

DOI: 10.16305/j.1007-1334.2024.z20240519003

# 基于“阴阳自和”理论探析中医药对肿瘤免疫微环境及其免疫细胞的调控作用

李娜娜<sup>1</sup>, 马祯慧<sup>1</sup>, 张颖<sup>1</sup>, 王琳璇<sup>1</sup>, 张玉新<sup>1</sup>, 李洪霖<sup>2</sup>

1. 河南中医药大学第二临床医学院(河南 郑州 450002); 2. 河南省中医院肿瘤科(河南 郑州 450003)

**【摘要】** 肿瘤免疫微环境(TIME)中存在大量免疫细胞,包括肿瘤相关中性粒细胞(TANs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)、调节性T细胞(Treg)和树突状细胞(DCs)等,正常生理状态下人体的免疫细胞维持着动态平衡,在机体免疫应答、免疫维持方面发挥着重要作用。肿瘤免疫治疗即靶向TIME的免疫抑制细胞,使人体自身免疫系统恢复其免疫原性。不论是机体正常的免疫应答机制,还是现代肿瘤免疫治疗机制都与中医“阴阳自和”理论高度相似。探究肿瘤免疫细胞失衡与中医“阴阳自和”的相关性,可为阴阳理论指导下的中医药调控免疫细胞恢复免疫循环提供新思路。

**【关键词】** 肿瘤微环境;免疫调控;阴阳自和;中医理论;中医药疗法

## Exploring regulation of tumor immune microenvironment and immune cells by traditional Chinese medicine based on theory of "yin-yang self-harmony"

LI Nana<sup>1</sup>, MA Zhenhui<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>, WANG Linxuan<sup>1</sup>, ZHANG Yuxin<sup>1</sup>, LI Honglin<sup>2</sup>

1. The Second Clinical Medical College, Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450002, China;

2. Department of Oncology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450003, China

**Abstract:** The tumor immune microenvironment (TIME) contains numerous immune cells, including tumor-associated neutrophils (TANs), tumor-associated macrophages (TAMs), regulatory T cells (Tregs), and dendritic cells (DCs). Under normal physiological conditions, the human body's immune cells maintain a dynamic balance, playing a critical role in immune responses and homeostasis. Tumor immunotherapy targets the immunosuppressive cells within the TIME to restore the immune system's immunogenicity. Both the body's natural immune response and the mechanisms behind modern tumor immunotherapy share significant parallels with the traditional Chinese medicine (TCM) theory of "yin-yang self-harmony". Investigating the correlation between immune cell imbalance in tumors and the "yin-yang self-harmony" theory in TCM offers a new perspective on how TCM can regulate immune cells to restore immune balance and circulation based on the guidance of yin-yang theory.

**Keywords:** tumor microenvironment; immune regulation; yin-yang self-harmony; traditional Chinese medicine theory; traditional Chinese medicine therapy

人体免疫系统中,免疫细胞会快速地识别并清除体内出现的病原体、肿瘤等“异己”成分,维持内环境稳态,从而维持人体健康。中医“阴阳自和”理论指阴阳双方具有自动维持其平衡稳定状态的能力和趋势,这与人体免疫应答机制颇为相似。然而肿瘤

患者机体免疫往往呈现低应答甚至抑制的特点,在免疫系统识别杀伤肿瘤细胞的同时,不断增殖的肿瘤细胞会降低其免疫原性,从而逃脱免疫系统识别<sup>[1]</sup>。从中医阴阳自和的角度来看,肿瘤免疫微环境(TIME)处于“阴阳失和”状态。因此可用“阴阳自和”理论来阐述肿瘤患者机体病理状态、免疫细胞功能失常以及免疫微环境紊乱的状态。笔者从TIME微观角度出发,阐述免疫细胞的失衡与阴阳失和的一致性,以及“阴阳自和”理论指导下中医药调控免疫细胞的机制,以期中医药在肿瘤免疫治疗中的应用提供新思路。

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81804057);河南省中医药管理局河南省中医药科学研究专项课题(2022ZY2018)

[作者简介] 李娜娜,女,硕士研究生,主要从事中医内科学防治恶性肿瘤的研究工作

[通信作者] 李洪霖,副主任医师,硕士研究生导师;

E-mail: 46991701@qq.com

## 1 免疫微环境失衡特性与阴阳失和的一致性

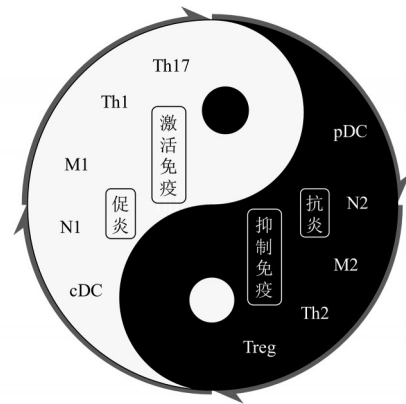
“阴阳自和”作为中医阴阳学说的重要理论之一，是指阴阳双方自动维持和恢复其协调平衡状态的能力和趋势，贯穿于机体生理病理、疾病的诊治等一切变化过程，是以“自”为核心，阴阳对立制约和互根互用为基础，自我调节以维持机体的相对动态平衡，是事物或现象维持协调发展的内在机制<sup>[2]</sup>。《伤寒论》云：“凡病，若发汗，若下，若亡血、亡津液，阴阳自和者，必自愈。”若因外感病误治使机体亡血失津，倘若机体阴阳双方具有自和的趋势，则无须过多治疗即可自愈，说明“阴阳自和”在机体生理病理等变化过程中的重要性，是机体自身存在的一种自趋稳态机制，是人体抗邪和康复的内在基础，是阴阳最深层次的内在规律。当阴阳动态遭到破坏，自和能力丧失，此时若不加以药物干预逆转阴阳，机体则由生理状态进入病理状态，轻则百病丛生，重则阴阳离决，精气乃绝。

人体的免疫系统是抗肿瘤的第一道防线，当受到外界抗原物质刺激后，免疫细胞对其进行识别、吞噬<sup>[3]</sup>。免疫应答过程可被看作是“阴阳自和”的过程，是机体免疫系统对抗原进行识别杀伤吞噬进而达到“自和”的状态。而在 TIME 中，免疫细胞在肿瘤细胞分泌多种因子的作用下，发生细胞表型及功能的变化，成为免疫抑制性细胞，无法通过免疫应答去识别、吞噬肿瘤细胞最终导致免疫逃逸，从“阴阳自和”角度来看，即免疫失稳态——“阴阳失和”。在中医学中，“阴”代表着对身体具有凝结、润湿和抑制作用的物质和功能，而“阳”包括具有刺激、温暖和兴奋作用的物质和功能<sup>[2]</sup>，基于此，具有免疫应答功能的细胞属性为“阳”，免疫抑制性细胞则归属于“阴”，二者以相互制约和互根互用的方式维持内环境自和状态。因此，免疫微环境失衡与阴阳失和存在着相似性，即免疫微环境与阴阳双方皆丧失了自趋稳态的能力。

## 2 免疫细胞的失衡与阴阳失和的一致性

TIME 除肿瘤细胞外，还包括大量的免疫细胞如调节性 T 细胞 (Treg)、肿瘤相关中性粒细胞 (TANs)、肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs)、辅助性 T 细胞 (Th)、树突状细胞 (DCs) 等，随着肿瘤的发生发展，免疫微环境中的阴阳也不断地发生变化，阴阳失和不仅体现在 TIME 中，也体现在各类免疫细胞中。详见图 1。

**2.1 Treg 细胞和 Th17 细胞的“阴阳特性”** Treg 和 Th17 细胞是在不同细胞因子作用下分化的两个 T 细胞亚群，Treg/Th17 处于动态平衡可以维持机体的免疫应答，在肿瘤免疫中起着关键作用。Tregs 可通过释放白细胞介素 (IL)-4、IL-10、转化生长因子- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) 等细胞因子通过细胞间免疫抑制、抗原呈递细胞的调节及



注: Th17 为辅助性 T 细胞 17; Th1 为辅助性 T 细胞 1; M1 为 M1 型巨噬细胞; N1 为 N1 型中性粒细胞; cDC 为经典树突状细胞; pDC 为浆细胞样树突状细胞; N2 为 N2 型中性粒细胞; M2 为 M2 型巨噬细胞; Th2 为辅助性 T 细胞 2; Treg 为调节性 T 细胞。

图 1 肿瘤免疫微环境 (TIME) 中免疫细胞与中医阴阳关系示意图

影响代谢途径等方式来共同诱导效应 T 细胞凋亡和免疫抑制。Th17 通过分泌 IL-17、IL-6、IL-22 等促炎因子、促进 CD8<sup>+</sup>T 的活化，在抗肿瘤免疫中发挥重要作用<sup>[4]</sup>，其与 Tregs 功能效应相反。而由 Th17 分泌的 IL-17 有促进或抑制免疫反应的双重作用，可以通过增强抗肿瘤免疫细胞的募集，提高肿瘤微环境中的  $\gamma$  干扰素 (IFN- $\gamma$ ) 水平抑制肿瘤进展<sup>[5]</sup>；但是也能通过诱导血管内皮生长因子 (VEGF) 的表达和髓源性抑制细胞 (MDSC) 的分化，促进微环境的免疫抑制环境<sup>[6]</sup>。Treg 在维持其自身的分化水平的同时分泌 IL-10 和 TGF- $\beta$  以拮抗 Th17，抑制 Th17 的分化。由上可见，Th17 和 Treg 可通过相互拮抗作用维持机体免疫动态平衡。

Th17 和 Treg 在功能上的相互拮抗作用可以看作是中医阴阳观念中的对立制约属性，分泌 IL-10 抑制免疫反应的 Treg 属“阴”；分泌 IL-17 促进免疫反应的 Th17 属“阳”。如上所述，Th17 产生 IL-17 在促炎和抗炎方面的双重作用正与中医“阴中有阳，阳中有阴”的特性相对应。除了对立制约的特征外，阴阳的相互依存和转化也反映在 Treg/Th17 对免疫功能调节的过程中。有研究<sup>[7]</sup>表明，在胃癌切除术后的患者血清中，Th17/Treg 平衡会向 Treg 方向漂移从而可能导致一定程度的免疫抑制状态。肿瘤微环境可以激活和诱导 Th17 和 Treg，并且随着肿瘤的不断进展，Th17/Treg 失衡，机体免疫状态受到抑制，肿瘤细胞免疫逃逸。因此，从中医阴阳学说的角度认为，肿瘤的发生发展与 Th17/Treg 失衡和其阴阳对立制约、互藏互用特性之间有一定的内在联系。

**2.2 TAMs 的“阴阳特性”** TAMs 是肿瘤微环境中的主要浸润性白细胞，在肿瘤发生发展、侵袭转移中发挥重要作用<sup>[8]</sup>。有学者<sup>[9]</sup>将不同极化表型的 TAMs 分为 M1

型和 M2 型,它们在肿瘤微环境中发挥着相反的作用。M1 巨噬细胞能够分泌 IL-1、IL-12、IFN- $\gamma$ 、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )等促炎因子,通过参与机体的正向免疫应答,杀伤和清除肿瘤细胞,在抑制肿瘤细胞生长和转移方面发挥重要的作用。相比之下,M2 巨噬细胞产生 IL-4、IL-10、IL-13 和 TGF- $\beta$  等抗炎细胞因子,抑制免疫反应。IL-10 作为一种免疫抑制细胞因子,具有抗炎和增强肿瘤免疫逃逸、促进肿瘤生长和侵袭的作用;IL-12 却能够通过调节免疫应答及抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用。M1 型 TAMs 低表达 IL-10,高表达 IL-12;而 M2 型 TAMs 与之相反。二者由于共表达相同的生物学标志物,因此可以协同发挥抗炎和促炎两种效应<sup>[10]</sup>。

按照中医阴阳学说来阐释,M1 与 M2 表型关系与阴阳平衡理论互通互用,即 M1 型 TAMs 能够释放促炎细胞因子,促进炎症反应,抑制肿瘤细胞增殖,属于“阳”,M2 型 TAMs 则分泌抗炎细胞因子,通过加速细胞增殖发挥抗炎效应,属于“阴”,二者对立制约<sup>[9]</sup>。M1 和 M2 型 TAMs 的功能效应的表达是以对方的存在和作用为前提条件,二者互根互用,体现了“阴中有阳,阳中有阴”的互藏之道。肿瘤患者早期以 M1 型 TAMs 为主,表达多种促炎细胞因子,抑制肿瘤生长;中晚期 M1 逐渐向 M2 表型转化,TAMs 以 M2 型为主,产生抗炎效应,肿瘤细胞快速增殖转移<sup>[11]</sup>,此时,TIME 中“阴阳自和”的稳态被打破,阴阳失衡,肿瘤细胞失控。综上,TAMs 双向调节作用与中医阴阳的互根互用、对立制约、消长平衡理论相通相用。

**2.3 Th 细胞的“阴阳特性”** 成熟的 T 淋巴细胞在抗肿瘤特异性免疫中发挥重要作用,T 淋巴细胞按照表面分子的类型可以分为 CD4<sup>+</sup>T 细胞和 CD8<sup>+</sup>T 细胞,其中,CD4<sup>+</sup>T 细胞根据其细胞因子不同分化成 Th1 细胞和 Th2 细胞两种主要的类型<sup>[12]</sup>。据研究<sup>[13-15]</sup>表明,Th1/Th2 失衡是肿瘤细胞免疫逃逸的常见机制,与癌症的发生和预后密切相关。Th1 细胞通过分泌 IFN- $\gamma$  和 IL-2,增强 CD8<sup>+</sup>T 细胞的增殖,上调颗粒酶 B(Gzms-B)的表达,增强免疫细胞的杀伤能力,在调节肿瘤浸润免疫细胞的抗肿瘤活性中起着至关重要的作用<sup>[12]</sup>,而 Th2 细胞主要发挥免疫抑制功能,通过分泌 IL-4、IL-6、IL-10 等免疫抑制因子,抑制效应 T 细胞的功能<sup>[16]</sup>,导致肿瘤细胞免疫逃逸<sup>[17]</sup>。

Th1 细胞的促炎作用具有运动、亢进的属阳特征,Th2 细胞抑炎作用具有静止、抑制的属阴特性。二者通过对立制约、相互拮抗保持着一定的动态平衡,维持机体的免疫应答。而肿瘤患者体内 Th1/Th2 失衡,Th1 细胞的促炎低表达与 Th2 细胞的抑炎高表达导致肿瘤免疫逃逸<sup>[18-19]</sup>。Th1/Th2 的漂移也体现着阴阳相互转化、对立制约的特性,Th2 细胞产生大量 IL-10 和 IL-4<sup>[20]</sup>,使

Th1 类细胞因子的合成受到抑制,主要组织相容性复合体(MHC-II)类分子的表达水平下降,导致 Th1 细胞向 Th2 细胞转化<sup>[12]</sup>,从而抑制效应 T 细胞免疫功能。因此 Th1/Th2 的动态变化体现着中医阴阳对立制约、相互转化的特性。

**2.4 TANs 的“阴阳特性”** TANs 具有促进肿瘤生长转移或抑制肿瘤进展的双向调节作用<sup>[21]</sup>。免疫抑制性细胞因子 TGF- $\beta$  可以使中性粒细胞向 N2 型极化<sup>[22]</sup>,而干扰素-1(IFN-1)却是中性粒细胞极化为 N1 的主要原因,可增加其黏附、迁移、吞噬作用<sup>[23-24]</sup>。N1 通过分泌 TNF- $\alpha$ 、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)、活性氧(ROS)等多种细胞因子,募集和激活免疫细胞,刺激 T 细胞活化,促进自然杀伤细胞(NK)和树突状细胞的成熟来发挥其抗肿瘤的活性<sup>[25-26]</sup>。相反,N2 的作用源于 VEGF、精氨酸酶 1(ARG1)和趋化因子等的高表达和通过调节程序性细胞死亡配体 1(PD-L1)/程序性细胞死亡蛋白 1(PD-1)信号传导抑制 T 细胞增殖,以调节免疫抑制效应<sup>[27-29]</sup>。TANs 中 N1 和 N2 的变化,使得 TANs 之中原本具有抑制肿瘤作用的 N1 的功能消失,转变为具有促进肿瘤生长作用的 N2 细胞,导致肿瘤进展<sup>[30]</sup>。

N1 细胞通过多种细胞因子,激活 T 细胞等免疫细胞的活化,发挥免疫应答,具有抗肿瘤的作用,属“阳”;而 N2 的功能则是通过相关促肿瘤因子,抑制免疫细胞的增殖进而抑制免疫效应发挥促瘤生长的效应,属“阴”。因此,二者在肿瘤微环境中发挥着相反的作用,与中医阴阳对立制约有着异曲同工的科学内涵。N1 和 N2 之间的转换也可能表明 IFN-1 和 TGF- $\beta$  可能具有拮抗的作用,这又与阴阳学说中“阴中有阳,阳中有阴”相似,二者在功能上对立制约,相互拮抗维持机体内环境的稳态。

**2.5 DCs 的“阴阳特性”** DCs 能够直接激活适应性免疫反应,在维持免疫稳态方面发挥着至关重要的作用<sup>[31]</sup>。由于具有表型及功能异质性,DCs 在免疫系统具有双重作用<sup>[32]</sup>。其可分化成单核细胞来源的 DC(moDC)或炎症性 DC(infDC)、浆细胞样 DC(pDC)和经典 DC(cDC)等,以下重点讨论 pDC 和 cDC 的阴阳特性。在肿瘤微环境中,cDC 通过募集 IL-12、CD40、CXC 趋化因子配体(CXCL)9/10 等细胞因子以及激活 T 细胞发挥抗肿瘤免疫效应。pDC 是一种异质性细胞,其在肿瘤免疫中发挥着双重作用,pDC 是产生 I 型 IFN 主要来源,而 TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$  等细胞因子能够抑制 I 型 IFN 的产生及抗肿瘤的免疫效应;相反,有研究<sup>[33]</sup>表明,pDC 也具有一定的抗肿瘤作用,在原发性结直肠癌患者肿瘤组织中,高浸润 pDC 密度,可以增强抗肿瘤免疫功能。

DCs 的异质性是在肿瘤微环境中免疫因子、细胞因子等的不同功能效应下实现的,cDC 可以通过多种细

胞因子以及调控 T 细胞发挥抗肿瘤免疫效应, pDC 则是在免疫抑制因子作用下抑制肿瘤免疫效应, 二者在肿瘤微环境中的功能效应相互对立拮抗, 与中医“阴阳”属性相对应, 而 pDC 细胞的双重作用, 体现了“阴中有阳, 阳中有阴”的特质。综上, cDC 和 pDC 细胞功能效应的失衡与中医阴阳失衡是相通的, 二者处于“自和”状态以维持其微环境中的稳态。

### 3 中医药对免疫细胞“和”之调节作用

随着中医药在肿瘤免疫治疗领域的研究不断深入, 多种中药单体成分和中药复方等调节肿瘤免疫稳态的机制也逐渐明确, 通过调节免疫细胞的失衡状态, 改善肿瘤微环境, 趋向阴阳平衡, 可恢复其阴阳自和趋势, 有效发挥免疫调节作用。

3.1 中药单体多层次靶向免疫细胞促进“自和” 研究<sup>[34]</sup>表明从多种中药单体提取的多糖类成分可作用于免疫细胞调节其平衡。人参多糖(GPS)是人参的活性成分之一, 可发挥抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等作用, 可以上调非小细胞肺癌(NSCLC)患者体内 Th1 细胞因子(IFN- $\gamma$ 、IL-2)的表达, 下调 Th2 细胞因子(IL-4、IL-10)的表达, 通过平衡 Th1/Th2 细胞因子, 改善 NSCLC 患者的免疫功能<sup>[35]</sup>。同样, 香菇多糖(LNT)可以调节 NSCLC 患者的异常 T 细胞亚群和细胞因子, 导致炎症状态从 Th2 转变为 Th1<sup>[36]</sup>。研究<sup>[37]</sup>表明附子多糖(FPS)可以逆转荷瘤小鼠中由环磷酸胺(CTX)引起的 Th2 偏倚, 从而将 Th1/Th2 平衡转向 Th1 细胞; 同时还可以减弱 CTX 对免疫器官和细胞的抑制, 增强了 CTX 的抗肿瘤作用。不同中药类的提取物生物碱活性成分也有着相似的作用, 可准确作用于 Treg/Th17, 发挥其抗肿瘤效应。从石斛中提取的生物活性成分石斛碱(DDB), 具有广泛抗炎、抗肿瘤的作用, 石斛碱联合顺铂可以增加外周血清中 IL-17 的水平, 抑制 Treg 细胞, 并增强 Th17 细胞的功能表达, 通过调节 Treg/Th17 细胞的平衡来达到抗肿瘤的作用<sup>[38]</sup>。龙葵碱(solanine)也可使肝癌小鼠脾脏细胞中 Treg 细胞表达水平下降, 同时抑制性细胞因子 IL-2、IL-10、TGF- $\beta$ 1 的水平也明显下降, 通过调节 Treg/Th17 细胞的平衡, 逆转肝癌荷瘤小鼠的免疫逃逸<sup>[39]</sup>。

同一中药提取的小分子活性成分可作用于多种免疫细胞。如黄芪提取物黄芪多糖(APS)可以有效同时作用于 Treg/Th17、TAM 细胞, APS 可抑制晚期肿瘤患者 Treg 的过度激活, 显著减少 IL-10、TGF-1 比例<sup>[40]</sup>, 调节 Treg/Th17 细胞的平衡, 改善微环境中免疫抑制状态<sup>[41]</sup>; 同时, APS 还可以抑制 TAM 的 M2 极化, 提高肝癌肿瘤细胞组织中 M1 巨噬细胞的比例, 从而抑制肝癌肿瘤细胞的生长<sup>[42]</sup>。

相对于现代肿瘤单靶点免疫治疗的应用范围狭窄, 中药单体具有多通路、多靶点、精准性的优势, 通过精准靶向多种免疫细胞, 协同增效, 改善免疫微环境中的免疫低效应, 实现免疫细胞对肿瘤细胞的识别与吞噬作用。

3.2 中药组方辨证论治调控免疫细胞“自和”状态 随着恶性肿瘤治疗进入免疫时代, 中医辨证用药思路也随之深化, 且临床适应性更为广泛、便捷。中医学认为, 机体本应处于气血阴阳动态平衡中, 肿瘤患者证候复杂多变, 但大多归结于气血阴阳的失衡; TIME、免疫细胞失稳态变化, 可以看作阴阳变化的微观表现, 因此, 针对肿瘤证候辨证论治一定程度上可以重塑 TIME, 调节免疫细胞失衡。

研究<sup>[43]</sup>表明, 辨证为气虚证型的胃癌患者, 其血清中 Th17/Treg 水平降低、比例失衡, 表明机体免疫状态受到抑制, 故应用益气类中药复方可以调控 Th17/Treg 的平衡。如六君子汤是经典的益气健脾类方剂, 以六君子汤加减治疗胃癌术后, 可明显抑制 Th17、Treg 的激活过度, 以平衡 Th17/Treg, 改善患者免疫功能<sup>[44]</sup>。气虚证的大肠癌小鼠肿瘤组织中 M1/M2 比例失衡, M2 型 TAMs 分群比例增高, 肿瘤细胞增殖转移<sup>[45]</sup>, 以中剂量加味四君子汤作用于大肠癌 CT26 荷瘤小鼠能抑制 TAMs 向 M2 型转化<sup>[46]</sup>, 其机制是可能通过下调巨噬细胞相关转化蛋白 CD68 和 CD206 的表达, 平衡 M1、M2 之间的转化<sup>[47]</sup>。由上可见, 单一证型肿瘤微环境内不止单个免疫细胞失衡, 常表现为一种或多种免疫细胞失衡; 针对证候变化, 方证一致在一定程度上可纠正多类免疫细胞阴阳失衡。

### 4 “阴阳转化”理论指导免疫微环境复衡

《黄帝内经》曰“谨察阴阳所在而调之, 以平为期”, 即审查阴阳所在, 调其偏颇。《灵枢·五色》云“用阴和阳, 用阳和阴”, 明确了祛病向愈的内在基础为“阴阳自和”<sup>[48]</sup>。在机体自身的免疫调节功能不足以使疾病痊愈时, 就需要借助外界力量促进“阴阳自和”。因此对于 TIME 中免疫逃逸-阴阳失衡状态, 可遵循中医整体观念和辨证论治, 以阴阳观念来指导肿瘤的免疫治疗, 可以借助中医药纠正 TIME 的阴阳偏颇, 使免疫细胞趋于阴阳平衡, 恢复自和状态。李磊等<sup>[49]</sup>发现肺肾阳虚型患者外周血清中 TGF- $\beta$  表达过多可导致 TANs 中 N1 向 N2 的分化, 机体免疫功能受到抑制, 微环境失衡, 故可采取温肾阳的方药以调整 TANs 中 N1、N2 的平衡。李洪霖等<sup>[50]</sup>推测温阳散结汤可能是通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路的活化, 抑制巨噬细胞向 M2 型转化, 从而抑制肺癌肿瘤生长和侵袭转移, 即后续可为脾肾阳虚型肺癌患者临床用药提供参考, 以平衡 M1、M2 之间转化。肿瘤

发生发展过程中,机体阴阳失衡,肿瘤细胞无限增殖、侵袭、转移,机体处于气虚、阳虚、阴虚、湿热、瘀血、气郁等偏颇动态变化中,在中医“阴阳转化”理论指导下,运用中医药扶正法调整机体阴阳,辅以清热解毒、散结等法,使机体气血调和,恢复 TIME 阴阳自和的状态,让人体潜在的免疫应答功能恢复,免疫力提高,达到抗肿瘤的治疗目的。

## 5 小结

《淮南子·汜论训》曰:“天地之气,莫大于和。和者,阴阳调……阴阳相接,乃能成和。”中医认为机体中的阴阳处于对立统一、不断变化的动态平衡中,且具有自我调节的能力,这种自动协调的趋势是促使疾病向愈的内在动力。肿瘤患者体内免疫细胞失衡, TIME “阴阳失和”,疾病向愈的内在动力丧失, TIME 中原本发挥吞噬、控制肿瘤细胞增殖作用的免疫细胞转化为具有促进肿瘤生长、转移功能的细胞。近年来,肿瘤领域免疫治疗取得了巨大的进展,其机制是解除免疫微环境中肿瘤细胞的免疫抑制,恢复免疫细胞活性,例如 PD-1 及 PD-L1 的免疫抑制剂的应用、NK 细胞疗法等<sup>[51]</sup>,都是作用于免疫细胞,恢复其免疫平衡<sup>[52]</sup>。因此不论是运用中药调控免疫细胞失衡,还是现代医学肿瘤免疫治疗,皆与中医学的“阴阳自和”内涵殊途同归,二者方式不同,但都旨在维持人体免疫功能的平衡。

从“阴阳自和”角度解读免疫微环境中免疫细胞与阴阳的相关性,将“自和”理念运用到肿瘤的免疫治疗中,指导中医药在调控免疫微环境中阴阳动态平衡的应用,不仅可以利用现代基础研究为中医药在肿瘤免疫治疗中的应用提供证据,同时也能丰富中医阴阳理论在肿瘤治疗中的科学内涵。目前关于中医药调控 TIME 的研究偏于碎片化,缺乏成系统、有规模的研究,且“阴阳自和”理论指导中医药调控免疫因子失衡也缺乏有深度的研究,由此,期待更多中医肿瘤学者将中医阴阳学说与肿瘤学、免疫学相结合,更好地为中医药在肿瘤免疫治疗中的应用奠定基础。

## 参考文献:

- [ 1 ] YANG L, WANG Q, HE L, et al. The critical role of tumor microbiome in cancer immunotherapy[J]. *Cancer Biol Ther*, 2024, 25(1): 2301801.
- [ 2 ] 张朋.《周易》对阴阳观念的三重表述[J]. *中州学刊*, 2023(3): 131-136.
- [ 3 ] DAGHER O K, SCHWAB R D, BROOKENS S K, et al. Advances in cancer immunotherapies[J]. *Cell*, 2023, 186(8): 1814.
- [ 4 ] MILLS K H G. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology[J]. *Nat Rev Immunol*, 2023, 23(1): 38-54.
- [ 5 ] PAN Y, YANG W, TANG B, et al. The protective and pathogenic role of Th17 cell plasticity and function in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1192303.
- [ 6 ] ITAHASHI K, IRIE T, NISHIKAWA H. Regulatory T-cell development in the tumor microenvironment[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(8): 1216-1227.
- [ 7 ] ZHENG X, DONG L, WANG K, et al. MiR-21 participates in the PD-1/PD-L1 pathway-mediated imbalance of Th17/Treg cells in patients after gastric cancer resection[J]. *Ann Surg Oncol*, 2019, 26(3): 884-893.
- [ 8 ] BUI I, BONAVIDA B. Polarization of M2 tumor-associated macrophages (TAMs) in cancer immunotherapy[J]. *Crit Rev Oncog*, 2024, 29(4): 75-95.
- [ 9 ] MA R Y, BLACK A, QIAN B Z, et al. Macrophage diversity in cancer revisited in the era of single-cell omics[J]. *Trends Immunol*, 2022, 43(7): 546-563.
- [ 10 ] MULDER K, PATEL A A, KONG W T, et al. Cross-tissue single-cell landscape of human monocytes and macrophages in health and disease[J]. *Immunity*, 2021, 54(8): 1883-1900.
- [ 11 ] JUNG M, BONAVIDA B. Immune evasion in cancer is regulated by tumor-associated macrophages (TAMs): targeting TAMs[J]. *Crit Rev Oncog*, 2024, 29(4): 1-17.
- [ 12 ] ROGOZYNSKI N P, DIXON B. The Th1/Th2 paradigm: A misrepresentation of helper T cell plasticity[J]. *Immunol Lett*, 2024, 268: 106870.
- [ 13 ] SPEISER D E, CHIJIJOKE O, SCHAEUBLE K, et al. CD4<sup>+</sup> T cells in cancer[J]. *Nat Cancer*, 2023, 4(3): 317-329.
- [ 14 ] FRAFJORD A, BUER L, HAMMARSTRÖM C, et al. The immune landscape of human primary lung tumors is Th2 skewed[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 764596.
- [ 15 ] LEE Y H, TSAI K W, LU K C, et al. Cancer as a dysfunctional immune disorder: pro-tumor TH1-like immune response and anti-tumor TH $\alpha$ B immune response based on the complete updated framework of host immunological pathways[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(10): 2497.
- [ 16 ] LIU G, LIU F. Bach2: A key regulator in Th2-related immune cells and Th2 immune response[J]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 2814510.
- [ 17 ] BASU A, RAMAMOORTHY G, ALBERT G, et al. Differentiation and regulation of T cells: a balancing act for cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 669474.
- [ 18 ] XIAO Y, HUANG Y, JIANG J, et al. Identification of the prognostic value of Th1/Th2 ratio and a novel prognostic signature in basal-like breast cancer[J]. *Hereditas*, 2023, 160(1): 2.
- [ 19 ] CHEN Y, SUN J, LUO Y, et al. Pharmaceutical targeting Th2-mediated immunity enhances immunotherapy response in breast cancer[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 615.
- [ 20 ] JI T, LI H. T-helper cells and their cytokines in pathogenesis and treatment of asthma[J]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1149203.
- [ 21 ] AWASTHI D, SARODE A. Neutrophils at the crossroads: Unraveling the multifaceted role in the tumor microenvironment[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(5): 2929.
- [ 22 ] VILLAR V H, SUBOTIČKI T, ĐIKIĆ D, et al. Transforming growth factor- $\beta$ 1 in cancer immunology: Opportunities for immunotherapy[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2023, 1408: 309-328.
- [ 23 ] GEH D, LESLIE J, RUMNEY R, et al. Neutrophils as potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma[J]. *Nat Rev Gastroenterol*

- Hepatol, 2022, 19(4): 257-273.
- [24] CHEN X, WANG N, JING C, et al. The TGF- $\beta$ /MMP9/RAGE axis induces sRAGE secretion by neutrophils and promotes oral carcinogenesis[J]. Biochem Biophys Rep, 2024, 38: 101676.
- [25] MURAO A, AZIZ M, WANG P. Neutrophil heterogeneity in sepsis: the role of damage-associated molecular patterns[J]. Shock, 2023, 59(2): 239-246.
- [26] ZHANG J, GU J, WANG X, et al. Engineering and targeting neutrophils for cancer therapy [J]. Adv Mater, 2024, 36(19): e2310318.
- [27] JAILLON S, PONZETTA A, DI MITRI D, et al. Neutrophil diversity and plasticity in tumour progression and therapy[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(9): 485-503.
- [28] TAUCHER E, TAUCHER V, FINK-NEUBOECK N, et al. Role of tumor-associated neutrophils in the molecular carcinogenesis of the lung[J]. Cancers, 2021, 13(23): 5972.
- [29] ZHENG W, WU J, PENG Y, et al. Tumor-associated neutrophils in colorectal cancer development, progression and immunotherapy [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(19): 4755.
- [30] MASUCCI M T, MINOPOLI M, CARRIERO M V. Tumor associated neutrophils. Their role in tumorigenesis, metastasis, prognosis and therapy[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1146.
- [31] HILLIGAN K L, RONCHESE F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4<sup>+</sup>T helper cell responses [J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(6): 587-599.
- [32] MORANTE-PALACIOS O, FONDELLI F, BALLESTAR E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases [J]. Trends Immunol, 2021, 42(1): 59-75.
- [33] ARABPOUR M, LEBRERO-FERNANDRZ C, SCHÖN K, et al. ADP-ribosylating adjuvant reveals plasticity in cDC1 cells that drive mucosal Th17 cell development and protection against influenza virus infection[J]. Mucosal Immunol, 2022, 15(4): 745-761.
- [34] SHANG Q, YU X, SUN Q, et al. Polysaccharides regulate Th1/Th2 balance: A new strategy for tumor immunotherapy [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 170: 115976.
- [35] KIDDANE A T, KIM G D. Anticancer and immunomodulatory effects of polysaccharides[J]. Nutr Cancer, 2021, 73(11-12): 2219-2231.
- [36] WANG X E, WANG Y H, ZHOU Q, et al. Immunomodulatory effect of lentinan on aberrant T subsets and cytokines profile in non-small cell lung cancer patients [J]. Pathol Oncol Res, 2020, 26(1): 499-505.
- [37] HU Q, LIU Y, YU J, et al. The protective effect and antitumor activity of *Aconiti Lateralis Radix Praeparata* (Fuzi) polysaccharide on cyclophosphamide-induced immunosuppression in H22 tumor-bearing mice[J]. Front Pharmacol, 2023, 14: 1151092.
- [38] LUO Y, LIU G, HOU P, et al. Synergism effect of dendrobine on cisplatin in treatment of H1299 by modulating the balance of Treg/Th17[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2023, 23(1): 105-112.
- [39] 高聚伟, 徐凯, 冉冉, 等. 龙葵碱对肝癌Treg细胞介导的肿瘤免疫逃逸的影响[J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 35-38.
- [40] WAN Q, HUANG J, XIAO Q, et al. Astragalus polysaccharide alleviates ulcerative colitis by regulating the balance of mTh17/mTreg cells through TIGIT/CD155 signaling [J]. Molecules, 2024, 29(1):241.
- [41] 吕彩霞, 苑晓焯, 邵伟华, 等. 黄芪多糖对老年晚期胃癌病人外周血中调节性T细胞的影响[J]. 实用老年医学, 2021, 35(6): 564-567.
- [42] LI C, PAN X Y, MA M, et al. *Astragalus* polysaccharin inhibits hepatocellular carcinoma-like phenotypes in a murine HCC model through repression of M2 polarization of tumour-associated macrophages[J]. Pharm Biol, 2021, 59(1): 1533-1539.
- [43] 庄晓丹, 刘浩恩, 陈益超, 等. 通阳化气汤加减联合化疗对胃癌患者疾病控制率和CEA、VEGF、Th17/Treg水平的影响[J]. 四川中医, 2022, 40(8): 94-98.
- [44] 章震, 黄开红, 朱林. 六君子汤加减联合肠内营养对老年胃癌术后气血两虚证早期营养状态与免疫功能的影响[J]. 吉林中医药, 2022, 42(9): 1052-1055.
- [45] 刘静雯, 王瑜, 冯媛媛, 等. 补肾解毒方调控肿瘤相关巨噬细胞M2极化对大肠癌转移的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(17): 60-66.
- [46] 张欣悦, 钟融, 崔洪蛟, 等. 加味四君子汤对小鼠CT26大肠癌移植瘤的抑制作用及肿瘤相关巨噬细胞CD68、CD206蛋白表达的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(2):61-65.
- [47] HAN S, WANG W, WANG S, et al. Tumor microenvironment remodeling and tumor therapy based on M2-like tumor associated macrophage-targeting nano-complexes [J]. Theranostics, 2021, 11(6): 2892-2916.
- [48] 许海柱, 邓海滨, 陈佩晶, 等. 徐振晔从脾肾论治肺癌经验[J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(6): 53-56, 81.
- [49] 李磊, 夏宏盛. 阳和益肺汤辅助治疗对肺纤维化患者血清TGF- $\beta$ 、TNF- $\alpha$ 水平的影响[J]. 中华保健医学杂志, 2022, 24(4): 266-269.
- [50] 李洪霖, 董良, 郗昱檀, 等. 温阳散结汤含药血清通过NF- $\kappa$ B通路调控肿瘤相关巨噬细胞极化对Lewis肺癌的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(18): 3257-3264.
- [51] LUO N. Advances in targeted immunotherapy in cancers[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(24): 17475.
- [52] NAIMI A, MOHAMMED R N, RAJI A, et al. Tumor immunotherapies by immune checkpoint inhibitors (ICIs); the pros and cons[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 44.

编辑:季春来

收稿日期:2024-05-19