

基于“正虚邪聚”病机探析肿瘤免疫宏微环境*

陈明骏, 仝战旗

中国人民解放军总医院第二医学中心/国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853

摘要:免疫疗法被广泛认为是许多恶性肿瘤的重要治疗方法,但由于耐药性和免疫逃逸等原因,大多数患者易于出现复发。最新研究表明,肿瘤微环境中的免疫细胞和免疫宏环境相互影响,并进而影响肿瘤的治疗。中医学认为,肿瘤的形成源于人体正气虚衰和邪实凝聚,这也是肿瘤免疫宏微环境的核心概念。正被邪克是肿瘤免疫环境的宏观态势;邪气停聚是肿瘤免疫环境的病势核心;正虚和邪聚互为因果,对机体免疫造成负面影响。正邪失衡成为贯穿和影响肿瘤免疫宏环境的内在因素和重要基础。

关键词:“正虚邪聚”;肿瘤免疫宏环境;肿瘤免疫微环境;免疫疗法

DOI:10.16368/j.issn.1674-8999.2023.10.336

中图分类号:R273 **文献标志码:**A **文章编号:**1674-8999(2023)10-2089-06

Analysis of Tumor Immune Macro and Micro Environment Based on Pathogenesis of "Zheng Qi Deficiency and Pathogen Accumulation"

CHEN Mingjun, TONG Zhanqi

The Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital/National Clinical Medical Research Center for Geriatric Diseases, Beijing China 100853

Abstract: Immunotherapy is widely regarded as an important treatment for many malignant tumors, but most patients are prone to relapse due to drug resistance and immune escape. The latest research shows that immune cells in tumor microenvironment and immune macro-environment interact with each other, and then affect the treatment of tumor. Traditional Chinese medicine believes that the formation of tumors stems from the decline of healthy Qi and the coagulation of pathogenic factors, which is also the core concept of tumor immune macro-micro environment. It is the macroscopic trend of tumor immune environment to be overcome by evil; The stagnation of pathogenic factors is the core of tumor immune environment; Deficiency of Zheng Qi and accumulation of pathogen are mutually causal, which has a negative impact on the body's immunity. The imbalance between good and evil has become an internal factor and an important foundation that runs through and affects the macro-environment of tumor immunity.

Key words: "Zheng Qi deficiency and pathogen accumulation"; macroenvironment of tumor immunity; tumor immune microenvironment; immunotherapy

恶性肿瘤一直威胁着人类的健康和生命安全。肿瘤免疫机制是控制恶性肿瘤的主要机制,受生活环境、医疗干预或遗传因素的影响而不断变化^[1-2]。尽管目前免疫疗法被广泛认为是许多恶性肿瘤的突

破性治疗方法,但由于原发性、获得性耐药,大多数患者易于出现复发。肿瘤细胞通过采用复杂的策略,如避免免疫识别,诱导产生免疫抑制的肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME),来逃避免疫攻击^[3-5]。研究发现,在TME中的免疫细胞与免疫宏环境(immune macroenvironment)之间存在双向的相关性,肿瘤微环境中的炎症因子、血管生成因子、肿

* 基金项目:军队保健专项科研课题项目(20BJZ31);首都卫生发展科研专项项目(首发2022-4-5032)

瘤抑制因子和抗原等可以调控肿瘤免疫宏环境,从而 影响肿瘤的发生、发展和治疗^[4,6]。多项研究表明,TME 内的细胞毒性 T 细胞具有不可逆的功能障碍,而肿瘤切除,存活下来的活性 T 细胞可恢复全身免疫宏环境,提高对免疫治疗耐药的临床获益,提示肿瘤具有抑制整体免疫宏环境的组织和功能的能力^[7-8]。

《素问·刺法论》云:“正气存内,邪不可干。邪之所凑,其气必虚。”正气是人体内部的动力,是人体健康的基础。当正气不足时,元气渐为虚衰,则人体外表的卫气功能下降,脏腑失去濡养,气亏津灼,水气停聚成痰成瘀,久则痰气凝滞,痰瘀酝毒。最终形成正气虚衰、邪实凝聚的核心病机,导致肿瘤形成^[9]。

近年来,随着肿瘤对免疫宏环境的影响备受关注,中医病机“正虚邪聚”观点正逐渐从因果关系转变为互为因果的认识^[10-11]。“邪之所凑”,必然有正气亏虚的基础,同时也有正气被邪所克的态势。因此,本文从中医肿瘤核心病机“正虚邪聚”出发,探析肿瘤宏环境和 TME 之间的调控关系,为探索中西医结合提升肿瘤防治的疗效阐明理论基础。

1 “正虚邪聚”是肿瘤免疫宏微环境的核心概念

中医理论中的正邪对立是治疗疾病的基础之一,通过平衡正邪关系可以达到治疗疾病的目的。肿瘤作为一种邪气,由于机体内部不正常的生长、繁殖和修建活动导致,会不断生长扩散,威胁人体健康^[12]。肿瘤的发生可以解释为正气削弱,使机体对外界侵略的抵御能力下降,为邪气进入人体创造条件。正气是机体内部保持健康的力量,通过调节身体的各个系统维持正常的生理功能。肿瘤的发展会导致机体消耗大量的能量和营养,从而使正气虚损^[13]。

恶性肿瘤细胞在一定程度上干扰和破坏了正常的免疫功能,导致免疫系统的抗肿瘤能力受到影响。邪聚正虚,意为“邪气聚集,正气虚弱”。在肿瘤发展过程中,癌细胞释放的信号物质吸引大量免疫细胞进入肿瘤周围,形成免疫细胞浸润区。但恶性肿瘤细胞会干扰免疫系统的正常功能,使肿瘤细胞长期不受免疫系统攻击^[14-15]。因此,正虚邪聚是肿瘤生长和转移的重要前提。

此外,肿瘤邪气客于肺,则肺失其宣降肃清之职,呼吸不利;客于脾,则脾失运化饮食之功,水谷不分;客于肝,则肝失疏泄之职,情志不遂。肿瘤的发展会干扰机体内部各个系统的正常功能,影响整个机体的健康状态^[16]。癌症患者更容易受到机会性感染的影响,并且对疫苗的反应效果较差^[17]。有研究发现,在乳腺癌患者中,全身免疫系统的改变会削弱新的免疫反应,即使针对不共享肿瘤抗原的高度免疫原性病原体也同样如此^[4,18]。

1.1 正被邪克是肿瘤免疫环境的宏观态势 肿瘤是由正常细胞突变形成的不良细胞群体,它们有着破坏正常组织和器官并引起严重健康问题的特征。在免疫系统中,免疫系统对于肿瘤的识别和清除至关重要^[19]。肿瘤免疫宏环境所形成的“正被邪克”的态势,即人体正气被肿瘤的邪气压制。《研经言》阐述“邪正”时提出:“《难经》始目一切病患之气为邪……不必皆是虚邪,殆以“邪”字对人身之正气言也。”指出正气代表人体自我免疫能力,而邪气则是指各种不利于肿瘤免疫的因素。当邪气留存时,正气被损害,这种情况可能导致肿瘤的发展。因此,肿瘤的形成与人体正气和邪气的平衡关系密切,主要由于正气被邪气压制,导致免疫系统功能下降,使得肿瘤细胞得以生长和繁殖。

《医法圆通》曰:“世人知水火之有偏盛,而不知是客邪伤正之为偏盛也。”从中医正邪角度来看,调节“正被邪克”态势是治疗肿瘤的关键。免疫系统通过识别和杀死异常细胞来保护身体免受疾病侵害,免疫系统的健康运转与肿瘤免疫宏环境息息相关。正气可以维持身体平衡和稳定,保持免疫系统的健康运转,防止异常细胞的发展。然而,肿瘤细胞有各种策略可以逃避免疫系统的攻击,包括抑制 T 和 B 淋巴细胞活性、抑制自然杀伤细胞、产生免疫调节分子等^[20]。这些机制可以让肿瘤细胞在免疫系统的监视下生长和扩散,最终导致免疫系统的崩溃和肿瘤细胞的发展。因此,促进免疫系统正常功能、平衡人体“正被邪克”态势是治疗肿瘤的重要策略之一。

1.2 邪气停聚是肿瘤免疫环境的病势核心 邪气停聚,不仅可以影响肿瘤细胞的生长和扩散,而且还可以干扰免疫系统的正常功能,阻碍其对肿瘤的识别和清除。《灵枢·五变》曰:“积聚者……皮肤薄而不泽,肉不坚而淖泽。如此,则肠胃弱,恶则邪气

留止,积聚乃伤。”邪气停聚指邪气在机体内囤积,导致正气失去调控,久而虚损,形成病态状态,进而对肿瘤细胞的生长和扩散产生重要影响。研究表明,虽然 CAR-T 疗法在血液系统恶性肿瘤患者中显示出显著的疗效,但其在实体瘤中受到 TME 的限制^[5]。

《诸病源候论·积聚病诸候》论述道:“诸脏受邪,初未能为积聚,留滞不去,乃成积聚”。实体肿瘤即是邪气停聚的代表,它可以促进肿瘤细胞分化,从而增加其生长能力。同时,邪气停聚也会干扰体内免疫宏观环境和营养物质的代谢,改变细胞外基质的组成和功能,最终对肿瘤免疫产生严重影响。多项证据表明,肿瘤会发生全身免疫扰动,伴随肿瘤进展,外周粒细胞和单核细胞扩张以及分化受损。邪气停聚降低了免疫系统的敏感性,使其对肿瘤细胞的识别和清除能力降低^[21]。其次,邪气会破坏肿瘤免疫环境中 TME,使得肿瘤细胞可以更加隐蔽地生长和扩散^[22]。所有这些因素合起来导致了肿瘤免疫的下降和邪气停聚的加剧。因此,解决邪气停聚对肿瘤免疫环境的负面影响具有重要的理论和实践意义。

1.3 “正虚”和“邪聚”互为因果对机体免疫造成负面影响 正气虚损会导致免疫功能降低和肿瘤抵御能力下降,引发免疫环境异常状态。治疗肿瘤需要通过免疫治疗调节免疫环境状态并激活免疫系统的抗肿瘤能力。正气虚损会使造血干细胞数量和功能逐渐减少,导致免疫系统功能下降,无法有效清除肿瘤细胞。此外,正气虚损还会增加化疗药物的毒副作用,使患者体质更加虚弱。肿瘤手术或放疗后,正气虚损也可能导致术后感染率增高等问题。

肿瘤免疫也与邪气停聚密不可分。TME 免疫细胞和免疫宏观环境之间互相作用、动态影响。TME 中存在大量免疫抑制细胞和分子,如调节性 T 细胞(Tregs)细胞和髓源性抑制细胞(MDSCs),它们抑制免疫细胞的活化并促进肿瘤细胞的生长和扩散。TME 的异质性对肿瘤生长和扩散起着关键作用,IL-6、IL-10 等能够诱导和维持 MDSCs 和 Tregs 等免疫抑制细胞的生成和积累,进而抑制抗肿瘤免疫应答。一些免疫抑制分子能够直接或间接地抑制免疫系统的活化和增殖,如 IFN γ 、CTLA-4 和 PD-L1。这些分子会上调免疫细胞中的抑制基因和信号通路,形成免疫耐受状态^[23-24]。

因此,肿瘤的免疫防御与正虚和邪聚密不可分。恢复正常的“正邪”状态是控制肿瘤的关键,而正虚和邪聚互为因果,循环往复,最终对机体免疫宏环境造成负面影响^[25]。通过中医调理正邪,辅助免疫治疗调控免疫环境状态并激活免疫系统的抗肿瘤能力,是治疗肿瘤的重要手段之一。

2 正邪失衡是影响肿瘤免疫宏环境的内在因素

肿瘤细胞可以改变其所处的 TME,并通过塑造免疫宏环境进而适应其生长。机体对肿瘤的免疫应答受免疫宏环境和微环境的影响,因此提高机体对肿瘤的免疫调控能力是肿瘤防治的重要挑战和突破口。肿瘤免疫宏环境由多种因素组成,包括肿瘤细胞、周围组织、免疫细胞、血管和细胞外基质等,这些复杂结构的正邪关系失衡会促进肿瘤的生长和扩散^[4]。

肿瘤的形成是由于机体正气虚弱、久经外邪侵袭或七情内伤、五脏失调、气血运行不畅等原因所致。当这些问题长期存在时,邪气就会在局部聚集,形成邪气聚集,最终导致肿瘤的形成^[26]。在《景岳全书·积聚》中,张介宾提出了正气不足与积聚关系的理论,并指出“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”。《医述·积聚》中,程杏轩也表示:“按积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”因此,正气亏虚可以视为肿瘤形成的内在因素,同时肿瘤的形成和演变过程也与机体正气的强弱密切相关。但同时,何梦瑶在《医碥·积聚》中阐述了积证导致正虚关系的理论,即“有形之积,阻碍正气,故痛也。而亦有不痛者,日久则正气另辟行径,不复与邪相争,或邪另结窠囊,不碍气血隧道之故”。明代《明医指掌·积聚瘕》亦认为:“根深蒂固,日久气虚”。表明肿瘤的形成对机体正气有负面的影响,并成为正气亏虚、影响免疫宏环境的重要因素。

传统认为,免疫细胞可以通过识别肿瘤表面的抗原物质,激活细胞免疫应答来清除肿瘤细胞。但肿瘤细胞则通过减少自身免疫原性、抑制免疫细胞的活性和改变免疫细胞分泌的细胞因子等手段来逃避机体免疫反应。癌症中 T 细胞功能障碍仅限于经历慢性抗原暴露的肿瘤特异性 T 细胞,但新近研究发现,乳腺癌的全身免疫改变会影响新的免疫反应,即使是对不共享肿瘤抗原的高度免疫原性病原

体也会受到影响^[4,27]。因此,一方面,机体的正气较弱,免疫细胞数量和功能都处于较低的状态,很难有效地消灭肿瘤细胞,从而出现免疫失调的状态。另一方面,肿瘤可导致免疫宏环境向免疫负向调控转化,即机体正气亏虚,免疫监视功能低下和T细胞耗竭等因素会导致基因突变的细胞在免疫宏环境中无法及时被发现和清除,从而进一步促进局部肿瘤的形成和发展^[28]。

3 邪气聚集是肿瘤微环境形成的重要基础

邪气是指肿瘤免疫宏环境中的负面影响,它可以抑制免疫细胞的活性,破坏机体内环境的动态平衡,从而促进肿瘤的发展。肿瘤细胞需要大量的营养物质和氧气才能快速生长,这些物质来自周围组织和血液。通过促进血管生成,肿瘤细胞可以获取更多的营养物质和氧气。此外,肿瘤细胞还会释放细胞因子和其他生物活性物质,吸引免疫细胞和其他细胞进入肿瘤微环境,形成肿瘤相关的免疫应答^[9,29]。

中医认为,邪气聚集是TME形成的内在基础之一。宋代严用和在《严氏济生方》中提出,邪气聚而不散是积聚形成的重要基础:“夫苟六腑失常,则邪气聚而不散,始发既无根本,上下无所留止”。清代林佩琴《类证治裁·积聚论治》也认为:“邪深积锢,务令脾胃气旺,乃可消磨坚结,否则专事攻削,正气益衰,积聚何由去乎”。邪气聚集,无论五脏盛衰、六腑通塞,均为肿瘤积聚形成的重要基础。

现代医学认为,肿瘤可以通过刺激血管生成,也可以导致局部缺氧、营养不足,并引发细胞死亡与分泌因子的改变,从而使TME恶化和肿瘤进一步发展。研究表明,肿瘤有选择性地募集大量免疫抑制细胞和分子于TME中,如Tregs和MDSCs,这些细胞能够有效地阻止T细胞、B细胞和NK细胞引发的免疫应答。在TME中,Tregs浸润人类肿瘤并促进肿瘤生长;而MDSCs在促进血管生成、肿瘤侵袭和转移等方面也起着重要作用,因此成为癌症治疗的一个治疗靶点^[3,23,30-31]。一些临床研究表明,TME中MDSCs的存在与免疫治疗的疗效密切相关,因此阻断这些细胞能够改善患者的治疗效果^[32]。

另一方面,在促炎机制下,产生大量的IFN γ 会导致癌细胞和免疫细胞中PD-L1和CTLA-4的增

加,进而阻碍抗肿瘤反应,导致外周耐受,并抑制NK介导的细胞毒性以及损害效应T细胞的功能^[33]。肿瘤不仅可以通过各种分泌物来促进自身的生长,还可以干扰免疫系统对其免疫应答的反应,从而避开身体的防御。此外,邪气还会抑制免疫细胞的活性、降低免疫反应的敏感性,使得肿瘤的免疫治疗效果大打折扣。肿瘤可以通过改变间充质干细胞和成纤维细胞的生理功能来诱导免疫抑制,癌症相关成纤维细胞(CAFs)对特定免疫细胞群发挥作用,从而形成免疫抑制TME^[34-35]。在富含癌症相关成纤维细胞的肿瘤中,T细胞排除是免疫治疗低反应率的主要原因。活化CAF在肿瘤微环境中的存在和作用与各种癌症的不良预后有关^[36]。因此,邪气聚集造就免疫抑制TME的变化,形成慢性炎症等恶劣微环境,促进肿瘤发展。

4 小结

本文旨在探讨肿瘤宏、微环境免疫调控的相关理论,并基于中医正虚邪聚理论,辨析和阐述肿瘤免疫环境的核心病机。正虚和邪聚互为因果,对机体免疫造成负面影响。其中,正被邪克是肿瘤免疫环境宏观态势,邪气停聚是肿瘤病势核心。随着现代医学的发展,我们更应该认识到正邪失衡成为贯穿和影响肿瘤免疫宏环境的内在因素和重要基础。理解肿瘤宏微免疫环境,有助于我们更好地探索肿瘤复杂的免疫环境与机体的相互关系,为中西医结合提升肿瘤防治疗效做出贡献。

参考文献:

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 420-424, 429.

XU Y, SONG Z, WANG F Y, et al. Dynamic differentiation of tumor pathogenesis from the view of Yin-Yang[J]. J Tradit Chin Med, 2022, 63(5): 420-424, 429.

[3] VU S H, VETRIVEL P, KIM J, et al. Cancer Resistance to Immunotherapy: Molecular Mechanisms and Tackling Strategies[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(18): 10906.

[4] ALLEN B M, HIAM K J, BURNETT C E, et al. Systemic dysfunction and plasticity of the immune macroenvironment

in cancer models[J]. *Nat Med*,2020,26(7):1125 – 1134.

[5] KANKEU FONKOUA L A, SIRPILLA O, SAKEMURA R, et al. CAR T cell therapy and the tumor microenvironment: current challenges and opportunities[J]. *Mol Ther Oncolytics*, 2022, 25: 69 – 77.

[6] 陈洁娜, 李园, 丁霞. 基于中医脾胃生理功能探讨肿瘤免疫调控[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(1): 32 – 36.

CHEN J N, LI Y, DING X. Tumor immune regulation from the perspective of the physiological function of the spleen and stomach in traditional Chinese medicine[J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2023, 46(1): 32 – 36.

[7] ROSENBERG S A, YANG J C, SHERRY R M, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T – cell transfer immunotherapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4550 – 4557.

[8] HIAM – GALVEZ K J, ALLEN B M, SPITZER M H. Systemic immunity in cancer[J]. *Nat Rev Cancer*, 2021, 21(6): 345 – 359.

[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.

TANG Z H, LAN C Y, LIN L Z. On "deficient vital qi and excess pathogenic qi" of cancer and its treatment based on cancer immunoediting hypothesis[J]. *J Tradit Chin Med*, 2019, 60(13): 1113 – 1117.

[10] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 等. 从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(2): 183 – 187.

LIU Y, WU Y S, LIU J, et al. Pathogenesis and treatment of tumors from the perspective of "transformation between healthy qi and pathogenic qi" [J]. *J Beijing Univ Tradit Chin Med*, 2021, 44(2): 183 – 187.

[11] 王圆圆, 陈柯羽, 张青. 基于“正邪学说”的肿瘤标本理论及临床应用[J]. *中医杂志*, 2013, 54(21): 1808 – 1811.

WANG Y Y, CHEN K Y, ZHANG Q. Theory and clinical application of tumor specimen based on "theory of righteousness and evil" [J]. *J Tradit Chin Med*, 2013, 54(21): 1808 – 1811.

[12] 吴敏, 黄敏娜, 刘云鹤, 等. 贾英杰从三焦“黜浊培本”辨治肺癌经验[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(2): 683 – 686.

WU M, HUANG M N, LIU Y H, et al. JIA Ying – Jie's experience of "Chuzhuo Peiben" from Sanjiao in treating lung cancer[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2023, 38(2): 683 – 686.

[13] 陆鑫熠, 罗斌, 阙祖俊, 等. 基于“正虚伏毒”理论探讨肺结节“炎 – 癌转化”与中医药防治策略[J]. *上海中医药杂志*, 2023, 57(4): 8 – 12.

LU X Y, LUO B, QUE Z J, et al. Discussion on inflammatory? cancer transformation of pulmonary nodules and traditional Chinese medicine prevention and treatment strategies based on theory of latent toxicity due to vital qi deficiency [J]. *Shanghai J Tradit Chin Med*, 2023, 57(4): 8 – 12.

[14] MEYER M A, BAER J M, KNOLHOFF B L, et al. Breast and pancreatic cancer interrupt IRF8 – dependent dendritic cell development to overcome immune surveillance[J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 1250.

[15] CASBON A J, REYNAUD D, PARK C, et al. Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2015, 112(6): E566 – E575.

[16] 唐麒, 黄双梅, 李东芳. 胃复方联合化疗对中晚期胃癌患者生存的影响[J]. *中医学报*, 2022, 37(1): 188 – 196.

TANG Q, HUANG S M, LI D F. Effect of stomach compound combined with chemotherapy on survival of patients with advanced gastric cancer [J]. *ACTA Chinese Medicine*, 2022, 37(1): 188 – 196.

[17] BALUCH A, PASIKHOVA Y. Influenza vaccination in oncology patients [J]. *Curr Infect Dis Rep*, 2013, 15(6): 486 – 490.

[18] SINGER C F, HUDELIST G, GSCHWANTLER – KAULICH D, et al. Interleukin – 1alpha protein secretion in breast cancer is associated with poor differentiation and estrogen receptor alpha negativity[J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2006, 16 Suppl: 556 – 559.

[19] DUNN G P, BRUCE A T, IKEDA H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape [J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991 – 998.

[20] 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.

[21] MCALLISTER S S, WEINBERG R A. The tumour – induced systemic environment as a critical regulator of cancer progression and metastasis [J]. *Nat Cell Biol*, 2014, 16(8): 717 – 727.

[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.

HAN X P, XU B W, LI J. Microscopic differentiation and

treatment of gastric cancer based on " Cold qi generating turbidity" [J]. J Tradit Chin Med,2022,63(12):1135 – 1138.

[23] OHUE Y, NISHIKAWA H. Regulatory T (Treg) cells in cancer; can Treg cells be a new therapeutic target? [J]. Cancer Sci,2019,110(7):2080 – 2089.

[24] VEGLIA F, SANSEVIERO E, GABRILOVICH D I. Myeloid – derived suppressor cells in the era of increasing myeloid cell diversity [J]. Nat Rev Immunol,2021,21(8):485 – 498.

[25] 孙睿博,张清源,王浩,等. 肿瘤正虚微环境的 T 细胞调节机制探讨 [J]. 北京中医药大学学报,2022,45(7):694 – 698.

SUN R B, ZHANG Q Y, WANG H, et al. Regulation of T cell function in healthy – qi – deficient tumor microenvironment [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med,2022,45(7):694 – 698.

[26] 王常松. 朴炳奎治疗肿瘤学术思想浅析 [J]. 中华中医药杂志,2021,36(1):221 – 223.

WANG C S. Analysis on PIAO Bing – Kui’s academic thoughts in treating tumor [J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2021,36(1):221 – 223.

[27] APTE R N, KRELIN Y, SONG X, et al. Effects of micro – environment – and malignant cell – derived interleukin – 1 in carcinogenesis, tumour invasiveness and tumour – host interactions [J]. Eur J Cancer,2006,42(6):751 – 759.

[28] 阙祖俊,罗斌,周之毅,等. 金复康“扶助正气、清透伏毒”预防肺癌转移的细胞学机制研究 [J]. 上海中医药杂志,2016,50(8):70 – 74.

QUE Z J, LUO B, ZHOU Z Y, et al. The cytologic mechanism of JinFuKang Decoction on preventing lung cancer metastasis by " clearing hidden pathogen" [J]. Shanghai J Tradit Chin Med,2016,50(8):70 – 74.

[29] 杨霖,王笑民,杨国旺. 基于“伏邪”理论探讨恶性肿瘤发生发展的规律 [J]. 中华中医药杂志,2018,33(2):527 – 529.

YANG L, WANG X M, YANG G W. Discussion on the law of occurrence and development of malignant tumor based on the theory of " latent evil" [J]. China J Tradit Chin Med Pharm,2018,33(2):527 – 529.

[30] SHARMA A, SUBUDHI S K, BLANDO J, et al. Anti – CTLA – 4 immunotherapy does not deplete FOXP3 + regulatory T cells (tregs) in human cancers [J]. Clin Cancer Res,2019,25(4):1233 – 1238.

[31] WESOLOWSKI R, MARKOWITZ J, CARSON W E. Myeloid derived suppressor cells – a new therapeutic target in the treatment of cancer [J]. J Immunother Cancer,2013:1 – 10.

[32] MEYER C, CAGNON L, COSTA – NUNES C M, et al. Frequencies of circulating MDSC correlate with clinical outcome of melanoma patients treated with ipilimumab [J]. Cancer Immunol Immunother,2014,63(3):247 – 257.

[33] SHARMA P, HU – LIESKOVAN S, WARGO J A, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy [J]. Cell,2017,168(4):707 – 723.

[34] FORD K, HANLEY C J, MELLONE M, et al. NOX4 inhibition potentiates immunotherapy by overcoming cancer – associated fibroblast – mediated CD8 T – cell exclusion from tumors [J]. Cancer Res,2020,80(9):1846 – 1860.

[35] SAHAI E, ASTSATUROV I, CUKIERMAN E, et al. A framework for advancing our understanding of cancer – associated fibroblasts [J]. Nat Rev Cancer,2020,20(3):174 – 186.

[36] CONFORTI F, PALA L, BAGNARDI V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients’ sex: a systematic review and meta – analysis [J]. Lancet Oncol,2018,19(6):737 – 746.

收稿日期:2023 – 04 – 15

作者简介:陈明骏(1990 –),男,江苏镇江人,医学硕士,主治医师,研究方向:中医药治疗老年病。

通信作者:全战旗(1966 –),男,河北定州人,医学硕士,主任医师,教授,研究方向:中西医结合治疗老年病和中药新型给药系统研究。E – mail:tong. zhanqi@163. com

编辑:孙铮