·学术探讨·

# 从“阳化气,阴成形”理论探讨中医对乳腺癌肿瘤微环境的认识

王旸[1,2],杨瑞[1,3],史有阳[1],李斐斐[1],杨小娟[1],刘胜[1,4*]

(1. 上海中医药大学附属龙华医院,上海 200032;2. 中国中医科学院,北京 100700;
3. 山西省肿瘤医院,中国医学科学院肿瘤医院山西医院,山西医科大学附属肿瘤医院,
山西 太原 030013;4. 上海中医药大学,上海 201203)

**摘要** 乳腺癌作为一种恶性肿瘤,严重危害全球女性健康,进展到晚期时死亡率往往较高,目前乳腺癌诊疗仍存在不足。不少学者对乳腺癌肿瘤微环境机制进行研究,并以此角度推行中医药防治乳腺癌,获得较多成果。乳腺癌属于“有形”之邪,肿瘤微环境的调控赖于阳气的推动,当“阳化气”不足,则易出现“阴性”病理产物,“阳化气,阴成形”与乳腺癌肿瘤微环境的关系密不可分。故本文以此为切入点阐述其对乳腺癌肿瘤微环境的影响,以期为中医药调控乳腺癌肿瘤微环境治疗原发病提供更有效的方法及研究思路。

**关键词** 乳腺癌;阳化气;阴成形;肿瘤微环境;理论探讨

**中图分类号**:R22 **文献标识码**:A **文章编号**:1002-2392(2025)08-0001-04

**DOI**:10.19664/j.cnki.1002-2392.250155

乳腺癌目前已逐渐发展成为发病率及死亡率较高的恶性肿瘤,占所有癌症的 11.7%[1],占女性癌症的 30%[2-3],早期可无任何症状,当肿瘤进展时可被触及。其中三阴性乳腺癌复发率最高,预后最差,是目前乳腺癌治疗的难题[4]。研究表明,乳腺癌肿瘤微环境(tumor microenvironment, TME)对肿瘤的产生与转移至关重要,即在治疗乳腺恶性肿瘤过程中,除治疗原发局部肿瘤外,还可以通过调控肿瘤内外环境抑制肿瘤发生发展[5]。乳腺癌病因病机可概括为正气亏虚与邪毒炽盛[6]。正虚则抑制阳气升发化气,邪盛则促进阴气收涩成形,“阳化气”功能不足导致 TME 失调,“阴成形”过盛则促进乳腺肿瘤发生进展。

## 1 “阳化气,阴成形”之理论渊源

### 1.1 溯其名,释内涵,属宇宙本原

《素问·阴阳应象大论》曰:“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪,变化之父母,生杀之本始,神明之府也,治病必求于本。故积阳为天,积阴为地。阴静阳燥,阳升阴长,阳杀阴藏。阳化气,阴成形”,提出了“阳化气,阴成形”。其将阴阳视为自然万物的本原,阳气上升聚积而后形成天,浊阴之气下降聚积而后形成地。凡具温煦、推动、兴奋、升腾、发散等“向上”属性者,即为“阳”,凡具寒冷、抑制、静止、晦暗、收涩等“向下”属性者,即为“阴”。气的升降出入是生命活动的表现形式,只有气化功能正常才能使生命生生不息,正如《类经》所言“阳动而散,故化气,阴静而凝,故成形”,此处“气”指无形之气,“阳化气”推动人体气化功能,将有形之物转化为无形之气,强调人体生命活动。“形”指“有形之万物”,“阴成形”可将无形之气及外界物质化为自身物质,强调人的形体及变化。故自然界万物的生化及人体新陈代谢都可以用“阳化气,阴成形”概括。

### 1.2 观宇宙,寻万物,重阴阳交互

老子在《道德经》中说:“道生一,一生二,二生三,三生万物。万物负阴而抱阳,冲气以为和”。此言中“一”代替“道”这一概念;“二”指阳气、阴气,表示对立的阴阳双方都包含在“一”中;“三”是阴阳对立双方互作所产生的第三种物质,即生成万物。孤阴不生,独阳不长,负阴抱阳,即为阴中有阳,阳中有阴,此句强调

**收稿日期**:2024-07-08 **修回日期**:2025-03-03

**基金项目**:国家自然科学基金面上项目(82205132,82205114)

**作者简介**:王旸(1996-),女,博士研究生,研究方向:中医药防治乳腺癌。

*通信作者:刘胜(1968-),男,博士,主任医师,研究方向:中医药防治乳腺癌。

阴阳的重要性,表示万物皆合阴阳之气,冲而和之,柔顺足用,而得其生。大道之阴阳在万物之中,涌动融合,保持泰和。万物莫不以阴阳为体,以冲气为用,如此则万物生化。《素问·生气通天论》曰:"阴平阳秘,精神乃治",讲述阴阳相互作用对立又统一的特征。阳气固密,阴气才能固守于内,"阳化气"与"阴成形"功能协调平衡,生命始和,宇宙方存。

1.3 究其变,论转化,归阴阳失调

《素问·阴阳应象大论》载:"气味,辛甘发散为阳,酸苦涌泻为阴。阴胜则阳病,阳盛则阴病",同样论述阴阳的特征。阴胜者,过服"酸苦涌泄为阴"之品,积阴而沉,沉阴似水则寒,人身以阳气为本,阴寒气胜则伤阳,阳伤则阳病,是以"阴胜则阳病"。阳胜者,过服"辛甘发散为阳"之品,阳气壅滞化火,虚阳浮越而发热,人身固然以阳气为本,但阳气过亢则熬煎阴液,甚则引发热盛昏厥,是以"阳胜则阴病"。阴阳消长不平衡,阳气不足可出现阴寒相对亢盛,"阳虚则阴盛",反之,阴液不足可出现阳热相对亢盛,是故"阴虚则阳亢"。"阳化气"与"阴成形"病态表现为阳化气太过、阳化气不及、阴成形太过、阴成形不及。只有阴平阳秘,阴阳二者平衡,则"正气存内,邪不可干"。

## 2 从"阳化气,阴成形"认识 TME 对乳腺癌的影响

2.1 TME 对乳腺癌发生发展及转移的影响

乳腺癌作为危害女性健康的主要疾病,涉及复杂的生态系统[7]。显微镜下发现 TME 是一个高度结构化的生态系统,由肿瘤细胞、间质细胞(免疫细胞、成纤维细胞、脂肪细胞、内皮细胞)、细胞外基质(extracelluar matrix,ECM)等组成,微环境的变化已成为肿瘤治疗的主要障碍之一[8]。

在三阴性乳腺癌治疗中,肿瘤免疫微环境的调控至关重要。三阴性乳腺癌预后良好时,CD8 阳性肿瘤浸润淋巴细胞(CD8 - positive tumor - infiltrating lymphocytes,$CD8^+$TILs)表达上升,当 V - SET 域 T 细胞活化抑制因子 1(V - Set Domain Containing T Cell Activation Inhibitor 1,VTCN1)高表达则提示治疗效果不佳[9]。程序性死亡受体 - 配体 1(programmed cell death - ligant 1,PD - L1)对免疫微环境也存在负性反馈,PD - L1 抑制剂可改善三阴性乳腺癌的治疗效果[9]。肿瘤相关巨噬细胞(tumor associated macrophages,TAMs)是 TME 中最丰富的天然免疫细胞群[10-11],可转化为脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)诱导 MI 表型,白介素 -4(interleukin -4,IL -4)诱导 M2 表型。M1 型巨噬细胞具有抗肿瘤和激活免疫功能,分泌干扰素 -γ(interferon -γ,IFN -γ),吸引并激活适应性免疫系统;M2 型巨噬细胞与 TAMs 相似,促进肿瘤生长和转移,分泌大量 IL -10、IL -1β、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等细胞因子,参与血管生成和组织修复[12]。

除巨噬细胞外,癌症相关成纤维细胞(cancer - associated fibroblasts,CAFs)是肿瘤基质的主要成分,通过 ECM 和分泌细胞因子促进肿瘤进展。乳腺癌细胞和 CAFs 协同作用,调节肿瘤发生、侵袭、转移[13]。转化生长因子 β(transforming growth factor - β,TGF -β)是 CAFs 与乳腺癌细胞相互作用的重要介导物,TGF -β 抑制剂能显著抑制乳腺癌侵袭[14]。肿瘤中异常血管系统由内皮细胞组成,通过形成物理屏障促进肿瘤侵袭和转移[15]。抗血管生成疗法可通过阻断 VEGF 改善缺氧引发的耐药性。抗血管生成疗法与免疫疗法结合,可协同增强抗肿瘤疗效,为肿瘤治疗提供新策略。脂肪细胞分泌的脂肪因子、细胞因子能促进肿瘤细胞的侵袭。研究表明[16],肥胖与乳腺癌复发有关,TME 中脂肪细胞与乳腺癌细胞存在动态相互作用。癌症相关脂肪细胞(cancer - associated adipocytes,CAAs)通过分泌游离脂肪酸和基质金属蛋白酶诱导免疫细胞浸润,形成炎症环境,从而促进乳腺癌细胞增殖、转移[17]。ECM 主要由成纤维细胞分泌,涉及创伤修复、纤维化、细胞恶性浸润转移,其向僵硬和降解方向转变导致肿瘤进展。研究表明[18],CAFs 和 M2 型巨噬细胞通过相互作用调控 ECM,促进肿瘤细胞增殖、转移;TGF -β 通路中的 ECM 僵硬和基质金属蛋白酶通路中的 ECM 降解都为癌细胞的侵袭提供了路径。

2.2 TME 与"阳化气,阴成形"学说密切相关

乳腺肿瘤发生发展是一个多样化的生态过程,与 TME 相互作用可出现不同进展。TME 内存在复杂的分子机制,若促肿瘤细胞因子大量分泌,则会使 TME 无法维持原稳态,进而产生疾病。既往研究表明[19],乳腺肿瘤的产生归因于"阳化气"不足导致"阴成形"病理物质出现。只有当"阳化气"充足,机体的生命活动及新陈代谢正常运行,TME 才能不被破坏。若出现"阳化气"不行,则无法正向调控 TME,脏腑功能不足,温煦及推动无力,导致"阴成形"太过,有形物质形成过多而见异常肿物形成、虚寒、水肿、痰浊等临床表现,从而促进肿瘤进展、转移。本文认为可以从两个角度看待乳腺癌发展与转移:微观角度为乳腺癌 TME 中促瘤细胞因子与抑瘤细胞因子对乳腺肿瘤的影响,宏观角度则是入侵机体的肿瘤细胞与人体相互作用对乳腺肿瘤的影响。

2.2.1 癌盛以遏阳,阴盛故瘤成

从微观角度讲,TME 中细胞因子存在对立关系,如 M1/M2、促血管形成因子/抑制因子、TGF-β 的双向调节、PD-L1/PD-L1 抑制剂、基质-免疫细胞相互作用等[20]。当正气充盈,人体内阴阳协调,五脏六腑能有效发挥正常功能,气血运行通畅,人体各项生理活动处于正常状态,则细胞因子也处于协调平稳状态,TME 即可正常发挥作用。其中具有促进肿瘤作用的细胞因子,在中医理论中可被类比为“邪气”。当这些细胞因子在 TME 中占据主导时,邪气强盛,导致阴气过度,阴气积聚使体内病理产物逐渐内聚,久而久之,容易导致气滞、痰凝、血瘀等病理变化的发生,最终形成肿瘤,这种状态即为“有形”之邪的生成。相对而言,具有抑制肿瘤作用的细胞因子则体现出“正气”作用。当正气占据优势时,阳气充盛,能够推动气血运行,维持新陈代谢平衡,促进机体活力和抗病力。因此,正气旺盛有助于保持 TME 的稳定与健康,抑制肿瘤细胞的生长和扩散,防止肿瘤进一步发展。这种正气充足不仅有助于抑制邪气滋生,还能确保机体维持动态的平衡,从而有效抵御肿瘤的形成与恶化。当 TME 分泌大量具有“促肿瘤”作用的细胞因子时,可认为促瘤因子的活性超过了抑瘤因子的作用,机体内阳气被遏制,难以发挥其正常的调节功能,邪气逐渐占据主导地位,表现为邪气盛行,病理状态加剧。此时“阳化气”不足,机体功能紊乱,同时“阴成形”过度,导致病理产物凝聚与积累,从而促进肿瘤的发生发展。

2.2.2 体弱而阳衰,阴盛则瘤结

从宏观角度来看,当机体受到肿瘤细胞入侵时,会产生一系列的免疫和病理反应,在肿瘤周围形成一个复杂的 TME,肿瘤细胞通过分泌促瘤因子,重塑机体免疫徵环境,增强肿瘤细胞的增殖和侵袭,此时可认为邪气盛行。机体会通过免疫系统的作用进行对抗,二者在体内相互竞争,若阳气充盛,抑瘤效应强于促瘤效应,邪不胜正则病退,乳腺肿瘤生长则被抑制。反之,若“阴成形”功能太过或“阳化气”作用减弱,则促瘤效应占主导地位,正不胜邪则病进,乳腺癌细胞的增殖和迁移加剧,肿瘤不断恶化。这种“阳衰阴盛”的状态不仅推动了肿瘤的发生,还促进了其进一步的扩散和转移。

2.2.3 互促相通,见微知著,以宏通渺

微观与宏观两方面并不是孤立存在的,它们在肿瘤的发生发展过程中相互影响、相互促进。从微观层面来看,TME 中的细胞因子及其相互作用在乳腺肿瘤的进展中发挥了至关重要的作用;而宏观层面上,机体的整体状态、正气与邪气的对抗则影响 TME 的平衡。二者交互调控共同决定了肿瘤的发生和演变。当 TME 稳态被打破,“阳化气”功能不足,体内“阴”气逐渐增多,导致邪气充盛,进一步推动了促瘤细胞因子分泌增加。在这种状态下,肿瘤细胞的增殖和侵袭能力增强,促进肿瘤的发生进展。乳腺肿瘤细胞在这种失衡的环境中不断扩增,肿瘤逐渐增大。另外,当肿瘤细胞侵入机体时,如果正气无法有效抵抗邪气,机体免疫反应减弱,邪气逐渐占据主导,促癌效应进一步增强。此时,阳气无法发挥其正常的化气功能,TME 内的促癌细胞因子分泌持续增加,调节 TME 的机制失效,导致其无法再保持平衡,最终乳腺肿瘤进展至失控。正气不足、邪气滋长共同加剧了肿瘤的扩散和恶化,最终导致病情的迅速加重,癌细胞侵袭加剧,肿瘤进展加快。这一过程中,微观的肿瘤细胞因子和宏观的正气、邪气相互影响,二者的失衡不仅直接推动了 TME 的恶化,也从整体上影响了机体的抗癌能力,进一步加快乳腺癌的进展。

正如《素问·生气通天论》所言“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰。”阳升散宣发可促进万物气化,阴静而收涩促进万物成形,两者相互作用,是机体物质代谢的基本过程。阳气充盛才能保证机体 TME 稳态。若“阳化气”不足,则 TME 受损,“阳虚阴胜”导致“阴成形”太过,“有形之邪”遂生,致乳腺癌发生及转移。另外中医学认为,正气是维持人体免疫及身体机能的基本要素,只有正气充足才能适应环境,抵御外邪侵袭;邪气则是一切可致人体功能紊乱、内外环境失调的各种致病因素,如六淫、七情、痰饮等。乳腺癌 TME 中细胞因子与之有异曲同工之妙,M1 型巨噬细胞、血管抑制因子、TGF-β 抑癌性、PD-L1 抑制剂均具有抑瘤作用,类似于中医里的正气,而 M2 型巨噬细胞、促血管生成因子、TGF-β 促癌性、PD-L1 则均具有促瘤作用,被认为是中医中致病的邪气。正虚则抑阳,邪盛则促阴,是“有形”之邪产生的基础。TME 致病机制与中医理论十分契合,存在许多相似共通之处。基于此,用“阳化气,阴成形”理论学说阐释乳腺癌 TME 对乳腺癌的影响是十分合理的,可为治疗乳腺癌提供更多思路。

## 3 总结

乳腺癌作为高发病率与高死亡率的恶性肿瘤,明确其发病及转移机制对其治疗是至关重要的。本文基于中医“阳化气,阴成形”理论探讨中医对乳腺癌 TME 的认识,以期找到治疗新思路。乳腺癌 TME 中具有促癌效应的细胞因子属阴,归邪气,具有抑癌效应的细胞

因子属阳,归正气,发现无论从微观还是宏观角度看,当“阳化气”不行,乳腺癌 TME 失调,阳不抑阴,“阴成形”太过从而产生乳腺肿瘤甚至转移。《素问·宝命全形论》言:“人生有形,不离阴阳”,《素问·至真要大论》曰:“谨察阴阳所在而调之,以平为期,正者正治,反者反治”。故辨清机体“阳化气”与“阴成形”能力的强弱,从而平衡两者之间的关系,是调控 TME 治疗乳腺癌的重要准则。

**参考文献:**


[1] 陈茂山,吕青.《基于人口登记数据 2000—2020 年全球乳腺癌发病和死亡率分析》要点解读[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2022,29(4):401 - 406.

[2] GONZÁLEZ - MARTÍNEZ C, GARRIDO - NAVAS C, ALCAIDE - LUCENA M, et al. microRNAs signature in relapse metastasis and *de novo* metastasis of breast cancer. A systematic review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2023, 188: 104060.

[3] DE V K E, JOYCE J A. The evolving tumor microenvironment: from cancer initiation to metastatic outgrowth[J]. Cancer Cell, 2023, 41(3): 374 - 403.

[4] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074): 1134 - 1150.

[5] MALLA R R, KIRAN P. Tumor microenvironment pathways: cross regulation in breast cancer metastasis[J]. Genes Dis, 2020, 9(2): 310 - 324.

[6] 孙霓平,刘胜,陆德铭. 陆德铭治疗乳腺癌经验撷英[J]. 辽宁中医杂志,2009,36(7):1084 - 1085.

[7] SWANTON C, BERNARD E, ABBOSH C, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease[J]. Cell, 2024, 187(7): 1589 - 1616.

[8] RIMAL R, DESAI P, DAWARE R, et al. Cancer - associated fibroblasts: Origin, function, imaging, and therapeutic targeting[J]. Adv Drug Deliv Rev, 2022, 189: 114504.

[9] GRUOSSO T, GIGOUX M, MANEM VSK, et al. Spatially distinct tumor immune microenvironments stratify triple - negative breast cancers[J]. J Clin Invest, 2019, 129(4): 1785 - 1800.

[10] 张洋,杨瑞,史有阳,等. “从化”学说指导下探讨乳腺癌肺、骨转移的组方原则及对巨噬细胞极化的影响[J]. 中华中医药杂志,2022,37(5):2794 - 2798.

[11] YANG R, XIE Y, LI Q, et al. Ruyiping extract reduces lung metastasis in triple negative breast cancer by regulating macrophage polarization[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 141: 111883.

[12] CHEN Y N, HU M R, WANG L, et al. Macrophage M1/M2 polarization[J]. Eur J Pharmacol, 2020, 877: 173090.

[13] WANG M N, ZHAO J Z, ZHANG L S, et al. Role of tumor microenvironment in tumorigenesis[J]. J Cancer, 2017, 8(5): 761 - 773.

[14] HU D D, LI Z Q, ZHENG B, et al. Cancer - associated fibroblasts in breast cancer: Challenges and opportunities[J]. Cancer Commun (Lond), 2022, 42(5): 401 - 434.

[15] LAMPLUGH Z, FAN Y. Vascular microenvironment, tumor immunity and immunotherapy[J]. Front Immunol, 2021, 12: 811485.

[16] 周静,贾建国,林艺鑫,等. 不同代谢肥胖表型与女性乳腺癌发病风险关联:一项前瞻性队列研究[J]. 中国全科医学,2024,27(2):150 - 155.

[17] ZHOU X M, ZHANG J, LV W C, et al. The pleiotropic roles of adipocyte secretome in remodeling breast cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 203.

[18] NAJAFI M, FARHOOD B, MORTEZAEE K. Extracellular matrix (ECM) stiffness and degradation as cancer drivers[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2782 - 2790.

[19] 陈华,刘胜. “阳化气、阴成形”理论在乳腺癌转移治疗中的应用[J]. 国际中医中药杂志,2014,36(6):487 - 489.

[20] TAN K, NAYLOR M J. Tumour microenvironment - immune cell interactions influencing breast cancer heterogeneity and disease progression[J]. Front Oncol, 2022, 12: 876451.


# Exploring Traditional Chinese Medicine's Understanding of Breast Cancer Tumor Microenvironment from the Perspective of "Yang Transforming Qi while Yin Constituting Form" Theory


WANG Yang[1,2], YANG Rui[1,3], SHI Youyang[1], LI Feifei[1], YANG Xiaojuan[1], LIU Sheng[1,4]

(1. *Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 200032, *China*; 2. *China Academy of Chinese Medical Sciences*, *Beijing* 100700, *China*; 3. *Shanxi Tumor Hospital/Chinese Academy of Medical Sciences Cancer Hospital Shanxi Hospital/Shanxi Medical University Affiliated Cancer Hospital*, *Taiyuan* 030013, *China*; 4. *Shanghai University of Traditional Chinese Medicine*, *Shanghai* 201203, *China*)



**Abstract** Breast cancer, as a malignant tumor, poses a serious threat to women's health worldwide, with high mortality rates in advanced stages. Current diagnosis and treatment of breast cancer still have limitations. Many scholars have conducted research on the mechanisms of breast cancer tumor microenvironment (TME) and have achieved significant results in the prevention and treatment of breast cancer through Traditional Chinese Medicine (TCM) from this perspective. Breast cancer belongs to the category of "tangible" pathogenic factors, and the regulation of the tumor microenvironment relies on the propelling function of Yang Qi. When "Yang transforming Qi" becomes dysfunctional, it tends to produce "Yin - natured" pathological products. The relationship between "Yang transforming qi while yin constituting form" and the breast cancer tumor microenvironment is inseparable. Therefore, this article takes this perspective as an entry point to elaborate on its influence on the breast cancer tumor microenvironment, aiming to provide more effective methods and research ideas for TCM to regulate the breast cancer tumor microenvironment and treat the primary disease.



**Key words** Breast cancer; Yang transforming Qi; Yin constituting form; Tumor microenvironment; Theoretical exploration