

· 综述 ·

益气活血类中药复方干预恶性肿瘤血行转移机制的研究进展

周飘, 杜全宇, 王飞*

(成都中医药大学附属医院, 成都 610072)

[摘要] 转移是导致恶性肿瘤不良预后的主要原因, 干预转移是恶性肿瘤治疗的关键举措。血行转移作为肿瘤转移途径中最为常见的方式, 可归属于中医“传舍”范畴, 气虚血瘀是其关键病机。中医药治疗恶性肿瘤强调邪正兼顾, 且具有多靶点、多机制、多层次的作用优势。大量临床研究证据表明以益气活血立法的中药复方在延缓肿瘤疾病进程、延长患者生存期方面具有确切作用。基于血行转移在改善肿瘤预后方面的重要意义, 越来越多的研究对益气活血类中药复方干预血行转移的作用及机制进行了探索。该文通过查阅国内外相关文献, 对益气活血类中药复方干预恶性肿瘤血行转移的研究报道进行了归纳整理, 并作简要概述, 以为临床应用益气活血法治疗恶性肿瘤提供理论依据。研究发现以益气活血立法的中药复方能够通过调控细胞黏附分子表达, 抑制细胞外基质降解和新生血管生成, 增强免疫杀伤作用, 以及改善血液高凝、高黏状态等多种机制对血行转移过程中的多个关键步骤起到抑制作用。此外, 益气与活血同用, 方能契合恶性肿瘤气虚血瘀、本虚标实的病机本质, 多项对比性研究结果表明益气活血同用的抗转移效果明显优于单用益气类或活血类药物, 且能避免单独使用二者之一促进恶性肿瘤转移的可能风险。本研究发现可为当前临床应用中医药改善恶性肿瘤患者预后提供一定的参考。

[关键词] 恶性肿瘤; 血行转移; 气虚血瘀; 益气活血; 中药复方

[中图分类号] R22; R242; R2-031; R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)01-0226-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20220122

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20211103.1725.005.html>

[网络出版日期] 2021-11-04 10:03

Mechanism of Chinese Herbal Compounds Capable of Invigorating Qi and Activating Blood in Intervention of Hematogenous Metastasis of Malignant Tumors: A Review

ZHOU Piao, DU Quan-yu, WANG Fei*

(Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

[Abstract] Metastasis is the main cause of poor prognosis of malignant tumors, and intervention with metastasis is the key measure in the treatment of malignant tumors. Hematogenous metastasis, the most common tumor metastasis, falls into the category of "Chuanshe" in traditional Chinese medicine (TCM), with Qi deficiency and blood stasis as the critical pathogenesis. In the fight against malignant tumors, TCM emphasizes the reinforcement of healthy Qi and the elimination of pathogenic factors, exhibiting its action advantages of multiple targets, multiple mechanisms, and multiple levels. Extensive clinical evidence has shown the exact efficacy of Chinese herbal compounds designed for invigorating Qi and activating blood in delaying the progression of tumor disease and prolonging the survival period of patients. In view of the important role of hematogenous metastasis in the prognosis of tumors, more and more studies have explored the effects and mechanisms of Chinese herbal compounds capable of invigorating Qi and activating blood in intervening in

[收稿日期] 20210903(006)

[基金项目] 国家重点研发计划项目(2020YFC2003104); 四川省中医药管理局科学技术研究专项(2020JC0048)

[第一作者] 周飘, 在读博士, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与研究, E-mail: 2020zb012@stu.edutcm.edu.cn

[通信作者] * 王飞, 教授, 博士生导师, 从事中医药防治呼吸病与老年病的临床与研究, Tel: 028-87714869, E-mail: wangfei896@163.com

hematogenous metastasis. This paper summarized the relevant literature reports in China and abroad on the intervention of Chinese herbal compounds capable of invigorating Qi and activating blood in the hematogenous metastasis of malignant tumors, in order to provide a theoretical basis for the clinical application of Qi-invigorating and blood-activating therapy in the treatment of malignant tumors. It has been found that Chinese herbal compounds formulated for invigorating qi and activating blood are effective in hindering several key steps in hematogenous metastasis through various mechanisms, including regulating the expression of cell adhesion molecules, inhibiting extracellular matrix degradation and angiogenesis, enhancing the killing effect of immunity, and improving blood hypercoagulability and hyperviscosity. Furthermore, the combination of invigorating Qi and activating blood targets the pathogenesis essence (Qi deficiency and blood stasis, characterized by sthenia in origin and asthenia in superficiality) of malignant tumor much better. Some comparative studies have demonstrated that the anti-metastasis effect of Qi-invigorating and blood-activating therapy is significantly stronger than that of the Qi-invigorating or blood-activating therapy alone, and such combination avoids the possible risk of the metastasis of malignant tumors triggered by the use of either of them. This study has provided some reference for the current clinical application of TCM for improving the prognosis of malignant tumors.

[Keywords] malignant tumors; hematogenous metastasis; Qi deficiency and blood stasis; invigorating Qi and activating blood; Chinese herbal compounds

恶性肿瘤将成为21世纪世界各国的主要死亡原因,也是提高预期寿命的最重要障碍^[1]。原发肿瘤很少导致患者死亡(肺癌和肝癌除外),恶性肿瘤相关死亡原因中转移占到了90%左右^[2]。转移是当前肿瘤治疗的重大难题,有效治疗恶性肿瘤的能力很大程度上取决于对转移过程的干预^[3]。血行转移是肿瘤转移途径中最为常见的方式,肿瘤细胞从原发病灶脱离,进入血液循环,随后在远处定植形成转移灶^[4]。转移可归属于中医“传舍”范畴,早在《黄帝内经》时期中医便认识到邪毒久羁,可入脉随血播散至他处形成积块^[5]。气虚血瘀是血行转移的关键病机,气虚祛邪、控摄无力则邪毒淫溢,而血瘀可为癌毒提供依附使之更易流窜作祟。中医药在抗肿瘤方面强调扶正祛邪,标本兼顾,大量临床研究证据表明以益气活血立法的中药复方在延缓肿瘤疾病进程、延长患者生存期方面具有确切作用^[6]。基于血行转移在肿瘤预后方面的重要意义,越来越多的临床和基础研究对益气活血类中药复方在干预血行转移方面的作用及可能机制进行了探索并取得了一些重要的研究成果,但目前尚无对这些研究成果的总结性分析。基于此,本文对益气活血类中药复方在肿瘤血行转移方面的干预作用及机制进行了综述,以期临床为临床应用益气活血法改善恶性肿瘤预后提供科学依据。

1 中医对血行转移的认识

根据临床表现,恶性肿瘤可归于中医学文献中

提到的“积”“癥”“岩”“瘤”“癌”等范畴。而肿瘤血行转移相当于中医所言“传舍”,传指癌毒的播散,舍指癌毒停积他处,其相关的最早论述见于《黄帝内经·灵枢·百病始生》,书中提到“是故虚邪之中人也……留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积”,指出癌毒久羁不去,则可通过脉络传舍于他处形成新的积块^[7]。

疾病发生传舍与否取决于邪正两个方面,其中尤以正气为关键,正气胜邪,则邪气为正气所摄,不至扩散;正气亏虚,邪气暴戾,则邪气淫溢周身^[8]。《医宗必读·积聚》言:“积之成也,正气不足,而后邪气居之”,恶性肿瘤的发生本来就存在正气亏虚的方面,临床亦可发现恶性肿瘤好发于年老之人,而年老之人的生理特点即是随着年龄增长的正气衰弱。气具有控摄、祛邪作用,正气亏虚则控摄、祛邪作用减弱,导致内生癌毒,难于祛除。恶性肿瘤细胞无节制地劫夺水谷精微,又可使正气化生无源,更进一步亏耗。癌毒日盛,而正气渐损,正不敌邪,不能将其抑遏于局部,毒邪淫溢,则发生传舍^[9]。

此外,血瘀在癌肿的发生发展中亦扮演着重要角色。《说文解字注》云:“瘤,流也。流聚而生肿也”,王清任在《医林改错》中亦指出“结块者必有形之血也”,“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”,癌毒伤及正气,气虚行血无力,血液瘀滞则成癌肿,临床亦往往可见恶性肿瘤患者具有局部肿块质地坚硬、固定不移、刺痛,出血,舌质紫

黯或有瘀斑瘀点,脉弦涩或结或代等明显瘀血症候^[10-11]。中医毒邪理论认为毒邪具有兼夹性,毒邪与有形之邪相合,能增其毒力,又可使之难于祛除^[12-13]。癌毒亦是如此,所生瘀血可为癌毒提供依附,使之更易流窜作祟,积聚于局部^[14]。

2 气虚血瘀与血行转移相关性的现代研究依据

2.1 血行转移级联 恶性肿瘤血行转移过程复杂,包括肿瘤细胞和间质成分,如成纤维细胞,细胞外基质(ECM),血管系统和免疫系统之间的相互作用^[15]。恶性肿瘤细胞必须经过一个称为转移级联的过程才能成功实现血行转移,其大致可分为以下步骤,原发肿瘤细胞发生上皮间质转化(EMT),黏附分子(CAMs)表达或功能异常,获得侵袭和迁移能力,从原发病灶脱离,释放蛋白水解酶降解基底膜穿过ECM向周围组织浸润,穿透血管壁迁移进入血液循环(内渗),克服血液循环中血流剪切力、机体免疫等杀伤作用而存活,黏附靶器官血管内皮细胞,穿过血管壁(外渗),迁移到ECM,增殖形成转移灶^[3]。在血行转移过程中,恶性肿瘤细胞会遭到来自机体的以肿瘤免疫为主的各种杀伤作用,而恶性肿瘤细胞也会通过多种机制促进转移级联的各个步骤,从而实现向远处的成功转移^[16]。

2.2 气虚血瘀对血行转移级联的促进作用 正气的调控作用从现代医学分子学角度来看亦包括对基因表达的调控,而正气抵御、祛除邪气和调节生理稳态的作用与现代医学免疫系统“防御”“监视”及“自稳”等功能相似,这些功能低下或者紊乱均可归于正气亏虚^[17-18]。恶性肿瘤形成后会干扰各种细胞因子的正常表达来抑制机体正常免疫功能,使得肿瘤细胞在血行转移过程中无法被免疫系统正常识别和杀伤,实现免疫逃逸^[19]。此外,恶性肿瘤能够干扰免疫细胞的分化和功能,“策反”免疫前体细胞向免疫抑制表型转化产生肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)及髓源性抑制细胞(MDSCs)。TAMs及MDSCs能够通过诱导恶性肿瘤EMT,改变CAMs表达,产生组织蛋白酶、基质金属蛋白酶(MMPs)等蛋白水解酶降解ECM,诱导血管内皮生长因子(VEGF),成纤维细胞生长因子(FGF)-2表达来促进肿瘤血管生成等免疫抑制以外的其他多种机制促进血行转移^[20-22]。

血瘀证与现代医学的高凝、高黏状态有着紧密的关联性和相似性^[23-24]。现代研究发现恶性肿瘤细胞不仅与血管内皮细胞、血小板、单核细胞互相作用,通过多种途径释放白细胞介素-1,肿瘤坏死因

子,纤维蛋白原(FIB),组织因子(TF)等促凝物质,导致高凝状态的发生,还能改变红细胞的表面电荷,使红细胞的聚集性增加,血细胞沉降率加快,增高血液黏度^[25-26]。而血液高凝、高黏状态具有促进恶性肿瘤血行转移级联的确切作用^[27-28]。一方面血液高凝、高黏状态能够诱导循环肿瘤细胞(CTCs)的微血栓形成,减弱血液循环对CTCs的剪切力以及免疫系统对CTCs的识别和杀伤作用,协助CTCs与毛细血管内皮的粘连^[29]。另一方面血液高凝、高黏状态还可导致微循环障碍,加重肿瘤缺血缺氧状态,增加缺氧诱导因子(HIF)表达,通过诱导EMT,激活HIF-1 α /VEGF轴刺激肿瘤血管生成,增强TAMs及MDSCs的免疫抑制活性等机制促进肿瘤的增殖及转移^[30-32]。

3 益气活血法干预恶性肿瘤血行转移的机制

基于前面的讨论,可知气虚血瘀是恶性肿瘤发生发展的关键病机,能够对血行转移级联中的多个关键步骤起到促进作用。益气活血法是针对气虚血瘀证的关键治法,在干预恶性肿瘤血行转移,改善恶性肿瘤预后方面具有重要意义。益气活血同用,标本兼顾,既可扶助正气,又能促进癌毒所附有形之邪的消散,增强人体对癌毒的控摄和清除作用,进而防止其扩散。当前的研究证据表明益气活血类中药复方主要通过以下机制对恶性肿瘤血行转移起到干预作用。

3.1 调控细胞黏附分子(CAMs)表达 CAMs是介导细胞与细胞、细胞与ECM间黏附的一类跨膜糖蛋白,包括钙黏附素、整合素、选择素及免疫球蛋白超家族四类^[33]。细胞黏附分子异常表达或功能改变造成肿瘤细胞间的(同质性)黏附减弱而与其他细胞,ECM的(异质性)黏附增强是肿瘤浸润与转移的起始步骤^[34]。黏附分子E-钙黏素(E-cadherin)是介导相同细胞间的同质型黏附的最主要分子,为转移的关键负向调控黏附因子^[35]。而N-钙黏素(N-cadherin)能够介导肿瘤细胞与非肿瘤细胞,ECM之间的异质型黏附,从而对肿瘤细胞的侵袭和迁移起到促进作用^[36]。在对人乳腺癌细胞的体内外研究中发现益气活血方(黄芪、苏木、蜂房等)能够通过上调E-cadherin,下调N-cadherin,抑制肿瘤细胞侵袭、迁移能力的获得,进而干预血行转移^[37]。益气活血方(黄芪、太子参、茯苓、白术、丹参、赤芍、三棱、鸡血藤、茜草、甘草、女贞子)可显著上调肺癌NC-H446细胞株的E-cadherin表达,减弱细胞的侵袭和迁移^[38]。黄芪与莪术配伍能够通过调控

E-cadherin,免疫球蛋白超家族的黏附分子CD147等表达增强肿瘤细胞同质性黏附的同时降低异质性黏附,使其迁移能力减弱^[39]。P选择素表达于激活的血管内皮和血小板,能够介导肿瘤细胞与血小板、血管内皮之间的黏附^[40-41]。研究发现化癥丸(水蛭、虻虫、王不留行、西红花、桃仁、生黄芪、生晒参等)可显著降低Lewis肺癌荷瘤小鼠异常升高的P选择素水平,减少肺转移^[42]。

3.2 抑制ECM的降解 ECM由胶原、蛋白多糖(如硫酸肝素蛋白多糖、多能蛋白聚糖和透明质酸)和糖蛋白(如层粘连蛋白、弹性蛋白和纤连蛋白)等组成,是肿瘤细胞迁移过程中必须穿透的重要屏障^[43]。肿瘤细胞往往通过多种机制诱导分泌MMPs,组织蛋白酶、纤维蛋白溶解酶等具有降解ECM作用的蛋白酶来协助其转移^[44-45]。MMPs能够降解ECM中绝大多数蛋白成分,是与肿瘤细胞侵袭与迁移最为相关的蛋白酶群^[46-47]。研究发现黄芪与莪术配伍能够下调MMP-9和MMP-2表达,抑制细胞外基质的降解,进而减弱CT26, Hepal-6, Lewis及MKN-45肿瘤细胞的迁移能力^[39-48]。而四君子汤合血府逐瘀汤(人参、白术、茯苓、甘草、当归、生地黄、桃仁、红花、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳)能够下调乳腺癌荷瘤4-T1小鼠肿瘤组织中MMP-2的表达,减少其转移^[49]。

3.3 抑制新生血管生成 新生血管生成对于许多实体肿瘤的生长和转移是必不可少的^[50]。肿瘤微环境通过上调以VEGF为主导的多种血管生成因子的表达以保证肿瘤的持续性生长^[51-52]。由于这些肿瘤血管并不成熟,具有高通透性和渗漏性,大大增加了肿瘤细胞脱落到血液循环的概率^[53]。抑制肿瘤血管生成是延缓其血行转移的重要策略^[54]。益气活血的配伍组合(黄芪-莪术)能够通过抑制转化生长因子(TGF)- β_1 /丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)/HIF-1 α 信号通路下调VEGF的表达,抑制肿瘤血管生成,降低瘤组织微血管密度(MVD),干预Lewis肺癌荷瘤小鼠移植瘤的生长和转移^[55]。黄芪与莪术的配伍亦可通过下调胃癌MKN-45细胞环氧合酶(COX)-2及核转录因子- κ B(NF- κ B)mRNA来抑制VEGF表达,降低瘤组织MVD,干预其肝转移。该转移抑制作用与塞来昔布相近而明显高于罗格列酮或单独使用益气的黄芪或活血的莪术^[48,56]。三七配伍黄芪相较于单用三七灌胃,能够更有力地抑制大鼠Walker256癌肿瘤血管生成及肝转移,其机制与上调血管生成素(Ang)-1表达的同时下调

HIF-1 α , VEGF及Ang-2表达有关^[57]。益气活血方(黄芪、苏木、蜂房、炮山甲)灌胃能够通过抑制肿瘤组织血管新生干预乳腺癌4T1细胞荷瘤小鼠血行转移,而其含药血清在体外显示出了下调乳腺癌MDA-MB-231细胞中VEGF-A, VEGF-D表达的作用^[37]。

3.4 增强机体对肿瘤细胞的免疫杀伤作用 在肿瘤微环境下,机体抗肿瘤免疫受到干扰和抑制,使得恶性肿瘤细胞能够逃脱免疫监视和杀伤效应。调节性T细胞(Treg)是肿瘤免疫耐受发展的重要贡献者,在诱导对肿瘤相关抗原的耐受和抑制抗肿瘤免疫中发挥着关键作用^[58]。成熟的树突状细胞(DC)是功能最强的抗原呈递细胞,具有免疫激活作用,而未成熟的DC倾向于诱导免疫抑制与耐受^[59]。在肿瘤微环境下,DC的分化、成熟及抗原呈递功能受到干扰,未成熟的DC诱导Treg产生,而Treg又进一步阻止DC成熟^[60-61]。研究发现苏木配伍黄芪能够抑制肺转移、延长生存期,且作用均优于单用活血的苏木,其作用机制与降低CD4⁺CD25⁺Treg表达及其分泌的与免疫抑制相关的细胞因子(IL-10, TGF- β)水平,提高荷瘤机体中成熟DC细胞数量,进而改善机体免疫抑制状态有关^[62-64]。Treg与辅助性T细胞17(Th17)均来源于初始T细胞,在正常情况下两者的功能和分化过程相互对抗并保持平衡,而在肿瘤微环境中两者分化平衡遭到破坏,并对恶性肿瘤进展和转移起到促进作用^[65-66]。研究证据表明苏木配伍黄芪能够通过调控Lewis肺癌荷瘤小鼠Treg/Th17间分化平衡逆转肿瘤转移过程中炎症内环境的免疫抑制,减少肺转移,且该免疫重塑作用优于单纯活血药(苏木)组和环磷酰胺组^[67]。

3.5 改善血液高黏、高凝状态 血液高凝、高黏状态能够通过诱导癌栓形成,减弱血液循环剪切力和机体肿瘤免疫对CTCs的杀伤作用,协助CTCs与毛细血管内皮的黏连,以及促进肿瘤血管生成等方式促进血行转移。改善血液高凝、高黏状态被证明是对抗转移的一种重要手段^[29]。FIB是一种具有凝血功能的蛋白质,FIB水平升高可增强血小板对循环肿瘤细胞的黏附,以及癌栓对血管内皮的黏附^[68]。临床研究发现益气活血类中药复方(黄芪、茯苓、白术、太子参、丹参、川芎、赤芍、鸡血藤、枸杞子、甘草)能够有效降低恶性肿瘤患者血浆FIB水平^[69]。以益气活血立法的化癥丸(水蛭、虻虫、王不留行、西红花、桃仁、黄芪、生晒参等)通过抑制乳腺癌荷瘤小鼠血小板活化,促进血小板凋亡,提高凝血酶

原时间(PT),改善血液高凝、高黏状态抑制肿瘤转移^[70]。益气活血方(西洋参、黄芪、当归、白术、茯苓、五灵脂、没药、田三七、芍药、藤梨根、乌贼骨、煅瓦楞、炙甘草等)可有效改善中晚期肺癌和大肠癌患者血小板,血液流变学,PT,部分凝血活酶时间(APTT)及FIB等的异常,降低复发转移率^[71-72]。多种恶性肿瘤均呈现出TF水平升高,而TF是重要的凝血启动因子,其与凝血因子VI形成的复合物可触发凝血级联反应,生成FIB并激活血小板与CTCs形成癌栓^[73-74]。研究发现黄芪配莪术配伍能够通过降低肿瘤细胞诱导的TF含量升高,抑制血小板活化干预肺Lewis肿瘤细胞荷瘤小鼠的肺转移^[75]。

4 讨论

血行转移是当前恶性肿瘤治疗方面的重点和难点,中医药以其独特的优势在改善恶性肿瘤预后方面发挥着重要作用。气虚血瘀是血行转移的关键病机,以益气活血立法的中药复方被证实能够通过调控细胞黏附分子表达,抑制细胞外基质降解和

新生血管生成,增强免疫杀伤作用,以及改善血液高凝、高黏状态等多种机制干预肿瘤血行转移过程中的多个关键步骤,见表1。益气与活血同用,方能契合恶性肿瘤气虚血瘀、本虚标实的病机本质,在干预血行转移方面显现出更好的作用。若不能把握恶性肿瘤本虚标实的疾病本质,专于活血化瘀或益气扶正,在临床应用时恐有“虚虚实实”之弊。有研究发现活血化瘀类方药可通过一些机制对肿瘤血行转移起到一定的促进作用,而使临床应用活血化瘀治疗肿瘤存在一定忧惧^[76]。但整体观和辨证论治是中医治疗疾病的指导思想,单纯活血化瘀并不符合中医论治肿瘤所强调的扶正祛邪的基本原则。已有研究表明益气活血法与活血化瘀法在肿瘤血行转移方面表现出截然相反的作用^[77]。准确辨证论治下的遣方用药是中医药取得疗效的保证,广大科研和临床工作者在探索中医药治疗疾病机制时,既要与时俱进,用现代医学理论来予以佐证,又要坚守根基,方能助力中医理论自信的树立。

表1 益气活血类中药复方抗恶性肿瘤血行转移的作用机制

Table 1 Mechanism of Chinese herbal compounds of invigorating Qi and activating blood against hematogenous metastasis of malignant tumors

药物组成	作用机制	参考文献
黄芪、苏木、蜂房等	上调 E-cadherin, 下调 N-cadherin, 减弱其侵袭和迁移能力; 下调 VEGF-A, VEGF-D, 抑制肿瘤血管生成	[37]
黄芪、太子参、茯苓、白术、丹参、赤芍、三棱、鸡血藤、茜草、甘草、女贞子	上调 E-cadherin, 减弱侵袭和迁移能力	[38]
黄芪、莪术	上调 E-cadherin, 下调 CD147, 减弱其侵袭和迁移能力; 下调 MMP-9 和 MMP-2, 抑制 ECM 降解; 下调 VEGF, 抑制肿瘤血管生成; 降低 TF 水平, 抑制血小板活化, 改善血液高凝、高黏状态	[39, 48, 55-56, 75]
化瘀丸: 水蛭、虻虫、王不留行、西红花、桃仁、生黄芪、生晒参等	降低 P 选择素水平, 抑制肿瘤细胞与血小板、血管内皮之间的黏附; 抑制血小板活化, 促进血小板凋亡, 提高 PT, 改善血液高凝、高黏状态	[42, 70]
四君子汤合血府逐瘀汤: 人参、白术、茯苓、甘草、当归、生地、桃仁、红花、川芎、赤芍、牛膝、桔梗、柴胡、枳壳	下调 MMP-2, 抑制 ECM 降解	[49]
黄芪、三七	上调 Ang-1, 下调 HIF-1 α , VEGF 及 Ang-2, 抑制肿瘤血管生成	[57]
苏木、黄芪	抑制 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Treg 表达及降低其分泌的免疫抑制细胞因子水平, 调控 Treg/Th17 之间的分化平衡, 增加成熟 DC 细胞数量, 改善机体免疫抑制状态	[62-63-64, 67]
黄芪、茯苓、白术、太子参、丹参、川芎、赤芍、鸡血藤、枸杞、甘草	降低血浆 FIB 水平, 改善高凝、高黏状态	[69]
西洋参、黄芪、当归、白术、茯苓、五灵脂、没药、田三七、芍药、藤梨根、乌贼骨、煅瓦楞、炙甘草等	降低血小板计数和 FIB 水平, 提高 PT 和 APTT, 改善血液高凝、高黏状态	[71-72]

[参考文献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6) : 394-424.

[2] LABELLE M, HYNES R O. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor

- cell interactions during hematogenous dissemination [J]. *Cancer Discov*, 2012, 2(12):1091-1099.
- [3] VALASTYAN S, WEINBERG R A. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms [J]. *Cell*, 2011, 147(2):275-292.
- [4] 乔雪峰, 张玉娟, 崔巍. 循环肿瘤细胞致肿瘤血行转移研究进展 [J]. *协和医学杂志*, 2014, 5(3): 331-334.
- [5] 冉冉, 陈培丰. 恶性肿瘤转移的中医病机研究进展 [J]. *浙江中医杂志*, 2010, 45(3):226-229.
- [6] 段桦, 周天, 胡凯文. 益气活血法在恶性肿瘤治疗中的应用及其作用机制研究概况 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(2):169-173.
- [7] 范洪桥, 刘丽芳, 熊家青, 等. 从中医学角度探讨护场与恶性肿瘤的传舍 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(9):1853-1854.
- [8] 洪靖, 赵河通, 余宋, 等. 癌毒理论研究的现状与展望 [J]. *南京中医药大学学报*, 2021, 37(3): 477-480.
- [9] 张兆洲, 李琦. 癌毒传舍的中医病机初探 [J]. *中华中医药杂志*, 2018, 33(11):4839-4843.
- [10] 杨雯靖, 张甘霖, 杨国旺. 活血化瘀法抗肿瘤治疗机制探索 [J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(11): 2311-2314.
- [11] 陈美云, 唐德才. 晚期恶性肿瘤患者凝血指标异常及血瘀证分布的临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2019, 42(6):502-507.
- [12] 康利高阁, 孔令博, 高颖. 基于毒邪和玄府理论探析急性缺血性中风早期神经功能恶化的中医病机 [J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(7):625-630.
- [13] 张允岭, 郭蓉娟, 王嘉麟, 等. 基于专家问卷的中医“毒”的特性分析 [J]. *中医杂志*, 2010, 51(1):27-29.
- [14] 陈柯羽, 张青. “癌毒”异变之思考 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(22):1919-1922.
- [15] SAFARZADEH E, ORANGI M, MOHAMMADI H, et al. Myeloid-derived suppressor cells: Important contributors to tumor progression and metastasis [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4):3024-3036.
- [16] ZEESHAN R, MUTAHIR Z. Cancer metastasis - tricks of the trade [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(3):172-182.
- [17] 王爱云, 张婷婷, 韦忠红, 等. 气学理论的现代内涵研究 [J]. *时珍国医国药*, 2020, 31(8):1955-1957.
- [18] 李晶, 王胜奇, 王能, 等. 中医药在肿瘤免疫治疗中的研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2021, doi: 10.13193/j.issn.1673-7717.2021.08.019.
- [19] GARNER H, DE VISSER K E. Immune crosstalk in cancer progression and metastatic spread: a complex conversation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(8): 483-497.
- [20] LIU Y, CAO X. Immunosuppressive cells in tumor immune escape and metastasis [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94(5):509-522.
- [21] LIN Y, XU J, LAN H. Tumor-associated macrophages in tumor metastasis: biological roles and clinical therapeutic applications [J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):76.
- [22] KHOSHBIN P A, ESKIAN M, KESHAVARZ-FATHI M, et al. Roles of myeloid-derived suppressor cells in cancer metastasis: immunosuppression and beyond [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2019, 67(2): 89-102.
- [23] 钱丽燕, 郭勇. 恶性肿瘤高凝状态——血瘀证——活血化瘀的思考 [J]. *中华中医药学刊*, 2013, 31(4): 856-858.
- [24] 张菡桐, 褚瑜光, 胡元会, 等. 冠心病血瘀证与凝血功能及血小板参数相关性分析 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(16):1390-1393.
- [25] 毛元英, 何兰, 杨红英. 肿瘤患者血液流变学指标检测结果分析 [J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(3): 337-338.
- [26] BYSTRICKY B, REUBEN J M, MEGO M. Circulating tumor cells and coagulation-minireview [J]. *CritRev Oncol Hematol*, 2017, doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.04.003.
- [27] 黄良文, 刘建民, 袁淮涛. 活血化瘀中药抗肿瘤转移作用的研究进展 [J]. *中国医药科学*, 2014, 4(6):37-39, 67.
- [28] 田虎, 田思胜. 恶性肿瘤血液高凝状态的中医药治疗 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(7):572-575.
- [29] GIL-BERNABÉ A M, LUCOTTI S, MUSCHEL R J. Coagulation and metastasis: what does the experimental literature tell us? [J]. *Br J Haematol*, 2013, 162(4):433-441.
- [30] 陈聆, 许秋琳, 韩慧, 等. 肿瘤缺氧微环境的中医属性及治则探讨 [J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(12): 6198-6201.
- [31] TIRPE A A, GULEI D, CIORTEA S M, et al. Hypoxia: overview on hypoxia-mediated mechanisms with a focus on the role of HIF genes [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(24):6140.
- [32] KUMAR V, GABRILOVICH D I. Hypoxia-inducible factors in regulation of immune responses in tumour microenvironment [J]. *Immunology*, 2014, 143(4): 512-519.
- [33] SAMANTA D, ALMO S C. Nectin family of cell-

- adhesion molecules: structural and molecular aspects of function and specificity [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(4):645-658.
- [34] JANISZEWSKA M, PRIMI M C, IZARD T. Cell adhesion in cancer: beyond the migration of single cells[J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(8):2495-2505.
- [35] BRUNER H C, DERKSEN P W B. Loss of E-cadherin-dependent cell-cell adhesion and the development and progression of cancer [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(3):a029330.
- [36] CAO Z Q, WANG Z, LENG P. Aberrant N-cadherin expression in cancer [J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, doi:10.1016/j.biopha.2019.109320.
- [37] 王辉. 益气活血法抗乳腺癌血道转移的基础与临床转化研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012.
- [38] 王炳胜, 刘秀芳, 丁瑞亮, 等. 益气活血方对肺癌细胞株 E-cd 表达及侵袭能力的影响[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2002, 8(10):33-35.
- [39] 吴幸冬. 黄芪、莪术配伍对肿瘤细胞迁移能力及黏附作用影响探究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [40] BORSIG L. Selectins in cancer immunity [J]. *Glycobiology*, 2018, 28(9):648-655.
- [41] FABRICIUS H, STARZONEK S, LANGE T. The role of platelet cell surface p-selectin for the direct platelet-tumor cell contact during metastasis formation in human tumors [J]. *Front Oncol*, 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.642761.
- [42] 于明薇, 杨国旺, 王笑民. 化瘀丸对小鼠 Lewis 肺癌生长及血栓形成相关因子的干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(17):163-166.
- [43] WINKLER J, ABISOYE-OGUNNIYAN A, METCALF K J, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):5120.
- [44] BONNANS C, CHOU J, WERB Z. Remodelling the extracellular matrix in development and disease [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2014, 15(12):786-801.
- [45] LU P, TAKAI K, WEAVER VM, et al. Extracellular matrix degradation and remodeling in development and disease [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2011, 3(12):a005058.
- [46] JABŁOŃSKA-TRYPUĆ A, MATEJCZYK M, ROSOCHACKI S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs [J]. *J Enzyme Inhib Med Chem*, 2016, 31(sup1):177-183.
- [47] WINER A, ADAMS S, MIGNATTI P. Matrix metalloproteinase inhibitors in cancer therapy: turning past failures into future successes [J]. *Mol Cancer Ther*, 2018, 17(6):1147-1155.
- [48] 骆殊, 沈洪, 朱学军, 等. 黄芪、莪术配伍对胃癌 MKN-45 细胞 COX-1、COX-2、NF- κ B、VEGF、MMP-2 表达的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2009, 18(4):351-353, 458.
- [49] 郑翔, 郭勇, 李妍. 乳腺癌气虚血瘀证小鼠模型的建立及益气活血法的干预研究[J]. *北京中医药大学学报*, 2017, 40(10):849-855.
- [50] LI S, XU H X, WU C T, et al. Angiogenesis in pancreatic cancer: current research status and clinical implications[J]. *Angiogenesis*, 2019, 22(1):15-36.
- [51] BIELENBERG D R, ZETTER B R. The contribution of angiogenesis to the process of metastasis [J]. *Cancer J*, 2015, 21(4):267-273.
- [52] LIANG X, XU F, LI X, et al. VEGF signal system: the application of antiangiogenesis [J]. *Curr Med Chem*, 2014, 21(7):894-910.
- [53] NAGY J A, CHANG S H, SHIH S C, et al. Heterogeneity of the tumor vasculature [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2010, 36(3):321-331.
- [54] VASUDEV N S, REYNOLDS A R. Anti-angiogenic therapy for cancer: current progress, unresolved questions and future directions [J]. *Angiogenesis*, 2014, 17(3):471-494.
- [55] 许成勇. 窦永起教授治疗肿瘤学术思想总结及黄芪-莪术配伍抗肿瘤血管生成机制研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2018.
- [56] 骆殊. 黄芪、莪术配伍的增效作用及通过 PPAR γ /NF- κ B 信号途径调控胃癌细胞 COX-2 表达机制的研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2009.
- [57] 邓伟, 向清, 李宝, 等. 中药黄芪加三七对大鼠 Walker256 癌肝转移影响机制的研究[J]. *广西医科大学学报*, 2014, 31(4):549-552.
- [58] CHEN X, DU Y, LIN X, et al. CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in tumor immunity [J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, doi: 10.1016/j.intimp.2016.03.009.
- [59] TRAN J M, LAMICHHANE P, KARYAMPUDI L, et al. Tumor-infiltrating dendritic cells in cancer pathogenesis [J]. *J Immunol*, 2015, 194(7):2985-2991.
- [60] DEVITO N C, PLEBANEK M P, THEIVANTHIRAN B, et al. Role of tumor-mediated dendritic cell tolerization in immune evasion[J]. *Front Immunol*, 2019, doi:10.3389/fimmu.2019.02876.
- [61] 王冰, 王红梅, 徐方云, 等. 树突状细胞与肿瘤免疫

- [J]. 中国细胞生物学报, 2013, 35(11): 1666-1671.
- [62] 于明薇, 孙桂芝, 李道睿, 等. 苏木 苏木+黄芪对 Lewis 肺癌荷瘤鼠脾树突细胞的干预作用[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(11): 2284-2287.
- [63] 于明薇, 孙桂芝, 祁鑫, 等. 苏木、苏木+黄芪对荷瘤小鼠 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及相关调控分子的干预作用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(5): 384-386.
- [64] 于明薇, 孙桂芝, 吴洁, 等. 黄芪、苏木及其组方对荷瘤小鼠脾调节性 T 细胞表达及血清细胞因子水平的干预作用[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(4): 241-245, 290.
- [65] MARSHALL E A, NG K W, KUNG S H, et al. Emerging roles of T helper 17 and regulatory T cells in lung cancer progression and metastasis [J]. Mol Cancer, 2016, 15(1): 67.
- [66] 郝斌, 耿霞, 高存, 等. Th17/Treg 平衡失调与食管鳞状细胞癌浸润转移的相关性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2012, 19(2): 206-209.
- [67] 刘声, 孙桂芝, 雷娜. 活血药、益气活血药对肺癌转移过程中 Th17/Treg 细胞平衡及其机制影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(12): 1334-1336.
- [68] KWAAN H C, LINDHOLM P F. Fibrin and fibrinolysis in cancer [J]. Semin Thromb Hemost, 2019, 45(4): 413-422.
- [69] 王炳胜, 张秀丽, 王涛, 等. 益气活血中药治疗恶性肿瘤高纤维蛋白原血症疗效观察[J]. 中国中医急症, 2003, 12(6): 517-518.
- [70] 马雪曼. 化瘀丸对 4T1 乳腺癌生长转移的干预作用及其基于血小板途径的抗肿瘤机制的研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [71] 胡艳, 侯安继, 张红卫, 等. “益气活血方”对中晚期大肠癌高凝状态影响的临床研究[J]. 江苏中医药, 2011, 43(11): 17-18.
- [72] 胡艳, 侯安继, 周莉, 等. 益气活血方对中晚期非小细胞肺癌高凝状态作用的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(12): 2330-2332.
- [73] UNRUH D, HORBINSKI C. Beyond thrombosis: the impact of tissue factor signaling in cancer [J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 93.
- [74] MITRUGNO A, TORMOEN GW, KUHN P, et al. The prothrombotic activity of cancer cells in the circulation[J]. Blood Rev, 2016, 30(1): 11-19.
- [75] 徐冉, 王毓国, 窦永起. 基于抑制 TCIPA 研究黄芪莪术配伍抗肿瘤转移机制[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(3): 352-355.
- [76] 刘鲁明, 陈震, 陈培丰. 对活血化瘀中药治疗恶性肿瘤的思考[J]. 中医杂志, 2007, 48(9): 776-779.
- [77] 闵亮, 祁宏. 不同活血方剂对高转移人肝癌裸鼠原位移植瘤生长和转移及肿瘤血管生成的影响[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(3): 113-117.

[责任编辑 张丰丰]