

· 学术探讨 ·

基于肝癌免疫微环境探讨活血化痰解毒法在肝癌中的作用机制

杨丽惠¹, 胡凯文^{2*}, 王婧筱^{3*}

(1. 北京中医药大学, 北京 100026;

2. 北京中医药大学东方医院, 北京 100078;

3. 北京中医药大学生命科学学院, 北京 102400)

[摘要] 原发性肝癌是我国常见肿瘤之一,严重危害人类健康。随着医药科技进步,肝癌临床治疗已取得一定成绩,但是对于晚期肝癌患者亟需寻找一种安全有效的方案。中医药作为我国特色优势疗法,其具有多靶点、多通路等特点,在治疗恶性肿瘤中发挥一定作用。该文旨在通过文献研究以阐明中医药祛邪法在肝癌治疗中的起效机制。中医认为肝癌病因病机以正气不足,痰瘀毒等邪气内盛为主,治疗以扶正祛邪为法,历代医者也普遍认为肿瘤细胞本身为“邪气”,患者机体免疫功能为“正气”,在治疗恶性肿瘤、调节肿瘤患者免疫功能时常提倡以扶正为主,达到“养正则积自除”之目的。而随着肿瘤及肿瘤微环境研究知识的不断更新,也认识到肿瘤的免疫微环境中亦存在“正气”与“邪气”,如其中抑制肿瘤生长的免疫细胞和免疫因子可归属于具有中医属性的“正气”,相反具有促进肿瘤生长的免疫细胞和因子,可划分为“邪气”,同时通过临床资料和实验研究也证明了以“活血化痰解毒”为代表的祛邪法在治疗肝癌中,既可以打击肿瘤细胞,又可以调节肝癌免疫微环境中的“正气”和“邪气”,达到相对的阴阳平衡。基于此,该文通过从中医理论和西医相关机制进行探讨,以期中医药祛邪法治疗恶性肿瘤提供理论支持,并为中医药抗肿瘤提供一定思路。

[关键词] 肝癌; 肿瘤免疫微环境; 中医药; 祛邪; 活血化痰解毒法

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2022)14-0172-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20221423

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20220429.1047.006.html>

[网络出版日期] 2022-04-29 15:12

Mechanism of Therapeutic Methods of Activating Blood, Resolving Phlegm, and Removing Toxins in Liver Cancer Based on Immune Microenvironment

YANG Lihui¹, HU Kaiwen^{2*}, WANG Jingxiao^{3*}

(1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100026, China;

2. Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China;

3. School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 102400, China)

[Abstract] Primary liver cancer is one of the common tumors in China, which seriously endangers human health. With the advancement in medical science and technology, some achievements have been made in the clinical treatment of liver cancer, but there is an urgent need to find a safe and effective solution for patients with advanced liver cancer. As a unique therapy in China, traditional Chinese medicine (TCM) has the

[收稿日期] 2022-02-19

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82104651);北京中医药大学新教师启动基金项目(2332021XJSJ029);国家重点研发计划项目(2018YFC1705102)

[第一作者] 杨丽惠,在读博士,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:863407484@qq.com

[通信作者] *胡凯文,博士,教授,博士生导师,从事中西医结合防治恶性肿瘤研究,E-mail:kaiwenh@163.com;

*王婧筱,博士,讲师,从事中医药防治恶性肿瘤机制研究,E-mail:201801022@bucm.edu.cn

characteristics of multiple targets and multiple pathways and plays a certain role in the treatment of malignancies. The present study aimed to clarify the mechanism of action of "dispelling pathogens" in the treatment of liver cancer through literature research. In TCM etiology and pathogenesis, deficient healthy Qi and exuberance of pathogenic Qi, such as phlegm, blood stasis, and toxins, lead to the development of liver cancer. The treatment should follow the principles of reinforcing healthy Qi and eliminating pathogens. It has been generally believed that tumor cell is the "pathogenic factor" and the immune function serves as the "healthy Qi". In the treatment of malignancies and the regulation of the immune function of patients, it is often advocated to reinforce healthy Qi to eliminate the accumulation. With the continuous updating of knowledge on tumors and tumor microenvironment, it is also recognized that there are "healthy Qi" and "pathogenic Qi" in the immune microenvironment of tumors. For example, the immune cells and immune factors that inhibit tumor growth can be classified as "healthy Qi" with TCM attributes, while those promoting tumor growth can be classified as "pathogenic Qi". Additionally, as proved by clinical data and experimental research, the elimination methods represented by "activating blood, resolving phlegm, and removing toxins" in the treatment of liver cancer can combat tumor cells and also regulate the "healthy Qi" and "pathogenic Qi" in the immune microenvironment of liver cancer to achieve the balance of Yin and Yang. Based on this, the present study reviewed from the TCM theory and the mechanisms of western medicine to provide theoretical support for the TCM treatment of malignancies by elimination methods and some ideas for TCM in tumor resistance.

[Keywords] liver cancer; tumor immune microenvironment; traditional Chinese medicine; eliminating pathogens; activating blood, resolving phlegm, and removing toxins

2020年最新癌症负担数据指出肝癌全球发病率第六,死亡率第三,严重危害人类健康和生命^[1]。现阶段,肝癌治疗以多学科、多治疗方法为主,包括手术、消融、肝动脉化疗栓塞、全身治疗等多种手段^[2],随着诊断和治疗手段的进步,早期肝癌患者预后有所改善,但约70%的患者并未获益,由于诊断时已是晚期,这部分患者术后容易复发、或只有肝移植只能用于极少数患者^[3-4];针对不能肝切除患者,索拉非尼和仑伐替尼为代表的靶向药出现给晚期肝癌带来希望,但仅延长患者生存期2~3个月^[5-6]。因此,晚期肝癌患者临床治疗亟需寻找一种新的方案。越来越多证据表明中医药在防治肝癌方面作用日益突出,临床研究表明中医药可以有效改善肿瘤患者生活质量、延长生存期、改善免疫功能、减轻手术、化疗等不良反应等;实验研究证实中医药可以有效延长肝癌小鼠生存时间、抑制肿瘤生长,改善肝癌小鼠免疫功能等;抑制肝癌细胞的增殖及侵袭、诱导凋亡与自噬等。本文从肝癌免疫微环境入手,探讨活血化瘀解毒法在肝癌及其免疫微环境中的治疗作用,既可以消灭“种子”(肿瘤细胞)又可以改善“土壤”(肝癌免疫微环境),以期以祛邪为代表的抗肿瘤治法提供一定思路。

1 “痰瘀毒”是肝癌发生的关键因素

肝癌应归属于中医“症瘕、积聚”等范畴,《医宗

金鉴》言:“积之所成,正气不足,而后邪气踞之”,可概括肝癌的基本病机正虚邪实。《疡科心得集》言:“癌瘤者……乃五脏瘀血浊气痰滞而成”;《丹溪心法》言“痰挟瘀血,遂成窠囊”;《金匱要略心典》言:“毒,邪气蕴结不解之谓”,进一步指出痰浊、瘀血等邪气聚集就不消散则为毒邪,肝癌的发生发展与痰瘀毒等邪气密切相关。

国医大师周仲瑛提出“癌毒”学说,认为肝癌病机属肝脾肾亏虚,气郁湿热痰毒互结,治疗以抗癌解毒为核心^[7];浙江中医药大学张光霁教授团队提出肝癌“痰毒互结”“痰毒同治”特色理论,并开展系列研究证明其疗效和优势^[8];湖北省中医院中医肝病研究所经过反复临床实践和研究,提出肝癌“毒痰瘀虚”证素特点^[9];2021版原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识概括肝癌病机为“虚、瘀、毒”,三者互为因果,贯穿肝癌发展全过程^[10]。

基于此,肝癌的病机可概括为正气不足,痰瘀毒内盛,治疗以扶正祛邪为法,扶正以调理脏腑气血阴阳为主,祛邪以活血祛瘀、化痰散结、解毒等为主。同时多位研究者通过数据挖掘中医药治疗肝癌相关文献和名医经验^[11-13],结论均表明扶正、活血化瘀、清热解毒是治疗原发性肝癌的基本法则,进而验证了这一治法的临床应用。

2 活血化瘀解毒法在肝癌中的应用

肝癌的发生与乙肝、丙肝等病毒感染,食用黄曲霉毒素或其他污染的食物、酗酒、化学致癌物等因素相关^[10],此类病因相当于中医之“邪气”,邪气内聚,导致气滞、血瘀、痰凝,日久成瘤。如凌昌全教授认为癌毒是肝癌发生的根本原因^[14];周仲瑛教授认为癌毒内盛(气滞湿热瘀毒互结)是肝癌发生关键,正气亏虚是基础^[15];研究指出瘀毒的产生是肿瘤发生发展的关键因素^[16]。从其病因病机及历代医家认识,表明邪气(痰瘀毒)盛衰是肝癌的主要矛盾,“祛邪”(活血化瘀解毒)应贯穿肝癌治疗始终^[10]。

同时相关临床和实验研究也证明活血化瘀解

毒法在肝癌中疗效肯定,如多项临床研究表明活血化瘀解毒法为代表的方药联合常规方案可以延长患者生存时间和提高生存率、显著改善患者生活质量、生存情况^[17-19];实验研究也从多方面验证活血化瘀解毒法在肝癌中可有效抑制肿瘤生长,从细胞层面研究发现活血化瘀解毒法可有有效抑制人肝癌细胞系 HepG2 增殖,抑制肿瘤血管生成,诱导凋亡与自噬、促进肝癌肿瘤组织坏死、凋亡等^[20-22];动物实验研究也表明活血化瘀解毒法可以延长肝癌小鼠、大鼠生存期、调节代谢、增强其免疫功能等^[23-26]。由此可见活血化瘀解毒法在肝癌中作用突出、疗效肯定,值得进一步研究。见表1。

表1 活血化瘀解毒法代表方在肝癌治疗中的作用机制

Table 1 Mechanisms of "Activating Blood, Resolving Phlegm and Detoxification" Chinese herbal formulas in liver cancer

代表方药	研究类型	作用机制	参考文献
毒痰瘀脾虚方	细胞实验	抑制 HepG2 细胞增殖活性,抑制肿瘤血管生成	[20]
西黄丸	细胞实验	抑制 HepG2 肝癌细胞增殖、侵袭,与抑制信号传导与转录激活因子3(STAT3)异常激活相关	[21]
消癌解毒方	细胞实验	抑制肝癌细胞增殖,调控细胞周期	[22]
肝复乐	动物实验	抑制肿瘤生长,可能与调节肠道菌群和血浆代谢物相关	[23]
癌痛消方	动物实验	抑制肿瘤生长,改善机体的免疫抑制状态	[24]
清肝化瘀方	动物实验	抑制肿瘤生长,调节免疫功能;抑制 Raf 蛋白激酶(Raf)/丝裂原活化细胞外信号调节激酶(MEK)/细胞外调节蛋白激酶(ERK)信号、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/蛋白激酶 B(Akt)等信号通路	[25-26]

3 肝癌免疫微环境与中医认识

3.1 肝癌免疫微环境 1889年 Stephen Paget 最早提出了“种子与土壤”假说,即肿瘤细胞(种子)的发生、发展与特定的肿瘤生长环境相关(土壤),此假说也在日后被证明和应用,其中关于“土壤”的思考,促进了肿瘤微环境的认识和研究。肿瘤组织中存在着大量的免疫细胞,如浸润性淋巴细胞(TIL)、骨髓源性抑制细胞(MDSCs)、肿瘤相关巨噬细胞(TAM)等和相应的趋化因子、细胞因子等,相互作用形成肿瘤免疫微环境,其与肿瘤细胞的生长、侵袭和转移密切相关^[27-30]。

免疫细胞在肝癌形成中具有不同作用,TIL以T淋巴细胞为主,T细胞包括CD4⁺T和CD8⁺T细胞,其中CD4⁺T细胞可分泌细胞因子杀伤肿瘤细胞;CD8⁺T细胞活化后可分化为细胞毒性T细胞,可识别和杀死肿瘤细胞,诱导肿瘤细胞凋亡,同时也存在耗竭性T细胞,其高表达免疫抑制分子诸如程序性死亡受体1(PD-1)、细胞免疫球蛋白黏蛋白-3(TIM-3)等,诱导免疫逃逸^[30-33]。NK细胞是固有淋巴细胞,直接杀伤肿瘤细胞并诱导其凋亡;MDSCs通过扩大免疫检查点信号传导和降低NK细胞的细

胞毒性发挥强大的免疫抑制作用,介导肿瘤免疫逃逸^[27];TAM分化为M1型和M2型巨噬细胞,其中M1型巨噬细胞抑制肿瘤的发展,M2型促进肿瘤生长^[31];调节性T细胞(Treg)具有独特的机制介导免疫抑制,通过释放抑制性因子、抑制抗原呈递细胞的成熟等^[32-33]。另T细胞表面的细胞毒T淋巴细胞抗原4(CTLA-4)、PD-1等免疫抑制性分子,可抑制T细胞活化,诱导免疫逃逸;肿瘤微环境(TME)中的转化生长因子-β(TGF-β)对免疫细胞具有广泛调控作用,可削弱宿主的肿瘤免疫监视。值得注意的是,正常肝脏固有的免疫耐受特性导致肝细胞癌免疫原性差和免疫抑制性肿瘤微环境,其中以TAMs、Tregs和肿瘤相关纤维细胞(CAFs)等为主的免疫抑制细胞是促进肝癌生长、侵袭的关键成分^[34],造成肿瘤免疫逃逸,也是肝癌免疫治疗临床试验结果不尽如人意的重要原因^[35]。

3.2 肝癌免疫微环境的中医认识 “邪之所凑,其气必虚”,全身正气虚,局部邪气胜是肝癌发生发展的整体大环境;局部痰浊、瘀血等邪气聚集为肿瘤细胞提供了合适生长的“土壤”与“温床”,即肿瘤局部环境,与现代医学的TME吻合。多位学者也指出

痰浊瘀血等邪气的病理属性与TME成分相似,如肿瘤组织中的高凝状态、血管内皮生长因子(VEGF)介导的血管生成有学者理解为中医病理产物中的“瘀血”;大量的细胞黏附因子与中医“痰浊”类似;炎症因子与炎性微环境类似中医“热毒”等^[36-38]。

基于上述认识,对肿瘤局部免疫微环境进行中医辨证,亦可划分为“正气”与“邪气”,其中具有肿瘤杀伤功能、诱导细胞凋亡的免疫细胞(如CD4⁺T、效应CD8⁺T、NK细胞、M1型巨噬细胞等)及细胞因子属于“正气”;具有促进肿瘤细胞生长、诱导免疫逃逸的免疫抑制细胞(如耗竭性CD8⁺T细胞、MDSCs、M2型巨噬细胞、Tregs等)和免疫抑制性因子[如TGF-β、白细胞介素-10(IL-10)等]、免疫检查点受体(CTLA-4、PD-1)属于“邪气”,研究指出免疫抑制细胞在肿瘤微环境中大量聚集,形成免疫抑制微环境,促进肝癌生长、侵袭,也证明中医之“邪气”在肝癌发生发展中至关重要。

肝癌免疫微环境既存在“正气”又存在“邪气”,正邪交错,其“正邪”关系微妙,正如中医理论中的阴阳理论,阴中有阳,阳中有阴。其中正气偏胜则可增强免疫监视,杀伤肿瘤细胞,防止免疫逃逸;邪气(痰瘀毒等)偏胜则助长肿瘤细胞生长、转移、免疫逃逸。因此,治疗时,可通过靶向干预或重塑免疫微环境中的“正气”和“邪气”,达到相对的“阴平阳秘”以防治肝癌。见图1。

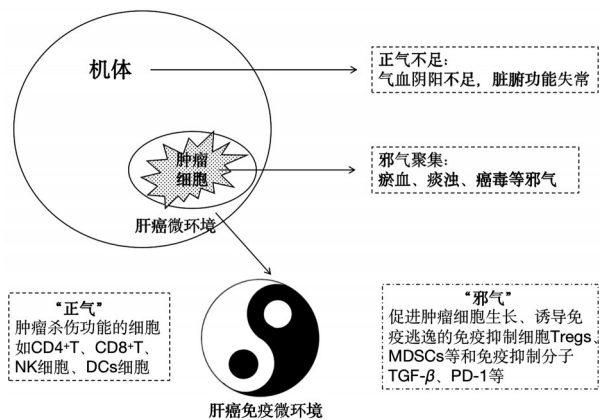


图1 基于中医“正邪”理论对肝癌免疫微环境的影响
Fig. 1 Reflections on immune microenvironment of liver cancer based on "Healthy Qi" and "Pathogenic factors" theories of TCM

4 活血化瘀解毒法调控肝癌免疫微环境现状与思考

肝癌治疗中既要重视全身环境,机体“正气”与肿瘤细胞“邪气”之间的关系;同时又要注重局部肿瘤免疫微环境中的“正气”与“邪气”。

目前关于免疫微环境的中医药干预多以扶正、补益为主,多数学者认为恶性肿瘤“正虚为本”,倡导“养正积自除”,通过“扶正”调补机体气血阴阳,提高或改善机体免疫功能,重塑肿瘤微环境或抑制肿瘤细胞生物学活性。研究也证实扶正药物可加强免疫监视功能,改善机体免疫抑制功能,逆转免疫逃逸,或调控细胞因子表达,抑制肿瘤细胞生长^[39-41],如研究发现气血双补之“平调饮”可以改善肝癌患者临床症状、提高生活质量,又可调节患者免疫功能,如提高CD4⁺、降低CD8⁺等^[42];参芪扶正注射液可改善肝癌患者肝功能,又可提高细胞免疫功能,如提高CD4⁺、NK,降低CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺^[43]。同时,实验研究也发现健脾理气中药能够延缓肿瘤生长、增殖,其机制可能与改善微环境中免疫抑制状态,减少Tregs细胞数量,增加CD4⁺T细胞相关^[44];薯蓣丸可能通过抑制负性免疫调控因子PD-1/PD-L1,促进淋巴细胞CD4⁺与CD8⁺的表达,发挥肿瘤杀伤作用,抑制肝癌小鼠皮下移植瘤生长^[45]。

以上研究均探讨了“扶正”在肝癌治疗中的作用,可有效改善机体免疫状态和肿瘤微环境,达到治疗目的。但忽视了肿瘤免疫微环境中的辨证论治,即肝癌发生发展中关键的“邪气”(痰瘀毒/抑制性免疫细胞和因子)。多位学者也提出目前中医治疗肿瘤现状与不足,如李燕等^[46]提出肿瘤治疗存在“重补轻疏”的观念,田同德等^[47]认为扶正法疗效有限的原因可能在于仅单纯增强全身抗肿瘤免疫反应,而未改善或解除肿瘤赖以生存的微环境;同时有研究也提出扶正固本在肿瘤免疫调节中发挥主要作用,但不能忽视清热解毒、活血化瘀药、软坚散结药等在肿瘤免疫中发挥的作用^[48]。

因此,祛除或抑制邪气(痰瘀毒)应贯穿肝癌治疗始终,毕竟“邪去则正安”。首先,针对全身正气与局部肿瘤邪气,祛邪可以通过抑制肿瘤生长、促凋亡、抑制肿瘤血管生成等方面达到治疗目的。如活血化瘀解毒代表方西黄丸可延长肝癌小鼠生存时间,改善肝癌小鼠免疫功能等,抑制肝癌细胞的增殖及侵袭、诱导凋亡与自噬^[49-50];“解毒方”能够抑制肝星状细胞的增殖及活化、肝癌细胞的增殖、迁移^[51];其次,从肝癌免疫微环境角度来看,祛邪法可以重塑肿瘤微环境,如通过祛邪的手段打击抑制性免疫细胞或分子如Treg、MDSCs等;或介导/阻断免疫逃逸通路PD-1/PD-L1,解除免疫抑制,祛除免疫微环境中的“邪气”,恢复“正气”细胞杀伤毒性功能,增强免疫监视,最终达到治疗肝癌的目的。相

关研究也证明“活血化瘀解毒法”的起效机制,如清肝化瘀颗粒对肝癌小鼠有明显抗肿瘤作用,机制可能与抑制 CD4⁺CD25⁺Tregs 细胞相关^[26];癌痛消方可提高肝癌大鼠的 T 淋巴细胞免疫功能,改善机体的免疫抑制状态,抑制肿瘤生长^[24];同时临床研究

也表明复方斑蝥胶囊联合介入治疗对原发性肝癌患者疗效肯定,其机制与调节免疫功能、抑制肝癌细胞增殖有关^[52];艾迪注射液联合射频消融术可提高临床疗效,优化免疫功能,提高 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺^[53]。见表 2。

表 2 “扶正”和“祛邪”法为主要代表方在肝癌免疫微环境中作用机制

Table 2 Mechanisms of "strengthening healthy Qi" and "dispel evil" Chinese herbal formulas in immune microenvironment of liver cancer

代表方剂	研究类型	功效	作用机制	参考文献
平调饮	临床研究	气血双补	改善肝癌患者临床症状,提高生活质量;调节免疫功能,提高 CD4 ⁺ 及 CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ,降低 CD8 ⁺	[42]
参芪扶正注射液	临床研究	益气扶正	改善肝癌患者肝功能;提高细胞免疫功能,提高 CD4 ⁺ 、NK,降低 CD8 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺	[43]
健脾理气方	实验研究	健脾理气	延缓肿瘤生长、增殖;改善肝癌微环境免疫抑制状态,如减少 Treg,增加 CD4 ⁺ T 细胞等	[44]
薯蓣丸	实验研究	调理脾胃、益气和营	抑制肝癌移植瘤生长;抑制负性免疫调控因子 PD-1、PD-L1,促进 CD4 ⁺ 、CD8 ⁺ 等表达	[45]
清肝化瘀颗粒	实验研究	清热解毒、健脾祛湿、活血化瘀	抑制 CD4 ⁺ CD25 ⁺ Tregs 细胞相关,抑制肝癌小鼠肿瘤生长	[26]
癌痛消方	实验研究	清热解毒、活血化瘀	提高 T 淋巴细胞免疫功能,改善机体的免疫抑制状态,抑制肝癌生长	[24]
复方斑蝥胶囊	临床研究	破血消瘀、攻毒蚀疮	联合介入治疗对肝癌具有较好的疗效;与调节患者免疫功能、抑制肝癌细胞增殖有关	[52]
艾迪注射液	临床研究	清热解毒,消瘀散结	联合射频消融术能够改善肝癌患者机体免疫功能,如提高 CD3 ⁺ 、CD4 ⁺ 、CD4 ⁺ /CD8 ⁺ 等	[53]

综上,以活血化瘀解毒为代表的祛邪法从中医理论、实验研究、临床应用都显示在肝癌治疗中的重要性,并且临床和实验也证明其从多途径、多靶点防治肝癌、调控免疫微环境。祛邪法一举多得,

既消灭肿瘤细胞“种子”(直接杀伤肿瘤细胞)又可以改善“土壤”(抑制免疫微环境中负性调节细胞和因子,解除免疫抑制微环境),双重打击肿瘤细胞,达到真正意义上的“邪祛则正安”。见图 2。

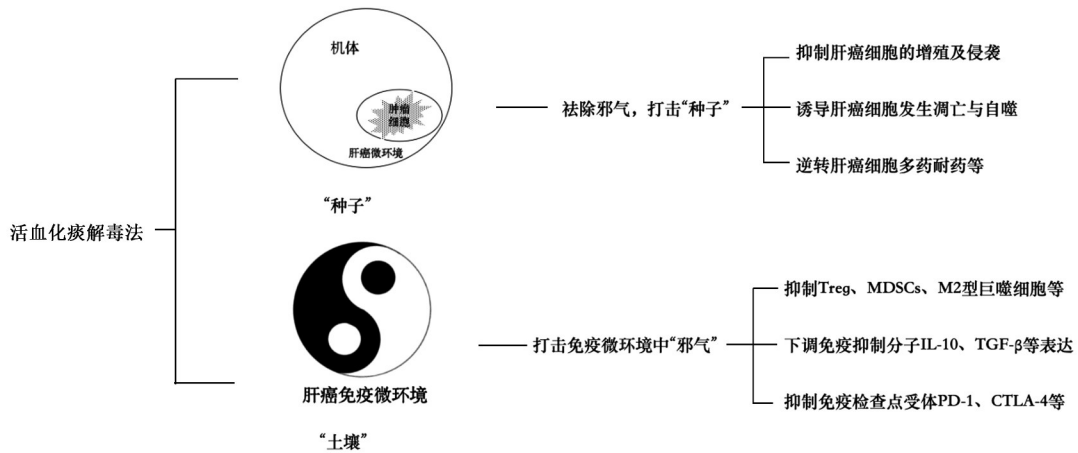


图 2 活血化瘀解毒法治疗肝癌机制示意

Fig. 2 Schematic diagram of mechanism of "activating blood, resolving phlegm and detoxification" in treatment of liver cancer

5 结语

活血化瘀解毒为代表的祛邪法在肝癌的治疗既可以消灭“种子”(肿瘤细胞)又可以改善“土壤”(肝癌免疫微环境),达到治疗肿瘤的目的。同时需要注意在肝癌的治疗中,并不能一味倡导祛邪,若过度使用祛邪之法,忽视扶正,可能肿瘤细胞被消灭和抑制性肿瘤微环境被改善的同时,机体整体功

能受到损伤,两败俱伤,失去了辨证论治的意义。因此治疗中应谨守肝癌病因病机,整体辨证论治,根据不同阶段和情况辨证选择“扶正”和“祛邪”。

另值得思考的是,中医药通过整体、多靶点调节免疫微环境,临床使用多以中药复方为主,复方是中医治疗的精髓,也是中医药机制难以阐明的瓶颈,复方起效机制多样复杂,目前研究方法难以精

确阐明。因此,在今后的研究中可选用药味精简的古方、效方作为研究点,先从整体复方研究,再层层剥茧,对其组分、中药单体进行研究,以探索中医药在免疫微环境中的精准作用。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] <https://www.iarc.fr/faq/latest-global-cancer-data-2020-qa/>

[2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J]. 中华消化外科杂志, 2020, 19(1): 1-20.

[3] ZHENG Y M, WANG S W, CAI J B, et al. The progress of immune checkpoint therapy in primary liver cancer[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2021, 1876(2): 1886-38.

[4] LIU Z, LIU X, LIANG J, et al. Immunotherapy for hepatocellular carcinoma: Current status and future prospects[J]. *Front Immunol*, 2021, 10(12): 765101.

[5] TERASHIMA T, YAMASHITA T, TAKATA N, et al. Comparative analysis of liver functional reserve during lenvatinib and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatol Res*, 2020, 50(7): 871-884.

[6] CASADEI-GARDINI A, SCARTOZZI M, TADA T, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: An inverse probability of treatment weighting analysis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1389-1397.

[7] 李维忠,任明名,魏小曼,等. 癌毒病机理论辨治肝癌探析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 20-23.

[8] 张光霁,徐楚韵. 基于中医病机“瘀毒互结”致病理论的肿瘤“瘀毒同治”特色理论及抗肿瘤创新药物研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(10): 1052-1057.

[9] 吴辉坤,李晓东,盛国光,等. 肝癌证候要素理论探讨[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, 25(5): 314-316.

[10] 国家重大疑难疾病(原发性肝癌)中西医临床协作组. 原发性肝癌中西医结合诊疗专家共识[J]. 中医药导报, 2021, 27(9): 101-107.

[11] 宋亚刚,白明,崔琳琳,等. 基于数据挖掘探寻肝癌中医临床用药的宏观规律[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(13): 146-152.

[12] 唐翠娟,洪晓华,杨梦娜,等. 基于中国知网数据库挖掘肝癌用药规律[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(8): 116-119.

[13] 郭垠梅,吴泳蓉,张振,等. 基于文献挖掘探讨原发性肝癌用药规律[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2021, 23(4): 1165-1170.

[14] 曹鹏,郑国银,阮亦,等. 凌昌全教授基于“癌毒”理论治疗恶性肿瘤经验[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(6): 756-759.

[15] 孙滴,叶丽红. 周仲瑛教授治疗肝癌的临床经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(11): 860-862.

[16] 姜涛,朱爱松,杨丹倩,等. 肿瘤“瘀毒”病机理论诠释[J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(3): 229-231, 239.

[17] 钱国武,王建锋,张海洋,等. 平消片联合索拉非尼治疗中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2019, 34(2): 419-423.

[18] 崔宁. 化痰解毒散结法对102例原发性肝癌患者的干预研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2015.

[19] 郭海渊博,黄薇,操黄明,等. 片仔癀联合伽马刀治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(10): 735-738, 742.

[20] 潘滔,吴辉坤. 毒痰瘀脾虚方含药血清对HepG2肝癌细胞增殖及VEGF的影响[J]. 吉林中医药, 2020, 40(12): 1638-1641.

[21] 朱正春,姚梦群,严芳莉,等. 西黄丸对肝癌HepG2细胞增殖、侵袭及STAT3信号通路的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2018, 53(12): 1875-1878.

[22] 吴铭杰,宋紫薇,孙敏林,等. 消癌解毒方及醇提物对肝癌SMMC-7721细胞增殖及p53-p21基因表达的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 125-127, 223.

[23] XU F, LI H, PAN Y, et al. Effects of ganfule capsule on microbial and metabolic profiles in anti-hepatocellular carcinoma[J]. *J Appl Microbiol*, 2021, doi:10.1111/jam.15307.

[24] 李媛媛. 癌痛消方干预移植型肝癌大鼠T淋巴细胞及其亚群的实验研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2016.

[25] 宋威江. 清肝化痰颗粒对二乙基亚硝胺致大鼠原发性肝癌抑制作用及机制研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.

[26] 李蕊,柳芳,宋威江,等. 清肝化痰颗粒对H₂₂荷瘤小鼠的抗肿瘤作用研究[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(9): 2130-2134.

[27] OURA K, MORISHITA A, TANI J, et al. Tumor immune microenvironment and immunosuppressive therapy in hepatocellular carcinoma: A review[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5801.

[28] QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.

[29] HINSHAW D C, SHEVDE L A. The tumor microenvironment innately modulates cancer progression[J]. *Cancer Res*, 2019, 79(18): 4557-

- 4566.
- [30] NAGARSHETH N, WICHA M S, ZOU W. Chemokines in the cancer microenvironment and their relevance in cancer immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9):559-572.
- [31] FUNES S C, RIOS M, ESCOBARVERA J, et al. Implications of macrophage polarization in autoimmunity [J]. *Immunology*, 2018, 154(2):186-195.
- [32] PALUSKIEVICZ C M, CAO X, ABDI R, et al. T regulatory cells and priming the suppressive tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2019, 15(10):2453.
- [33] SHITARA K, NISHIKAWA H. Regulatory T cells: A potential target in cancer immunotherapy[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1417(1):104-115.
- [34] HAN Q, ZHAO H, JIANG Y, et al. HCC-derived exosomes: Critical player and target for cancer immune escape[J]. *Cells*, 2019, 8(6):558.
- [35] 黄楠. 膀胱癌肿瘤微环境中抑制性免疫浸润细胞的研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2021, 37(17):2966-2971.
- [36] 唐镗镗,张喜平. 西黄丸对乳腺癌肿瘤微环境调控作用的研究进展[J]. *中成药*, 2020, 42(5):1276-1279.
- [37] 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.
- [38] 李杰,郭秋均,林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. *世界中医药*, 2014(7):845-850, 856.
- [39] 李枋霏,李杰. 扶正培本法治疗恶性肿瘤作用机制的研究进展[J]. *肿瘤防治研究*, 2014, 41(6):674-679.
- [40] 李慧杰,齐元富,李秀荣. 基于肿瘤免疫编辑理论探讨扶正抗癌法在肺癌治疗中的应用[J]. *中医杂志*, 2017, 58(8):651-653.
- [41] 陈南楠,田建辉. “扶正治癌”通过免疫编辑防治肺癌的研究进展[J]. *吉林中医药*, 2020, 40(1):128-132.
- [42] 谢晓菲. 平调饮对气血亏虚型中晚期原发性肝癌患者免疫功能影响的临床疗效观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学, 2020.
- [43] 董旭辉. 参芪扶正注射液辅助治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. *新中医*, 2019, 51(2):198-200.
- [44] 卢琳. 健脾理气中药对大鼠肝癌微环境 Treg 细胞的影响[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2010.
- [45] 邓哲. 薯蓣丸抑制 HIF-1 α 改善肝癌微环境缺氧与免疫逃逸的机制研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2020.
- [46] 李燕,蒋立峰,马东阳,等. 化瘀解毒法通过调控 PAR1 对非小细胞肺癌靶向治疗患者免疫逃逸的逆转[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(6):145-147, 2.
- [47] 田同德,岳立云,田同良,等. 肿瘤炎症微环境与免疫的关系及中医药干预策略[J]. *中医杂志*, 2017, 58(3):209-213.
- [48] 薛娜,林洪生. 免疫编辑理论与中医药抗肿瘤免疫[J]. *中医杂志*, 2012, 53(21):1801-1804.
- [49] 万维海. 西黄丸对荷瘤小鼠生存质量影响及抑瘤机理的实验研究[D]. 成都:成都中医药大学, 2015.
- [50] 仲飞,戴一,张锋利,等. 西黄丸含药血清对人肝癌 BEL-7404 细胞增殖和凋亡及自噬的影响[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2015, 22(22):1735-1740.
- [51] 梁淑芳. 基于调控肝星状细胞、肝癌细胞的相互作用探讨解毒方抗肝癌作用的机制[D]. 上海:第二军医大学, 2017.
- [52] 赵士冲,谢长远,姚平刚. 复方斑蝥胶囊对原发性肝癌介入治疗后细胞免疫功能的效果及机制[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11):2785-2787.
- [53] 汤晓燕. 艾迪注射液配合射频消融术用于原发性肝癌患者血管生长因子及淋巴细胞亚群研究[J]. *辽宁医学杂志*, 2021, 35(3):64-66.

[责任编辑 张丰丰]