

本文引用: 齐同飞, 何 兰, 唐迎港, 田道法, 何迎春. “透毒培元”视角下胞葬作用与局部晚期鼻咽癌化疗敏感性的中医辨治策略[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(11): 2149–2157.

“透毒培元”视角下胞葬作用与局部晚期鼻咽癌化疗敏感性的中医辨治策略

齐同飞¹, 何 兰^{2,3}, 唐迎港¹, 田道法^{2,3}, 何迎春^{1,3*}

1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007;

3. 湖南省中医药防治眼耳鼻喉咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

〔摘要〕 鼻咽癌(NPC)是具有显著地域聚集性的高度异质性上皮源性恶性肿瘤,超过 70%的患者初诊即为局部晚期。中医学将其归属于“真头痛”“鼻渊”“恶核”等范畴,病机总属“毒瘀痰结、本虚标实”,辨证多属“热毒壅盛、气阴两虚”,提出“透毒培元”治则,以疏毒开闭、培本固正为核心纲领。胞葬作用是吞噬细胞清除凋亡细胞的过程。在肿瘤微环境中,过度胞葬可削弱抗原提呈,限制免疫激活,诱发耐药并促进免疫逃逸。局部晚期 NPC 虽以铂类药物同步放化疗为标准治疗方案,但目前仍面临化疗敏感性低、免疫逃逸及远期生存率不高等瓶颈,其关键病理环节正是肿瘤微环境中胞葬作用过度激活所致的免疫沉默。本文围绕“透毒培元”治则,结合胞葬作用,构建提升化疗敏感性的辨证路径,拓展中医药调控肿瘤免疫微环境的理论与干预维度,为中西医整合优化局部晚期 NPC 疗效提供新思路。

〔关键词〕 胞葬作用;局部晚期鼻咽癌;铂类耐药;化疗敏感性;透毒培元;吞噬功能;免疫

〔中图分类号〕 R273

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2025.11.017

Efferocytosis and TCM pattern identification and treatment strategies for chemosensitivity in locally advanced nasopharyngeal carcinoma from the perspective of "expelling toxins and reinforcing yuan-primordial qi"

QI Tongfei¹, HE Lan^{2,3}, TANG Yinggang¹, TIAN Daofa^{2,3}, HE Yingchun^{1,3*}

1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. Hunan Engineering Technology Research Center for Prevention & Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases and Visual Function Protection with Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔Abstract〕 Nasopharyngeal carcinoma (NPC) is a highly heterogeneous epithelial-derived malignant tumor with significant geographical aggregation, over 70% of patients with locally advanced disease at initial diagnosis. In TCM, it is classified under categories such as "true headache", "nasal sinusitis", and "malignant tumor mass". The pathogenesis is generally attributed to "coagulation of toxin, blood stasis, and phlegm, with deficiency root and excess manifestation," while its pattern identification often involves "heat-toxin accumulation and deficiency of both qi and yin." The therapeutic principle of "expelling toxins and reinforcing yuan-primordial qi" is proposed, with the core tenets being to dispel toxins, unblock obstructions, and strengthen the foundation to consolidate healthy qi. Efferocytosis is the process by which phagocytic cells clear apoptotic cells. In the tumor microenvironment,

〔收稿日期〕 2025-07-18

〔基金项目〕 国家自然科学基金项目(82305329);湖南省自然科学基金项目(2023JJ30449);长沙市自然科学基金项目(kq2208206);湖南省教育厅项目(23A0298);湖南省卫生健康高层次人才重大专项项目(R2023111)。

〔通信作者〕 * 何迎春,女,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:heyinchun@hnuem.edu.cn。

excessive efferocytosis can impair antigen presentation, limit immune activation, induce drug resistance, and promote immune evasion. Although concurrent chemoradiotherapy with platinum-based drugs remains the standard treatment for locally advanced NPC, challenges such as low chemosensitivity, immune evasion, and poor long-term survival rates still persist. The critical pathological link lies in immune silence caused by overactivation of efferocytosis in the tumor microenvironment. This paper focuses on the therapeutic principle of "expelling toxins and reinforcing yuan-primordial qi", integrating the efferocytosis to construct a pattern identification pathway that enhances chemosensitivity. It expands the theoretical and interventional dimensions of TCM in regulating the tumor immune microenvironment, providing novel insights for integrating Chinese and western medicine to optimize treatment outcomes for locally advanced NPC.

[**Keywords**] efferocytosis; nasopharyngeal carcinoma; platinum resistance; chemosensitivity; expelling toxins and reinforcing yuan-primordial qi; phagocytic function; immune

鼻咽癌(nasopharyngeal carcinoma, NPC)是我国南方高发的上皮源性恶性肿瘤,具有异质性强、地域聚集性显著、发病年轻化、症状隐匿及晚期确诊率高等特点,超过 70% 的患者初诊即为局部晚期^[1-3]。虽然,放疗联合铂类化疗药在提高肿瘤局部控制率方面取得了一定的进展,但由于肿瘤异质性、免疫抑制性微环境、化疗敏感性不足以及毒副反应等因素,仍限制了远期生存率的改善^[4]。因此,探索能有效提升化疗敏感性、激活抗肿瘤免疫新型协同机制,成为当前治疗优化的关键突破口。

胞葬作用在肿瘤微环境中呈“双刃剑”效应:一方面,过度清除可阻断“危险相关分子模式”(damage associated molecular patterns, DAMPs)与肿瘤抗原暴露,抑制树突细胞与 T 细胞应答,削弱化疗诱导的免疫原性死亡,从而促进免疫逃逸、耐药与复发^[5-6];另一方面,适度抑制胞葬作用、打破免疫沉默并促使凋亡向继发性坏死转化,有望放大化疗的免疫效应^[7]。中医药在 NPC 防治中具有整体调节与多靶点协同优势^[8],基于“毒瘀痰结、本虚标实”的病机,提出“透毒培元”思路,即以“透毒”疏解毒瘀,打破胞葬所致的免疫沉默,促进抗原释放与免疫激活;以“培元”益气养阴、固本扶正,增强宿主免疫与微环境监视功能^[9]。本文拟围绕“透毒培元”治则,阐明中医药抑制胞葬作用、协同铂类药物增强化疗敏感性的理论依据,并探索其在中西医协同治疗局部晚期 NPC 中的实践路径,为该领域提供新策略。

1 胞葬作用对局部晚期 NPC 化疗敏感性障碍的相关调控

局部晚期 NPC 的标准治疗方案是以铂类药物为核心的同步放化疗,并覆盖诱导、同步及巩固三阶段^[10]。然而,部分患者存在起始反应不足、获得性耐

药增加及毒副反应显著等问题,限制了总体疗效与远期生存率的进一步提升^[11]。因此,深入阐明细胞死亡方式与肿瘤免疫清除相关通路的核心机制,是制订化疗增敏与联合策略的关键依据。

1.1 局部晚期 NPC 化疗敏感性障碍的机制基础

顺铂等铂类化疗药物通过与 DNA 鸟嘌呤交联,破坏染色质稳定,致细胞周期阻滞与广泛 DNA 损伤,激活抑癌基因 p53 相关通路,并触发胱天蛋白酶(cysteine aspartic specific protease, Caspase)级联反应,诱导凋亡^[12]。该类药物的疗效与细胞凋亡的完整性密切相关。NPC 中常存在凋亡缺陷,如 p53 基因突变、B 细胞淋巴瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因高表达等,这些缺陷会导致凋亡传导效率降低,削弱顺铂的治疗效果,同时还会促使癌细胞启动自噬、坏死样死亡等替代生存途径,以应对药物带来的压力^[13]。铂类化疗药物耐药由多通路协同驱动,具体如下。(1)DNA 修复能力增强:核苷酸切除修复交叉互补组 1、乳腺癌易感基因 1 表达上调,提升了核苷酸切除修复与同源重组修复效率,从而加快损伤修复^[14-16];(2)凋亡能力减弱:p53 功能异常、Bcl-2 家族成员表达紊乱、Caspase 活性受抑制,阻断凋亡通路激活,从而削弱化疗诱导的细胞凋亡^[17];(3)药物外排能力增强:P 糖蛋白、多药耐药相关蛋白 1 的高表达,可增强药物外排作用,减少胞内药物蓄积^[18-19];(4)干细胞样特征凸显:分化簇 44 阳性、乙醛脱氢酶 1 阳性亚群不仅具备明显的自我更新能力,还展现出固有的药物抵抗特性^[20-21];(5)免疫抑制性微环境明显加剧:调节性 T 细胞(regulatory T cells, Tregs)、M2 巨噬细胞通过分泌白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)、转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β),抑制效应 T 细胞介导的肿瘤细胞清除作用^[22-23]。上述因素相互放大,构筑耐药屏障,

驱动肿瘤在药物压力下得以残存并复发。由此,围绕“修复抑制+外排阻断+凋亡重启+微环境重编程”的组合策略,降低肿瘤对凋亡清除的适应与逃逸能力,是提升化疗响应的关键方向。

1.2 胞葬作用在局部晚期 NPC 治疗中的促耐药作用

胞葬作用是巨噬细胞/树突状细胞介导的无炎症性清除凋亡细胞的稳态过程,但在肿瘤微环境中被利用为免疫逃逸枢纽^[24],主要作用如下。(1)沉默性清除:快速降解凋亡细胞、减少 DAMPs 及抗原暴露,进而抑制树突状细胞/T 淋巴细胞的活化^[25];(2)免疫耐受诱导:吞噬细胞摄取凋亡细胞后释放 IL-10、TGF- β 并招募 Tregs,构建局部免疫抑制网络^[26];(3)继发性坏死阻断:避免凋亡细胞发生继发性坏死,间接保护残余肿瘤细胞,促进肿瘤耐药、复发与转移^[27]。在顺铂以诱导凋亡为主要效应的治疗方案中,过度的胞葬作用会削弱甚至抵消免疫原性细胞死亡(immunogenic cell death, ICD)的放大作用^[28]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)高表达巨噬细胞上皮生长因子酪氨酸激酶(macrophage epidermal growth factor tyrosine kinase, MerTK)、AXL 受体酪氨酸激酶(AXL receptor tyrosine kinase, AXL)、T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 4、脑特异性血管生成抑制因子 1 等受体,介导识别-吞噬-降解级联,并与磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B、信号转导和转录激活因子 3 等免疫抑制信号通路相互耦合,进一步稳固免疫沉默屏障^[29]。因此,NPC 化疗背景下,胞葬作用已演变为有害保护,其本质在于抑制 ICD 并维持肿瘤生存。靶向阻断胞葬作用或重编程 TAM,可促进 DAMPs 释放与抗原呈递,进而重启免疫监视与清除。

1.3 胞葬作用在局部晚期 NPC 中的潜在应用价值

当前针对 NPC 胞葬作用的直接研究较为有限,但已有实验观察到,在高细胞密度或顺铂刺激条件下,肿瘤细胞可出现“细胞中细胞”的现象,提示胞葬过程可能处于活跃状态^[30]。跨肿瘤研究已证实,胞葬作用通过削弱 ICD、降低抗原呈递效率、诱导免疫耐受等途径,成为连接化疗耐药与免疫逃逸的核心环节^[31]。其中,Ras 同源基因家族成员 A(ras homolog gene family member A, RhoA)、E-钙黏蛋白、微管相关蛋白 1 轻链 3(microtubule-associated protein 1

light chain 3, LC3)、Beclin 1 蛋白及赖氨酸特异性去甲基化酶 1 等蛋白表达上调均与耐药及免疫抑制相关^[32-33]。其次,阻断胞葬作用受体 MerTK、AXL,可诱导凋亡细胞发生继发性坏死,恢复 DAMPs 的释放,促进树突状细胞成熟与抗原递呈,进而增强化疗敏感性和免疫监视功能^[34-36]。详见图1。

在乳腺癌、前列腺癌、直肠癌等多种肿瘤模型中,胞葬作用机制已得到初步研究验证^[37-39]。而其在局部晚期 NPC 中的潜在转化应用价值仍亟待进一步探索。因此,尽管目前缺乏大规模验证,但胞葬作用完全可能成为局部晚期 NPC 铂类化疗耐药的重要病理环节。

2 “透毒培元”的理论构建与辨证基础

2.1 中医病因病机:以毒为本,夹痰夹瘀

中医典籍未有 NPC 之名,根据其临床表现归属于中医学“真头痛”“鼻渊”“恶核”等范畴。《医宗金鉴·外科心法要诀》中“鼻窍中时流黄色浊涕……若久而不愈,鼻中淋漓腥秽血水,头眩虚晕而痛者,必系虫蚀脑也,即名控脑砂”可对应其典型症状。NPC 的中医病机阐释以《素问》为根基,《素问·评热病论篇》言“邪之所凑,其气必虚”,《素问·刺法论篇》谓“正气存内,邪不可干”,二者均提示正气亏虚是外邪内侵、久伏络脉的前提条件。从发病诱因来看,情志不调、饮食失节、素体亏损、外邪反复侵袭等因素长期叠加,会逐步耗伤脏腑功能。具体而言,脾失健运则水谷精微运化失常,痰湿内生;肺失清肃、肾阴亏虚则津液代谢失调,痰湿郁而化热,形成湿热郁蒸之象。湿热、痰湿又与气血运行不畅所生之瘀血互结,再兼毒邪壅遏,最终形成“痰瘀毒络阻”的核心病机^[40]。

NPC 的中医病机以“虚”为发病根基、以“毒”为核心枢纽,贯穿疾病发生、演变及复发全过程。正气亏虚则外邪易侵,毒邪不透则凝结不散,痰湿不化则聚而成积,瘀血不去则阻滞络脉,四者相互胶着、缠结难解,终致络道闭塞、清阳不升,病灶根深蒂固、难以消散^[41]。若结合现代免疫学理解,瘀毒闭阻可对应肿瘤微环境中的免疫沉默状态,即凋亡细胞难以有效暴露危险相关分子与抗原;正气之衰则类比免疫监视低下,不能识别与清除病灶,遂致免疫逃逸与治疗耐受^[42]。

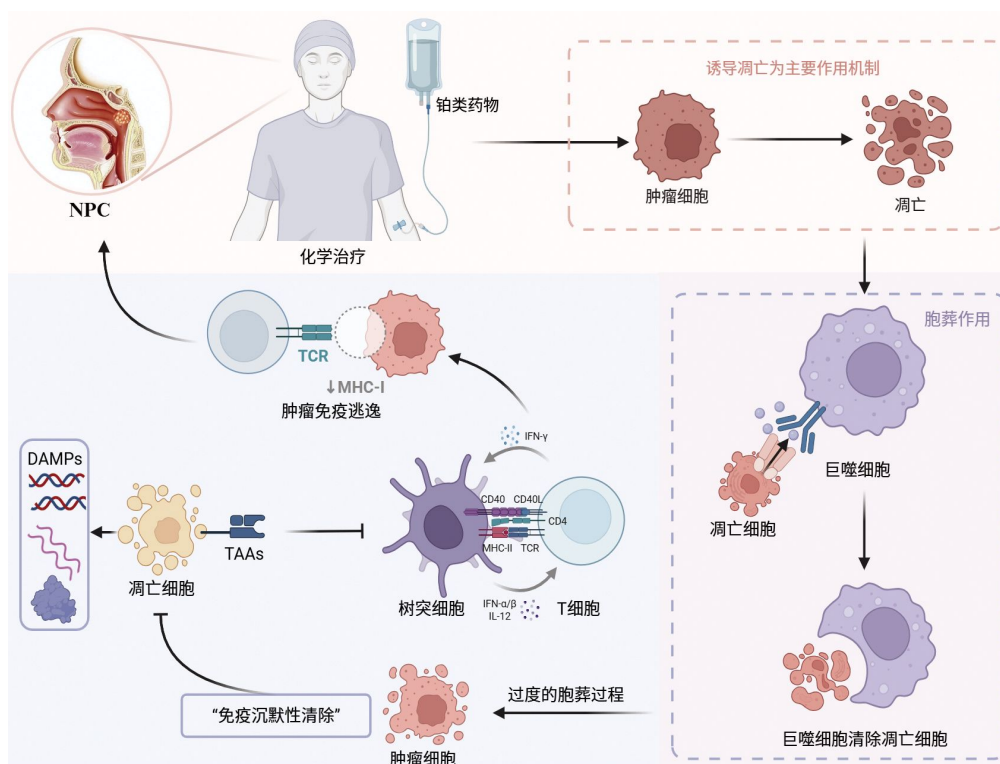


图 1 胞葬作用在 NPC 化疗微环境中的调控机制

Fig.1 Regulatory mechanism of efferocytosis in the chemotherapy microenvironment of NPC

注:TCR. T 细胞受体;MHC-I. 主要组织相容性复合体 I 类分子;MHC-II. 主要组织相容性复合体 II 类分子;TAAs. 肿瘤相关抗原;IFN- γ . γ -干扰素;CD4. 分化簇 4;CD40. 分化簇 40;CD40L. 分化簇 40 配体;IFN- α/β . α/β -干扰素;IL-12. 白细胞介素-12。

2.2 “透毒”:破除免疫沉默,阻断胞葬作用

“透毒”法源自温病学与肿瘤学理论体系,针对伏毒闭阻、郁久不解之病机^[43]。NPC 的病机与之高度契合,热毒深陷清窍、络脉瘀阻,遂表现出肿块坚硬、疼痛拒按等典型实证征象^[44]。因此,“透毒”法不仅能清热解毒、化痰散结,更可破毒解结、开通壅闭,使郁滞得通、邪毒外达,其治法基础为宣透邪毒、通腑逐邪、清热散结、引邪外出,同时辅以宣窍、行气、通络之法,最终实现清毒、破结、透伏的目的。具体治法上,以大黄、黄连、连翘等为常用药,该类药物能清热解毒、透邪通络,助力邪毒外达^[45-47];现代研究亦表明,其中的大黄素、小檗碱、连翘苷等多种成分可调控肿瘤细胞程序性死亡、抗原释放并重塑免疫微环境^[48-50],为阻断沉默性清除、促进抗原释放及免疫重建的胞葬干预策略提供坚实的药理基础。

2.3 “培元”:固本抗邪,修复清除功能

“培元”理念根植于《素问·刺法论篇》“正气存内,邪不可干”的核心思想,强调滋养脏腑,补益气血,固护根本,强体御邪。《读医随笔·虚实补泻论》

亦云:“凡治病者,必先培其正气,气充则邪无所容。”大多数肿瘤病机多属本虚标实,NPC 尤为明显,正气亏虚贯穿病程的始终,肿瘤长期消耗导致气阴两伤、脾肾双亏,加之放化疗进一步耗伤正气,若不及时培元扶正,即便祛邪暂时奏效,亦难持久,容易复发^[51]。从胞葬作用视角分析,免疫系统的低敏反应、吞噬细胞对凋亡细胞的错误清除行为,与机体正气虚衰状态之间存在密切关系^[52]。正气不足,不能识毒,亦无力辨邪,免疫应答迟钝,细胞间识别与监视系统紊乱,为胞葬作用介导的免疫逃逸提供便利条件^[53]。故“培元”不仅是增强体质之治法,更是修复免疫监视系统、打破免疫沉默状态,从根本上改善肿瘤相关免疫失衡的关键策略。具体治法上,常从益气养阴、健脾补肾着手,应用黄芪、党参、麦冬、北沙参、茯苓、山药、枸杞子、熟地黄、杜仲等药物,既可提升免疫功能,又具有抗肿瘤增敏、抑制免疫耐受等作用^[54]。现代药理研究亦显示,许多中药成分可抑制肿瘤相关巨噬细胞极化、改善抗原呈递障碍、恢复 T 细胞应答功能,从而间接阻断胞葬引发的免疫抑制^[55-56]。

3 “透毒培元”视角下中医药干预胞葬作用的基础研究

胞葬作用作为非经典细胞死亡与清除机制之一,虽在正常组织稳态中发挥生理功能,但在肿瘤微环境中却呈现出明显的免疫沉默特征^[24]。肿瘤细胞在接受化疗、放疗后形成大量凋亡细胞,本可成为抗原来源,激活免疫应答,但却被 TAM 等迅速清除,反而阻断了抗原释放与免疫激活通路,为免疫逃逸与耐药提供温床^[57]。以“透毒培元”为核心的中医药干预路径,通过调控免疫微环境、修复机体识别能力,从而逆转肿瘤对胞葬作用的依赖,为提升肿瘤治疗敏感性提供了新的理论支撑和干预方向。

3.1 “透毒”类中药在胞葬调控与免疫沉默破除中的作用

在 NPC 的中医病机演变与现代病理机制交叉研究中,“透毒”类中药的核心价值不仅在于破解“热毒内蕴、痰瘀互结”的传统证候,更体现在对肿瘤微环境中胞葬作用异常活化、免疫沉默形成的靶向干预上^[58]。以 NPC 论之,其临床多见热毒内蕴、痰瘀互结之证^[51]。若毒不透,结不解,则郁而化热,更耗伤正气,病势坚固^[41]。所谓毒伏不透,与 TAM 过度胞葬作用介导的沉默性清除密切相关,凋亡肿瘤细胞的 DAMPs 与抗原难以外达,树突细胞与 T 细胞难以被有效激活,遂致免疫监视低下、肿瘤易耐药复发^[59]。对此,可选用相关中药调治,如:大黄、黄连以清热泄浊通腑^[60];半枝莲、白花蛇舌草以清热解毒透邪^[61];牡丹皮以凉血散瘀通络^[62]。现代研究表明,白花蛇舌草、大黄、半枝莲、莪术、蟾毒等“透毒”类中药活性成分,可能通过多种途径干预胞葬作用^[63],包括影响肿瘤细胞的程序性死亡、促进抗原暴露、调节肿瘤相关巨噬细胞极化和胞葬通路^[64-66],从而破除免疫沉默、激活免疫反应,与透毒达邪的传统理论相吻合。其中,蟾毒的作用尤为典型,其核心活性成分蟾毒灵可通过抑制缺氧状态下的乳酸生成,调控 M2 型巨噬细胞极化,不仅能逆转结肠癌耐药,还可阻断 TAM 介导的结肠癌细胞迁移与上皮间质转化,直接抑制肿瘤转移进程^[67]。综上,“透毒”治法紧扣局部晚期 NPC 毒伏不透之病机与胞葬异常之病理,以相关中药靶向破结透邪、激活免疫,有利于改善预后。

3.2 “培元”类中药在改善微环境与免疫调控中的作用

局部晚期 NPC 化疗后期出现髓枯血少、宗气亏虚之证,恰合《素问·五脏生成篇》中“精气并于脉”的理论精髓,治疗当以培元护正为核心,借扶助机体根本正气以抵御化疗药毒之害,使精气得以正常濡养血脉,缓解亏虚之证。用药上,取黄芪、人参以“补五脏、益气复脉”(《神农本草经》)而固卫充宗,灵芝“补中、益气、安神”(《神农本草经》)以宁神敛摄、固护真元。现代研究证实,黄芪多糖、人参皂苷可增强 CD8⁺ T 细胞与 M1 型巨噬细胞功能,抑制 Treg 与 M2 型 TAM,降低免疫耐受阈值^[68];此外,其亦可上调线粒体功能,为活化免疫细胞提供持久能量^[69]。由此产生三重效应:(1)缓解骨髓抑制、促进免疫细胞重建、恢复营卫自和;(2)增强人体气机、协助抗原呈递与效应应答;(3)和中焦、畅三焦、通络道,改善肿瘤微环境之痰、瘀、毒,有利于肿瘤抗原外达,使免疫监视得以复位^[70-72]。“培元”还能对吞噬细胞亚群起到“再教育”作用^[73],促使吞噬细胞从胞葬偏盛的沉默性清除状态,转向间接遏制胞葬依赖性清除的路径,从而弥补“透毒”治法的不足^[53]。综上,“培元”的核心在于通过扶正以统摄祛邪,与“透毒”相须为用,一外透其邪结,一内实其元气,内外相成,以达正盛邪却、标本兼调的治疗要旨。

3.3 中药复方干预胞葬作用的系统优势与整合作用

复方以君臣佐使组方原则为基础,以“虚则补之,实则泻之,寒者热之,热者寒之,标本缓急,先后制宜”(《素问·至真要大论篇》)为处方总纲,贯穿正邪同调、寒热互制、标本兼顾的方法论。肿瘤论治,邪伏络脉、闭阻膜原乃难治之关键,治宜通而后解^[74]。君药以破毒、化瘀、祛痰为要,专攻毒、瘀、痰互结之闭阻;臣药侧重调畅气血、平衡阴阳,强化君药攻邪之力;佐药主以解郁化湿、活血通络,兼顾扶正固本,以防攻伐太过之偏;使药引经归窍,上达手太阴肺、手阳明大肠、足阳明胃与手少阳三焦之络,以药力直达咽喉之所^[75]。

胞葬之病机可与毒伏络阻、痰瘀胶结、清阳被遏互证^[76]。从中医证候角度揭示了邪滞内闭的本质。这种本质在肿瘤微环境中,便体现为沉默性清除,其与《温病论·温疫初起》“热伏营血,闭于膜原”之候相

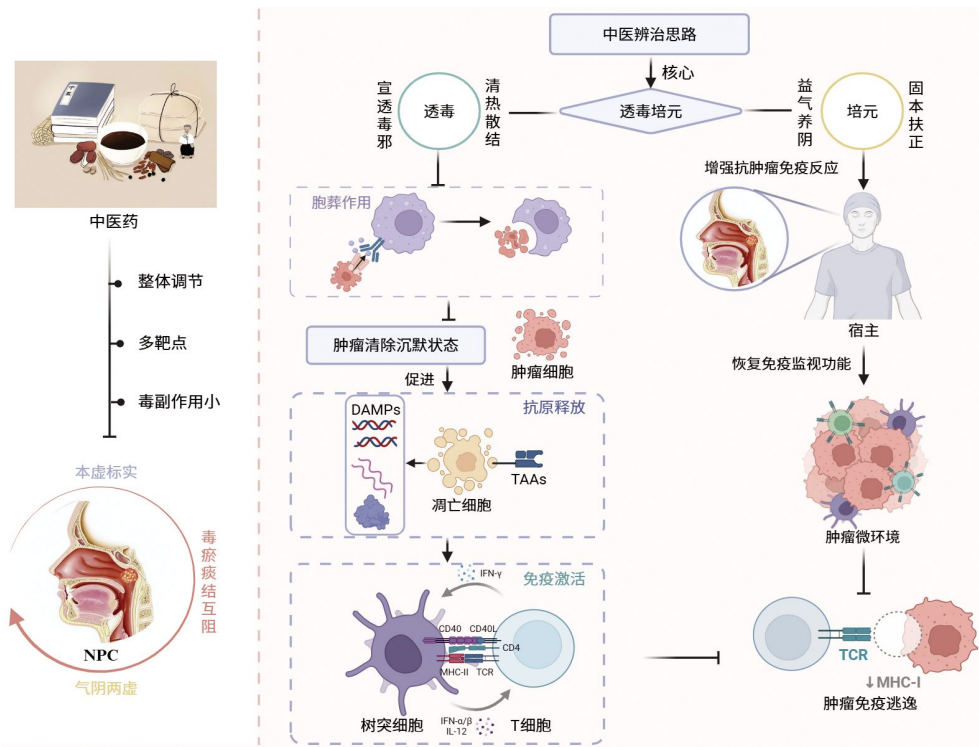


图 2 中医药通过胞葬作用调控 NPC 肿瘤微环境的机制

Fig.2 The mechanism by which TCM regulates the tumor microenvironment of NPC through efferocytosis

注:TCR. T 细胞受体;MHC- I. 主要组织相容性复合 I 类分子;MHC- II. 主要组织相容性复合 II 类分子;TAAAs. 肿瘤相关抗原;IFN- γ . γ -干扰素;CD4. 分化簇 4;CD40. 分化簇 40;CD40L. 分化簇 40 配体;IFN- α/β . α/β -干扰素;IL-12. 白细胞介素-12。

通,均因邪闭不透导致正气无法识邪、卫外难以奋起。君药宜选用大黄、白花蛇舌草这类具有透毒破结、通腑逐瘀之效的药物,以开其闭阻,使结聚者可散、壅滞者可通^[77];臣佐药宜举益气养阴、调中运脾之法,人参、黄芪充宗卫、振气机,麦冬养阴化燥,灵芝安神敛正,使气足血行、阴平阳秘^[78];使药宜以桔梗、辛夷、薄荷等开宣上焦、引药达窍^[79]。现代实验亦证实,大黄蟅虫丸、益气解毒类组方可调节活性氧、RhoA、LC3 等关键信号,扰乱肿瘤细胞间吞噬清除通路,削弱胞葬作用的发生^[80-81]。清毒散类方可促进坏死样改变、上调 DAMPs 外释^[82]。综上,中药复方通过“君臣佐使”的精准配伍,以整体协同之力干预胞葬作用,实现对胞葬作用异常的纠正。详见图 2。

4 结语

“透毒培元”治则契合局部晚期 NPC“毒瘀痰结、本虚标实”的核心病机,是改善其同步放化疗疗效的重要思路。该治则以“透毒”破瘀散结,抑制胞葬作用过度激活以打破免疫沉默,并以“培元”益气

养阴,重塑免疫生态以修复监视功能。经复方多靶点协同干预,针对性解决胞葬作用介导的免疫逃逸难题。“透毒培元”为逆转化疗耐药、提升治疗效果提供了中西医协同新路径,未来需进一步通过临床与机制研究,为其精准融入局部晚期 NPC 综合治疗、改善患者远期预后提供坚实证据。

参考文献

[1] WANG X L, YU L, ZHOU X M, et al. Characterizing resistant cellular states in nasopharyngeal carcinoma during EBV lytic induction[J]. *Oncogene*, 2025, 44(23): 1805-1819.

[2] 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*, 2021, 71(3): 209-249.

[3] PERRI F, BOSSO D, BUONERBA C, et al. Locally advanced nasopharyngeal carcinoma: Current and emerging treatment strategies[J]. *World Journal of Clinical Oncology*, 2011, 2(12): 377-383.

[4] JIANG W, LV J W, TANG L L, et al. Enhancing efficacy and

- reducing toxicity: Therapeutic optimization in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cell Reports Medicine*, 2024, 5(6): 101594.
- [5] HERNANDEZ C, HUEBENER P, SCHWABE R F. Damage-associated molecular patterns in cancer: A double-edged sword[J]. *Oncogene*, 2016, 35(46): 5931–5941.
- [6] CHENG M S, CHEN S, LI K, et al. CD276-dependent effero-cytosis by tumor-associated macrophages promotes immune evasion in bladder cancer[J]. *Nature Communications*, 2024, 15: 2818.
- [7] AEHNLIH P, POWELL R M, PEETERS M J W, et al. TAM receptor inhibition—implications for cancer and the immune system[J]. *Cancers*, 2021, 13(6): 1195.
- [8] 龙远雄, 韩蜜, 朱镇华, 等. 中医药治疗鼻咽癌用药规律分析与网络药理学研究[J]. *中药新药与临床药理*, 2023, 34(9): 1317–1325.
- [9] 郭天灏, 王俊壹, 魏小曼, 等. 基于癌毒病机理论浅谈鼻咽癌中医辨治[J]. *辽宁中医杂志*, 2025, 52(7): 12–15.
- [10] WU K P, LI Q Q, LUO X Q, et al. Chemoimmunotherapy as induction treatment in concurrent chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma stage IVa[J]. *Annals of Medicine*, 2025, 57(1): 2453091.
- [11] MCDOWELL L, CORRY J, RINGASH J, et al. Quality of life, toxicity and unmet needs in nasopharyngeal cancer survivors[J]. *Frontiers in Oncology*, 2020, 10: 930.
- [12] VOGLER M, BRAUN Y, SMITH V M, et al. The BCL2 family: From apoptosis mechanisms to new advances in targeted therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 91.
- [13] SHI C, GUAN Y J, ZENG L, et al. High COX-2 expression contributes to a poor prognosis through the inhibition of chemotherapy-induced senescence in nasopharyngeal carcinoma[J]. *International Journal of Oncology*, 2018, 53(3): 1138–1148.
- [14] MIAO X W, DENG Z Y, WANG S Q, et al. IAP-1 promoted cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma via inhibition of caspase-3-mediated apoptosis[J]. *American Journal of Cancer Research*, 2021, 11(3): 640–667.
- [15] XU H Y, YIN Q, FAN L N, et al. RNF138 contributes to cisplatin resistance in nasopharyngeal carcinoma cells[J]. *Scientific Reports*, 2025, 15: 1406.
- [16] BASOURAKOS S P, LI L K, APARICIO A M, et al. Combination platinum-based and DNA damage response-targeting cancer therapy: Evolution and future directions[J]. *Current Medicinal Chemistry*, 2017, 24(15): 1586–1606.
- [17] CHEE J L Y, SAIDIN S, LANE D P, et al. Wild-type and mutant p53 mediate cisplatin resistance through interaction and inhibition of active caspase-9[J]. *Cell Cycle*, 2013, 12(2): 278–288.
- [18] KONG W C, LING X M, CHEN Y, et al. Hesperetin reverses P-glycoprotein-mediated cisplatin resistance in DDP-resistant human lung cancer cells via modulation of the nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2020, 45(4): 1213–1224.
- [19] WONG R P C, TSANG W P, CHAU P Y, et al. p53-R273H gains new function in induction of drug resistance through down-regulation of procaspase-3[J]. *Molecular Cancer Therapeutics*, 2007, 6(3): 1054–1061.
- [20] SUZUKI E, CHIBA T, ZEN Y, et al. Aldehyde dehydrogenase 1 is associated with recurrence-free survival but not stem cell-like properties in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology Research*, 2012, 42(11): 1100–1111.
- [21] CHU X J, TIAN W T, NING J Y, et al. Cancer stem cells: Advances in knowledge and implications for cancer therapy[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2024, 9: 170.
- [22] XU L, XU W, WEN Z K, et al. In situ prior proliferation of CD4⁺ CCR6⁺ regulatory T cells facilitated by TGF- β secreting DCs is crucial for their enrichment and suppression in tumor immunity[J]. *PLoS One*, 2011, 6(5): e20282.
- [23] RUFFELL B, CHANG-STRACHAN D, CHAN V, et al. Macrophage IL-10 blocks CD8⁺ T cell-dependent responses to chemotherapy by suppressing IL-12 expression in intratumoral dendritic cells[J]. *Cancer Cell*, 2014, 26(5): 623–637.
- [24] 俞数, 陶翊桀, 钱程, 等. 胞葬作用对肿瘤发生发展影响的研究进展[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2023, 30(10): 914–918.
- [25] LECOULTRE M, DUTOIT V, WALKER P R. Phagocytic function of tumor-associated macrophages as a key determinant of tumor progression control: A review[J]. *Journal for Immunotherapy of Cancer*, 2020, 8(2): e001408.
- [26] GUAN F, WANG R X, YI Z J, et al. Tissue macrophages: Origin, heterogeneity, biological functions, diseases and therapeutic targets[J]. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2025, 10: 93.
- [27] SAVILL J, DRANSFIELD I, GREGORY C, et al. A blast from the past: Clearance of apoptotic cells regulates immune responses[J]. *Nature Reviews Immunology*, 2002, 2(12): 965–975.
- [28] LI G D, CHE X Y, WANG S J, et al. The role of cisplatin in modulating the tumor immune microenvironment and its combination therapy strategies: A new approach to enhance anti-tumor efficacy[J]. *Annals of Medicine*, 2025, 57(1): 2447403.
- [29] WANG S J, WANG J R, CHEN Z Q, et al. Targeting M2-like tumor-associated macrophages is a potential therapeutic ap-

- proach to overcome antitumor drug resistance[J]. NPJ Precision Oncology, 2024, 8: 31.
- [30] WU Y T, CHEN L C, WANG H H, et al. Scutellarein enhances cisplatin-induced apoptotic effects by suppressing the PI3K/AKT-MDR1 pathway in human NPC/HK1 nasopharyngeal carcinoma cells[J]. Biomedical Reports, 2025, 22(4): 60.
- [31] LANG C, ROY S, WANG Y, et al. Efferocytosis drives myeloid NLRP3 dependent inflammasome signaling secretion of IL-1 β to promote tumor growth[J]. Frontiers in Immunology, 2022, 13: 993771.
- [32] WANG H, LIU F. LSD1 silencing inhibits the proliferation, migration, invasion, and epithelial-to-mesenchymal transition of hypopharyngeal cancer cells by inducing autophagy and pyroptosis[J]. The Chinese Journal of Physiology, 2023, 66(3): 162-170.
- [33] PARK K, VEENA M S, SHIN D S. Key players of the immunosuppressive tumor microenvironment and emerging therapeutic strategies[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 830208.
- [34] MYERS CHEN K V, DE GROOT A E, MENDEZ S A, et al. Targeting MerTK decreases efferocytosis and increases anti-tumor immune infiltrate in prostate cancer[J]. Medical Oncology, 2023, 40(10): 284.
- [35] DAVRA V, KUMAR S, GENG K, et al. Axl and merck receptors cooperate to promote breast cancer progression by combined oncogenic signaling and evasion of host antitumor immunity[J]. Cancer Research, 2021, 81(3): 698-712.
- [36] BELABED M, PARK M D, BLOUIN C, et al. 868 AXL restricts cholesterol mobilization, modulating dendritic cell maturation and the immune response to cancer[C]//Regular and Young Investigator Award Abstracts. BMJ Publishing Group Ltd, 2024: A982-A982.
- [37] WEI Y T, WANG X R, YAN C G, et al. Thymosin α -1 reverses M2 polarization of tumor-associated macrophages during efferocytosis[J]. Cancer Research, 2022, 82(10): 1991-2002.
- [38] MENDOZA-REINOSO V, SCHNEPP P M, BAEK D Y, et al. Bone marrow macrophages induce inflammation by efferocytosis of apoptotic prostate cancer cells via HIF-1 α stabilization[J]. Cells, 2022, 11(23): 3712.
- [39] YANG M, LIU J, PIAO C, et al. ICAM-1 suppresses tumor metastasis by inhibiting macrophage M2 polarization through blockade of efferocytosis[J]. Cell Death & Disease, 2015, 6(6): e1780.
- [40] 孙蕊, 李东芳. 黎月恒论治鼻咽癌临证经验[J]. 中医药导报, 2023, 29(2): 203-206, 224.
- [41] 王贤文, 江志超, 唐发清, 等. 鼻咽癌“气虚染毒”病机的理论基础及其应用[J]. 中国中西医结合耳鼻喉科杂志, 2022, 30(4): 314-316, 320.
- [42] 朱广辉, 李杰. 从阳虚毒结探讨免疫编辑假说在防治肿瘤复发转移中的应用[J]. 山东中医杂志, 2023, 42(7): 684-689.
- [43] 杨良俊, 樊湘珍, 李嘉丽, 等. 从癌毒理论探讨托里透毒法治疗胃癌前病变[J]. 中医杂志, 2019, 60(23): 2013-2016.
- [44] 杜炎远, 朱潇雨, 高劲, 等. 基于“浊邪害清”理论探讨鼻咽癌的病因病机及治法[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(9): 1319-1324.
- [45] 李新国, 孙文杰, 蒋红, 等. 基于网络药理学预测大黄发挥清热解暑作用的质量标志物[J]. 中国饲料, 2023(13): 48-53, 63.
- [46] 张婷, 宋厚盼, 林也, 等. 黄连解毒汤之“清热解暑”药效与作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11): 135-139.
- [47] 杨兰, 钟晓红, 张志旭, 等. 清热解暑经典药对金银花-连翘干预新型冠状病毒肺炎分子机制及相须配伍实质[J]. 辽宁中医药大学学报, 2022, 24(6): 109-117.
- [48] 张昊悦, 赵蓓, 章阳. 大黄素对 HCT116 结肠癌细胞凋亡作用及机制研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(4): 485-488.
- [49] 庄志征, 胡燕, 王静璇, 等. 小檗碱通过调控 miR-30a 对口腔鳞状细胞癌细胞 5-氟尿嘧啶耐药性的影响[J]. 西北药学杂志, 2025, 40(1): 100-106.
- [50] 俞燕丽, 傅睿. 连翘提取物通过 PI3K-AKT-mTOR 信号通路逆转结肠癌氟尿嘧啶耐药细胞株的研究[J]. 新中医, 2019, 51(5): 27-30.
- [51] 彭佳欣, 田道法, 张文青, 等. 田道法教授运用扶正祛邪法治疗鼻咽癌的临证经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2025, 45(7): 1315-1318.
- [52] 李琳莉, 刘富林, 施敏, 等. 基于正邪理论探讨巨噬细胞胞葬在心力衰竭中的调控机制[J]. 实用心脑血管病杂志, 2024, 32(5): 20-24.
- [53] 倪海雯, 凌冰莹, 薄毅文, 等. 基于癌毒理论的多发性骨髓瘤病机本质探源及方药体系构建[J]. 南京中医药大学学报, 2025, 41(1): 30-37.
- [54] 信立媛, 郑亮. 基于数据挖掘和网络药理学研究中药免疫增强剂的作用机制及用药规律[J]. 南京中医药大学学报, 2024, 40(2): 66-75.
- [55] ZHAO M X, ZHOU L S, ZHANG Q C, et al. Targeting MAPK14 by lobeline upregulates Slurp1-mediated inhibition of alternative activation of TAM and retards colorectal cancer growth[J]. Advanced Science, 2025, 12(10): 2407900.
- [56] CAO L N, SHAO M M, GU Y F, et al. Calceolarioside B targets MMP12 in the tumor microenvironment to inhibit M2 macrophage polarization and suppress hepatocellular carcinoma progression[J]. Phytomedicine, 2025, 142: 156805.

- [57] 史阳阳. 基于胞葬抑制的细菌膜囊泡原位水凝胶用于增强肿瘤免疫治疗的研究[D]. 济南: 山东大学, 2024.
- [58] 郭天灏, 李 柳, 程海波. 基于癌毒病机理论浅谈中医预防肿瘤研究进展[J]. 时珍国医国药, 2025, 36(12): 2332–2338.
- [59] MYERS K V, AMEND S R, PIENTA K J. Targeting Tyro3, Axl and MerTK (TAM receptors): Implications for macrophages in the tumor microenvironment[J]. Molecular Cancer, 2019, 18(1): 94.
- [60] 林裕华, 李思莹, 吴学敏, 等. 全小林运用大黄、黄连、焦槟榔治疗 2 型糖尿病胃肠实热证经验[J]. 吉林中医药, 2021, 41(11): 1435–1437.
- [61] 王俊壹, 李 柳, 余成涛, 等. 清热解毒法在恶性肿瘤治疗中的临床应用[J]. 广州中医药大学学报, 2024, 41(2): 496–501.
- [62] 田 昊, 龚红卫, 李成银, 等. 从青蒿鳖甲汤组方探讨癌性发热的治疗[J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 23–27.
- [63] 王建茹, 李 彬, 王新陆, 等. 中药调控胞葬作用物质基础及用药规律的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(10): 1649–1656.
- [64] 谭海鹏, 黄浙勇. 巨噬细胞对凋亡细胞的清除及炎症调控作用[J]. 复旦学报(医学版), 2020, 47(6): 911–916.
- [65] HUANG F, HE K. Rhizoma zedoariae inhibits G-CSF-induced MDSCs-like differentiation of THP-1 cells[J]. Journal of Experimental and Clinical Application of Chinese Medicine, 2024: 12–22.
- [66] 刘桂元, 罗利亚, 李 晓, 等. 大黄蒽醌类化合物抗炎作用研究进展[J]. 中成药, 2023, 45(11): 3693–3701.
- [67] 贾琳琳, 汪红平, 池华博文, 等. 蟾毒灵通过抑制乏氧状态下的乳酸生成调节 M2 型巨噬细胞极化逆转结肠癌耐药[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(17): 2492–2496.
- [68] BAMODU O A, KUO K T, WANG C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2264.
- [69] XU Q, CHENG W, WEI J R, et al. Synergist for antitumor therapy: Astragalus polysaccharides acting on immune microenvironment[J]. Discover Oncology, 2023, 14(1): 179.
- [70] 傅薪如, 陈 鑫, 刘一鸣, 等. 中药及其活性成分改善白细胞减少症作用及其机制研究进展[J]. 中草药, 2025, 56(17): 6463–6476.
- [71] 王雅楠, 屈莲平, 张治宽, 等. 黄芪多糖在肿瘤免疫治疗中的研究进展[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(24): 3452–3458.
- [72] 杨 静, 付裕刚, 刁海彦, 等. 人参皂苷通过抑制肿瘤相关巨噬细胞 M2 极化对 HepG2 细胞增殖凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊, 2025, 43(6): 230–234, 后插 35.
- [73] 陈 姣, 林 聃, 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.
- [74] 陈 惠, 龚婕宁, 渠景连, 等. 以中医络病理论试论恶性肿瘤发病及其转移的病机证治[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(6): 1012–1015.
- [75] 陈兰品, 谭 峰, 魏小曼, 等. 中药抗肿瘤配伍结构应用探析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2025, 31(8): 198–208.
- [76] 苏 化, 李世杰, 熊绍权, 等. 基于“伏阳-病络”论肿瘤复发与转移的病机[J]. 江苏中医药, 2018, 50(9): 11–12.
- [77] 李艳杰, 李闪宜, 高 琪, 等. 大黄廬虫丸的临床应用与药理作用研究进展[J]. 世界中医药, 2024, 19(23): 3644–3649.
- [78] 潘成学, 张芳平, 张 奇, 等. 基于对癌细胞作用的人参与黄芪的药性异同点的分子机制研究[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(2): 199–212.
- [79] 方 亮, 陶文康, 程红艳, 等. 中药引药上行的作用机制及其脑靶向制剂研究进展[J]. 中草药, 2023, 54(10): 3312–3321.
- [80] 朱燃培, 李小青, 张 华, 等. 大黄廬虫丸治疗肝癌的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(1): 166–173.
- [81] 胡彬雅, 田道法, 何迎春. 益气解毒颗粒影响鼻咽癌细胞 HNE1 增殖活力的实验研究[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2009, 23(12): 558–560.
- [82] 余倩云, 许建华, 李朝衡, 等. “肠胃清”对结肠癌皮下移植瘤奥沙利铂治疗的增敏作用及对肿瘤组织坏死凋亡的影响研究[J]. 江苏中医药, 2018, 50(1): 75–78.

(本文编辑 陈 晨)