

· 中医药传承与创新专栏 ·

癌毒病机科学内涵的现代诠释

程海波^{1,2}, 周仲瑛¹

(1. 南京中医药大学第一临床医学院, 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)



程海波

1975年生, 教授, 主任中医师, 博士生导师, 美国哈佛大学医学院博士后。国家“万人计划”领军人才, 国家中医药领军人才“岐黄学者”, 科技部中青年科技创新领军人才, 江苏省有突出贡献中青年专家。现任江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心主任, 兼任中华中医药学会肿瘤分会副主任委员。长期从事中医药防治肿瘤研究, 先后主持国家自然科学基金重点项目、国家重点研发计划项目等省部级项目20余项, 发表学术论文200余篇, 其中SCI论文40余篇, 主编行业规划教材1部、学术著作2部, 授权发明专利13项, 获教育部科技进步奖一等奖、中华中医药学会科学技术奖一等奖。

摘要:癌毒病机理论是程海波教授团队创建的中医肿瘤创新病机理论, 近年来被广泛应用于指导恶性肿瘤的临床辨治, 并取得了较好的临床疗效。癌毒是导致恶性肿瘤的一类特异性致病因子, 是恶性肿瘤发生、发展的关键病机。团队长期围绕癌毒病机的科学内涵开展研究, 通过探讨癌毒病机理论与肿瘤微环境的关系、癌毒病机与肿瘤微环境中的特异性致病物质的相关性, 提出癌毒的科学内涵是肿瘤微环境中影响肿瘤发生、发展的一类特异性致病物质, 炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子、外泌体非编码 RNA 等可能是癌毒病机的生物学基础。结合现代肿瘤学研究进展, 诠释癌毒病机的科学内涵, 为进一步推广癌毒病机理论及临床应用提供科学依据。

关键词:癌毒; 病机理论; 恶性肿瘤; 肿瘤微环境; 科学内涵

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1672-0482(2021)05-0637-05

DOI: 10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0637

引文格式: 程海波, 周仲瑛. 癌毒病机科学内涵的现代诠释[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 36(5): 637-641.

Modern Interpretation of the Scientific Connotation of the Pathogenesis of Cancerous Toxin

CHENG Hai-bo^{1,2}, ZHOU Zhong-ying¹

(1. The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China; 2. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Pathogenesis theory of cancerous toxin is an innovative theory of traditional Chinese medicine oncology developed by the team, which has been widely used to guide the clinical differentiation and treatment for malignant tumors in recent years, and has achieved good clinical efficacy. Cancerous toxin is a specific pathogenic factor that causes malignant tumors and is the key pathogenesis for the development of malignant tumors. The team has been conducting research on the scientific connotation of pathogenesis of cancerous toxin for a long time. Through exploring the relationship between pathogenesis theory of cancerous toxin and tumor microenvironment as well as the correlation between pathogenesis of cancerous toxin and specific morbid substances in tumor microenvironment, the team comes up with that the scientific connotation of cancerous toxin is a

收稿日期: 2021-08-20

基金项目: 国家自然科学基金重点项目(81930117); 国家重点研发计划(2017YFC1700602)

通信作者: 程海波, 男, 教授, 主要从事中医癌毒病机理论的研究, E-mail: hbcheng@njucm.edu.cn

specific morbid substance (affecting tumor genesis and development) in tumor microenvironment. In addition, the team also believes that inflammatory factors, lactic acid, angiogenic factors, immunosuppressive factors, and non-coding RNAs may be the biological basis for the pathogenesis of cancerous toxin. Applying modern oncology research progress, we interpret the scientific connotation of the pathogenesis of cancerous toxin, and provide scientific basis for further promotion of the theory of cancerous toxin and its clinical application.

KEYWORDS: cancerous toxin; pathogenesis theory; malignant tumor; tumor microenvironment; scientific connotation

癌毒病机理论是本团队创建的中医肿瘤创新病机理论,癌毒病机理论认为癌毒是导致恶性肿瘤的一类特异性致病因子,是恶性肿瘤发生、发展的关键病机,针对恶性肿瘤的核心病机“痰瘀郁毒、正气亏虚”,采用“抗癌解毒、扶正固本”治疗方法防治恶性肿瘤取得了较好的临床疗效^[1]。癌毒病机是恶性肿瘤临床辨治的关键,本团队结合现代肿瘤学对癌毒病机的科学内涵进行诠释,对进一步阐明运用癌毒病机理论辨治恶性肿瘤的疗效机制具有重要意义。

近年来,本团队围绕癌毒病机的科学内涵开展了相关研究,首次提出癌毒病机理论与肿瘤微环境的机制密切相关^[2],癌毒病机理论的生物学基础可能是肿瘤微环境。根据癌毒病机的致病特性与抗癌解毒法的疗效机制,本团队阐释了癌毒与肿瘤微环境中的非可控性炎症、肿瘤细胞来源的外泌体的相关性^[3-4]。随着现代肿瘤学对恶性肿瘤研究的不断深入,多种肿瘤微环境的致病物质如细胞因子、代谢产物、外泌体非编码 RNA 等^[5-7]被证实影响肿瘤的发生、发展,并参与调控肿瘤微环境,其与癌毒病机的致病特性较为一致,可能是癌毒病机的生物学基础。本文主要通过探讨癌毒病机理论与肿瘤微环境的关系、癌毒病机与肿瘤微环境中的特异性致病物质的相关性,初步诠释癌毒病机的科学内涵。

1 癌毒病机的中医学术内涵

国医大师周仲瑛教授总结多年临床辨治恶性肿瘤经验,首倡“癌毒学说”^[8],提出癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱导而成,是导致恶性肿瘤发生、发展的一类特异性致病因子。

癌毒具有猛烈、顽固、流窜、隐匿、损正等多种致病特性。猛烈性:癌毒一旦伤人,则病情进展迅速,虽体质强健者,也难免病情恶化。癌毒内蕴,易致危重症候,如高热、剧痛、出血、神昏等。顽固性:癌毒蕴于体内,难以祛除,缠绵难愈,即使经过治疗,症状缓解,肿块缩小或消失,但不加巩固,则很快复萌,再度发展。流窜性:癌毒流窜走注,善变不居,难以局

限,随血脉流窜全身,并在它处附着为患。隐匿性:癌毒虽致病猛烈,易引起危重症候,但在早期,又常隐伏不现,患者症状轻微,难以觉察,致使诊断和治疗延误。损正性:癌毒极易耗损气血津液,伤及五脏六腑,导致机体气血津液亏虚,脏腑功能失调。晚期致肿瘤恶液质,甚至阴竭阳亡。

癌毒病机理论认为正气亏虚是癌毒形成的先决条件,病起于气机郁滞,导致津凝为痰,血结为瘀,痰瘀互结形成肿块,癌毒内生,复与痰、瘀搏结,在至虚之处留着滋生。癌毒一旦形成,则病变乖戾,狂夺人体水谷精微以自养,损耗正气,脏腑功能失调,气血津液输布失常,酿生痰瘀,致使瘤体不断生长发展。肿瘤生长到一定阶段,正气虚损,癌毒不受正气约束,随经络血脉流注走窜,传舍于至虚脏腑,进一步阻碍气血运行,与脏腑亲和而导致肿瘤转移^[9]。

2 癌毒病机理论与肿瘤微环境

肿瘤微环境是肿瘤细胞及其生长的内环境,其中不仅有肿瘤细胞,还包括成纤维细胞、免疫细胞、炎症细胞等,以及细胞间质、微血管及各种信号分子^[10],在多种因素的共同作用下,使肿瘤周围形成炎性、缺氧、酸性及免疫抑制的微环境,近年来被广泛证实与恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移、复发、耐药等密切相关。

癌毒病机理论认为,恶性肿瘤是在脏腑功能失调的基础上,受体内多种因素影响而诱生癌毒,癌毒与热、瘀、痰等病理因素相互胶结,打破机体气血阴阳平衡,形成了有利于肿瘤发生、发展的机体内环境,这一表述与现代医学对肿瘤微环境的认识基本一致。在癌毒病机理论指导下,根据恶性肿瘤是多病理因素复合的病机特点,临床常用“复法组方”的治疗对策,以“抗癌解毒、扶正培本”为治疗大法,应用“清热解毒、化痰散结、活血化瘀、健脾益肾”等多法复合,研究表明,以上治法的代表药物均可有效干预肿瘤微环境^[11]。

2.1 热邪与炎性微环境

肿瘤微环境中肿瘤细胞及肿瘤相关巨噬细胞

(TAMs)、肿瘤相关成纤维细胞(CAFs)等间质细胞通过产生炎症因子、趋化因子、生长因子等物质,募集炎症细胞促进炎性微环境形成及肿瘤进展^[12]。中医认为炎症反应与热邪表现相似,故炎性微环境与癌毒病机理论中癌毒内蕴、郁久化热的病机特点密切相关。实验研究发现,清热解毒类中药,如白花蛇舌草、半枝莲、穿心莲等,可抑制白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)、转化生长因子- β (TGF- β)表达^[13-15],从而改善炎性微环境,抑制肿瘤增殖。

2.2 痰湿与酸性微环境

肿瘤细胞中的糖酵解代谢旺盛,导致以乳酸为代表的酸性代谢产物积聚在肿瘤微环境,形成酸性微环境,诱导肿瘤相关细胞活化、加速细胞外基质降解、免疫抑制,促进肿瘤的侵袭转移^[16],这与癌毒病机理论中癌毒酿生痰湿、重浊黏滞、随气走窜之病机特点相似。实验研究表明,化痰祛湿类中药半夏水煎剂可抑制基质金属蛋白酶(MMPs)活性,姜半夏乙醇提取物具有降低胃癌细胞内 pH 值的作用^[17-18],从而抑制肿瘤增殖侵袭。

2.3 血瘀与缺氧微环境

肿瘤细胞增殖消耗大量营养和氧气,导致肿瘤氧的供应远少于氧的需求,形成缺氧微环境,刺激缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α)释放,促进肿瘤血管生成,导致肿瘤细胞侵袭转移^[19],这与癌毒病机理论中癌毒致瘀、血行不畅、络脉新生的病机特点类似。研究发现,活血化瘀类中药莪术、川芎等有效成分可降低 HIF-1 α 的表达^[20-21],同时可抑制血管内皮生长因子介导的血管生成^[22],发挥抗肿瘤侵袭转移作用。

2.4 正虚与免疫微环境

肿瘤细胞在进展过程中已经形成对微环境中的免疫细胞耐受现象,并诱导大量免疫抑制因子释放,致免疫抑制、免疫功能低下,形成免疫微环境,介导肿瘤细胞免疫逃逸,促进肿瘤进展^[23],这与癌毒病机理论中癌毒致虚、正虚则无力约束癌毒的病机特点近似。实验研究证实,扶正培本类中药有效成分人参皂苷可提高荷瘤小鼠 NK 细胞活性,提高小鼠 CD4⁺/CD8⁺ 水平,逆转免疫抑制^[24];黄芪多糖可增加移植瘤小鼠 CD4⁺ T 淋巴细胞表达,提高 IL-2 表达,降低 IL-4 表达^[25],改善免疫抑制状态,抑制肿瘤增殖。

2.5 癌毒与外泌体非编码 RNA

外泌体来源的非编码 RNA 为肿瘤微环境的重要组成部分,是影响肿瘤侵袭、转移的重要信号分子,在肿瘤微环境调控中发挥重要作用,可介导细胞间的信息交流和物质交换,诱导上皮-间质转化(EMT),帮助肿瘤细胞免疫逃逸,引发血管生成,从而促进肿瘤细胞的侵袭转移。可见,外泌体非编码 RNA 可调控炎性、缺氧、免疫、酸性微环境。外泌体非编码 RNA 与癌毒病机理论中癌毒内生、毒必附邪、隐匿难辨的病机特点有诸多相似之处^[26]。

综上所述,癌毒病机理论中热、痰、瘀、虚、毒等病理因素与肿瘤微环境中炎性、酸性、缺氧、免疫微环境、外泌体非编码 RNA 密切相关,肿瘤微环境可能是癌毒病机理论的生物学基础。

3 癌毒病机的科学内涵

癌毒病机理论认为癌毒留结是肿瘤发病之根,癌毒流注是肿瘤转移之因,癌毒残留是肿瘤复发之源,癌毒伤正是肿瘤恶化之本^[9]。癌毒生成后,久蕴化热,阻滞气机,影响津液输布、气血运行,酿生痰瘀,癌毒日久,损伤脏腑气血阴阳,导致正气亏虚。由此可见,癌毒“化热、酿痰、生瘀、致虚”的病机演变,贯穿于恶性肿瘤发生、发展的全过程。结合团队前期研究成果,“热”的生物学表征可能是炎性微环境中的炎症因子,“痰”的生物学表征可能是酸性微环境中的乳酸,“瘀”的生物学表征可能是缺氧微环境中的血管生成因子,“虚”的生物学表征可能是免疫微环境中的免疫抑制因子,炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子均受外泌体非编码 RNA 调控。综上,我们团队研究提出癌毒病机的科学内涵是肿瘤微环境中影响肿瘤发生、发展的一类特异性致病物质,炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子、外泌体非编码 RNA 等可能是癌毒病机的生物学基础。

3.1 炎症因子

癌毒与痰瘀搏结,日久化热,导致恶性肿瘤局部火热亢盛,生长迅速,热盛则伤津耗血,促进痰瘀形成,损伤正气,导致肿瘤进展。炎症细胞因子是肿瘤微环境中的重要调节因子,如 IL-6、IL-10、TNF- α 等,可激活转录因子 NF- κ B 和 STAT3 家族,促进炎性微环境形成及抑制免疫,促进肿瘤发生发展。IL-6 可直接促进肿瘤细胞增殖,并产生炎症反应,推动 EMT 的形成;TNF 通过激活 NF- κ B 促进慢性炎症、组织重塑和伤口愈合,促进肿瘤的发生^[26]。肿瘤的炎症反应可见高热、剧痛的临床表

现,与癌毒致病猛烈的特性较为相似。因此,肿瘤微环境中的炎症因子可能是癌毒病机的生物学基础之一。

3.2 血管生成因子

癌毒留结阻滞脏腑经络气血运行,血行不畅,导致瘀血内停、络脉新生,促进肿瘤形成及转移。肿瘤微环境中的血管内皮生长因子(VEGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)等均可诱导血管内皮细胞增殖,促进肿瘤血管生成,为肿瘤生长与转移提供养料与途径^[27]。VEGF 在血管内皮细胞中表达,可通过介导 Raf—MEK—MAPK 信号转导导致内皮细胞增殖,血管通透性增加,促进血管生成。FGF 可以通过促进内皮细胞增殖和细胞外基质降解以及改变细胞间黏附因子的表达,刺激新生血管的形成和成熟^[27]。肿瘤的高凝状态与血管新生可致肿块难消、易于复发,与癌毒致病顽固的特性较为一致。由此可见,肿瘤微环境中的血管生成因子可能是癌毒病机的生物学基础之一。

3.3 乳酸

癌毒内生导致津液输布失调,酿生痰湿,痰湿可随气血流注,壅阻于脉络脏腑导致肿瘤形成并转移。肿瘤的快速增殖特性决定其需要消耗大量的能量,因而形成其特定的糖酵解的能量代谢模式,导致高乳酸水平的肿瘤微环境形成。高乳酸微环境又会刺激系列生长因子分泌,进而促进肿瘤的生长及转移^[28]。痰湿因津液输布失调、壅阻于内而生,久之成腐,与酸性微环境相应。肿瘤细胞通过糖酵解营造酸性微环境,影响免疫因子生成,调节免疫淋巴细胞活性,调控机体免疫。调节性 T 淋巴细胞(Treg 细胞)可通过摄取乳酸来避免高葡萄糖环境对其功能的损害,同时还抑制了其它效应 T 淋巴细胞在肿瘤内的聚集,促进肿瘤细胞的免疫逃逸^[29]。肿瘤的糖酵解代谢形成酸性微环境易发生转移,与癌毒致病流窜的特性较为一致。因此,肿瘤微环境中的乳酸可能是癌毒病机的生物学基础之一。

3.4 免疫抑制因子

癌毒盘踞日久消耗人体精微物质以自养,使正气亏虚,无力约束癌毒,使得肿瘤细胞增殖加快,发生侵袭转移。肿瘤微环境中含有多重免疫抑制因子,下调免疫效应细胞的活性,抑制特异性细胞毒性 T 淋巴细胞的杀伤力,或者减弱抗原提呈细胞的免疫提呈功能,使免疫系统的主动防御功能受损,为肿瘤细胞的增殖转移创造条件。研究显示,IL-10 高

表达可显著抑制抗原提呈细胞,减少特异性抗体的生成,并可抑制效应 T 淋巴细胞对肿瘤细胞的杀伤能力;TGF- β 可抑制 T 淋巴细胞与 NK 细胞的直接杀伤肿瘤细胞的活性^[26],形成免疫抑制或耐受状态,利于肿瘤细胞的增殖。肿瘤对免疫的抑制或耐受易致机体出现虚损,进而病程加速,这与癌毒致病损正的特性较为类似。由此可见,肿瘤微环境中的免疫抑制因子可能是癌毒病机的生物学基础之一。

3.5 外泌体非编码 RNA

癌毒易郁久化热,酿生痰瘀,损伤正气,形成热、痰、瘀、毒、虚的体内局部微环境,且热、痰、瘀、毒、虚之间可以相互影响及转化,加剧微环境的复杂性。而从癌毒的表征因子来看,炎症因子、血管生成因子、乳酸和免疫抑制因子之间也是可以相互影响、相互转化的。炎症因子 IL-10 本身也是免疫抑制因子,炎症因子可以诱导血管生成因子的生成,肿瘤血管生成的增多刺激肿瘤细胞的快速增殖,又导致糖酵解增强、乳酸水平升高,这进一步证实癌毒生物表征因子理论的可行性。

此外,非编码 RNA(ncRNA)包括 microRNA、tRNA 等多通过参与调控炎症、酸性、缺氧、免疫微环境影响恶性肿瘤的增殖、侵袭、转移等,在恶性肿瘤进程中起重要作用。miR-210 可介导肿瘤血管生成;miR-214 可诱导 Treg 细胞增殖,促进免疫逃逸;miR-21 可参与对 Warburg 效应和乳酸的调节;miR-105 可增加次级器官血管通透性促进肿瘤细胞定植转移,构成转移前微环境^[30-33]。肿瘤外泌体来源的非编码 RNA 临床难以辨识、常规检测难以发现,与癌毒致病隐匿的特性较为相似。因此,肿瘤微环境中的外泌体非编码 RNA 可能也是癌毒病机的生物学基础之一。

4 总结与展望

癌毒病机作为中医肿瘤的创新核心病机,其科学内涵亟待诠释。癌毒病机理论认为癌毒是导致恶性肿瘤发生、发展的一类特异性致病因子,其在恶性肿瘤发病过程中往往出现化热、酿痰、生瘀、致虚等病机演变,形成热、痰、瘀、毒、虚的体内局部病理环境;现代肿瘤学认为肿瘤微环境中存在炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子、外泌体非编码 RNA 等多种致病物质,促进肿瘤炎症、酸性、缺氧、免疫等微环境形成。通过中西医比较分析发现,癌毒的病机特点、致病特性及病机演变与肿瘤微环境中的多种致病物质导致恶性肿瘤发生发展的机制

密切相关。因此,我们团队研究提出癌毒病机的科学内涵是肿瘤微环境中影响肿瘤发生、发展的一类特异性致病物质,炎症因子、乳酸、血管生成因子、免疫抑制因子、外泌体非编码 RNA 等可能是癌毒病机的生物学基础(图 1)。

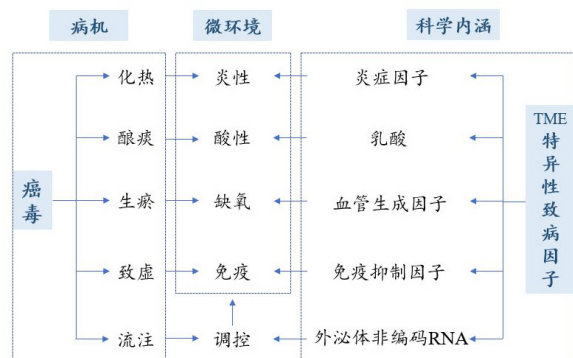


图 1 中医癌毒肿瘤理论的现代生物学内涵

本团队今后拟利用临床样本,采用转录组学、蛋白组学、代谢组学、单细胞组学等多组学技术方法,分析上述特异性致病物质在肿瘤相关证候中的生物信息,并通过动物与细胞水平进行实验验证,阐明其调控肿瘤微环境的作用机制,进一步深入诠释癌毒病机的科学内涵,为推广癌毒病机理论及临床应用提供科学依据。

参考文献:

- [1] 程海波. 癌毒病机理论探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.
- [2] 程海波, 沈卫星, 吴勉华, 等. 基于肿瘤微环境的癌毒病机理论研究[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 105-107.
- [3] 程海波, 沈卫星. 癌毒病机理论与炎症转变[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 243-246.
- [4] 程海波, 王俊壹. 癌毒病机的生物学基础探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(3): 241-244.
- [5] NAGARSHETH N, WICHA MS, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 559-572.
- [6] DEY P, KIMMELMAN AC, DEPINHO RA. Metabolic codependencies in the tumor microenvironment[J]. Cancer Discov, 2021, 11(5): 1067-1081.
- [7] RUPAIMOOLE R, CALIN GA, LOPEZ-BERESTEIN G, et al. miRNA deregulation in cancer cells and the tumor microenvironment[J]. Cancer Discov, 2016, 6(3): 235-246.
- [8] 赵智强, 李嘉. 略论周仲瑛教授的“癌毒”学说及其临床运用[J]. 新中医, 1998, 30(10): 6-8.
- [9] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [10] QUAIL DF, JOYCE JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. Nat Med, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [11] 程海波, 沈洁, 孙东东, 等. 抗肿瘤中药对肿瘤微环境的干预作用评述[J]. 中医杂志, 2014, 55(15): 1343-1346, 1350.
- [12] YANG L, LIN PC. Mechanisms that drive inflammatory tumor microenvironment, tumor heterogeneity, and metastatic progression[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47: 185-195.
- [13] 孙超, 吴铭杰, 江泽群, 等. 白花蛇舌草有效成分 2-羟基-3-

- 一甲基萘醌通过 IL-6/STAT3 信号通路诱导肝癌细胞凋亡作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5346-5350.
- [14] 巨大维, 魏品康. 清热解毒中药在恶性肿瘤防治中的药用机理与应用[J]. 吉林中医药, 2007, 27(1): 60-62.
- [15] 杨金华, 刘向前, 赵天增. 穿心莲内酯对 IL-6 诱导的非小细胞肺癌细胞侵袭转移的影响及机制[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(17): 4297-4301.
- [16] BOEDTKJER E, PEDERSEN SF. The acidic tumor microenvironment as a driver of cancer[J]. Annu Rev Physiol, 2020, 82: 103-126.
- [17] 戈宏焱, 杨金刚, 房学讯, 等. 制半夏抑制基质金属蛋白酶活性及抗肿瘤机理的实验研究[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(12): 2838-2840.
- [18] 张慈安, 武峰, 毛竹君, 等. 姜半夏乙醇提取物对人胃腺癌 SGC7901 细胞内 pH 值的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(8): 894-900.
- [19] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 204.
- [20] 黄柳向, 周晶, 喻斌, 等. 我蚕健胃方调控 HIF-1 α /VEGF 表达对胃癌前病变的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(5): 74-78.
- [21] 徐晓玉, 叶兰, 陈刚, 等. 川芎嗪对大鼠腹腔巨噬细胞表达 VEGF 和 HIF-1 α 的影响[J]. 中国中药杂志, 2006, 31(19): 1608-1611.
- [22] CHEN WX, LU Y, WU JM, et al. Beta-elemene inhibits melanoma growth and metastasis via suppressing vascular endothelial growth factor-mediated angiogenesis[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 67(4): 799-808.
- [23] LI LH, YU R, CAI TG, et al. Effects of immune cells and cytokines on inflammation and immunosuppression in the tumor microenvironment[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106939.
- [24] 赵刚, 葛信国. 人参皂甙 Rg3 对 H22 荷瘤小鼠免疫微环境的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(17): 7-9.
- [25] 邹品文, 赵春景, 李攀, 等. 黄芪多糖抗 S₁₈₀ 肉瘤作用及其免疫调节的影响[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(1): 17-20.
- [26] ATRETKHANY KSN, DRUTSKAYA MS, NEDOSPASOV SA, et al. Chemokines, cytokines and exosomes help tumors to shape inflammatory microenvironment[J]. Pharmacol Ther, 2016, 168: 98-112.
- [27] JIANG X, WANG J, DENG X, et al. The role of microenvironment in tumor angiogenesis[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2020, 39(1): 204.
- [28] 王祥宇, 郑燕, 鲁明, 等. 肿瘤代谢与肿瘤转移[J]. 复旦学报(医学版), 2016, 43(1): 86-93.
- [29] WATSON MJ, VIGNALI PDA, MULLETT SJ, et al. Metabolic support of tumour-infiltrating regulatory T cells by lactic acid[J]. Nature, 2021, 591(7851): 645-651.
- [30] TADOKORO H, UMEZU T, OHYASHIKI K, et al. Exosomes derived from hypoxic leukemia cells enhance tube formation in endothelial cells[J]. J Biol Chem, 2013, 288(48): 34343-34351.
- [31] YIN Y, CAI X, CHEN X, et al. Tumor-secreted miR-214 induces regulatory T cells: A major link between immune evasion and tumor growth[J]. Cell Res, 2014, 24(10): 1164-1180.
- [32] MENG FY, HENSON R, WEHBE-JANEK H, et al. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer[J]. Gastroenterology, 2007, 133(2): 647-658.
- [33] LOBB RJ, LIMA LG, MÖLLER A. Exosomes: Key mediators of metastasis and pre-metastatic niche formation[J]. Semin Cell Dev Biol, 2017, 67: 3-10.

(编辑:董宇)