

·综述·

本文引用: 塔吉姑丽·吐逊, 张文定, 节阳华. 中医药调控中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1737-1741.

中医药调控中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境的研究进展

塔吉姑丽·吐逊¹, 张文定¹, 节阳华^{2*}

1.新疆医科大学第四临床医学院,新疆 乌鲁木齐 830000;2.新疆医科大学附属中医医院,新疆 乌鲁木齐 830000

〔摘要〕 肿瘤微环境是指适合肿瘤生存的细胞环境,在肿瘤的发生发展转移中起较重要作用,炎性微环境与免疫微环境则是其中重要组成部分。慢性炎症与免疫抑制是肿瘤微环境的两个核心特征。对肿瘤炎性、免疫微环境进行干预及调控,是近几年来肿瘤研究界中较受关注的研究领域之一。现有研究多以津液理论、癌毒理论、护场理论解释中晚期结直肠癌炎性微环境,以营卫理论、阴阳理论解释免疫微环境,以扶正固本、清热解毒、活血化瘀、散结化痰法来调控中晚期结直肠癌微环境。本文对近几年来中医药认识及调控中晚期结直肠癌炎性、免疫微环境的研究现状进行归纳与分析,以期为今后相关研究提供思路与参考。

〔关键词〕 中医药;中晚期结直肠癌;炎性微环境;免疫微环境;扶正固本;解毒化瘀

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.09.029

Research progress on Chinese medicine in regulating inflammatory and immune microenvironment of advanced colorectal cancer

Tajiguli TUXUN¹, ZHANG Wending¹, JIE Yanghua^{2*}

1. The Fourth Clinical Medical College, Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830000, China;

2. The Hospital of Chinese Medicine of Xinjiang Medical University, Wulumuqi, Xinjiang 830000, China

〔Abstract〕 Tumor microenvironment refers to the cellular environment suitable for tumor survival. Inflammatory microenvironment and immune microenvironment are important components, playing an important role in the occurrence, development, and metastasis of tumors. Chronic inflammation and immune suppression are two core features of tumor microenvironment. Intervention and regulation of tumor inflammation and immune microenvironment has been one of the research areas of great concern in the field of cancer research community in recent years. Existing studies have mostly used the theories of body fluid, cancer toxin, and field protection to explain the inflammatory microenvironment of middle- and late-stage colorectal cancer, the theory of Ying-nutrients and Wei-defence, and the theory of yin and yang to explain the immune microenvironment. The microenvironment of middle- and late-stage colorectal cancer was regulated by the methods of reinforcing healthy qi to strengthen the body, clearing heat and removing toxins, circulating blood and transforming stasis, and resolving masses and transforming phlegm. The paper summarized and analyzed the current research status of Chinese medicine in understanding and regulating the inflammatory and immune microenvironment of advanced colorectal cancer in recent years, in order to provide ideas and references for future related research.

〔Keywords〕 Chinese medicine; middle- and late-stage colorectal cancer; inflammatory microenvironment; immune microenvironment; reinforcing healthy qi to strengthen the body; removing toxins and transforming stasis

〔收稿日期〕2023-05-07

〔基金项目〕新疆维吾尔自治区自然科学基金面上基金项目(2022D01C560)。

〔第一作者〕塔吉姑丽·吐逊,女,硕士研究生,研究方向:肿瘤的中西医结合治疗。

〔通信作者〕* 节阳华,男,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail:46067070@qq.com。

肿瘤微环境包括免疫、炎性、酸性、缺氧微环境等。中晚期结直肠癌炎性微环境中炎性细胞因子通过引起 DNA 的损伤、抑癌基因的突变、转录因子及信号通路的激活来促进肠上皮细胞的异常增殖,促进肿瘤的发生。而在免疫微环境主要通过激活免疫抑制性信号通路,增强免疫抑制性代谢使肿瘤细胞发生免疫逃逸进而促进结直肠癌的发生、发展、复发及转移。中晚期结直肠癌相关的肠道微生物群落也与一些免疫反应有关,在肿瘤微环境免疫调控中起重要作用。汤钊猷院士^[1]提出:对付肿瘤不能仅靠消灭,还需要重塑肿瘤所处的微环境,让肿瘤患者能够实现带瘤生存。随着肿瘤炎性微环境、免疫微环境等研究的深入,为中晚期结直肠癌的临床治疗提供了新的契机。现将对中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境的中医药调控研究进展作一综述。

1 炎性微环境与中晚期结直肠癌

慢性炎症与肿瘤的发病机制是近年来研究的重点。1863年,德国病理学家 VIRCHOW 首次提出“肿瘤来源于慢性炎症”的观点^[2]。近几年相关调查研究显示,多种肿瘤发生均与炎症持续刺激相关,肠黏膜慢性炎症是诱发结直肠癌的高危因素^[3]。目前研究认为,肿瘤炎性微环境中充斥大量的炎性细胞因子、趋化因子及前列腺素类物质,这些物质可以引起 DNA 损坏、抑癌基因的失活和原癌基因的过表达,最终引起细胞恶性转化形成肿瘤^[4]。炎性微环境与癌细胞之间相互依存、相互促进,如炎性微环境促进细胞癌变,癌细胞又会加重肿瘤微环境中的炎症反应,使炎症持续存在。促炎细胞因子的诱导起源于上皮细胞中 NF- κ B 和 STAT3 活化的结果,并且在支持结直肠肿瘤发生中起重要作用^[5]。炎性微环境中的细胞炎性因子作为癌基因的起始因子又或作为启动因子来提高癌基因表达。活化的 NF- κ B 支持炎性环境促进肿瘤进展,周围组织侵袭及血管生成被认为是结直肠癌发生转移的关键分子^[6]。结直肠癌免疫微环境中的固有免疫细胞 TAMs 分泌的 IL-6 可通过激活结直肠癌细胞中 IL-6R/STAT3 信号通路,减少药物诱导的肿瘤细胞凋亡^[7]。有文献报道,削弱巨噬细胞依赖的 IL-6 的分泌能够阻断 IL-1 β 的激活,进而减少结肠炎相关的结直肠癌的发生^[8]。IL-17 是促进结肠炎的重要因子,在炎症相关的免疫微环境的 T 细胞募集中发挥关键作用;同时 IL-

17 会诱导 Th17 的凋亡,破坏 Treg/Th17 的平衡,促进炎症相关的结直肠癌的发生发展。肿瘤微环境中的细胞炎性因子不仅可以增加血管通透性,聚集炎性细胞到肿瘤部位放大局部炎症效应,还可以刺激肿瘤细胞周围血管和淋巴管的生长,诱导基因突变加快细胞癌变^[9]。中晚期结直肠癌触发的炎症反应通过破坏其微环境内稳态,形成有利于结直肠癌细胞生长的炎性微环境促进结直肠癌的发生与发展。

2 免疫微环境与中晚期结直肠癌

肿瘤免疫微环境在肿瘤发生发展中起重要作用,既能抑制癌细胞增殖,也能促进免疫逃逸加快癌细胞分化转移。中晚期结直肠癌免疫微环境中含有较丰富的 M1 型巨噬细胞(又称抑癌型巨噬细胞)具有促炎特性,通过 NF- κ B 通路在宿主对肿瘤细胞的免疫防御反应中起关键作用。而 M2 型巨噬细胞具有抗炎特性,可通过分泌免疫抑制性细胞因子 IL-10 和 TGF- β 促进肿瘤免疫逃逸,加快结直肠癌的发生^[10]。NK 细胞具有广泛的抗肿瘤特性,而在中晚期结直肠癌中免疫微环境通过免疫抑制性因子 TGF- β 下调 NK 细胞 NKG2D 受体的表达来发挥作用。免疫抑制诱导与肿瘤相关的中性粒细胞的自噬,会促使结直肠癌细胞产生促转移的 OSM 和 MMP9,促进结肠炎相关的结直肠癌的侵袭转移^[11]。在结直肠癌免疫微环境中癌细胞的表达,可能影响树突状细胞的抗炎因子,促进肿瘤免疫逃逸^[12]。结直肠癌组织中 Treg 细胞水平升高能够抑制炎性细胞及相关因子,从而降低免疫细胞的杀伤作用。研究结果显示,结直肠癌细胞衍生的 Wnt 蛋白在活化的 CD4⁺T 细胞中抑制 II 型干扰素表达,增加 IL-17A 的表达,从而破坏细胞免疫功能,抑制结直肠癌细胞凋亡。B 细胞通过充当抗原提呈细胞,产生高亲和力抗体和分泌抗肿瘤细胞因子来支持抗肿瘤免疫反应^[13]。近年有研究证明,Bregs 在肿瘤相关的免疫反应中发挥着重要的作用^[14]。因此,在免疫微环境中减少免疫抑制细胞的浸润激活 T 细胞功能,增强抗肿瘤 B 细胞的活性,逆转 M2 型巨噬细胞的极化对恢复抗肿瘤免疫具有重要意义。

3 中医对结直肠癌炎性微环境的认识

中医学认为,在机体正气亏虚、阴阳失衡的状态下,外邪容易入侵并积聚体内,肿瘤微环境中正

邪相争的动态演化过程决定肿瘤的发展与转归。《素问·阴阳应象大论》云：“阴阳者，天地之道也……治病必求于本。”“阴阳失调”是恶性肿瘤形成的关键，肿瘤微环境中阴阳平衡不断被打破会促进肿瘤的恶性发展^[5]。从中医学角度解释肿瘤炎性微环境，其本质上属于中医学“痰”的范畴，痰与炎性微环境可以认为是中西医对同一病理产物不同的理解^[6]。肿瘤微环境中积累的炎性物质实际上就是机体津液代谢失常，湿浊内生，湿聚而成的“痰”。热、痰、瘀、湿等病邪搏结，积渐生变，酿生癌毒。癌毒进一步损伤五脏六腑，阻滞气血运行，继而又产生气滞、痰凝、血瘀等，如此反复，邪与毒相互兼夹搏结，最终形成肿瘤^[7]。《灵枢·水胀》中记载“寒气客于肠外与卫气相搏……恶气乃起，息肉乃生”，表明全身阳虚状态下，邪气与卫气相搏，外邪积聚。这一过程与肿瘤炎性微环境中的炎症通过持续刺激引起基因突变，使机体阴阳失衡，促使炎性微环境中的组织异常生长形成肿瘤的“炎-癌转化”过程较相似^[8]。Kim等^[9]发现，中药有效成分黄芩素可抑制NF- κ B信号通路，并通过激活过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ，调节CRC细胞的凋亡、迁移、侵袭和炎症反应。综上，肿瘤炎性微环境是机体正气亏虚，正邪相搏，气血阻滞，痰瘀互结，津液代谢失常阴阳失衡的状态。

4 中医对结直肠癌免疫微环境的认识

肿瘤微环境中的免疫环境对肿瘤发生发展具有重要作用。肿瘤细胞逃避免疫监视与攻击是通过其表面相关免疫检查点受体实现。免疫抑制性巨噬细胞、免疫抑制因子及抑制性T细胞的产生，以及淋巴因子的异常等都是引起免疫逃逸的因素^[20]。肿瘤免疫抑制核心病机包括脾气亏虚，气血生化乏源，正气虚弱导致免疫功能低下，能量代谢失常。正气亏虚为主，以肾精虚衰、精血生化不足、精髓异化、贻害正气为形成中晚期结直肠癌免疫抑制微环境的主要病机。近年来，中医多以营卫理论、正气亏虚、脾虚精亏来解释中晚期结直肠癌免疫微环境，肿瘤微环境是机体营卫与癌邪的斗争的场所，结直肠癌免疫抑制微环境是机体正气虚损状态。中晚期结直肠癌免疫逃逸机制类似于中医学之“邪气”伏入，而免疫系统杀伤肿瘤细胞机制类似于中医学“卫气”抗邪。“营气”如同机体组织中的营养成分，给予免疫系统润养与支持。李全等据《灵枢·水胀》篇关于积聚的论

述，提出营卫是肠道的生理屏障，营卫不和是结直肠癌发病的关键^[21]，机体营卫失护使肿瘤细胞与免疫微环境相适应而逃离机体免疫系统攻击。中医之卫气与西医之免疫同时具有“浅隐”“激发”“趋病”的特性^[22]。卫气具备免疫系统的功能，通过激发卫阳，温阳化气，调养脾胃从而调和营卫，能够有效地改善肿瘤免疫微环境^[23]。中晚期结直肠癌中多表现为肾精虚衰、精血生化不足，中医药调控应注重培补肾中精气，使其能够扶正祛邪。鉴于中晚期结直肠癌免疫抑制微环境中脾虚，以健脾益气法纠正免疫抑制状态，改善免疫细胞的能量供给，恢复机体正常免疫^[24]。中晚期结直肠癌免疫微环境中卫气即免疫状态、邪气即肿瘤负荷，卫气与邪气相互抵抗，免疫系统杀伤肿瘤细胞的效率，不仅与患者自身免疫功能强弱有关，也与肿瘤相关免疫逃逸相关。

5 中医药调控中晚期结直肠癌

结直肠癌属于中医学“肠积”“积聚”“癥瘕”等范畴，多为正气亏虚、本虚标实，虚则正虚，实则热毒内结，痰凝血瘀。中晚期结直肠癌病机特点为正气虚损、邪气停滞。因此，治疗从中医辨证论治出发，本虚以扶正固本，标实以清热解毒、活血化瘀、散结化痰为法，调控中晚期结直肠癌炎性、免疫微环境。

5.1 正虚为本——扶正固本为基本治法

中晚期结直肠癌病机可以归结为正气亏虚癌毒致病。正如《素问·刺法论》所云：“正气存内，邪不可干。”其中，“正”指的是机体抗邪能力，“邪”则是各种致病因素。疾病的发生与转归为正邪斗争的过程，其中正气的盛衰起决定性作用。正气亏虚可认为是肿瘤免疫抑制微环境的共性病机，在慢性炎症中由于缺乏正常的负反馈机制，免疫抑制会持续发生^[25]。中晚期结直肠癌主要以脾气虚为主，健脾补气，扶正固本法通过协助后天之本，益气血生化之源，调整肠道内微环境稳态调控结直肠癌免疫微环境，抑制肿瘤细胞生长防止肿瘤复发和转移。李道睿等^[26]通过实验研究证实，参芪扶正注射液可通过改善Th1/Th2细胞因子网络平衡，减少效应性T细胞的凋亡调控肿瘤微环境免疫逃逸。邱晓等^[27]通过实验研究证实，扶正固本汤通过调控肿瘤免疫微环境增强患者体质降低中晚期肿瘤患者肾毒性、消化道毒性。有关实验研究表明，扶正固本类中药及其组分能有效抑制结直肠癌细胞增殖，诱导细胞凋亡，促进细胞自噬，抑

制血管生成,在放疗和化疗的配合中也起到抗结直肠癌的作用^[28]。综上,扶正固本类中药在免疫微环境中可通过干预免疫因子水平的表达,多靶点调节免疫细胞异常,从而调节炎性环境^[29]。也可以通过逆转肿瘤微环境免疫逃逸,抑制结直肠癌细胞周围血管的生成,防止癌细胞周围炎性因子的聚集等途径调控肿瘤微环境。

5.2 邪实为标——解毒、化瘀、化痰为治疗法则

热毒蕴结是结直肠癌发病机制之一,热毒贯穿其发生发展的整个过程,清热解毒法抗炎清热,应当贯穿中医治疗结直肠癌的始末。根据《仁斋直指附遗方论》“癌者上高下深,岩穴之状,颗颗累垂,热毒深藏”记载,表明肿瘤的发生跟热毒密切相关。清热解毒类中药作为清热解毒法的物质基础,不仅能够抗内毒素、抗炎,而且能提高机体免疫能力,在中晚期结直肠癌中医治疗中必不可少。有研究证实,黄芩汤可以减缓肠道炎症,抑制肿瘤增殖,减少中性粒细胞聚集,对肿瘤免疫微环境具有潜在的调节作用^[30]。实验研究证明,清热解毒类中药成分槐树碱具有抗炎、改善炎性微环境的作用,其作用机制主要通过NF- κ B, JAK-STAT 信号通路发挥作用^[31]。中药山银花、忍冬藤、栀子、穿心莲、玄参、仙鹤草均可抑制NF- κ B 与 DNA 的结合,抑制NF- κ B 的激活从而起到抗炎作用。清热解毒类中药在肿瘤免疫微环境中的作用机制,主要是通过抑制NLRP3 炎症反应小体激活,减少炎症反应降低NK 细胞凋亡,使得NK 细胞在肿瘤免疫微环境中起到免疫监视作用并杀伤肿瘤细胞以此控制感染^[32]。小檗碱广泛存在于黄连、黄柏等清热解毒类中药中,其主要通过调节Wnt 信号通路、上调cAMP 水平引起癌细胞凋亡来调控中晚期结肠癌^[33]。而且,仙连解毒方具有促进细胞死亡、调节免疫微环境、预防结直肠癌的作用^[34]。《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间,则结为癥瘕,瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形。”活血化瘀应当贯穿肿瘤治疗始终。瘀血为肿瘤重要病因之一,活血化瘀法能够祛邪消瘤,改善微循环。活血化瘀类中药通过降低血液黏稠度,改善血流状态,防止肿瘤细胞周围血管新生来阻止肿瘤转移。川芎有效成分川芎嗪通过改善血液高凝状态,调控肿瘤微环境而抑制肿瘤细胞转移。相关实验研究结果显示,活血化瘀药可以通过调理肿瘤炎性微环境成分,进而调节免疫平衡起到抗肿瘤效果^[35]。活血化瘀法通过改善

局部血循环,有效缓解瘀血引起的癌痛。活血化瘀药丹参、赤芍能抑制金黄色葡萄球菌的生长,赤芍、川芎能抑制肠道致病菌生长等。活血化瘀类中药通过不同的途径作用于不同的靶点,从而抑制肿瘤细胞的生长和转移^[36]。痰气互结,日久聚而成积,化痰软坚用于肿瘤的痰瘀互结、气滞痰阻之证。散结类中药通过有效降低MMP-2 的表达而削弱癌细胞迁移能力,干预肿瘤相关成纤维细胞,进而抑制肿瘤细胞侵袭和转移^[37]。化痰软坚类中药能够抑制肿瘤细胞的生长,亦能减少或抑制恶性肿瘤周围炎性分泌物的产生,从而提高机体免疫能力及改善临床症状。清热解毒、活血化瘀、化痰软坚法联合扶正固本,应贯穿肿瘤治疗的始终,纠正机体内微环境失调,增强机体抗邪能力,祛邪固本,发挥中医药治疗中晚期结直肠癌中的优势。

6 小结与展望

近年来,研究者从中医药理论出发,对中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境进行了深层次多方位的研究,其中提出的一些观点具有创新性强,研究前景比较广泛的特点。越来越多的研究表明,炎性与免疫微环境在结直肠癌发生发展中发挥重要作用,是影响中晚期结直肠癌患者生存预后的关键。中医药调控中晚期结直肠癌炎性微环境,是通过中药复方及单体多靶点作用于微环境中的炎性信号通路、调控炎症细胞的增殖来共同抑制肿瘤发展和转移。而对免疫微环境的调控,是通过增强机体免疫监视功能、抑制免疫逃逸来达到抗肿瘤细胞转移目的。随着中医药研究的发展,中药在使用单药及复方制剂干预肿瘤微环境,改善中晚期结直肠癌患者生活质量,增强机体免疫功能延长生存期限等方面发挥显著优势。但与此同时存在以下几个问题:大多数观点多基于中医理论与中晚期结直肠癌炎性和免疫微环境特点推断得出,缺乏相应的临床实验研究证据,需要设计相关实验进一步验证;目前大部分研究为动物模型研究或临床回顾性研究,缺乏相对应的临床转化;以中医药理论解释中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境均有一定局限性,并且用任何单一的中药干预肿瘤炎性及免疫微环境也无法体现中医辨证论治思想。综上所述,目前尚不能完全解释中医药与中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境之间的理论联系,如何调节肿瘤微环境与人体的阴阳平衡、改

善肿瘤患者生活质量、延长生存时间等相关研究仍待深入。

参考文献

- [1] 孙祖刚, 刘 硕, 王 哲, 等. 炎症细胞和促炎性细胞因子在膀胱肿瘤炎症微环境中的作用概述[J]. 湖北科技学院学报(医学版), 2018, 32(5): 451-454.
- [2] 李培华, 蔺 超, 何 柳, 等. 炎症相关结直肠癌致病因素分析[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(24): 4562-4567.
- [3] 沈 洪, 朱 磊, 邢 敬. 溃疡性结肠炎癌变的中西医防治策略[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(3): 157-162.
- [4] 节阳华, 杨晓蓓, 陈卫东. 白头翁汤对结直肠癌小鼠炎性微环境的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(12): 2406-2412.
- [5] LICHTENSTERN C R, NGU R K, SHALAPOUR S, et al. Immunotherapy, inflammation and colorectal cancer[J]. *Cells*, 2020, 9(3): 618.
- [6] 朱红艳, 邢文婧, 任 欢. 慢性炎症与结直肠癌发生发展相关性的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2015, 38(1): 24-26.
- [7] 李佳鑫, 孙 燕. 结直肠癌免疫微环境中肿瘤相关巨噬细胞的作用[J]. 中国肿瘤临床, 2020, 47(17): 890-896.
- [8] 徐晟瑶, 赵 丽. 肿瘤微环境在结肠炎相关的结直肠癌中的作用研究进展[J]. 生物化工, 2022, 8(4): 144-150.
- [9] 马守宝, 林丹丹, 刘海燕. 炎症细胞因子在肿瘤微环境中的作用及其作为治疗靶点的研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(2): 182-191.
- [10] ZHONG X M, CHEN B, YANG Z W. The role of tumor-associated macrophages in colorectal carcinoma progression[J]. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 2018, 45(1): 356-365.
- [11] 徐晟瑶, 赵 丽. 肿瘤微环境在结肠炎相关的结直肠癌中的作用研究进展[J]. 生物化工, 2022, 8(4): 144-150.
- [12] 刘 伟, 胡送娇, 朱锐秋, 等. 中医药调节免疫应答抗结直肠癌的研究状况[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(13): 1539-1543.
- [13] XU H C, VAN DER JEUGHT K, ZHOU Z L, et al. Atractylenolide I enhances responsiveness to immune checkpoint blockade therapy by activating tumor antigen presentation[J]. *The Journal of Clinical Investigation*, 2021, 131(10): e146832.
- [14] 杨长江, 赵 龙, 林易霖, 等. 结直肠癌免疫微环境及免疫治疗策略的研究进展[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(4): 311-316.
- [15] 李 悦, 黄 菁, 陈 婷, 等. 中药干预肿瘤微环境中免疫细胞的研究进展[J]. 世界中医药, 2023, 18(4): 566-571.
- [16] 刘羿彤, 李 猛, 马战平. 从痰论治肺结节的炎性微环境[J]. 长春中医药大学学报, 2020, 36(4): 620-623.
- [17] 殷书敏, 徐振晔, 邓海滨, 等. 中医药重塑肿瘤微环境的作用机制与优势[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(5): 1-7.
- [18] 金 钊, 夏孟蛟, 郑 川, 等. 基于津液论自噬与肿瘤[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(8): 1066-1069.
- [19] KIM D H, HOSSAIN M A, KANG Y J, et al. Baicalein, an active component of *Scutellaria baicalensis* Georgi, induces apoptosis in human colon cancer cells and prevents AOM/DSS-induced colon cancer in mice[J]. *International Journal of Oncology*, 2013, 43(5): 1652-1658.
- [20] 王旭奔, 魏海明, 郑小虎. 肿瘤免疫微环境中的NK细胞及免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(12): 1057-1066.
- [21] 王 熙, 张莹雯. 中医药干预肿瘤微环境的研究进展与思考[J]. 环球中医药, 2022, 15(2): 357-362.
- [22] 夏菲菲. 中医卫气与西医免疫的比较研究[D]. 青岛: 青岛大学, 2019.
- [23] 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.
- [24] 何 伟, 胡 勇, 佟雅婧. 肿瘤免疫抑制及炎性微环境的中医病机[J]. 现代中医药, 2022, 42(6): 1-5.
- [25] 马仰仰, 李仁廷, 马一鸣, 等. 扶正固本法干预恶性肿瘤微环境重要因素的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(98): 63-64, 66.
- [26] 李道睿, 申红丽, 图尔雄, 等. 参芪扶正注射液对Lewis肺癌小鼠免疫逃逸相关细胞因子的影响[J]. 贵阳中医学院学报, 2017, 39(3): 16-20.
- [27] 邱 晓, 李学涛, 居瑞军, 等. 中药“扶正固本”与化疗药联合抗肿瘤的研究进展[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1615-1619.
- [28] CHEN J F, WU S W, SHI Z M, et al. Traditional Chinese medicine for colorectal cancer treatment: potential targets and mechanisms of action. *Chin Med*, 2023, 18(1): 14.
- [29] 马 萌. 肿瘤微环境及其中医证本质: 中医现代化路径之探索[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2255-2261.
- [30] CHEN F, LIU Y Q, SHI Y J, et al. The emerging role of neutrophilic extracellular traps in intestinal disease[J]. *Gut Pathogens*, 2022, 14(1): 1-20.
- [31] 黎 雪, 张 英, 侯 炜, 等. 清热解毒中药通过NF- κ B信号通路治疗肿瘤的研究进展[J]. 环球中医药, 2021, 14(12): 2280-2285.
- [32] 闫梓乔, 张佳艺, 顾 伟, 等. 活血化痰中药调节肿瘤微环境研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(5): 120-123.
- [33] 陈 蛟, 林 聘, 杨 杰, 等. 中药抗肿瘤的增效减毒效应研究进展[J]. 中国科学: 生命科学, 2022, 52(6): 920-934.
- [34] WEI X, LENG X, LI G, et al. Advances in research on the effectiveness and mechanism of Traditional Chinese Medicine formulas for colitis-associated colorectal cancer[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1120672.
- [35] LUO H, VONG C T, CHEN H B, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: Shining from Chinese herbal medicine[J]. *Chinese Medicine*, 2019, 14(1): 1-58.
- [36] 吴 庆. 益气化痰法对肝纤维化大鼠肝组织结构、细胞外基质及NF- κ B、TGF- β 1的作用[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2018.
- [37] 龙 飘, 房盛懿, 杨雨莹, 等. 基于虚实辨证探讨中药干预肝癌炎性微环境的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(7): 1010-1016.

(本文编辑 苏 维)