

• 理论研究 •

从湿热理论辨析炎-癌转化机制*

田琳 林翠丽 孙月明 柯晓 黄铭涵[#] 杨春波
(福建中医药大学附属第二人民医院 福建 350003)

摘要: 湿热是临床上常见的致病因素,其致病具有黏腻、胶着的特点。炎症细胞与炎性介质构成了局部炎症微环境,肿瘤的形成、侵袭与转移以炎症微环境的持续存在为背景。湿热胶着难解的特性提示湿热可能是炎症微环境的持续存在、难以治愈的重要因素。同时,湿热邪气成毒的过程与炎-癌转化的进程具有相似性,两者关系密切。肿瘤的主要致病物质如痰、瘀等,从本质上与湿、热同为一源,湿热作为始动因子参与了炎-癌转化的全过程。因此,在分析炎症微环境病因病机的基础上,本文从湿热理论深入探讨炎-癌转化的病理机制,可为临床辨治提供重要的理论依据。

关键词: 湿热理论; 炎-癌转化; 炎症微环境; 邪毒

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2021.03.004

中图分类号: R246.5

Analysis of mechanism of inflammation-cancer transformation from damp-heat theory*

Tian Lin, Lin Cuili, Sun Yueming, Ke Xiao, Huang Minghan[#], Yang Chunbo

(The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fujian 350003, China)

Abstract: Damp-heat is a common pathogenic factor clinically, which is characterized by stickiness and greasiness. Inflammatory cells and inflammatory mediators constitute the local inflammatory microenvironment. The formation, invasion and metastasis of tumors are based on the persistent existence of inflammatory microenvironment. The characteristic stickiness of damp-heat suggests that it may be an important factor for the persistent and refractory inflammatory microenvironment. At the same time, the transformation into toxin from dampness-heat pathogenic qi is similar to the inflammation-cancer transformation, and there is a close relationship between them. The main pathogenic substances of tumor, such as phlegm and stasis, are essentially from the source of damp-heat, which participates in the whole process of the inflammation-cancer deterioration as an initiating factor. Therefore, on the basis of analyzing the etiology and pathogenesis of inflammatory microenvironment, this paper discusses in-depth the pathological mechanism of the inflammation-cancer transformation from the perspective of the damp-heat theory, providing important theoretical basis for clinical diagnosis and treatment.

Keywords: damp-heat theory; inflammation-cancer transformation; inflammatory microenvironment; pathogenic toxin

Corresponding author: Associate Prof. Huang Minghan, Associate Chief Physician, Master Supervisor. The Second Affiliated Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine. No. 282 Wusi Road, Gulou District, Fuzhou 350003. E-mail: huangminghan2010@163.com

田琳,女,在读硕士生

[#] 通信作者: 黄铭涵,男,硕士,副教授,副主任医师,硕士生导师,主要研究方向: 湿热证的现代研究, E-mail: huangminghan2010@163.com

* 国家重点研发计划 中医药现代化研究重点专项项目(No. 2018YFC1705402),国家自然科学基金项目(No. 81673731)

Funding: National Key Research and Development Program of China —Key Special Project of Research on Modernization of Traditional Chinese Medicine (No. 2018YFC1705402) , National Natural Science Foundation of China (No. 81673731)

Conflicts of interest: None

自从炎-癌转化的概念提出以来,学者们逐渐认识到持续性炎症与肿瘤的发生、发展有着不可分割的联系。大量研究表明^[1-3],肿瘤中的炎症细胞及炎性介质具有促进肿瘤的生长、进展及免疫抑制的作用。持续性炎症又称为非可控性炎症(Nonresolving Inflammation ,NRI) ,NRI 无法从抗感染、修复损伤模式进入稳定可控的状态,将会对机体造成持续的伤害^[4],在这一过程中可产生大量炎症细胞,并释放白细胞介素(Interleukin ,IL) 、趋化因子(Chemokine ,CCL) 、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor ,TNF) 等炎性细胞因子,形成炎症微环境并诱发细胞恶性转化,最终触发肿瘤的发生。如慢性胃炎与胃癌、慢性病毒性肝炎与肝细胞癌、慢性胰腺炎与胰腺癌、慢性溃疡型结肠炎与结肠癌等,都是炎-癌转化的经典模型。炎-癌转化的过程极其复杂,随着西医对其机制研究的日益加深,中医对于炎-癌转化的论述也日渐增多,且对炎-癌转化有着独特的理解。本文从中医湿热理论辨析炎-癌转化的发病机制,以期阐明湿热病机在肿瘤及癌前病变病情进展过程中的重要作用。

1 炎-癌转化的中医病理机制

机体发生持续存在、无法消退的慢性非可控性炎症时,炎性细胞持续不断地产生活性氧、活性氮,破坏正常细胞DNA。细胞DNA的损伤是炎症与肿瘤的一个重要连接点,由于炎性成分的持续存在,诱导正常细胞DNA损伤、原癌基因突变,超出DNA的自我修复能力,炎症甚至可以影响DNA损伤修复系统,持续累积的突变将导致肿瘤形成^[5-6],炎症细胞通过分泌多种生长因子、炎症因子维持肿瘤细胞的生长、促进肿瘤无节制的增殖与转移。在炎-癌转化的过程中,细胞上皮-间质转型(Epithelial-mesenchymal transition ,EMT) 机制是关键,EMT进一步增强了肿瘤细胞的侵袭、迁移能力,某些炎性细胞因子如IL、TNF- α 、转化生长因子(TGF- β) 等,都是活化EMT的关键转录因子,诱导了EMT机制的启动^[7],推进炎-癌转变的进程。肿瘤细胞及其周围的免疫细胞炎性细胞与附近区域内的细胞间质、微血管等生物分子等形成了肿瘤微环境(Tumor Microenvironment ,TME) ^[8]。

核因子激活的B细胞的K-轻链增强(NF- κ B) 、信号传导与转录激活因子(STAT3) 是联系炎症和癌症之间的重要枢纽因子,肿瘤微环境通过介导复杂的炎症细胞信号通路活化NF- κ B、STAT3等转录因子,STAT3和NF- κ B的激活和相互作用在控制肿瘤细胞与其微环境发挥了关键作用,当其被激活,将调控致癌基因的表达,抑制免疫反应,诱导多种细胞因子、趋化因子和血管生成因子的表达,调控肿瘤血管生成及肿瘤的生长、侵袭和转移,加速肿瘤的发展进程^[9-11]。肿瘤微环境使肿瘤所处的环境如同一个“温床”,舒适的环境使得肿瘤细胞迅速“孵化”,并使其迅速增殖,侵袭机体,造成无法逆转的损伤。肿瘤微环境的重要作用,提示着我们肿瘤的治疗不应是一味破坏或抑制肿瘤细胞自身,而更应该针对肿瘤所处的微环境,破坏肿瘤生长的“温床”,使其无法继续存活、增殖。

炎症是指组织细胞发生不同程度的损伤、充血、渗出、变性、血管坏死或增生栓塞,伴有代谢机能改变、循环障碍、血流变异等过程。急性炎症的病理改变为充血、渗出和水肿;慢性炎症的病理改变为增生、变性和坏死。结合中医“取类比象”“推演络绎”的思维,急性炎症多为实邪侵袭,故其核心病机为邪气内聚,多为热毒、寒毒;慢性炎症多为内邪阻滞,故其核心病机为癥瘕积聚,多为血瘀、痰凝。血瘀、痰凝积聚,则生结节、癥瘕,契合于肿瘤多为增生结节、慢性、易复发的特性,故中医常从消癥散结、活血化瘀等角度治疗肿瘤。炎症的恶性转化是一个极其复杂的过程,有学者^[12]将炎症恶化的病因病机概括为“正虚邪盛”,机体正气亏虚时,因外感邪毒,内伤七情、饮食等形成湿、痰、瘀等病理产物积聚,阻滞气血运行,邪气的长期存在,持续加重瘀滞,夹杂浊邪,伤络腐肉,最终发生恶变。《医宗必读·积聚》中云“积之成也,正虚不足,而后邪气踞之”,可见癥瘕积聚从根本上是因正虚,邪气长久盘踞而形成。炎症的恶性转化,正虚是起因,浊毒瘀滞是关键,肿瘤炎症环境为背景,炎症环境提示着邪气的持续存在,若肿瘤炎症环境不能改善,邪毒久留,持续的炎症刺激使恶化进程不能得到遏制。

2 炎症微环境与湿热邪气

2.1 炎症微环境及其与中医理论的联系

炎症微环境是肿瘤微环境的重要组成部分,炎症微环境的持续存在,是肿瘤复发、耐药、转移的重要原因,是肿瘤恶化的重要推手,伴随着肿瘤发病的全程,明确炎症微环境的本质及其与中医理论的关联,对于以湿热理论治疗肿瘤具有重要意义。机体发生慢性炎症时,大量的炎症细胞如中性粒细胞、淋巴细胞、巨噬细胞及其分泌的炎症细胞因子、趋化因子等炎症介质构成炎症微环境,细胞因子是细胞间通讯的主要介质,这类物质的持续产生改变了细胞周围的正常环境,形成一个调控网络,最终导致细胞的恶化,形成肿瘤。此时,炎症微环境持续存在并发挥作用,形成肿瘤微环境,由于肿瘤细胞经常过度表达促炎介质,包括细胞因子、趋化因子、蛋白水解酶等,协助了肿瘤炎症微环境的构建,癌症又进一步促进炎症的发展,形成一个恶性循环,使炎症持续存在,继续促进肿瘤血管生成、转移、降低机体对放疗和化疗药物的敏感性等^[13-15]。此外,炎症微环境的一大特征为免疫抑制,巨噬细胞——炎症微环境中的最主要炎症细胞,在炎症微环境中的相关细胞因子的作用下,转变为具有免疫抑制作用的M2表型肿瘤相关巨噬细胞(Tumor-associated macrophages, TAMs),诱导肿瘤细胞产生免疫耐受,抑制抗肿瘤的免疫应答。同时,肿瘤炎症微环境的髓源性抑制细胞(Myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)、调节性T细胞(Treg)等炎症免疫细胞,与TAMs共同决定着炎症微环境免疫抑制状态的建立与维持^[16-17],这些炎症免疫细胞对促进肿瘤的侵袭与转移起到了关键性作用。免疫调节与中医理论中正气抵御外邪的过程密切相关,机体通过免疫系统抵御外邪,当免疫功能处于抑制状态时,外邪如入无人之境,侵袭机体而致病,中医称其为正气不足,邪气内侵,故中医学者以正气虚、邪气实来概括癌病的根本病机。西医学对肿瘤疾病的研究早已达到基因水平,基因诊断与治疗技术一直是生物医学的研究热点,研究视角也越来越深入微观。然而,大量医学研究发现,即使是强有力的癌基因也并不是足以形成肿瘤,只有在某些特殊条件与环境,经过十分复杂的机制和步骤,才能使正常细胞发生恶化^[18],学者们由此逐渐认识到炎症微环境在肿瘤的发生发展中起到的重要作用,这种从点到面、从病变局部到整体环境的认识,在中医学中得到了充分体现。如中医历来就有的整体观,且中医论治肿瘤时,常从多靶点、多系统角度

进行辨证论治,在改善机体整体环境的同时,也改变了肿瘤所处的环境,当然包括炎症微环境这一关键因素。上文说到,肿瘤微环境是一个“温床”,为肿瘤提供了一个舒适的生存环境,那么,炎症微环境则可以看做肿瘤的“营养供给”,肿瘤所需要的主要养分如各种细胞因子、炎性介质等,几乎都由炎症微环境提供,从而为肿瘤的生长铺路。肿瘤炎症微环境已经成为西医学研究的一大热点,因此,运用中医理论对肿瘤炎症微环境进行详细的阐释与分析,有助于丰富和发展肿瘤炎症微环境的中医病因病机学说。

2.2 湿、热邪气胶着难解是炎症微环境持续存在的重要因素

六淫中湿、热邪气致病最广,临床也最为常见,朱丹溪在《生气通天论病因章句辨》就有“六气之中,湿热为病,十居八九”之论。湿性重浊、黏滞且易阻气机;热邪,火也,炎热向上,耗气伤津。由于湿热邪气的致病特点与炎症密切相关,许多学者从湿、热角度研究论述炎症的发生,证实机体感受湿、热邪气时常会表现出炎症反应和炎症细胞的浸润。有研究发现^[19],湿热证型患者血中C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、外周血红细胞沉降率(Erythrocyte sedimentation rate, ESR)等炎症指标可明显增高。王氏等^[20]通过构建温病湿热证小鼠模型,结果提示湿热证小鼠均出现了相关炎症因子水平的改变,如干扰素- γ (INF- γ)、TNF- α 等炎症因子水平明显升高。湿邪致病病势本就缠绵难愈,当合并感受热邪时,病势更剧、病情更加复杂。清代著名温病学家叶天士就有“热得湿而热愈炽,湿得热而湿愈横”之说,可见湿热证是较为特殊、复杂的临床证候,治疗时更为棘手。既往研究发现^[21],湿热证候人群之所以出现炎症因子的高表达,是因为湿热环境可使肠道内毒素向血液中迁移,侵入人体后通过诱生内源性致热原(Endogenous pyrogens, EPS),以TNF- α 、IL-1最为重要,作用于下丘脑发热中枢,导致发热等炎症相关症状的出现。大量研究证明湿、热邪气均与炎症关系密切,不同程度上导致了炎症的发生发展,且湿性重浊黏腻,加之热邪煎熬津液,耗气伤血,使病邪及病理产物更加胶着难祛,由此推断,湿、热之邪是炎症微环境始终持续存在、难以改善的重要因素。从湿、热邪气两方面揭示炎症微环境持续存在的病因病机,能更深入地理解炎-癌转化的机制,从而指导临床实践。

3 湿热与炎-癌转化

3.1 湿热邪气成毒是促进炎-癌转化的重要致病因素

历代医家在长期实践中,逐渐创立了癌病的毒邪致病学说。上文已经阐明了湿热邪气与炎症的发生发展密切关联,而湿热邪气的持续存在,将进一步促进炎症向肿瘤转化的进程。当湿热日久,邪气淫溢,杂糅痰浊、瘀血等病理产物,则成“邪毒”,尤在汪《金匱要略心典》有云“毒者,邪气蕴结不解之谓。”张介宾在《景岳全书》又云“或以血气结聚,不可解散,其毒如蛊。”指出毒邪结聚时,不易消散,如同蛊毒一般盘郁结聚,一旦成病,病情凶险,难以痊愈。故当湿、热邪气过盛、过强时,则易聚集成毒,损伤机体,使机体组织发生不可逆转的异变,导致癌变,《中藏经·卷中·论痼疽癌肿》中记载“痼疽痰肿之所作也,皆五脏六腑蓄毒不流则生矣。”说明癌病是因大量毒邪蓄积不去而成,具有浸渍脏腑、根深错节之性。毒邪致病学说认为毒邪多有猛烈、流窜、易变、顽固等特点,故癌毒具有进展迅速、易于转移、并发症多、根深难治等性质^[22]。局部炎症微环境形成后,湿热环境为背景,炎症长期存在,其持续的刺激是一个量变的过程,当刺激到了一定的程度将引起质变,肿瘤形成,这是一次从量变到质变的进程。同样,湿热邪气转化为毒邪的过程,也经历了从量变到质变的飞跃。因此,基于毒邪致病的学说,我们可以推断,湿热邪气→毒邪、炎症→癌这两种转化之间可能存在某种因果关系,湿热成毒可能是导致炎症最后转化为癌病的重要因素,在炎-癌转化的过程中发挥了重要的作用。同时,湿热邪毒因为其“黏腻胶结”的特性,致病更加特殊化、复杂化。

3.2 湿热作为始动因子参与了炎-癌转化全程

从古至今,大多医家认为痰、瘀蓄积是癥瘕积聚形成的重要病机,故多从痰、瘀论治,但由中医理论可知,湿热与痰、瘀有着密切关系,如《医贯·郁证论》有云“气郁而湿滞,湿滞而成热,热郁而成痰。痰滞而血不行,血滞而食不消化,此六者相因而为病者也。”可见湿热为病,可变生痰瘀,此外,因“痰”是津液输布失常、水湿凝聚而成,本质上也属湿邪,且有“癌多挟湿”的说法,可见湿、热、痰、瘀本就同起一源,在癌变开始之初,湿热则作为致病的始动因子,推动病变。王氏^[23]认为“湿热伏邪”是癌变的始动因素,贯穿全程,他还指出,在肿瘤形成的过程中,痰浊、瘀血作为枢纽因子而发挥作用,最后形成湿、热、痰、瘀互结之象,而成“癌毒”。这不仅与历

代医家认为癌病的本质为“痰、瘀”的认识相合,更追本溯源,指出癌病以“湿热伏邪”为起因,进一步完善了中医对肿瘤病机演变的认识。因湿热本身及痰浊、瘀血等病理产物,都极易阻滞气血,使络脉失和、正气不至,故当机体局部发生炎症时,炎症因子大量产生,炎症长久不愈,变生他病。现代研究从分子机制层面表明,湿热证候可通过炎症、免疫反应、胃肠道微生态、异常代谢等环节促进肿瘤发生与转移、提高肿瘤的易感性^[24],大量湿热动物模型研究也证实了湿热对肿瘤的促进作用。刘氏等^[25]研究发现湿热证结肠癌小鼠发生肝脏转移的发生率、肿瘤微血管数量均明显增高,进一步实验表明,湿热证结肠癌小鼠的血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMP)表达水平明显升高,表明湿热能够促进结肠癌的生长和转移,且其机制可能与湿热上调VEGF、MMP表达有关。其中,VEGF作用于肿瘤,在血管生成、促进内皮细胞增殖、侵袭和迁移中发挥核心作用,而MMP是降解细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的主要酶类,还可促进肿瘤血管的生成,MMP的表达与促进肿瘤细胞侵袭和转移的炎症程度密切相关,炎症因子将提高MMP的表达水平^[26-27],进一步增加肿瘤的侵袭和转移能力,由此得到了一条关于湿热、炎、癌三者关系的清晰思路:湿热环境→炎症因子高表达→MMP表达水平提高→肿瘤侵袭、转移。

此外,有观点认为细胞黏附分子可能是湿热邪气致病的分子机制之一,研究表明^[28],湿热证患者均存在细胞间黏附分子1(Intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)的高表达,且与炎症的程度呈正相关。黏附分子具有参与炎症反应、肿瘤扩散转移等功能,在肿瘤转移过程中,由黏附分子介导的肿瘤细胞与宿主细胞的黏附力增加,起到了关键作用。因湿热致病最易黏滞的特点与黏附分子的功能相合,可以推断,湿热参与肿瘤的转移与扩散,而黏附分子可能是其分子机制之一。因此,在炎-癌转化的复杂机制中,湿热不仅促进炎症的发生发展、维持炎症微环境的长期存在,还化生邪毒,最终导致癌变,并且在肿瘤形成后,通过各种复杂的分子机制,参与了肿瘤的转移与扩散,由此可得出结论,湿热参与了炎-癌转化的全过程,是促进炎-癌转化的重要病因病机。

4 讨论与展望

西医学已经充分认识到炎症与肿瘤及癌前病变

关系密切,中外学者基于炎-癌转化机制,积极探索精准化的干预措施,如:靶向炎症介质、转录因子、调节免疫抑制以及阻断炎-癌转化信号通路等^[29],但目前多数疗效还是不尽理想。那么,针对炎-癌转化机制,有无在中医理论指导下的中医中药干预措施呢?中医药具有副作用小、多靶点作用机制等优势,中医药在肿瘤的防治中具有巨大的潜力。通过本文的论述,我们挖掘了新的中医临床思路:湿热作为炎症、肿瘤重要的诱导因子,高度参与了炎-癌转变的各个重要过程,这个过程伴随着湿热邪气对机体产生的多种复杂影响。因此,在论治炎-癌转化的过程中,应注重湿热邪气的关键作用。同时,炎-癌转化是一个动态变化的病理过程,应针对炎-癌转化的不同阶段,采取相应的干预措施。如炎症期,可借助中医体质学说,重视湿热体质调理;若已进展为恶性肿瘤,在抗肿瘤的同时,更应积极改善机体湿热环境,以延缓疾病进展、提高抗肿瘤疗效。此外,应注意到湿热邪气对不同体质患者,以及不同脏腑的影响并非如出一辙。对较少受湿热邪气侵扰的脏腑,湿热虽可能参与炎-癌转化的过程,但更多的是作为其他重要病理过程的始动或兼杂病因;对易感湿热邪气的脏腑,如胃、肠、膀胱等,湿热邪气可发挥更为全面、更为重要的病理作用,论治时应兼顾病位、有所侧重。因此,未来研究应以湿热理论作为切入点,多维度进一步探讨炎-癌转化的中医病理机制,确立从湿热论治炎-癌转化的治疗原则,并根据病变所在的不同阶段、不同脏腑的病机特点,进一步构建完善的治疗体系,为中医临床辨治提供重要的理论依据及论治准则。

参考文献:

- [1] Varga J, Greten FR. Cell plasticity in epithelial homeostasis and tumorigenesis [J]. *Nat Cell Biol*, 2017, 19(10): 1133-1141.
- [2] Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences [J]. *Immunity*, 2019, 51(1): 27-41.
- [3] Zitvogel L, Pietrocola F, Kroemer G. Nutrition, inflammation and cancer [J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(8): 843-850.
- [4] Mantovani A. The inflammation-cancer connection [J]. *FEBS J*, 2018, 285(4): 638-640.
- [5] Guo Y, Nie Q, MacLean AL, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation [J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6429-6441.
- [6] Murata M. Inflammation and cancer [J]. *Environ Health Prev Med*, 2018, 23(1): 50-58.
- [7] 郭靛, 钱露, 郭宁. 炎症-肿瘤恶性演进的推手 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2013, 20(3): 259-265.
- [8] 蓝姝, 郑川, 祝捷, 等. 基于“津液”论炎-癌转化 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2018, 24(5): 614-615.
- [9] Lee H, Jeong AJ, Ye SK. Highlighted STAT3 as a potential drug target for cancer therapy [J]. *BMB Rep*, 2019, 52(7): 415-423.
- [10] 音金萍, 岳紫晨, 卓少元. STAT3: 慢性炎症介导肝癌进程的关键分子 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2020, 36(4): 948-952.
- [11] Taniguchi K, Karin M. NF-kappaB, inflammation, immunity and cancer: coming of age [J]. *Nat Rev Immunol*, 2018, 18(5): 309-324.
- [12] 袁嘉嘉, 孙志广. 论“炎-癌转化”的中医病因病机 [J]. *吉林中医药*, 2016, 36(1): 5-8.
- [13] Yuan JJ, Sun ZG. Theory of etiology and pathogenesis of “inflammation-cancer transformation” [J]. *Jilin Journal of Chinese Medicine*, 2016, 36(1): 5-8.
- [14] Hinshaw DC, Shevde LA. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression [J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-4566.
- [15] 魏智民, 孙玉发, 李刚, 等. 癌症相关性炎症与肿瘤微环境相关研究进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(21): 1117-1121.
- [16] Wei ZM, Sun YF, Li G, et al. Advances of research in cancer-associated inflammation and tumor microenvironments [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology*, 2018, 45(21): 1117-1121.
- [17] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎症微环境与“癌毒”病机相关性探讨 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38(1): 14-17.
- [18] Shen ZJ, Cheng HB, Shen WX, et al. Correlation between tumor inflammatory microenvironment and “cancerous toxin” pathogenesis [J]. *Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine*, 2015, 38(1): 14-17.
- [19] Sawa-Wejksza K, Kandfer-Szerszen M. Tumor-associated macrophages as target for antitumor therapy [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2018, 66(2): 97-111.
- [20] Li F, Zhao Y, Wei L, et al. Tumor-infiltrating Treg, MDSC, and IDO expression associated with outcomes of neoadjuvant chemotherapy of breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2018, 19(8): 695-705.
- [21] 马萌. 肿瘤微环境及其中医证本质—中医现代化路径之探索 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(6): 2255-2261.
- [22] Ma M. Tumor microenvironment and the essence of its traditional Chinese medicine syndrome: exploration of the

- approach to the modernization of traditional Chinese medicine [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2018, 33(6): 2255–2261.
- [19] 张天涵, 沈洪. 溃疡性结肠炎及其中医辨证分型与炎症活动性指标的相关性分析 [J]. 北京中医药大学报, 2019, 42(8): 685–690.
- Zhang TH, Shen H. Ulcerative colitis and its TCM pattern-differentiation classification and inflammatory activity indexes: a correlation analysis [J]. Journal of Beijing University of Traditional Chinese Medicine, 2019, 42(8): 685–690.
- [20] 王婷, 郑锋玲, 骆欢欢. 岭南温病湿热证小鼠模型的建立及肠道菌群的研究分析 [J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(6): 1361–1365.
- Wang T, Zheng FL, Luo HH. Establishment of febrile disease damp-heat syndrome mice models in south of the five ridges and analysis on intestinal flora [J]. Chinese Archives of Traditional Chinese Medicine, 2017, 35(6): 1361–1365.
- [21] 吴智兵, 彭胜权, 舒彤. 湿热环境在湿温发病中的作用机理探讨 [J]. 上海中医药杂志, 2003, 37(12): 45–46.
- Wu ZB, Peng SQ, Shu T. Effects of damp-heat environment in the occurrence of damp-warm disorders [J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine, 2003, 37(12): 45–46.
- [22] 李琦玮, 于明薇, 王笑民. 癌毒理论研究现状 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 347–350.
- Li QW, Yu MW, Wang XM. Research status of cancer toxicity theory [J]. Journal of Traditional Chinese Medicine, 2015, 56(4): 347–350.
- [23] 王书杰, 韦艾凌. 肝癌“湿热伏邪”——“癌毒”发病机制及疗法探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(2): 266–269.
- Wang SJ, Wei AL. Exploring the pathogenesis and therapy of liver cancer from “damp-heat insidious pathogen” to “cancer toxin” [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2013, 33(2): 266–269.
- [24] 谢丹枫, 周泽豪, 陈紫莹, 等. 湿热证与肿瘤发生发展相关性研究进展 [J]. 环球中医药, 2019, 12(12): 1949–1954.
- Xie DF, Zhou ZH, Chen ZY, et al. Research advances on the relevance between cancer development and dampness-heat syndrome [J]. Global Traditional Chinese Medicine, 2019, 12(12): 1949–1954.
- [25] 刘宣, 季青, 柴妮, 等. 湿热因素对结肠癌血管新生与肝转移的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 1934–1937.
- Liu X, Ji Q, Chai N, et al. Effects of dampness-heat on angiogenesis and liver metastasis in colonic cancer [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy, 2015, 30(6): 1934–1937.
- [26] Siveen KS, Prabhu K, Krishnankutty R, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumour vascularization: potential and challenges [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2017, 15(4): 339–351.
- [27] Roy R, Morad G, Jedinak A, et al. Metalloproteinases and their roles in human cancer [J]. Anat Rec (Hoboken), 2020, 303(6): 1557–1572.
- [28] 周建红, 胡玲, 邢海伦, 等. Hp 相关胃病不同中医证候型 EGF、TFF1 及 ICAM-1 蛋白水平的表达 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(12): 3064–3067.
- Zhou JH, Hu L, Xing HL, et al. The protein expression of EGF, TFF1 and ICAM-1 in Hp-related gastropathy with different TCM syndrome [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica Research, 2013, 24(12): 3064–3067.
- [29] Nakamura K, Smyth MJ. Targeting cancer-related inflammation in the era of immunotherapy [J]. Immunol Cell Biol, 2017, 95(4): 325–332.

(收稿日期: 2020-09-23)