

基于“伏痰”理论探讨巨噬细胞在肿瘤微环境中的作用及微观辨治^{*}

周捷^{1,2} 廖凌虹^{1,2}▲

摘要 在肿瘤微环境(TME)中,肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)的极化表型、免疫调控功能与肿瘤进展联系密切。伏痰所具有的隐匿性、积聚性、易激发的致病特征,与肿瘤细胞深伏与潜在恶性转化等特性相似;且TME被视为“痰环境”,TAMs亦是TME和痰液的主要组成部分。因此,本文基于“伏痰”理论探讨TAMs在TME中的作用及中医药辨治策略,认为伏痰困脾、痰瘀互结、痰郁化热三种病理状态相互关联,可分别与TAMs介导的免疫抑制、酸性高凝微环境和炎性微环境相对应,故而提出以“益气扶正,防伏痰之成;化痰祛瘀,阻伏痰之变;清热解毒,化伏痰之恶”之法辨治肿瘤。

关键词 肿瘤微环境;伏痰;肿瘤相关巨噬细胞;中医药

肿瘤微环境(Tumor Micro-environment, TME)由肿瘤细胞和非肿瘤细胞(免疫细胞、周围血管、成纤维细胞、细胞外基质等)构成,在肿瘤发生、发展中发挥关键作用^[1]。肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-Associated Macrophages, TAMs)属于免疫细胞,是TME的重要组成部分。巨噬细胞可极化为经典活化的M1型巨噬细胞和交替激活的M2型巨噬细胞。二者在TME中发挥不同作用,并与肿瘤的发生、发展及转移密切相关。因此,调控TME已成为防治肿瘤的关键环节。传统治疗手段如手术、放疗和化疗等虽广泛应用,但仍面临耐药与复发等问题,影响患者的生存率和生活质量。

肿瘤归属于中医学“积聚”“癥瘕”“窠囊”等范畴。中医药强调整体观念和辨证论治,旨在通过调整气血阴阳、扶正祛邪以增强机体抗病能力,调控TME,在防治肿瘤方面具有独特优势。当前临床常采取中西医结合策略,可实现增效减毒,进而延长肿瘤患者生存时间、改善其生活质量。现代研究^[2]将中医“证”发生、发展的物质基础与TME的动态变化相结合,认为肿瘤的发生、发展与人体阴阳失调密切相关,二者互为因果。诸多研究认为,痰湿内阻是肿瘤形成和发展的关键因素之一^[3-4]。TME亦被视为“痰环境”,而TAMs作为TME的重要成分,参与肿瘤免疫调节,且TAMs亦

是痰液的主要组成部分^[5-7]。伏痰作为体内长期积聚的病理产物,具有隐匿、积聚、易于引动等特点,与肿瘤细胞深伏及潜在恶性转化等特性相似。本文以“伏痰”理论为基础,旨在从细胞与分子层面(如TAMs极化状态及TME变化)入手,辨识伏痰在不同病机阶段的特征,并据此制定相应治法与方药,以期对肿瘤的防治提供新思路。

1 “伏痰”理论内涵发微

伏邪,指潜藏在体内而不立即发作的病邪。《素问·阴阳应象大论》载“冬伤于寒,春必温病”,说明邪气未发时仍停留在体内,待时而发,由此形成“伏邪”之概念。其本质在于正气虚弱、邪气内伏,具有动态性、隐匿性及自我积聚特征^[8]。《不居集》指出“伏痰,略有感冒便发哮喘,呀呷有声”,说明伏痰作为伏邪的一种重要形式,长期积聚后易因外感等因素引动,从而引发或加重疾病。《王氏医存·伏匿宿疾说》亦认为,痰结是深伏于体内的邪气,外界刺激可激发其发病。伏痰作为长期积聚的病理产物,易潜伏于经络、脏腑、气血之中,伺机致病,不易被察觉,且其类似疾病之“夙根”,不仅顽固难除,而且广泛存在,在有害因素刺激下可出现病理状态,导致病情复杂、变化多端。

2 TAMs在TME中的作用

TAMs广泛存在于各种肿瘤中,在TME中发挥重要作用。其可通过参与血管生成、细胞外基质重塑等方式,促进癌细胞增殖、转移和免疫抑制的调控;此外,TAMs还与化疗及免疫治疗耐药相关。受TME分

※基金项目 福建省自然科学基金资助项目(No.2025J01932)

▲通信作者 廖凌虹,女,医学博士,教授,硕士研究生导师。研究方向:中医证的分子生物学基础研究。E-mail:liao125lh@hotmail.com

•作者单位 1.福建中医药大学中医学院(福建福州350112);2.福建省中医健康状态辨识重点实验室(福建福州350112)

子信号的影响, TAMs的功能表型高度可塑。研究表明, TME中的不同信号浓度决定了M1型和M2型巨噬细胞的比例, 进而影响肿瘤的进展^[9]。肿瘤早期阶段, M0型巨噬细胞在干扰素- γ 、肿瘤坏死因子、脂多糖等刺激下, 可极化成M1型^[10]。M1型巨噬细胞通过产生一氧化氮和活性氧等细胞毒性因子, 释放促炎细胞因子, 抑制肿瘤细胞活力并促进抗肿瘤免疫应答。然而, M1型应答若持续过久, 亦可能加重慢性炎症、促进基因组不稳定, 从而加速肿瘤进展。在肿瘤细胞释放的乳酸盐、集落刺激因子1、白细胞介素-34(Interleukin-34, IL-34)等信号以及缺氧、营养剥夺等微环境因素作用下, 巨噬细胞易向M2型极化。M2型巨噬细胞通过分泌生长因子、促血管生成分子、免疫抑制因子和重塑细胞外环境的蛋白酶, 促进肿瘤进展^[11]。

3 基于“伏痰”理论探讨巨噬细胞在TME中的作用

中医肿瘤病机的核心在于邪正盛衰、阴阳失调及精气血津液代谢失常, 其病理变化涉及从局部到全身的多个层次^[12]。基于“伏痰”理论探讨巨噬细胞在TME中的作用, 可为中西医结合理解肿瘤机制提供新视角: 伏痰困脾, 脾失其卫, 导致免疫功能下降, 与TAMs所致的免疫抑制微环境相契合; 痰瘀互结, 阻滞气机, 与TAMs通过糖酵解产生乳酸及分泌血管内皮生长因子(Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), 促进肿瘤血管生成和侵袭并形成酸性和高凝微环境相对应; 痰郁化热, 打破阴阳平衡, 与TAMs通过募集促炎因子, 推动炎性微环境生成相似。

3.1 伏痰困脾, 卫失其职——免疫微环境 脾为后天之本, 在体合肉, 外合皮毛。《素问·痹论》载: “卫气者, 水谷之悍气也。”卫气生于水谷精微, 脾为气血生化之源, 脾健则卫气化生有源, 肌肉丰泽, 腠理致密, 机体得固, 邪不可干。脾喜燥恶湿, 而“伏痰”属湿邪范畴, 久滞体内易困阻脾胃, 致脾失其卫, 外邪易乘虚而入; 又可致脾失于运化, 水液输布受阻, 痰饮流聚体内而进一步加重伏痰之势, 形成“正气虚-外邪侵-脾失其卫”的恶性循环, 互为因果, 最终导致肿瘤的发生与发展。研究发现, TAMs是痰液的主要组成部分, 与伏痰相对应^[13-14]; 同时, 脾虚又与机体免疫力降低相契合, 皆为TME形成的关键原因。TAMs作为重要的免疫细胞, 既是机体免疫应答的主要参与者, 也是肿瘤免疫微环境的重要组成部分。其具有免疫抑制功能, 可通过诱导调节性T细胞增殖等方式, 形成免疫抑制性TME, 保护肿瘤细胞免受机体免疫系统的攻击, 促

进肿瘤进展。

3.2 痰瘀互结, 络阻血凝——酸性及高凝微环境 气血津液是构成人体和维持正常生命活动的基本物质。《灵枢·邪客》载: “营气者, 泌其津液, 注之于脉, 以化为血, 以营四末, 内注五脏六腑。”若气化有常, 津液流通, 气血充盛, 五脏安和, 四肢百骸得以濡养, 则诸病不生。赵献可在《医贯》中提到“痰也, 血也, 水也, 一物也”, 强调痰、瘀、水三者同源。若痰浊伏于营血分, 则易影响局部气血运行; 又因“痰为之物, 随气升降, 无处不到”, 易壅滞经脉。伏痰碍血致生血瘀, 血瘀湿滞复生痰凝, 终致痰瘀互结。《局方发挥》曰: “自气成积, 自积成痰, 痰夹瘀血, 遂成窠囊。”此论认为“窠囊”之成, 始于气机失调。伏痰阻于体内, 最易扰乱气机, 进而影响津与血之代谢, 痰瘀渐起, 互结阻滞, 形成有形之积, 损伤脏腑功能, 耗伤气血, 加速癌毒内生。

伏痰与酸性微环境、瘀血与高凝微环境, 是从中西医不同角度分别对津血代谢异常的描述^[15]。研究^[16]发现, 在TME中, M1型TAMs、IL-4诱导的M2型TAMs主要依赖糖酵解供能, 可产生乳酸。同时M2型TAMs极化分泌的相关促炎因子如IL-6可诱导肿瘤细胞糖酵解能力增强, 促进酸性微环境进一步形成^[15], 帮助肿瘤逃避免疫监视、参与肿瘤增殖、迁移, 同时也干扰肿瘤的有效治疗^[17-20]。M2型TAMs可分泌VEGF, 通过与VEGF受体结合, 促进血管内皮细胞增殖, 增加肿瘤血管的高通透性, 促进上皮间质转化(Epithelial-Mesenchymal Transition, EMT), 推动肿瘤高凝微环境的形成, 促进肿瘤细胞侵袭^[21]。

3.3 痰郁化热, 蕴久成毒——炎性微环境 在人体构成中, 气与六腑为阳, 津液与五脏为阴。阳化气, 阴成形, 方可阴平阳秘, 机体发挥正常功能和作用。《素问·阴阳应象大论》载: “阴阳者, 天地之道也, 万物之纲纪, 变化之父母, 生杀之本始。”故疾病的发生与发展, 以阴阳失衡为根本。伏痰缠绵秽浊, 于体内稽留不行, 积聚日久易郁而化热、化火、酿生癌毒, 打破阴阳平衡, 进而形成滋养肿瘤细胞生存及转移的“土壤”, 促进病情进一步发展。这一过程与现代医学的“炎-癌转化”^[22]机制相似, 即肿瘤炎性微环境促使炎症从可控转为失控, 最终导致恶性转化。相关研究表明, TAMs是先天免疫细胞介导的炎症反应外在发生途径。在TME中, M1型巨噬细胞可通过募集转化生长因子- β 等促炎因子, 改变细胞周围正常环境, 促进炎性微环境生成, 诱导正常细胞恶性转变, 从而推动炎-癌转化与肿瘤进展^[23]。

4 基于“伏痰”理论从调控 TAMs 论治 TME

在 TME 中, TAMs 通过不同极化状态在肿瘤生长、转移与免疫逃逸中发挥重要作用。基于中医“伏痰”理论, 伏痰困脾、痰瘀互结、化热生毒, 是导致机体免疫功能抑制与 TME 恶化的重要病机。中医药通过益气扶正, 防伏痰之成; 化痰祛瘀, 阻伏痰之变; 清热解毒以调理 TME 中的伏痰状态, 从而改善 TME, 抑制肿瘤生长。临床上以 TME 为微观基础, 结合伏痰理论, 可形成“微观-宏观”相结合的辨证施治思路; 通过观察 TAMs 的极化状态、免疫功能和代谢特点, 可对应分析体内痰、瘀、热、虚等病理变化, 进而指导临床精准辨治。

4.1 益气扶正, 防伏痰之成 《素问·刺法论》提出“正气存内, 邪不可干”, 反推可知, 若邪气得侵袭人体, 必因正气亏虚。在肿瘤的发生、发展中, 伏痰作为湿邪, 滞于体内易困阻脾胃, 致脾失其卫, 日久成积。故治疗上应益气健脾扶正, 防伏痰之成。其代表方为癌毒清方、健脾养正汤及健脾化痰复方等。研究^[24]发现, 由白花蛇舌草、莪术、黄芪、甘草等组成的癌毒清方可通过调控 TAMs 的比例, 抑制 TAMs/CXCL1 活性和初始 CD⁴⁺T 细胞浸润, 从而重塑免疫抑制性 TME, 抑制乳腺癌的免疫逃逸。健脾养正汤可增强卫外之力, 以防伏痰形成。现代研究^[25-26]亦发现, 应用该方治疗胃癌小鼠, 可降低 TAMs 中 PI3K γ 活性, 减少胃癌外泌体分泌, 促使 TAMs 向 M2 型极化, 重塑肿瘤内 TAMs, 减少抑制肿瘤免疫抑制微环境的发展, 抑制肿瘤细胞增殖。李灿东教授对于肿瘤患者体内伏痰已成者, 常应用健脾化痰法, 予温胆汤、二陈汤, 重视顾护后天之本, 并常配伍神曲、鸡内金运脾和胃, 从而改善 TME 中 TAMs 的免疫抑制状态, 调控肿瘤免疫抑制微环境^[27]。许尤琪团队应用健脾化痰复方^[28]治疗胃癌裸鼠模型, 发现其可抑制肿瘤生长, 下调 Ki-67 表达, 疗效显著。

4.2 化痰祛瘀, 阻伏痰之变 伏痰存于体内, 日久致痰瘀互结, 这与酸性微环境、高凝微环境之形成相对应, 是肿瘤发生、发展的关键病机。因此, 治疗上应以化痰散结法减少细胞外基质沉积、缓解组织间固体压力, 以活血化瘀法改善血流, 从而阻断伏痰演变, 改善 TME, 降低肿瘤细胞的侵袭性。李灿东教授在临床上常应用血府逐瘀汤加减方治疗痰瘀互结型肿瘤患者^[29]。方中以三棱、莪术行气消积, 鳖甲软坚散结, 配伍陈皮、法半夏、茯苓等化痰散结, 有助于改善肿瘤酸

性与高凝微环境, 进一步防止癌毒复发、生长及转移。一氧化氮(NO)可影响肿瘤代谢并支持肿瘤内血管生成。研究发现, 红花多糖在 AOM/DSS 肿瘤小鼠实验中, 可通过上调 NF- κ B 信号、诱导 TME 中 M1 型巨噬细胞极化; 并在体外实验中激活巨噬细胞 RAW264.7, 上调肿瘤坏死因子- α 和 NO 水平, 从而改善肿瘤酸性、高凝微环境, 诱导肿瘤细胞凋亡^[30]。另有研究发现, 丹参酮 I 可通过减少肺癌小鼠巨噬细胞和肿瘤细胞中 CCL 的分泌, 抑制 TAMs 募集, 同时抑制 STAT3 磷酸化和 S 期激酶相关蛋白-2 的表达, 进而抑制 VEGF 的生成, 阻止肿瘤高凝微环境的进一步发展, 从而抑制肿瘤生长^[31]。研究发现, 破血除瘀类方剂大黄廑虫丸可通过下调肿瘤内 TAMs 的整体表达, 抑制 CCL2-CCR2 轴介导巨噬细胞在肿瘤募集, 同时降低重组人转化生长因子 (Recombinant Human Transforming Growth Factor- β 1, TGF- β 1) 水平, 从而抑制酸性、高凝微环境形成, 减缓结直肠癌的肝转移进程^[32]。TGF- β 1 是 EMT 的重要诱导剂。《神农本草经》载:“黄芩, 味苦, 平。主诸热……下血闭, 恶疮, 疽蚀, 火伤。”Zhao 等^[33]研究发现, 黄芩素可通过抑制 M2 型 TAMs 的极化, 抑制 TGF- β 1 的分泌, 改善肿瘤高凝与免疫抑制微环境, 抑制乳腺癌的生长和转移。

4.3 清热解毒, 化伏痰之恶 若伏痰蕴结, 化热生毒, 可见肿瘤局部红肿疼痛, 甚至溃败。对于此类癌毒火热之证, 治疗上可应用薏苡附子败酱散、蒲公英、大黄、蛇床子等清热泻火解毒之品, 以清解火热、消退炎症、调和阴阳, 从而改善肿瘤炎症微环境。同时, 火热之邪常耗伤津液, 故临床上常配伍麦冬、沙参等养阴清热之品, 以顾护阴液, 提高抗癌疗效。柴妮应用《金匮要略》名方薏苡附子败酱散治疗结直肠癌模型小鼠, 发现该方可通过抑制巨噬细胞向 M2 极化, 阻断 IL-6/STAT3 通路, 从而调控炎症微环境形成和肿瘤发生与发展^[34]。研究^[35]发现, 蒲公英提取物可明显减少三阴性乳腺癌内 M2 型巨噬细胞标记物 IL-10 等表达, 同时通过抑制 IL-10/STAT3 信号通路重塑肿瘤炎症微环境, 改善免疫治疗结果。另有研究^[36]发现, 大黄素可通过抑制乳腺癌小鼠体内 TAMs 浸润和 M2 型巨噬细胞极化, 抑制 STAT6、IRF4 等信号通路, 改善肿瘤炎症微环境, 恢复 CD⁸⁺T 对肿瘤的杀伤功能。Wang 等^[37]发现, 蛇床子素可通过下调 STAT6 通路和 p-ERK1/2-C/EBP 轴, 抑制 M2 型巨噬细胞浸润和甘露糖受体 C 型 1、转化生长因子- β 等表达, 改善肿瘤炎症微环境, 从而抑制小鼠胰腺癌的发生与发展。

5 病案举隅

杜某,男,65岁,2020年5月3日初诊。主诉:胃癌术后2个月,倦怠乏力1个月。现病史:患者于2个月前因患“胃癌”行外科手术治疗,术后规律予以化疗(具体用药不详,末次化疗时间为2020年4月27日),近1个月来神疲乏力明显。刻下症见:神疲乏力,性情急躁,伴下肢沉重感(晨起、夜间尤甚),晨起口干口苦,少食多餐,多食则脘胀,时泛青黑色苦水,夜寐尚可,二便尚调,舌淡暗,有芒刺,中见裂纹,苔厚色微黄,脉弦滑。中医诊断:胃岩,辨为肝郁脾虚,痰热互结证。治法:疏肝理脾,化痰清热。处方:柴胡10g,赤芍15g,黄芩10g,枳实10g,鳖甲15g(先煎),陈皮10g,茯苓15g,莪术10g,黄芪20g,神曲10g,姜半夏10g,夏枯草15g,甘草3g。12剂,日1剂,水煎,分早晚2次餐后温服。西医方面则按原方案继续给予规律化疗。

2020年5月17日二诊:下肢沉重感、口干、口苦减轻,舌红,苔黄稍厚腻,脉弦滑。于初诊方基础上去黄芩、赤芍、神曲,另加白芍10g、茯苓15g。12剂。

2020年7月5日三诊:以上诸症尽减,但出现手足麻木,纳可、寐安,二便尚调,舌淡暗,苔黄厚,脉弦。辅助检查:生化检查提示尿酸偏高;血常规检查提示白细胞低。于二诊方基础上去莪术、鳖甲、夏枯草、茯苓,白芍加至15g,另加草薢15g、赤芍15g、土茯苓20g、桂枝10g。12剂。

2020年7月19日四诊:以上诸症皆减,神疲乏力感消失。现症见:四肢酸麻,偶泛酸水,口干欲饮,二便尚可,纳寐自调,舌红稍暗,苔白稍厚,脉滑稍数。于三诊方基础上去土茯苓、草薢、桂枝、赤芍、白芍,加莪术10g、山慈菇10g、鳖甲15g、茯苓15g。12剂。

2020年9月19日五诊:症状稍有反复。现症见:四肢酸麻无力,健忘,性情急躁,精神尚佳,食欲减退,晨起口干口苦,饮水后缓解,过饱则脘胀,寐安,二便正常,夜尿2~3次,舌尖红苔白,脉弦。于四诊方基础上去竹茹、山慈菇,加神曲10g,党参15g。12剂。

3个月后电话随访,患者诉停药后诸症尽消,纳眠正常。

按 患者既往罹患胃癌,加之行金刃、化疗之术,耗气伤血,脾胃运纳受损,元气大伤,故以“倦怠乏力”为主诉。其平素性情急躁,又为病所扰,精神忿郁,肝失疏泄,气机郁滞,津液输布失常,聚而为湿,凝而为痰,正合《证治汇补》“气郁痰生”之论。痰浊凝而不去,郁而化热,形成痰热互结之“伏痰”状态。痰湿困

阻中焦,阻滞气机,清阳不展,故见周身倦怠;实邪壅滞,胃强而脾弱,则知饥纳少,食后脘胀;湿性重浊趋下,故下肢沉重;肝气横逆犯胃,胆气挟痰湿上逆,故晨起口苦,时泛苦水。苦水之色青黑,说明体内郁滞深重,伏痰、瘀血、郁火相互搏结,产物晦暗浓稠,遏逆日久。从舌脉象来看,舌淡提示正气已伤,舌暗为气血瘀滞之象;舌有芒刺主热郁;裂纹舌可能与津液耗伤或气血不荣有关;苔微黄而厚主痰热内蕴;脉弦滑与肝郁痰阻之证契合。此阶段,痰湿困脾与痰郁化热并存,以实证为主。故治疗以疏肝解郁,清热化痰,祛瘀散结为主。方中柴胡、枳实辛开苦降,疏肝利胆解郁结,调畅气机以绝痰源;黄芩、夏枯草苦寒清泄,直折郁遏之火;法半夏、陈皮温燥辛苦,理气和中、燥湿化痰,消已成之浊邪;茯苓甘、淡,健脾渗湿以绝生痰之源;患者久病癥积,故加莪术、鳖甲化痰祛瘀、软坚散结,以除癥积术后“痰瘀互结”之弊;黄芪益气扶正,托邪外出,可防伏痰之成;神曲消食助运;甘草和中解毒,调和诸药。全方共奏透邪解郁以绝痰源、燥湿化痰以消痰浊、清热活血以散结聚之效。

纵观数次复诊,治法虽随症灵活调整,但“治痰”主线贯穿始终。二诊时症减,去黄芩、赤芍以防苦寒滋腻太过;食积已解,除神曲以避免过度消导伤正;加白芍、茯苓以疏肝柔肝、健脾祛湿。三诊时出现手足麻木症状,化验提示尿酸偏高、白细胞低,此乃伏痰深入经络、碍气伤营,兼有药毒损伤之象。故治疗上暂缓攻削,去莪术、鳖甲、夏枯草、茯苓;加草薢、土茯苓以利湿祛浊,桂枝、赤芍以通脉和营,共奏通阳利浊、化解痰瘀之效。至四诊,诸症大减,神疲乏力感消失,提示体内痰浊渐化,正气渐复;然仍见四肢酸麻、口干欲饮、脉滑稍数,说明体内痰瘀未尽,郁而化热。故于前方中去土茯苓、草薢、桂枝、芍药等通络利湿之品,再度加入莪术、山慈菇、鳖甲行以化痰行气、清热软坚,兼以茯苓健脾扶正、防痰浊再聚。五诊时症状有所反复,见四肢酸麻无力、健忘、性急、食欲减退、晨起口干口苦等症,舌尖红、脉弦,此为久病伤气,肝郁脾虚,痰浊渐去而中气未复。此阶段邪势已衰,仍有正虚,故去竹茹、山慈菇等清化之品,增党参益气健脾、神曲和胃消胀,以巩固疗效,杜绝痰浊再生之源。

6 结语

本文基于中医“伏痰”理论解析TAMs在TME中的作用,初步构建“伏痰-TAMs-TME-微观辨治”体系。该体系将中医病机伏痰困脾、痰瘀互结、痰郁化热分别对应TME的免疫抑制、酸性高凝与炎性状态,

并以 TAMs 极化状态、乳酸积累、炎性因子等微观指标为指导,相应采用益气扶正、化痰祛瘀、清热解毒等治法,旨在推动中医肿瘤辨治从经验辨证向精准干预转化,为中医药调控 TME 提供了理论与实践依据。

参考文献

- [1] LEBLEU V. Imaging the tumor microenvironment [J]. *Cancer J*, 2015, 21(3): 174-178.
- [2] 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.
- [3] 刘嘉懿, 屠立平, 石玉琳, 等. 非小细胞肺癌不同证型患者舌象特征及与实验室指标相关性研究 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2025, 32(3): 136-143.
- [4] 王溪月, 卢雯平, 卓至丽. 恶性肿瘤免疫相关不良反应患者中医证素分布及影响因素分析: 一项倾向性评分匹配的回顾性研究 [J]. *中医杂志*, 2025, 66(11): 1147-1156.
- [5] 梁帅, 尹怡, 王俊涛, 等. 从中医病机探析肺癌肿瘤微环境 [J]. *世界中医药*, 2024, 19(3): 410-417.
- [6] 顾恪波, 张丽娜, 吴洁, 等. “化痰”法治疗恶性肿瘤的研究进展 [J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12): 5468-5471.
- [7] 郑舞, 杨金坤. 杨金坤从痰论治肿瘤经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2016, 31(7): 2630-2632.
- [8] 陈佳易, 陈思敏, 吴洁, 等. 基于伏痰理论探讨广泛性焦虑障碍与肠道菌群的关系及治疗 [J]. *现代中医临床*, 2024, 31(4): 83-86.
- [9] PAN Y, YU Y, WANG X, et al. Tumor-associated macrophages in tumor immunity [J]. *Frontiers in immunology*, 2020, 11: 583084.
- [10] FERNANDES B, FELTES P K, LUFT C, et al. Potential PET tracers for imaging of tumor-associated macrophages [J]. *EJNMMI Radiopharm Chem*, 2022, 7(1): 11.
- [11] VITALE I, MANIC G, COUSSENS L M, et al. Macrophages and metabolism in the tumor microenvironment [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(1): 36-50.
- [12] 孙广仁. 中医基础理论 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 126, 255.
- [13] 黄成宝, 廖凌虹, 张斐. 黏附分子与痰邪相关性的研究进展 [J]. *时珍国医国药*, 2017, 8(8): 1977-1979.
- [14] 魏丽娟, 严梅, 庄蝶微. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期痰细胞分析 [J]. *广州医学院学报*, 2012, 40(3): 91-93.
- [15] 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.
- [16] CAO J, ZENG F, LIAO S, et al. Effects of glycolysis on the polarization and function of tumor-associated macrophages [J]. *Int J Oncol*, 2023, 62(6): 70.
- [17] HASAN M N, CAPUK O, PATEL S M, et al. The role of metabolic plasticity of tumor-associated macrophages in shaping the tumor microenvironment immunity [J]. *Cancers*, 2022, 14(14): 3331.
- [18] 陈璐, 高威. 肿瘤酸性微环境的形成机制及其对肿瘤进展的影响 [J]. *肿瘤*, 2019, 39(2): 140-145.
- [19] ESTRELLA V, CHEN T, LLOYD M, et al. Acidity generated by the tumor microenvironment drives local invasion [J]. *Cancer Res*, 2013, 73(5): 1524-1535.
- [20] ANEMONE A, CONSOLINO L, CONTI L, et al. In vivo evaluation of tumour acidosis for assessing the early metabolic response and onset of resistance to dichloroacetate by using magnetic resonance pH imaging [J]. *Int J Oncol*, 2017, 51(2): 498-506.
- [21] AZZI S, HEBDA J K, GAVARD J. Vascular permeability and drug delivery in cancers [J]. *Front Oncol*, 2013, 3: 211.
- [22] 蓝姝, 郑川, 祝捷, 等. 基于“津液”论炎-癌转化 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(5): 614-615, 619.
- [23] PAPOUTSOGLU P, LOUIS C, COULOUARN C. Transforming growth factor-beta (TGFβ) signaling pathway in cholangiocarcinoma [J]. *Cells*, 2019, 8(9): 960.
- [24] LI J, WANG S, WANG N, et al. Aiduqing formula inhibits breast cancer metastasis by suppressing TAM/CXCL1-induced Treg differentiation and infiltration [J]. *Cell Commun Signal*, 2021, 19: 1-20.
- [25] YUAN M, ZOU X, LIU S, et al. Modified Jian-pi-yang-zheng decoction inhibits gastric cancer progression via the macrophage immune checkpoint PI3Kγ [J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 129: 110440.
- [26] WU J, YUAN M, SHEN J, et al. Effect of modified Jianpi Yangzheng on regulating content of PKM2 in gastric cancer cells-derived exosomes [J]. *Phytomedicine*, 2022, 103: 154229.
- [27] 傅巧瑜, 蔡华珠, 黄亮亮, 等. 论肿瘤的“四重”防治思想 [J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1614-1617.
- [28] 许瑶, 许尤琪. 健脾化痰方对 HER-2 阳性人 NCI-N87 胃癌移植瘤生长及凋亡作用 [J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(2): 44-47.
- [29] 曾沧戩. 基于数据挖掘探讨李灿东教授论治非小细胞肺癌用药特点的研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2021.
- [30] WANG Q, HUANG Y, JIA M, et al. Safflower Polysaccharide inhibits AOM/DSS-induced mice colorectal cancer through the regulation of macrophage polarization [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 761641.
- [31] KUAN F C, LIN Y Y, LIN Y S, et al. Danshen improves survival of patients with advanced lung cancer and targeting the relationship between macrophages and lung cancer cells [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(53): 90925-90947.
- [32] CHEN C, YAO X, XU Y, et al. Dahuang Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed premetastatic niche [J]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111878.
- [33] ZHAO X, QU J, LIU X, et al. Baicalein suppress EMT of breast cancer by mediating tumor-associated macrophages polarization [J]. *Am J Cancer Res*, 2018, 8(8): 1528-1540.
- [34] 柴妮. 薏苡附子败酱散对炎症相关性结肠癌的作用及机制研究 [D]. 上海: 上海中医药大学, 2020.
- [35] DENG X X, JIAO Y N, HAO H F, et al. Taraxacum mongolicum extract inhibited malignant phenotype of triple-negative breast cancer cells in tumor-associated macrophages microenvironment through suppressing IL-10/STAT3/PD-L1 signaling pathways [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 274: 113978.
- [36] ZHANG J, GAO J, CUI J, et al. Tumor-associated macrophages in tumor progression and the role of traditional Chinese medicine in regulating TAMs to enhance antitumor effects [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1026898.
- [37] WANG B, ZHENG X, LIU J, et al. Osthole inhibits pancreatic cancer progression by directly exerting negative effects on cancer cells and attenuating tumor-infiltrating M2 macrophages [J]. *J Pharmacol Sci*, 2018, 137(3): 290-298.

(收稿日期: 2025-08-30)

(本文编辑: 黄明愉)