

## · 理论探讨与文献研究 ·

从转移前微环境探讨“邪之所凑，其气必虚”理论对  
癌症转移防治的意义罗斌<sup>1,2</sup>, 阙祖俊<sup>1</sup>, 田建辉<sup>1,2</sup>(1. 上海中医药大学附属市中医医院肿瘤临床医学中心, 上海 200071;  
2. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032)

**摘要:** 癌症转移是机体局部靶器官病理改变后的结局, 局部“正虚”与“癌邪来袭”之间的因果关系以及动态变化规律是术后癌症转移防治的关键。现代医学研究发现, 靶器官转移前微环境的形成为癌转移提供了有利的“土壤”, 而生物免疫治疗进入临床应用为调控肿瘤微环境防治癌症术后复发或转移提供了实践证据。中医经典《黄帝内经》提出的“邪之所凑, 其气必虚”理论, 认为“气虚”是病邪聚集于局部诱发疾病的重要原因。通过融汇中医学的动态辨证、整体防治的理论优势及西医对癌症转移认识的细胞学机制, 提出转移前微环境是机体局部“正虚”的生物学基础; 而基于转移靶器官的生物学特征, 解析“邪之所凑, 其气必虚”理论现代内涵, 重新认识癌转移过程中整体与局部的动态关系, 将为临床中西医结合抗肿瘤治疗提供思路。

**关键词:** 癌症转移; 转移前微环境; 邪之所凑, 其气必虚; 动态辨证; 整体防治; 抗肿瘤治疗

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2023)12-3174-06

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2023.12.034

Discussion on the Significance of the Theory of “Pathogenic Qi Attacking,  
Undoubtedly Healthy Qi Being Deficiency” for the Prevention and  
Treatment of Cancer Metastasis from the Pre-metastatic NicheLUO Bin<sup>1,2</sup>, QUE Zu-Jun<sup>1</sup>, TIAN Jian-Hui<sup>1,2</sup>

(1. Clinical Research Center for Cancer, Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China; 2. Dept. of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Cancer metastasis is the outcome of pathological changes in local target organs, and the causal relationship between local “healthy-qi deficiency” and “cancer-pathogens attacking” as well as their dynamic change regularity are the key to the differentiation and treatment of postoperative cancer metastasis. Modern medicine research showed that the formation of the pre-metastatic niche (PMN) before target organ metastasis provides a favorable “soil” for cancer metastasis, and the clinical application of bio-immunotherapy has provided practical evidence for the regulation of PMN to prevent and treat cancer recurrence or metastasis after surgery. According to the theory of “pathogenic qi attacking, undoubtedly healthy qi being deficiency” recorded in the Chinese medical classics *Huang Di Nei Jing (The Yellow Emperor's Inner Classic)*, “healthy qi deficiency” is an important factor for the pathogenic qi gathering in the local area to induce diseases. By integrating the theoretical advantages of dynamic syndrome differentiation and holistic prevention and treatment in traditional Chinese

收稿日期: 2023-02-22

作者简介: 罗斌(1990-), 男, 医学硕士, 主治医师; E-mail: luo2014bin@163.com

通信作者: 田建辉, 男, 主任医师, 博士研究生导师; E-mail: tjhhawk@shutcm.edu.cn

基金项目: 国家自然科学基金青年项目(编号: 82104943); 国家自然科学基金面上项目(编号: 82174245, 82174017); 上海市科技英才扬帆计划项目(编号: 20YF1449900)

medicine (TCM) and the cytological mechanism of cancer metastasis in western medicine, it is proposed that the PMN is the biological basis of "healthy *qi* deficiency". Based on the biological characteristics of the metastatic target organs, the modern connotation of "pathogenic *qi* attacking, undoubtedly healthy *qi* being deficiency" has been explained, and the dynamic relationship between the whole body and the focus in the process of cancer metastasis was re-cognized, which will provide ideas for the clinical anti-tumor treatment with integrated Chinese and western medicine.

**Keywords:** cancer metastasis; pre-metastasis niche; pathogenic *qi* attacking, undoubtedly healthy *qi* being deficiency; dynamic syndrome differentiation; holistic prevention and treatment; anti-tumor treatment

癌症防治是全球范围内亟待攻克的难题。我国恶性肿瘤的死亡人数仍处于上升趋势,据统计,仅2015年我国恶性肿瘤发病即达392.9万例,因肿瘤死亡的患者约233.8万例<sup>[1-2]</sup>。随着靶向治疗、免疫治疗技术在临床应用中的不断进展,癌症患者的生存时间有所延长,但是针对导致约90%癌症患者死亡的癌症转移难题<sup>[3]</sup>,临床中仍缺乏有效的防治<sup>[4]</sup>。随着基础研究的深入,癌症转移的生物学基础正在不断被揭示,但中医学与西医学在理念认识上仍均存在相对的局限性,如中医学缺乏对癌症转移发生的深层次的微观认知,而现代医学只聚焦于细胞分子机制,缺乏对转移事件的整体性认识。

中医药学在防治疾病过程中具有动态辨证、整体防治的理论优势,面对目前术后癌症转移防治的瓶颈问题,学者们提出了具有原创性思维的防治观点,如态靶辨证、癌毒理论、“正虚伏毒”核心病机等<sup>[5-7]</sup>,体现了中医学理论的特色;而现代医学则提出了免疫编辑理论、种子与土壤、转移前微环境等观点,对转移的细胞学机制进行了深入的揭示<sup>[8-9]</sup>。

本文从现代医学对转移靶器官微环境的研究角度出发,通过解析《黄帝内经》的“邪之所凑,其气必虚”理论内涵,提出转移靶器官的病理改变(转移前微环境)是机体局部“正虚”的现代生物学基础,以期为临床中西医结合抗肿瘤治疗提供思路。

## 1 针对癌症转移患者的全身与局部认识的变迁

20世纪的初中期,因经济水平低下、卫生条

件落后、重视程度不够等客观因素,我国80%以上的恶性肿瘤患者在确诊时已发生远端转移,且求助于中医药治疗的患者通常是在经西医治疗后仍出现病情进展的患者<sup>[10]</sup>,因此当时中医治疗面对的是以晚期且临床症状明显的带瘤患者为主,故在总结癌症疾病特征时,认为癌症是一种“全身属虚,局部属实”的疾病,并提出“带瘤生存”的治疗理念<sup>[11]</sup>。随着早发现、早诊断、早治疗在全球的推广,早期手术成为当代肿瘤患者治疗的首要方法,早期术后患者群体因而与日俱增<sup>[12]</sup>;该群体患者已不存在临床可见的病灶(局部之实),甚至缺乏明显的临床症状,现代医学在治疗时常面临“癌细胞进化式”的耐药逃逸,中医药学在治疗时也存在“无证可辨”的困局。因此对“全身属虚,局部属实”观点的再审视是科技时代变迁中癌症治疗的需要;从中西医并重的角度,融合中医、西医的研究进展,对癌症患者的整体与局部特征及其价值的再认识是指导术后转移防治的关键,以期突破癌症转移患者的防治瓶颈,提高临床疗效。

## 2 机体靶器官转移前微环境与癌症转移的研究进展

### 2.1 基于外周血循环肿瘤细胞以防治癌症转移存在一定的局限性

目前认为,癌症转移是多步骤的过程,主要包括癌细胞发生免疫逃逸并脱离原发灶、发生间质-上皮转化进入外周血液-淋巴循环、进入靶器官休眠或增殖等步骤,最终形成靶器官局部微转移<sup>[13]</sup>。19世纪80年代提出的“种子与土壤”理论认为,进入外周循环的肿瘤细胞(circulating tumor cells, CTCs)是转移的“种子”,

而靶器官适宜的环境是转移的“土壤”<sup>[14]</sup>；已有研究证实，CTCs计数与肺癌、乳腺癌等癌种的预后相关<sup>[15-16]</sup>，但是由于CTCs的稀少、表面标志物的不确定以及在外周循环中的免疫逃逸，导致以CTCs为靶标的干预手段效果不佳<sup>[17-18]</sup>。由于CTCs及其在外周血循环系统中的不确定性，制约了CTCs作为临床治疗靶点的开发，因此揭示转移发生靶器官适宜环境(“土壤”)的形成机制成为突破转移防治的关键。

**2.2 转移前微环境成为阻断癌转移的关键途径** 在2005年，Kaplan R N等<sup>[19]</sup>发现骨髓来源细胞(bone marrow-derived cells, BMCs)介导的靶器官局部免疫紊乱微环境有利于癌细胞定植，可诱导转移发生，并将这种靶器官环境定义为转移前微环境(pre-metastatic niche, PMN)。PMN是靶器官发生转移的“土壤”，阻断PMN形成是防治转移的有效方法<sup>[20]</sup>。近年来的研究发现，肺脏组织中的S100A8、S100A9、MMP9、Bv8等蛋白的过表达是肺PMN形成的标志<sup>[21]</sup>。免疫抑制是PMN的重要特征<sup>[22]</sup>。研究<sup>[23]</sup>显示，肿瘤外泌体从外周循环中募集髓源性抑制细胞、调节性T细胞、肿瘤相关巨噬细胞至靶器官，并介导靶器官的免疫抑制形成及适宜于休眠肿瘤细胞的定植生存，即外泌体是招募相关免疫抑制因素的关键信号物质<sup>[24]</sup>。现代医学正在揭开转移靶器官局部免疫状态的变化在人类癌转移发生过程中的神秘面纱。相信随着研究的不断深入，基于阻断PMN形成的药物开发将成为重要的转移防治途径。

**2.3 免疫治疗为干预肿瘤微环境防治转移提供实践证据** 目前，现代医学治疗恶性肿瘤的理念正在从以肿瘤细胞为中心向调控肿瘤微环境(免疫治疗)转变，免疫治疗可通过干预免疫负性调控改变肿瘤微环境中的免疫应答，促进免疫细胞对肿瘤的杀伤作用<sup>[25-26]</sup>，以PD-1/L1、CTLA-4为主的免疫检查点抑制剂逐步纳入中晚期癌症患者的临床诊疗方案<sup>[27-28]</sup>，也证实了以调节肿瘤微环境为主的免疫治疗手段具有明显的临床获益<sup>[29]</sup>。从“杀伤”肿瘤细胞向“调控”微环境(免疫治疗)转变，提示现代医学也开始重视肿瘤治疗的“土壤”环境，并探索改变“土壤”以突破临床疗效瓶颈。现代医学通过改善肿瘤微环境的治疗方法正在加速恶性肿瘤临床治疗模式的演变，而进一步明确

转移靶器官的局部特征也显得越来越关键。

### 3 基于“邪之所凑，其气必虚”对癌症患者局部与整体的再认识

中医学历来重视整体与局部的辨证认识，并且在认识过程中秉承“阴中有阳，阳中有阴”的动态变化规律。《素问·评热病论》曰：“邪之所凑，其气必虚”；明代的李中梓在《医宗必读》中指出：“积之成者，正气不足，而后邪气踞之”；清代的叶天士在《临证指南医案》中则认为：“最虚之处，便是容邪之处”。上述经典古籍的论述体现了中医理论对机体“局部”与“整体”正邪博弈的认识。恶性肿瘤术后患者因不同脏腑的正气在变化中具有相对的“强弱”，一旦某个脏器的正气亏虚，则在体内流窜的癌邪就伺机驻留，当该脏腑正虚加剧时则增殖成癌块(即转移)，这与前述的转移前微环境病理改变过程具有一致性。

随着现代肿瘤生物学的迅速发展，从中西医结合角度认识肿瘤转移已逐渐成为共识，如唐振豪等<sup>[30-31]</sup>从免疫编辑角度提出恶性肿瘤“全身不一定虚，局部虚实相杂”的观点；“局部免疫紊乱为特征”的靶器官病理生理变化过程与中医学对脏腑“阴阳气血”不足的认知具有相似性。恶性肿瘤的转移具有亲器官性，其特征是靶器官产生适合癌细胞生存与增殖的微环境(如转移前微环境)，进而实现转移<sup>[32]</sup>。《黄帝内经》中提出的“邪之所凑，其气必虚”理论，适用于恶性肿瘤转移患者整体与局部变化的认识。远端靶器官状态是决定术后转移的关键，充分认识局部脏腑“正虚”在肿瘤术后患者转移过程中的作用，将有助于提高中医药防治转移的疗效。

### 4 正确认识整体与局部的动态规律，分阶段辨证施治以提升癌症转移防治效果

局部与整体的动态关系是转移防治过程中的重要矛盾，充分认识癌症不同阶段的动态变化是中医“治未病”理念的重要体现。何任教授在治疗肿瘤时主张分阶段而治(理气解郁阶段、扶正减毒阶段、扶正祛邪阶段、心理支持阶段)，不同阶段的治疗体现了对脏腑的重视程度不同<sup>[33]</sup>。国医大师刘嘉湘教授认为，恶性肿瘤治疗要不断扶正、适时祛邪，根据患者的症状对癌细胞动态清除；

田建辉主任医师亦强调要参考患者的生活质量及癌症转移的亲器官性,适当应用“转移靶器官”的引经药,增强机体局部正气<sup>[34-36]</sup>。中医药防治术后转移要坚持辨病与辨证相结合、局部与整体相结合,既要结合现代医学的临床分期标准辨病,又要根据中医学的局部与整体关系辨证,既要重视整体观念,又要强调“辨证论治”,将局部与整体的辨证关系动态体现于治疗中。

癌症转移防治应充分认识整体与局部的动态辨证。中医药在治疗疾病时,是从症状、体征、舌脉、形神等诸方面整体观察恶性肿瘤患者,以采取最适合的证治方药。对“全身属虚,局部属实”的带瘤患者,要重视整体扶正、局部祛邪;而对于术后“癌邪流窜全身,正气局部不足”的转移高风险患者,则应重视局部扶正、全身祛邪,要治病于未然,时刻认识到局部靶器官“正虚”是导致“癌邪”伺机为病(转移)的关键,这也体现了针对肿瘤发生与复发转移的不同发病机制采用的分阶段治疗的思路。

现代医学认为,根治术后的癌症患者已经“治愈”,而在外周循环或淋巴结中残留的癌细胞仍是复发或转移的高风险因素。从中医学的整体观角度来看,根治术后的癌症患者的整体正气盛则癌细胞处于休眠静止状态,局部正气虚时则癌细胞在局部伺机增殖,形成远端转移;若全身正虚,癌细胞在短时间内发生全身转移。《金匱要略浅注》曰:“脏病惟虚者受之,而实则不受”。因此,对整体与局部的正邪博弈关系进行动态辨证是十分必要的。针对术后转移的整体与局部变化规律,田建辉教授提出癌症转移的“正虚伏毒”核心病机理论,认为癌邪具有“正盛则伏而不出,正虚则伺机为病”的特征<sup>[36]</sup>,并认为以免疫抑制为特征的转移前微环境是机体局部正虚的现代生物学本质代表<sup>[7,37]</sup>。在中医学宏观理论指导与现代医学微观研究的相互印证中,重新认识中医肿瘤学的整体与局部关系,将有利于深化对中医肿瘤病因病机的认识,促进中医肿瘤学的创新发展。

基于《黄帝内经》“邪之所凑,其气必虚”的观点,可认为临床中转移前微环境是癌转移靶器官的局部“正虚”之所在,潜伏于外周循环、淋巴结中的癌细胞即为“邪”之代表,“气虚”与“邪凑”互为因果,而正邪进退取决于整体与局部

的阴阳动态变化。针对癌症术后早中期患者常有的“无病灶”“无证可辨”的临床特征,根据术后局部脏腑转移的虚实程度,遵循“虚则补之”“损者益之”的原则,在治疗过程中适时应用具有补益靶器官作用的药物,抑制转移前微环境形成,进而促进脏腑正气恢复,防止癌邪留驻,可预防癌症的复发或转移。从中医脏腑局部“正虚”的角度来辨证论治癌症术后患者的转移,体现了以局部“扶正”促进“整体”康复的辨治思路,提高了中药应用时的准确性,从而增加了肿瘤防治的精准性<sup>[38]</sup>。

## 5 基于“邪之所凑,其气必虚”理论探索整体与局部并重防治癌转移的临床用药

中医药在预防术后转移复发方面具有独特的优势。随着现代医学在预防领域的不断进展,导致癌症疾病谱亦在悄然发生变化。中医药治疗早期癌症时亦当随着“疾病谱”的转变,积极传承中医精华,重视中医理论“局部与整体”动态变化规律在临床中的实践。在治疗早期肿瘤患者时,不仅需要重视整体,同时应根据不同癌症的转移规律,采用相应的归经中药补益靶器官,促进靶器官的“正气存内”,进而达到预防癌症转移作用。如在治疗早期肺癌患者时,需对患者病情进行综合辨证,当患者倾向于出现肝转移时可重用重楼(归肝经),并酌加柴胡、白芍、栀子等疏肝理气药物,以顺应肝之疏泄,达到“祛邪”之意;当患者倾向于出现骨转移时,在重用补骨脂、骨碎补的情况下,可根据症状加减自然铜、菟丝子等补肾药物;当患者已发生脑转移时,则重用全蝎、僵蚕、蜈蚣等虫类药以“通窍扶正”,并酌加补肾药物以遵“脑为髓海”的中医理论。

运用中医药理论精准“扶正”,可使中医药的临床实践实现个体化<sup>[39]</sup>。如中医学有“五行克承”之论,补益靶器官肾脏则体现了中医“金水相生”治法。在今后的中医肿瘤学临床实践中,基于“邪之所凑,其气必虚”的观点,融合现代肿瘤学对转移前微环境的认识,采用补益靶器官作用的药物扶局部之正,以抑制转移前微环境形成而预防癌症转移发生,使中医药理论随“疾病谱”的变化亦能守疗效之正,进而为其创新发展奠定基础。

中医整体观强调人与自然的统一；同理，机体与肿瘤细胞也存在生态圈<sup>[40]</sup>。当癌症患者的术后治疗打破肿瘤细胞生存的生态环境，则癌细胞将不断突破自我生存极限，发生突变或者营造适应的生存环境，即为局部正虚的形成。随着医疗水平、健康认知水平的提升，晚期癌症的发生率较前有所下降，而早中期术后癌症患者正在逐渐增多，转移或复发是该群体临床中面对的关键矛盾，如何认识局部与整体在复发转移中的动态变化规律，进而研制诊疗方案是临床需面对的难题。

癌症转移是机体局部靶器官病理改变后的结局，而这种病理变化是因肿瘤细胞的影响而产生的；局部“正虚”与“癌邪来袭”之间的因果关系以及动态变化规律是术后转移辨治的关键。前期研究发现重楼皂苷具有抑制转移前微环境形成的作用，初步揭示金复康口服液防治转移的机制<sup>[41]</sup>，而已有研究证实通过表观遗传修饰可干预转移前微环境防治转移<sup>[42]</sup>。融合中医整体与西医局部认知的动态思维<sup>[43]</sup>，以“邪之所凑，其气必虚”理论指导癌症术后转移过程中整体与局部的再认识，将促进研究者对不同靶器官转移特异性的动态认知。从转移靶器官的生物学特征揭示机体脏腑“正虚”的生物学基础，将有助于临床诊疗的精准性与个体化，但局部扶正是否能抑制转移前微环境形成，仍有待深入的基础研究与临床实践。

#### 参考文献：

- [1] 孙可欣, 郑荣寿, 张思维, 等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(1): 1-11.
- [2] SHARMA R. Mapping of global, regional and national incidence, mortality and mortality-to-incidence ratio of lung cancer in 2020 and 2050[J]. *Int J Clin Oncol*, 2022, 27(4): 665-675.
- [3] YU S, YANG C S, LI J, et al. Cancer prevention research in China[J]. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015, 8(8): 662-674.
- [4] ANDERSON R L, BALASAS T, CALLAGHAN J, et al. A framework for the development of effective anti-metastatic agents[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(3): 185-204.
- [5] 仝小林. 态靶医学——中医未来发展之路[J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(1): 16-18.
- [6] 程海波, 李柳, 周学平, 等. 中医肿瘤癌毒病机辨证体系的创建[J]. 中医杂志, 2020, 61(20): 1767-1770.
- [7] 田建辉, 罗斌, 阙祖俊, 等. 癌症转移亚临床阶段核心病机“正虚伏毒”学说[J]. 上海中医药杂志, 2021, 55(10): 1-3, 13.
- [8] 陈南楠, 田建辉. “扶正治癌”通过免疫编辑防治肺癌的研究进展[J]. 吉林中医药, 2020, 40(1): 128-132.
- [9] 罗斌, 姚嘉良, 田建辉, 等. 髓源性抑制细胞与肺癌转移前微环境的形成[J]. 中国免疫学杂志, 2020, 36(9): 1136-1139, 1144.
- [10] 郑莹. 上海市肿瘤预防控制工作70年回顾[J]. 中国卫生资源, 2019, 22(4): 269-273, 289.
- [11] 林洪生, 张英. 中医药与肿瘤——历史的积淀与五十年的创新发展[J]. 中国新药杂志, 2011, 20(17): 1639-1642.
- [12] 袁蕙芸, 蒋宇飞, 谭玉婷, 等. 全球癌症发病与死亡流行现状和变化趋势[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(6): 642-646.
- [13] LAMBERT A W, PATTABIRAMAN D R, WEINBERG R A. Emerging biological principles of metastasis [J]. *Cell*, 2017, 168(4): 670-691.
- [14] STEEG P S. Targeting metastasis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2016, 16(4): 201-218.
- [15] 田建辉, 罗斌, 毕凌, 等. 非小细胞肺癌循环肿瘤细胞表达规律及其与“伏邪”致病关系的研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(1): 15-19, 33.
- [16] FABISIEWICZ A, SZOSTAKOWSKA-RODZOS M, ZACZEK A J, et al. Circulating tumor cells in early and advanced breast cancer: biology and prognostic value [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(5): 1671.
- [17] 罗斌, 田建辉, 刘嘉湘. 循环肿瘤细胞免疫逃逸的研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(23): 1856-1860.
- [18] MASSAGUE J, OBENAUF A C. Metastatic colonization by circulating tumour cells [J]. *Nature*, 2016, 529(7586): 298-306.
- [19] KAPLAN R N, RIBA R D, ZACHAROUIS S, et al. VEGFR1-positive haematopoietic bone marrow progenitors initiate the pre-metastatic niche [J]. *Nature*, 2005, 438(7069): 820-827.
- [20] PEINADO H, ZHANG H, MATEI I R, et al. Pre-metastatic niches: organ-specific homes for metastases [J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(5): 302-317.
- [21] LIU Y, GU Y, HAN Y, et al. Tumor exosomal RNAs promote lung pre-metastatic niche formation by activating alveolar epithelial TLR3 to recruit neutrophils [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 243-256.
- [22] LIU Y, CAO X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche [J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(5): 668-681.
- [23] ZHU S, ZHAO Y, QUAN Y, et al. Targeting myeloid-derived suppressor cells derived from surgical stress: the key to prevent post-surgical metastasis [J]. *Front Surg*, 2021, 8(7): 783218.
- [24] BAI S, WANG Z, WANG M, et al. Tumor-derived exosomes modulate primary site tumor metastasis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2022, 10: 752818.
- [25] SHIMIZU K, IYODA T, OKADA M, et al. Immune suppression and reversal of the suppressive tumor microenvironment [J]. *Int Immunol*, 2018, 30(10): 445-454.
- [26] HEGDE P S, CHEN D S. Top 10 challenges in cancer immunotherapy [J]. *Immunity*, 2020, 52(1): 17-35.

- [27] CALIFANO R, GOMES F, ACKERMANN C J, et al. Immune checkpoint blockade for non-small cell lung cancer: what is the role in the special populations? [J]. *Eur J Cancer*, 2020, 125: 1-11.
- [28] ADASHEK J J, SUBBIAHIM, MATOSI, et al. Hyperprogression and immunotherapy: fact, fiction, or alternative fact? [J]. *Trends in Cancer*, 2020, 6(3): 181-191.
- [29] 田建辉. 中西医结合提高肿瘤综合治疗疗效的思考[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(9): 1032-1033.
- [30] 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.
- [31] 王爱云, 韦忠红, 钱程, 等. “已病防变”——调控肿瘤转移前微环境防止肿瘤转移[J]. *中草药*, 2018, 49(24): 5968-5972.
- [32] RAK J. Cancer: organ-seeking vesicles [J]. *Nature*, 2015, 527(7578): 312-314.
- [33] 姚晓岚. 何任分阶段治疗肺癌的经验[J]. *江苏中医药*, 2015, 47(10): 11-12.
- [34] 田建辉, 席志超, 罗斌, 等. “扶正治癌”理论的科学内涵[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(5): 943-948.
- [35] 罗斌, 阙祖俊, 姚嘉良, 等. 人非小细胞肺癌循环肿瘤细胞系的建立及意义——肺癌转移病因“伏毒”的本质研究[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(5): 983-987.
- [36] 田建辉. “正虚伏毒”为肺癌发病的核心病机[J]. *上海中医药杂志*, 2016, 50(12): 10-14.
- [37] 田建辉, 罗斌, 刘嘉湘. 肺癌“正虚伏毒”病机的生物学基础(一)——基于免疫紊乱之肺癌“正虚”探要[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(1): 1-4.
- [38] 宋珏娴, 傅晓燕, 仝小林. 现代医学背景下中医诊疗体系的重构[J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 6-9.
- [39] 蒋梅, 张恩欣, 杨丽廷, 等. 周岱翰治疗脾虚痰湿型非小细胞肺癌的用药组方规律探讨[J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(2): 348-353.
- [40] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 等. 基于中医整体观认识肿瘤形成的生态学规律[J]. *上海中医药杂志*, 2021, 55(7): 5-8.
- [41] 罗斌, 姚望, 阙祖俊, 等. 重楼皂苷VII下调S100A8抑制肺癌转移前微环境形成[J]. *中国免疫学杂志*, 2021, 37(4): 454-458, 642.
- [42] LU Z, ZOU J, LI S, et al. Epigenetic therapy inhibits metastases by disrupting premetastatic niches [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 284-290.
- [43] 周荣易, 马丙祥, 韩新民, 等. 论中西医的整体观念[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 2854-2858.

【责任编辑:贺小英】