基于肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程探讨大肠癌“脾虚瘀毒”病机*

王皓月[1,2]，艾静[3]，程悦蕾[3]，周志刚[4]，温俊凯[1,2]，高嘉敏[1,2]，陈鑫[1,2]，邓皖利[1,2]

1. 上海中医药大学附属普陀医院，上海 200062；2. 上海中医药大学，上海 201203；3. 上海中医药大学附属曙光医院，上海 201203；4. 无锡市锡山区云林街道社区卫生服务中心，江苏 无锡 214000

摘要：脾为气血生化之源，能量代谢与脾主运化的功能密切相关。大肠癌以脾虚失健为病机根本，瘀毒于脾虚基础上渐生，是大肠癌最为重要的病理因素。大肠作为维护机体代谢平衡的关键器官，其病变与代谢失调有着密切的联系。在大肠癌病变过程中，肿瘤细胞与肿瘤微环境中多种代谢物质以代谢重编程为主发生改变，重构肿瘤相关巨噬细胞表型及功能，而代谢重编程造成的免疫失衡被视为“脾虚”的生物学基础。肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程是指湿热、痰浊、瘀毒等机体代谢物长期蓄留形成的癥瘕积聚，耗伤脏腑经络、气血阴阳，促进大肠癌进展。从脾论治大肠癌应益脾气、温脾阳、滋脾阴以补脾虚、运脾湿、理脾气、祛热毒以泻脾实，进而重编程机体能量代谢，以治其病变根本。

关键词：大肠癌；脾虚瘀毒；肿瘤相关巨噬细胞；代谢重编程
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.03.077
中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)03－0481－07

Pathogenesis of Colorectal Cancer Based on Metabolic Reprogramming in Tumor－associated Macrophage

WANG Haoyue[1,2], AI Jing[3], CHENG Yuelei[3], ZHOU Zhigang[4], WEN Junkai[1,2], GAO Jiamin[1,2], CHEN Xin[1,2], DENG Wanli[1,2]

1. Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 200062; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 201203; 3. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai China 201203; 4. Yunlin Street Community Health Service Center of Xishan District of Wuxi City, Wuxi Jiangsu China 214000

Abstract: Spleen is the source of Qi and blood production, and energy metabolism is closely related to the function of Spleen being responsible for nutrition transforming. Colorectal cancer is characterized by Spleen deficiency and loss of health as the root of the pathogenesis. Stasis and Toxin are the most important pathological factors of colorectal cancer, as they are generated based on Spleen deficiency. As a key organ to maintain the metabolic balance of the body, the lesions of colon cancer are closely related to metabolic disorder. In the process of colorectal cancer, many metabolic substances in tumor cells and tumor microenvironment are altered by metabolic reprogramming, which reconstructs the phenotype and function of tumor－associated macrophages, and the imbalance of immunity caused by metabolic reprogramming is regarded as the biological basis of "Spleen deficiency". Metabolic reprogramming of tumor－associated macrophages refers to the accumulation of mass in the abdomen caused by the long－term retention of metabolites such as Dampness－Heat, Phlegm and Turbidity, stasis, and Toxin, which depletes Qi, blood, Yin and Yang of the internal organs and meridians, and pro-

* **基金项目**：上海市普陀区卫生系统临床专业学科项目(2021tszk01)；上海市普陀区科技创新卫生系统项目(ptkwws202002)；上海市普陀区中医药临床专业学科项目(ptzyzk2101)；上海市卫生健康委员会上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划项目{ZY〔2021－2023〕－0302}

motes the progression of colorectal cancer. To treat colorectal cancer from the perspective of Spleen, Spleen Qi should be benefited, Spleen Yang should be warmed and Spleen Yin should be nourished to relieve Spleen deficiency, Spleen Dampness should be transported and removed, Spleen Qi should be regulated, and Heat and Toxin should be eliminated to remove Spleen excess, and the energy metabolism of the body should be reprogrammed so as to treat the root of the lesions.

Key words: colorectal cancer; Spleen deficiency and stasis Toxin; tumor – associated macrophage; metabolic reprogramming

大肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一，2023 年全球癌症统计报告显示，大肠癌发病率、病死率在全部恶性肿瘤中分别居第 2 和第 5 位[1]。目前，高危人群肠镜的依从率仅为 14%，致使大肠癌的发病率和病死率仍保持上升趋势[2-3]。15% ~30% 的大肠癌患者在初诊时伴随转移，另有 20% ~50% 初始未转移大肠癌患者最终发生转移性复发，晚期大肠癌患者 5 年生存率低于 10%[4-5]。手术切除、化疗、放疗等传统的治疗手段对晚期大肠癌患者的治疗效果有限，以程序性细胞死亡受体 – 1（programmed cell death – 1，PD – 1）抑制剂为代表的免疫治疗近年来为晚期大肠癌患者带来了新的希望。尽管如此，仅有 10% ~15% 的微卫星高度不稳定（microsatellite instability – high）亚群大肠癌患者能从 PD – 1 抑制剂中受益[6]。因此，提高大肠癌免疫治疗的疗效迫在眉睫。

大肠癌发病是多种代谢机制交互作用、多基因变异、多因子参与的复杂过程。肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）为癌症的发生和发展提供了一个重要的生态位，肿瘤相关巨噬细胞（tumor – associated macrophages，TAMs）是其中最丰富的固有免疫细胞，可促进肿瘤的免疫逃逸、血管生成和组织重塑，以实现肿瘤生长和转移，并对化疗和免疫抑制剂产生耐药性[7]。然而，TAMs 适当激活后，也可以增强对肿瘤细胞的吞噬作用和细胞毒性来发挥抗肿瘤作用，这表明 TAMs 是肿瘤治疗中联合治疗的潜在靶点[8]。根据 TAMs 被激活的方式，其可以分为促炎抗肿瘤的 M1 型和抗炎促肿瘤的 M2 型，二者可动态转换[9]。恶性肿瘤细胞为了在缺氧和营养相对匮乏的 TME 中获取足够的营养物质，不断调整代谢机制，一方面诱导了 TAMs 的表型和功能改变，另一方面也使得 TAMs 发生“代谢重编程”，从而促进免疫抑制及肿瘤的进展。因此，靶向 TAMs 代谢重编程可能是重塑大肠癌免疫微环境，防治大肠癌复发和转移的新兴治疗方式。

中医学与现代医学在发展中不断力求共通。中医认为，脾主运化，“水谷精微”如糖类、脂质、蛋白质等的运化皆依赖于“脾气”的推动，脾虚与能量代谢与免疫功能异常密切相关，脾虚患者亦常常表现出机体的免疫抑制状态和慢性炎症状态[10]。脾之气贵乎升通，升降不及化热，运化不及生湿，胶结迁延故渐生瘀毒。因此，脾虚亦是大肠癌的病机根本，贯穿疾病发展始终。代谢重编程造成的免疫失衡被视为“脾虚”的生物学基础，“脾虚瘀毒”病机理论与大肠癌 TAMs 代谢重编程机制高度契合。研究证实，中医药可抑制糖酵解、线粒体氧化磷酸化等机制，进而改善能量代谢；亦可通过调节 T 细胞活性增强机体免疫，故而在干预能量代谢和免疫平衡方面具有独特优势[11-12]。因此，本文从上述二者学术内涵的同质性出发，以 TAMs 代谢重编程为切入点，阐析大肠癌“脾虚瘀毒”病机理论科学内涵，为中医药治疗大肠癌的理论及临床研究提供参考。

1　大肠癌“脾虚瘀毒”病机之内涵

遍览经籍，中医学并无大肠癌的病名记载，但可将其归属于“癥瘕”“脏毒”“肠覃”“锁肛痔”“肠积”等范畴。《灵枢・五变》载：“人之善病肠中积聚者，皮肤薄而不泽，肉不坚而淖泽……积聚乃伤脾胃之间，寒温不次，邪气稍至，蓄积留止，大聚乃起。”又有《圣济总录・积聚门》言：“脾胃虚弱，饮食累伤，积久不去，结在肠内，与正气交争则心腹鞕痛。”《金匮要略》载：“若其脾虚，则必血燥，脉涩，面色苍白；而大便溏泻，如黄泥之类。”这些症状与大肠癌的临床表现相似。至此，可见大肠癌属本虚标实之病，脾虚贯穿大肠癌发病的始终。

李东垣《脾胃论》曰：“大肠主津，小肠主液，大肠小肠受胃之荣气，乃能行津液于上焦，灌溉皮毛，充实腠理。”脾属土，持中央，作枢纽，转津液，灌溉四傍。若脾主运化功能正常，则升降调和，润燥相济；若中土虚怠，则运化失司，脾胃壅滞，水谷精微不归正化，水反为湿，痰湿内生，谷反为滞，积滞遂聚，甚而母病及子，肺脾同病，令水湿代谢失调，趋下而为害。《素问・六节藏象论》曰：“至而不至，此谓不及，则所胜妄行，而所生受病，所不胜薄之也，命曰气

迫。”盖心属火，与脾经络相贯，气血阴阳互通。心火赖中焦水谷化赤使本脏体健。君主之官不明则十二官危，心火夹小肠热乘势欺侮脾胃湿土，热依于湿，难散难解，热炽湿重，蕴久化毒，留着而为癌瘤。这也解释了大肠癌为何较其他实体瘤治疗更加棘手。

现代医家亦多认同大肠癌本虚标实的病机。郁仁存认为，大肠癌以脾肾不足为本，痰、湿、瘀相搏结为标，导致气血津液代谢输布失常，进而交阻搏结于大肠脉络，日久形成癌肿[13]。范忠泽认为，大肠癌以脾虚为核心，气滞、血瘀、湿热、痰阻积聚日久发为肿瘤，主张“健脾调中，清热解毒”[14]。国医大师周仲瑛提出“癌毒”学术思想，认为“湿热瘀毒、脾气亏虚”是大肠癌的病机根本，毒邪伤正败体，并在大肠癌发展过程中使致病之邪相互胶着，于至虚之处留着而滋生，日益鸱张，终致正气愈虚、毒邪更盛[15]。本课题组前期研究也证实，“从脾论治”可显著改善肿瘤患者生活质量、提高营养状况及免疫指标[16]。

《素问·宝命全形论》曰：“天地合气，命之曰人。”现代医学研究发现，具有“防御监视”作用的免疫细胞，属于中医学“正气”的范畴，其激活与浸润的不足直接导致了大肠癌失于防卫，而代谢紊乱是产生“瘀毒”的重要生物学基础[17-18]。可见，大肠癌病机纷繁复杂，但究其根本为机体脾气亏虚，湿热瘀结酿生癌毒为其发病的土壤条件，与 TAMs 代谢重编程机制息息相关。

2　肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程是大肠癌免疫治疗抵抗或进展的关键途径

随着大肠癌的发生发展，为了适应 TME 的代谢变化进程，TAMs 会对其代谢机制持续进行重编程，导致表型和功能发生改变，进而获得免疫抑制和促肿瘤特性[19]。

在大肠癌发生初期，免疫抑制微环境尚未建立完全，巨噬细胞大多表现为促炎的 M1 型。通常 M1 型 TAMs 供能方式从氧化磷酸化（oxidative phosphorylation，OXPHOS）转变为糖酵解，并为戊糖磷酸途径（pentose - phosphate pathway，PPP）提供燃料，使之产生烟酰胺腺嘌呤二核苷磷酸（NADPH）以快速供能[20]。活化的 M1 型巨噬细胞通过表达高水平的抗原呈递 MHC 复合物，从而促进适应性免疫反应的启动，并通过产生干扰素、一氧化氮、活性氧和一氧化氮合酶等具有吞噬和杀伤肿瘤细胞功能的因子，直接杀灭肿瘤细胞；同时分泌细胞因子，如 IL - 12、TNF - α、CXCL10 等，促进炎症反应继而通过免疫反应清除体内的肿瘤细胞[21]。TAMs 的代谢重编程还通过营养竞争和信号传导调节 TAMs，与 TME 中免疫细胞相互串扰，如抗肿瘤免疫反应的关键细胞群细胞毒性 $CD8^+$ T 淋巴细胞、自然杀伤细胞和树突状细胞进行高度糖酵解，而具有免疫抑制性的 Treg 细胞则利用 OXPHOS[22]。因此，肿瘤细胞的糖酵解活性程度越强，则浸润的 CTL、NK 细胞营养供给越匮乏，故抗肿瘤效应功能越弱。

M2 型 TAMs 获取自身所需能量则更多地依赖于线粒体代谢，增加三羧酸循环（tricarboxylic acid cycle，TCA）、氧化磷酸化、脂肪酸氧化（fatty acid oxidation，FAO）与氨基酸代谢的水平，进而促进组织重塑、肿瘤血管形成、侵袭及远处转移等多个促肿瘤及免疫抑制微环境的形成过程[23]。研究发现，TAMs 通过 CD36 上调脂质摄取和脂肪酸氧化，促进 TAMs 极化为促肿瘤的 M2 型，同时激活 Wnt 和 TGF - β 通路，从而诱导上皮 - 间充质转化促肿瘤转移[24-25]。此外，M2 型 TAMs 依赖于谷氨酰胺分解代谢，靶向抑制谷氨酰胺合成酶活性，可以使 TAMs 转变为抗原提呈细胞，减少其免疫抑制表型，驱动抗肿瘤活性[26]。M2 型 TAMs 高表达的精氨酸酶 - 1 有助于细胞外基质的生成、组织修复及肿瘤细胞生长，同时又因 T 细胞发育和激活依赖于精氨酸，其消耗抑制 T 细胞的激活和增殖及抗肿瘤功能[27]。M2 型 TAMs 还可通过吲哚胺 3 - 二加氧酶的酶促活性耗尽色氨酸水平，减弱 T 细胞反应强度和杀伤力，促进免疫逃逸[28]。

以上研究提示，TAMs 代谢重编程是大肠癌发生的原动力，也是大肠癌发展的必然结果。此外，TAMs 代谢重编程与免疫治疗抵抗间存在密切关联，是影响其疗效的关键因素。

3　“脾虚瘀毒”病机理论与大肠癌肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程的相关性

3.1　“脾司运化”是维持机体代谢生理平衡的重要前提　《素问·经脉别论》云：“饮食入胃，游溢精气，上输于脾，脾气散精……水精四布，五经并行，合于四时五脏阴阳，揆度以为常也。”形象地描述脾将水谷精微运化上输于心肺，进而进一步滋养脏腑经络，以供应人体正常生理活动的功能。又有《灵枢·五癃津液别》曰：“五脏六腑，心为之主……脾

为之卫，肾为之主外。”故脾旺则卫气充盛，温养全身。脾弱则运化功能失健，不能行气于周身而固护异常，在内固护五脏之力弱，在外易感外邪发病，五脏六腑气机皆因固护异常而升降紊乱。正如李杲言之“百病皆由脾胃衰而生也”。脾脏作为人体中大的免疫器官，其内部富含大量的巨噬细胞与淋巴细胞，并且主导机体的细胞免疫。卫外正常可类比于巨噬细胞清除、吞噬能力正常，与 M1 型巨噬细胞活化发挥免疫功能抑制炎症反应及肿瘤细胞生长转移机制相似。盖脾司运化，为气血生化之源、五脏六腑之卫，俾一气周流，以其运化功能濡养全身，使血脉得充，百骸得养，营卫相合，所以脾之健运与否与人体正气强弱密切相关。糖类、脂质、蛋白质经消化、吸收、转运到全身并代谢供能的过程与脾主运化散精的生理功能极为契合，可见，脾健运有常是机体维持能量代谢平衡、免疫稳态的重要前提。

《灵枢·本输》云：“大肠、小肠，皆属于胃。是足阳明也。”因此，肠道通降是中土运化功能的延续。水谷精微和津液由大肠进一步吸收，继而排出饮食糟粕等代谢废物，故而脾胃与肠道的功能状态常相须为用，不可分离。现代医学所指的肠道亦当归属于中医学藏象中“脾胃”的范畴，是人体主要的消化器官和重要的免疫器官，亦是脾胃功能发挥的主要部位。若腑气未通，不降反升，则升降失序；若中气不足，津未下滋，则肠道失润，亦未可外排浊秽。湿邪久蕴，加之脏腑功能失调、气血阴阳紊乱，可与湿热、痰浊、瘀血等病理产物胶结形成湿毒。久病湿毒入络，耗伤气血，损伤中土，痰浊瘀血搏结肠道，最终化为癌肿。故大肠癌以脾虚失健为病理基础，以湿毒内蕴、气滞络瘀为基本病机。

3.2　“脾虚瘀毒”是启动大肠癌肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程促癌机制的先决条件　免疫激活不足与脾运化不及相关。鉴于脾气亏虚→湿热瘀结→癌毒内生→阴阳失调是大肠癌的基本病机演变规律。因此，脾运化不及导致能量代谢失衡，TAMs 代谢重编程又进一步造成 CTLs、NKs 和 DCs 糖酵解不及的免疫失衡，可被视为“脾气亏虚、正气不固”的生物学基础。TME 中发生的代谢重编程既能诱导 TAMs 表型及功能改变，又可以改变 TAMs 的代谢模式。葡萄糖代谢是机体最核心的物质代谢，包括细胞质中进行的糖酵解、磷酸戊糖途径、线粒体基质中进行的三羧酸循环和丝氨酸生物合成途径（serine synthesis pathway，SSP）。在肿瘤细胞中，Warburg 效应被认为是其葡萄糖代谢重编程过程中最明显的特征，即使在氧气充足的环境中，也表现出活跃的有氧糖酵解现象，进而快速提供机体主要代谢过程所需的大量中间体，并保持适当的 ATP/ADP 比例，以实现更高的 ATP 产生率，快速适应低氧、营养物质缺乏的 TME 以快速增殖[29]。此外，糖酵解在保持氧化还原的平衡以及调整染色质的状态等方面发挥着重要作用，并促进肿瘤细胞侵袭以及免疫抑制微环境的形成[30]。

脾化生气血，输布精微，濡养五脏六腑、四肢百骸。而具有庞大数量的线粒体以其高效、灵活的代谢能力作为人体的“ATP 合成工厂”，它不仅是能量转化的基本场所，更是确保细胞甚至生命体进行各类生命活动的核心，与“脾气散精”理论极为相似，故可将现代医学中的线粒体认定为中医学中“脾”概念的延伸。“中医脾－线粒体相关”学说认为，脾运化水谷与线粒体氧化产能过程相契合，二者有多方面的互通性[31]：（1）脾与线粒体均可供能。脾主运化，不仅仅指的是脾统摄运化水谷的“外运化”过程，其根本在于营养物质以三羧酸循环（TCA）和氧化磷酸化途径在线粒体内进行的一系列氧化产能并转化为 ATP 的“内运化”过程。正如《素问·玉机真脏论》所言脾之“中央土以灌四傍”，进而布散精微而滋养周身。（2）脾虚与线粒体障碍的生物学和代谢组学研究。脾虚无力化血生气，线粒体失于濡养及温煦，处于“失衡状态”，导致其形态结构改变和功能障碍，能量代谢缓慢。研究发现，脾虚状态下线粒体数量锐减，伴有嵴膜损伤等病理性结构紊乱，基质及膜电位异常等功能改变，亦有呼吸链酶复合物活性降低，进而导致合成 ATP 能力下降，直接影响细胞供能[32－33]。因此，若脾虚不健，则营养物质消化吸收发生障碍，机体线粒体广泛减少并损伤，于微观层面加剧了 TME 中缺氧代谢途径，故而血流量减少、流速降低，与机体出现乏力倦怠、少气懒言等脾虚能量供应不及的表现密切相关。正如李东垣《脾胃论·脾胃虚实传变论》云：“脾胃之气既伤，而元气亦不能充，而诸病之所由生也。”

3.3　调控“脾虚－肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程”是中医药治疗大肠癌之新思路　近年来，以 TAMs 为靶点的药物在临床肿瘤治疗中逐渐普及，如集落刺激因子 1 受体（CSF1R）抑制剂（RG7155、PLX3397、BC006）、CD47 单抗、CD40 单抗等，其疗效得到认可的同时却依然存在受众群体较少、治疗耐

药的弊端[34]。中医药具有多组分、多靶点的治疗优势，以多种方式调控巨噬细胞，包括抑制 TAMs 的募集和活化、调节 TAMs 代谢重编程、改变 TAMs 的表型以及通过改变肿瘤微环境中细胞因子分泌间接调节 TAMs 等，以逆转肿瘤治疗过程中的免疫抑制微环境[35]。如黄芪多糖、车前草多糖可促进 TAMs 极化为抗肿瘤的 M1 型，并上调 NO 和 TNF－α 的产生，诱导肿瘤细胞凋亡[36－37]。大黄素可抑制 NF－κB、STAT1 和 IRF5 信号通路的激活以及 IRF4 和 C/EBPβ 的表达，进而抑制巨噬细胞迁移和 M2 型极化，调控肿瘤抑制免疫微环境中的巨噬细胞稳态，抑制肿瘤生长[38]。补肺汤通过下调 TAMs 中 IL－10、PD－L1 和 CD206 等以恢复 M1/M2 巨噬细胞稳态，抑制肿瘤细胞的侵袭和迁移[39]。

基于“脾虚－肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程”理论，脾气升降协调，营卫运行有序，则卫气自盛，是代谢平衡和重塑免疫抑制微环境的关键。《四圣心源·精华滋生》云：“脾以纯阴而含阳气，有阳则升，清阳上升，是以温暖而善消磨。”故脾体阴用阳，升布精微，潜降胃阳，濡润泽物。脾阴失调则藏营生血易损，阳用不足则卫阳不固。因此，提出以调脾为主要目标的综合治疗方法：应益脾气、温脾阳、滋脾阴以补脾虚、复运化；又因气滞、血瘀、湿热、痰浊等病理产物的产生阻碍了脾土运化与升降，亦需运脾湿、理脾气、祛热毒以泻脾实、调阴阳。

脾土之升发有赖于脾阳，中焦不运，则清阳不升，加之化疗药物多为苦寒之性味，使脾阳受损益甚。鼓舞脾之阳气可以温通，恢复脾之运化可以行气，使阳气温煦通达，脾气得升，脾土枢机得复，气机升降斡旋复常。脾土虽性湿，却喜燥恶湿，温药多燥，正投脾之喜好。研究发现，健脾益气类中药单体及复方可促进 T 淋巴细胞增殖及巨噬细胞吞噬能力，同时增加 NK 细胞活性，进而调节免疫水平，抑制肿瘤细胞的生长增殖[40－41]。临床可选用人参、黄芪、白术、高良姜、茯苓、甘草、山药等药物益脾气。亦有研究表明，温阳健脾法可有效抑制肿瘤血管新生和免疫逃逸，改善 Th17/Treg 失衡，最终提高患者生存质量，延长生存期[42]。脾阴不足者当从其母脏入手，使少火生气、气血互济，治以温火补土，临证可选黄芪建中汤、大建中汤、理中丸等方，酌加白芍、石斛、黄精、芡实、莲子、玉竹、蜂蜜等甘平悦脾濡润之品[43]。

湿生于中土，湿邪重浊稽留，则清浊升降异常，津液化湿炼痰，阻滞气机。湿为阴邪，又因肿瘤为“阴成形太过”凝聚不化而成，治疗应温化痰饮，利水行瘀，兼解毒散结，多用行气温补药物，如桔梗、木香、苍术、薏苡仁、半夏、厚朴、太子参、陈皮等品。《素问·阴阳应象大论》谓：“浊气在上，则生膜胀。”肝木的升发亦有赖于脾气之左路升发有序，脾虚湿困，肝失条达之功，气郁化火，则火烁脾土，使得脾土更伤。故需在益脾气、温脾阳、滋脾阴的基础上疏肝解郁，使木得疏泄而降敛无碍，土得升降则周流顺畅。理脾气临床可选用柴胡、白芍、香附、石菖蒲、郁金等。尤在泾《金匮要略心典》曰：“痞坚之处，必有伏阳。”脾病调护亦应兼清脾热。西医学所言“炎症”与中医所言“热”关系密切[44]。清脾热临证可以选用蛇莓、白英、夏枯草、白花蛇舌草、半枝莲、蛇六谷等药物。因此，结合现代生物技术的研究进展，提出“脾虚－肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程”的新思路，将对中医药防治大肠癌具有重要的指导意义。“脾虚瘀毒”病机理论与大肠癌 TAMs 代谢重编程的相关性见图 1。



图 1　“脾虚瘀毒”病机理论与大肠癌 TAMs 代谢重编程相关性示意图

4　结语

综上所述，大肠癌的病变本质以脾虚为本，湿热瘀毒为患。脾气亏损，脾土失序，导致肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程，从而难以维持正常的免疫系统功能。结合文献资料分析，本文提出了“脾虚－肿瘤相关巨噬细胞代谢重编程”这一新的理论，认为脾虚是启动大肠癌 TAMs 代谢重编程机制的生物学基础，TAMs 代谢重编程是湿热、痰浊、瘀毒等机体代谢产物长期蓄留，形成癥瘕积聚，促进大肠癌进展，耗伤脏腑经络、气血阴阳的微观体现。从脾论治大肠癌应益脾气、温脾阳、滋脾阴以补脾虚，运脾湿、理脾气、祛热毒以泻脾实，进而重编程机体能量代谢以治其病变根本。

在迈向癌症免疫治疗的时代背景下，中医药以 TAMs 代谢重编程为靶点，既能诱导 TAMs 表型及功能改变，又可以改变 TAMs 的代谢模式，同时还可以配合放化疗起到增效减毒的效果，从而抑制肿瘤进展，提高患者生存质量并延长生存期，充分发挥中西医结合诊疗肿瘤的协同优势，是当下极具潜力的治疗方法。但目前关于中医药调控肿瘤相关巨噬细胞研究仍存在不足：(1) TAMs 具有多样性和可塑性，其极化和代谢是复杂的动态过程，极化表型也不仅仅局限于 M1 型、M2 型两种；(2) 脾虚导致的营养物质能量代谢异常与大肠癌 TAMs 代谢重编程之间尚缺乏对应的分子机制探讨，中医药调节 TAMs 代谢重编程对大肠癌作用的具体靶点不明，仍需联合体内外实验，并结合多组学研究进一步探讨。今后，课题组将针对上述不足，结合大肠癌“脾虚瘀毒”病机理论，进一步探讨中医药对大肠癌的防治作用及机制，以期为临床治疗提供参考。

参考文献：

[1] SIEGEL R L, MILLER K D, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA Cancer J Clin, 2023, 73(1): 17 – 48.

[2] BRETTHAUER M, LØBERG M, WIESZCZY P, et al. Effect of colonoscopy screening on risks of colorectal cancer and related death[J]. N Engl J Med, 2022, 387(17): 1547 – 1556.

[3] 周昌明，王泽洲，郑莹. 2023 年美国癌症数据解读及对中国癌症防治的启示[J]. 中国癌症杂志，2023，33(2)：117 – 125.

[4] PATEL S G, KARLITZ J J, YEN T, et al. The rising tide of early – onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection[J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(3): 262 – 274.

[5] ZHAO W, JIN L J, CHEN P, et al. Colorectal cancer immunotherapy – Recent progress and future directions[J]. Cancer Lett, 2022, 545: 215816.

[6] ZHANG X, WU T, CAI X, et al. Neoadjuvant immunotherapy for MSI – H/dMMR locally advanced colorectal cancer: new strategies and unveiled opportunities[J]. Front Immunol, 2022, 13: 795972.

[7] CHENG Y, SONG S, WU P, et al. Tumor associated macrophages and TAMs – based anti – tumor nanomedicines[J]. Adv Healthc Mater, 2021, 10(18): e2100590.

[8] WANG S J, WANG J R, CHEN Z Q, et al. Targeting M2 – like tumor – associated macrophages is a potential therapeutic approach to overcome antitumor drug resistance[J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8: 31.

[9] KELLY B, O′NEILL L A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity[J]. Cell Res, 2015, 25(7): 771 – 784.

[10] 高永泽，苏海霞，张晓刚，等. 从低度炎症角度论述腹泻型肠易激综合征相关性的中西医研究进展[J]. 中药药理与临床，2024，40(9)：113 – 120.

[11] 李奕，刘福栋，庞博，等. 基于肿瘤能量代谢失衡探讨扶正解毒法在慢性结肠炎“炎癌转化”分期干预中的应用[J]. 中医杂志，2022，63(3)：234 – 239.

[12] 梁晓晖，石海莲，吴晓俊. 糖代谢重编程与“炎 – 癌转化”及抗炎中药靶向肿瘤糖代谢抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志，2021，35(11)：859 – 867.

[13] 张玉，张青，胡凤山. 郁仁存治疗肠癌经验探析[J]. 中国中医药信息杂志，2019，26(3)：122 – 124.

[14] 潘树芳，禹雯琦，周诣，等. 基于数据挖掘的范忠泽教授治疗大肠癌辨证规律研究[J]. 光明中医，2019，34(5)：688 – 691.

[15] 任明名，顾立梅，杨文娟，等. 国医大师周仲瑛从湿热瘀毒、脾气亏虚论治结直肠癌经验[J]. 中华中医药杂志，2022，37(8)：4488 – 4492.

[16] 陈彬，王婷，王杰，等. 肠胃清颗粒联合阿帕替尼对晚期胃癌患者的临床疗效[J]. 中成药，2022，44(5)：1471 – 1475.

[17] 晏樱豪，张栎婧，战丽彬. 基于“脾 – 肠”相关防治糖脂代谢性疾病[J]. 中华中医药学刊，2024，42(6)：91 – 94.

[18] 张永，张小波，沈涛. 从清浊相干论治糖脂代谢病[J]. 南京中医药大学学报，2023，39(8)：707 – 714.

[19] LIU J, CAO X. Glucose metabolism of TAMs in tumor chemoresistance and metastasis[J]. Trends Cell Biol, 2023, 33(11): 967 – 978.

[20] LAFTA H A, ABDULHUSSEIN A H, AL – SHALAH S A J, et al. Tumor – associated macrophages (TAMs) in cancer resistance: modulation by natural products[J]. Curr Top Med Chem, 2023, 23(12): 1104 – 1122.

[21] CHEN Y B, JIN H, SONG Y C, et al. Targeting tumor – associated macrophages: a potential treatment for solid tumors[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(5): 3445 – 3465.

[22] XIA L, OYANG L, LIN J, et al. The cancer metabolic reprogramming and immune response[J]. Mol Cancer, 2021, 20(1): 28.

[23] LI C, XU X, WEI S, et al. Tumor – associated macrophages: potential therapeutic strategies and future prospects in cancer[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(1): e001341.

[24] SAMOVSKI D, JACOME – SOSA M, ABUMRAD N A. Fat-

ty acid transport and signaling: mechanisms and physiological implications[J]. Annu Rev Physiol, 2023, 85: 317 – 337.

[25] CHEN Y, ZHANG J, CUI W, et al. CD36, a signaling receptor and fatty acid transporter that regulates immune cell metabolism and fate[J]. J Exp Med, 2022, 219(6): e20211314.

[26] LIU P S, CHEN Y T, LI X Y, et al. CD40 signal rewires fatty acid and glutamine metabolism for stimulating macrophage anti – tumorigenic functions[J]. Nat Immunol, 2023, 24: 452 – 462.

[27] GEERAERTS X, FERNANDEZ – GARCIA J, HARTMANN F J, et al. Macrophages are metabolically heterogeneous within the tumor microenvironment[J]. Cell Rep, 2021, 37(13): 110171.

[28] CHEN X, YAO J, ZHANG M Y, et al. IDO1 promotes the progression of NSCLC by regulating the polarization of M2 macrophages[J]. Int J Gen Med, 2023, 16: 1713 – 1733.

[29] ZHONG X, HE X, WANG Y, et al. Warburg effect in colorectal cancer: the emerging roles in tumor microenvironment and therapeutic implications[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 160.

[30] QIN C, YANG G, YANG J, et al. Metabolism of pancreatic cancer: paving the way to better anticancer strategies[J]. Mol Cancer, 2020, 19(1): 50.

[31] 游艳婷, 金丽琴. 中医脾虚证与线粒体的相关性[J]. 温州医科大学学报, 2015, 45(10): 774 – 778.

[32] 王钰, 武玉, 王琪格, 等. 探讨脾与线粒体科学内涵的中医文献评析[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(6): 1535 – 1538.

[33] 朱毅梁, 于莉, 邵岩峰. 从浊毒理论辨析胃“炎 – 癌转化”[J]. 中医临床研究, 2024, 16(12): 90 – 95.

[34] KUMARI N, CHOI S H. Tumor – associated macrophages in cancer: recent advancements in cancer nanoimmunotherapies[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 68.

[35] CHERUKU S, RAO V, PANDEY R, et al. Tumor – associated macrophages employ immunoediting mechanisms in colorectal tumor progression: Current research in Macrophage repolarization immunotherapy[J]. Int Immunopharmacol, 2023, 116: 109569.

[36] ZHAO H, WANG Q H, SUN Y P, et al. Purification, characterization and immunomodulatory effects of Plantago depressa polysaccharides[J]. Carbohydr Polym, 2014, 112: 63 – 72.

[37] CHEN Y N, BI L, LUO H J, et al. Water extract of ginseng and Astragalus regulates macrophage polarization and synergistically enhances DDP′s anticancer effect[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 232: 11 – 20.

[38] IWANOWYCZ S, WANG J, HODGE J, et al. Emodin inhibits breast cancer growth by blocking the tumor – promoting feedforward loop between cancer cells and macrophages[J]. Mol Cancer Ther, 2016, 15(8): 1931 – 1942.

[39] PANG L, HAN S, JIAO Y, et al. Bu Fei Decoction attenuates the tumor associated macrophage stimulated proliferation, migration, invasion and immunosuppression of non – small cell lung cancer, partially via IL – 10 and PD – L1 regulation[J]. Int J Oncol, 2017, 51(1): 25 – 38.

[40] 赵振宇, 吴建春, 张博, 等. 中药复方及其有效成分对降低免疫检查点抑制剂耐药性的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2024, 42(9): 52 – 59.

[41] 芮雯, 李婵艺, 陈宏远. 黄芪多糖的结构表征与生物活性研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(2): 264 – 270.

[42] 马翔, 王雪玭, 王霖, 等. 益气温阳法联合西医常规方案治疗中晚期肺癌的系统评价和 Meta 分析[J]. 光明中医, 2023, 38(22): 4312 – 4318.

[43] 蓝肇熙, 高虹. 心脾关系辨析[J]. 四川中医, 2006, 24(7): 26 – 27.

[44] 张传龙, 姜晓晨, 庞博, 等. 基于“热极成毒”理论探讨肺“炎—癌转化”与防治思路[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 291 – 295.

收稿日期: 2024 – 09 – 27

作者简介: 王皓月(1996 –), 女, 山东济南人, 博士研究生, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤的基础与临床研究。

通信作者: 邓皖利, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤的基础与临床研究。E – mail: tcmdwl@163.com

编辑: 孙铮