。

免疫微环境中正向免疫反应减弱形成免疫抑制,与伏阳状态下阳气受损、失于护外、邪气侵入理论具有相通之处。生理状态下,淋巴细胞、树突状细胞等免疫正向调节细胞能够对肿瘤细胞进行识别和清除,当免疫细胞活性下降,机体的免疫防御减弱,则会利于肿瘤的发生。初期,肿瘤细胞的增殖速率与免疫细胞的清除速率达到动态平衡,肿瘤负荷维持相对稳定,从而进入免疫均衡期^[9];在免疫微环境的选择压力下,肿瘤细胞可降低自身免疫原性躲避免疫监视,并募集髓源性抑制细胞(MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等增强免疫抑制,最终打破免疫平衡,实现免疫逃逸。《素问·生气通天论篇》中提出“阳气者,卫外而为固也。”阳气作为卫外之气的重要组成部分,其固护功能与免疫系统的免疫监视和免疫防御相似^[10]。伏阳状态下,阳气功能失司,防御失职,致使邪入病起,积聚始生。疾病初期,阳气尚能与邪抗争,邪正相持;然

而邪气伏藏,持续暗耗和损伤护卫之阳,致使阳气虚损、邪气鸱张。《素问·评热病论篇》言:“邪之所凑,其气必虚”,机体伏阳失护,阳气亏损,邪气盘踞,积聚乃成。

2.2 伏阳郁遏与缺氧微环境

缺氧是肿瘤发生发展过程中普遍存在的现象,其形成机制一方面在于肿瘤细胞增殖迅速、代谢旺盛导致局部耗氧量增加;另一方面在于肿瘤血液高凝、血管结构异常导致局部循环障碍,最终造成组织氧供与氧耗失衡^[11]。缺氧微环境通过干预肿瘤细胞凋亡、自噬、DNA损伤以及线粒体活性等多种信号通路,参与肿瘤进程^[12]。

缺氧微环境下微循环障碍引起局部灌注不足而发生缺血缺氧,与伏阳郁遏、气血阻滞、灌溉失司理论具有相似之处。正常情况下,阳气能够发挥其温煦、推动功能,推行气血灌溉周身。正如《成方便读》中所云:“若血中之气一滞,则血亦不流,为痛、为疝、为癥瘕,诸病均由来矣”,若阳气郁遏,气血瘀滞,机体失于濡养,则会利于积聚等疾病的形成。现代学者认为,缺氧微环境的病理本质与中医学“气机郁闭”“瘀血内阻”的病机特点相似^[13-14]。伏阳郁遏,气机闭阻,内外上下交通不畅,肿瘤局部则会形成相对封闭的微环境;气郁血瘀,营血不运,脉络不通,气血灌溉失司,造成微循环障碍,局部组织供血供氧不足,最终导致缺氧微环境的形成。伏阳郁遏与肿瘤缺氧微环境的形成关系密切,其中伏阳郁闭、气机阻滞是其形成的前提条件,气郁血瘀、脉道不利是其缺氧状态持续加重的关键诱因,二者共同促进了缺氧微环境的形成与恶化。

2.3 伏阳生浊与酸性微环境

肿瘤细胞与正常细胞的物质代谢存在显著差异,肿瘤细胞可通过改变物质的代谢过程以满足其快速生长增殖所需要的能量供应,即肿瘤代谢重编程^[15]。瓦博格效应是最常见的代谢重编程方式,表现为肿瘤细胞在氧供充足的条件下仍采用糖酵解产生乳酸的方式来快速获得能量,在此过程中大量酸性产物积累,促进肿瘤酸性微环境的形成,加快肿瘤的进展过程^[16]。

酸性微环境中代谢重编程导致酸性产物蓄积与伏阳气化失司、变生浊邪、痰湿瘀积理论具有相似之处。《素问·生气通天论篇》言:“阳化气,阴成形”,气化正常,则可将有形物质转化为无形之能量而滋养全身;气化障碍,则无形邪气转化为有形

之病理产物而戕害机体,万物生化、人体代谢均有赖于“阳化气”的功能正常。线粒体是物质能量代谢的首要场所,与中医学“气”的功能高度契合^[17],肿瘤细胞线粒体损伤促使代谢异常与气化失司的病机特点类似。正如《类经》所注“阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形”,伏阳状态下,病理之阳失于温煦、布散,化气不足而成形有余,精微物质难以蒸腾气化营养周身,气血津液代谢失常而凝敛成形,化生痰、湿等浊性产物,构成肿瘤发生的环境基础。痰湿等产物其性秽浊、黏滞,与肿瘤酸性微环境中的丙酮酸、乳酸、细胞黏附因子等异常代谢产物相似^[18],介导肿瘤的侵袭转移等多个过程。由此可见,伏阳生浊是对肿瘤酸性微环境形成机制的高度概括。

2.4 伏阳化火与炎性微环境

“炎症”是肿瘤的关键特征之一^[1],可激发正常细胞的恶性转化,与肿瘤的恶变关系密切。持续的慢性炎症刺激会导致大量炎症细胞、炎症因子、趋化因子等聚集于局部,通过诱导炎症介质的释放与富集,构建利于肿瘤细胞生存的炎性微环境^[19]。组织细胞长期浸润于炎性微环境,细胞基因组稳定性遭到破坏甚至发生不可逆性突变,导致炎症转向非可控状态,从而促进“炎-癌”转化的过程^[20]。

炎性微环境中炎性物质浸润致使炎症持续存在与伏阳状态下痰湿瘀浊等病理产物蕴久化火的过程具有相似之处。《重订广温热论》中提到:“中医所谓伏火症,即西医所谓内炎症也”,中医学多将炎症归属于“火”“热”的范畴^[21],炎性微环境中的炎症介质则可与痰、湿、瘀、浊等病理产物相对应^[22]。现代医学认为适度的炎症可激发人体免疫功能,促进疾病向愈;持续的炎症则会引起组织突变的积累,促进肿瘤发生^[23]。阳气功能正常,可在病灶周围形成“护场”,调动正气,发挥约束邪气、与邪抗争之功。伏阳状态下,气血津液代谢失常,痰、瘀等蕴结不解,郁久则会化生火热,促进炎症的发生;同时痰瘀胶结亦会阻遏阳气升降之机,使阳起伏而不散,蕴而化火,加重炎症的程度。瘀血、痰浊作为病理产物和致病因素,蕴蓄不消,致使热势炽盛,引发炎症持续浸润;火热煎灼营血,腐蚀筋肉,局部组织的“损伤-修复”平衡被打破而促发“炎-癌”转化^[24],日久则逐渐发生恶变。

2.5 伏阳成毒与转移前微环境

转移是引起肿瘤进展的关键因素,严重影响患

者的生活质量及疾病预后。研究^[25]发现原发肿瘤可通过血管渗漏、免疫细胞募集等多个过程,诱导靶器官的微环境发生改变,形成适于肿瘤细胞定植和生存的支撑性微环境,即“转移前微环境”,转移前微环境具有炎症反应、免疫抑制、重编程、血管/淋巴管生成以及器官定向等特征。

转移前微环境的构建成形介导肿瘤细胞发生迁移与伏阳成毒、正虚毒结、癌毒流注理论类似。癌毒是导致肿瘤发生发展的一种特殊毒邪,具有隐匿、凶顽、难消和损正等致病特点^[26]。尤怡在《金匱要略心典》中提出:“毒者,邪气蕴蓄不解之谓。”伏阳状态下,痰、湿、瘀、热等病理因素胶结不散,诱发癌毒的产生。癌毒隐而难察,蛰伏体内为患,随着病情进展,正气无力约束,伏毒则伺机流注走窜,正所谓“最虚之处,便是客邪之地”(《六因条辨》),癌毒附着在“至虚之处”而完成转移靶器官的定向选择。因癌毒具有损正性,毒势肆虐,耗伤气血,则会形成以正气不足为特征的“正虚”微环境;同时,毒必附邪,痰、湿、瘀、热等邪气亦可依附癌毒而发生传舍,进而影响靶器官的气血运行,酿生瘀浊,形成以痰瘀毒聚为特征的“毒结”微环境;支持癌毒侵袭的“正虚毒结”微环境便由此成形。综上所述,伏阳成毒可视作肿瘤转移的关键始动因素,通过诱发癌毒生成、构建“正虚毒结”的预转移龛从而肇始肿瘤转移。

3 基于“伏阳”理论干预肿瘤微环境

“伏阳”状态下,机体阳气不能发挥正常功能,其气机、气化过程均受到影响,致使邪毒结聚,促进肿瘤微环境的形成。基于中医“伏阳”理论,以恢复阳气正常功能为总体切入点,针对各微环境的核心病机进行辨治,分别提出“温阳益气以固本、通阳行气以祛瘀、助阳化气以除弊、疏阳开郁以散火、扶正清源以截毒”之法进行干预,以求重塑肿瘤微环境,截断肿瘤病程。

3.1 温阳益气,固本调衡

《灵枢·百病始生》中提到:“积之始生,得寒乃生”,《诸病源候论》中也提出:“积聚者,由阴阳不和,腑脏虚弱,受于风邪,搏于腑脏之气所为也”,阴阳失衡、阳衰阴盛是肿瘤发病的关键。阳气与人体免疫系统功能趋同,“伏阳”状态下,阳气机能折损,免疫系统的稳定性遭到破坏,形成免疫抑制微环境。结合现代免疫机制,扶助阳气可以起到改善免疫微环境的作用,临床当以温阳益气、

固本调衡为法进行干预,提升免疫系统的免疫监视和免疫清除能力,再次实现免疫平衡。临床实践证实,淫羊藿、黄芪等温阳益气药物以及阳和汤等方剂能够发挥扶助阳气、固本培元的重要作用。研究显示,淫羊藿苷元可减少 MDSCs 的产生、提高 CD8⁺ T 细胞的浸润,诱导抗肿瘤免疫反应^[27-28];黄芪皂苷能够抑制巨噬细胞极化,提高肿瘤微环境中 M1 型巨噬细胞比例,解除免疫抑制状态^[29];阳和汤可增加肿瘤微环境中 CD4⁺ T 细胞的数量、降低 MDSCs 等免疫抑制细胞的水平,重塑肿瘤免疫,促进肿瘤细胞凋亡^[30]。由此可见,益气温阳法可以通过调节免疫细胞、免疫因子等多种途径,改善免疫微环境,重塑免疫平衡,达到固本调衡之效。

3.2 通阳行气,祛瘀消积

人体的气血运行需要依靠阳气的推动,“伏阳”状态下阳气郁滞而温运无力,则会形成以瘀血为代表的产物。瘀血贯穿癥瘕积聚的整个病程,是导致其形成和恶化的重要病理因素^[31]。瘀血证在肿瘤患者体内表现为血液高凝、异常血管新生、微循环障碍等病理现象,促使肿瘤局部形成缺血缺氧微环境^[32]。《重订灵兰要览·积聚》云:“治积之法,理气为先”,提示祛瘀当以通阳行气为法,阳气输布则气血调和,络脉畅达则瘀血自消,积聚不生。研究表明,川芎^[33]、薤白^[34]等中药辛散温通,具有通阳、行气、活血的功效,可以作用于缺氧诱导因子 1 α (HIF-1 α)、血管内皮生长因子 (VEGF) 等靶点,通过抗血小板聚集、抗肿瘤微血管生成等途径改善肿瘤微循环,进而纠正缺氧微环境,发挥抗癌作用;黄芪桂枝五物汤能使肿瘤患者血清中的 VEGF、转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、基质金属蛋白酶 9 (MMP-9) 水平明显下降,有效抑制肿瘤血管生成,防止肿瘤浸润和转移^[35];补阳还五汤联合艾灸还可温通气血使瘀去而络通,改善血液高凝状态,减轻肿瘤患者的瘀血证候^[36]。同时细胞实验^[37]证实,补阳还五汤提取物能通过下调 HIF-1 α 的表达,抑制肿瘤细胞糖酵解,改善缺氧微环境,降低肿瘤细胞对缺氧微环境的适应性,达到抑制肿瘤细胞增殖的作用。

3.3 助阳化气,散结除弊

“阳化气”为生命活动提供能量供给,“阴成形”为人体生长发育提供物质支持,“阳化气,阴成形”是对物质能量转化和代谢规律的概括^[38]。肿瘤患者体内病理之“伏阳”气化不足,气血津液代谢失衡,痰饮、瘀浊等有形产物相互搏结,我们

认为其本质是物质能量代谢失常,诱使异常的细胞因子和代谢产物等聚集,造成局部微环境紊乱。助阳化气,重建“气化”与“成形”的平衡,有助于逆转异常代谢过程,使有形之浊邪弥散为无形,改善肿瘤酸性微环境,达到散结除弊之效。有学者^[39]提出在“扶阳”基础上配以健脾燥湿、化痰散结、活血祛瘀、行气解郁等法可助阳化气,减少痰湿、瘀血的堆积,以消阴翳。脾虚失运可以导致线粒体损伤,影响能量代谢方式,引起乳酸等代谢产物堆积,促进肿瘤酸性微环境的形成^[40]。研究发现,临床运用健脾之法可以助气化,扭转线粒体损伤,调控肿瘤细胞的能量代谢过程,重建体内物质能量代谢的稳态^[41];具体药物如黄芩可燥湿以利气化,其提取物汉黄芩素能够抑制肿瘤细胞糖酵解的乳酸脱氢酶,减少乳酸的产生,改善周围酸性微环境^[42]。在临床中根据浊邪的不同性质灵活运用健脾、祛湿、化痰等法可以助阳化气,消除局部环境中蓄积的代谢产物,干预肿瘤酸性微环境,抑癌成形。

3.4 疏阳开郁,散火清热

《医编》曰:“郁未有不为火者也,火未有不由郁者也。”“伏阳”状态下,痰湿、瘀浊等蕴结不散、局部阳气郁结不解,皆会化生火热毒邪。中医学“火热毒邪”与西医学“慢性炎症”均在癌症进程中起到重要的促进作用^[43],因此消除炎症浸润、清散火热之毒便成为阻断“炎-癌转化”、癌瘤恶变过程的关键切入点。清热解毒法是干预炎性微环境的关键治法,如清热解毒药物白花蛇舌草可通过调控核因子 κ B (NF- κ B)、信号传导与转录激活蛋白 3 (STAT3) 磷酸化抑制炎症反应,干预“炎-癌”转化过程^[44];清热解毒方剂黄芩汤能下调肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 1 β (IL-1 β) 等促炎因子,降低结肠炎的癌变风险^[45]。然而肿瘤局部的火热之象伏匿郁结,属“郁火”范畴,单用清热解毒之法难以消散,《素问·六元正纪大论篇》中提出“火郁发之”,故临证具体应用时可在清火解毒的同时配伍“疏导、宣散、透达”之法以发散内郁之火热。如针对火热郁滞的特点,应用柴胡、升麻等药物升阳散郁,郁阳得疏,则火热自散^[46];半夏泻心汤中黄连、黄芩味苦泄热,配伍半夏、干姜味辛开郁,可达平调寒热之功。现代研究^[47]也证实,半夏泻心汤可通过下调 STAT3 磷酸化水平、降低 TNF- α 释放等途径达到抗炎抑癌作用。因此在干预炎性微环境时,当

注重清热散火与疏阳解郁并用以使火热得清、阳郁得散，郁火则熄。

3.5 扶正清源，截毒传舍

“伏阳”状态下，癌毒蓄结鸱张，耗伐正气，日久则会突破正气约束而发生传舍，在靶器官构建“正虚毒结”之预转移窠^[48]，为肿瘤细胞的定植创造条件。针对转移前微环境正气虚衰、毒邪壅结的病机特点，治宜扶正解毒之法，在益气养血、扶正补虚的基础上，根据瘀、湿、痰、热等毒邪之偏盛选用对应的祛瘀、除湿、化痰、清热等法，以达扶正清源之效，干预转移前微环境的形成，从而截断癌毒传舍的进程。扶正解毒法可以通过调节机体免疫、抑制血管和淋巴管生成、抑制肿瘤细胞迁移等多种方式发挥抗肿瘤作用^[49]。诸多研究均证实了扶正解毒法在调节肿瘤微环境中的作用，如具有扶正解毒功效的扶正抗癌方可通过 miR155-C/EBP- β 途径影响 M2 型巨噬细胞的极化，减少 M2 型巨噬细胞的浸润，改善肿瘤微环境^[50]；保元解毒汤以补气养血、清热解毒为法组方，动物实验证明其能够抑制 TGF- β 1、小鼠 C-C 趋化因子 9 (CCL9) 的表达，减少 MDSCs 在肺转移前微环境中的募集，从而逆转预转移生态的形成^[51]；健脾消癌方功善健脾益气、化瘀解毒，实验研究发现其可以通过调控外泌体途径抑制 TGF- β 1/Smad 信号通路，改善直肠癌转移前微环境，预防直肠癌的转移^[52]。

4 结语

“伏阳”是由阳气郁结或邪实阻滞所导致的一种病理状态，其本质为阳气功能的异常。结合现代医学理论，伏阳之病理状态可对应肿瘤微环境的概念。本文基于中医“伏阳”理论，从阳气功能障碍角度对肿瘤微环境加以理解。并结合伏阳的病机特点，提出以“温阳益气以固本、通阳行气以祛瘀、助阳化气以除弊、疏阳开郁以散火、扶正清源以截毒”之法来改善肿瘤微环境。中医药通过调控“伏阳”状态干预肿瘤微环境为肿瘤防治提供了新思路，但目前尚存在相关基础实验较少、机制研究不深入以及临床应用不充分的问题。未来基于“伏阳”理论构建相应的细胞、动物模型，揭示更深入的分子机制，并开展大样本、多中心的临床研究获取高级别的临床证据，形成“理论-机制-临床”的研究闭环，对于完善“伏阳”辨治体系具有十分重要的意义。

参考文献

- [1] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [2] ROMA-RODRIGUES C, MENDES R, BAPTISTA PV, et al. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(4): 840. doi: 10.3390/ijms20040840.
- [3] 张赟, 王小凡. 肿瘤微环境调控癌症发生发展的研究概述[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(9): 1377-1390.
- [4] 安思文, 李然, 刘立萍. 从“郁-热-毒”论丹栀逍遥散对乳腺癌炎-癌转化的影响[J]. 吉林中医药, 2021, 41(3): 317-320.
- [5] 杜金行. 伏阳辨析及其临床意义[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11): 964-966.
- [6] 朱鹏程, 罗毅. 基于“阳化气, 阴成形”及伏阳学说的肿瘤病机刍议[J]. 南京中医药大学学报, 2022, 38(3): 187-192.
- [7] 朱潇雨, 吴喆, 高瑞柯, 等. 从“阳虚毒结”角度探讨化疗耐药形成及温阳法干预机理[J]. 中医杂志, 2021, 62(8): 672-676.
- [8] 卢泰成, 许博文, 邬金洋, 等. 从“免疫编辑”角度探讨恶性肿瘤的五期演变生物学基础[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. (2022-11-28) [2023-10-17]. <https://doi.org/10.13422/j.cnki.syfjx.20230224>.
- [9] 唐振豪, 兰聪颖, 林丽珠. 从肿瘤免疫编辑假说探讨肿瘤“正虚邪实”及其治疗[J]. 中医杂志, 2019, 60(13): 1113-1117.
- [10] 唐幸林子, 王志宇, 王能. 基于癌毒病机理论探讨外泌体对肿瘤及肿瘤微环境的交互作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6770-6774.
- [11] JAFARI R, RAHBARGHAZI R, AHMADI M, et al. Hypoxic exosomes orchestrate tumorigenesis: molecular mechanisms and therapeutic implications[J]. J Transl Med, 2020, 18(1): 474.
- [12] JING XM, YANG FM, SHAO CC, et al. Role of hypoxia in cancer therapy by regulating the tumor microenvironment[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1): 157.
- [13] 葛焰森, 肖冲, 夏孟蛟, 等. 论“解表法”干预肿瘤缺氧微环境[J]. 湖北中医杂志, 2019, 41(2): 50-53.
- [14] 陈聆, 许秋琳, 韩慧, 等. 肿瘤缺氧微环境的中医属性及治则探讨[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(12): 6198-6201.
- [15] 杨仕仪, 姚美莲, 郝宇钧. 代谢重编程在胃癌中的研究进展[J]. 肿瘤, 2021, 41(11): 768-780.
- [16] BOEDTKJER E, PEDERSEN SF. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82(1): 103-126.

- [17]唐紫薇,王倩,由凤鸣,等. “大气下陷-线粒体能量代谢重编程-肺癌转移”病机关联假说[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(6): 68-70.
- [18]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.
- [19]骆亚莉,周啸天,魏本君,等. 中医学对炎性微环境与炎症恶性转化的认识[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(8): 1966-1968.
- [20]QIAN SH, GOLUBNITSCHAJA O, ZHAN XQ. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles[J]. EPMA J, 2019, 10(4): 365-381.
- [21]张传龙,姜晓晨,庞博,等. 基于“热极成毒”理论探讨肺“炎-癌转化”与防治思路[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 291-295.
- [22]韩欣璞,许博文,李杰. 基于“寒气生浊”探讨胃癌微环境的微观辨治[J]. 中医杂志, 2022, 63(12): 1135-1138.
- [23]GUO Y, NIE Q, MACLEAN AL, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation[J]. Cancer Res, 2017, 77(22): 6429-6441.
- [24]蓝姝,郑川,祝捷,等. 基于“津液”论炎-癌转化[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(5): 614-615, 619.
- [25]LIU Y, CAO XT. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. Cancer Cell, 2016, 30(5): 668-681.
- [26]李柳,程海波. 中医肿瘤癌毒证候特征探讨[J]. 中医杂志, 2022, 63(2): 106-110.
- [27]TAO HM, LIU MY, WANG Y, et al. Icaritin induces anti-tumor immune responses in hepatocellular carcinoma by inhibiting splenic myeloid-derived suppressor cell generation[J]. Front Immunol, 2021, 12: 609295. doi: 10.3389/fimmu.2021.609295.
- [28]HAO HB, ZHANG Q, ZHU H, et al. Icaritin promotes tumor T-cell infiltration and induces antitumor immunity in mice[J]. Eur J Immunol, 2019, 49(12): 2235-2244.
- [29]XU F, CUI WQ, WEI Y, et al. Astragaloside IV inhibits lung cancer progression and metastasis by modulating macrophage polarization through AMPK signaling[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2018, 37(1): 207.
- [30]MAO D, FENG L, GONG H. The antitumor and immunomodulatory effect of Yanghe Decoction in breast cancer is related to the modulation of the JAK/STAT signaling pathway[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 2018: 8460526. doi: 10.1155/2018/8460526.
- [31]张思奇,胡凯文,周天. 脾虚、血瘀及痰饮与乏氧肿瘤微环境研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7): 126-129.
- [32]何杰,刘槟,王菁,等. 从血小板探讨血瘀证与肿瘤化疗耐药的关系及活血法作用机制[J]. 世界中医药, 2023, 18(3): 440-444.
- [33]李蒙,刘槟,燕晓茹,等. 川芎和丹参对不同氧环境下肺癌干细胞样细胞血管内皮生长因子表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(1): 446-450.
- [34]王荣,白思慧,王露露,等. 薤白的化学成分和药理作用研究进展[J]. 中国野生植物资源, 2021, 40(10): 73-82.
- [35]沈慧,崔彦收,杨旭杰. 黄芪桂枝五物汤联合运用化疗对大肠癌术后患者的肿瘤血管生长影响及疗效[J]. 中成药, 2018, 40(11): 2603-2606.
- [36]毕俊芳,许志会,戢敏,等. 补阳还五汤联合艾灸对恶性肿瘤血液高凝状态的干预研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(13): 1808-1812.
- [37]张红,苏运,朱纪烨,等. 补阳还五汤提取物调控肺癌细胞对乏氧环境适应性的作用及机制[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2022, 56(4): 305-311.
- [38]魏云霞,高冬梅,乔明琦. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨温阳活血法在黄褐斑辨治中的应用[J]. 中医杂志, 2023, 64(3): 314-316.
- [39]许博文,李杰,曹璐畅,等. 基于“阳化气,阴成形”理论探讨扶阳消阴法在肿瘤临证中的应用[J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 772-775, 780.
- [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]徐爽,刘立萍,李然. 从“气化”论疏肝理脾法干预能量代谢重编程延缓肿瘤进程[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(3): 56-58.
- [42]王淑静,李岳婷,袁天宇,等. 汉黄芩素对人胃癌细胞 SGC-7901 和人脐静脉内皮细胞 ECV304 增殖抑制及能量代谢的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(12): 1428-1433.
- [43]花宝金,庞博,朴炳奎. 中医药防治肺癌的优势与策略[J]. 北京中医药, 2022, 41(5): 472-475.
- [44]王信,马传江,杨培民,等. 白花蛇舌草抗炎、抗肿瘤作用研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2020, 37(19): 2420-2427.
- [45]迟宏罡,张淑华,于丰彦,等. 黄芩汤对结肠炎相关结肠癌 Notch/Wnt 信号通路的影响[J]. 广东医科大学学报, 2018, 36(4): 375-380.
- [46]王晓燕. 花宝金运用半夏泻心汤治疗结肠癌经验[J]. 中医学报, 2019, 34(6): 1201-1204.

- [47]罗玉婷,林龙飞,刘宇灵,等. 基于网络药理学及分子对接技术探讨半夏泻心汤治疗结肠癌潜在分子机制[J]. 中国中药杂志,2020,45(23):5753-5761.
- [48]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.
- [49]刘莹,曹洪福,赵辉,等. 扶正解毒法在肿瘤治疗中的研究[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(1):164-168.
- [50]李龙妹,王苏美,唐青,等. 扶正抗癌方通过 miR155-C/EBP- β 途径逆转 M2 型巨噬细胞极化[J]. 中国中医基础医学杂志,2022,28(5):768-773,779.
- [51]TIAN S, SONG X, WANG Y, et al. Chinese herbal medicine Baoyuan Jiedu decoction inhibits the accumulation of myeloid derived suppressor cells in pre-metastatic niche of lung via TGF- β /CCL9 pathway [J]. Biomed Pharmacother, 2020, 129: 110380. doi. org/10. 1016/j. biopha. 2020. 110380.
- [52]何兰,曹如柔,杨晓,等. 健脾消癌方干预肠癌细胞外泌体对巨噬细胞 TGF- β 1/Smad 信号通路的调控作用研究[J]. 中医药导报,2022,28(11):30-35.

Discussion on Formation and Intervention of the Tumor Microenvironment Based on the Theory of “Where There is Mass Hardness, There must be Latent Yang”

DAI Yining¹, LI Huijie², LI Xiurong²

1. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan, 250013; 2. The Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT As the environmental foundation for tumor survival, the tumor microenvironment is characterized by immunosuppression, ischemia and hypoxia, metabolic reprogramming, and inflammatory infiltration, providing conditions for tumor cell colonization, malignant transformation and migration. In traditional Chinese medicine (TCM), *yang qi* is considered to be closely related to the onset of tumors. Based on the TCM theory of “where there is mass hardness, there must be latent *yang*”, this paper suggests that the state of “latent *yang*” formed by abnormal *yang* energy is highly similar to the tumor microenvironment. The loss of protection of latent *yang* leads to the weakening of positive immunity, invasion of disease and then accumulation of tumors. The constraint of latent *yang* leads to microcirculation disorders, blocked vessels and collaterals, and finally *qi* and blood blockage. The turbidity of latent *yang* leads to abnormal metabolic products gathering, pathogenic turbidity accumulation, and tumor formulation through contention and binding between them. The transformation of fire by latent *yang* mediates “inflammation-cancer” transformation, and leads to malignant transformation of cancerous tumors. The transformation of latent *yang* into toxin leads to premeditated pre-metastatic niches, healthy *qi* deficiency and toxin accumulation, and cancerous toxins flow. Based on the theory of “latent *yang*” and modern researches, this paper summarized the method of “warming *yang* and invigorating *qi* to consolidate the root, promoting *yang* and moving *qi* to eliminate stasis, strengthening *yang* capacity of transforming *qi* to remove the disadvantages, diffusing *yang* and opening up constraint to disperse fire, and reinforcing healthy *qi* and clearing the source to prevent toxins” in the intervention of the tumor microenvironment, so as to provide ideas for TCM to reshape the tumor microenvironment and regulate the tumor process.

Keywords tumor microenvironment; *yang qi*; mass hardness; latent *yang*

(收稿日期: 2023-06-26; 修回日期: 2023-08-25)

[编辑: 贾维娜]