

基于肿瘤炎症-代谢-免疫微环境探讨胃肠肿瘤 从湿邪论治的作用机制^{*}

唐迎港¹, 齐同飞¹, 安桂琳¹, 何 兰², 蒋益兰³, 王其美^{3**}, 何迎春^{1**}

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

3. 湖南省中西医结合医院 长沙 410006)

摘 要:肿瘤微环境主要包括炎症微环境、代谢微环境、免疫微环境,并互为影响,构成复杂的相互作用网络,影响肿瘤生成、进展和转移。多项中医证候临床研究发现湿邪广泛参与到胃肠癌前病变、肿瘤生成及转移的过程中。且湿邪引发胃肠肿瘤炎症、代谢、免疫微环境紊乱,通过多种机制促进肿瘤的发生和发展。基于湿邪理论,提出湿夹毒并除调节肿瘤炎症微环境,益气温阳、行气化湿调节肿瘤代谢微环境,健脾扶正祛湿改善肿瘤免疫抑制微环境来治疗胃肠肿瘤。以上,从湿邪论治的角度出发重塑胃肠肿瘤微环境,可以为肿瘤的临床诊治提供新的思路和着重点,也为祛湿剂中药复方治疗肿瘤的分子机制研究提供研究方向。

关键词:湿邪 炎症微环境 代谢微环境 免疫微环境 胃肠肿瘤

DOI: 10.11842/wst.20240710001 CSTR: 32150.14.wst.20240710001 中图分类号: R735 文献标识码: A

恶性肿瘤是一类由肿瘤细胞不受控制地增殖和扩散形成的慢性疾病,其发生发展通常伴随着遗传变异、环境暴露以及不良生活方式等因素^[1]。胃肠道恶性肿瘤患者发生率及死亡率较高,占所有癌症患者的14.5%和16.1%^[2]。胃肠肿瘤在早期往往缺乏明显症状,很多患者在确诊时已达中晚期。因其在腹腔中毗邻诸多脏器,手术复杂性高,且具有较高的复发及转移风险,如发生肝转移及腹腔转移,导致治疗难度大。尽管中西医结合治疗模式取得了一定疗效,但因肿瘤细胞异质性大、肿瘤微环境构成复杂、免疫逃逸等诸多因素,存在易复发、转移的问题^[3]。因此,胃肠肿瘤治疗的策略优化仍是当前热点和重点研究方向。中医学现有观点认为肿瘤形成和转移与“虚”“瘀”“痰”“湿”“毒”等密切相关^[4]。湿邪作为六淫之一或脾虚所

致病理产物,可作为毒邪的“黏附剂”,有形实邪如痰浊和瘀血的“促成剂”,肿瘤转移的“载体”,广泛参与到肿瘤发生发展过程中。越来越多的研究发现湿邪与胃肠肿瘤微环境的炎症转化、代谢竞争、免疫调节等关键过程相关^[5-7]。因此,深入研究湿邪致使胃肠肿瘤微环境紊乱机制,有望为制定更有效的预防和治疗策略提供思路。

1 从湿邪理论探讨胃肠肿瘤生成和转移

1.1 湿邪性质及病机演化

五脏皆能生湿,以脾虚为主^[8]。脾为太阴湿土,喜燥恶湿,如《素问·至真要大论》曰“诸湿肿满,皆属于脾”。国医大师路志正在中医辨证论治的基础上治疗慢性疑难疾病,常立足脾胃,重视湿邪为患^[9]。湿性弥

收稿日期:2024-07-10

修回日期:2024-09-10

^{*} 全国名老中医药专家蒋益兰教授传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号),负责人:王其美;国家自然科学基金委员会青年科学基金项目(82305329):LncRNA OIP5-AS1/miR-181b-5p/ERK2调控鼻咽癌迁移与侵袭的作用及益气解毒颗粒的干预研究,负责人:何兰;2023年湖南省研究生科研创新项目(CX20230797):基于miR-320d/HIF1 α /TGF- β 信号轴研究益气解毒方调控肿瘤相关中性粒细胞N2表型极化克服免疫逃逸在抗鼻咽癌转移中的机制研究,负责人:唐迎港。

^{**} 通讯作者:何迎春(ORCID:0000-0001-8723-160X),教授,博士生导师,博士,主要研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤分子机制研究;王其美(ORCID:0009-0004-1667-7451),主任医师,教授,硕士生导师,博士,主要研究方向:中医药防治恶性肿瘤临床研究。

散,水液清澄,饮邪清稀,痰浊稠厚,湿、水、痰、饮异形同质,但均为体内津液代谢失调而成的病理产物。湿聚为水,积水为饮,饮凝为痰,湿聚为痰是漫长的从无形弥散到有形实邪结聚的病理变化过程,在其过程中可并见为水湿、痰湿、痰饮、水饮等,兼并致病,并可衍化发展为多种病理产物,如多种原因导致脏腑功能失调,损及脾胃,脾虚失于运化,内生湿邪或内外湿相引致病,湿邪致病隐匿,其性黏滞,尤易阻滞气机,影响津血运行调畅,病程较长,产生多种病理产物,如水饮、痰浊、瘀血等。多种病理产物杂糅致病,形成内生毒邪。如《金匱要略心典》言“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”^[10],湿邪可黏夹毒邪,随其毒邪性质,病机衍变发展,致病缠绵难治。且湿邪兼具弥散特性,导致病位广泛,症状繁多。正如《证治汇补·湿症》言“且湿气伤人……在气血则倦怠……入腑则泄泻肠鸣,呕吐淋浊。入脏则昏迷不省,直视郑声。”

1.2 湿邪参与胃肠癌前病变、肿瘤生成与转移

《医原记略》载:“湿之为病最多,人多不觉湿来,但知避寒、避风,而不知避湿,因其为害最缓、最隐,而难觉察也。”湿邪重着黏滞,致病隐匿且缠绵难愈,非一时能除。在癌前病变中,湿邪发挥了重要的作用。如癌前病变结肠腺瘤性息肉、慢性萎缩性胃炎伴肠化生、不典型增生产生发展与病性“湿”密切相关^[11-12]。湿邪致病病程较长,肿瘤的生成与湿邪亦存在紧密的关联。湿邪尤易侵犯中焦,消化系统肿瘤与湿邪关系最为密切^[13],包括胃癌及结直肠癌。湿邪致病广泛,侵犯皮肉筋骨、五脏六腑^[14]。湿邪以其弥散特性参与肿瘤转移过程中,如结直肠癌肝转移^[15]、胃癌肝转移^[16]等。曾秀娣^[17]研究120例大肠癌术后化疗后患者的中医证候,发现脾虚湿滞证患者最多,占43.34%,其次是湿热郁毒证,占20.83%,且脾虚湿滞证患者最易发生转移。通过以上多项中医证候研究发现,湿邪广泛参与癌前病变、肿瘤生成与转移的过程中。

1.3 湿邪致胃肠肿瘤的中医病机探讨

综合湿邪的性质特点以及湿邪衍化发展的中医病机,结合诸多中医证候临床证据及临床实践,课题组发现湿邪在胃肠肿瘤发生发展中发挥了重要作用。脏气亏虚特别是脾虚,易生湿邪。湿为阴邪,易伤阳气,尤易伤及脾阳,湿胜阳微,阳虚气化不行,津液及血行瘀滞不通。且湿性重着黏滞,易阻滞气机,影响精血津液运行,病变日久,形成痰浊、瘀血等有形实

邪。多种病理产物夹杂,蕴蓄不解,衍化形成内生毒邪。湿病病程较长,湿邪易兼夹内生或外感毒邪,致病隐匿,深伏于里,黏滞定处,阻滞经络,影响脏腑,留着虚脏,衍化发展形成有形瘤结。湿邪尤易阻滞中焦,因此湿邪致肿瘤,以消化系统肿瘤为多见。另外,湿邪具有弥漫无形的特点,黏夹癌毒,侵犯局部,沿袭经络,循行血脉,布散全身,耗伤气血,黏着异位虚脏,病变广泛且进展于无形,形成肿瘤转移。

2 肿瘤炎性-代谢-免疫微环境紊乱机制

肿瘤微环境(Tumor microenvironment, TME)指肿瘤细胞所处的局部微环境,包括间质组织、血管、淋巴管和肿瘤细胞、免疫细胞、基质细胞以及分泌的细胞因子和趋化因子等。TME中细胞相互串扰、分泌细胞因子构成复杂微环境,直接或间接影响胃肠肿瘤的进展。除肿瘤细胞外,TME中细胞成分主要由髓系细胞、淋巴细胞、成纤维细胞以及内皮细胞等构成。而浸润到肿瘤中的髓系细胞主要有3种类型:髓系抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs)和肿瘤相关中性粒细胞(Tumor-associated neutrophils, TANs)^[18],这些是构成肿瘤炎性微环境的主要细胞成分,通过串扰互作,影响免疫功能。慢性炎症是胃肠肿瘤的主要特征之一,通过癌基因激活、抑癌基因缺失,并异常激活核因子 κ B(Nuclear factor kappa-B, NF- κ B)通路、Janus激酶/信号转导和转录激活子(Janus kinase/signal transducer and activator of transcription signaling pathway, JAK-STAT)通路、NOD样受体热蛋白结构域相关蛋白3(NOD-like receptor protein 3, NLRP3)炎症小体等炎性信号通路参与到炎症转化、血管生成、肿瘤进展的过程中^[19-21],如肿瘤细胞异常激活NF- κ B信号通路,通过分泌炎性因子和免疫抑制因子促进TAMs M2型极化,也可促进TANs N2型极化并释放中性粒细胞外捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs),NETs反过来引起肿瘤细胞中NF- κ B持续激活,进而增强肿瘤细胞增殖、迁移及侵袭能力,促进肿瘤转移^[22-24]。幽门螺旋杆菌是胃癌最常见的致病因素,其通过破坏胃黏膜屏障功能、破坏胃黏膜微生物群平衡、维持慢性炎症反应,诱发慢性胃炎,继而发生胃萎缩、肠化生及不典型增生,最后诱导DNA损伤、基因组不稳定和表观遗传变化,发展成胃癌^[25]。此外,肠道菌

群诱导代谢成分紊乱,产生有毒代谢产物,引起胃肠道炎症反应,影响胃肠道免疫功能,导致胃肠肿瘤的发生及进展。例如,韦荣球菌是人类肠道核心菌属,能促进结直肠癌的发生,且与结直肠癌患者肿瘤分期更差及淋巴结转移率更高相关^[26]。胃肠道肿瘤细胞也通过代谢重编程如增加糖酵解活性、分泌乳酸、释放活性氧物质(Reactive oxygen species, ROS)等代谢产物,与机体正常细胞竞争营养,促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、抗凋亡能力,并驱动免疫抑制微环境,导致原位肿瘤进展^[27]。此外,肿瘤形成的缺氧微环境诱导TME中缺氧诱导因子(Hypoxia-inducible factors, HIFs)、血管内皮生长因子A(Vascular endothelial growth factor-A, VEGF-A)、一氧化氮(Nitric oxide, NO)等细胞因子的异常表达,改变细胞外基质沉积、重塑、降解,影响人体正常细胞的生长,并导致血管结构和功能缺陷,通过促进血管和淋巴管生成,促进肿瘤转移^[28]。在上述炎性微环境以及缺氧微环境中,肿瘤细胞、髓系细胞和Treg细胞等通过分泌免疫抑制因子,打破CD4⁺T/CD8⁺T、Treg/Th17、Th1/Th17淋巴细胞平衡,形成免疫抑制微环境,加快肿瘤细胞代谢重编程,并改变肿瘤生物学行为,介导免疫逃逸^[29-30]。以上炎性微环境、代谢微环境以及免疫微环境互为影响,构成复杂的相互作用网络,在胃肠肿瘤生成、进展、转移中发挥着关键作用。

3 湿邪致胃肠肿瘤病机与肿瘤炎性-代谢-免疫微环境紊乱机制的相关性

3.1 湿邪夹毒是肿瘤炎性微环境形成的重要条件

慢性炎症是肿瘤形成与进展的机制之一,中医学认为湿热伏邪贯穿于多种恶性肿瘤的发生发展全过程中。外感湿邪或湿邪内生后,湿性黏滞,常黏附兼夹毒邪,深伏藏匿致病。在湿邪致病过程中,最易兼夹热毒,研究发现湿热证在肿瘤疾病证候类型中占比为52.9%-69.2%,尤其在消化系统肿瘤中居多^[31]。现代医学研究表明湿邪引起胃肠组织炎症反应,如肠道黏膜中炎症细胞浸润,炎症因子如白介素-6(Interleukin 6, IL-6)和肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)的表达水平升高^[32]。肿瘤形成后,TME中血管内皮生长因子促进血管生成,趋化因子、白介素、肿瘤坏死因子等诱导外周血液中炎症细胞迁徙浸润到TME中,通过与TME中肿瘤细胞相互

作用,形成肿瘤炎性微环境,促进肿瘤生长^[33]。一项通过高温高湿环境、高脂饮食与氧化偶氮甲烷/葡聚糖硫酸钠联合诱导构建湿热瘀毒证结直肠癌小鼠模型发现,肿瘤组织中巨噬细胞、中性粒细胞、肥大细胞等炎症细胞浸润,血清中二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)及结直肠组织髓过氧化物酶(Myeloperoxidase, MPO)水平升高,提示炎症细胞参与肿瘤局部炎症反应过程,并表现为体质量下降,大便性状改变,便血加重,生存率降低^[34]。另外,内外湿引发肠道菌群紊乱来促进肿瘤进展,如肠道内拟杆菌门和厚壁菌门生成短链脂肪酸减少,琥珀酸盐水平升高,在炎症介质的作用下,促进肿瘤细胞增殖^[35]。

3.2 湿胜阳微是肿瘤代谢微环境紊乱的潜在机制

“湿胜则阳微”出自叶天士《温热论·外感温热篇》,主要是指湿邪致使脾阳不振,或脾阳耗伤^[36]。湿阻中焦,脾胃肝胆功能失调,脾阳不足,气血生成及运行输布障碍,气机失于疏泄,留滞不通,影响肿瘤微环境中养分供应及代谢,病理产物堆积。肿瘤代谢微环境失调主要涉及氧气供应不足、酸性微环境以及葡萄糖、脂质、氨基酸代谢失调,与中医“湿胜阳微”影响气机运行调畅,病理产物堆积的概念相契合。多项研究表明外湿影响肠道菌群紊乱,组织代谢失调,如回肠组织中线粒体损伤,导致线粒体能量代谢低下,氧化供能不足,形成缺氧微环境^[37]。此外,外湿也引起血脂异常,表现为短链脂肪酸生成减少,亚油酸代谢障碍^[38]。有研究报道大多数胃癌患者中短链脂肪酸包括丙酸和丁酸等的血浆浓度较低,无法维持正常胃肠道上皮细胞供能、减轻DNA氧化应激损伤和维持细胞毒性T细胞的抗肿瘤活性,进而肿瘤进展^[39-40]。内湿也是代谢微环境紊乱的重要病因之一,如湿阻中焦导致糖代谢与能量代谢紊乱,机体糖酵解过程在一定程度上被抑制,糖异生作用增强,乳酸循环障碍^[41]。上述缺氧和营养贫乏的微环境可以刺激色氨酸代谢重编程,其中关键酶吲哚胺2,3-二氧化酶1(Indoleamine 2,3-dioxygenase 1, IDO1)和色氨酸2,3-二氧化酶2(Tryptophan 2,3-dioxygenase 2, TDO2)被激活,促进色氨酸代谢产生腺苷和犬尿氨酸等代谢物。肿瘤患者大多存在氨基酸代谢失衡,变化最明显的是色氨酸代谢^[42],其代谢物可抑制T淋巴细胞活性,诱导TAMs M2型极化,形成免疫抑制微环境,介导免疫逃逸^[43]。

3.3 湿邪伤正是肿瘤免疫微环境失衡的重要病机

湿为阴邪,易伤阳气,尤易耗伤脾气、损及脾阳。脾虚湿更甚,湿甚脾更虚,形成恶性循环。且湿性黏滞,阻滞气机,衍生多种病理产物,迁延难愈,病程较长,耗伤气血,正气亏虚。正气渐弱导致生理机能失常,脏腑组织的形质损害,形成虚藏,给肿瘤细胞乘虚转移从而异位着床提供条件。肿瘤免疫微环境主要是由免疫细胞构成,肿瘤细胞与TME中免疫细胞相互作用,通过竞争对抗,邪正相搏影响肿瘤的稳定和进展。研究表明免疫抑制细胞可加重脾虚痰湿的形成,这可能是肿瘤病内湿形成机制之一。如肿瘤组织中募集的MDSCs通过上调基质金属蛋白酶加快细胞外基质的水解,增加毛细血管通透性,促进脾虚痰湿的形成。内外湿邪影响机体免疫功能,如脾阳虚体质易被湿邪侵袭,脾淋巴细胞增殖能力减弱,免疫机能持续下降,且内外湿相引加重免疫功能低下^[44]。TME中Treg、MDSCs和TAMs等免疫抑制细胞浸润构成免疫抑制微环境,导致抗肿瘤效应细胞如CD4⁺T、CD8⁺T和NKT细胞减少,介导免疫逃逸。此外,脾虚生痰湿,引发胃肠肿瘤进展的基因及蛋白质层面机制之一可能是癌组织中甲基转移酶表达异常,如DNA甲基转移酶DNMT3B和tRNA甲基转移酶TRMT6高表达,致使基因组及蛋白质稳态失衡,催化多个癌基因发生甲基化,抑癌基因甲基化失活,调节未折叠蛋白反应,促进肿瘤细胞增殖及侵袭能力,影响免疫功能,导致肿瘤转移^[45-47]。

综上所述发现湿邪引发肿瘤炎性、代谢、免疫微环境紊乱,通过多种机制促进肿瘤的发生和发展。总

结湿邪致肿瘤中医病机与肿瘤炎性-代谢-免疫微环境紊乱机制的相关性,见图1。

4 从湿邪论治肿瘤探讨中医药重塑肿瘤微环境机制

根据整体观念及辨证论治的中医思想,临床多以中药复方治疗恶性肿瘤,且中药复方最能体现中医学的理论思想,反映机体病机变化。临床及实验研究表明祛湿剂复方参与多种信号通路重塑胃肠肿瘤炎性、代谢、免疫微环境,直接或间接影响胃肠肿瘤细胞生物学行为如增殖、迁移、侵袭等,从而发挥抗肿瘤作用,其具体作用机制总结见表1。

4.1 湿夹毒并除调节肿瘤炎性微环境

动物实验及临床研究表明祛湿剂通过缓解炎症反应来调节胃肠肿瘤炎性微环境发挥抗肿瘤作用,如藿香正气水通过激活核因子红细胞2相关因子2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2, NRF2)介导的抗氧化应答,抑制NF- κ B介导的NLRP3炎症小体激活以及炎症因子的释放,从而抑制小鼠结肠炎相关肿瘤进展^[48]。清热化湿方通过降低小鼠胃黏膜中CD14、NF- κ B、TNF- α 、TLR-4等免疫炎症相关蛋白表达水平,治疗幽门螺旋杆菌感染相关胃癌^[49-50]。三仁汤下调脾胃湿热大鼠胃癌模型中血清白介素炎症因子水平来缓解炎症反应,并纠正胃黏膜上皮增殖与凋亡失衡来促进胃黏膜修复^[51]。也有研究证明祛湿剂通过纠正肠道菌群紊乱来缓解炎症反应,如葛根芩连汤能降低结直肠癌患者肠道巨单胞菌和韦荣球菌的相对丰度,增加拟杆菌、阿克曼菌和普氏菌的相对丰度,有效降低结直肠癌患者血浆炎症因子水平,如TNF- α 、

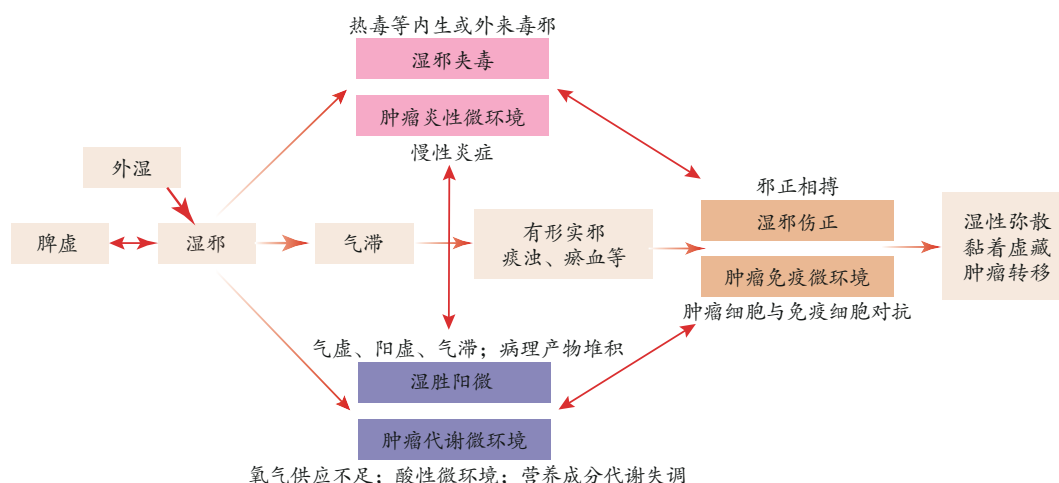


图1 湿邪致胃肠肿瘤中医病机与肿瘤炎性-代谢-免疫微环境紊乱机制的相关性

表 1 祛湿剂复方重塑胃肠肿瘤微环境机制

复方	药物组成	功效	作用靶点或通路	作用机制	参考文献
藿香正气水	苍术,陈皮,厚朴,白芷,茯苓,大腹皮,生半夏,甘草,藿香,紫苏叶	解表化湿,理气和中	抑制 Nrf2/NF-κB/NLRP3 信号通路	调节结肠癌炎症微环境	[48]
清热化湿方	藿香,厚朴,姜半夏,淡豆豉,泽泻,黄连,栀子,杏仁,薏苡仁,白豆蔻,猪苓	宣通气机,燥湿利水,清热解毒	下调胃黏膜中 TLR4、IL-8、TNF-α、CD14、NF-κB、IL-6	调节胃癌炎症微环境	[49-50]
三仁汤	杏仁,制半夏,薏苡仁,滑石,通草,白蔻仁,竹叶,厚朴	燥湿泄热,调达脾胃	下调胃黏膜中 P53、Bcl-2、P21ras、AI、COX-2 蛋白水平,抑制血清中 IL-1β、IL-6、IL-8、IL-10 水平	调节胃癌癌前炎症微环境	[51]
葛根芩连汤	葛根,黄芩,黄连,甘草	清热解毒,化湿畅络	调节肠道菌群;升高 CD4 ⁺ T 细胞、NKT 细胞水平,降低血浆中 TNF-α、IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-10、5-HT 水平	调节结肠直肠癌炎症及免疫微环境	[52-53]
健脾消癌方	人参,郁金,薏苡仁,白花蛇舌草,重楼,藤梨根	健脾益气,行气化湿,清热解毒,祛瘀化痰	抑制 TGF-β1/Smad 信号通路,抑制 TAMs M2 型极化	调节结肠癌炎症微环境	[54-56]
胃痞灵	黄芪,太子参,白术,茯苓,三七,莪术,白花蛇舌草,猴头菌,守宫	健脾益气,化痰通络,化湿解毒	抑制 mTOR/HIF-1α/SIRT6 信号通路活化所诱导有氧糖酵解代谢异常	调节胃癌癌前代谢微环境	[57]
健脾解毒方	黄芪,人参,白术,茯苓,神曲,薏苡仁,陈皮,山药,半枝莲,板蓝根,重楼,猕猴桃根,土茯苓,山茱萸,甘草	健脾益气,行气化湿,清热解毒	增加肠道菌群中有益菌丰度,调节色氨酸代谢-AhR 途径,抑制 TAMs M2 型极化,减轻肠道炎症反应	调节结肠癌炎症及代谢微环境	[59]
仙连解毒方	仙鹤草,黄连,苦参,薏苡仁,三棱,莪术	清热化湿,祛瘀解毒,健脾益气	升高肠道组织中肠上皮细胞比例,降低巨噬细胞及中性粒细胞比例;降低 γδT 细胞、CD4 ⁺ T 细胞数量,升高 CD8 ⁺ T 细胞	调节结肠直肠癌炎症及免疫微环境	[34]
参苓白术散	人参,茯苓,炒白术,山药,炒白扁豆,莲子,炒薏苡仁,砂仁,桔梗,甘草	益气健脾除湿	调节肠道菌群,降低 Th17 细胞、Treg 细胞、Th17/Treg 比值水平	调节胃癌免疫微环境	[61]
健脾养正方	黄芪,党参,三棱,姜黄,苍术,当归,白芍,木香,陈皮,甘草	益气健脾,行气燥湿,化痰解毒	抑制 Treg 的乳酸代谢及糖酵解代谢活性及 MD-SCs 的浸润	调节胃癌代谢及免疫微环境	[58,62]

IFN-γ、IL-2、IL-6、IL-10、5-HT 等^[52-53]。除此之外,祛湿剂可调控肿瘤相关炎症细胞极化抗肿瘤转移。健脾消癌方为湖南省名中医蒋益兰教授治疗消化道恶性肿瘤而设的基础方,具有健脾益气、行气化湿、清热解毒、祛瘀化痰散结功效。课题组前期研究显示健脾消癌方可降低结肠癌肝转移裸鼠模型肝脏中促炎因子的表达,减轻肝脏炎症反应,抑制血管生成,从而抑制结肠癌肝转移^[54]。体外研究表明健脾消癌方通过外泌体途径抑制巨噬细胞 TGF-β1/Smad 信号通路^[55],抑制巨噬细胞 M2 型极化^[56],进而逆转结肠癌细胞上皮间质转化进程,抑制结肠癌细胞侵袭转移能力。综上,以清热化湿解毒功效为主的祛湿剂通过湿夹毒并除缓解炎症反应,调节肠道菌群比例,抑制肿瘤相关炎症细胞向促癌表型极化来调节胃肠肿瘤炎症微环境。

4.2 益气温阳、行气化湿调节肿瘤代谢微环境

综合肿瘤代谢微环境紊乱机制,在肿瘤微环境中,气虚、阳虚与气滞同时存在。以健脾益气温阳、行气化湿散结功效为主的祛湿剂通过调节能量代谢平衡,改善胃肠肿瘤代谢微环境紊乱。胃痞灵可通过抑制胃癌前病变小鼠胃黏膜 mTOR/HIF-1α/SIRT6 信号通路活化所诱导有氧糖酵解代谢异常,改善胃黏膜萎缩、肠化及过度增生^[57]。健脾养正方抑制 Treg 的乳酸代谢及糖酵解代谢活性,改善代谢及免疫抑制微环境,有效提高胃癌新辅助化疗疗效^[58]。健脾解毒方通过调节肠道菌群及色氨酸代谢-芳香烃受体途径抑制 TAMs 向 M2 型极化,抑制结肠直肠癌的进展^[59]。另外,单药黄芪具有益气升阳功效,其水提物及提取物黄芪皂苷及黄芪多糖促进亚油酸代谢,改善脂质紊乱^[60]。

4.3 健脾扶正祛湿改善肿瘤免疫抑制微环境

诸多运用中医湿邪理论治疗肿瘤的证据表明,祛湿剂发挥健脾扶正祛湿功效,调节 CD4⁺T/CD8⁺T、Treg/Th17 免疫细胞平衡,改善胃肠肿瘤免疫抑制微环境,进而增效减毒,抑制肿瘤进展。如仙连解毒方可降低湿热瘀毒证结直肠癌小鼠模型中肠道中 $\gamma\delta$ T 细胞、CD4⁺T 细胞的数量和比例,以及升高肠上皮细胞及细胞毒性 CD8⁺T 细胞的数量和比例,发挥治疗湿热瘀毒证结直肠癌的功效^[34]。参苓白术散及葛根芩连汤通过调节胃癌及肠癌患者肠道菌群的平衡来改善其免疫和肠道屏障功能,从而减轻抗肿瘤治疗不良反应,其机制之一为提高 CD4⁺T 细胞和 NKT 细胞等抗肿瘤细胞比例,降低 Th17、Treg 细胞等具有促肿瘤功效的免疫细胞浸润水平^[52,61]。健脾养正方抑制肺组织中

MDSCs 的浸润,调节免疫抑制微环境,从而抑制胃癌肺转移进程^[62]。

5 结语

本文从中医证候临床研究发现湿邪在胃肠肿瘤的发生发展中扮演了重要的角色。进一步从胃肠肿瘤炎性微环境、代谢微环境、免疫微环境的角度出发,深入探讨了湿邪致胃肠肿瘤的病机内涵即“湿邪夹毒、湿胜阳微、湿邪伤正”的生物学基础。祛湿剂复方通过湿夹毒并除调节肿瘤炎性微环境,益气温阳、行气化湿调节肿瘤代谢微环境,健脾扶正祛湿改善肿瘤免疫抑制微环境,从而重塑胃肠 TME,发挥改善症状、增效减毒、抗癌散结的作用。本文也为祛湿剂中药复方治疗胃肠肿瘤的分子机制研究提供思路方向。

参考文献

- Hanahan D. Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer Discov*, 2022, 12(1):31–46.
- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(3):229–263.
- Valastyan S, Weinberg R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms. *Cell*, 2011, 147(2):275–292.
- 贾英杰. 试论癌瘤“正气内虚, 毒瘀并存”的病机观点. *新中医*, 2013, 45(6):9–11.
- 张杨, 于东洋, 尹立华, 等. 从脾虚湿蕴挟毒论治胃癌前病变. *辽宁中医杂志*, 2023, 50(5):37–39.
- Wang D, Wang F, Kong X, et al. The role of metabolic reprogramming in cancer metastasis and potential mechanism of traditional Chinese medicine intervention. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153:113376.
- 姚望, 张兆洲, 姜沙沙, 等. 从免疫微环境角度探讨健脾化湿法在大肠癌中的运用. *中医肿瘤学杂志*, 2023, 5(5):47–52.
- 施学丽, 范丽丽, 邓家刚. 试论五脏皆能生湿之机理. *江苏中医药*, 2019, 51(2):5–7.
- 范道长, 石瑞舫. 路志正论治湿病学术思想探微. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(3):233–234.
- 清·尤怡. 金匱要略心典. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997:9.
- 王新亭. 结直肠腺瘤性息肉患者中医证素分布特点及相关因素分析. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- 李宇. 慢性萎缩性胃炎癌前病变“痰”“湿”证候的证素特点研究. 福州: 福建中医药大学硕士学位论文, 2016.
- 罗毅. 脾胃学说在肿瘤临床中的应用. *中国中医基础医学杂志*, 2011, 17(5):487–489.
- 陈浩殷, 李依帆, 汤沁淇, 等. 湿邪侵袭机体不同部位的病机异同及西医学认识. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(7):954–959.
- 徐家银. 结直肠癌肝转移中医证型与凝血、炎症及肿瘤指标的相关性研究. 南京: 南京中医药大学硕士学位论文, 2022.
- 汪显超, 李娜, 黄静, 等. 胃癌患者中医证型与发病节气的相关性研究. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(10):3384–3393.
- 曾秀娣. 大肠癌术后化疗后转移的中医证候规律研究. 广州: 暨南大学硕士学位论文, 2015.
- Yang L, Lin P C. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression. *Semin Cancer Biol*, 2017, 47:185–195.
- Greten F R, Grivnik S I. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity*, 2019, 51(1):27–41.
- Jin Y, Cai Q, Wang L, et al. Paracrine activin B–NF– κ B signaling shapes an inflammatory tumor microenvironment in gastric cancer via fibroblast reprogramming. *J Exp Clin Cancer Res*, 2023, 42(1):269.
- Gong H, Chen S, Liu S, et al. Overexpressing lipid raft protein STOML2 modulates the tumor microenvironment via NF– κ B signaling in colorectal cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2024, 81(1):39.
- Wang S, Kuai Y, Lin S, et al. NF– κ B Activator 1 downregulation in macrophages activates STAT3 to promote adenoma–adenocarcinoma transition and immunosuppression in colorectal cancer. *BMC Med*, 2023, 21(1):115.
- Wang Y, Li X, Zhang T, et al. Neutrophils promote tumor invasion via FAM3C–mediated epithelial–to–mesenchymal transition in gastric cancer. *Int J Biol Sci*, 2023, 19(5):1352–1368.
- Li S, Cong X, Gao H, et al. Tumor–associated neutrophils induce EMT by IL–17a to promote migration and invasion in gastric cancer cells. *J Exp Clin Cancer Res*, 2019, 38(1):6.
- Wang X, Zhao G, Shao S, et al. *Helicobacter pylori* triggers inflammation and oncogenic transformation by perturbing the immune

- microenvironment. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2024, 1879(5): 189139.
- 26 Qian Y, Kang Z, Zhao L, *et al.* Berberine might block colorectal carcinogenesis by inhibiting the regulation of B-cell function by *Veillonella parvula*. *Chin Med J*, 2023, 136(22):2722–2731.
 - 27 Luo X, Peng Y, Fan X, *et al.* The crosstalk and clinical implications of CircRNAs and glucose metabolism in gastrointestinal cancers. *Cancers*, 2023, 15(8):2229.
 - 28 Schito L. Hypoxia-dependent angiogenesis and lymphangiogenesis in cancer. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1136:71–85.
 - 29 Pan Y, Yang W, Tang B, *et al.* The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment. *Front Immunol*, 2023, 14:1192303.
 - 30 Shinsyu A, Bamba S, Kurihara M, *et al.* Inflammatory cytokines, appetite-regulating hormones, and energy metabolism in patients with gastrointestinal cancer. *Oncol Lett*, 2020, 20(2):1469–1479.
 - 31 刘丽星, 常金圆, 李沛瑾, 等. 肿瘤湿热证病证分布规律探析. 天津中医药, 2021, 38(10):1282–1287.
 - 32 黄志红, 梅家俊, 张六通, 等. 潮湿环境大鼠关节、肺、肠、肾、肝的病理学研究. 中国病理生理杂志, 1996, 6:611.
 - 33 陈天池. 燥湿消痰散结方对湿邪干预S180荷瘤小鼠肿瘤生长的抑制作用及机理的实验研究. 上海: 第二军医大学硕士学位论文, 2007.
 - 34 张钦畅, 程海波, 沈卫星, 等. 基于单细胞转录组测序探讨仙逝解毒方对结直肠癌湿热瘀毒证模型小鼠肠道免疫细胞的影响. 中医杂志, 2023, 64(12):1263–1272.
 - 35 Tian S, Paudel D, Hao F, *et al.* Refined fiber inulin promotes inflammation-associated colon tumorigenesis by modulating microbial succinate production. *Cancer Rep*, 2023, 6(11):e1863.
 - 36 莫小英, 陈颂, 刘鹏, 等. 叶天士“湿胜阳微”理论解译. 中华中医药杂志, 2022, 37(9):5202–5205.
 - 37 肖洁东, 罗怡, 莫小英, 等. 基于潮湿环境下缺氧-线粒体损伤病理机制探究湿胜阳微理论本质. 中华中医药杂志, 2023, 38(6):2843–2847.
 - 38 胡宗仁. 潮湿环境对血糖、血脂和肠道菌群影响的研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2020.
 - 39 Kim Y L, Lee W, Chung S H, *et al.* Metabolic alterations of short-chain fatty acids and TCA cycle intermediates in human plasma from patients with gastric cancer. *Life Sci*, 2022, 309:121010.
 - 40 Luu M, Riester Z, Baldrich A, *et al.* Microbial short-chain fatty acids modulate CD8⁺ T cell responses and improve adoptive immunotherapy for cancer. *Nat Commun*, 2021, 12(1):4077.
 - 41 张凯文. 平胃散与藿香正气散对湿阻中焦证葡萄糖无氧酵解及糖异生的影响研究. 成都: 成都中医药大学硕士学位论文, 2018.
 - 42 Hussain A, Xie L, Deng G, *et al.* Common alterations in plasma free amino acid profiles and gut microbiota-derived tryptophan metabolites of five types of cancer patients. *Amino Acids*, 2023, 55(9):1189–1200.
 - 43 Li X M, Yuan D Y, Liu Y H, *et al.* *Panax notoginseng* saponins prevent colitis-associated colorectal cancer via inhibition IDO1 mediated immune regulation. *Chin J Nat Med*, 2022, 20(4):258–269.
 - 44 刘芳芳, 王平, 陶功定, 等. 人工模拟外湿环境对正常及脾阳虚大鼠脾细胞增殖能力的影响. 世界中西医结合杂志, 2015, 10(9):1303–1305.
 - 45 左芷凡, 李京, 韩涛. 基于“脾虚生痰湿”理论研究胃癌肝转移过程中节点因子作用. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(5):88–92.
 - 46 Yeon S Y, Jo Y S, Choi E J, *et al.* Frameshift mutations in repeat sequences of ANK3, HACD4, TCP10L, TP₅₃BP1, MFN1, LCMT2, RNMT, TRMT6, METTL8 and *METTL16* genes in colon cancers. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(3):617–622.
 - 47 Zhou L, Pan L Z, Fan Y J. DNMT3b affects colorectal cancer development by regulating FLI1 through DNA hypermethylation. *Kaohsiung J Med Sci*, 2023, 39(4):364–376.
 - 48 Dong M, Liu H, Cao T, *et al.* Huoxiang Zhengqi alleviates azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colitis-associated cancer by regulating Nrf2/NF-κB/NLRP3 signaling. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1002269.
 - 49 黄李冰雪, 张涛, 钟婵, 等. 清热化湿方对MNU联合幽门螺杆菌感染相关胃癌细胞中CD14、NF-κB及IL-6表达的影响. 时珍国医国药, 2019, 30(5):1053–1057.
 - 50 钟婵, 张涛, 黄李冰雪, 等. 清热化湿方对MNU联合幽门螺杆菌感染小鼠胃组织中TNF-α、IL-8及TLR-4水平的影响. 中成药, 2020, 42(5):1339–1343.
 - 51 邹先明, 吴莹, 吴欢. 三仁汤对脾胃湿热证型胃癌癌前病变模型大鼠的作用机理. 云南中医中药杂志, 2020, 41(11):63–66.
 - 52 Li Y, Li Z X, Xie C Y, *et al.* Gegen Qinlian Decoction enhances immunity and protects intestinal barrier function in colorectal cancer patients *via* gut microbiota. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(48):7633–7651.
 - 53 姚忠强, 王斐斐, 李炜, 等. 葛根芩连汤加减对结直肠癌患者炎症因子和免疫细胞水平影响的临床研究. 上海中医药杂志, 2022, 56(7):48–52.
 - 54 何威华, 邓兰, 蒋益兰. 健脾消癌方对结肠癌肝转移裸鼠模型肿瘤微环境转移相关因子表达的影响. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(3):81–87.
 - 55 何兰, 曹如柔, 杨晓, 等. 健脾消癌方干预肠癌细胞外泌体对巨噬细胞TGF-β1/Smad信号通路的调控作用研究. 中医药导报, 2022, 28(11):30–35.
 - 56 陈娟, 徐琳本, 蒋益兰, 等. 健脾消癌方调控巨噬细胞M2极化对结直肠癌细胞侵袭作用的研究. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(12):2002–2007.
 - 57 刘伟. 胃痞灵调控mTOR/HIF-1α/SIRT6信号通路介导胃癌前病变有氧糖酵解的分子机制研究. 广州: 广州中医药大学博士学位论文, 2019.
 - 58 张星星, 张聚聚, 韩博, 等. 健脾养正方联合新辅助化疗对脾胃气虚证胃癌患者Treg代谢及生活质量的影响. 辽宁中医药大学学报, 1–16[2024–08–31]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20240521.1316.006.html>.
 - 59 Chang Y, Ou Q, Zhou X, *et al.* Jianpi Jiedu Decoction suppresses colorectal cancer growth by inhibiting M2 polarization of TAMs through the tryptophan metabolism-AhR pathway. *Int Immunopharmacol*, 2024, 138:112610.

- 60 崔宁, 赵文晓, 季旭明, 等. 基于肝基因表达谱分析的黄芪及其拆分组分对脾虚水湿不化大鼠脂质代谢影响的机制研究. *世界中医药*, 2015, 10(12):1819-1823, 1836.
- 61 李华, 郭丽, 慈媛, 等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析. *肿瘤药学*, 2020, 10(4): 477-482.
- 62 Zhu X, Zhang X, Shen J, *et al.* Gut microbiota-dependent modulation of pre-metastatic niches by Jianpi Yangzheng Decoction in the prevention of lung metastasis of gastric cancer. *Phytomedicine*, 2024, 128:155413.

Exploring the Mechanism of Gastrointestinal Tumor Treatment from the Perspective of Dampness Pathogen Theory Based on Inflammatory-Metabolic-Immune Microenvironment

TANG Yinggang¹, QI Tongfei¹, AN Guilin¹, HE Lan², JIANG Yilan³, WANG Qimei³, HE Yingchun¹

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China; 3. Hunan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Changsha 410006, China)

Abstract: Tumor microenvironment (TME) includes inflammatory, metabolic, and immune microenvironment, which interact in a complex network, influencing tumorigenesis, progression, and metastasis. Clinical studies on traditional Chinese medicine (TCM) have found that dampness pathogen plays a significant role in gastrointestinal precancerous lesions, tumorigenesis, and metastasis. It disrupts the gastrointestinal tumor's inflammatory, metabolic, and immune microenvironments, promoting tumor development through various mechanisms. Based on the theory of dampness pathogen, it is proposed to eliminate dampness combined with detoxification to regulate tumor inflammatory microenvironment; invigorate qi, warm yang, and remove dampness to regulate metabolic microenvironment; and strengthen the spleen, support vital energy, and dispel dampness to improve immunosuppressive microenvironment. Treating gastrointestinal tumors from the perspective of dampness pathogen theory can offer new insights and focus areas for clinical diagnosis and treatment, as well as directions for research into the molecular mechanisms of compound Chinese herbal formulas.

Keywords: Dampness pathogen, Inflammatory microenvironment, Metabolic microenvironment, Immune microenvironment, Gastrointestinal tumor

(责任编辑: 刘玥辰)