

基于“慢性应激-TIME”探析“调神助气”法 论治结肠癌*

胡艳娥¹, 赖恒周², 马 琮², 雷 茂², 蒋义芳², 任益锋^{2,3},
付 西^{2,3}, 由凤鸣^{2,4**}

(1. 延安市人民医院 延安 716000; 2. 成都中医药大学附属医院 成都 610072;
3. 成都中医药大学肿瘤学教研室 成都 610075; 4. 成都中医药大学肿瘤研究所 成都 610075)

摘 要:结肠癌是形气神俱损的综合病变,慢性应激诱导结肠癌肿瘤免疫微环境(Tumor immune microenvironment, TIME)形成则是其机理所在。慢性应激属于“神病”的微观范畴,而TIME是“气病”的生物学基础,结肠癌有形之体则是“形病”的具象,“慢性应激-TIME-结肠癌”交联机制契合了中医“形气神同病”的认知。治疗上协同改善慢性应激之“调神”及重塑TIME之“助气”,终达“治形”以阻延结肠癌演进之目的,本文期望为结肠癌的中医药治疗提供新见解。

关键词:结肠癌 肿瘤免疫微环境 调神助气 慢性应激

DOI: 10.11842/wst.20231219008 CSTR: 32150.14.wst.20231219008 中图分类号: R273 文献标识码: A

中医药治疗肿瘤的目的和优势不在于“治形”,而在于“助气”,关键在于“调神”。结肠不仅是精神压力的主要效应器官,也是人体最大的免疫器官,结肠癌是多因素、多途径综合作用下发生的恶性病变,相较于既往关注癌细胞本身及肿瘤微环境的直接作用,慢性应激致免疫功能异常也在结肠癌的发生发展中扮演了重要角色。作为关键环节的肿瘤免疫微环境(Tumor immune microenvironment, TIME)在结肠癌发生发展中占有重要地位,TIME不仅出现在结肠癌早期而且贯穿于肿瘤发生发展全过程,“慢性应激-TIME”无疑已成为结肠癌治疗的新方向及突破点^[1-4]。

本文基于中医“形气神一体同调”理法方药的完善体系以及临床实践丰富的优势^[5-10],聚焦于“慢性应激-TIME”在结肠癌发生发展中的重要地位和关键角色,重新审视中医“神”与慢性应激以及“气”与“免疫”之间的映射关系,进一步探析慢性应激抑制免疫应答

促结肠癌的序列演进事件与“形气神同病”病机之间的内在关联,有助于揭示“调神助气”法改善慢性应激调复免疫功能的生物学基础,以期能为结肠癌的中医药治疗提供新见解。

1 “慢性应激-TIME”在结肠癌发生中的作用

诸多研究表明精神因素在肠易激综合征、功能性消化不良、溃疡性结肠炎等肠道病证中发挥重要作用,“脑-肠”轴在精神及肠道病证中的大量研究也证实了精神因素对于认识肠道病变的关键地位与价值。肠道被称为人体的“第二大脑”,是慢性应激的主要效应器官。一项基于16万人的研究显示^[11],肿瘤患者常伴有不同程度精神压力,且与结肠癌在内的多种癌症死亡相关。临床研究发现结肠癌患者血液中慢性应激介质—皮质醇(Cortisol, CORT)水平较正常人更高,且与消极情绪成正关联^[12]。现代研究发现,焦虑、抑郁

收稿日期:2023-12-19

修回日期:2024-05-24

* 国家自然科学基金委员会面上项目(82074315):“形气神同调”视角下腹泻要方抑制精神压力诱导的TSC22D3过表达调复Th1/Tc1免疫应答阻延结肠癌演进研究,负责人:由凤鸣。

** 通讯作者:由凤鸣(ORCID:0000-0001-7900-4060),教授,主任医师,博士生导师,主要研究方向:中医药防治肿瘤病证的基础与临床研究。

等导致的慢性应激持续作用于交感神经系统和下丘脑—垂体—肾上腺轴(Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, HPA axis),改变应激介质流量与流向,导致神经—内分泌—免疫网络异常。最新研究发现^[13],慢性应激可促结肠癌演进,慢性应激可激活HPA轴(应激反应核心路径)持续释放CORT以诱导树突状细胞(Dendritic cells, DC)中关键转录调节因子—转化生长因子 β 诱导基因22结构域家族蛋白3(Transforming growth factor β -inducible gene 22 domain family protein 3, Tsc22d3)特异性过表达,下调主要组织相容性复合体(Major histocompatibility complex, MHC)-I和MHC-II抗原提呈途径相关分子表达,最终形成肿瘤免疫微环境。在此肿瘤免疫微环境基础上会进一步促使肿瘤微血管生成以及诱导结肠癌细胞干性等,上述行为的发生促进了结肠癌发生。

此外,慢性应激不仅能通过促肾上腺皮质激素释放激素(Corticotropin-releasing-hormone, CRH)神经肽信号传导途径改变肠道免疫功能,还能增强肠道炎症反应改变除CRH以外的趋化因子和神经肽分泌,致神经-免疫串扰,促进结直肠癌的发生发展^[14-15]。前额叶皮层和海马体在压力下也会发生衰退和功能障碍,抑制细胞毒性T淋巴细胞(Cytotoxic T lymphocyte, CTL)介导的免疫反应以及自然杀伤(Natural killer, NK)细胞等免疫细胞的免疫学活性,降低干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)等物质生成,从抗肿瘤免疫应答、血管生成、诱导结肠癌细胞干性等途径阻碍免疫系统对肿瘤细胞的杀伤作用,导致结肠癌进展^[2,13,16]。慢性应激会加剧包括结肠癌在内的多种肿瘤Th1向Th2转化的趋势,即Th1/Th2漂移^[17-18]。慢性应激压力可下调小鼠肿瘤组织内巨噬细胞F4/80、M1型CD86占比及血清内M1型炎症因子(TNF- α 、IL-1 β 、IL-12)表达;激活肾上腺素 β 2受体,上调M2型CD206巨噬细胞占比和M2型炎症因子(IL-4、IL-10、Arg-1)表达^[19-21]。M2巨噬细胞产生抗炎细胞因子,如IL-4、IL-10、TGF- β 以促进肿瘤生长和肿瘤血管生成^[22-23]。

研究表明,焦虑、抑郁等慢性应激可通过抑制人体免疫系统的抗肿瘤机制导致异常组织增生甚至恶化、转移,精神神志异常导致机体内环境失常从而产生疾病,疾病反过来也会影响精神情绪。综上所述,“慢性应激-TIME”在结肠癌发生中的重要地位和关键

作用,慢性应激及其下游级联事件是肿瘤发生的本源。

2 “慢性应激-TIME”与结肠癌“形气神同病”核心病机密切相关

“形气神”出自《淮南子·原道训》:“夫形者,生之舍也;气者,生之充也;神者,生之制也。一失位则三伤矣……此三者,不可不慎守也”。形、气、神构成了完整的生命系统,三者交联互动,统摄一切生命活动,即为形、气、神三位一体生命观,不仅是对《黄帝内经》重要的人体生理观的高度概括,也是中医认识生命活动和疾病发生发展的核心理论^[24-25],其从整体联动的视角阐明了机体是形、气、神一体互动的自组织系统^[26]。形为身之基,有形则生命有所倚;气为身之用,气和则生命得其常;神为身之主,得神则生机有所彰,此即形气神相合,有鉴于此,疾病发生的基本形式是形、气、神相失,肿瘤也不例外。肿瘤是结构、能量和功能的统一体,而形气神一体即是对结构、能量、功能的高维度认知^[27]。当具象于不同癌症时,形、气、神相失的具体特点是不同的,如乳腺癌的“神”损特点相对单纯和直接以肝气郁结为主^[28],而在“第二大脑”发生的结肠癌其“神”损的病机多责之于肝脾不调^[29]。结肠癌作为一种“形”变并非孤立事件,而是多因素作用、多途径变化导致的综合结局,其背后必然伴随神、气的失调,同时神、气、形并非呈单一的时空递衍顺序,而是交感互作,共同构成了结肠癌的复合病机。

2.1 慢性应激属于“神病”的微观范畴

中医对“神”的认识有广义和狭义之分,狭义主要指情志因素,慢性应激可归属于“神”的狭义认识范畴。“神”通过神经系统、免疫系统、能量代谢和内分泌系统调控肿瘤的生命活动。肿瘤属于心身疾病已得到共识,患者焦虑抑郁、嗜欲无度等慢性应激,皆致神妄不安,导致气机升降出入异常,精微物质运化失司而致代谢产物堆积,满足了肿瘤无限增殖的动力需求。现代研究发现,焦虑、抑郁等导致的慢性应激在结肠癌的发生发展中发挥关键作用,慢性应激持续作用于交感神经系统和HPA轴,导致儿茶酚胺、CORT的分泌节律及释放异常,通过抑制抗肿瘤免疫应答、血管生成、炎症网络恶化等途径促进结肠癌演进;还可诱导结肠癌细胞干性促进结肠癌发生。结肠不仅是维持机体代谢稳态的重要器官,也是人体最大的免疫

器官,还是精神压力的主要效应器官,因此慢性应激致代谢重编程,进而形成肿瘤免疫抑制微环境促结肠癌发生的序列演进事件,实为“慢性应激”这一“神病”所致级联反应,是结肠癌发生的源动力。

2.2 TIME是“气病”的生物学基础

免疫系统发挥了机体抵御外邪及监视、清除体内“异己”的作用,这与中医“气”的防御功能相契合,现代诸多研究发现气虚证患者及模型动物的免疫功能呈现减退状态^[30-31],同时也有研究证实益气类方药可有效提高机体免疫水平^[32],表明免疫功能是中医“气”的微观具象。气和精是脏腑功能活动的物质基础,也是构成机体和维持生命活动的精微物质。气机失司而生痰、瘀等病理产物。痰瘀留着又可加重脏腑机能衰减,致精微转化失调。如此反复,气机失司为郁,痰瘀稽留则滞,形成表里不得透达、内外不相交通的“郁滞”状态,即肿瘤免疫微环境,为结肠癌的发生创造条件。结肠不仅是维持机体代谢稳态的重要器官,也是人体最大的免疫器官,代谢、免疫以及二者之间的相互作用与气形转化失司表征关联。结肠癌细胞为满足无限快速增殖、侵袭和转移等生物学行为的物质和能量需求,需要对能量代谢进行重编程。“代谢-免疫”交互失衡贯穿于结肠炎癌转化“炎-ACF-不典型增生-腺瘤-癌”的病理迭代全过程,受损细胞均依赖代谢重编程重塑代谢状态以适应细胞内外环境,且代谢重编程不仅加剧细胞恶性转化过程,还可抑制机体免疫应答,削弱免疫识别及免疫杀伤能力,放任癌细胞增殖,加速结肠癌进程。在这一过程中扮演了重要角色的线粒体、中性粒细胞以及巨噬细胞、自噬等属于气的微观具象。气通过升降出入激发和推动各精微形质之间的相互转化和新陈代谢,从而化生结肠癌发生所需物质基础,也为结肠癌侵袭、转移等生物学行为提供能量。

2.3 结肠癌形的认识

结肠癌形既包括结肠癌细胞、细胞外基质、肿瘤新生血管、肿瘤微环境甚至癌旁正常组织结构等可见可触之形体,也包括气、血、津、液、精等结肠癌赖以生存的精微形质。此外,结肠炎癌转化进程中“炎-ACF-不典型增生-腺瘤-癌”的病理迭代及其背后存在的“Wnt通路左低右高梯度表达”导致左右半畸变隐窝灶差异,结肠癌干细胞建立的分化等级,肿瘤微环境中各结构、代谢产物的空间分布维度以及代谢

重编程以及由此所致的能量梯度差等客观存在的时空变异也属于结肠癌“形”的范畴。可见,结肠癌的“形”具有复杂、多维、动态的时空异质性。此外,虚、痰、瘀、毒即是对结肠癌的形的提炼和升华,如痰浊对肿瘤微环境的认识、肿瘤微血管与瘀的相关性及左、右半结肠癌存在的“左血右气”病机偏侧性等^[33]。

综上,结合慢性应激、TIME与神病、气病的宏微观映射关系的认识,表明慢性应激诱导免疫抑制微环境形成促结肠癌的序列演进事件与“形气神同病”的病机表征关联。“神”作为人体感知客观世界的起点,与气、形相互依存并互相影响,慢性应激这一“神”的异常,引起机体气化失常,清阳不升,浊阴不降。结肠以通为用,以降为顺,浊阴不降则痰、瘀、水、湿等阴精垃圾堆积,久则结肠癌“形”成并不断演进。气是人体护卫机体、抵御外邪的源动力,研究发现免疫系统与中医“气”功能相似^[34-35]。所以说,“形气神同病”是结肠癌发生发展的核心病机,“调神助气”是论治结肠癌的关键治法,干预慢性应激重塑结肠癌免疫微环境则是其机理所在。

3 “调神助气”法干预慢性应激重塑结肠癌 TIME 的实践与探索

“调神助气”法落地实施的枢机是肝,不论是缓肝调中的乌梅丸、疏肝解郁的逍遥散、抑木扶土的痛泻要方,均可对慢性应激产生作用进而重塑 TIME,如邓卫芳等^[36]研究表明,逍遥丸可能通过调节雌二醇分泌抑制 VEGF 基因表达,进而控制大鼠乳腺癌前病变进程;俞赟丰等^[37]研究发现乌梅丸能够通过抑制 HGF/C-Met 信号通路减缓寒热错杂证 Lewis 肺癌小鼠的肺癌进展。因痛泻要方在干预溃疡性结肠炎(Ulcerative colitis, UC)癌变^[38]以及抑制诱发结肠肿瘤进展中表现出的良好效应^[39-40],使得其成为我们应用“调神助气”法干预慢性应激重塑结肠癌 TIME 的实践选择。团队前期研究也证实^[41-42],痛泻要方具有阻延诱发性结肠肿瘤模型小鼠结肠癌进展的生物学效应,其通过抑制大肠癌中呈高表达的 EGFR 基因、降低 P53 基因蛋白表达量,阻止肿瘤细胞信号传导通路;并通过调控转化生长因子- $\beta 1$ (Transforming growth factor- $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、MHC-I、MHC-II、IFN- γ 等免疫相关分子表达,减缓结肠肿瘤体积生长和浸润速度,从而阻延结肠癌演进。立足于痛泻要方调节免疫、抗肿瘤的助

气、治形的优势效应,渴望了解痛泻要方助气治形之效应是否与其调神功效相关。

相关临床研究证明,痛泻要方在治疗肠易激综合征(Irritable bowel syndrome, IBS)、溃疡性结肠炎等精神相关性肠病中均发挥了良好干预效应;痛泻要方可通过对精神心理、免疫反应、肠道感觉功能、炎症反应和肠道菌群等多途径的调节作用,可修复肠道黏膜屏障、缓解胃肠动力异常、降低内脏高敏感性、调节脑肠轴异常^[43-47]。此外,诸多学者进一步对痛泻要方干预精神心理相关机制进行了探讨:①调控脑-肠轴中多种脑肠肽表达;②干预抑郁相关信号通路的不同基因表达;③通过神经-内分泌-免疫网络影响肠道免疫反应等。痛泻要方对精神相关性肠病干预的诸多研究证实了其确可调“神”,但其在肿瘤领域的应用,无论是降低肠道细胞的异型增生率,抑制肿瘤进程;还是调控免疫相关分子表达,减缓结肠肿瘤体积生长和浸润速度,均是停留在“形”、“气”层级,不仅忽略了结肠癌进程中“神”这一关键的因素及痛泻要方的调“神”特色,也不能全景刻画痛泻要方调“神”助“气”治“形”的实证依据。

前期实验中,采用慢性束缚应激+结肠癌细胞皮下注射构建慢性应激结肠癌模型小鼠,并予以痛泻要方干预,发现痛泻要方可改善小鼠慢性应激状态,抑制CORT、促进5-HT及NA激素水平,同时抑制小鼠结肠癌增长(该研究已通过成都中医药大学伦理委员会批准,方案中所涉及的实验动物研究内容及过程均

符合国家对医学实验动物的相关要求,伦理审查编号:2022-15),确证了痛泻要方能通过调“神”(慢性应激)以治“形”(结肠癌)。在此基础上进一步研究发现,痛泻要方可升高肿瘤组织CD4⁺T细胞浸润量进而升高CD4⁺/CD8⁺T细胞比例,促进Th1/Th2免疫平衡向Th1细胞偏移,上调M1/M2型巨噬细胞比例,重塑慢性应激结肠癌小鼠免疫微环境;也能通过上调NKG2DL中MICA+MICB及ULBP1表达促进NK细胞活化及功能发挥;以上均表明了痛泻要方可改善慢性应激,重塑TIME、激活T细胞,从而发挥“调神助气”以“治形”阻延结肠癌演进的级联效应^[21,48-49]。

5 结论

慢性应激致TIME促结肠癌演进序列事件与“形气神同病”的病机表征关联,提示“调神助气”或是阻延结肠癌进程的关键一环。痛泻要方治疗精神相关性肠病具有显著优势,有赖于其扶土助气之功,更与其抑木调神的慢性应激干预及重塑TIME效应密切相关,抑木与扶土相辅相成,共同发挥“调神助气”以“治形”的功效。据此认知,治疗上协同改善慢性应激之“调神”及重塑TIME之“助气”,终达“治形”以阻延结肠癌演进之目的,酌情运用柴胡疏肝散、逍遥散、柴胡桂枝干姜汤及针刺、音乐疗法、导引、芳香闻嗅等具有“调神助气”功效的代表方药和手段可有效重塑结肠癌免疫微环境,为临床干预结肠癌提供理论依据和提供可及性方案。

参考文献

- 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. *CA: a Cancer Journal for Clinicians*, 2021, 71(3):209-249.
- Kasprzak A. The role of tumor microenvironment cells in colorectal cancer (CRC) Cachexia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(4):1565.
- Schmitt M, Greten F R. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nature Reviews Immunology*, 2021, 21:653-667.
- Chandra R, Karalis J D, Liu C, et al. The colorectal cancer tumor microenvironment and its impact on liver and lung metastasis. *Cancers*, 2021, 13(24):6206.
- 柳红芳, 张向伟, 张先慧. 糖尿病肾脏病的“形气神”论治. 北京中医药大学学报, 2016, 39(10):817-819.
- 唐广义, 殷东风, 薛友珍, 等. 形神损伤在胃肠癌不同阶段变化规律初探. 辽宁中医杂志, 2015, 42(4):767-768.
- 姚嘉良, 刘海涛, 赵外荣, 等. 调神防治肝癌解析. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(4):9-13.
- 封乃元. 恶性淋巴瘤形神变化特点及中药用药规律. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2019.
- 马孝秋, 殷东风, 崔小天, 等. 乳腺癌不同时期形神变化特征及中药治疗规律研究. 中医临床研究, 2019, 11(12):102-105.
- 李蕊, 殷东风. 运用形神理论探究食管癌患者治疗规律. 中西医结合研究, 2018, 10(3):127-130.
- Batty G D, Russ T C, Stamatakis E, et al. Psychological distress in relation to site specific cancer mortality: Pooling of unpublished data from 16 prospective cohort studies. *BMJ*, 2017, 356:j108.
- Wang Y H, Li J Q, Shi J F, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Molecular Psychiatry*, 2020, 25:1487-1499.

- 13 Yang H, Xia L, Chen J, *et al.* Stress - glucocorticoid - TSC22D3 axis compromises therapy-induced antitumor immunity. *Nature Medicine*, 2019, 25:1428-1441.
- 14 Baritaki S, de Bree E, Chatzaki E, *et al.* Chronic stress, inflammation, and colon cancer: A CRH system-driven molecular crosstalk. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 8(10):1669.
- 15 Liu Y X, Tian S, Ning B, *et al.* Stress and cancer: The mechanisms of immune dysregulation and management. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13:1032294.
- 16 Thapa S, Cao X F. Nervous regulation: Beta-2-adrenergic signaling in immune homeostasis, cancer immunotherapy, and autoimmune diseases. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 2023, 72(8): 2549-2556.
- 17 SCHARPING N E, MENK A V, MORECI R S, *et al.* The tumor microenvironment represses T cell mitochondrial biogenesis to drive intratumoral T cell metabolic insufficiency and dysfunction [J]. *Immunity*, 2016, 45(2):374-388.
- 18 YANG Z, LI Z, GUO Z, *et al.* Antitumor effect of fluoxetine on chronic stress-promoted lung cancer growth via suppressing kynurenine pathway and enhancing cellular immunity [J]. *Front Pharmacol*, 2021, doi: 10.3389/fphar. 2021. 685898.
- 19 QIN J F, JIN F J, LI N, *et al.* Adrenergic receptor $\beta 2$ activation by stress promotes breast cancer progression through macrophages M2 polarization in tumor microenvironment [J]. *BMB Rep*, 2015, 48(5):295.
- 20 THAPA S, CAO X. Nervous regulation: beta-2-adrenergic signaling in immune homeostasis, cancer immunotherapy, and autoimmune diseases [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, doi: 1007/s00262-023-03445-z.
- 21 杨懿, 胡艳娥, 黄渝清, 等. 痛泻要方调控慢性应激下肿瘤相关巨噬细胞极化对结肠癌的影响[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(22):6142-6153.
- 22 Chen Y B, Song Y C, Du W, *et al.* Tumor-associated macrophages: An accomplice in solid tumor progression. *Journal of Biomedical Science*, 2019, 26(1):78.
- 23 Wang H G, Yung M M H, Ngan H Y S, *et al.* The impact of the tumor microenvironment on macrophage polarization in cancer metastatic progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 2021, 22(12): 6560.
- 24 赵吉超, 章文春. 形气神三位一体的生命观与《难经》. 中华中医药杂志, 2018, 33(12):5338-5341.
- 25 肖文萍, 陈林, 章文春. “形气神三位一体生命观”的临床应用举隅. 中华中医药杂志, 2018, 33(1):165-167.
- 26 曹传东, 唐农, 胡跃强, 等. 基于系统自组织机制探讨中医治疗原理. 中华中医药杂志, 2018, 33(3):986-988.
- 27 付西, 肖冲, 任益锋, 等. 整体观视域下的中医肿瘤发生学. 北京中医药大学学报, 2021, 44(8):688-693.
- 28 谷雨, 吴勉华. 国医大师周仲瑛辨治乳腺癌临证经验. 中华中医药杂志, 2020, 35(10):4975-4978.
- 29 李蒙丽, 严然, 郑川, 等. 基于效应差异探讨中医干预右半结肠癌. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6):742-744.
- 30 鲁星好, 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. 中医杂志, 2022, 63(21):2052-2059.
- 31 李宗源, 郝莉雨, 孙建辉, 等. 三种气虚证动物模型的比较与评价. 中医杂志, 2022, 63(18):1773-1778.
- 32 赵淑丽, 刘芳, 李永辉. 复圆汤对化疗后恶性肿瘤气阴两虚型患者免疫功能的调节作用. 中国中医药科技, 2022, 29(4):589-591.
- 33 林小力, 谭炜焱, 朱风旖, 等. 基于“左血右气”论左右半结肠癌变病机偏侧性. 北京中医药大学学报, 2020, 43(5):432-435.
- 34 冷玉琳, 杜联, 刘晓可, 等. 从神经微环境探讨调和营卫法治疗糖尿病周围神经病变的作用机制. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(21): 220-225.
- 35 翟亚荣, 吴瑶, 裘雪莹, 等. 基于“脾为之卫”探讨中医药调节免疫系统对肿瘤的影响. 世界中医药, 2022, 17(8):1105-1109.
- 36 邓卫芳, 贾颖, 裴晓华. 逍遥丸对乳腺癌前病变大鼠乳腺组织 CXCR4 及 VEGF 表达的影响. 中华中医药杂志, 2019, 34(4):1386-1390.
- 37 俞赞丰, 上官雪丽, 李新. 基于 HGF/C-Met 信号通路探讨乌梅丸对寒热错杂证 Lewis 肺癌小鼠的抑癌作用及机制. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(21):32-41.
- 38 廉南, 曹均告, 严清明. 加味痛泻要方对溃疡性结肠炎癌变干预作用的研究附: 116 例病例报告. 成都中医药大学学报, 2003, 26(2): 1-2.
- 39 廉南, 曹均告, 严清明. 中药加味痛泻要方对实验性大肠癌 EGFr、P₃₃ 蛋白表达的干预作用. 成都中医药大学学报, 2004(2):17-19.
- 40 廉南, 赵景岚, 陈云华, 等. 加味痛泻要方“扶正抑瘤”作用的实验研究. 成都中医药大学学报, 2002, 25(3):30-31.
- 41 喻凤. 痛泻要方调控 TGF- β /SMAD4 信号通路干预结肠炎相关性结肠癌的实验研究. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- 42 李蒙丽. 痛泻要方对结肠炎癌转化中 ACF 的干预效应及机制研究. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- 43 李帮洁, 缪乐涛, 芮俊乾, 等. 痛泻要方主要有效成分的多靶点网络构建与机制分析. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(8):206-213.
- 44 王科凯, 杨焱麟, 周彦妮, 等. 痛泻要方拆方对腹泻型肠易激综合征大鼠脑肠肽的影响研究. 中国全科医学, 2023, 26(5):569-575.
- 45 姚思杰, 王树芮, 张明明. 痛泻要方对肝郁脾虚型 IBS-D 患者的临床疗效及其机制. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12):107-113.
- 46 张旭飞, 罗运凤, 高洁, 等. 痛泻要方对肝郁脾虚型溃疡性结肠炎大鼠脂质代谢及自噬的影响. 中成药, 2022, 44(3):739-746.
- 47 文云波, 杨勇, 何开强, 等. 痛泻要方合四逆散加味治疗溃疡性结肠炎的临床疗效及作用机制. 中药材, 2022, 45(1):220-224.
- 48 胡艳娥, 黄渝清, 杨懿, 等. 痛泻要方调控慢性应激下结肠癌 NKG2DL 表达促进 NK 细胞抗肿瘤免疫效应及机制. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(1):103-111.
- 49 杨懿, 胡艳娥, 蒋义芳, 等. 痛泻要方调节 T 淋巴细胞亚群改善慢性应激下大肠癌免疫微环境的机制. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(12):46-54.

**Discussion on the Treatment of Colon Cancer by "Regulating Mind and Invigorating Qi" Based on
"Chronic Stress-Tumor Immune Microenvironment"**

HU Yan'e¹, LAI Hengzhou², MA Qiong², LEI Mao², JIANG Yifang², REN Yifeng^{2,3}, FU Xi^{2,3}, YOU Fengming^{2,4}

(1. Yan'an People's Hospital, Yan'an, 716000, China; 2. Affiliated Hospital of Chengdu University of
Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 3. Department of Teaching and Research of Tumor,
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 4. Cancer Research Institute,
Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Colon cancer is a complex disease characterized by the impairment of body, qi and spirit, as well as the establishment of a tumor immune microenvironment (TIME) induced by chronic stress. Chronic stress is classified as a micro-level mental disorder, while TIME serves as the biological foundation for qi disorders. The observable manifestation of colon cancer is the tangible representation of physical disease. The interconnected mechanism of "chronic stress-TIME-colon cancer" aligns with the traditional Chinese medicine's understanding of disease as involving the interplay between the body, qi and spirit. In treatment, we should cooperate to improve the "regulating mind" of chronic stress and reshape the "invigorating qi" of TIME, and finally achieve the purpose of shape treatment to delay the progression of colon cancer. The paper is to provide new insights into the treatment of colon cancer with traditional Chinese medicine.

Keywords: Colon cancer, Tumor immune microenvironment, Regulating mind and invigorating qi, Chronic stress

(责任编辑: 刘玥辰)