

## • 理论研究 •

肿瘤正虚微环境的 T 细胞调节机制探讨<sup>\*</sup>孙睿博<sup>1</sup> 张清源<sup>1</sup> 王浩<sup>1</sup> 徐一华<sup>1</sup> 孙学刚<sup>1</sup> 丁霞<sup>2#</sup>

(1 南方医科大学中医药学院 广州 510515; 2 北京中医药大学中医学院)

**摘要:** 本位之气虚与僭越之邪气相合称为“虚邪”。“虚邪”高度概括了正气与癌毒的邪正盛衰及正邪之间的虚实变化。T 细胞是肿瘤特异性杀伤细胞,奠定了肿瘤免疫治疗的“中心法则”。肿瘤细胞通过降低其抗原性,导致 T 细胞无法有效识别肿瘤细胞而产生 T 细胞忽视,癌毒因之潜藏自身成为“伏毒”,为正虚毒伏。肿瘤微环境中异常的新生血管导致瘀血内结、间质重构致痰浊内停,渐成癥瘕积聚,排斥 T 细胞,使正失其位而致正虚。肿瘤抗原持续刺激 T 细胞,形成肿瘤细胞与适应性免疫之间的僵持状态,导致 T 细胞耗竭,为正虚邪恋。正虚与癌毒癥积相互为用,所形成之虚毒,凶顽难消,且病势缠绵。治病必求于本。以肿瘤 T 细胞免疫分型结合临床辨证指导用药,是实现中医治疗肿瘤精准用药的重要基础之一。

**关键词:** 虚邪; 肿瘤微环境; 精准医学; T 细胞忽视; T 细胞排斥; T 细胞耗竭

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2022.07.005

中图分类号: R273

Regulation of T cell function in healthy-qi-deficient tumor microenvironment<sup>\*</sup>SUN Ruibo<sup>1</sup>, ZHANG Qingyuan<sup>1</sup>, WANG Hao<sup>1</sup>, XU Yihua<sup>1</sup>, SUN Xuegang<sup>1</sup>, DING Xia<sup>2#</sup>

(1 School of Traditional Chinese Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China; 2 School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract:** Cancer is a kind of “deficiency pathogen” that represents the combination of qi deficiency and arrogated evil. The deficiency pathogen is the driving force of carcinogenesis that summarizes the “ebbs and flow” and “deficiency or excess” between healthy qi and cancerous toxin. T lymphocytes are tumor-specific killer cells. Therefore, tumor antigen recognition by T lymphocytes lies at the core of cancer immunotherapy. The tumor cells hide by lowering their antigenicity, hampering T cell function. Abnormal angiogenesis and stromal reprogramming in the tumor microenvironment are the basis of blood stasis, phlegm coagulation, and cancer growth. The reprogrammed microenvironment induces T cell exclusion by excluding effector T cells from the vicinity of cancer cells. Furthermore, continuous tumor antigen stimulation results in a cancer-host “stalemate.” The loss of effector T cell function can be defined as T cell exhaustion. Healthy qi deficiency and cancerous toxins reinforce each other to form the “deficiency pathogen,” which is difficult to eliminate. Therefore, tumor treatment should focus on the root of the disease, and clinical treatment should be guided by a combination of T cell phenotype and syndrome differentiation. This may serve as an important basis for precise tumor treatment with traditional Chinese medicine.

孙睿博,男,在读本科生

# 通信作者: 丁霞,女,博士,教授,博士生导师,主要研究方向: 中西医结合防治肿瘤疾病, E-mail: dingx@bucm.edu.cn

\* 国家自然科学基金重点项目(No.81630080),国家自然科学基金面上项目(No.81774172, No.81974554),广东省重点领域研发计划项目(No.2020B1111100011)

**Keywords:** deficiency pathogen; tumor microenvironment; precision medicine; T cell ignorance; T cell exclusion; T cell exhaustion

**Corresponding author:** Prof.DING Xia ,Ph.D. , Doctoral supervisor.School of Traditional Chinese Medicine , Beijing University of Chinese Medicine ,No.11 ,Beisanhuan Donglu Road ,Chaoyang District ,Beijing 100029. E-mail: dingx@bucm.edu.cn

**Funding:** Key Project of National Natural Science Foundation of China( No.81630080) , National Natural Science Foundation of China( Nos.81774172 and 81974554) , Key-Area Research and Development Program of Guangdong Province ( No.2020B1111100011)

**Conflicts of interest:** None of the authors have any conflicts of interest associated with this study , and all of the authors have read and approved this manuscript.

肿瘤属于中医学“癌病”“积聚”等范畴,多由于正气内虚,脏腑功能失调,瘀血、痰凝、湿浊与热毒相互搏结,蕴蓄不解,渐积而成。癌病是以正虚为本、局部微环境虚实夹杂的疾病,如《灵枢·百病始生》曰“盖无虚,故邪不能独伤人。”肿瘤微环境中癌毒与正虚的虚实消长贯穿肿瘤发生与发展全过程,如《素问·通评虚实论篇》曰“邪气盛则实,精气夺则虚。”李中梓《内经知要》注曰“此二语为医宗之纲领,万世之准绳。”<sup>[1]</sup>总括诸病本源,亦对基于肿瘤微环境的中医治疗策略具有提纲挈领的指导作用。

国医大师周岱翰将恶性肿瘤病机概括为“虚、瘀、痰、毒”<sup>[2]</sup>。本团队提出肿瘤细胞、免疫细胞与支持基质相互依赖并演进形成“正虚”肿瘤微环境,是肿瘤病机演变与微观辨证的基础<sup>[3-4]</sup>。因此,深入剖析正虚微环境虚瘀痰毒免疫调控机制,是实现肿瘤中医精准用药的关键。

## 1 正虚与癌毒相合变生虚邪

《灵枢·百病始生》曰“壮人无积,虚人则有之。”本位之气不足,引发他位之气来犯,即其不及,则己所不胜侮而乘之,己所胜轻而侮之。癌病始生以正气亏虚为本,其中细胞毒性T细胞的募集、致敏与活化障碍是“正虚”的核心机制,免疫监视功能降低,不能有效清除或转化突变的肿瘤细胞,则生成癌病。因此,癌病是本位之气虚与僭越之邪气相合的产物,故称为虚邪<sup>[5]</sup>。《灵枢·百病始生》言“此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形。”

T细胞是目前公认的能够特异性杀伤肿瘤的免疫细胞,即CD8<sup>+</sup>T细胞可以针对性地杀伤表达肿瘤抗原的细胞,奠定了肿瘤免疫治疗的“中心法则”<sup>[6]</sup>。目前,基于T细胞分布可以将实体肿瘤分为3种免疫表型,即免疫荒漠型、免疫豁免型和免疫炎症型<sup>[7]</sup>。3种表型的共同点是肿瘤细胞可以抑制

T细胞的杀伤作用,以躲避T细胞的免疫监视。T细胞是对抗肿瘤细胞侵袭人体正气的重要组成部分,T细胞功能障碍是肿瘤细胞发生免疫逃逸的前提。因此,正虚是癌毒形成的基础条件,癌毒是在正虚基础上受多种因素影响而生成。综上所述,癌病本质上是一种由T细胞功能障碍导致的疾病<sup>[8-9]</sup>,正虚为本,与癌毒相合,变生虚邪致病,如《素问·上古天真论篇》曰“邪乘虚入,是谓虚邪。”<sup>[10]</sup>

## 2 毒、瘀、痰侵害T细胞诱生正虚

### 2.1 伏毒暗伤T细胞

癌变过程中因基因发生点突变、移位突变而产生新蛋白或多肽序列,为内生邪气而致癌毒。主要组织相容性复合体I型分子(MHC-I)结合新抗原的适宜基序将抗原提呈至肿瘤细胞表面,T细胞因而能够识别癌毒、杀伤癌毒。

肿瘤通常始发于单个恶性细胞,而单个恶性细胞不能提供树突状细胞成熟所需的炎症刺激,有限的抗原也不足以诱导交叉提呈,尤为重要是,肿瘤细胞通过降低其抗原性,潜藏自身而成为伏毒<sup>[11]</sup>。表观遗传是微环境伏毒始生的重要机制,一方面,肿瘤细胞自身可以发生DNA甲基化、组蛋白修饰和以微小RNA为代表的表观遗传改变,通过表观修饰的方式沉默肿瘤抗原,导致新抗原的丧失,使伏毒具有隐伏、缠绵、暗耗等特性<sup>[12]</sup>,其隐伏之性只能少量活化,甚至无法激活树突状细胞,致使T细胞无法识别肿瘤细胞,产生T细胞忽视,导致初生之癌毒具有伏而不觉之性。

伏毒并不是一成不变的,适宜的微环境可以促进其快速生长,而赋予其暴戾、杂合、多变之特性<sup>[13]</sup>。正气与癌毒交锋,正虚则无力驱邪,却能作用于癌毒,降低癌毒鸱张、猛烈之性,导致癌毒潜藏于内而缠绵难愈;潜藏的癌毒反作用于正气而削弱

其祛除癌毒之功,暗耗正气,致正气愈虚。正虚与伏毒相互引动,癌毒因正虚而伏,正气因毒伏而虚,致肿瘤微环境中 T 细胞缺乏,形成局部的免疫荒漠,而致正虚毒伏。如此反复,则正气渐亏,无力制约癌毒,癌毒与日俱增,终致毒盛正损。

## 2.2 瘀痰癥积排斥 T 细胞

效应 T 细胞的抑瘤作用不单依赖肿瘤特异性 T 细胞的增殖,还需要 T 细胞与肿瘤细胞的直接接触以产生杀伤作用。T 细胞是人体“正气”的重要组成部分<sup>[6]</sup>,瘀痰癥积,凝涩遏郁正气,致正失其位,而为虚邪。

### 2.2.1 瘀血内生,正气不行

血管内皮生长因子或内皮素 B 受体的表达上调可以形成内皮屏障,减少 T 细胞浸润<sup>[14]</sup>;肿瘤源性血管内皮生长因子 A、白细胞介素-10 (IL-10) 和前列腺素 E2 上调血管内皮凋亡相关因子 FasL,形成选择性免疫屏障,诱导 CD8<sup>+</sup> T 细胞凋亡,降低 T 细胞的细胞毒作用<sup>[15]</sup>。

肿瘤微环境中的促血管生成信号诱导毛细血管过度增生,导致血管分支杂乱。由于周细胞覆盖减少,血管成熟障碍,血管通透性增加,产生微出血;周细胞由收缩型向分泌型分化,血管收缩功能降低,血流滞缓,则出现《素问·至真要大论篇》之“血脉凝泣”。因此,肿瘤新生血管结构异常与功能障碍可以降低 T 细胞迁移能力,减少 T 细胞浸润。气血交互于脉,血阻于脉则气虚,瘀血内阻导致“正气不行”而失其位。当其时,配其位,则为正气;非其时,失其位,则为邪气。

### 2.2.2 痰浊黏腻,阻遏气机

《丹溪心法附余》曰“凡人头面颈项身中有结核,不痛不红,不作脓者,皆痰注也。”肿瘤周边脂肪组织的脂肪细胞缩小,纤维化广泛,血管生成增加,CD11b<sup>+</sup>巨噬细胞浸润<sup>[16]</sup>。肿瘤相关脂肪细胞释放瘦素、脂联素、细胞生长因子和胶原纤维 VI 等脂肪因子促进细胞外基质合成与基质重构<sup>[17]</sup>;肿瘤相关巨噬细胞 (TAMs) 在缺氧和坏死区富集, M2 型 TAMs 释放多种免疫抑制细胞因子,如 IL-10 和转化生长因子  $\beta$ 1, 限制 T 细胞在肿瘤细胞近旁累积<sup>[18]</sup>。微环境中 TAMs 的募集及 M2 极化产生慢性低度炎症,促进肿瘤间质重构<sup>[19]</sup>。中医学的“痰湿”与慢性炎症密切相关,《局方发挥》“自气成积,自积成痰”,痰浊内生,阻遏气机而致正虚。

### 2.2.3 癥积日坚,阻隔正气

癥坚之起,稽留难去,其性渐坚<sup>[20]</sup>。T 细胞在

疏松纤维连接蛋白和胶原区移动活跃,但在致密基质中迁移困难。癌相关成纤维细胞 (CAFs) 活化,通过产生并分泌大量细胞外基质,使 T 细胞远离肿瘤细胞;表达成纤维细胞活化蛋白的 CAFs 生物合成趋化因子配体 12 (CXCL12), CXCL12 结合于肿瘤细胞膜表面,将 T 细胞排斥于外<sup>[21]</sup>。因此, CAFs 增加肿瘤微环境硬度,阻隔 T 细胞从而降低抑瘤作用。故癌毒日久与痰、瘀结为积聚,自外触之则坚,而又以正气内虚为根,正邪互结,胶着难解。

## 2.3 癌毒耗竭 T 细胞

慢性炎症和肿瘤抗原持续刺激诱导 T 细胞逐渐失去效应性,被称为 T 细胞耗竭。CD8<sup>+</sup> T 细胞在肿瘤抗原的长期刺激下,丢失原有的抗原识别、活化增殖活性,并顺次失去分泌效应分子,如白细胞介素-2 (IL-2)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  以及干扰素- $\gamma$ , 即成为耗竭 T 细胞<sup>[22-23]</sup>。

T 细胞的完全活化需要 3 种信号,一是抗原肽-MHC 复合物与 T 细胞受体相互作用,二是抗原提呈细胞提供的共刺激或共抑制信号,三是胞外细胞因子如 IL-2 的刺激<sup>[24]</sup>。肿瘤的低免疫原性限制 T 细胞激活能力,肿瘤特异性 T 细胞因而具有前体数量低、T 细胞受体亲和力弱等特征,而受损的抗原递呈功能则进一步导致 T 细胞致敏及激活障碍。因此,肿瘤细胞、间质细胞和细胞因子共同构成免疫抑制网络,联合调控进入微环境的效应 T 细胞,共同驱动 T 细胞向终末耗竭状态分化。

《灵枢·刺节真邪》“虚邪之入于身也深”,即有一分邪盛便有一分正虚。癌毒抗原的持续刺激是 T 细胞耗竭的首要原因,肿瘤异常的新生血管与胶原沉积,则形成耗竭状态并维持。T 细胞耗竭是一种适应性低反应状态,其本意是控制疾病的同时避免形成严重的免疫病理状态<sup>[25]</sup>。然而,肿瘤细胞利用与宿主免疫系统相互作用产生的僵持状态,营造适合其长期生存的“正虚邪恋”免疫微环境,进而传变脏腑,因病成损。

## 3 虚邪理论指导中医肿瘤精准医疗

肿瘤以正虚为本,以毒、瘀、痰、坚为标<sup>[26-27]</sup>。肿瘤细胞与微环境中 T 细胞相互作用,一方面 T 细胞对肿瘤细胞的杀伤作用客观上促成了肿瘤细胞的免疫逃逸;另一方面,肿瘤细胞反作用于 T 细胞,致使 T 细胞功能障碍,而致正气耗伤。微环境中瘀痰交阻,致正失其位; T 细胞功能障碍导致肿瘤新生血管形态与功能异常,提示正虚与癌毒相互为用所形成之毒害凶顽难消、根深蒂固,久则耗伤气血,余邪

难尽,而致病势缠绵<sup>[28]</sup>。因此,评估肿瘤微环境中T细胞分布与功能,能够更精确地把握肿瘤微环境的病机演变规律,即免疫荒漠型表明微环境中的免疫忽视和T细胞致敏与活化障碍;免疫豁免型则反应了肿瘤内特异性的趋化状态、血管障碍以及基质隔离;免疫炎症型提示免疫细胞的浸润,包括免疫抑制性的调节性T细胞、髓源抑制细胞、抑制性B细胞和肿瘤相关纤维母细胞(CAFs),与之相应,肿瘤浸润T细胞亦呈现高度耗竭状态<sup>[7]</sup>。

治疗肿瘤的中药主要分为5类,扶正培本、清热解毒、活血化瘀、化痰除湿和以毒攻毒<sup>[29-30]</sup>。然而在临床用药中,扶正怕其助邪,攻毒恐其伤正,化痰则忧其传舍流注。对于免疫忽视引起的荒漠型肿瘤,以毒攻毒,促进癌毒释放肿瘤抗原,以致敏或激活T细胞,促进由“冷肿瘤”到“热肿瘤”的转化;对迂曲、渗漏的肿瘤血管以活血化瘀,对细胞外基质沉积与CAF活化引起的痰凝结聚以化痰软坚,则可以改善免疫豁免状态;通过解毒化痰法改变肿瘤抗原对耗竭T细胞的刺激时间与强度,使耗竭T细胞维持其祖系表型,则能增强免疫检查点抑制的潜在疗效。以肿瘤免疫分型结合临床辨证指导中药处方的临床决策<sup>[31-33]</sup>,明晰不同中药使用的具体适应证与时间窗,深化《素问·至真要大论篇》提及的“衰者补之”“坚者削之”“结者散之”“留者攻之”“逸者行之”的内涵,是实现中医药治疗肿瘤的精准用药的关键<sup>[3,34-35]</sup>。

(说明:孙睿博为南方医科大学中医药学院2019级中西医临床医学专业本科生)

#### 参考文献:

- [1] 李中梓.内经知要[M].陆鸿元,包来发,校注.北京:中国中医药出版社,1994:71-72.
- [2] 王雄文,林龙,李佩华,等.周岱翰诊治肿瘤的中医学术思想探讨[J].广州中医药大学学报,2015,32(4):762-764.
- [3] 靖林林,孙学刚.基于肿瘤微环境病机的抗癌策略探讨[J].中华中医药杂志,2017,32(11):5001-5004.
- [4] LIN XC, XU WJ, SHAO M, et al. Shenling Baizhu San suppresses colitis associated colorectal cancer through inhibition of epithelial-mesenchymal transition and myeloid-derived suppressor infiltration [J/OL]. BMC Complement Altern Med, 2015, 15: 126 [2021-12-01]. <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-015-0649-9>.
- [5] 贺娟.论《黄帝内经》之“虚邪”[J].北京中医药大学学报,2021,44(1):9-13.
- [6] COULIE PG, VAN DEN EYNDE BJ, VAN DER BRUGGEN P, et al. Tumour antigens recognized by T lymphocytes: at the core of cancer immunotherapy [J]. Nat Rev Cancer, 2014, 14(2):135-146.
- [7] CHEN DS, MELLMAN I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point [J]. Nature, 2017, 541(7637):321-330.
- [8] 孙睿博,韩钦芮,徐萌,等.肿瘤转移前微环境的正虚痰瘀病机探讨[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3529-3532.
- [9] 韩钦芮,符秀琼,禹志领,等.肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J].中医杂志,2014,55(4):292-294.
- [10] 张灿理.黄帝内经素问语释[M].济南:山东科学技术出版社,2017:9.
- [11] 张玉人,林洪生,张英.基于“伏毒”学说的扶正祛毒法防治恶性肿瘤转移的理论探讨[J].北京中医药大学学报,2014,37(9):586-588.
- [12] 周仲瑛.“伏毒”新识[J].世界中医药,2007,2(2):73-75.
- [13] 郭建辉.周仲瑛教授“癌毒学说”新论[J].湖南中医药大学学报,2010,30(11):6-8.
- [14] BUCKANOVICH RJ, FACCIABENE A, KIM S, et al. Endothelin B receptor mediates the endothelial barrier to T cell homing to tumors and disables immune therapy [J]. Nat Med, 2008, 14(1):28-36.
- [15] MOTZ GT, SANTORO SP, WANG LP, et al. Tumor endothelium FasL establishes a selective immune barrier promoting tolerance in tumors [J]. Nat Med, 2014, 20(6):607-615.
- [16] SCENEAY J, CHOW MT, CHEN A, et al. Primary tumor hypoxia recruits CD11b<sup>+</sup>/Ly6C<sup>med</sup>/Ly6G<sup>+</sup> immune suppressor cells and compromises NK cell cytotoxicity in the premetastatic niche [J]. Cancer Res, 2012, 72(16):3906-3911.
- [17] RINGEL AE, DRIJVERS JM, BAKER GJ, et al. Obesity Shapes Metabolism in the Tumor Microenvironment to Suppress Anti-Tumor Immunity [J]. Cell, 2020, 183(7):1848-1866.
- [18] LIU M, KUO FS, CAPISTRANO KJ, et al. TGF- $\beta$  suppresses type 2 immunity to cancer [J]. Nature, 2020, 587(7832):115-120.
- [19] KITAMURA T, QIAN BZ, SOONG D, et al. CCL2-induced chemokine cascade promotes breast cancer metastasis by enhancing retention of metastasis-associated macrophages [J]. J Exp Med, 2015, 212(7):1043-1059.
- [20] 高卓维,韩钦芮,符秀琼,等.肿瘤微环境刚性的病机探讨[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1808-1810.
- [21] FEIG C, JONES JO, KRAMAN M, et al. Targeting CX-CL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in

- pancreatic cancer[J].*Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110( 50): 20212–20217.
- [22] BELTRA JC, MANNE S, ABDEL-HAKEEM MS, et al. Developmental Relationships of Four Exhausted CD8<sup>+</sup> T Cell Subsets Reveals Underlying Transcriptional and Epigenetic Landscape Control Mechanisms [J]. *Immunity*, 2020, 52( 5): 825–841.
- [23] CHEN ZY, JI ZC, NGIOW SF, et al. TCF-1-Centered Transcriptional Network Drives an Effector versus Exhausted CD8 T Cell-Fate Decision [J]. *Immunity*, 2019, 51( 5): 840–855.
- [24] LIU YY, ZHOU NN, ZHOU L, et al. IL-2 regulates tumor-reactive CD8<sup>+</sup> T cell exhaustion by activating the aryl hydrocarbon receptor [J]. *Nat Immunol*, 2021, 22( 3): 358–369.
- [25] CHU T, ZEHN D. Charting the Roadmap of T Cell Exhaustion [J]. *Immunity*, 2020, 52( 5): 724–726.
- [26] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎性微环境与“癌毒”病机相关性探讨 [J]. *北京中医药大学学报*, 2015, 38( 1): 14–17.
- [27] 王仁平, 张庆祥. 《黄帝内经》中“伏梁”病证探析 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43( 7): 557–560.
- [28] 李园, 赵莹, 陈萌, 等. 从中医学视角探讨慢性胃炎“炎症转化”过程的免疫失衡与重建 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44( 1): 92–96.
- [29] 程海波, 沈政洁, 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.
- [30] 胡帅航, 田培裕, 张孝刚, 等. 通阳法在肿瘤治疗中的应用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43( 9): 780–784.
- [31] CHEN CH, YAO XQ, XU YH, et al. Dahuang Zhechong Pill suppresses colorectal cancer liver metastasis via ameliorating exosomal CCL2 primed pre-metastatic niche [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2019, 238: 111878 [2021–12–01]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874118347202?via%3Dihub>.
- [32] 施月, 李萍, 李园, 等. 基于“主客交”理论探讨慢性胃炎“炎症转化” [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44( 10): 935–939.
- [33] 刘燕, 吴耀松, 刘俊, 等. 从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44( 2): 183–187.
- [34] SUN XG, LIN XC, DIAO JX, et al. Pi( Spleen) –deficiency syndrome in tumor microenvironment is the pivotal pathogenesis of colorectal cancer immune escape [J]. *Chin J Integr Med*, 2016, 22( 10): 789–794.
- [35] XU WJ, HAN QR, LIANG ST, et al. Modified shenling-baizhu decoction reduces intestinal adenoma formation in adenomatous polyposis coli multiple intestinal neoplasia mice by suppression of hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$ -induced CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> forkhead box P3 regulatory T cells [J]. *J Tradit Chin Med*, 2018, 38( 1): 22–32.
- ( 收稿日期: 2021-12-10; 网络首发日期: 2022-05-06)