

从“阴阳平衡观”探讨对卵巢癌炎性微环境的中医认识

王伟玉¹, 郭滢², 沈影¹, 杨爽¹, 韩凤娟^{2*}

(1. 黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

[摘要] 卵巢癌是妇科恶性肿瘤之一, 由于其早期症状不典型, 确诊时往往已达疾病晚期, 成为威胁女性健康的一大杀手。现代研究发现, 肿瘤细胞与其周围微环境共同进化是导致卵巢癌发生、发展的重要原因。中医学认为, 阴阳是一切事物的根本, 阴阳平衡是机体健康的标志, 即“阴平阳秘”状态, 阴阳的对立制约、互根互用、消长与转化是维持阴阳平衡的关键。卵巢癌在中医学中属“癥瘕”“积聚”“肠覃”范畴, 其发生、发展是正气与邪气抗争, 正虚邪盛, 阴阳失衡的结果。而机体与卵巢癌炎性微环境, 以及炎性微环境中的相关因子也处于对立制约、相互转化的状态, 表现出动态发展的“阴阳”关系, 二者高度契合。目前, 中医药对于卵巢癌炎性微环境的研究多从信号通路传导角度出发, 体现出多成分多靶点对癌细胞的作用优势, 未能从中医阴阳平衡角度阐释其意义。因此, 笔者以“阴阳平衡观”为切入点, 从宏观及微观角度探讨卵巢癌炎性微环境中相关因子的改变对卵巢癌发生、发展产生的影响, 论述其与中医理论的高度契合性, 以此为基础提出“调整阴阳平衡”为卵巢癌的防治原则, 扶正与祛邪兼顾, 以期为中医理论阐释卵巢癌炎性微环境的现代研究中奠定基础, 以及在中西医结合指导卵巢癌的临床治疗中提供理论依据。

[关键词] 卵巢癌; 炎性微环境; 阴阳平衡

[中图分类号] R22; R242; R2-0; R226 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)12-0237-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20211197

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210412.1027.001.html>

[网络出版日期] 2021-4-12 11:36

Cognition of Ovarian Cancer Microenvironment in Traditional Chinese Medicine from Perspective of "Yin-Yang Balance"

WANG Wei-yu¹, GUO Ying², SHEN Ying¹, YANG Shuang¹, HAN Feng-juan^{2*}

(1. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China;

2. First Affiliated Hospital, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China)

[Abstract] Ovarian cancer, one of gynecological malignancies, is often diagnosed at the late stage because of the atypical early symptoms and has become a major killer of women. Research has found that the co-evolution of tumor cells and their surrounding microenvironment is an important cause for the occurrence and development of ovarian cancer. It is believed in traditional Chinese medicine (TCM) that Yin and Yang are the roots of everything, and their balance, namely Yin being at peace and Yang being compact (“Yin Ping Yang Mi”) is a sign of good health. The mutual opposition, restriction, and rooting of Yin and Yang as well as their waning and waxing and transformation are the keys to maintaining the balance. In TCM, ovarian cancer falls into the category of abdominal mass, which results from the struggle between healthy Qi and evil Qi. When the healthy Qi is deficient and the evil Qi is excessive, the balance between Yin and Yang will be destroyed,

[收稿日期] 20210221(012)

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82074484); 黑龙江省自然科学基金项目(ZD2018020); 黑龙江中医药大学科研基金项目(2019BS07)

[第一作者] 王伟玉, 在读博士, 从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, E-mail: wang452638182@qq.com

[通信作者] * 韩凤娟, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究, Tel: 0451-82111401, E-mail: han-fengjuan2004@163.com

triggering the body and ovarian cancer microenvironment as well as the relevant factors in the inflammatory microenvironment to be mutually opposed, restricted, and transformed, highly consistent with the dynamic development of Yin and Yang. At present, the studies concerning TCM intervention in the inflammatory microenvironment of ovarian cancer mostly focus on the signaling pathways to reveal the advantages of TCM multiple components against cancer cells via multiple targets, but they fail to explain the TCM efficacy from the perspective of Yin-Yang balance. Therefore, guided by the concept of Yin-Yang balance, this paper macroscopically and microscopically explored the effects of the changed factors in inflammatory microenvironment on the occurrence and development of ovarian cancer, and put forward that the prevention and control principles of ovarian cancer should lie in the "adjustment of Yin-Yang balance", accompanied by healthy Qi reinforcement and pathogen elimination. This paper has laid the foundation for the elucidation of modern research achievements regarding the ovarian cancer microenvironment with TCM theory and provide a theoretical basis for the clinical treatment of ovarian cancer with integrated TCM and western medicine.

[Key words] ovarian cancer; inflammatory microenvironment; Yin-Yang balance

卵巢癌(OC)是女性第7大最常见的癌症,具有早期诊断难,易转移及化疗耐药的特点,导致其5年生存率低于45%^[1]。研究发现,卵巢癌炎性微环境在OC发生发展、复发转移及化疗耐药的过程中占有重要地位^[2]。其相关因子的动态变化贯穿卵巢癌的始末,类似于中医的阴阳平衡状态。这种阴阳平衡的状态不断被打破,表现出正邪相争的病理过程,这与卵巢癌西医学疾病发展机制具有高度的契合性。本文将从“阴阳平衡”角度探讨对OC炎性微环境的中医认识,以期在临床中为中医药治疗OC提供新思路。

1 OC炎性微环境概述

在19世纪,英国外科医生PAGET^[3]首次提出了“种子-土壤学说”,为肿瘤微环境(TME)的提出打下了基础。正常情况下,人体中的正常细胞及其周围组织器官与病原体之间保持着动态平衡,成为机体防御肿瘤的重要屏障。肿瘤细胞可以通过基质细胞的迁移、基质的重塑和血管系统扩张等打破这种平衡,来为自己的增殖转移营造合适的“土壤”,这种“土壤”即是TME^[4]。TME是一个复杂的网络系统,其中癌相关成纤维细胞(CAFs),巨噬细胞,中性粒细胞,淋巴细胞,髓源性抑制细胞(MDSC)等细胞及一些细胞因子[如趋化因子(CXCL),肿瘤坏死因子- α (TNF- α)及炎性细胞因子等]组成了对肿瘤发生、发展、侵袭及转移作用巨大的炎性微环境^[5-6]。有学者发现肿瘤组织内存在着大量炎性细胞浸润^[7],进一步研究表明,25%的恶性肿瘤与炎性微环境密切相关^[8]。炎性微环境的形成,为OC这个“种子”的发生发展创造了肥沃的“土壤”。

由于OC位于盆底肌深处,主要通过细胞从原

发性肿瘤脱落到充满恶性腹水的腹腔内而发生^[9]。因此,腹腔可能是OC的微环境场所。在OC发生的早期,微环境中适当的炎症反应可以提高机体对病原体的防御力,随着炎症反应的持续,转化为慢性炎症,损伤机体组织上皮细胞结构及周围基质成分,促进正常上皮细胞的突变,逐渐发展为癌组织,而癌组织反过来又加重了炎症。因此,OC细胞与其邻近炎性微环境共同进化导致了OC的发展。一方面,活跃的间皮细胞大量分布在腹膜腔及大网膜的结缔组织及脂肪细胞中,而大网膜是转移病灶的首选部位^[10]。首先,OC细胞从原组织上脱落,侵入到腹膜腔以及大网膜中,到达毛细血管或淋巴管,炎症细胞产生相关因子增加毛细血管通透性,帮助癌细胞的通过;入血的癌细胞随着血液,在炎症细胞及其分泌的相关因子帮助下,在新的组织进行增殖。其次,炎性微环境中持续的炎症刺激,促进了OC细胞的增殖抑制其凋亡。最后,炎症刺激相关因子及信号通路的启动,促进肿瘤血管生成,为OC细胞提供生长所需的营养,加速其增殖转移^[11]。另一方面,慢性炎症通过许多机制改变了肿瘤的微环境,这些机制包括细胞因子的产生、促炎介质、血管生成和组织重塑,打破了微环境中各种细胞及相关因子原有的平衡,形成了一个复杂的微生态网络,帮助OC细胞增殖、侵袭、血管生成、免疫逃逸及对放、化疗的抵抗,促进OC的发生发展^[12]。

2 从中医阴阳平衡角度认识OC的发生发展

阴阳学说属于古代哲学思想,最早见于《周易·系辞》:“阴阳之义配日月。”这种思想逐渐为中医所用,典型的代表为《黄帝内经》,其中《黄帝内经·素问·阴阳应象大论篇》曰:“阴阳者,天地之道也……

神明之府也。”《黄帝内经·素问·生气通天论篇》曰：“夫自古通天者，生之本，本于阴阳。”说明阴阳为世间万物的根本，主宰着万物的生克制化。阴阳平衡，人体的生理功能则正常运行，正如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》中讲到的“阳生阴长，阳杀阴藏”。正常情况下，阴阳处于一种动态的平衡状态，若阴阳失衡，则“阴胜则阳病，阳胜则阴病，阳胜则热，阴胜则寒”，发为疾病^[13]。

OC在古代多以“癥瘕”“积聚”“肠覃”论治，对于其发病机制古有“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。多数医家认为，正气亏虚是肿瘤产生的根本原因^[14-16]。正气与邪气的抗争自人类的受精卵开始，至青年这一阶段，正气与邪气处于一种稳定的动态平衡的状态，使包括肿瘤在内的各种疾病不易发生。但值得引起注意的是，若影响因素足够，邪气处于上风，这种动态平衡仍然是可以打破的。周仲瑛首次提出了“癌毒学说”，其概念源自于中医学“毒邪理论”，认为癌毒是不同于风、寒、热毒等一般毒邪的特异性致病因子，具有增生性、浸润性、复发性和流注性等特点，这种特点使其较其他因素更容易打破阴阳的动态平衡，进而导致OC的发生^[17]。而过了这一阶段，至中老年，人体正气逐渐损耗，所谓“年四十，而阴气自半”。《外科医案汇编》：“正虚则为岩。”这种动态平衡日趋不稳，相对更加容易被打破，所以临床中OC的患者也以中老年居多。沈影等^[18]提出“肾阳虚衰，血瘀于胞”是OC的病因病机，肾阳虚，命门火衰，冲任二脉失于温煦，寒邪客于胞宫，阻碍气血运行，聚积而成癥瘕，以肾虚为本，血瘀为标，邪盛正虚，阴阳失衡，发为本病。吴晓晴等^[19]则认为阳虚是导致OC发生发展的根本，一方面由于先天肾阳虚导致寒、虚、瘀、毒搏结于冲任，于胞宫中形成积块；另一方面因后天失养，或风寒化为阴邪，损伤阳气，或饮食生冷，伤于脾阳，脾阳不能补养肾阳，肾阳不足，推动乏力，或情志伤肝，气机不通，阳气不布，虚寒内生。正如“积之始生，得寒乃生，厥乃成积。”虚阳与寒凝瘀血搏结，先天与后天共同作用，正气弱邪气强，阳气弱阴气强，阴阳失衡，形成病理产物，使无形之聚发展成有形之积。故有《妇人大全良方》曰：“妇人寒热失节，脏腑气虚。风冷在内……渐生颗块。”而金银珠等^[20]认为阳气具有温散作用，能推动有形之物化为无形之气，阴气具有凝聚、收敛作用，能使无形之气聚成为有形之物质，能量与物质的转化，阴阳的协调共济调节人体的整体生理活动，当“阳化气”不足，而

“阴成形”太过，阳虚阴结，积久发为瘤。邹圣蕙等^[21]又提出OC的发生是由于伏邪潜而不显，值正气不足，抗邪无力显而发之。

由此可见，正如《诸病源候论》所言“积聚者，由阴阳不和”，无论是正气和癌毒二者之间的平衡被打破，还是肾虚血瘀、阳虚、伏邪及阳虚阴结等邪气致病因素，归根结底是由于“正虚邪积”，阴阳失衡，导致OC发生发展。见图1。

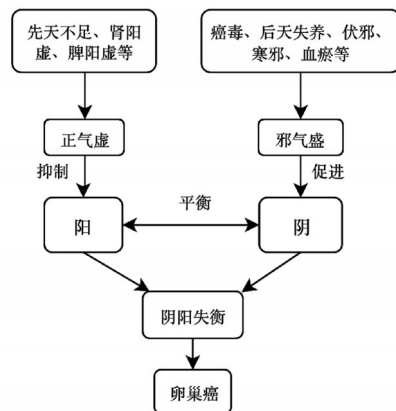


图1 OC与中医阴阳平衡

Fig. 1 Balance of Yin and Yang between ovarian cancer and traditional Chinese medicine(TCM)

3 从阴阳平衡认识炎性微环境对OC的影响

肿瘤在复杂、动态、多功能的微环境中进化，其依赖于TME来持续生长、侵袭和转移。OC炎性微环境复杂的分子作用机制呈现出动态平衡和发展的状态，这种状态类似于中医阴阳平衡或失衡的动态变化，当阴阳处于互相制约、互相消长的动态平衡中时，机体的各项生命活动正常运行。而当这种平衡被打破时，OC将会发生、发展及转移。

3.1 炎性微环境对OC发生、发展及转移的影响

OC炎性微环境主要通过炎症反应帮助肿瘤细胞免疫逃逸、促进肿瘤血管生成等促进OC的发生、发展。

在OC炎性微环境中，存在着大量的免疫细胞，通过接触各种细胞因子[如表皮生长因子(EGF)，血管内皮生长因子(VEGF)，基质金属蛋白酶-9(MMP-9)，干扰素(IFN)，白细胞介素(IL)等]和CXCL等保持肿瘤免疫与炎症之间的平衡关系，这种平衡关系参与OC微环境中的免疫抑制，介导肿瘤细胞发生免疫逃逸，调节OC细胞的侵袭、迁移和血管新生，在OC肿瘤进展中起重要作用^[22]。巨噬细胞是参与炎症和OC发生的重要免疫细胞群，其中存在于肿瘤中的巨噬细胞被称为肿瘤相关巨噬

细胞(TAMs)^[23-24]。根据TME中的刺激方式,TAMs可以呈现2种主要表型,抗肿瘤M1型巨噬细胞和促肿瘤M2型巨噬细胞^[25]。当受到辅助性T淋巴细胞(Th)1因子刺激时,单核细胞分化为M1型巨噬细胞,分泌IL-1,IL-12,TNF- α 和CXCL12,具有细胞毒性、肿瘤抑制和免疫刺激功能。当受到IL-4,IL-10和IL-13细胞因子刺激时,单核细胞则分化为M2型巨噬细胞^[26],具有抑制炎症和免疫应答、促进新生血管生成及组织重建和修复等作用。在免疫逃逸阶段,由于肿瘤细胞分泌许多生长因子和细胞因子(例如IL-4和IL-13),因此TME维持了免疫抑制作用,免疫抑制状态使单核细胞加速转化至M2型巨噬细胞,打破M1型巨噬细胞与M2型巨噬细胞的平衡,促进肿瘤生长。研究发现,在OC中,TAMs主要是M2型巨噬细胞,一方面,M2型巨噬细胞通过分泌相关细胞因子促进OC细胞的增殖;另一方面,OC细胞反过来也可以促进M2型巨噬细胞的极化。从而参与肿瘤浸润、血管生成、转移及早期复发^[27-28]。此外,OC细胞能够将M0和M1型巨噬细胞极化为M2型巨噬细胞,打破M1与M2型巨噬细胞间的平衡,诱导肿瘤细胞发生上皮-间充质转化(EMT),增强其干细胞特性,帮助形成免疫抑制环境,抑制T细胞、树突状细胞和自然杀伤细胞的功能,促进耐药的发生^[29]。Th是TME的主要组成部分,对适应性免疫至关重要^[22]。Th作为T淋巴细胞的一种,通常可分为Th1细胞,Th2细胞,Th17和调节性T细胞(Treg)细胞。Th1/Th2,Treg/Th17在分化及功能上是两对相互制约的平衡体系,在维持机体免疫稳定方面发挥重要作用,一旦平衡被打破,机体会发生免疫功能失常,导致肿瘤的发生。其中,Th1细胞主要分泌IL-2,IFN- γ ,TNF等,参与调节细胞免疫,辅助细胞毒性T细胞分化,介导细胞免疫应答;Th2细胞主要分泌IL-4,IL-5,IL-6,IL-10和IL-13等,促进B细胞激活与分化并产生抗体,介导体液免疫反应。肿瘤免疫主要是细胞免疫,Th1细胞诱导的免疫应答抑制了恶性肿瘤增生,肿瘤患者体内如果Th2细胞处于优势,机体细胞免疫功能会受到抑制,从而促进肿瘤发生、进展^[30]。Th17细胞主要分泌IL-17,TNF- α 等,其功能主要是募集活化中性粒细胞,其中IL-17能促进树突状细胞成熟,协同刺激T细胞的活化;Treg细胞主要通过抑制免疫细胞活化,诱导效应细胞死亡以及分泌抗炎细胞因子[如转化生长因子- β (TGF- β)和IL-10]来调节免疫反应以维持内环境稳态^[31]。ALMATROODI等^[32]

发现,OC患者中Th1/Th2平衡向Th2漂移,介导了肿瘤的免疫逃逸。李元昆等^[33]发现Th17,Treg,Th17/Treg增高可能促进OC发生发展,并认为其原因可能为Th17/Treg细胞失衡导致TME免疫失衡,促进了癌细胞的增殖、迁移,导致肿瘤进一步发展。王丽华等^[34]更是发现在OC患者中CD4⁺T细胞亚群的表达发生了变化,Th1/Th2和Treg/Th17平衡被打破,Th2,Treg细胞发生极化,且随着病情的进展,极化进一步增强,加重机体免疫抑制。

TGF- β 在OC的发生发展中扮演着双重角色,在正常卵巢表面上皮和早期OC中,TGF- β 可抑制细胞的增殖,而在晚期OC中,TGF- β 反过来促进恶性肿瘤的发展^[35-36]。此外,TGF- β 对OC微环境中的中性粒细胞具有调控作用,被招募的中性粒细胞可分为2种表型,即N1型和N2型。其中N1型高细胞毒性,高免疫活性,能促进CD8⁺T细胞活化,具有抑瘤作用;N2型低细胞毒性,抑制免疫,具有促瘤作用,即肿瘤相关中性粒细胞(TAN)。有趣的是,TGF- β 不仅能将TAN极化为N2细胞表型,还可以抑制N1表型TAN的形成,帮助肿瘤细胞免疫逃逸。

肿瘤血管生成是由促血管形成因子[VEGF,TGF- β ,TNF- α ,血管生成素(Angs),MMP和IL-8等]和抑制因子[血管抑制素(angiotatin),内皮抑制素(ENS),血小板反应素-1(TSP-1)和组织金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)等]调节的复杂过程,是OC发生发展的重要一环^[2]。正常情况下,二者处于平衡的状态,一旦平衡打破,促血管形成因子释放增加,刺激血管生成,为肿瘤细胞提供营养,促进OC发展。因此,与良性卵巢肿瘤相比,OC中的促血管形成因子数量偏多,刺激血管生成,帮助肿瘤细胞生长^[37]。同时,生长的肿瘤细胞分泌更多的促血管形成因子,刺激内皮细胞增殖和迁移,形成恶性循环,推动OC的进展^[38]。而当使用抑制因子将这种平衡逆转时,内皮细胞的增殖被抑制,血管数目减少,阻碍OC的发展^[39]。

肿瘤干细胞(CSCs)是一种具有自我更新和分化特性的细胞亚群,其独特性在于能使肿瘤细胞无限期地持续增长,从而区别于大部分肿瘤细胞^[40]。CSCs在OC发病机制中具有不同的细胞特征,如肿瘤发生、转移和肿瘤耐药等^[41]。OC微环境中分泌的相关因子能够激活卵巢癌干细胞(OCSCs)中与炎症网络相关的信号通路,促进OC炎性微环境的形成,影响其平衡^[42]。同时,炎性微环境中的相关因子,如EGF,成纤维细胞生长因子(FGF),肝细胞

生长因子(HGF),胰岛素样生长因子(IGF)及IL-6等,可以维持CSC活性并帮助其扩增^[43]。例如,OCSCs可通过促进IL-8的分泌及CD163和信号转导及转录激活因子(STAT)3的表达,抑制IL-12的分泌和一氧化氮(NO)水平,使巨噬细胞向M2型极化^[44]。OCSCs还可以分化为内皮细胞(ECs),促进卵巢浆液性腺癌中的血管生成和淋巴管生成^[45]。WEN等^[46]观察到使用TGF- β 信号传导途径抑制剂后,OCSCs的EMT过程受到抑制,其迁移和侵袭能力显著降低。

3.2 OC炎性微环境与中医阴阳平衡观具有高度契合性 OC炎性微环境中的相关因子既是相互依存、相互促进,又是相互拮抗、相互斗争的。既可表现为抑瘤作用,又可表现为促瘤作用。在OC炎性微环境中存在着2种平衡,即大平衡及小平衡,具体可以表现为2个方面。①从宏观角度讲,当机体出现肿瘤细胞入侵时,会发生炎症反应,并分泌多种因子,在肿瘤周围形成炎性的微环境。肿瘤细胞的刺激主要表现为促炎效应,而机体则相应的表现为抗炎效应。二者相互竞争,若促炎效应占上风,则表现为炎症进展,OC细胞发生增殖迁移;若抗炎效应占上风,则表现为炎症消退,OC细胞的生长被抑制,即大平衡。②从微观角度讲,炎性微环境中的相关因子也有致癌作用和抑瘤作用之分,存在着平衡关系,如M1/M2, Th1/Th2, Treg/Th17, N1/N2, 促血管形成因子/抑制因子, TGF- β 的双向调节作用及CSCs的分化,当致癌作用强于抑瘤作用时,OC进展被抑制,反之则促进OC进展,即小平衡。大平衡及小平衡之间并不是独立的,而是相互促进,大平衡失衡,倾向于促炎效应,增强致癌作用,导致小平衡失衡;而小平衡失衡,致癌作用进一步增强,反过来促进促炎效应,大平衡愈加失衡,OC不断进展。

如《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》中讲到的“阴静阳躁,阳生阴长,阳杀阴藏”。中医认为凡是运动的、外向的、上升的、弥散的、温热的、明亮的、兴奋的都属于阳;相对静止的、内守的、下降的、凝聚的、寒冷的、晦暗的、抑制的都属阴^[47]。以此为切入点,课题组认为在大平衡中由于促炎效应可以使细胞凋亡坏死,具有静止、抑制的特性,可以看作是阴;抗炎效应通过细胞增殖来修复机体炎症,具有运动、兴奋的特性,所谓“阳者卫外而为固也”,“阳气一日而主外”,可以看作是阳。二者的相互斗争,与中医理论中阴与阳的动态变化过程相类似^[48]。促炎效应增强导致肿瘤不断进展,抗炎效应

增强则导致肿瘤的消退,而肿瘤为有形之邪,这也符合“阳化气,阴成形”的特点。在小平衡中, M1, Th1, Th17, N1, 血管抑制因子及TGF- β 的抑癌作用,具有静止、抑制的特性,可以看作是阴; M2, Th2, Treg, N2, 促血管形成因子, TGF- β 的致癌调节作用及CSCs的分化具有运动、兴奋的特性,可以看作是阳^[49]。随着大平衡的促炎效应的增强,阴太过,导致重阴必阳,小平衡中阳的特性增强,刺激致癌因子分泌,加重微环境中的慢性炎症,促炎效应增强,即重阳必阴,反过来又促进大平衡失衡,OC随之不断进展。此外,从病因病机来看,中医认为正气是人体产生的具有维护健康功能的能力,如适应能力、自我调节能力、抗邪防病能力和康复自愈能力;邪气是外界环境之中的以及人体内部产生的各种致病因素,如痰饮、瘀血、毒邪、七情及六淫等^[50-51]。而OC炎性微环境中的抗炎效应及抑瘤因子具有防御肿瘤细胞和抑制肿瘤细胞发展的能力,与中医中的正气有着异曲同工之妙;促炎效应以及致癌因子(如血管生成因子及血管抑制素等)因能够促进肿瘤的发展,也非常类似于中医中痰饮、瘀血、毒邪等邪气致病的特点,可见OC炎性微环境的致病机制与中医病因病机也高度相符,存在许多共通之处。基于此,课题组认为OC的炎性微环境与中医的阴阳平衡观具有高度的契合性。见图2。

4 以“调整阴阳平衡”为原则指导OC的防治

OC的核心病机是正虚邪盛,阴阳失衡,其治疗应以扶正祛邪,恢复阴阳平衡为主。张仲景在《伤寒论》中讲到:“凡病……阴阳自和者,必自愈。”对于OC早期,以邪去正安为主;对于OC中晚期,以带瘤生存为主。无论哪种方法,都以恢复阴阳平衡为核心。

对于OC的发生发展,从整体与局部来说,可分为2种情况,一种情况是局部的阴阳失衡导致OC的发生,刺激因素持续存在,炎性微环境形成,阴阳失衡影响扩散到整体。对于这种情况,可以在肿瘤未扩散之前,采取手术、放疗等干预措施以“损其体”,再配合中药清除体内余毒,补益正气,使邪去正安,阴阳平衡,达到愈后防复的目的^[52]。另一种情况是整体的正虚邪盛,阴阳失衡影响到局部,使局部持续受致病因素刺激,形成炎性微环境,局部的阴阳失衡又可以反过来影响整体,形成恶性循环。由于发病根本在整体,故而仅针对局部治疗效果较差。在治疗时应从整体出发,调整阴阳平衡以“毁其用”,使人瘤共生,达到带瘤生存的目的^[55-57]。

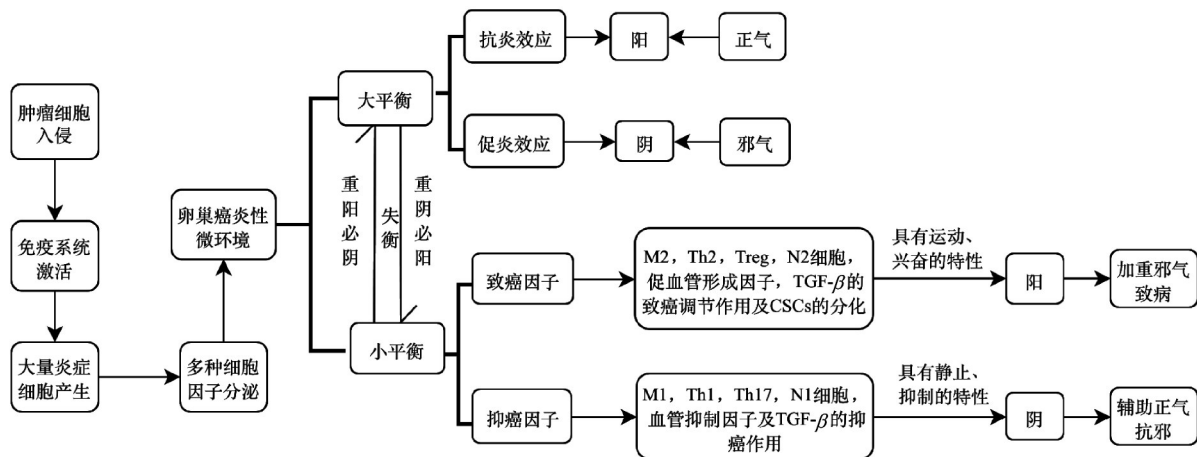


图2 OC炎症微环境与中医阴阳平衡的关系

Fig. 2 Relationship between inflammatory microenvironment of ovarian cancer and balance of Yin and Yang in TCM

对于OC的治疗,突出一个“调”字,如《黄帝内经·素问·至真要大论》中所讲:“谨察阴阳所在而调之,以平为期。”应扶正与祛邪兼顾,依据辨证不同而有所偏重,中药通过其阴阳之偏性的特点,通过配伍组合调整偏颇,使机体重新恢复阴阳平衡。《黄帝内经》曰:“正气存内,邪不可干。”现代医学表明,扶正固本类中药可以通过提高机体的免疫功能调整机体内环境,达到抑癌及消灭残余肿瘤细胞的目的^[58-59]。田璐等^[60]通过研究发现扶正抗癌汤可以增加OC移植瘤大鼠CD4⁺, CD8⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺值,通过增加细胞免疫因子TNF- α , IL-2和IFN- γ 的表达,改善OC移植瘤大鼠免疫功能。姜黄素可通过诱导OC细胞凋亡,增强放、化疗敏感性,抑制肿瘤血管生成,CSCs及细胞增殖、侵袭和转移来阻止OC进展^[61]。赵虎等^[62]还发现姜黄素能诱导OC耐药细胞A2780/taxol凋亡,增加紫杉醇的细胞毒性,在一定程度上逆转OC细胞对紫杉醇的耐药性。但由于阴阳双方具有互根互用、相互转化的特点,有关扶正是否会加速肿瘤的进展,以及祛邪是否会损伤正气而使病情恶化,尚有待讨论,如何寻找阴阳平衡的关键点仍需进一步探索。

阴阳是一切事物的根本,无论是大平衡还是小平衡,OC的发生发展都归结于阴阳的失衡,故调和阴阳为治病之本。OC炎症微环境中抗炎因子属阳,促炎因子属阴;致癌因子属阳,抗癌因子属阴,阴阳的相互抗争导致疾病向不同的方向发展。将OC炎症微环境与中医的阴阳平衡联系起来,有望为中医临证遣方用药及中西医结合诊治OC提供切入点。《黄帝内经·素问·至真要大论》云:“审察病机,无失气宜。”谨守病机贯穿着肿瘤治疗的始末。

因此,以中医阴阳平衡观为基础,通过辨证论治灵活的调整人体的气血阴阳,控制肿瘤细胞及炎症微环境可能是中医肿瘤学未来发展的方向。

[参考文献]

[1] WEBB P M, JORDAN S J. Epidemiology of epithelial ovarian cancer [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017, 41: 3-14.

[2] ZHANG B, CHEN F, XU Q, et al. Revisiting ovarian cancer microenvironment: a friend or a foe? [J]. Protein Cell, 2018, 9(8): 674-692.

[3] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. Cancer Metastasis Rev, 1989, 8(2): 98-101.

[4] NUNES S C. Tumor microenvironment-selective pressures boosting cancer progression [J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1219: 35-49.

[5] ARNETH B. Tumor Microenvironment [J]. Medicina (Kaunas), 2019, 56(1): 15.

[6] YANG Y F, YANG Y, YANG J, et al. Tumor microenvironment in ovarian cancer: function and therapeutic strategy [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8: 758.

[7] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357 (9255): 539-545.

[8] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer [J]. Nature, 2002, 420(6917): 860-867.

[9] GHONEUM A, AFIFY H, SALIH Z, et al. Role of tumor microenvironment in ovarian cancer pathobiology [J]. Oncotarget, 2018, 9 (32): 22832-22849.

[10] AZIZ M A A E, AGARWAL K, DASARI S, et al.

- Productive cross-talk with the microenvironment: a critical step in ovarian cancer metastasis [J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(10):1608.
- [11] AGGARWAL B B, VIJAYALEKSHMI R V, SUNG B. Targeting inflammatory pathways for prevention and therapy of cancer: short-term friend, long-term foe [J]. *Clin Cancer Res*, 2009, 15(2):425-430.
- [12] SAVANT S S, SRIRAMKUMAR S, O'HAGAN H M. The role of inflammation and inflammatory mediators in the development, progression, metastasis, and chemoresistance of epithelial ovarian cancer [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(8):251.
- [13] 卢燊, 薛娇, 张晓莹, 等. 从“阴阳”视角辨识恶性肿瘤 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(21):1828-1831.
- [14] 田虎, 田思胜. 首届国医大师治疗恶性肿瘤经验分析 [J]. *时珍国医国药*, 2019, 30(1):193-194.
- [15] 张丽, 何若苹, 蒋丽. 何若苹治疗卵巢癌经验浅析 [J]. *浙江中医药大学学报*, 2016, 40(7):534-537.
- [16] 杨霖, 王笑民, 杨国旺, 等. 浅议卵巢癌转移的病机 [J]. *时珍国医国药*, 2016, 27(3):675-676.
- [17] 叶丽红, 顾勤. 周仲瑛教授的肿瘤观 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2002, 9(3):63-64.
- [18] 沈影, 韩凤娟, 王秀霞. “温煦肾阳, 搜剔胞络瘀滞”理论提出、应用及发展的思考 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(3):1336-1339.
- [19] 吴晓晴, 卢雯平. 从阳虚体质探讨卵巢癌发病机制和治疗 [J]. *中国医药导报*, 2020, 17(34):123-126.
- [20] 金银珠, 沈影, 韩凤娟. “阳化气, 阴成形”: 卵巢癌的中医证治 [J]. *天津中医药大学学报*, 2020, 39(4):403-406.
- [21] 邹圣蕙, 沈影, 韩凤娟. 从伏邪理论探讨卵巢癌侵袭转移防治思路 [J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(1):4-6.
- [22] DRAKES M L, STIFF P J. Regulation of ovarian cancer prognosis by immune cells in the tumor microenvironment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(9):302.
- [23] CHENG H Y, WANG Z C, FU L, et al. Macrophage polarization in the development and progression of ovarian cancers: an overview [J]. *Front Oncol*, 2019, 9:421.
- [24] YOUSEFZADEH Y, HALLAJ S, BAGHI MOORNANI M, et al. Tumor associated macrophages in the molecular pathogenesis of ovarian cancer [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84:106471.
- [25] GUPTA V, YULL F, KHABELE D. Bipolar tumor-associated macrophages in ovarian cancer as targets for therapy [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(10):366.
- [26] VAN DALEN F J, VAN STEVENDAAL M H M E, FENNEMANN F L, et al. Molecular repolarisation of tumour-associated macrophages [J]. *Molecules*, 2018, 24(1):9.
- [27] YIN M Z, LI X, TAN S, et al. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(11):4157-4173.
- [28] YIN M C, SHEN J Y, YU S Q, et al. Tumor-associated macrophages (TAMs): a critical activator in ovarian cancer metastasis [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:8687-8699.
- [29] MLYNSKA A, POVILAITYTE E, ZEMLECKAITE I, et al. Platinum sensitivity of ovarian cancer cells does not influence their ability to induce M2-type macrophage polarization [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 80(3):e12996.
- [30] HAO C J, LI J, LIU P, et al. Effects of the balance between type 1 and type 2 T helper cells on ovarian cancer [J]. *Genet Mol Res*, 2016, doi: 10.4238/gmr.15027936.
- [31] NAJAFI S, MIRSHAFIEY A. The role of T helper 17 and regulatory T cells in tumor microenvironment [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2019, 41(1):16-24.
- [32] ALMATROODI S A, MCDONALD C F, DARBY I A, et al. Characterization of M1/M2 tumour-associated macrophages (TAMs) and Th1/Th2 cytokine profiles in patients with NSCLC [J]. *Cancer Microenvironment*, 2016, 9(1):1-11.
- [33] 李元昆, 崔金全, 廖予妹, 等. Treg 和 Th17 在卵巢癌患者外周血中的意义及与预后的相关性分析 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(23):2904-2907, 2912.
- [34] 王丽华, 王亮亮, 张競, 等. 卵巢癌患者外周血 Th1/Th2 及 Treg/Th17 细胞平衡关系 [J]. *南方医科大学学报*, 2017, 37(8):1066-1070.
- [35] NILSSON E E, SKINNER M K. Role of transforming growth factor beta in ovarian surface epithelium biology and ovarian cancer [J]. *Reprod Biomed Online*, 2002, 5(3):254-258.
- [36] ALSINA-SANCHÍS E, FIGUERAS A, LAHIGUERA A, et al. TGFbeta controls ovarian cancer cell proliferation [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(8):1658.
- [37] WANG J Y, ZHU M H, ZHOU X M, et al. Changes in tumor markers, coagulation function and serum VEGF in patients with ovarian cancer and benign ovarian disease [J]. *J Buon*, 2020, 25(5):2287-2292.
- [38] LIM D, DO Y, KWON B S, et al. Angiogenesis and

- vasculogenic mimicry as therapeutic targets in ovarian cancer[J]. *BMB Rep*, 2020, 53(6):291-298.
- [39] YOKOYAMA Y, DHANABAL M, GRIFFIOEN A W, et al. Synergy between angiostatin and endostatin: inhibition of ovarian cancer growth[J]. *Cancer Res*, 2000, 60(8):2190-2196.
- [40] AL-ALEM L F, PANDYA U M, BAKER A T, et al. Ovarian cancer stem cells: what progress have we made?[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2019, 107:92-103.
- [41] KENDA SUSTER N, VIRANT-KLUN I. Presence and role of stem cells in ovarian cancer[J]. *World J Stem Cells*, 2019, 11(7):383-397.
- [42] RAGHAVAN S, MEHTA P, XIE Y, et al. Ovarian cancer stem cells and macrophages reciprocally interact through the WNT pathway to promote pro-tumoral and malignant phenotypes in 3D engineered microenvironments[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1):190.
- [43] VARAS-GODOY M, RICE G, ILLANES S E. The Crosstalk between ovarian cancer stem cell niche and the tumor microenvironment[J]. *Stem Cells Int*, 2017, doi: 10.1155/2017/5263974.
- [44] NING Y, CUI Y, LI X, et al. Co-culture of ovarian cancer stem-like cells with macrophages induced SKOV3 cells stemness via IL-8/STAT3 signaling[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 103:262-271.
- [45] KRISHNAPRIYA S, SIDHANTH C, MANASA P, et al. Cancer stem cells contribute to angiogenesis and lymphangiogenesis in serous adenocarcinoma of the ovary[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(3):441-455.
- [46] WEN H Y, QIAN M, HE J, et al. Inhibiting of self-renewal, migration and invasion of ovarian cancer stem cells by blocking TGF- β pathway[J]. *PLoS One*, 2020, 15(3):e0230230.
- [47] 孙广仁, 郑洪新. 中医基础理论[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007, 34.
- [48] KHATAMI M. 'Yin and Yang' in inflammation: duality in innate immune cell function and tumorigenesis[J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2008, 8(10):1461-1472.
- [49] ZHANG K, MARTINY A C, REPPAS N B, et al. Sequencing genomes from single cells by polymerase cloning[J]. *Nat Biotechnol*, 2006, 24(6):680-686.
- [50] 陈鉴聪, 张晓莹, 卢桑, 等. 扶正祛邪理念指导下中西医结合治癌手段的个体化整合[J]. *中医药导报*, 2019, 25(22):18-20.
- [51] 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.
- [52] 陈亮. 针刺联合桂枝茯苓汤治疗卵巢癌术后临床观察[J]. *光明中医*, 2020, 35(20):3238-3239.
- [53] 崔伟, 刘爱珍, 艾亮, 等. 参芪扶正注射液联合TP方案治疗晚期卵巢癌患者的疗效及对患者免疫功能的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2020, 27(23):1927-1930.
- [54] 杨丽, 孙孟雄, 陈丽华. 参芪扶正注射液联合TC方案化疗对晚期卵巢癌肿瘤标志物、肿瘤血管生成因子及免疫相关因子的影响[J]. *解放军医药杂志*, 2020, 32(10):79-83.
- [55] 宋亭亭, 刘国燕, 王言研, 等. 桂枝茯苓汤对卵巢癌术后化疗的增敏效果及对患者炎症因子和免疫指标的影响[J/OL]. *中华中医药学刊*, 2021. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20200817.1401.258.html>.
- [56] 张浩, 马彝, 程杨. 雷公藤内酯醇对荷卵巢癌大鼠的抑瘤效应及其对免疫系统的影响[J]. *世界中医药*, 2020, 15(15):2255-2258.
- [57] 王芳芳, 李益萍, 蒲腾达, 等. 桂枝茯苓汤对卵巢癌术后患者外周血T淋巴细胞亚群、血清肿瘤标志物及凝血水平变化的影响[J]. *世界中医药*, 2019, 14(6):2067-2072.
- [58] 徐力. 论中医干预癌症转移前环境[J]. *中国中医药信息杂志*, 2007, 14(10):3-4.
- [59] 茅菲, 侯克刚, 蒋维洪. 扶阳益肾方辅助治疗卵巢癌临床研究[J]. *新中医*, 2021, 53(1):105-108.
- [60] 田璐, 张新, 张阳. 扶正抗癌汤的免疫调节及抑制大鼠卵巢癌移植瘤生长的作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2020, doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20202421.
- [61] 刘玉婉, 傅云峰, 吕卫国. 姜黄素在卵巢癌防治中的相关研究进展[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(2):252-256.
- [62] 赵虎, 王彦, 敬怀波. 姜黄素对卵巢癌耐药细胞A2780/taxol凋亡诱导作用及其机制探讨[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2021, 22(1):54-55.

[责任编辑 王鑫]