

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.16.007

从气火并治探讨恶性肿瘤免疫相关不良反应的防治

吴静远^{1,2}, 朱潇雨², 王新苗², 李杰²✉

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

[摘要] 免疫检查点抑制剂 (ICIs) 在恶性肿瘤的治疗中可激活抗肿瘤相关免疫, 但同时还可引起非特异性的免疫激活, 导致免疫相关不良反应 (irAEs) 的发生。认为 ICIs 生理情况下可归属于中医学补益剂, 发挥温阳益气之效, 但免疫应答过激时, ICIs 则演变成病理之壮火, 对机体具有破坏性。结合免疫治疗不同时期和症状发作程度, 将 irAEs 分为症状发作期 (壮火食气耗精) 和治疗间歇期 (伏火散气势危) 两阶段, 其中阳动为实火致皮肤、口腔黏膜毒性, 气郁化火致胃肠毒性, 气闭生火致心脏毒性, 气阴两虚致火表现为 ICIs 相关糖尿病。提出“气火并治”为治疗 irAEs 的总原则, 发作期泻火降气祛药毒以除实火, 升阳散火透药毒使火郁发之, 通阳行气截药毒使火闭可畅, 培气清火制药毒以散虚火, 从而达到清壮火、解药毒、缓急症之效; 间歇期力图微微生火以温阳气、阻伏火、防复燃, 最终通过恢复人体生理之“气”与“阳”的平衡以防治 irAEs, 提高恶性肿瘤患者生活质量。

[关键词] 恶性肿瘤; 免疫相关不良反应; 气火并治; 壮火; 免疫检查点抑制剂

近年来, 免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 的推广应用使越来越多的恶性肿瘤患者获益, 但 ICIs 在激活抗肿瘤相关免疫的同时, 还可引起非特异性的免疫激活, 导致免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs) 的发生^[1]。已报道的与 ICIs 单药治疗相关的 irAEs 发生率在不同药物和试验之间差异很大 (15%~90%)^[2], 而相较于临床试验, 患者实际 irAEs 发生率更高^[3]。涉及人体多个系统的 irAEs 会增加患者身心痛苦, 导致 ICIs 治疗中断甚至患者死亡。目前治疗 irAEs 的主要药物为糖皮质激素和免疫抑制剂, 但这些药物对治疗缺乏特异性, 并且可能对治疗产生负性影响, 用药时间较长且停药后易复发^[4]。

中医学认为, 药物治疗带来的不良反应可以视为药毒^[5]。本团队提出恶性肿瘤中医分阶段序贯辨治的“扶正五法”, 其中扶正解毒法即是防治恶性肿瘤治疗药物不良反应的基本治法^[6]。在此基础上我们锚定 ICIs 药毒属性, 认为 ICIs 导致的药毒当属

壮火, 将“扶正”具体为温阳气, “解毒”延伸为清壮火, 提出从气火并治治疗 irAEs, 因势利导, 以解毒为要, 旨在斡旋恢复人体生理气机平衡, 缓解患者 irAEs, 以期提高恶性肿瘤患者生活质量。

1 从壮火认识恶性肿瘤 irAEs

1.1 壮火的内涵及特征

壮火理论最早可追溯至《素问·阴阳应象大论篇》中“壮火之气衰, 少火之气壮”的论述, 并指出“壮火食气, 气食少火, 壮火散气, 少火生气”的作用特点。李杲在《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》对壮火理论进一步发挥为“火与元气不两立, 一胜则一负”。马蒨参照《素问·阴阳应象大论篇》之“味厚者为阴, 薄为阴之阳; 气厚者为阳, 薄为阳之阴”论述, 以药食气味的厚薄区分少火与壮火, 认为壮火是辛热纯阳之品, 久服或多服则耗气; 少火为辛甘温和之品, 食之则生气^[7]。张介宾则把少火与壮火阐述得更明确, 在《质疑录》中言: “少火生人之元气, 是火即为气。此气为正气。壮火食人之元气, 是气即为火。此气是邪气”, 即人体之火有生理、病理之分, 阳气平和的少火为生理之火, 属正气, 亢烈有余的病理之火为

基金项目: 国家重点研发计划 (2023YFC3503300); 国家中医药传承创新团队项目 (ZYCYXTD-C-202205); 首都卫生发展科研专项 (首发 2022-1-4151); 中国中医科学院科技创新工程 (CI2021A01802)

✉ 通讯作者: drjieli2007@126.com

壮火，属邪气^[8]。

《素问·经脉别论篇》言：“生病起于过用。”我们认为，ICIs在过度激活免疫系统的情况下会导致阳亢的发生。气本属阳，在位则温煦机体，失其值守则蕴变化火，如《景岳全书·论火证》言：“火得其正，即为阳气……火失其正，是以邪热”。《证治汇补》云：“动始阳生，动极阳亢，亢则火爆，偏胜而病者，皆亢阳之火，名曰壮火。”壮火与阳气都具有属阳的性质，依赖元阳化生，但壮火亢盛不受制约，对人体具有危害。气有余皆属火，外感邪气化火、内伤气郁化火等，都可归为壮火范畴。壮火具有食气、耗气、散气的特征，扰乱全身气机，从内到外对机体具有破坏性。

1.2 ICI 药毒归属“壮火”范畴

ICIs通过促进T细胞活化增殖，增强免疫应答、减轻免疫抑制，达到抗肿瘤目的，但ICIs在激活抗肿瘤T细胞活性的同时，所诱发的免疫功能亢进易导致免疫应答过激、免疫耐受失衡，出现不良反应^[1]。因此ICIs在发挥治疗作用时，对机体亦为毒邪，可引起多系统irAEs，如皮肤毒性、胃肠毒性、内分泌毒性、心脏毒性等^[9]。但与化疗药物通过累积剂量直接杀死肿瘤细胞不同，ICIs通过逆转肿瘤的免疫逃逸，恢复免疫系统对肿瘤的识别、清除作用起效，这与中医扶正祛邪疗法具有相似之处。有学者认为，ICIs中的程序性死亡受体1(PD-1)/程序性死亡配体1(PD-L1)抑制剂性温热、味甘辛、主升浮，归肺、脾、肾经^[10]，通过增强正气以祛邪外出，属补益剂^[11]，可发挥益火之源以消阴翳之效。但若ICIs使用太过，ICIs在体内停滞蓄积反成药毒，则演变成病理之火。病理火气有余，持续烁精散气戕害生理之阳，壮火亢盛使人体内阴阳失去制约，在不同部位出现不同表现。

2 irAEs的分期病机认识

2.1 症状发作期：壮火食气耗精

与标准化学治疗或其他生物制剂不同，ICIs导致的irAEs大多数是由体内免疫细胞过度活跃，促进炎症的细胞因子增多为表现，故irAEs常见于免疫反应活跃的皮肤、黏膜，可累及全身多处器官，下面以皮肤、口腔黏膜、胃肠道、心脏、ICIs相关糖尿病为例进行论述。

2.1.1 皮肤、口腔黏膜毒性：阳动为实火 《医宗粹言·元气论》云：“太极动而生阳……阳动则为火。”ICIs导致的药毒顺从壮火本身的属性动而

化热生实火，侵袭皮肤、黏膜，在外发为皮疹、水肿、斑丘疹等皮肤irAEs；在内表现为口腔溃疡，如《素问·至真要大论篇》言：“火气内发，上为口糜”。皮肤irAEs是ICIs最常见的不良事件之一，PD-1/PD-L1抑制剂所致的任意级别皮肤毒性发生率为17%~40%，通常发生在治疗早期^[12]。异常活化T细胞的增殖导致过度免疫，并抑制调节性T细胞的功能，从而增加促炎细胞因子和抗体的释放，加速药物引起的药疹^[13]。ICIs导致的口腔溃疡患者表现为口腔出现苔藓样反应、红斑、溃疡、咽喉疼痛、口腔疼痛等不适症状^[3]。ICIs导致的免疫药毒伤于肌表，在阳动为火之后，衍化成偏亢无制的壮火，药毒火性窜动，机体内实火偏盛促使阳气持续与邪气抗争，邪气不退，阳气不撤，皮肤和口腔黏膜irAEs就会持续存在。

2.1.2 胃肠毒性：气郁化火 ICI 相关胃肠毒性发病率在irAEs中居于第二位，临床常见表现为腹泻、腹痛、便血、恶心、呕吐等^[14]。刘完素在《黄帝素问宣明论方》指出“夫痢者，五脏之积浊而不散，不能宣发……郁而成痢。”ICIs导致的免疫药毒之壮火邪热蕴积、搏结气血，酿湿生痰，导致气机阻滞，运行不畅，气郁化火，进而损伤肠络，迫津血离经妄行，出现脓血便；同时患者久痢不止，郁闷不舒，肝郁气滞，情志不畅，肝阴暗耗，加重气郁化火，使ICIs相关腹泻迁延难愈。内镜检查发现，irAEs相关胃肠毒性的患者表现为溃疡居多（57%~79%），伴随糜烂、红斑、血管纹理消失、出血^[15]，以火热之邪表现为主；同时壮火食气耗精，患者中阳不振、脾气亏虚、运化失健表现为畏寒、恶心、呕吐，实验室检查出现贫血、低白蛋白血症表现^[16]。

2.1.3 心脏毒性：气闭生火 ICI 相关心脏毒性致死率高，早期识别相关症状并及时干预治疗至关重要。早期心脏毒性常表现为心悸、胸痛、气短、肌肉疼痛无力等^[17]。此时药毒滞于心络，气机闭阻不通，以致心体受损、心脉痹阻，无力推动津液痰血运行，堆积于心脉而成浊邪，患者表现为心悸、胸痛。浊邪滞久化火，火欲壮则气耗愈过，火邪灼伤心脉，使心气亏损更甚，表现为气短、心搏无力，瘀滞更甚，则出现肌肉疼痛无力。研究^[18]发现，ICIs在过度激活自身反应性T细胞的活性和数量后，与心肌肌球蛋白结合诱发ICIs相关心肌炎，同时白细胞介素2、 γ 干扰素等炎症因子的大量释放进一步促进ICIs相关心肌炎的发展，导致高

死亡率。因此，免疫耐受平衡的打破会使得T细胞增加并与病理产物（如心肌肌球蛋白）结合产生大量炎症因子，加重心肌损伤、心脏泵血功能障碍，最终导致ICIs相关心脏毒性的发生发展。

2.1.4 ICI相关糖尿病：气阴两虚致火 ICI相关糖尿病多以口干、乏力、尿频、呕吐、腹痛、皮肤干燥、心率加快等为首发表现^[19]。PD-1和PD-L1通过抑制自身反应性T淋巴细胞的活化，对糖尿病的发病起到保护作用，但使用PD-1/PD-L1抑制剂会抑制PD-1/PD-L1通路导致自身免疫，这可能是ICI相关糖尿病发生的重要机制^[20]。肾寓元阴元阳，推动一身脏腑之气化，同时肾藏精，为先天之本。肾精不足，气虚推动无力，日久气阴两虚的患者表现为口干、乏力、皮肤干燥、心率加快等。一项来源于ICI相关糖尿病患者胰腺组织的研究提示，ICI相关糖尿病可能导致胰腺β细胞凋亡^[21]。胰岛β细胞与生俱来，可以认为属先天之精，ICI相关糖尿病患者胰岛β细胞受损，胰岛素分泌绝对不足，使肾中先天之精消耗迅速，最终气阴两虚、阴津枯涸，临床上多以糖尿病酮症酸中毒为首要表现，病势凶猛，病情乖戾。

2.2 治疗间歇期：伏火散气势危

患者经过对症治疗，irAEs得到控制，等待重启治疗阶段，为间歇期。有研究显示，14%接受PD-1/PD-L1抑制剂治疗的非小细胞肺癌患者因出现irAEs而中断治疗，其中56%的患者经处理后可以重启治疗^[22]，但在重启ICI治疗之后，40%左右的患者会再次出现irAEs^[23]。因此，irAEs中断ICI治疗后再重启，必须小心谨慎。《素问·五常政大论篇》言：“气止则化绝……气终而象变”，等待重启治疗阶段的患者虽然症状得到控制，但此时内存药毒之壮火始终不能被消灭，蕴积蛰伏于内演变成伏火。伏火耗气伤阳，患者出现阳衰，表现如畏寒肢冷、面色苍白、小便清长、大便稀薄等，可兼有神疲、乏力、气短等气虚表现。药毒性窜动难以平复也是ICI治疗重启后患者再次出现irAEs的重要原因。

3 气火并治指导irAEs临床治疗

“气”和“火”是irAEs的关键病理因素，热毒证、气虚证是irAEs最常见的中医证型^[24]。以扶正解毒法为基础扩展防治策略，治疗irAEs当气火并治，发作期清壮火、间歇期温阳气是治疗irAEs的核心治则。

3.1 发作期：清壮火，解药毒，缓急症

3.1.1 实火可除：泻火降气祛药毒 药毒壮火在体表发为皮疹，在口腔黏膜发为溃疡，治疗上当重视给火热之邪以出路，泻火以秉承实则泻之、损其有余的治则，降气以熄灭壮火。《神农本草经疏》曰：“病之热也，当察其源。火苟实也，苦寒、咸寒以折之”，清热泻火法是治疗实热证皮肤不良反应和口腔溃疡的根本治法之一^[25-26]。如有学者^[27]以清热泻火法组方，自拟外洗方（黄芩、苦参、蛇床子、地肤子、生甘草等）干预接受PD-1单抗免疫治疗的患者，发现外洗方对比常规皮肤护理措施能有效降低患者皮肤irAEs的发生率。类似功效的外用止痒平肤液（黄芩、马齿苋、白鲜皮、蒲公英等）可快速缓解皮肤irAEs患者的瘙痒症状，减轻患者皮疹，其机制可能与止痒平肤液通过调节白细胞介素6相关的炎症信号通路起效有关^[28]。在口腔溃疡方面，一项临床研究^[29]以清热利湿、健脾泻火、益气透邪的口腔洁含漱液（马齿苋、蒲公英、川芎、川牛膝、土茯苓、黄精等）联合醋酸曲安奈德乳膏干预口腔溃疡患者，发现对比醋酸曲安奈德乳膏单独治疗，联合组能有效缩短患者疼痛持续时间和溃疡愈合时间，对患者溃疡数量和面积、疼痛程度、烧灼感等症状均有明显改善。在清热泻火的基础上，理气也是irAEs的治疗重点^[30]。ICI导致的药毒窜动肆虐，实火上炎发为口疮，故清热解毒的同时也应下气降逆，可参考升降散中僵蚕配伍蝉蜕、姜黄配伍大黄的用法，升降相因，引清气上朝于口，涤壮火实热而解药毒。

3.1.2 火郁可发：升阳散火透药毒 《素问·六元正纪大论篇》云：“火郁发之”，升阳散火法是火郁发之的代表性治法之一，升阳是顺应阳气喜升腾、恶遏伏之性，透邪外出；散火是结合壮火之势、壮火之位的不同，因势利导，解拂热郁结。针对气郁化火导致的胃肠irAEs，可以采用升阳散郁、透散邪热的方式来疏解闭塞、壅滞不通的郁热药毒，代表方剂为李杲的升阳散火汤。此方运用味薄轻扬开泄的风药升麻、柴胡宣透、疏通、升散被郁遏之清阳，如《脾胃论》所言：“升麻引胃气上腾而复其本位，柴胡引清气行少阳之气上升”，通过鼓舞阳气，助泻火热，透泄、发越使药毒外出；同时使用气味温和、不具攻伐之性的药物炙甘草、人参益气补中，恢复人体清阳，散病理之壮火的同时辅助助生理之少火。有学者^[31]以加味升阳益胃散联合西药干预恶性肿瘤免疫相关性腹泻患者，结果

发现治疗组的中医证候评分、卡氏评分均较对照组明显改善,其他如皮肤等不良反应发生率明显降低,彰显出升阳散火法干预 irAEs 的一定优势。同时针对 ICI 药毒带来的胃肠毒性症状,腹痛可佐以白芍、当归养血和营、缓急止痛;腹泻可配伍黄柏、黄连、黄芩发挥清热燥湿、厚肠止泻之功效;便血可加槐花、侧柏叶、荆芥穗以凉血止血、清肠疏风。

3.1.3 火闭可畅:通阳行气截药毒 《外感温热篇》中提出“热病救阴犹易,通阳最难”,《重订灵兰要览·积聚》云:“治积之法,理气为先”,提示火热性质的毒邪在火闭生瘀时应以通阳行气为法。通阳是宣通气机、畅达阳气;行气则络脉畅达、瘀血自消,积聚不生。《素问·至真要大论篇》云:“辛甘发散为阳”,提示具有发散作用的辛甘之味的药物性质属阳。辛温之品发散之力最强,温通、温化的作用加强了辛散、辛行之力,如麻黄、桂枝均为辛温之品,发挥温通阳气、消导阴浊、开通心窍功效^[32]。又如《伤寒论》中所载的麻黄升麻汤,以桂枝通阳,佐以升麻引阳气上达,两者配伍发挥通阳行气功效^[33]。基础研究^[34]还发现,以温阳益气方(黄芪、五味子、补骨脂、当归、黄精等)为代表的益气温阳方剂通过减少氧化应激、保护线粒体的结构功能、抑制线粒体依赖的内源性凋亡通路保护心肌细胞,其疗效在化疗所致的心脏毒性中已取得初步验证。此外患者出现心悸症状可加以丹参、五味子、柴胡、龙骨、牡蛎等滋阴、和心血,胸痛可配伍银杏、三七、炙甘草、生地黄、麦冬等益气养阴、和血通络,肌肉疼痛无力可佐以黄芪、葛根、党参、白术等升阳解肌、养心健脾。

3.1.4 虚火可散:培气清火制药毒 培气为培助、顾护气阴,清火是清肃药毒以散虚火。ICI 相关糖尿病患者虽有标热表现,但实为肾精不足导致的气阴两虚,故不可全用苦寒清热之品直折火热,勿犯虚虚实实之戒。此时恐非散气无以治壮火,非壮水无以救原,当清肃药毒以散虚火,益气助阴以固根,代表方如竹叶石膏汤等。方中竹叶、石膏、半夏透散内热,清火散火,人参、麦冬、甘草、粳米补气养阴、健运脾胃,此方使热清而不伤阴,益气与养阴兼备。竹叶石膏汤在肿瘤相关并发症如放射性炎症、皮疹、胃肠道不良反应的治疗中、津液代谢失常的治疗中都有广泛应用^[35],以此方治疗糖尿病亦能明显缓解酮症酸中毒恶心、呕吐等症状,缩短疗程,提高救治成功率,改善患者糖脂代谢功

能,减轻氧化应激损伤,有效控制患者血糖^[36]。有研究^[37]发现,患者在接受 ICI 治疗时配合益气养阴解毒为主的方药(黄芪、白芍、黄芩、柴胡、砂仁、山慈菇、蜈蚣等),可有效降低不良反应发生率、不良反应等级、延长不良反应发生中位时间,为晚期癌症患者争取了治疗时间。此外在临床治疗中,若 ICI 相关糖尿病患者出现口干可予以知母、栀子、甘草等滋阴清热,尿频可配伍熟地黄、山萸肉、山药、枸杞子补肾气、固肾精,呕吐可加用半夏、生姜、吴茱萸降逆止呕。

3.2 间歇期:温阳气,阻伏火,防复燃

irAEs 等待重启阶段,患者的症状得到一定程度缓解,但病久素体已虚,加之壮火蛰伏,消蚀元气,伏火尚存,仍有复发可能,故此阶段患者以恢复机体阳气,阻断伏火,防止 irAEs 复发为治疗原则。《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”,此时可通过少火生气,缓缓恢复人体阳气,使“真气得安,邪气乃亡”(《素问·疟论篇》)。肾气丸是补肾助阳的代表方,在熟地黄、山萸、山药“三补”之余,臣以桂枝、附子温肾助阳,生发少火,鼓舞肾气,诸药相合,非峻补元阳,乃阴中求阳,微微生火。基础研究^[38]也发现,肾气丸原方与肾气丸去除桂枝、附子两味药相比,能显著促进 M2 型巨噬细胞极化相关因子精氨酸酶 I、白细胞介素 10 上调,具备更强的促进巨噬细胞 M2 型极化与增强骨髓间充质干细胞成骨分化能力,为少火生气理论提供了实验依据。肾脾两脏乃先后天之本,肾为真阳之所,可温养、化生元气;脾为中焦伏土之所,土厚则可藏火,不致伏火妄动虚越,所以在少火生气基础上可加用补益脾土之药如茯苓、白术、麦芽、鸡内金、粳米、干姜、大枣等,使火得土固,似土灶覆于伏火之上,中土若固则伏火稍动则覆灭,防止 irAEs 复发。

4 小结

随着 ICI 的广泛运用,中医学对 ICI 导致的药毒的认知也在不断加深,其壮火食气可表现为皮肤毒性、黏膜毒性、胃肠毒性、心脏毒性、糖尿病等。虚气不可独补,壮火不可孤清,根据 ICI 导致药毒的不同发展阶段、症状发作程度,应既注重从源头上治疗药毒之火,又不忘补充人体生理之气,对于壮火需要散火清热祛除药毒,但不能仅局限于清热解毒来清除壮火,还应微微生火培助元气,以

防伏火复燃。因此，针对 ICIs 药毒应充分察其性，拔其根，结合壮火致病的核心病机，气火并治，清火不伤阳，补气不助火，并在临床实际中灵活选择药味和药量，截断壮火之药毒对机体的损害。尽管目前中医药干预 irAEs 已取得一定疗效，但相关临床及基础研究仍较少，未来需要开展更多高质量研究，推广中医药在防治 irAEs 中的临床运用。

参考文献

- [1] ZHENG X, WEI H. Organ-specific immune-related adverse events for PD-1 antibodies in lung cancer treatment [J]. *Front Immunol*, 2022, 11: 779691. doi: 10.3389/fonc.2021.628243.
- [2] 《中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)》编写组. 中国消化道肿瘤免疫治疗不良反应专家共识(2023年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2023, 9(2): 26-60.
- [3] FUJIMOTO D, YOSHIOKA H, KATAOKA Y, et al. Efficacy and safety of nivolumab in previously treated patients with non-small cell lung cancer: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Lung Cancer*, 2018, 119: 14-20. doi: 10.1016/j.lungcan.2018.02.017.
- [4] 杨峰, 范越. 免疫检查点抑制剂不良反应的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(11): 989-994.
- [5] 陈子佳, 曹建雄, 赖桂花, 等. 基于药毒论治抗肿瘤药物相关性手足综合征[J]. *中医药导报*, 2021, 27(10): 168-170, 180.
- [6] 李杰, 许博文, 朱广辉, 等. 基于五期演变探讨扶正五法在肿瘤防治中的实践与创新[J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(3): 321-325.
- [7] 张传龙, 李奕, 庞博, 等. 基于“壮火食气”理论探讨放射性肺炎的病机及防治[J]. *环球中医药*, 2023, 16(4): 751-754.
- [8] 连道仕, 张云飞, 黄静娟, 等. 浅析少火与壮火的关系[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(7): 4353-4356.
- [9] MARTINS F, SOFIYA L, SYKIOTIS GP, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019, 16(9): 563-580.
- [10] 谭炜焱, 金钊, 王倩, 等. PD-1/PD-L1 抑制剂的中药性能探讨[J]. *新中医*, 2020, 52(12): 206-208.
- [11] 刘益诚, 赵舒曼, 齐文升. 基于“伏毒”理论探析免疫检查点抑制剂相关糖尿病发病机制与中医治疗[J]. *中国中医药信息杂志*, 2023, 30(6): 20-24.
- [12] PUZANOV I, DIAB A, ABDALLAH K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group [J]. *J Immunother Cancer*, 2017, 5(1): 95.
- [13] WATANABE T, YAMAGUCHI Y. Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors [J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1071983. doi: 10.3389/fimmu.2023.1071983.
- [14] 张旭晖, 王晰程. 免疫检查点抑制剂相关结肠炎的诊疗进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2022, 49(2): 99-103.
- [15] 韩扬, 袁天六, 张惠箴, 等. 免疫检查点抑制剂相关性结肠炎的临床病理特征及分子机制[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2022, 38(12): 1500-1503.
- [16] MARTHEY L, MATEUS C, MUSSINI C, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease [J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4): 395-401.
- [17] 颜博, 张然, 袁智勇, 等. 免疫治疗导致的心脏毒性相关研究进展[J]. *癌症*, 2023, 42(9): 473-483.
- [18] 邓悦, 周晓阳. 免疫检查点抑制剂相关心脏毒性的临床特点及研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2023, 44(10): 905-910.
- [19] 张耀, 刘艺, 刘思行, 等. 免疫检查点抑制剂治疗恶性肿瘤诱发糖尿病 4 例报告[J]. *中国实用内科杂志*, 2023, 43(8): 702-704.
- [20] 谭舒文. 基于真实世界中免疫检查点抑制剂相关内分泌不良反应的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2023.
- [21] YONEDA S, IMAGAWA A, HOSOKAWA Y, et al. T-lymphocyte infiltration to islets in the pancreas of a patient who developed type 1 diabetes after administration of immune checkpoint inhibitors [J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(7): e116-e118.
- [22] SANTINI FC, RIZVI H, PLODKOWSKI AJ, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC [J]. *Cancer Immunol Res*, 2018, 6(9): 1093-1099.
- [23] POLLACK MH, BETOF A, DEARDEN H, et al. Safety of resuming anti-PD-1 in patients with immune-related adverse events (irAEs) during combined anti-CTLA-4 and anti-PD1 in metastatic melanoma [J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(1): 250-255.
- [24] 鲁星妤, 郑佳彬, 薛崇祥, 等. 50 例免疫相关不良反应肿瘤患者中医辨证分型特点的真实世界研究[J]. *中医杂志*, 2022, 63(21): 2052-2059.
- [25] 李姝凝, 魏胜珑, 金天宇, 等. 基于古代文献的中医治疗口腔溃疡用药规律研究[J]. *中国中医药图书情报杂志*, 2023, 47(5): 76-80.
- [26] 王雷, 王明琦, 张梅. 免疫检查点抑制剂相关皮肤毒性的中西医治疗策略[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2022, 4(2):

- 43-46.
- [27] 许琦. 中药防治皮肤免疫相关不良反应的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2022, 17(5): 177-179.
- [28] 申文, 彭艳梅, 郑舒月, 等. 止痒平肤液外用治疗免疫相关性皮肤不良反应 2 例及文献回顾[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 733-736.
- [29] 李宁宁, 樊世纪. 甘草泻心汤加味联合常规西药治疗寒热错杂型复发性口腔溃疡患者的效果[J]. 中国民族医学, 2023, 35(16): 128-131.
- [30] 马丁, 熊友, 宋立群. 宋立群以气机升降理论辨治复发性口腔溃疡经验[J]. 中医学报, 2024, 52(1): 77-80.
- [31] 司一含. 加味升阳益胃散治疗恶性肿瘤免疫相关腹泻的临床研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2023.
- [32] 满天, 王成祥, 姬永宽, 等. 基于“辛能行散, 温能助阳”探析辛温药的治疫功效[J]. 北京中医药, 2023, 42(1): 63-65.
- [33] 徐凤凯, 张心平, 曹灵勇. 麻黄升麻汤证探讨及临床应用[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(3): 779-781.
- [34] 苏毅馨. 益气温阳方防治化疗心脏毒性的疗效与机制研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [35] 殷浩辉, 施钟政, 陈飞虎, 等. 竹叶石膏汤在治疗肿瘤并发症的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 50(12): 245-248.
- [36] 章联欢, 王冰清, 孙莉, 等. 竹叶石膏汤联合西格列汀治疗老年 2 型糖尿病临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(23): 35-38.
- [37] 陈浪. 免疫检查点抑制剂联合中药治疗 54 例晚期恶性肿瘤不良反应的临床观察[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2020.
- [38] 颜先伟, 招文华, 张堂堂, 等. 从少火生气理论探讨肾气丸促巨噬细胞 M2 型极化影响成骨的作用[J]. 中国骨质疏松杂志, 2023, 29(9): 1346-1353.

Discuss the Preventive and Treatment for Immune-Related Adverse Events of Malignant Tumors Based on Simultaneous Treatment of *Qi* and Fire

WU Jingyuan^{1,2}, ZHU Xiaoyu², WANG Xinmiao², LI Jie²

1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Immune checkpoint inhibitors (ICIs) can activate anti-tumour-related immunity in the treatment of malignant tumours, but at the same time, they can also cause non-specific immune activation, leading to the occurrence of immune-related adverse reactions (irAEs). It is believed that under physiological conditions, ICIs can be classified as tonic agents in traditional Chinese medicine, exerting the effect of warming *yang* and benefiting *qi*, but when the immune response become over-excited, ICIs evolve into pathogen of exuberant fire, which is destructive to the body. Combining the different periods of immunotherapy and the degree of symptoms, irAEs are divided into two phases: symptom onset phase (exuberant fire consuming *qi* and essence) and intermittent phase (latent fire dispersing healthy *qi* in critical condition), in which *yang* movement is excess fire leading to toxicity of the skin and oral mucous membranes, *qi* constraint transforming into fire leading to toxicity of gastrointestinal tract, *qi* block generating fire leading to cardiotoxicity, and *qi* and *yin* deficiencies leading to fire manifesting as ICIs-related diabetes. The general principle of “simultaneous treatment of *qi* and fire” is proposed to guide the treatment of irAEs. During the onset phase, draining fire, directing *qi* downward, and dispelling drug toxicity are used to remove excess fire; raising *yang*, dispersing fire, and dispelling drug toxicity are used to disperse fire constraint; promoting the flow of *yang* and *qi* and dispelling drug toxicity are used to close fire and smoothen the flow; cultivating *qi*, clearing fire, and dispelling drug toxicity are used to disperse the deficiency fire, so as to achieve the goal of clearing exuberant fire, eliminating drug toxicity, and alleviating acute symptoms. During the intermittent phase, the aim is to generate fire slightly to warm *yang qi*, block latent fire, and prevent recurrence, and ultimately restore the balance of *qi* and *yang* in human physiology to prevent and treat irAEs and improve the quality of life of patients.

Keywords malignant tumors; immune-related adverse events; simultaneous treatment of *qi* and fire; exuberant fire; immune checkpoint inhibitors

(收稿日期: 2024-01-14; 修回日期: 2024-02-07)

[编辑: 贾维娜]