·论著·

论低黏附性胃癌的肿瘤微环境与“脾虚瘀毒”病机理论的相关性*

张卉，张昕睿，金漪澜，徐果，邹玺

南京中医药大学附属医院/江苏省中医院，江苏 南京 210029

摘要：低黏附性胃癌（poorly cohesive gastric cancer，PCC）因其独特的病理特征和复杂的肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）成为胃癌研究的重点。脾虚是 PCC 病机根本，贯穿疾病发生发展始终，与 TME 的形成密切相关；瘀毒在脾虚基础上渐生，是促进 PCC 进展的重要病理因素。脾虚与免疫抑制微环境、瘀毒互结与缺氧微环境、脾虚生邪与炎性微环境、脾虚生痰与酸性微环境之间存在分子层面的动态关联，明晰 PCC“脾虚瘀毒”病机与肿瘤微环境的同质性，或可为临床防治低黏附性胃癌及调控肿瘤微环境提供新的思路。

关键词：低黏附性胃癌；肿瘤微环境；“脾虚瘀毒”；病机理论；免疫抑制微环境；缺氧微环境；炎性微环境；酸生微环境
DOI：10.16368/j.issn.1674－8999.2026.05.138
中图分类号：R273　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1674－8999（2026）05－0947－06

Correlation Between Tumor Microenvironment and Pathogenesis of "Spleen Deficiency，Stasis and Toxin" in Poorly Cohesive Gastric Cancer

ZHANG Hui，ZHANG Xinrui，JIN Yilan，XU Guo，ZOU Xi

The Affiliated Hospital to Nanjing University of Chinese Medicine/Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine，Nanjing Jiangsu China 210029

Abstract：Poorly cohesive gastric cancer（PCC）has become an important challenge in gastric cancer research due to its unique pathological characteristics and complex tumor microenvironment（TME）. Spleen deficiency is the fundamental pathogenic mechanism of PCC，persisting throughout the onset and progression of the disease and closely related to the formation of the TME. Based on Spleen deficiency，blood stasis and Toxin gradually arise，serving as key pathological factors promoting PCC progression. At the molecular level，there are dynamic associations between spleen deficiency and the immunosuppressive microenvironment，between blood stasis and Toxin with hypoxic microenvironment，between pathogenic effects of Spleen deficiency and inflammatory microenvironment，and between Phlegm generated by Spleen deficiency and acidic microenvironment. Clarifying the homology between the "Spleen deficiency，blood stasis and Toxin" of PCC and the tumor microenvironment may provide new insights for the clinical prevention and treatment of poorly cohesive gastric cancer and regulation of the tumor microenvironment.

Key words：poorly cohesive gastric cancer；tumor microenvironment；"Spleen deficiency，blood stasis and Toxin" pathogenesis theory；immunosuppressive microenvironment；hypoxic microenvironment；inflammatory microenvironment；acidic microenvironment

胃癌（gastric cancer，GC）作为一个全球健康问题，是癌症相关死亡的第三大原因[1]。低黏附性胃癌（poorly cohesive gastric cancer，PCC）是 GC 的一个独特的组织学亚型，由孤立或小簇的肿瘤细胞组成，这些细胞被隔离或排列在没有形成良好的腺体的小

* **基金项目**：国家自然科学基金面上项目（81973782）；江苏省卫生健康委员会 2022 年度医学科研立项项目（ZD2022070）

聚集体中[2]。PCC 特征包括肿瘤细胞凝聚力差、缺乏黏附、高度侵袭性和相对较差的生存率[3]。全国名中医刘沈林教授首次系统提出 GC 基本病机为“脾虚瘀毒”，认为正虚、癌毒、瘀血三者的结合，是 GC 发生发展的关键病理因素。刘沈林教授创立健脾养正消癥方、益气化瘀解毒方等经验方，针对胃癌“脾虚瘀毒”病机进行治疗[4]。

当前，肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）成为肿瘤研究领域一大热点，复杂且不断演变。TME 由肿瘤细胞、基质细胞、成纤维细胞、内皮细胞及免疫细胞和其他非细胞成分组成，是具有炎性、低氧、低 pH、免疫抑制等特征的综合特殊环境系统[5]。PCC 的 TME 与肿瘤的发生、进展及转移过程密切相关。基于此，笔者旨在以 PCC“脾虚瘀毒”病机理论为切入点，构建病机 - TME 交互网络模型，并分析 PCC 的病理特征，以期为中医药治疗 PCC 提供参考，期冀指导临床精准治疗。

1　低黏附性胃癌的肿瘤微环境认识

胃癌在中医古籍中并无明确的病名记载，根据现代研究，胃癌属于中医“胃脘痛”“积聚”“伏梁”等范畴。PCC 是 GC 的一个特殊病理类型，亦属于此范畴。肿瘤进化形成一个复杂的生态系统，由各种免疫细胞（T 细胞、B 细胞和巨噬细胞）浸润的癌细胞组成，以及主要由与癌症相关的成纤维细胞（cancer associated fibroblasts，CAFs）、形成血管的内皮细胞和细胞外基质成分组成[6]的丰富的基质。TME 主要特征为免疫抑制、肿瘤相关性慢性炎症、缺氧、低 pH 值、间质高压，可分为免疫抑制微环境、炎性微环境、缺氧微环境、酸性微环境[7]。Paget 提出的“种子和土壤”学说认为，TME 是肿瘤的“土壤”，肿瘤细胞是“种子”。TME 通过细胞因子、趋化因子和生长因子与肿瘤细胞沟通，导致肿瘤在环境影响下动态演变，从而决定肿瘤的启动、进展、转移和治疗反应，因此，改善 TME 逐渐成为现代肿瘤治疗的新靶点[8]。

2　脾虚瘀毒是低黏附性胃癌的核心病机

2.1　脾气虚则瘀血生　脾虚为 PCC 之根本，脾为后天之本，气血生化之源。李东垣云：“盖胃为水谷之海，饮食入胃，而精气先输脾归肺，上行春夏之令，以滋养周身，乃清气为天者也；升已而下输膀胱，行秋冬之令，为传化糟粕，转味而出，乃浊阴为地者也。”脾胃将水谷化为精微，上输心肺，化生气血进而布散全身。机体的水液代谢亦依赖于脾胃的运化功能。李东垣《兰室秘藏》载：“百病之源，皆因食欲劳倦，胃气元气解散，不能滋荣百脉，灌溉脏腑，卫护周身之所致也。”若脾胃损伤，元气损耗，百病乃生，导致气滞、痰浊、血瘀等病理产物形成。

PCC 与瘀血密切相关，巢元方《诸病源候论》曰：“血之在身，随气而行，常无停积。”血液在人体内随着气的运行滋润濡养全身。脾胃为仓廪之官，一旦脾胃虚弱，无以化生水谷精微，气血生化乏源，气虚无力推动血行，血虚无以濡养筋脉，从而血行不畅，血液壅滞，瘀血渐生，阻于胃络。正如《医林改错》所云：“元气既虚，必不能达于血管，血管无气，必停留而瘀。”脾气主升，胃气主降，是气机升降运动之枢纽，脾胃虚弱使得气机升降失常，气滞日久则血行不畅，亦会导致瘀阻胃络。

2.2　瘀血生则内毒聚　《金匮要略心典》言：“毒，邪气蕴结不解之谓。”《素问·五常政大论》王冰注：“夫毒者，皆五行标盛暴烈之气所为也。”说明“毒”为邪气聚积无法消散而成。中医认为，毒有“外毒”“内毒”之分。外毒多由外邪侵袭所致，而内毒多指在脏腑功能失调、气血运行失常的前提下，出现代谢产物郁积、羁留于体内，壅滞而化毒的一种病理表现或状态[9]。低黏附性胃癌的发生发展多与内毒相关。“瘀毒”属于“内毒”范畴，“瘀”与“毒”关系密切，瘀血阻滞，脏腑功能失调，气血运行失常以致代谢失常，长期堆积，日久可化生为毒，即“瘀久蕴毒”。

2.3　瘀毒结则积聚成　瘀与毒是 PCC 的重要病理因素，今之肿瘤，乃古之积聚。《诸病源候论》载：“瘀久不消则变为积聚癥瘕也。”脾气虚则气血乏源，亦会阻遏气机而生痰，血行不畅可致瘀血内停，久瘀酿生毒邪，毒邪与胃中瘀血不能祛除，则相互勾结，形成瘀毒互结。由此各种病理产物“痰、瘀、毒”积聚，最终导致积聚癥瘕形成，发为本病，至此肿瘤微环境形成。

对比其他类型胃癌组织，本团队发现，PCC 患者组织中 PCC 成分在固有层虽有散在分布，但更加倾

向推挤式地浸润在肿瘤深层[10]。正如《仁斋直指方论》指出:“上高下深,岩穴之状,颗粒累垂,毒根深藏。”因此,PCC 相较其他类型的胃癌具有更加隐匿深藏、淫溢流窜、扩散转移的特性。瘀毒走窜、多变而流注,其在脏腑功能失调的基础上诱生,形成有利于肿瘤发生发展、侵袭转移内环境的病理基础,而脾虚则是机体“生积”的先决条件。可见,脾虚瘀毒是 PCC 这一特殊胃癌亚型中医病机的高度概括。因此,PCC 微环境与脾虚瘀毒病机有一定相关性。

3　脾虚瘀毒与低黏附性胃癌微环境的相关性

3.1　脾胃虚弱与免疫抑制微环境　肿瘤细胞通过多种方式实现免疫逃逸。肿瘤细胞可能通过下调 MHC 分子表达、改变抗原呈递机制或分泌免疫抑制因子来避免被 T 细胞识别,也可能通过表达免疫抑制配体如程序性细胞死亡 1 配体来抑制 T 细胞的活性,或通过分泌细胞因子来招募调节性 T 细胞(regulatory T cells,Tregs)和髓系来源抑制性细胞(myeloid – derived suppressor cells,MDSCs)。同时,肿瘤细胞可能通过激活抗凋亡途径或促进细胞自噬来抵抗免疫效应细胞的攻击。肿瘤细胞通过以上途径实现免疫抑制,进而形成免疫抑制微环境[11]。

在 PCC 特异性微环境中,ZEB1 依赖去泛素化酶活性的上调来维持其蛋白质稳定性,并加强 PCC 的整体间质化水平[2]。在刘沈林教授多年胃癌治疗临床辨证理论的指导下,综合前期研究结果,我们推测 ZEB1 + 癌细胞可能是低黏附性胃癌脾虚瘀毒证型的重要细胞表型,可以作为改善治疗效果的新兴靶点。近年来多项研究表明,ZEB1 高表达的癌细胞通过各种机制逃避免疫监视,并且通过分泌 TGF – β1 来限制淋巴细胞的活力,促进免疫逃逸。肿瘤相关中性粒细胞(tumor – associated neutrophils,TANs)同样会通过释放细胞因子抑制淋巴细胞活化途径,下调抗肿瘤免疫应答。本团队通过结合临床队列分析、生物信息学方法及功能分子实验,发现 IFIT1 阳性 TANs 在 PCC 患者中的高浸润是一个显著特征。研究发现,IFIT1 阳性 TANs 能够弱化 T 细胞活性,促进 T 细胞耗竭,还能促进胃癌细胞系(MKN45 和 MKN74)的迁移和侵袭。此外,IFIT1 通过促进巨噬细胞分泌的磷蛋白 1 表达,以及通过 TANs 招募和激活癌症相关成纤维细胞和内皮细胞,促进间质样表型的形成,这与不良预后相关。与非 PCC 相比,PCC 肿瘤表现出更强的免疫抑制性。机制上,IFIT1 受 IFN – γ 刺激后,能促进 TANs 中 PD – L1 的表达。在小鼠模型中,研究进一步证实了 IFIT1 阳性 TANs 能诱导对抗 PD – 1 免疫治疗的获得性抵抗[12],这种独特的免疫抑制微环境,可能是 PCC 患者难以从免疫治疗中获益的原因。

正气亏虚是形成肿瘤免疫抑制微环境的共性病机,其中,脾气亏虚是形成肿瘤免疫抑制微环境的核心病机。中医认为,脾为气血生化之源,运化饮食水谷精微,生气血,充五脏六腑,使人体生命活动正常运行。气虚则气血生化乏源,水谷精微转输障碍,会导致机体免疫功能下降,因此脾虚与免疫抑制密切相关。刘沈林教授所创立的益气健脾化瘀方重用炙黄芪、炒党参健脾扶正,能促进 GC 微环境中 M2 型 TAMs 向 M1 型转化,M2 型表达量下降,减轻 GC 微环境的免疫抑制,抑制 GC 的上皮间质转化(epithelial – mesenchymal transition,EMT),从而抑制 GC 生长[13]。

3.2　瘀毒互结与缺氧微环境　缺氧是 TME 的一个重要特征,与细胞增殖、血管生成、新陈代谢和肿瘤免疫反应密切相关[14]。缺氧存在于各种实体肿瘤中,因为异常血管的氧气输送能力有限与肿瘤细胞的高耗氧量之间存在不平衡[15],从而构成缺氧微环境。缺氧以多种形式影响 TME。例如,缺氧通过改变 ECM 的成分来促进 ECM 重塑,以提高肿瘤细胞的浸润能力,细胞因子和趋化因子是 NK 细胞等免疫细胞分泌的重要信号分子。一项研究报告发现,缺氧改变了 NK 细胞的转录组谱,显示出对产生这些免疫调节信号分子的负面影响[16]。另一方面,肿瘤或基质细胞中缺氧驱动的代谢编程也会改变 TME 中某些代谢物的水平和分布,特别是对于一些重要的调节代谢物,如乳酸、腺苷和活性氧,它们对浸润的免疫细胞具有抑制作用[17]。因此,缺氧对肿瘤进展和免疫侵袭的影响可能是直接或间接的,无论是通过直接诱导细胞代谢变化,还是通过分泌代谢物在肿瘤和基质细胞之间创造代谢串扰。

中医认为,“血瘀”的病理生理本质是氧供障

碍。陈可冀等[18]对血瘀证的多年研究已证实这一点。瘀血日久瘀于胃络，久而蕴毒，原本正常的机体代谢系统紊乱，毒邪蓄积难以代谢，终致瘀毒互结，瘀毒结聚阻滞气机，阻滞脏腑经络，气血不行，导致肿瘤局部微循环障碍，形成缺氧微环境[19]。PCC 患者血液流变学的改变主要是体内血液处于高凝黏集状态，术后病理提示脉管内有“癌栓”形成的患者，通常是高复发转移人群。所谓“癌栓”，即为中医认为带有“瘀毒”特性的存在。前述脾虚导致的免疫抑制微环境，进一步通过缺氧－乳酸轴加剧瘀毒形成，形成恶性循环。PCC 细胞倾向于位于肿瘤组织的肌层黏膜附近，并伴有 β－catenin 和缺氧诱导因子－1α（HIF－1α）高表达。在缺氧条件下，HIF－1α 通过调控 β－catenin 刺激 Wnt/β－catenin 信号通路激活，进而影响肿瘤细胞的增殖和侵袭。IGFBP7 是深层 PCC 成分的标志，IGFBP7 受缺氧刺激，增强肿瘤干性，促进 PCC 细胞增殖、侵袭和迁移。孙予祥[20]观察解毒活血方对结肠癌裸鼠模型血管生成及对 STAT3、VEGF、MMP－2 表达的影响，研究结果表明，解毒活血方通过调控 STAT3 信号通路及其下游分子的表达，抑制血管生成，进一步影响缺氧微环境。

3.3　脾虚生邪与炎性微环境　炎症是一种成熟的肿瘤启动子，有助于癌症生长、血管生成和抗凋亡。肿瘤微环境中浸润着大量的炎症细胞如 TAM、MDSCs、TANs、树突状细胞及其细胞因子白细胞介素（interleukin，IL）－1β、IL－6、肿瘤坏死因子 α（tumor necrosis factor α，TNF－α）和 CSF－1 等，这些炎症细胞及炎症相关因子介导及调控肿瘤相关炎症，影响肿瘤细胞的增殖和侵袭能力[21]。TAM 是肿瘤炎症反应产生的基础细胞，M1 型巨噬细胞的转化过程主要受到炎症调节。当机体发生炎症反应时，巨噬细胞从 M0 型转化为 M1 型，这种转化过程主要由多种信号通路调控，包括核因子 κB（nuclear factor kappa－B，NF－κB）/信号转导和转录激活因子（signal transducer and activator of transcription，STAT）3 信号通路。M2 型巨噬细胞是一种具有免疫抑制和促进肿瘤特性的巨噬细胞亚型，其能够通过生成多种抗炎因子，如 IL－10 和转化生长因子－β（transforming growth factor－β，TGF－β），来抑制免疫反应并促进肿瘤细胞的生长和扩散。M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的转化过程中，炎症因子能够激活多种信号通路，如 STAT6 信号通路和 Toll 样受体（Toll－like receptors，TLR）信号通路，从而促进 M1 型巨噬细胞向 M2 型巨噬细胞的转化[22－24]。TME 中同时存在四种亚型的巨噬细胞：具有 M1 表型的 C1QC$^+$ 和 FCN1$^+$ 巨噬细胞；具有 M2 表型的 CCL18$^+$ 和 SPP1$^+$ 巨噬细胞，前期结果显示，SPP1$^+$ 巨噬细胞高丰度浸润于 PCC 深层，其转化过程与炎症密切相关，还可参与机体炎症调节和免疫应答。

中医认为，脾胃虚弱则无力行血摄血，从而致血行不畅或血溢脉外，便为瘀血。脾虚不仅是 PCC 发生发展的根本，亦为炎症细胞及因子的聚集创造了有利条件。《素问·评热病论》云：“邪之所凑，其气必虚。”即机体正气不足而无力驱邪外出，邪气壅滞于内，在邪气的作用下，病理产物滋生堆积，导致局部炎症的发生，炎症细胞大量聚集并释放活性氧，加快细胞代谢，形成适合肿瘤生长的环境，从而促进“炎－癌转化”进程。加之脾虚瘀阻胃络，久之瘀毒乃成，导致胃部出现病理改变。另有研究显示，益气化瘀解毒方辅助化疗治疗后，患者的 IL－1β、IL－2、IL－12p70、TNF－α 及 IFN－γ 等“促炎抑癌”细胞因子水平升高，而 IL－4、IL－6、IL－10“抗炎促癌”细胞因子表达水平明显降低，表明益气化瘀解毒方可能通过调节失衡的炎症因子来改善微环境[25]。

3.4　脾虚生痰与酸性微环境　正常人体组织的细胞外环境一般呈碱性，而肿瘤组织的细胞外环境常呈酸性，pH 值为 6.5—6.9，即实体肿瘤内存在普遍酸化现象。主要有以下两个方面参与肿瘤酸性微环境的形成：（1）缺氧环境下导致过多糖酵解产生的乳酸。肿瘤细胞处于高增殖率状态下，导致肿瘤组织的供氧远远不足耗氧量，出现慢性缺氧和间歇性缺氧。当缺氧微环境发展时，HIF－1α 的表达增强可上调参与糖酵解的转运蛋白和催化酶的相关基因表达，此类基因包括葡萄糖转运蛋白、己糖激酶、丙酮酸脱氢酶激酶 1、乳酸脱氢酶 A 和单羧酸转运蛋白 4，推动肿瘤细胞向无氧糖酵解途径代谢，产生大量乳酸被 MCT 转运至细胞外，使细胞外 pH 值降低[26]。（2）在呼吸作用过程中产生的 CO_2。三羧酸

循环中产生的 CO_2 可以自发或者在碳酸酐酶的作用下水合作用生成 H_2CO_3，在生理 pH 值下与水介质中的 HCO_3^- 和 H^+ 解离产生酸[27]。

酸性微环境类似于中医的“痰毒”。《仁斋直指方论》曰：“夫痰者，津液之异名也。”痰毒和酸性微环境是从中西医不同角度对津液异常代谢的解释。中医认为，酸性产物及异常细胞间质成分的大量堆积，即脾虚（水液代谢）影响机体正常津液代谢，水湿内停，湿聚内生的“痰”[28]。在肿瘤发病过程中，痰浊与癌毒相搏结，随气流窜，促进肿瘤转移。作为 TME 中最主要的基质细胞之一，PCC 中 CAFs 和 M2 型巨噬细胞高浸润，且存在相互作用，协同促进肿瘤进展及转移，这与痰毒易于走窜流注的致病特性相似。

4　结语

综上所述，PCC 因其独特的病理特征和复杂的 TME 成为胃癌研究的难点。本文基于刘沈林教授提出的“脾虚瘀毒”病机理论，认为脾虚是本病病机根本，贯穿疾病发生发展始终，与 TME 的形成密切相关；瘀毒于脾虚基础上渐生，是促进 PCC 进展的重要病理因素。通过分析 PCC 的 TME，进一步探讨了脾虚与免疫抑制微环境、瘀毒互结与缺氧微环境、脾虚生邪与炎性微环境、脾虚生痰与酸性微环境之间的关系，系统揭示了该亚型胃癌的中医病机演变过程与 TME 存在深度关联。但目前研究尚存在不足，未来可进一步深入探索以下方向：第一，基于“脾虚瘀毒”动态评分模型（包括脾虚指数、瘀毒指数）提出分型治疗方案；第二，鉴定更多与“脾虚瘀毒”病机相关的分子靶点及信号通路；第三，后续研究着重于运用益气健脾、化瘀解毒法重塑 PCC 微环境，调节机体整体内环境使之恢复稳定状态，继而标本兼治，为防治 PCC 复发及进展转移提供思路，并检验其理论价值。

参考文献：

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7 – 33.

[2] LIU Y J, ZENG S H, ZHANG W, et al. USP51/ZEB1/ACTA2 axis promotes mesenchymal phenotype in gastric cancer and is associated with low cohesion characteristics[J]. Pharmacol Res, 2023, 188: 106644.

[3] NAKAMURA K, ETO K, IWAGAMI S, et al. Clinicopathological characteristics and prognosis of poorly cohesive cell subtype of gastric cancer[J]. Int J Clin Oncol, 2022, 27(3): 512 – 519.

[4] 刘沈林. 胃癌临床治疗的实践与思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(1): 13 – 14.

[5] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. Cancer Res, 2019, 79(18): 4557 – 4566.

[6] BELLE C J, LONIE J M, BROSDA S, et al. Tumour microenvironment influences response to treatment in oesophageal adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1330635.

[7] 刘亚琴, 邓柯, 刘琦, 等. 胃癌细胞与肿瘤微环境信号交互机制研究进展[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(8): 1011 – 1015, 1024.

[8] XIAO Y, YU D H. Tumor microenvironment as a therapeutic target in cancer[J]. Pharmacol Ther, 2021, 221: 107753.

[9] 李德秀, 李晓雅, 陈纪烨, 等. 基于“瘀毒”理论探讨难治性心绞痛发病机制及中医药防治策略[J]. 中国实验方剂学杂志, 2024, 30(7): 234 – 240.

[10] LIU Y J, YE Q W, LI J P, et al. Integrated analysis to identify biological features and molecular markers of poorly cohesive gastric carcinoma (PCC)[J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 22596.

[11] GALASSI C, CHAN T A, VITALE I, et al. The hallmarks of cancer immune evasion[J]. Cancer Cell, 2024, 42(11): 1825 – 1863.

[12] LIU Y J, LI J P, HAN M, et al. IFIT1 + neutrophil is a causative factor of immunosuppressive features of poorly cohesive carcinoma (PCC)[J]. J Transl Med, 2024, 22(1): 580.

[13] 吴坚, 陈彦臻, 张星星, 等. 益气健脾化瘀方协同 5 – FU 对胃癌的抑制作用及机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7): 65 – 72.

[14] LI Y, ZHAO L, LI X F. Hypoxia and the tumor microenvironment[J]. Technol Cancer Res Treat, 2021, 20: 15330338211036304.

[15] DHANI N, FYLES A, HEDLEY D, et al. The clinical significance of hypoxia in human cancers[J]. Semin Nucl Med, 2015, 45(2): 110 – 121.

[16] GILKES D M, SEMENZA G L, WIRTZ D. Hypoxia and the extracellular matrix: drivers of tumour metastasis[J]. Nat

Rev Cancer,2014,14(6):430 – 439.

[17] PARODI M, RAGGI F, CANGELOSI D, et al. Hypoxia modifies the transcriptome of human NK cells, modulates their immunoregulatory profile, and influences NK cell subset migration[J]. Front Immunol,2018,9:2358.

[18]陈可冀,史载祥. 实用血瘀证学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:146.

[19]陈舒,许秋琳,韩慧,等. 肿瘤缺氧微环境的中医属性及治则探讨[J]. 中华中医药杂志,2020,35(12):6198 – 6201.

[20]孙予祥. 解毒活血方对裸鼠结肠癌模型血管生成影响及 STAT3 靶向干预研究[D]. 成都:成都中医药大学,2019.

[21] LAVIE D, BEN – SHMUEL A, EREZ N, et al. Cancer – associated fibroblasts in the single – cell era[J]. Nat Cancer, 2022,3(7):793 – 807.

[22] NARASIMHAN A, SHAHDA S, KAYS J K, et al. Identification of potential serum protein biomarkers and pathways for pancreatic cancer Cachexia Using an aptamer – based discovery platform[J]. Cancers,2020,12(12):3787.

[23] SHIMA T, SHIMODA M, SHIGENOBU T, et al. Infiltration of tumor – associated macrophages is involved in tumor programmed death – ligand 1 expression in early lung adenocarcinoma[J]. Cancer Sci,2020,111(2):727 – 738.

[24] YI H Y, ZHANG Y, YANG X F, et al. Hepatitis B core antigen impairs the polarization while promoting the production of inflammatory cytokines of M2 macrophages via the TLR2 pathway[J]. Front Immunol,2020,11:535.

[25]温芳,黄雯洁,李烨,等. 益气化瘀解毒方辅助化疗对胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者血清炎症因子及生活质量的影响[J]. 中医杂志,2023,64(8):812 – 819.

[26] PEPPICELLI S, ANDREUCCI E, RUZZOLINI J, et al. The acidic microenvironment as a possible niche of dormant tumor cells[J]. Cell Mol Life Sci,2017,74(15):2761 – 2771.

[27] MOOKERJEE S A, GONCALVES R L S, GERENCSER A A, et al. The contributions of respiration and glycolysis to extracellular acid production[J]. Biochim Biophys Acta, 2015,1847(2):171 – 181.

[28]郑舞,杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机[J]. 中医杂志,2015,56(20):1720 – 1724.

收稿日期:2025 – 11 – 18

作者简介:张卉(1999 –),女,江苏盐城人,硕士研究生,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

通信作者:邹玺,女,医学博士,主任医师,博士研究生导师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。E – mail:zxvery@126.com

编辑:孙铮