基于“脾为之卫”探讨中药对免疫检查点抑制剂治疗肿瘤的影响*

于敏[1,2]，徐婕[1,2]，朱淼[1,2]，闫韶花[2]，周天[2]

1. 北京中医药大学，北京 100029；2. 北京中医药大学东方医院，北京 100078

摘要：肿瘤免疫治疗是继放化疗、靶向疗法后治疗肿瘤的一项重大突破，免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）是其代表性药物，现已广泛应用于临床一线治疗。但 ICIs 的作用常被机体的免疫状态、肿瘤免疫表型等诸多免疫相关因素影响，导致其临床疗效有限或引起免疫相关不良反应发生。中医药已被证实可以调控免疫，临床常用于辅助肿瘤治疗。中医学“脾为之卫”理论认为，脾具有保护守卫机体的功能，中医范畴的脾在免疫调控中发挥着关键作用，脾的功能正常是保障免疫系统正常运作的基础。因此，临床应用中药协助 ICIs 治疗肿瘤时应重视调节脾的功能，从脾论治，从而有效改善机体免疫功能，对 ICIs 产生减毒增效等重要影响，实现最佳协同效应。

关键词：“脾为之卫”；免疫检查点抑制剂；肿瘤免疫；皮肤免疫；肠黏膜免疫；适应性免疫

DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2025.03.083

中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999(2025)03－0515－08

Effect of Traditional Chinese Medicine on Treatment of Tumor with Immune Checkpoint Inhibitors Based on "Spleen Being Defensive Organ of Zang and Fu"

YU Min[1,2]，XU Jie[1,2]，ZHU Miao[1,2]，YAN Shaohua[2]，ZHOU Tian[2]

1. Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100029；2. Dongfang Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine，Beijing China 100078

Abstract：Tumor immunotherapy is a breakthrough in the treatment of tumors following radiotherapy，chemotherapy，and targeted therapies，and immune checkpoint inhibitors（ICIs）are representative drugs，which are now widely used in clinical first－line treatment. However，the effects of ICIs are often affected by many immune－related factors，such as the immune status of the body and the immune phenotype of the tumor，resulting in limited clinical efficacy or the occurrence of immune－related adverse reactions. Traditional Chinese medicine（TCM）has been proven to regulate immunity and is commonly used in clinical practice to assist tumor therapy. According to the theory of "Spleen being defensive organ of Zang and Fu" in Chinese medicine，the spleen has the function of protecting and guarding the organism，and the spleen in Chinese medicine plays a key role in immune regulation，and the normal function of the spleen is the basis for the normal operation of the immune system. Therefore，the clinical application of TCM to assist in the treatment of ICIs should emphasize the regulation of the spleen′s function and treat the disease from the perspective of the spleen，to effectively improve the body′s immune function and have an important impact on ICIs，such as reducing the toxicity and increasing the efficacy of ICIs，and to achieve the optimal synergistic effect.

Key words："Spleen being defensive organ of Zang and Fu"；immune checkpoint inhibitors；tumor；immunity；skin immunity；intestinal mucosal immunity；adaptive immunity

---

* **基金项目**：北京中医药大学校级基本科研业务费项目（揭榜挂帅）（2023－JYB－JBZD－006）

肿瘤的发生发展与免疫系统紧密相关，恶性肿瘤患者常免疫功能低下，抗肿瘤治疗也易造成免疫功能进一步下降，导致疗效不佳。因此，通过免疫治疗改善肿瘤患者的免疫功能，对于肿瘤治疗至关重要。免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors，ICIs）是肿瘤免疫治疗的代表性药物，取得了许多突破性的成果，现已广泛应用于临床一线治疗，主要包括程序性细胞死亡蛋白 1（programmed cell death protein 1，PD－1）抑制剂、程序性死亡蛋白配体 1（programmed death－ligand 1，PD－L1）抑制剂和细胞毒性淋巴细胞相关抗原 4（cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4，CTLA－4）抑制剂。但 ICIs 的临床疗效常受到诸多免疫相关因素限制，如肿瘤的免疫表型、机体的免疫状态等，ICIs 治疗也难以避免耐药性的产生，免疫相关不良反应（immune related adverse reactions，irAEs）这类瓶颈问题也依然存在。

近年来，已有许多研究证实了中医药具有调控肿瘤免疫的功效，与 ICIs 联合应用可以起到减毒增效的重要协同作用，但中医药对 ICIs 影响的理论依据和作用机制尚未明晰，相关治法治则也未规范。中医“脾为之卫”理论认为，脾在防御外邪、保护机体中发挥着关键作用，这也在现代免疫学中有所印证。可见，中医范畴的脾在免疫调控中的作用至关重要，脾的健运是保障机体免疫功能正常发挥的基础。因此，本文将基于“脾为之卫”理论，探讨中医药对 ICIs 治疗的影响及其潜在的机制，为二者联合应用治疗肿瘤提供理论依据以及更精准的临床思路。

1　“脾为之卫”理论提示脾与免疫系统密切相关

1.1　“脾为之卫”理论内涵　“脾为之卫”的提出首见于《黄帝内经》，《灵枢·五癃津液别》云：“五脏六腑，心为之主，耳为之听，目为之候，肺为之相，肝为之将，脾为之卫，肾为之主外。”《灵枢·师传》中也有：“脾者主为卫，使之迎粮，视唇舌好恶，以知吉凶。”卫，是指守卫，保护，“脾为之卫”即指脾具有守卫保护机体的作用，这是对脾功能的高度概括。从中医学的角度出发，“卫”可以被具体解读为卫外的功能，或卫气的简称，“脾为之卫”的理论内涵就体现在这两方面。

1.1.1　脾运化水谷，充沛正气以防御外邪　《素问·经脉别论》描述了脾的生理功能：“食气入胃，散精于肝，淫气于筋。食气入胃，浊气归心，淫精于脉。脉气流经，经气归于肺，肺朝百脉，输精于皮毛。”脾为后天之本，气血生化之源，可以将食入的水谷运化为营养精微输布至全身，在内滋养五脏六腑和经络，补充人体正气，在外濡养腠理肌肉，巩固一身之藩篱。脾气健运，营养充盛，才能正气充沛，维持脏腑功能运转，使肌肉丰壮，腠理得固，外邪难以侵袭，内疾不易相传。正如《金匮要略》云：“四季脾旺不受邪。”反之则如《脾胃论》所述：“百病皆由脾衰而生。”因此，“脾为之卫”的含义之一即言脾能够通过滋养机体，充沛正气以防御外邪侵袭。

1.1.2　脾化生卫气，调控卫气以祛邪　“脾为之卫”的另一层含义，是指脾可以化生卫气，并通过调节、行使卫气来发挥祛邪保护作用。卫气是阳气的一种[1]，饮食经脾运化后化生的水谷精微，其中性质慓疾滑利者即化为卫气，布散于机体周身，内可至胸腹脏腑，外可至肌肉皮肤。《灵枢·本脏》提到：“卫气者，所以温分肉，充皮肤，肥腠理，司开阖者也……卫气和则分肉解利，皮肤调柔，腠理致密矣。”阐述了卫气的功能，指出卫气可以温煦周身，控制腠理开阖，使邪气无处可入。《医旨绪余·宗气营气卫气》言：“卫气者，为言卫护周身……不使外邪侵犯也。”《灵枢·上膈》言：“卫气不营，邪气居之。”也强调了卫气发挥着固护机体，阻止外邪侵犯的作用。而脾与卫气防御功能的正常发挥密切相关，脾运化的水谷精微为卫气产生提供了物质基础，脾健则卫气化生有源，功能正常发挥，腠理致密，邪不可居；脾伤则卫气化生乏源，防卫作用减弱，腠理疏松，邪气入居。

1.2　“脾为之卫”在免疫系统中的体现　由于翻译错位及错误理解等历史原因，现代医学中的脾脏与中医的脾并不完全等同[2]。中医脾的内涵更为宽泛，其功能涉及消化、内分泌、血液、神经等多个系统，还包括淋巴组织器官和外分泌腺等[3]，这些系统组织均与免疫调节有关。由此可见，中医范畴的脾与免疫系统密切相关，其联系主要体现在皮肤免疫、肠黏膜免疫及适应性免疫上，详述如下。

1.2.1　“脾为之卫”与皮肤免疫　皮肤是具有独特免疫功能并与全身免疫系统密切联系的免疫器官，构成了人体抵御病原微生物和物理化学伤害的第一道防线[4]。皮肤主要通过利用表皮的物理屏障功能、抗菌肽等生物分子、皮肤驻留免疫细胞和非免疫细胞、皮肤神经，以及皮肤微生物组构建出复杂而坚

固的网络，来完成免疫防御功能[5]。中医学认为，皮肉作为人体之藩篱，外邪侵袭首先攻击肌表，而后穿过腠理到达肌肉。若腠理紧密，肌肉坚固，在外可支撑肌表，在内可保护脏腑，则邪气无处可入，反之则“肉不坚，腠理疏，则善病风”。脾在体合肉，可通过运化传输营养物质来滋养肌肉，使其丰健以固护机体，而卫气的主要作用也是温煦肌肉、调整腠理开阖以监视清除病邪，正如《类经·身形候脏腑》中云：“脾主运化水谷以长肌肉，五脏六腑皆赖其养，故脾主为卫。卫者，脏腑之护卫也。”

1.2.2　“脾为之卫”与肠黏膜免疫　肠黏膜是人体除皮肤外隔绝病原微生物的另一道重要防线，不仅具有物理屏障作用，还可以通过免疫细胞和基质细胞的协同作用来调节免疫，对于维持肠道免疫平衡至关重要[6]。肠黏膜免疫系统主要由黏液层、肠黏膜上皮细胞（intestinal epithelial cells，IECs）层及肠道固有层（lamina propria，LP）组成。黏液层与分泌抗菌肽的帕内特细胞等组成了黏液保护屏障。IECs 不仅可以直接防御病原微生物，还可以产生细胞因子和趋化因子来诱导免疫攻击，IECs 层的分泌细胞也可以合成并分泌蛋白聚糖，形成黏液及协助免疫防御的细胞[7]。LP 中含有树突状细胞（dendritic cell，DC）、派尔集合淋巴结等多种免疫细胞[8]，其相互作用构成了复杂精密的免疫调控网络[9]。除了上述保护和分泌的功能外，肠黏膜还有吸收营养、排泄粪便等功能。中医范畴的脾具有护卫机体、运化传输水谷精微、布散脾精上溢于口分泌为涎、升清降浊等作用，正与肠黏膜功能相类似。同时，脾运化水谷精微化生卫气，卫气发挥防御作用，也与肠黏膜表面产生免疫细胞协助实现免疫屏障作用一致。肠道菌群在肠黏膜免疫中也十分关键，可以增强肠黏膜的屏障作用，利用自身或肠道代谢产物等调控宿主的免疫反应，还可以辅助营养摄取代谢及毒素降解等[10-11]，这也与脾主运化和防御的功能相吻合。多项研究发现，调脾类中药复方或单体可以改善肠黏膜免疫功能，这也佐证了中医脾与肠黏膜免疫的关联性[12-15]。

1.2.3　“脾为之卫”与适应性免疫　适应性免疫主要分为 T 淋巴细胞介导的细胞免疫和 B 淋巴细胞介导的体液免疫。现代医学发现，脾脏是成熟淋巴细胞定居的场所，也是对血源性抗体原生免疫应答发生的主要场所，可以合成并分泌补体成分、细胞因子、干扰素等重要活性物质调控免疫反应[16]。研究发现，中医脾虚状态下机体的适应性免疫作用会减弱。在细胞免疫方面表现为 T 淋巴细胞比例失衡、细胞因子异常表达[17]；在体液免疫方面表现为 B 淋巴细胞增殖水平下降，相关免疫球蛋白及补体含量异常等[18-19]。

此外，卫气作为脾行使防御功能的关键物质，其分布及运动轨迹与免疫细胞相似。营卫狭义上的分布为“营在脉中，卫在脉外”，广义上则为“营中有卫，卫中有营”“营卫同行经脉中”，即言营卫均由脾运化的营养精微化生，两者同行于脉中，营气乃水谷之精气，可以营养及化生血液；卫气为水谷之悍气，有保护、温煦的作用，在内可保护脏腑，若外邪入侵，则可迅速出于脉外至肌肤腠理处御邪。血液主要由血浆和血细胞等组成，血浆中包含水分、蛋白质等营养物质，也有免疫球蛋白等免疫物质。血细胞中的红细胞输送氧气维持生命活动，具有营养作用；而白细胞是免疫系统的核心。营养物质对应营气，免疫物质可看作卫气，这正与“营中有卫，卫中有营”相应。白细胞移动活跃，当病原体入侵时，可以通过渗出作用从血管内迁至血管外病原体处，吞噬、杀伤或降解病原体，这也与卫气的慓疾滑利特性相符，与其运动轨迹一致[20]。

综合前述，基于“脾为之卫”的重要理论，不论是从中医的角度阐述分析，还是从现代医学的证据出发，均表明了中医范畴的脾与免疫密切相关。脾的功能正常是保障机体建立防御、免疫系统正常发挥作用的重要基础，因此，中医药对于免疫相关疾病的防治，可以从“脾”作为切入点来论治。

2　免疫功能异常影响 ICIs 疗效

T 细胞表面可表达 PD-1 和 CTLA-4 等受体，肿瘤细胞表面的配体可与之结合来降低 T 细胞的活性，从而使其衰竭，以逃脱免疫监视。ICIs 的作用机制就是阻断两者的结合，使 T 细胞能够正常识别并攻击肿瘤细胞，已在临床上取得了不错的疗效，是继常规化疗、放疗和靶向治疗之后的又一重大里程碑[21-22]。国际指南也将 ICIs 推荐为肿瘤一线治疗药物，多种药物获批在临床广泛使用，如帕博利珠单抗、替雷利珠单抗等。但由于免疫功能异常等相关因素，其临床疗效仍面临着许多局限性。

研究表明，多数肿瘤单用 ICIs 治疗的有效率仅为 20% ~30%，甚至更低[23]，并非所有患者均适用于 ICIs 治疗，一些患者在治疗后甚至发生了疾病超

进展[24]。对于肿瘤免疫表型为免疫排斥型或免疫沙漠型、免疫检查点低表达或缺失、机体免疫状态异常等患者，其免疫应答率低下，无法诱导充分的抗肿瘤免疫反应，因此常难以从免疫治疗中获益[25]。

另外，免疫耐药性这类治疗困境也依然存在，通常可根据免疫反应耐药模式分为原发性耐药、适应性耐药和获得性耐药[26]，耐药机制复杂，可能与肿瘤表面新抗原的缺失、抗原提呈机制的缺陷、肿瘤介导的免疫抑制、肿瘤微环境、免疫检查点的上调、肠道微生物影响等因素有关[27]，具体尚未明晰，更多机制还在陆续发现中。

ICIs 解除免疫检查点抑制后增强了抗肿瘤免疫，但由于 ICIs 在肿瘤和正常组织之间选择性差，亢进的免疫反应也会损害正常组织，造成 irAEs 的发生[28]。虽然其发生率较低，但仍会影响患者的生活质量和疗效，其中约有 0.5% ~13.0% 会严重至危及生命[29]。目前免疫联合治疗仍在探索阶段，临床多联合放疗、化疗、靶向治疗等，但联合方案尚不成熟，缺乏可靠稳定的疗效，还有待深入研究。

3　调脾类中药通过调节免疫改善 ICIs 的疗效

研究发现，调脾类中药可以通过重塑肿瘤微环境、调节肠道菌群、抑制 PD－L1 表达、控制过度免疫反应等方式来调控机体免疫系统功能，增强机体的抗肿瘤免疫反应，同时抑制免疫亢进带来的不良反应，并减少免疫耐药，从而改善 ICIs 的作用效果。

3.1　改善肿瘤微环境　肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）是肿瘤起源和发展的内环境，其中包含肿瘤细胞、肿瘤相关成纤维细胞、免疫细胞、内皮细胞以及相关分泌产物等，这些物质共同嵌入动态、血管化的细胞外基质，构成了一个高度结构化的生态系统，具有免疫抑制、缺氧等特性[30]。中医学认为，脾虚促进了肿瘤的发生发展。脾虚失运可致水湿停滞，聚而成痰，痰阻血瘀，最终痰瘀互结，酿成癌毒，成为积聚。脾虚致脏腑缺失精微物质滋养，机体正气不得充沛，也会表现为缺氧、免疫抑制的状态，这均提示脾虚与 TME 高度相关，是其核心病机[31]，通过调脾可以改善 TME。

多项研究证实，调脾类中药可以通过增强抗肿瘤免疫细胞及相关分子的作用，减少免疫抑制性细胞，减少异常脉管结构，促进免疫细胞浸润等途径来重塑肿瘤免疫微环境，从而对 ICIs 产生协助作用。中药白术是调脾方中常用的代表药物，具有健脾益气、燥湿利水等功用，白术内酯Ⅰ是其主要活性成分之一。Xu 等[32]发现，白术内酯Ⅰ可促进 MHC－Ⅰ介导的肿瘤抗原呈递，增强 $CD8^+$ T 细胞的细胞毒性作用，逆转肿瘤细胞免疫逃逸，提高 ICIs 疗效。白术多糖也是白术的活性成分，可以维持 Th1/Th2 细胞平衡，增加 IL－2、IL－6、TNF－α 和 IFN－γ 等免疫效应细胞因子分泌，促进 T 细胞活化以减轻免疫抑制[33]。黄芪多糖是补气健脾要药黄芪的主要提取物，可以抑制肝癌 TME 中调节性 T 细胞（regulatory T cells，Tregs）的增殖及迁移[34]，促进抗原递呈细胞表面共刺激分子 CD80、CD86 的表达及 DC 的成熟，解除 TME 对 DC 的抑制，并激活细胞毒性 T 淋巴细胞（cytotoxic T lymphocyte，CTL）[35]。此外，Zang 等[36]研究还表明，黄芪通过增加 CD34 分子并降低 HIF－1α，可以促使肿瘤来源内皮细胞的血管正常化，改善 TME 的缺氧状态，并增加药物在肿瘤的累积，减少 TME 的异常脉管结构和高间质压力，使其被高水平的免疫细胞浸润及 ICIs 渗透。补中益气汤也是治疗脾虚气陷证的经典方剂，Chun 等[37]将其与抗 PD－L1 联用后，发现其可以减少髓系抑制性细胞，并增加肿瘤中 CTL 和自然杀伤细胞（nature killer，NK）的比例，显著抑制了结直肠癌小鼠的肿瘤生长。

3.2　调节肠道菌群　肠道菌群在免疫系统中发挥着关键作用，其多样性对于 ICIs 的免疫应答有显著影响[38]。ICIs 治疗有效者的肠道菌群多样性会明显高于 ICIs 无反应者，某些微生物相对丰度也会更高，补充特定细菌种类能够恢复或增强机体对 ICIs 的反应[39]。肠道菌群失衡也会影响 irAEs 的发生率及严重程度[40]，如多雷拟杆菌含量高的患者进行 ICIs 治疗后会更易出现 irAEs[41] 等。研究表明，调脾类中药在经过消化道吸收代谢时，可以通过菌群响应、菌群调节及菌群代谢等途径影响肠道菌群，增加其多样性和有益菌群丰度，恢复肠道平衡，从而改善免疫功能，提高 ICIs 免疫应答，减少 irAEs 的发生[42]。

人参多糖是人参活性成分之一，与 αPD－1 单克隆抗体联合应用可以通过增加细菌代谢产物戊酸、降低 Kun/Trp 的比值来提高抗肿瘤免疫应答。此外，二者联用还可以重塑 αPD－1 单克隆抗体无反应者的肠道菌群，使无反应小鼠接受粪菌移植后对 αPD－1 单克隆抗体反应敏感[43]。Deng 等[44]将

参苓白术散与替雷利珠单抗联合应用于结直肠癌小鼠，发现替雷利珠组小鼠的肠道菌群多样性下降，而联合组肠道菌群的多样性显著增加，且联合组的假单胞菌、鞘氨醇单胞菌、拟杆菌属等会削减免疫反应的细菌丰度显著减少，萨特氏菌、厌氧原体属等有益菌明显增加，此类细菌对于维持肠道稳态及肠上皮分泌、调控炎症反应至关重要。

3.3　其他作用机制　部分调脾类中药可以通过抑制 PD－L1 表达，阻止 PD－1 与 PD－L1 的相互结合来增强 ICIs 的作用，其本身就可以作为一种天然的 ICIs。吴茱萸碱是吴茱萸的主要活性成分，Jiang 等[45]证实，吴茱萸碱可以通过下调 MUC1－C 来抑制 PD－L1 的表达，并阻止 IFN－γ 诱导 PD－L1 表达，还可以减少 T 细胞凋亡。将吴茱萸碱与 PD－1 抑制剂联合使用后，可观察到肿瘤浸润 $CD8^+$ T 细胞明显增加，肿瘤杀伤力增强。高良姜已被证实可以通过阻止 STAT3 信号和 Myc 基因的激活及其相互作用来下调 PD－L1 表达，恢复 T 细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤力[46]。有研究表明，四君子汤能够通过调控 STAT3 信号影响 IFN－γ 分泌，降低 PD－L1 表达，改善 NK 细胞的活性，并抑制结肠癌细胞增殖[47]。四君子汤还可以通过调控 TLR4/MyD88/NF－κB 信号通路来降低 PD－L1 表达，减缓肺癌发展[48]。

细胞因子风暴是 ICIs 治疗中常面临的一种风险，这是免疫系统失控发生的过度免疫炎症反应，有大量促免疫反应的细胞因子急剧释放，诱导的极端免疫攻击会损害自身正常的组织器官，导致 irAEs 增加[49]，现已有许多靶向 TNF－α、IL－6 等的细胞因子抑制剂用于治疗 irAEs[50]。中医药具有双向调节作用，可以平调阴阳，恢复免疫平衡，免疫低下者可以提高免疫，而对于免疫亢进者，则可以抑制其免疫反应，使机体保持阴平阳秘的稳态，减少 ICIs 对正常组织器官的损害。甘草酸二铵（diammonium glycyrrhizinate，DG）是甘草的提取物，实验表明其可以防止免疫相关性肝炎发生。DG 通过抑制 IL－6 和 IL－10 的产生，能够减少 NKT 细胞和 T 细胞的绝对数量，并抑制淋巴细胞向肝脏募集，保护肝脏免受过度炎症的损伤[51]。

4　调脾类中药联合 ICIs 的临床应用

目前已有许多临床研究观察了调脾类中药联合 ICIs 治疗肿瘤的疗效[52]，证实了其可以通过调节患者免疫功能来提高 ICIs 的临床疗效，尤其在改善患者生活质量方面效果显著，还可以逆转免疫耐药情况，并降低 irAEs 的发生率及等级，对于 irAEs 的治疗也有明显优势。

培土滋肾方是以培土生金法为基础拟定的方药，具有补脾滋肾、扶正固本之效。赵佳丽等[53]探讨了培土滋肾方联合免疫疗法治疗晚期非小细胞肺癌（non－small cell lung cancer，NSCLC）患者的临床疗效，结果表明，虽然联合组和 ICIs 组的患者客观缓解率（objective response rate，ORR）和疾病控制率（disease control rate，DCR）无差异，但联合组的中医证候积分、循环肿瘤细胞和 PD－L1 水平均显著低于 ICIs 组，贫血、胃肠道不良反应等 irAEs 的发生率也显著低于 ICIs 治疗组。肝癌 I 号方是由四君子汤合膈下逐瘀汤化裁的临床经验效方，具有健脾利湿、行气祛瘀的功效，张丽娟[54]观察了肝癌 I 号方联合 PD－1 抑制剂治疗晚期原发性肝癌的疗效和安全性，发现相比 PD－1 抑制剂组，联合组患者的生活质量和治疗相关不良反应发生情况明显改善，且提高了 DCR，延长了中位无进展生存期（median progression－free survival，mPFS）。

由于免疫疗法起效较慢，且不同疗法协同联用更能使患者获益，所以临床上 ICIs 常与化疗、抗血管生成疗法等一起应用，许多研究会在此基础上再加上中药，来评估中药是否可以改善疗效。张静娴等[55]将参芪扶正注射液与 PD－1 抑制剂及恩度联合，观察其治疗驱动基因阴性 NSCLC 的临床疗效，结果显示，联合疗法延长了 mPFS，降低了肺癌中医症状积分并提高了 KPS 评分，且患者的不良反应发生率和等级也有所下降。血液分析发现，患者的免疫抑制状态和细胞增殖情况也有明显改善。罗悦琼[56]应用健脾补肺方联合 PD－1 抑制剂和 DP 方案化疗治疗晚期 NSCLC 患者，相比于对照组，联合中药组的总有效率更高，患者中性粒细胞减少、消化道不良反应发生率显著降低，中医临床症状评分明显下降，IL－6、TNF－α 等炎症因子水平更低，$CD4^+$、$CD8^+$ 等免疫指标显著提高，免疫功能有效改善。

另外，也有许多研究针对性地观察了中医药防治 irAEs 的情况。杨勃等[57]观察了温补脾肾方治疗 NSCLC 患者 ICIs 相关性腹泻的疗效，对照组予甲泼尼龙治疗。结果表明，两组疗效无差异，且温补脾肾方组的 KPS 评分较对照组显著升高，中医证候积

分降低更多，可见温补脾肾方缓解 ICIs 相关腹泻的效果与糖皮质激素相当，并且在提升患者生活质量方面优势更为明显。

综上所述，基于“脾为之卫”的中医理论以及科学研究证据，临床应用中医药辅助 ICIs 治疗时可以选择“脾”作为切入点，以健脾为本扶正助卫，从而有效恢复机体免疫功能，实现对 ICIs 的最佳协同效用。临床应注意辨别脾脏的虚损程度，疾病初期多以实证为主，脾虚尚轻，湿滞为主，患者多表现为腹胀腹满、纳呆脘痞等症状，治疗以祛湿为主，湿去则脾健，脾健则卫实。随疾病进展脾虚渐重，临床多见少气乏力、倦怠懒言之症，此阶段宜主用补气益脾之品，强脾以助化生气血，从源头固本扶正。疾病终末期，患者脾阳大亏，虚损十分严重，此时应予回阳固本之人参、附子等药，或重用补气健脾药，以补元助阳，振脾复卫。脾为后天之本，滋养五脏六腑，脾脏受损常连带着其他脏腑功能失常，临床多见脾肾两虚、肺脾气虚、肝郁脾虚等证，因此治疗也需注重脏腑疾病间的传变，以健脾为本，兼顾调养他脏。

5　小结与展望

患者免疫功能异常等因素，是造成 ICIs 临床疗效受限的首要原因，目前正在尝试多种策略来突破其治疗困境。临床上多选择联合应用其他抗肿瘤疗法来协助 ICIs，互相取长补短以改善疗效，如放化疗、靶向治疗等。但这些联合方式常面临疗效不稳定、不良反应增加等问题，因此，寻找能够使 ICIs 减毒增效的药物是肿瘤免疫治疗的一项重要挑战。中医药已被证实能够调控机体免疫，在协助抗肿瘤的科学研究和临床研究方面取得了很大的进展，可以为克服 ICIs 局限性提供新的治疗思路及联合模式。

虽然临床上已广泛使用中医药协助 ICIs 治疗，但目前还缺少支撑两者结合的理论依据，也未提出系统规范的治则治法。在中医学中，人体的卫外作用可以与免疫相对应，关于卫外的阐释，古代医家素有“脾为之卫”的观点。分析探讨这一理论可以发现，中医范畴的脾对于免疫有重要影响，脾的功能正常是免疫系统正常发挥作用的基础。因此，针对免疫异常所造成的 ICIs 治疗局限，协助 ICIs 治疗的中医药可以从“脾”论治，在辨证施治的基础上，以健脾为本，重视调整恢复脾的功能，从而有效改善机体的免疫功能，对 ICIs 产生最佳协同效用，具体可表现为增强其抗肿瘤作用、逆转免疫耐药性、降低 irAEs 的发生率及发生等级等影响。目前已有许多研究证明了调脾类中药对 ICIs 具有良好的协同作用，但多为基础研究，临床疗效观察相对较少，且多数为小样本研究，缺少大规模的随机对照研究，针对改善免疫耐药的研究也较少，未来应开展更多相关大规模临床试验加强验证。调脾类中药协助 ICIs 的具体作用机制及分子生物学原理也尚未明晰，还有待完善。另外，临床患者情况复杂多变，应在健脾的基本治则上进一步归纳总结治法方药，建立系统规范的联合方案，以适用于不同的患者人群。

“脾为之卫”的思想内涵为中医药联合 ICIs 治疗肿瘤提供了理论依据，为临床提供了更精准、更清晰的治疗切入点，未来应继续进行相关探究，提供更多科学证据，以期获取更有效的治疗方案。

参考文献：

[1] 刘杰民，黄贵华，纪云西，等. “脾为之卫”的理论内涵与免疫学外延探讨[J]. 新中医，2011，43(5)：3－5.

[2] 周东浩，刘光. 中医“脾”与西医“spleen”翻译错位的发生及其演变[J]. 自然科学史研究，2019，38(2)：215－229.

[3] 夏菲菲，李春香，于彦彩，等. 中医营卫与西医代谢免疫的时间节律性比较研究[J]. 山东中医药大学学报，2018，42(5)：402－407.

[4] NESTLE F O，DI MEGLIO P，QIN J Z，et al. Skin immune sentinels in health and disease[J]. Nat Rev Immunol，2009，9：679－691.

[5] NGUYEN A V，SOULIKA A M. The dynamics of the skin′s immune system[J]. Int J Mol Sci，2019，20(8)：E1811.

[6] ODENWALD M A，TURNER J R. The intestinal epithelial barrier：a therapeutic target? [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol，2017，14：9－21.

[7] SHI N，LI N，DUAN X，et al. Interaction between the gut microbiome and mucosal immune system[J]. Mil Med Res，2017，4：14.

[8] UEMATSU S，FUJIMOTO K，JANG M H，et al. Regulation of humoral and cellular gut immunity by Lamina propria dendritic cells expressing Toll－like receptor 5[J]. Nat Immunol，2008，9：769－776.

[9] TONG T J，QI Y J，BUSSIERE L D，et al. Transport of artificial virus－like nanocarriers through intestinal monolayers via microfold cells[J]. Nanoscale，2020，12(30)：16339－16347.

[10] WANG L，ZHU L M，QIN S. Gut microbiota modulation on intestinal mucosal adaptive immunity[J]. J Immunol Res，2019，2019：4735040.

[12]薛楠. 黄芪多糖调节黏膜免疫功能的机制探索[D]. 西安:陕西师范大学,2022.
[13]王淼蕾,刘俊宏,汪龙德,等. 疏肝健脾法对肝郁脾虚型 IBS－D 大鼠肠黏膜屏障功能的影响[J]. 时珍国医国药,2022,33(1):29－33.
[14]何先林. "苓术散"对脾虚泄泻证大鼠肠道黏膜屏障干预作用的初步探究[D]. 重庆:西南大学,2020.
[15]韩啸,李军祥,陈晓伟,等. 清肠温中方对溃疡性结肠炎患者黏膜屏障功能的调控作用研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2022,30(10):713－718.
[16]BRONTE V,PITTET M J. The spleen in local and systemic regulation of immunity[J]. Immunity,2023,56(5):1152.
[17]孙睿博,张清源,王浩,等. 肿瘤正虚微环境的 T 细胞调节机制探讨[J]. 北京中医药大学学报,2022,45(7):694－698.
[18]王秀珍,郭琳,柳越冬. 疏肝理脾汤对大肠癌术后肝郁脾虚证患者心理状态及免疫功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报,2021,23(2):66－69.
[19]EISENBARTH S C. Dendritic cell subsets in T cell programming:location dictates function[J]. Nat Rev Immunol,2019,19:89－103.
[20]张维波,王泽,宋晓晶.《黄帝内经》卫气卫外功能解析[J]. 中国针灸,2021,41(3):343－347.
[21]BOYER M,SENDUR M A N,RODRIGUEZ－ABREU D,et al. Pembrolizumab plus ipilimumab or placebo for metastatic non－small－cell lung cancer with PD－L1 tumor proportion score ≥50%:randomized,double－blind phase Ⅲ KEYNOTE－598 study[J]. J Clin Oncol,2021,39(21):2327－2338.
[22]ALTURKI N A. Review of the immune checkpoint inhibitors in the context of cancer treatment[J]. J Clin Med,2023,12(13):4301.
[23]LI S,ZHANG Z B,LAI W F,et al. How to overcome the side effects of tumor immunotherapy[J]. Biomed Pharmacother,2020,130:110639.
[24]FERRARA R,MEZQUITA L,TEXIER M,et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non－small cell lung cancer treated with PD－1/PD－L1 inhibitors or with single－agent chemotherapy[J]. JAMA Oncol,2018,4(11):1543－1552.
[25]COMBES A J,SAMAD B,KRUMMEL M F. Defining and using immune archetypes to classify and treat cancer[J]. Nat Rev Cancer,2023,23(7):491－505.
[26]SHARMA P,HU－LIESKOVAN S,WARGO J A,et al. Primary,Adaptive,and Acquired Resistance to Cancer Immunotherapy[J]. Cell,2017,168(4):707－723.
[27]杨楠,张晓,吕慧,等. 基于免疫检查点抑制剂的联合治疗策略研究进展[J]. 中国药科大学学报,2023,54(2):131－140.
[28]免疫检查点抑制剂相关不良反应研究进展[J]. 前进论坛,2022(1):40.
[29]FAN Y,GENG Y,SHEN L,et al. Advances on immune－related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors[J]. Front Med,2021,15(1):33－42.
[30]DE VISSER K E,JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment:From cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell,2023,41(3):374－403.
[31]张国磊,王宇立,诸君,等. 基于脾虚理论探讨肿瘤微环境及健脾中药的调节作用[J]. 现代中西医结合杂志,2023,32(4):534－537,551.
[32]XU H,VAN DER JEUGHT K,ZHOU Z,et al. Atractylenolide I enhances responsiveness to immune checkpoint blockade therapy by activating tumor antigen presentation[J]. J Clin Invest,2021,131(10):146832.
[33]LI W Y,XIANG X L,CAO N,et al. Polysaccharide of Atractylodes macrocephala koidz activated T lymphocytes to alleviate cyclophosphamide－induced immunosuppression of geese through novel_mir2/CD28/AP－1 signal pathway[J]. Poult Sci,2021,100(7):101129.
[34]LI Q,BAO J min,LI X li,et al. Inhibiting effect of Astragalus polysaccharides on the functions of $CD4^+$ CD25 highTreg cells in the tumor microenvironment of human hepatocellular carcinoma[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(5):786－793.
[35]WANG D,CUI Q,YANG Y J,et al. Application of dendritic cells in tumor immunotherapy and progress in the mechanism of anti－tumor effect of Astragalus polysaccharide (APS) modulating dendritic cells:a review[J]. Biomed Pharmacother,2022,155:113541.
[36]ZANG W,BIAN H,HUANG X,et al. Traditional Chinese medicine (TCM) Astragalus membranaceus and Curcuma wenyujin promote vascular normalization in tumor－derived endothelial cells of human hepatocellular carcinoma[J]. Anticancer Res,2019,39(6):2739－2747.
[37]CHUN J,PARK S M,YI J M,et al. Bojungikki－Tang improves response to PD－L1 immunotherapy by regulating the tumor microenvironment in MC38 tumor－bearing mice[J]. Front Pharmacol,2022,13:901563.
[39]GOPALAKRISHNAN V,SPENCER C N,NEZI L,et al. Gut microbiome modulates response to anti－PD－1 immunotherapy in melanoma patients[J]. Science,2018,359(6371):97－103.
[40]ZHOU G,ZHANG N,MENG K,et al. Interaction between gut microbiota and immune checkpoint inhibitor－related

colitis[J]. Front Immunol,2022,13:1001623.
[41]USYK M,PANDEY A,HAYES R B,et al. Bacteroides vulgatus and Bacteroides dorei predict immune - related adverse events in immune checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma[J]. Genome Med,2021,13(1):160.
[42]LI X,WU D,NIU J,et al. Intestinal flora:a pivotal role in investigation of traditional Chinese medicine[J]. Am J Chin Med,2021,49(2):237 - 268.
[43]HUANG J,LIU D,WANG Y,et al. Ginseng polysaccharides alter the gut microbiota and kynurenine/tryptophan ratio,potentiating the antitumour effect of antiprogrammed cell death 1/programmed cell death ligand 1 (anti - PD - 1/PD - L1) immunotherapy[J]. Gut,2022,71(4):734 - 745.
[44]DENG X,ZHANG C,YANG Y,et al. Shenling Baizhu Decoction (SLBZD) may play a synergistic role of tirelizumab in the treatment of colorectal cancer by influencing the imbalance of colon flora and Tumor microenvironment[J]. J Cancer,2024,15(1):30 - 40.
[45]JIANG Z B,HUANG J M,XIE Y J,et al. Evodiamine suppresses non - small cell lung cancer by elevating $CD8^+$ T cells and downregulating the MUC1 - C/PD - L1 axis[J]. J Exp Clin Cancer Res,2020,39(1):249.
[46]韩立卓. 高良姜素调控程序性细胞死亡配体 1 表达并增强 T 细胞活力的机制研究[D]. 延吉:延边大学,2022.
[47]朱月伊,宋运来,石晓兰. 基于 PD - 1/PD - L1 表达影响探讨四君子汤对 NK 细胞及结肠癌作用的研究[J]. 中国免疫学杂志,2021,37(3):295 - 300,306.
[48]ZHAO W J,LIU Z D,ZHANG Z Y,et al. Si Jun Zi decoction inhibits the growth of lung cancer by reducing the expression of PD - L1 through TLR4/MyD88/NF - κB pathway[J]. J Ethnopharmacol,2024,318:116948.
[49]PANELLI M C,WHITE R,FOSTER M,et al. Forecasting the cytokine storm following systemic interleukin (IL) - 2 administration[J]. J Transl Med,2004,2(1):17.
[50]KANG J H,BLUESTONE J A,YOUNG A. Predicting and preventing immune checkpoint inhibitor toxicity:targeting cytokines[J]. Trends Immunol,2021,42(4):293 - 311.
[51]FENG C,WANG H X,YAO C F,et al. Diammonium glycyrrhizinate,a component of traditional Chinese medicine Gan - Cao,prevents murine T - cell - mediated fulminant hepatitis in IL - 10 - and IL - 6 - dependent manners[J]. Int Immunopharmacol,2007,7(10):1292 - 1298.
[52]YU Y X,WANG S,LIU Z N,et al. Traditional Chinese medicine in the era of immune checkpoint inhibitor:theory,development,and future directions[J]. Chin Med,2023,18(1):59.
[53]赵佳丽,徐海虹,余旭彪,等. 培土滋肾方联合免疫疗法治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效[J]. 中国现代医生,2023,61(10):80 - 83.
[54]张丽娟. 肝癌Ⅰ号方加减联合 PD - 1 抑制剂治疗中晚期原发性肝癌的疗效及安全性[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2023.
[55]张静娴. 参芪扶正注射液联合恩度及 PD - 1 抑制剂治疗驱动基因阴性非小细胞肺癌的临床研究[D]. 天津:天津中医药大学,2023.
[56]罗悦琼. 健脾补肺方联合 PD - 1 单抗及 DP 方案治疗非小细胞肺癌疗效观察[J]. 四川中医,2023,41(8):98 - 101.
[57]杨勃,卢霞,刘海阳,等. 温补脾肾法改善肺癌免疫检查点抑制剂相关腹泻疗效观察[J]. 吉林中医药,2022,42(7):792 - 795.

收稿日期:2024 - 09 - 17

作者简介:于敏(1999 -),女,北京人,硕士研究生,研究方向:中西医结合防治肿瘤。
通信作者:周天(1984 -),女,四川成都人,医学博士,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤。E - mail:zhoutian_med@163.com

编辑:孙铮