

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20250108004

基于“阳杀阴藏,清衰散结”理论探析靶向衰老的中医抗肿瘤治疗

张玉萱¹,王鹏程¹,贾立军^{1,2}

1.南京中医药大学中西医结合学院(江苏 南京 210023);2.江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心(江苏 南京 210023)

【摘要】 细胞衰老是一种不可逆的细胞周期阻滞状态,诱导肿瘤细胞衰老与清除衰老细胞在肿瘤治疗中均具有重要意义。通过梳理肿瘤发展不同阶段的阴阳消长变化,从细胞衰老角度总结肿瘤治疗的中医新理论——“阳杀阴藏,清衰散结”。在阳生阴长的少阳阶段,肿瘤细胞增殖迅速,治疗当“阳杀”,扼杀肿瘤生生之气,诱导细胞衰老,从而使其增殖受限,阴藏于厥阴之境;在癌邪伏藏的厥阴阶段,衰老细胞成巢为毒,治疗当“清衰散结”,使毒邪得泄,从而生机得复,截断转出少阳之势。从“阳杀阴藏,清衰散结”靶向衰老角度防治肿瘤,有利于拓宽中医药抗肿瘤的思路,进而为中医肿瘤临床治疗提供新参考。

【关键词】 肿瘤;细胞衰老;发病机制;中医药疗法;中医理论;六经辨证

Targeting senescence in anticancer therapy based on the traditional Chinese medicine theory of "yang activation and yin conservation, senescent cell clearance and nodule dispelling"

ZHANG Yuxuan¹, WANG Pengcheng¹, JIA Lijun^{1,2}

1. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine in Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, Jiangsu 210023, China

Abstract: Cellular senescence is an irreversible state of cell cycle arrest. Both inducing senescence in tumor cells and eliminating senescent cells play crucial roles in cancer therapy. By analyzing the dynamic balance between yin and yang in different stages of tumor progression, this paper proposes a new traditional Chinese medicine (TCM) theory for cancer treatment from the perspective of cellular senescence: "yang activation and yin conservation, senescent cell clearance and nodule dispelling". In the Shaoyang phase, where yang generates and yin grows, tumor cells rapidly proliferate. The therapeutic principle of "yang activation" should be applied to suppress tumor vitality, induce cellular senescence, and restrict proliferation, leading to yin conservation in the Jueyin phase. In the Jueyin phase, where cancerous pathogens lies dormant, senescent cells become reservoirs for toxins. The principle of "senescent cell clearance and nodule dispelling" is applied to expel toxins, restore vitality, and interrupt the progression back to the Shaoyang phase. Incorporating the TCM theory of "yang activation and yin conservation, senescent cell clearance and nodule dispelling" into senescence-targeted anticancer therapy provides new insights and expands the scope of TCM in cancer treatment, offering valuable clinical references for TCM anti-cancer therapy.

Keywords: tumor; cellular senescence; pathogenesis; traditional Chinese medicine therapy; traditional Chinese medicine theory; six-meridian syndrome differentiation

细胞衰老连接微观分子机制与宏观生命现象,其双重生物学效应正推动肿瘤治疗变革:既通过不可逆

的细胞周期阻滞抑制癌细胞增殖,又产生衰老相关分泌表型(SASP)促进肿瘤进展^[1]。诱导衰老与清除衰老细胞的序贯策略可增强抗肿瘤效果,但理论体系尚待整合。中医理论中的“阳生阴长,阳杀阴藏”规律,与肿瘤细胞的“增殖-衰老”特征高度契合。本文基于中医阴阳理论,结合细胞衰老机制,提出分阶段抗肿瘤新范式。这一探索有助于提升中医肿瘤治疗的科学性和有效性,为临床实践提供理论和实践指导。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82372984);南京中医药大学揭榜挂帅项目(AD202404)

[作者简介] 张玉萱,女,博士,主要从事恶性肿瘤发病机制与中西医干预策略研究工作

[通信作者] 贾立军,教授,博士研究生导师;

E-mail:jjlijun2002@aliyun.com

1 细胞衰老的中西医认识

细胞衰老是一种细胞应激反应,伴随永久性的细胞周期阻滞。1965 年,有学者^[2]发现正常细胞在培养中具有有限的增殖能力。因复制能力受限而导致的细胞衰老,通常与端粒缩短或功能障碍相关,被称作复制衰老^[3]。据报道^[4],广泛的细胞应激源均可诱导细胞发生衰老,包括持续的 DNA 损伤、表观基因组扰动、癌基因激活(被称为癌基因诱导的衰老)、抑癌基因激活或缺失、氧化应激、线粒体功能障碍等。这些应激刺激会令细胞发生显著的生物学改变,如形态变得大而扁平、核膜结构破坏、DNA 损伤、抑癌通路激活、衰老相关 β -半乳糖苷酶(SA- β -gal)活性增加,以及代谢活性增强,产生 SASP^[5]。由此可见,细胞衰老是一类独特的细胞表型,深刻认识其发生机制尤为重要。

在宏观层面,衰老是生物体的普遍特征,随着年龄的增加,机体功能逐渐丧失或退化。而宏观的人体衰老在微观层面的本质就是衰老细胞不断累积,导致组织器官功能下降的结果^[6]。研究^[7]发现,在年轻小鼠体内移植衰老细胞会引起持续的组织功能障碍并缩短其寿命,而使用抗衰老药物能够部分缓解这些负面影响。调控细胞周期的抑癌蛋白 P16 在机体发育早期低表达,但会随着年龄的增长而逐渐上调,清除小鼠中 P16 阳性的衰老细胞后,能够有效减少骨骼肌和脂肪组织累积的衰老细胞并减轻早衰^[8]。上述研究均表明,细胞衰老是机体功能衰退及年龄相关疾病发展的关键驱动因素。

《黄帝内经》最早系统阐释了人体衰老的时间规律。《素问》以“因天之序,盛衰之时”论生命盛衰节律,提出“女子七七、男子八八”的生命周期之说,可类比现代医学认识细胞衰老中的复制衰老。“人年老而无子者,材力尽邪,将天数然也”,指出衰老是“天数”(时间因素)与“材力”(物质基础)共同作用的结果。阳气作为生命活动的原动力,在维持机体以及细胞层面的生长或增殖方面尤为关键。《中藏经》载“阳者生之本”,阳气是人体生、长、壮、老、已的决定因素,其盛衰多寡直接影响衰老的发生。人体生命周期的推进,实际上是机体阳气由弱转强,再由盛变衰的过程。正常细胞受到各种应激源的刺激后,通常会激活 DNA 损伤反应信号,当损伤被修复后,细胞将重新进入正常增殖的细胞周期。物质基础不足,阳气推动失司,则损伤无法修复,进而导致细胞出现永久性的周期阻滞,发生细胞衰老^[9]。细胞衰老是一个动态而复杂的过程,从中医整体观念的角度认识细胞衰老,可与西医分子生物学的微观认识互为补充。

2 从细胞衰老视角认识肿瘤的发生机制

2.1 阴静阳躁,逃逸衰老 细胞衰老具有两面性。一方面,正常细胞的衰老累积使得人体机能下降甚至走向死亡;另一方面,衰老细胞因不可逆的增殖抑制特征,被视为防止肿瘤发生的关键防线。当细胞遭受压力应激时,会启动衰老程序以防止进一步分裂,从而阻止可能的癌变。例如,致癌基因丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B-Raf 基因(*BRAF*)突变在黑色素细胞中频发,但在一定程度上,其突变会触发机体的自我保护机制,使潜在癌变的黑色素细胞进入生长阻滞的衰老状态,从而有效避免黑色素瘤的发生^[10]。同样,抑癌基因磷酸酶和张力蛋白同系物基因(*PTEN*)的缺失也会诱导前列腺上皮细胞衰老,防止进一步恶化癌变^[11]。当致癌基因过表达累积且超过自我保护阈值时,会突破癌基因诱导衰老的限制,发生致癌转化。某些抑癌蛋白的连续失活也可使衰老细胞恢复增殖,如 P16 通常在大多数肿瘤的早期失活,进而加速疾病进展^[12-13]。此外,衰老细胞还能通过刺激免疫反应抑制肿瘤发生。例如,在四氯化碳诱导的肝纤维化模型中,肝星状细胞发生急性衰老,激活并招募自然杀伤细胞,有助于免疫监视,清除肝纤维化并预防癌症发生^[14]。致癌基因神经母细胞瘤 RAS 癌基因(*NRAS*)异常激活可诱导肝细胞衰老,激活 T 细胞介导的适应性免疫反应,清除癌前病变的肝细胞^[15]。综上所述,在肿瘤发生初期,细胞衰老作为一种内在的防御机制,具有重要的屏障预防作用,能够阻止正常细胞发生癌变,肿瘤细胞发生永生化的一步就是绕过或逃逸细胞衰老的屏障。

《素问·阴阳应象大论》载“阴阳者,天地之道也,万物之纲纪”。阴阳是自然界所有现象发展变化的基本法则,揭示了事物的内在本质属性及其对立统一的复杂关系。张介宾注言:“阴阳者,一分为二也。太极动而生阳,静而生阴。”可知事物若以阴阳划分,其中向外、向上、发散、运动等特性归纳为阳,向内、向下、凝聚、静止等特点则归纳为阴。目前医家大多从生理角度解释“阴静阳躁”理论,认为“静”与“躁”是阴阳运动的主要形式,反映阴阳平衡、互为制约、此消彼长的变化规律^[16]。笔者认为,肿瘤亦可分为阴阳两端。“阴静阳躁”指阴主静,抑制生长,阳主动,促进生长。正常细胞生长不受控制,出现无限增殖的特性,从而发生恶变,痰瘀毒内结而生癌肿。目前肿瘤领域共识的 14 大癌症标志性特征中,自给自足的生长信号、对生长抑制信号不敏感、逃避凋亡、无限复制的潜力、组织侵袭和转移等,均可归为中医阳气生发太过的范畴。“阳躁”即阳气躁动、阳气偏亢,可类比促癌通路高度活化或抑癌通路的普遍失活,肿瘤快速增殖之态;“阴静”生长受

限,阳气不足,可类比肿瘤细胞发生细胞衰老,生生之气被扼,一派阴静收藏之象。因此,肿瘤发生是阳气躁动、逃逸衰老所导致的结果。

2.2 阳生阴长,少阳增殖 《素问·阴阳应象大论》提出“阳生阴长”的概念,阳是万物发生的动力,阴是万物成形的根本。在正常生理情况下,阴阳互根互用,相互转化。覃晋等^[17]提出,阳为创始发生,阴为顺承成形。阳动而散,故化气;阴静而凝,故成形。肿瘤的发展阶段亦表现为“阳生阴长”。张景岳认为“动之始则阳生,动之极则阴生”,阳气累积到一定程度,有形之阴物得以产生。此时,阳为促癌通路过度激活,阴为有形之肿瘤痞块长期盘踞,阳气妄动则促使有形癌肿的恶性增殖。

阳生阴长中的阳指少阳。少阳的功能主要依靠少火,也就是相火达成。《素问·阴阳应象大论》有“壮火之气衰,少火之气壮;壮火食气,气食少火;壮火散气,少火生气”的记载,少火指维持生命活动的生气之火。孙益平^[18]认为,阳气根于命门,少火为命门之火,少火生气即命门之火能够激发、推动脏腑气化功能。张国松等^[19]认为,相火是指源自肾之命门的少火,具有温煦和滋养内脏、推动脏腑正常功能活动的作用。《四圣悬枢》明确“少阳以相火主令,君火内守,司其化也,化气于相火”,《医学求是》提及“生长之机全赖少阳相火”,朱丹溪更言“人非此火不能有生”,可见少阳相火在维持人之生机中的重要性。

《素问·天元纪大论》中提到“相火以位”,若少阳相火不安其位则妄动失司,即为阳气过亢之贼邪——壮火。对于快速增殖的肿瘤而言,少阳相火妄动,生生之气太过为癌症发生的核心病机之一。张景岳言“痞坚之处,必有伏阳”,即痞坚(肿瘤)中必定有伏阳(阳气)推动,少阳相火妄动是癌症发生的关键^[20]。傅榕等^[21]认为,少阳甲胆主生发之性,布散相火元气于周身,与肿瘤细胞形成促转移的肿瘤微环境密切相关。任玉乐等^[22]通过临床实践证明,防止少阳相火妄动能有效抑制肿瘤扩散、转移。近年来,亦有不少医家^[23-27]提出从少阳论治多种肿瘤,如乳腺癌、结直肠癌、淋巴瘤、肝癌。综上,少阳相火妄动可能是促使各种肿瘤恶性增殖的重要因素。

少阳位于半表半里之间,具有沟通表里、燮理阴阳、输布三焦、调达气机之功。《素问·阴阳离合论》载“少阳为枢”,《伤寒悬解》载“少阳为三阳之始,阳明为三阳之中,太阳为三阳之终。病则经气逆升,胃气不行”。少阳之气的运动变化与肿瘤的增殖和衰老也有密切联系。《素问·六微旨大论》曰:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危。故非出入,则无以生长壮老已;非升降,则无以生长化收藏。”少阳之气升降出入有度,可有效调控人体正常生长壮老已与生长化收藏的

生理活动。《素问·刺热》载“非其位则邪,当其位则正”,肿瘤因少阳相火妄动而气机逆乱,生化无制。出而不入,故生长而不老;升而不降,所以生长而不收藏。由此可见,少阳枢机功能是否正常可影响肿瘤的疾病进程。

肿瘤阴阳与人体阴阳共同存在,又互相影响。肿瘤细胞所需的基础物质远超于正常细胞,因此阳气偏盛,在机体的角度为壮火,在肿瘤的角度则是少火。壮火伤气则阳气易耗散,少火生气则癌肿快速增殖,过度消耗机体正气,因此肿瘤患者会伴随出现恶病质等慢性消耗的症状。

2.3 癌邪伏藏,衰老为患 《素问·至真要大论》载:“厥阴之上,少阴之下,两阴交尽也。”厥阴经是三阴经的最后一经,是疾病发展到后期阳气衰败、阴寒内盛的阶段,厥阴病的特点与人体老化、肿瘤细胞之衰老表现非常一致。《素问·天元纪大论》曰“厥阴所谓终也”,厥阴是生命周期的终末阶段。衰老最显著的特征是在分子、细胞、组织和生物体水平上的功能逐渐丧失或退化^[4],故以厥阴代指衰老有理可循。

少阳厥阴二经互为表里,可相互传变。《河洛精蕴》载:“相火与风木相合,少阳与厥阴相随……天道之所以恒久不已也。然则生机由相火之动……人身既由此火而生,亦由此火而灭。”少阳相火在天道为恒久,在人为生机,在肿瘤则为恶性进展。而肿瘤增殖期经过治疗转归,肿瘤病气由盛转衰,高度吻合六经辨证中少阳至厥阴的传变过程。《素问·阴阳离合论》云“厥阴为阖”,此时原本促进肿瘤增殖的少阳相火不足,有形之物生长受阻,疾病进程暂时缓解,故气机阖而不开。因此,病进则少阳相火妄动,肿瘤快速增殖;病退则厥阴衰老伏藏,癌邪成巢为患。

肿瘤病气由少阳传至厥阴的原因有二。第一,放射治疗、化学疗法、靶向治疗等多种治疗措施促使肿瘤从少阳增殖传变至厥阴衰老,许多细胞毒性药物都会导致严重的DNA损伤,进而诱导肿瘤细胞和周围正常细胞的衰老,通常被称为治疗诱导性衰老;第二,肿瘤患者由于机体正气不足,癌邪可伏藏于厥阴至深之处,导致病程迁延,容易复发转移。据报道^[28],随着年龄的增长,癌症的发病率几乎呈指数增长,长期积累的DNA损伤、基因突变和环境因素等共同增加了细胞恶变的概率。王蓝康等^[29]认为,机体正气不足是导致毒邪内伏的主要原因,伏毒留着于至虚之处,是日后肿瘤复发的夙根。但需要明确的是,肿瘤细胞衰老并非彻底死亡,癌肿仍在,久留仍为患。

3 靶向衰老的中医抗肿瘤分步治疗

3.1 “阳杀阴藏”诱导衰老,肿瘤伏藏于厥阴之境 若

肿瘤处于阳生阴长、少阳增殖的阶段,应采用“阳杀”之法诱导细胞衰老,抑制其生长,使之盛衰有节,恢复正常的生化之机。《素问·天元纪大论》有“天以阳生阴长,地以阳杀阴藏”的记载,其既是描述自然界中万物变化的阴阳法则,又是对人体阴阳消长、盛衰变化的归纳总结,是中医阴阳学说的关键组成部分。崔巍等^[30]认为,阳为无形之气,阴为有形之质,阴之形质随气机升降出入而变化。从《易经》的角度来看,“阳杀阴藏”指生机消失,阴随顺阳而潜降收藏^[17]。明代医家周慎斋认为“杀者,衰也,谓阳渐衰”。《素问·六微旨大论》载“亢则害,承乃制”,张介宾注“亢者,盛之极也。制者,因其极而抑之也”。针对恶性肿瘤过亢之阳气,不能只待其衰,应该积极治疗,给予肿瘤首次打击,促其衰。

从细胞衰老角度解读“阳杀阴藏”,即为扼杀肿瘤生生之少阳相火,使有形之癌肿生长受制,此时阳气渐退,进入衰老状态。肿瘤病气由少阳增殖传变至厥阴衰老,有形之阴物肿瘤伏藏于厥阴衰老之境。正如现代医学诱导肿瘤细胞衰老的疗法,就是让肿瘤细胞发生不可逆的细胞周期阻滞,从而有效控制肿瘤生长。此外,衰老的肿瘤细胞通过旁分泌或自分泌 SASP 因子进一步扩散和加强衰老表型。部分 SASP 因子能够启动免疫监测机制,激活抗肿瘤免疫反应^[31]。有趣的是,免疫细胞也可以直接诱导肿瘤细胞衰老^[32]。这表明在肿瘤治疗中,利用细胞衰老机制不仅能够直接抑制肿瘤生长,还能通过免疫系统的参与进一步增强治疗效果。

研究^[33]表明,放射治疗、化学疗法和靶向治疗均可促进肿瘤细胞衰老,进而发挥抑癌作用。清热类中药多以苦寒直折阳气,恰好能针对肿瘤快速增殖阶段的偏盛阳气,诱导肿瘤细胞衰老^[34-35]。清热解毒类中药多具寒凉属性,也有抗肿瘤活性。明代《本草纲目》记载的肿瘤相关药物以寒凉性为主^[36],《中华人民共和国药典(一部):2010 年版》收录的 72 种清热解毒药材中有 45 种已被证实具有抗肿瘤效应^[37]。例如,青黛具有清泄少阳之功,其有效成分可通过诱导肝癌细胞衰老发挥抗肿瘤疗效^[35];清热解毒类中药复方片仔癀、半边莲及黄连提取物均显示出良好的防治结直肠癌作用^[38-40]。国医大师刘嘉湘常在肿瘤早期运用石见穿、白花蛇舌草等清热解毒药^[41];周仲瑛创制的消癌解毒方中半枝莲、蜈蚣等清热药物占比达 50%,印证了该法在肿瘤治疗中的核心地位^[42]。

需要注意的是,少阳相火虽在肿瘤中发挥促进增殖的负面作用,但同时也在正常的生理活动中发挥重要的推动作用。因此,诱导衰老的“阳杀”应有所节制,否则容易耗伤正气,反而不利于患者生存。

3.2 “清衰散结”清除衰老,截断转出少阳之势 虽然

治疗诱导的衰老会引起肿瘤细胞生长受限,但衰老细胞的累积可能产生更大的负面影响。首先,衰老细胞的抗凋亡通路普遍上调,使得其获得凋亡抵抗的特征,表现为僵而不死、衰而不亡。其次,衰老细胞在组织中的过度和异常积累会对正常细胞的再生能力产生负面影响,并创造一个有利于各种年龄相关疾病发生和进展的促炎环境^[33]。SASP 的长期存在会导致慢性炎症、免疫抑制微环境、上皮间充质转化、血管新生等,进而成为肿瘤复发转移和耐药的潜在因素^[43]。因此,在应用促衰老疗法治疗肿瘤的同时也需要考虑进一步清除衰老细胞。

厥阴衰老阶段疾病具有转出少阳增殖之势,生长抑制的衰老状态仅为暂时表现。《素问·阴阳离合论》载“厥阴之表,名曰少阳”,少阳厥阴为阴阳二端,厥阴阴极而阳生,此阳生为少阳一阳初生。肿瘤为有形实邪,在诱导细胞衰老的基础上,应进一步清除衰老细胞,清衰而散结,才能有效控制肿瘤发生发展。此时,厥阴衰老进一步推进至“阴阳离决,精气乃绝”的细胞死亡状态。目前,关于清除衰老的疗法主要聚焦于诱导衰老细胞凋亡。细胞发生衰老时会出现一系列特征性改变,可视为衰老表型赋予了肿瘤细胞新的脆弱点,所谓衰老清除剂就是靶向这些脆弱点并诱导凋亡的药物,这已成为癌症治疗的研究前沿。经典的衰老清除剂 ABT263 可通过抑制 B 细胞淋巴瘤 2(Bcl-2)抗凋亡蛋白家族诱导衰老细胞凋亡,进而选择性清除衰老^[44]。

基于癌邪伏藏于厥阴的病机,中晚期结直肠癌临床多采用乌梅丸加减治疗,通过辛开苦降之法调和阴阳枢机^[45]。从厥阴论治恶性肿瘤已形成特色诊疗模式:吴雄志等^[46]治疗肝癌时认为癌邪入厥阴,当以鳖甲托之,配以柴胡疏解少阳、壁虎解毒散结,给邪出路;孙可意等^[47]通过分析 8 166 首肿瘤处方发现,从厥阴病论治肿瘤常以牡蛎、浙贝母软坚消癥,僵蚕疏泄相火、祛风散结。持续存在的衰老细胞可以通过调节微环境加剧肿瘤进展,现代中医厥阴病“阴极而阳生”的病机状态与循环肿瘤细胞、休眠肿瘤细胞等癌毒潜伏特征高度契合,进一步印证了衰老细胞伏藏于厥阴,应当进一步彻底清除的科学内涵^[48-49]。

4 总结与展望

基于细胞衰老的动态特性及其在肿瘤治疗中的双刃剑效应,本文通过整合中西医理论,从细胞衰老角度认识肿瘤的发生机制,进一步凝练出从“阳杀阴藏”到“清衰散结”靶向衰老细胞治疗肿瘤的新理论。如图 1 所示,肿瘤进展阶段,辨为阳生阴长之少阳证,治疗以“阳杀”为先,诱导肿瘤细胞衰老;待肿瘤生气被扼,癌邪伏藏于阴藏之厥阴阶段,此时衰老细胞久留为患,当

“清衰散结”清除衰老细胞,截断转出少阳之势,从而有效控制肿瘤。鉴于中药单体成分的多靶点调控优势,

深入挖掘其靶向衰老细胞的抗肿瘤机制,可为中西医结合抗肿瘤治疗提供创造性转化路径。

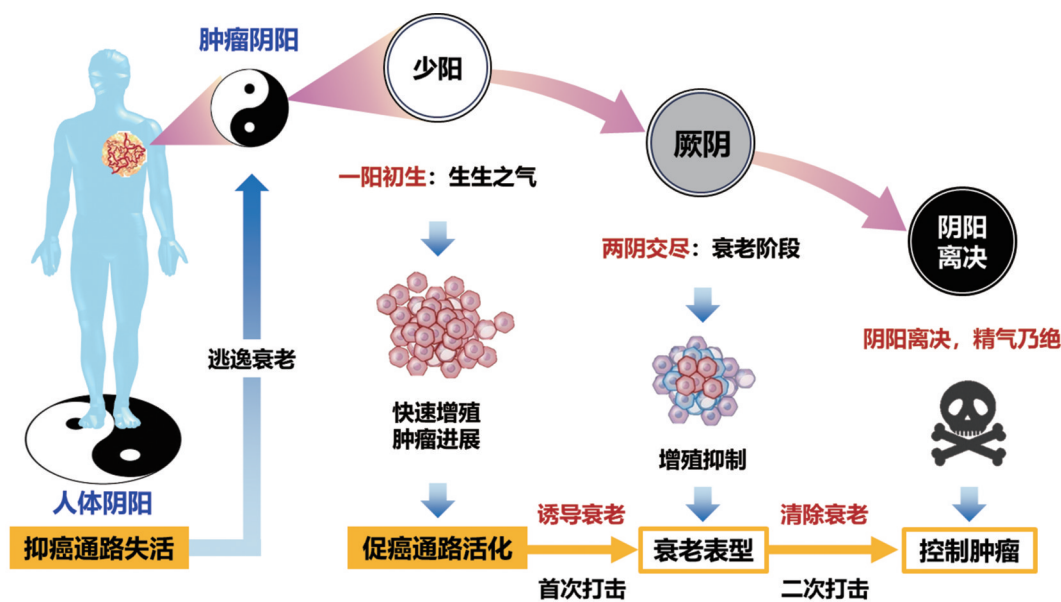


图1 靶向衰老的抗肿瘤分步治疗

参考文献:

- [1] 韩琳,李淑萍,刘小军.细胞衰老在肿瘤治疗中的双重作用及其临床意义[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2025, 32(4): 432-436.
- [2] HAYFLICK L. The limited in vitro lifetime of human diploid cell strains[J]. Exp Cell Res, 1965, 37: 614-636.
- [3] LI Y, LIANG J, YANG T, et al. Hyaluronan synthase 2 regulates fibroblast senescence in pulmonary fibrosis[J]. Matrix Biol, 2016, 55: 35-48.
- [4] CAMPISI J. Aging, cellular senescence, and cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2013, 75: 685-705.
- [5] LEE S, SCHMITT C A. The dynamic nature of senescence in cancer[J]. Nat Cell Biol, 2019, 21(1): 94-101.
- [6] CHAIB S, TCHKONIA T, KIRKLAND J L. Cellular senescence and senolytics: the path to the clinic[J]. Nat Med, 2022, 28(8): 1556-1568.
- [7] XU M, PIRTSKHALAVA T, FARR J N, et al. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age[J]. Nat Med, 2018, 24(8): 1246-1256.
- [8] ZINDY F, QUELLE D E, ROUSSEL M F, et al. Expression of the p16INK4a tumor suppressor versus other INK4 family members during mouse development and aging[J]. Oncogene, 1997, 15(2): 203-211.
- [9] RODIER F, COPPÉ J P, PATIL C K, et al. Persistent DNA damage signalling triggers senescence-associated inflammatory cytokine secretion[J]. Nat Cell Biol, 2009, 11(8): 973-979.
- [10] MICHALOGLOU C, VREDEVELD L C, SOENGAS M S, et al. BRAFE600-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi[J]. Nature, 2005, 436(7051): 720-724.
- [11] CHEN Z, TROTMAN L C, SHAFFER D, et al. Crucial role of p53-dependent cellular senescence in suppression of Pten-deficient tumorigenesis[J]. Nature, 2005, 436(7051): 725-730.
- [12] BEAUSEJOUR C M, KRTOLICA A, GALIMI F, et al. Reversal of human cellular senescence: roles of the p53 and p16 pathways[J]. EMBO J, 2003, 22(16): 4212-4222.
- [13] COPPE J P, RODIER F, PATIL C K, et al. Tumor suppressor and aging biomarker p16 (INK4a) induces cellular senescence without the associated inflammatory secretory phenotype[J]. J Biol Chem, 2011, 286(42): 36396-36403.
- [14] SAGIV A, BURTON D G, MOSHAYEV Z, et al. NKG2D ligands mediate immunosurveillance of senescent cells[J]. Aging (Albany NY), 2016, 8(2): 328-344.
- [15] KANG T W, YEVS A T, WOLLER N, et al. Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development[J]. Nature, 2011, 479(7374): 547-551.
- [16] 冯树军.“阴静阳躁”理论临床应用浅析[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(11): 819-821.
- [17] 覃晋,常德贵,俞旭君.从《易经》探析“阳生阴长,阳杀阴藏”[J]. 国医论坛, 2017, 32(5): 14-15.
- [18] 孙益平.对少火生气的理解[J]. 山西中医, 1985, 1(4): 44.
- [19] 张国松,易法银.论相火[J]. 中医杂志, 2020, 61(11): 1007-1009.
- [20] 张玉萱,蔡丽丽,贾立军.基于“少阳厥阴”探讨靶向衰老治疗肝癌的理论内涵[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(2): 36-39.
- [21] 傅榕,景传庆,谭兆峰,等.基于“胆气春升”理论探讨从少阳枢机干预肿瘤转移微环境[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(11): 1149-1152.
- [22] 任玉乐,贾先红.少阳相火妄动致癌理论初探[J]. 浙江中医杂志, 2016, 51(7): 471-472.
- [23] 郭文海,张炯善,黎少东,等.肝癌从少阳论治[J]. 中医学报, 2017, 32(9): 1580-1582.
- [24] 郭梅子,叶凯,朱中博,等.从少阳论治乳腺癌[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(1): 77-78.
- [25] 欧海涛,胡莉文.丘和明从少阳论治淋巴瘤经验[J]. 中医药导报, 2021, 27(8): 188-191.
- [26] 占向阳,金敬云,李琦,等.从少阳理论探讨大肠癌转移[J]. 中国医药导报, 2021, 18(27): 121-124.

(下转第63页)