

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.20.017

百 家 园

基于气络学说探讨活血法在调控肿瘤免疫、抗肿瘤转移中的应用

王菁^{1,2}, 张培彤²✉, 缪锐^{1,2}, 张若琪^{1,2}, 何杰³

1. 北京中医药大学研究生院,北京市朝阳区北三环东路11号,100029;2. 中国中医科学院广安门医院;3. 厦门大学附属妇女儿童医院

[摘要] 基于气络学说探讨活血法在调控肿瘤免疫中的应用,为中医药调控肿瘤免疫、抗肿瘤转移提供思路与方法。认为气络与肿瘤免疫密切相关,气络相当于肿瘤免疫微环境中具有抗肿瘤作用的免疫网络,包括免疫细胞及免疫因子等。结合气络的生理功能和病理特点,提出气络为病的病机为气络失司、瘀血阻滞,气络虚滞是发生肿瘤免疫抑制、促肿瘤转移的基础,气络郁滞是发生肿瘤免疫抑制、促肿瘤转移的条件。针对气络失司致肿瘤免疫抑制的病机,提出活血法调节气络以调控肿瘤免疫的治疗原则为“以通为用,以平为期”,治疗关键在于调衡气络、通络祛瘀。

[关键词] 肿瘤转移;免疫抑制;气络;活血

免疫疗法是现代医学治疗肿瘤的常用方法之一,部分肿瘤患者使用免疫治疗后效果较显著^[1-2]。免疫治疗的目的在于恢复机体免疫监视功能,增强免疫杀伤能力,但由于免疫治疗不能精确作用于肿瘤局部,可能导致心肌炎等免疫相关不良事件的发生^[3-4]。研究表明,中医药可通过多种不同机制对肿瘤免疫发挥调控作用^[5-7],中医药联合免疫治疗可提高免疫治疗疗效,减少不良反应^[8-10]。气络学说^[11]是吴以岭院士的重要理论,阐释了气络与免疫稳态的相关性,对疑难性疾病的诊断与治疗具有指导作用。活血法是中医治疗肿瘤的重要治法之一,在肿瘤的临床治疗中得到广泛应用^[12-14]。本文基于气络学说探讨活血法与调控肿瘤免疫的相关性,旨在为中医药调控肿瘤免疫、抗肿瘤转移提供思路与方法。

1 气络学说的理论基础

经络是人体运行气血、沟通脏腑肢节的通道。“气络”始见于《灵枢·通天》,言:“血脉在中,气络在外,所当实其阴经而泻其阳络”,认为气络属于阳络,并揭示了气络为病的治疗原则。吴以岭院士的气络学说对气络的结构、生理功能等进行了系统阐述,认为气络为经络之络^[15],具有络体细窄、支横别出、逐层细分、连接表里、遍布全身等特点,为卫气、营气、元气、宗气的温煦、防御、升降、统摄功能提供

了结构载体,其贯通营卫,调节气血津液,维持机体阴阳升降出入平衡,与机体免疫、自稳调节等功能有关^[11,15-16]。据此,我们认为,气络是脏腑之气得以升降出入的功能结构,气络气化有效,脏腑之精得以荣养,而脏腑受邪也可以通过气络气化以祛除。

2 气络与肿瘤免疫抑制的关系

根据肿瘤细胞与免疫细胞的共处状态,肿瘤可分为免疫炎症、免疫排斥和免疫沙漠等主要免疫表型^[17-19]。肿瘤局部易出现免疫抑制微环境,使免疫细胞将肿瘤细胞识别为“非异己”物质,逃脱免疫系统监视,从而促进肿瘤发生转移^[20-21]。《临证指南医案·积聚》言:“盖经络系于脏腑外廓……但气钝血滞,日渐瘀痹,而延癥瘕”,指出经络与脏腑外廓相连,经络气血运行不畅与癥瘕积聚形成具有相关性。而络病具有易滞易瘀、易入难出、积而成形的特点^[22]。故我们认为,生理方面,气络具有卫外、防御、调节、统摄的作用,相当于机体免疫系统的监视、杀伤、清除功能;病理方面,气络失司是产生肿瘤免疫抑制微环境的原因,气络为病而致肿瘤免疫抑制的病机为气络失司、瘀血阻滞。

3 气络为病导致肿瘤免疫抑制促肿瘤转移的病机特点

3.1 气络虚滞是发生肿瘤免疫抑制促肿瘤转移的基础

《素问·生气通天论篇》云:“阳者,卫外而为固也。”气络为阳络,外邪袭表时若络气不荣,则易感受外邪而致肿瘤进展。《灵枢·百病始生》言:“是故

基金项目:北京市自然科学基金(7232312)

✉ 通讯作者:drzhangpeitong@hotmail.com

虚邪之中人也，始于皮肤……留而不去，则传舍于络脉”，《医宗必读·积聚》言：“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。可见，气络本虚，则邪气留而不去或伏而不发。气络虚滞，机体免疫的防御、杀伤功能低下，抗肿瘤免疫功能较弱，肿瘤免疫可呈现免疫沙漠表型，具体表现为发挥抗肿瘤功能的免疫细胞减少，如效应CD8⁺T细胞、效应CD4⁺T细胞和肿瘤杀伤巨噬细胞浸润丰度较低等^[23-24]。肿瘤患者免疫功能低下，气络、脏腑功能虚弱，又易感外邪，风、寒、湿等邪气着滞难去，加重局部气血的阻滞，更伤气络；邪伏气络，伏而不发，日久络虚，瘀血滞络，正如《临证指南医案》所言：“败瘀凝痰，混处经络”，气络虚损，瘀血胶着不去而成积聚。气络受邪，不能为脏腑御邪，癌毒内陷，而机体最虚之处便是容邪之处，即肿瘤转移病灶形成之处。

3.2 气络郁滞是发生肿瘤免疫抑制促肿瘤转移的条件

《疡科心得集》提出：“癌瘤者，非阴阳正气所结肿，乃五脏瘀血、浊气痰滞而成”，提示气络郁滞、瘀血凝滞是肿瘤转移灶形成的病理基础之一。气络郁滞、瘀血凝滞，气络气化失司，癌毒不能被祛除，反而通过气络转移至所连接的脏腑。此外，风性善行数变，发病迅速，与肿瘤转移发生较快的特点相合。气络为阳络，外风客络，易引动癌毒流窜。有学者认为，“肝风内动”是肿瘤转移的诱因之一^[25]，肝主一身气机条达，肝失疏泄，气络则易发生郁滞，且血瘀更甚，瘀血更阻气络。阳亢而生内风，风袭气络，挟瘀挟毒，加快肿瘤转移的进程。现代医学认为，机体免疫的监视、杀伤作用受到抑制，免疫稳态被破坏，抗肿瘤免疫功能失职，肿瘤可呈现免疫排斥表型。免疫系统功能可在多个阶段被阻滞，具体表现为免疫细胞的激活被抑制和调节性T细胞等负性免疫调控细胞的数量增加等^[26-27]，这些肿瘤免疫抑制过程促进肿瘤细胞实现免疫逃逸，从而产生肿瘤转移。

4 以活血祛瘀、调衡气络调控肿瘤免疫

吴以岭院士提出“络以通为用”，以及“承制调平”等气络为病的治疗思想^[28]，注重机体平衡的调节和免疫稳态的维持。针对气络失司致肿瘤免疫逃逸的病机，活血法调控肿瘤免疫的治疗关键在于调衡气络、通络祛瘀，治疗原则为以通为用、以平为期。

4.1 益气活血、调衡气络，增强免疫功能

《临证指南医案》言：“大凡络虚，通补最宜”“宜通血络润补，勿投燥热劫液”，补气通络不可过于补益以致壅滞，通血络时则注重不可过于辛燥伤阴，瘀血内结，宜用辛甘辛润之法，不可过于攻伐。基于肿瘤患者本虚标实的基本病机，目前的中医抗癌理论重视扶正治法，但过度强调扶正，反而可能对肿瘤转移

起促进作用。使用大剂量补益药的目的是提升机体的抗邪能力，但是气络易虚易郁，若不能中病即止，过于补益会造成邪毒愈加壅滞在气络。

益气活血、调衡气络的治法对肿瘤患者的免疫功能具有改善作用。有研究^[29]采用益气活血通络中药联合艾灸治疗肿瘤患者化疗所致的手足综合征，结果显示患者治疗后CD3⁺T细胞、CD4⁺T细胞、自然杀伤细胞数量以及CD4⁺/CD8⁺的比值升高，免疫功能有所改善。另有研究^[30]采用补肺化痰汤治疗气血瘀滞型非小细胞肺癌患者，6周后患者CD3⁺、CD4⁺T细胞亚群水平和CD4⁺/CD8⁺的比值均较治疗前明显升高。此外，有学者^[31]通过实验证实了丹参与人参联合应用能够有效增加CD4⁺T细胞、CD8⁺T细胞的数量。

综上，益气活血、调衡气络的治法可增强气络的卫外、防御等生理功能，体现为抗肿瘤免疫系统的功能增强，主要包括增加具有抗癌作用免疫细胞的数量，改变肿瘤免疫的免疫沙漠表型，实现对肿瘤转移的抑制。

4.2 调气活血、调衡气络，促进免疫平衡

《素问·至真要大论篇》言：“疏其血气，令其调达，而致和平，此之谓也。”疏为疏通之义，王冰在《素问补注疏》中提出“疏其壅塞，令上下无碍”，言明达到免疫平衡的关键在于疏利气血。因此，气络郁滞，瘀血凝滞，而致肿瘤免疫逃逸，治疗的根本在于调气通络，祛除瘀血，促进免疫平衡。《临证指南医案》言：“理气逐血，总之未能讲究络病功夫。”叶桂擅用辛味药的宣散之性以发散祛邪，虫类药搜剔络道之邪，畅通气络。活血类中药有行气活血、清热活血、破血逐瘀等不同类别之分，治疗时应把握血瘀形成的病因病机，若瘀与热结，可使用凉血活血之品或苦寒清热之品配伍活血化瘀类中药；若瘀阻较重，则可考虑莪术、斑蝥等破血消癥之品。若不问病机，一味活血，则可能破坏气络的功能，促进肿瘤转移。

研究^[32]表明，以行气活血、祛瘀通络为主要治法的活络效灵丹（组成为当归、丹参、乳香、没药），可降低三阴性乳腺癌中调节性T细胞和M2型巨噬细胞占比，调节肿瘤免疫。实验研究^[33]表明，与行气作用为主的方药组相比，行气活血化瘀类方药组可显著降低Lewis肺癌模型小鼠外周血中的CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺Tregs细胞水平，而行气作用为主的方药组结果与模型组相比无明显差异。因此，疏利血气、通络祛瘀可恢复气络的生理功能，减少具有促进肿瘤免疫逃逸作用的抑制性免疫细胞的数量，解除免疫功能的抑制，促进免疫平衡。

5 小结

综上所述，气络为病的病机为气络失司、瘀血阻滞。针对气络失司致肿瘤免疫抑制的病机，可采用活

血法调节气络以调控肿瘤免疫, 同时应把握“以通为用, 以平为期”的治疗原则, 寓补于通, 寓通于补, 通过调衡气络、通络祛瘀增强肿瘤患者免疫功能、改善肿瘤微环境。

参考文献

- [1] SHARMA P, GOSWAMI S, RAYCHAUDHURI D, et al. Immune checkpoint therapy-current perspectives and future directions[J]. Cell, 2023, 186(8): 1652-1669.
- [2] DAVIS AA, PATEL VG. The role of PD-L1 expression as a predictive biomarker: an analysis of all US Food and Drug Administration (FDA) approvals of immune checkpoint inhibitors[J]. J Immunother Cancer, 2019, 7(1): 278.
- [3] MOSLEHI JJ, SALEM JE, SOSMAN JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. Lancet, 2018, 391(10124): 933.
- [4] AGHEL N, GUSTAFSON D, DI MEO A, et al. Recurrent myocarditis induced by immune-checkpoint inhibitor treatment is accompanied by persistent inflammatory markers despite immunosuppressive treatment[J]. JCO Precis Oncol, 2021, 5: PO. 20. 00370. doi: 10. 1200/PO. 20. 00370.
- [5] 毛启远, 樊慧婷, 王学谦, 等. 基于肠道菌群探讨中医药通过调节肿瘤免疫微环境提高免疫治疗疗效的研究现状[J]. 现代肿瘤医学, 2024, 32(5): 958-962.
- [6] 纪柯伊, 李根林, 吴宿慧, 等. 中医药干预癌症免疫逃逸的研究进展[J]. 天然产物研究与开发, 2024, 36(1): 167-174, 136.
- [7] 巨欢, 赵丹, 李丹, 等. 中医药调控 PD-1/PD-L1 通路干预恶性肿瘤研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(8): 187-192.
- [8] 金玉婷. 补气活血汤联合免疫及化疗治疗气虚血瘀型食管癌的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2023.
- [9] 王冰冰, 高宏, 李夏平. 中晚期恶性肿瘤患者中药联合免疫检查点抑制剂治疗的疗效相关性探析[J]. 中医临床研究, 2023, 15(14): 50-56.
- [10] 蔡圣洁, 梁桢, 陈嘉楠, 等. 中医药在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2023, 42(7): 165-167.
- [11] 吴以岭. 气络-NEI 网络相关性探析[J]. 中医杂志, 2005, 46(10): 723-726.
- [12] 段桦, 周天, 胡凯文. 益气活血法在恶性肿瘤治疗中的应用及其作用机制研究概况[J]. 中医杂志, 2020, 61(2): 169-173.
- [13] 李阳, 王院春, 王希胜. 王希胜运用扶、化、固、调法辨治恶性肿瘤的经验[J]. 中医杂志, 2019, 60(19): 1638-1642.
- [14] 罗琴琴, 鲁叶云, 王立芳, 等. 基于血瘀证探讨活血化瘀法在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 654-656.
- [15] 吴以岭, 魏聪, 赵珊珊. 气与气络学说探讨[J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1801-1807.
- [16] 吴以岭. 气络学说论:《气络论》序[J]. 疑难病杂志, 2018, 17(2): 184-186.
- [17] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. Nat Immunol, 2002, 3(11): 991-998. doi: 10. 1038/ni1102-991.
- [18] OUYANG P, WANG L, WU J, et al. Overcoming cold tumors: a combination strategy of immune checkpoint inhibitors[J]. Front Immunol, 2024, 15: 1344272. doi: 10. 3389/fimmu. 2024. 1344272.
- [19] LI X, LUO L, JIANG M, et al. Cocktail strategy for 'cold' tumors therapy via active recruitment of CD8+ T cells and enhancing their function[J]. J Control Release, 2021, 334: 413-426. doi: 10. 1016/j. jconrel. 2021. 05. 002.
- [20] HANAHAN D, WEINBERG RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [21] 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.
- [22] 吴以岭. 络病与血管病变的相关性研究及治疗[J]. 中医杂志, 2006, 47(3): 163-165.
- [23] 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.
- [24] WU Q, YOU L, NEPOVIMOVA E, et al. Hypoxia-inducible factors: master regulators of hypoxic tumor immune escape[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 77.
- [25] 王琦苑, 秦丹梅, 李金彩, 等. 从“内风”探讨中医对恶性肿瘤转移的认识[J]. 中西医结合研究, 2016, 8(5): 273-274.
- [26] 于明薇, 孙桂芝, 李道睿, 等. 非小细胞肺癌患者外周血 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺调节性 T 细胞检测及临床意义[J]. 中国肿瘤, 2010, 19(7): 487-490.
- [27] KUMAGAI S, ITAHASHI K, NISHIKAWA H. Regulatory T cell-mediated immunosuppression orchestrated by cancer: towards an immuno-genomic paradigm for precision medicine[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2024, 21(5): 337-353.
- [28] 吴以岭, 赵珊珊, 魏聪, 等. 试论气络病变治疗十法[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(9): 1-8.
- [29] 邓兰, 李志明, 吴辉渊, 等. 益气活血通络法联合艾灸对肿瘤化疗所致手足综合征及免疫功能的影响[J]. 中国当代医药, 2023, 30(1): 159-162.
- [30] 王芳, 杨兴媛, 孙琮, 等. 气血瘀滞型非小细胞肺癌患者“瘀毒”病机临床特征及补肺化痰汤辅助治疗干预机制[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(1): 68-77.
- [31] 杨葛俊. 丹参-人参协同调控 MDSCs 重塑黑色素瘤免疫微环境的分子机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [32] 罗波, 张曲, 孙玉洁, 等. 活络效灵丹调控 TCF1⁺CD8⁺干细胞样 T 细胞肿瘤浸润抑制小鼠三阴乳腺癌[J/OL]. 中国实验方剂学杂志. (2024-09-09)[2024-09-12]. <https://doi.org/10. 13422/j. cnki. syfjx. 20242021>.
- [33] 余倩如, 张建, 肖桦. 化癥回生丹及其拆方对 Lewis 肺癌模型小鼠 IL-4、IL-12 及 Tregs 细胞的影响[J]. 四川中医, 2024, 42(3): 83-88.

(下转第 2172 页)