

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2025.01.006

基于中性粒细胞胞外诱捕网异常堆积探讨 清脾复卫法在胰腺癌治疗中的应用

张传龙¹, 高梦琦², 李奕³, 姜晓晨³, 寿松亭³, 庞博³✉, 花宝金³

1. 首都医科大学附属北京友谊医院, 北京市西城区永安路95号, 100050; 2. 中国中医科学院望京医院; 3. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] 中性粒细胞胞外诱捕网 (NETs) 的异常堆积可以促进胰腺癌的发生、发展, NETs被认为是胰腺癌潜在的治疗靶点。《灵枢·口问》记载“卫气稽留”, 基于卫气防御功能与中性粒细胞免疫功能相似的认识, 结合中医理论与临床实践, 提出NETs异常堆积或是“卫气稽留”的病理产物, 病位关键在脾。进而探讨清脾复卫法在胰腺癌中的应用策略, 提出运用通法以消脾滞、遏制胰腺癌细胞增殖, 清法以除脾湿、抑制炎症微环境, 补法以匡卫气、改善免疫微环境, 以期中医药治疗胰腺癌提供新思路。

[关键词] 胰腺癌; 中性粒细胞胞外诱捕网; 卫气稽留; 清脾复卫

胰腺癌起病隐匿, 85%~90%的胰腺癌患者在确诊时已处于疾病晚期, 五年生存率仅为11%^[1]。目前可用于胰腺癌的治疗方案有限, 仅约有20%的患者有可能接受手术治疗, 且术后复发和转移较为常见^[2]。未经治疗的转移性胰腺癌患者中位生存期仅3~6个月, 全身性化疗是其主要治疗手段, 但生存获益有限, 一般不超过6个月^[3]。近年来胰腺癌特殊的肿瘤微环境受到关注, 被认为是胰腺癌治疗的突破口之一, 其特殊性体现在密集地促结缔组织增生、坚固的肿瘤基质结构、稀缺的血供和稀疏的效应免疫细胞等方面^[4]。中医药治疗胰腺癌具有改善患者生活质量、延长患者生存期等作用^[5], 但其具体机制有待明晰, 科学内涵有待进一步阐释。中性粒细胞是人体血液中重要的免疫细胞之一, 发挥着防御机体的关键作用。有研究观察到活化的中性粒细胞能够释放一种特殊结构对抗细菌感染, 并将其命名为中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs)^[6]。另有研究^[7]证实, NETs是胰腺癌细胞与肿瘤微环境中肿瘤相关中性粒细胞

(tumor-associated neutrophils, TANs) 相互作用的关键调控者。近年来, 有学者对中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞等免疫细胞功能与中医卫气作用的相似性展开探讨^[8-9]。NETs的异常堆积与中医“卫气稽留”病机表征关联^[10], 通过阐述其中关联作用, 认识卫气稽留在胰腺癌发生发展中的关键作用, 进而探讨清脾复卫法在胰腺癌中的应用策略, 旨在为中医治疗胰腺癌提供新思路。

1 NETs异常堆积与胰腺癌及“卫气稽留”的相关性

“卫气稽留”见于《灵枢·口问》, 言: “夫百病之始生也, 皆生于风雨寒暑, 阴阳喜怒, 饮食居处, 大惊卒恐, 则血气分离, 阴阳破败, 经络厥绝, 脉道不通, 阴阳相逆, 卫气稽留, 经脉虚空, 血气不次, 乃失其常。论不在经者, 请道其方”。此处本言百病之生, 不出内外二因, 外因者, 因于风雨寒暑; 内因者, 因于喜怒惊恐, 饮食居处。此二因导致阴阳、卫气、经脉的异常, 进而引发疾病。由此可以看出卫气稽留为疾病发生的中间环节, 本文结合现代研究认识NETs异常堆积在胰腺癌发生发展中的关键作用及中医卫气与现代免疫的相似性, 探讨卫气稽留与NETs异常堆积的关联。

基金项目:北京市自然科学基金(7222296);北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及示范应用专项(Z191100006619022);中国中医科学院科技创新工程重大攻关项目(CI2021A01805);中国中医科学院博士研究生创新人才培养基金(2024)

✉ 通讯作者: drpangbo@gmail.com

1.1 NETs 异常堆积促进胰腺癌的发生发展

中性粒细胞是血液中最丰富的免疫细胞之一，是构成机体免疫系统的重要组成部分。TANs 是浸润于肿瘤微环境中的中性粒细胞，被认为是第一个渗透到感染部位的效应细胞，在诱导慢性炎症的过程中发挥促进作用^[11]。NETs 的形成过程是一种中性粒细胞的炎性死亡方式，大多数情况下，中性粒细胞的炎性死亡对于机体具有保护作用。现代医学研究表明，在肿瘤微环境中 NETs 异常堆积有利于肿瘤炎性微环境的维持，进而为胰腺癌的发生、增殖、浸润及转移提供良好条件^[12-13]。NETs 在包括胰腺癌在内的多种肿瘤中呈现高表达状态，并且与肿瘤分期及预后关系紧密，这种高表达状态可能与肿瘤细胞及肿瘤微环境中的多种细胞因子释放有关^[7]。NETs 被认为是具有前景的癌症治疗靶点，抑制胰腺癌微环境中 NETs 的形成和活性对于改善胰腺癌患者结局可能是有利的^[7]。然而，目前正在进行的临床试验尚未阐明针对 NETs 的最佳抑制方式^[14-15]。

1.2 NETs 异常堆积或是卫气稽留的产物

中性粒细胞是人体固有免疫系统的重要组成部分，是抵抗许多病原体的第一道防线^[16]，这与中医卫气的防御作用相似。《灵枢·邪客》云：“卫气者，出其悍气之剽疾，先行于四末分肉皮肤之间而不休者也。”卫气的正常循行是机体防御各种外邪的必要条件。NETs 能以变形运动的方式穿过血管内皮到达周围组织，吞噬、消灭入侵的细菌等病原微生物，其趋化性与卫气“慄疾滑利，游走窜透皮肤之中、分肉之间，熏于肓膜，散于胸腹”的特性极为相似^[17]。外邪侵袭人体，卫气自会向病邪侵入处聚集，以祛邪外出。倘若卫气稽留而难行，则会促进邪气的聚集。现代研究表明，产生 NETs 的 TANs 主要集中在胰腺癌细胞密度较高的部位，而远离肿瘤区域的中性粒细胞逐渐减少^[18]，即提示卫气稽留之处胰腺癌细胞增殖更加显著。《灵枢·本藏》曰：“营卫于络脉处相互转化，互渗津血。”《灵枢·痈疽》亦云：“夫血脉营卫，周流不休，上应星宿，下应经数。寒邪客于经络之中，则血泣，血泣则不通，不通则卫气归之，不得复反，故痈肿。”卫气稽留，不能如常地敷布于外而留滞脉中，经脉空虚，影响营血运行，导致津血凝滞，津血凝滞不通则卫气稽留加重，进而形成恶性循环。现代研究表明，NETs 的过度活化和异常堆积会导致血栓形成，与津血凝滞的病理机制相近^[19]。《灵枢·

上膈》言：“卫气不营，邪气居之”，提示因留而积，因滞致虚。另有学者^[10]认为卫气虚损进而可引起营血不足，最终导致卫气稽留。综上所述，NETs 的异常堆积是卫气稽留的病理产物，其异常堆积又进一步阻碍卫气的运行，形成恶性循环，进而促进胰腺癌的发生发展。

1.3 卫气稽留，关键病位在脾

根据胰腺癌病位及发病特点，现多将其归属中医学“癥瘕”“积聚”“伏梁”“脾积”等范畴。胰腺癌肿瘤微环境中 NETs 的异常堆积与“痞坚之下，必有伏阳”“伏阳为壅”的中医理论亦有契合之处，而其病位关键责之于脾。NETs 通过调控胰腺癌细胞与 TANs 之间的相互作用，维持利于肿瘤生长的炎性微环境^[12]。现代研究表明，湿热浊邪的酿生与炎性微环境密切相关^[20-21]，脾喜燥恶湿，湿热之邪最易伤脾。《灵枢·本藏》云：“卫气充则分肉解利，皮肤调柔，腠理致密矣”，《素问·气穴论篇》云：“荣卫稽留，卫散荣溢，气竭血著，外为发热，内为少气”，阐述了卫气稽留可出现少气、发热等症状，这与胰腺癌患者晚期临床表现相似。亦有文献指出，肿瘤微环境的存在和维持与营卫不和密切相关，免疫系统与癌细胞之间的博弈类似于卫气与肿瘤细胞间的博弈^[22]。《灵枢·五癃津液别》有言：“脾为之卫”，可见脾是卫气稽留的关键病位，亦是恢复卫气，扶正培本的关键^[23]。

2 基于卫气稽留探讨清脾复卫法在胰腺癌中的应用

本团队长期聚焦中医药防治胰腺癌领域，在对中医古籍考据及长期临床观察的基础上，认为胰腺的部分实体和功能可归属于中医学五脏系统之“脾”的认知^[24]。肿瘤可以改造微环境来逃避免疫监视和攻击，中医药具有多靶点的优势，团队前期尝试从“脾为之卫”探讨延缓胰腺癌演进的治脾调卫机理与策略^[4]，在此基础上，结合现代研究，紧抓卫气稽留这一核心病机，探讨清脾复卫法在胰腺癌中的应用。

2.1 通以消脾滞，遏制胰腺癌增殖

针对卫气稽留的首要治法则是通行之法，通畅气机之法旨在调和体内的气机运行，清除异常堆积的 NETs，打破卫气稽留的困局。《四圣心源》云：“清浊之间，是谓中气，中气者，阴阳升降之枢轴。所谓土也。”通畅气机之法的关键在于调脾土，在靶向治疗胰腺癌瘤体方面具有重要作用。具体治法包括行气、理气、解郁、健脾等，常用的中药包括

木香、青皮、三棱、莪术、柴胡、神曲等。朴炳奎认为,机窍不利是胰腺癌重要的发病因素,因患者素体气机运行失司,血脉循行受阻,痰浊瘀毒内结,故久成瘤体肿块^[25]。治疗上当以气机升降出入宣畅为要,消癥解毒并举。本团队提出“调气解毒”理论^[26-27],治疗胰腺癌时常据此化裁应用泻心汤系列方,可平调寒热,恢复中焦阴阳平衡。此外,临证常通过加减使用逍遥散和小柴胡汤等方剂,以达到抑木扶土的效果,从而发挥治疗胰腺癌的作用^[28-29]。

2.2 清以除脾湿,抑制炎症微环境

正如前文所述,胰腺癌肿瘤微环境中 NETs 异常堆积,郁积则发热,湿热环境与肿瘤炎症微环境存在相似之处^[20-21]。临证运用清热祛湿法以抑制炎症微环境,防止 NETs 再次堆积,正如《本草备要》所言:“湿伤脾也,宜清热渗湿”。如刘伟胜善用清热祛湿之法治疗胰腺癌,常选用苍术、藿香、白术、茯苓、薏苡仁、姜半夏等祛湿降浊,半枝莲、白花蛇舌草、重楼、山慈菇、龙葵、山豆根等清热解毒,临床疗效确切^[30];刘鲁明认为,湿毒、热毒及湿热毒邪互结是胰腺癌发病的关键,常应用大剂量清热解毒药物治疗胰腺癌^[22]。

2.3 补以匡卫气,改善免疫微环境

《本草备要》言:“补脾则能进食,祛劳倦,止肌热,化癥瘕。”卫气稽留存在卫气虚损、津血不足状态,扶正培本之法以恢复“脾为之卫”的功能,使卫气得以正常循行,中性粒细胞则不再产生过多的 NETs,由此津血充盈,进而改善胰腺癌免疫微环境,发挥抑制胰腺癌的作用。临床可选用黄芪、党参、白术等固护脾阳,石斛、黄精、玉竹等固护脾阴,以达补益卫气之功。有研究^[31]通过挖掘胰腺癌诊疗处方发现,白术、茯苓、太子参等补益之品为治疗胰腺癌的常用药物;蒋益兰以四君子汤为基础方加减治疗胰腺癌,临床疗效显著^[32];张培彤认为扶正抗癌的思想应贯穿胰腺癌治疗始终,以甘温补脾为主要治法,在六君子汤的基础上拟定六君二母汤治疗胰腺癌,临床疗效确切^[33]。

3 小结

本文基于卫气稽留理论,结合现代医学及分子生物学研究成果,认为 NETs 异常堆积是中医卫气稽留的产物,并以此尝试阐释卫气稽留的科学内涵,探讨清脾复卫法在胰腺癌中的应用策略。然而,目前中药研究尚局限在对抑制血小板或中性粒

细胞活化中的某一环节,对 NETs 直接作用的临床和基础研究较少^[19]。如何利用中药多靶点、多途径作用的优势,预防 NETs 形成或对 NETs 形成的多环节进行抑制,进而发挥防治胰腺癌的作用,是未来的研究方向。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] MILLER AL, GARCIA PL, YOON KJ. Developing effective combination therapy for pancreatic cancer: an overview[J]. Pharmacol Res, 2020, 155: 104740. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104740.
- [3] KAMISAWA T, WOOD LD, ITOI T, et al. Pancreatic cancer[J]. Lancet, 2016, 388(10039): 73-85.
- [4] 张传龙, 李奕, 姜晓晨, 等. 从“脾为之卫”探讨延缓胰腺癌演进的治脾调卫机理与策略[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(3): 326-330.
- [5] ZHANG Y, XU H, LI Y, et al. Advances in the treatment of pancreatic cancer with traditional Chinese medicine[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1089245. doi: 10.3389/fphar.2023.1089245.
- [6] BRINKMANN V, REICHARD U, GOOSMANN C, et al. Neutrophil extracellular traps kill bacteria[J]. Science, 2004, 303(5663): 1532-1535.
- [7] PARK J, WYSOCKI RW, AMOOZGAR Z, et al. Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps[J]. Sci Transl Med, 2016, 8(361): 361ra138.
- [8] 夏菲菲. 中医卫气与西医免疫的比较研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2020.
- [9] 周东浩, 夏菲菲, 刘震超, 等. 《黄帝内经》卫气防御作用特性概览[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(5): 573-574, 582.
- [10] 高颖, 叶欣, 向句一, 等. 基于“卫气稽留”论治化疗后中性粒细胞减少症[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2022, 24(9): 3638-3643.
- [11] NICOLÁS-ÁVILA J, ADROVER JM, HIDALGO A. Neutrophils in Homeostasis, Immunity, and Cancer[J]. Immunity, 2017, 46(1): 15-28.
- [12] YAZDANI HO, ROY E, COMERCI AJ, et al. Neutrophil extracellular traps drive mitochondrial homeostasis in tumors to augment growth[J]. Cancer Res, 2019, 79(21): 5626-5639.
- [13] DENG J, KANG Y, CHENG CC, et al. DDR1-induced neutrophil extracellular traps drive pancreatic cancer metastasis[J]. JCI Insight, 2021, 6(17): e146133.
- [14] SAFFARZADEH M. Neutrophil extracellular traps as a

- drug target to counteract chronic and acute inflammation [J]. *Curr Pharm Biotechnol*, 2018, 19(15): 1196–1202.
- [15] WU L, SAXENA S, AWAJI M, et al. Tumor-associated neutrophils in cancer: going pro [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(4): 564.
- [16] LIEW PX, KUBES P. The Neutrophil's role during health and disease [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(2): 1223–1248.
- [17] 刘啸, 祝彼得, 冯雪梅, 等. 从造血与免疫的关系探讨营卫本质及交会机理 [J]. *甘肃中医学院学报*, 2005, 22(3): 11–13.
- [18] REID MD, BASTURK O, THIRABANJASAK D, et al. Tumor-infiltrating neutrophils in pancreatic neoplasia [J]. *Mod Pathol*, 2011, 24(12): 1612–1619.
- [19] 杜天依, 鞠建庆, 杨琳, 等. 基于“瘀毒”理论探讨中性粒细胞胞外诱捕网在动脉粥样硬化中作用 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2023, 43(4): 503–506.
- [20] 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.
- [21] 宋利斌, 刘鲁明. 刘鲁明晚期胰腺癌“清”法辨治思路辑要 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(3): 875–877.
- [22] 潘磊, 夏孟蛟, 李蒙丽, 等. 营卫不和与肿瘤的发生发展 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(1): 47–49.
- [23] 张传龙, 高梦琦, 姜晓晨, 等. 基于《黄帝内经》“四时五行”思辨恶性肿瘤扶正培本治则 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(3): 960–963.
- [24] 蒋里, 简婕, 王世东, 等. 胰腺疾病中医病名考辨 [J]. *北京中医药*, 2020, 39(8): 777–781.
- [25] 姜晓晨, 刘福栋, 庞博, 等. 朴炳奎辨病分期论治胰腺癌经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(6): 3231–3234.
- [26] 杨冰炜, 陈雪, 王成磊, 等. 基于调气解毒法探讨溃疡性结肠炎“炎-癌”转化及防治思路 [J]. *中医杂志*, 2024, 65(5): 469–473, 502.
- [27] 李奕, 申倩, 刘福栋, 等. 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 [J]. *中医杂志*, 2023, 64(16): 1641–1645.
- [28] 宁小菊, 李晓龙, 雷光焰, 等. 碘 125 放射性粒子植入联合小柴胡汤治疗中晚期胰腺癌的疗效分析 [J]. *宁夏医学杂志*, 2020, 42(12): 1123–1126.
- [29] 马金龙. 逍遥散加味辅治胰腺癌临床研究 [J]. *亚太传统医药*, 2015, 11(14): 127–128.
- [30] 陈月, 邓宏, 黄杰, 等. 刘伟胜教授辨治胰腺癌临证思路 [J]. *天津中医药*, 2021, 38(2): 180–184.
- [31] 李勇. 中医药治疗胰腺癌的方药分析研究及机制探析 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2023.
- [32] 陈四明, 蒋益兰, 赵媛, 等. 蒋益兰运用健脾消痞方治疗胰腺癌经验 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2019, 1(5): 67–70.
- [33] 缪锐, 张铮, 李凤杰, 等. 张培彤“扶正抗癌”治疗胰腺癌临床经验 [J]. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(9): 36–39.

Exploring the Application of "Cleaning Spleen and Restoring Defensive Qi" Method in Treatment of Pancreatic Cancer based on Neutrophil Extracellular Traps Abnormal Accumulation

ZHANG Chuanlong¹, GAO Mengqi², LI Yi³, JIANG Xiaochen³, SHOU Songting³, PANG Bo³, HUA Baojin³

1. Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100050; 2. Wangjing Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences; 3. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT The abnormal accumulation of neutrophil extracellular traps (NETs) can promote the initiation and progression of pancreatic cancer, which is considered a potential therapeutic target for this disease. The *Miraculous Pivot Inquiry About Statement* (《灵枢·口问》) have recorded the concept of "defensive qi stagnation". Based on the recognition that the function of defensive qi is similar to the immune function of neutrophils, and combining traditional Chinese medicine theory with clinical practice, it is proposed that the abnormal accumulation of NETs may be a pathological product of "defensive qi stagnation", with the spleen being the critical site of pathology. Further exploring the application strategy of cleaning spleen and restoring defensive qi method in pancreatic cancer treatment, it is proposed to employ three approaches such as dredging method to eliminate spleen stagnation and inhibit pancreatic cancer proliferation, cleaning method to remove spleen dampness and suppress the inflammatory micro-environment, and tonifying method to strengthen *Weiqi* and to improve the immune microenvironment, which aims to provide new insights for the clinical treatment of pancreatic cancer with traditional Chinese medicine.

Keywords pancreatic cancer; neutrophil extracellular traps; defensive qi stagnation; cleaning spleen and restoring defensive qi

(收稿日期: 2024-03-13; 修回日期: 2024-04-22)

[编辑: 贾维娜]