

基于“肝-脾”代谢免疫对话探究 慢性心理应激调控肿瘤微环境的科学内涵

钟悦¹, 王志宇^{2,3,4}, 郑轶枫², 王能^{1,3,4}

(1. 广州中医药大学基础医学院, 中西医结合基础研究中心, 广东 广州 510006;

2. 省部共建中医湿证国家重点实验室, 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120;

3. 粤港澳中医药与免疫疾病研究联合实验室, 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510120;

4. 广东省中医证候临床研究重点实验室, 广东 广州 510120)

摘要:肿瘤周围的组织、免疫细胞、血管和细胞外基质共同形成的“肿瘤微环境”促进了肿瘤的增殖与侵袭,从而增加了癌症的发生、发展与死亡。目前研究表明慢性心理应激可通过调控代谢和免疫功能影响肿瘤微环境,进而诱导肿瘤进程。中医情志致病可致脏腑失调,其中肝脾失调是肿瘤微环境形成的核心病机。基于中医“情志致病”理论,从“肝-脾”代谢免疫层面系统探讨了慢性心理应激介导肿瘤微环境的科学内涵,深入探索情志失调所致肿瘤微环境的肝郁和脾虚本质,从而揭示慢性心理应激介导肿瘤微环境诱导恶性肿瘤的发生发展规律,并为进一步阐述慢性心理应激介导肿瘤微环境促进肿瘤的发病机制以及为情志致癌的诊疗提供新思路。

关键词:慢性心理应激;肿瘤微环境;情志致病;肝郁;脾虚

中图分类号:R273

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0099-05

Exploring Scientific Connotation of Chronic Psychological Stress Mediated Tumor Microenvironment from “Liver – Spleen”

ZHONG Yue¹, WANG Zhiyu^{2,3,4}, ZHENG Yifeng², WANG Neng^{1,3,4}

(1. Integrative Medicine Research Center, School of Basic Medical Sciences, Guangzhou University
of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, Guangdong, China;

2. State Key Laboratory of Dampness Syndrome of Chinese Medicine, The Second Affiliated Hospital of Guangzhou
University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China;

3. Guangdong – Hong Kong – Macau Joint Lab on Chinese Medicine and Immune Disease Research, The Second
Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120, Guangdong, China;

4. Guangdong Provincial Key Laboratory of Clinical Research on Traditional Chinese Medicine Syndrome, Guangzhou 510120, Guangdong, China)

Abstract: The “tumor microenvironment” formed by the tissues, immune cells, blood vessels and extracellular matrix around the tumor promotes the proliferation and invasion of the tumor, thereby increasing the occurrence, development and death of cancer. Current studies have shown that chronic psychological stress can affect the tumor microenvironment by regulating metabolism and immune function, thereby inducing tumor progression. Traditional Chinese medicine can cause internal organ disorders, among which liver and spleen disorders are the core pathogenesis of tumor microenvironment formation. Based on the theory of “emotional disease” in traditional Chinese medicine, this paper systematically discussed the scientific connotation of chronic psychological stress – mediated tumor microenvironment from the “liver – spleen” metabolic immunity level, and deeply explored the nature of liver depression and spleen deficiency in the tumor microenvironment caused by emotional disorders, thereby revealing the law of occurrence and development of malignant tumors induced by chronic psychological stress mediated tumor microenvironment, and providing new ideas for further elaboration of the pathogenesis of chronic psychological stress mediated tumor microenvironment to promote tumor pathogenesis and for the diagnosis and treatment of emotional carcinogenesis.

Keywords: chronic psychological stress; tumor microenvironment; emotional illness; liver depression; spleen deficiency

基金项目:国家自然科学基金项目(81973526, 82074165, 82374446);省部共建中医湿证国家重点实验室专项(SZ2021ZZ19);广东省科技计划项目(2023B1212060063, 2022B1515230002, 2021A0505030059, 2017B030314166);广东省科技创新战略专项资金(粤港澳联合实验室)项目(2020B1212030006);广东省中医院院内专项(YN2018MJ07);广州中医药大学青年英才项目(QNYC20190101)

作者简介:钟悦(1994-),女,广东高州人,博士,研究方向:中西医防治肿瘤疾病。

通讯作者:王能(1985-),女,四川成都人,研究员,博士研究生导师,博士,研究方向:中西医防治肿瘤疾病。E-mail:ellen0000@126.com。

现代研究表明慢性心理应激可通过激活神经内分泌系统和免疫系统等作用作用于肿瘤微环境,影响肿瘤的进程。中医情志致病理论认为情志失调可影响脏腑,脏腑失调,尤以肝脾失调为主,可诱导肿瘤微环境的形成,促进肿瘤的发生和转移。肝脾两者相辅相成,生理和病理上相互依赖和牵涉。生理上,肝木条达,可调畅脾胃之气的升降,脾土健运,运化血液滋养肝木。病理上,若脾失健运,无力运化水谷精微,无力滋养脏腑,则土虚木郁,影响肝主疏泄功能。从中医肝脾实质角度出发,基于“肝-脾”代谢免疫对话深入对慢性心理应激调控肿瘤微环境及其中医本质探讨,发现肝郁是肝脏代谢异常的微观体现,脾虚是免疫抑制的生物学基础。此外,肝郁脾虚的特点与慢性心理应激介导肿瘤微环境的发病机制有相通之处。肝、脾两脏是维持肿瘤微环境平衡的关键脏腑,疏肝健脾法有利于改善情志,重塑肿瘤微环境。本研究为慢性心理应激和肿瘤微环境的关联奠定科学基础,为临床运用情志致病理论指导中医药抗肿瘤治疗提供科学依据。

1 慢性心理应激促进肿瘤微环境的形成

肿瘤微环境指肿瘤周围多种成分所构成的复杂动态系统,包括各类型细胞(肿瘤细胞、内皮细胞、成纤维细胞、免疫细胞等)和细胞外成分(细胞因子、生长因子、激素、细胞外基质等)^[1]。肿瘤微环境具有缺氧、低pH值、免疫抑制、慢性炎症和细胞组成多样性等特点,可通过血管生成、调节免疫细胞、细胞外基质重塑以及细胞间相互作用等途径,诱导肿瘤形成和转移^[2]。癌细胞在大多数情况下,其生长依赖于局部微环境,其关系符合“种子与土壤”假说^[3],这与传统中医学观点不谋而合,认为肿瘤具有本虚标实、正虚邪实的特点^[4]。具体地,肿瘤发生是在机体正虚的基础上,气郁、血瘀、痰结、湿聚、热毒等多种病理产物相互纠结,导致机体阴阳失调,脏腑、经络、气血功能障碍,日久引起病理产物聚结而发生质的改变,形成有形肿块。而肿瘤微环境是气滞、血瘀、痰凝和热毒盘踞的场所,为肿瘤的形成和转移提供有利的内环境。由此可见,癌毒、正虚以及气滞血瘀痰凝是肿瘤发生的病因病机,其中正虚失固是癌症发生发展的根本原因。

随着对肿瘤发生机制的深入认识,人们开始注意到机体本身对肿瘤进展的影响。慢性心理应激是指机体长期受到应激原(环境、心理、社会等因素)激活下丘脑-垂体-肾上腺轴神经内分泌系统和交感神经系统导致非特异性适应反应,表现出抑郁、焦虑、愤怒、紧张等长期负面情绪^[5]。目前研究表明,慢性心理应激可通过调控神经内分泌、免疫系统等影响肿瘤微环境,诱导肿瘤的发生和转移,从而降低患者生存率并增加乳腺癌、肝癌、大肠癌、前列腺癌等癌症的复发风险^[6]。乳腺癌是与情志因素密切相关的癌症之一^[6]。我们前期研究对28万乳腺癌患者进行荟萃分析,发现抑郁可增加乳腺癌患者的24%的复发风险以及29%的特异性死亡风险;当抑郁和焦虑同时发生时,可导致45%的乳腺癌患者发生特异性死亡^[7]。在此基础上,我们进一步描绘了乳腺癌风险预测模型,通过评估抑郁与乳腺癌总生存期、临床特征和肿瘤免疫微环境等因素的关系明确了抑郁可作为乳腺癌不良预后和复发转移的重要指标^[8]。然而,相关研究主要集中于探讨慢性心理应激对肿瘤本身的影响,对于其与肿瘤微环境的相互作用研究较少。

慢性心理应激可通过神经内分泌系统,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴和交感神经系统,影响肿瘤微环境,从而导致肿瘤的发生发展。下丘脑-垂体-肾上腺轴途径中,慢性心理应

激可激活下丘脑,释放促肾上腺皮质激素释放因子后运输到垂体,进而促肾上腺皮质激素的产生,诱发糖皮质激素的产生^[9]。随后糖皮质激素可扩散到肿瘤微环境中各种类型的细胞膜上^[10]。糖皮质激素已被证实和肿瘤微环境以及肿瘤的进展密切相关^[11]。糖皮质激素可影响肿瘤微环境中的一些细胞成分,调控肿瘤的生长。LIN K T等^[12]研究发现低剂量糖皮质激素导致肿瘤微环境中髓源性抑制细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)和肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated Macrophages, TAMs)的数量减少,下调促炎因子IL-1 β 和IL-18的表达,抑制小鼠卵巢癌的腹部转移。ZHAO Y等^[13]研究表明慢性应激肝癌小鼠模型中,糖皮质激素可通过PDL1/PD1通路抑制肿瘤微环境中自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)活性,从而促进肝癌的进展。此外,慢性心理应激可以激活交感神经系统,导致去甲肾上腺素和肾上腺素等神经递质释放。慢性应激可激活 β 肾上腺素能信号通路,招募肿瘤微环境中活化的巨噬细胞到原发性肿瘤中,同时还可调控肿瘤微环境中巨噬细胞衍生的促转移因子导致肿瘤的转移。例如SLOAN E K等^[14]研究发现慢性应激乳腺癌荷瘤小鼠中, β -肾上腺素能信号介导的巨噬细胞募集到原发性乳腺肿瘤中,从而促进肿瘤的扩散转移。LUTENDORF S K等^[15]对56例卵巢癌患者进行研究,结果表明抑郁等负面情绪与卵巢癌患者的肿瘤相关巨噬细胞中促转移因子MMP-9水平升高相关。慢性心理应激还可以通过免疫途径调控肿瘤微环境。肿瘤微环境中不同类型的免疫细胞在维持内环境的稳态发挥着重要作用,包括MDSCs、TAMs、NK细胞、细胞毒性T细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)等。慢性心理应激可改变肿瘤微环境中细胞的比例和状态,导致免疫抑制,促使肿瘤的发生。魏松等^[16]对43名乳腺癌患者的肿瘤组织进行免疫荧光分析,表明中重度以上精神心理压力可增加M2型巨噬细胞、MDSCs和减少M1巨噬细胞在肿瘤微环境中的浸润,促进乳腺癌的进展。研究表明抑郁症患者免疫功能受到一定程度的抑制,表现为机体NK细胞活性降低,辅助性T细胞数量减少,TH1、TH2细胞失衡等^[17]。由此看来,探讨慢性心理应激对肿瘤微环境的影响及其中医本质,有利于深入研究肿瘤的发病机制,为肿瘤的防治提供新策略。

2 情志-脏腑失调是介导肿瘤微环境失调的重要机制

现代医学的“慢性心理应激”对应中医“情志失调”。中医情志包括七情和五志,其中七情指“喜、怒、忧、思、悲、恐、惊”,而五志指“喜、怒、思、忧、恐”。情志对肿瘤的影响是个虚实夹杂的动态变化过程。《素问·阴阳应象大论篇》云:“怒伤肝、喜伤心、忧伤肺、思伤脾、恐伤肾”。肝主疏泄功能异常,导致肝气郁结,日久气滞血瘀,凝滞不散,络阻易致缺氧,形成缺氧微环境;气机郁滞,阻碍脾气运化,脾为生痰之源,肝郁脾虚以致津凝为痰,痰浊内生形成酸性微环境;肝失调达,木郁乘土,脾土受损,形成免疫微环境;肝郁化火,火为阳邪,耗伤肝阴,脾虚健运,热、毒、瘀等病理产物蓄积形成炎性微环境^[18]。由此看来,情志失调可直接伤及脏腑,影响脏腑气机,气血紊乱,导致脏腑失调,尤以肝脾失调为主,表现为肝郁脾虚,代谢失常,正气失调,内环境失衡最终加剧肿瘤的发生发展。

2.1 情志失调所致肿瘤微环境的肝郁本质探讨

2.1.1 肝脏代谢异常是肝郁的微观体现 肝脏是人体最大的代谢器官,具有糖代谢、蛋白质代谢、脂肪代谢、免疫代谢等代谢功能^[19],与中医“肝主疏泄”的功能类似。朱丹溪在《格致

余论·阳有余阴不足论》中初次明确地提出“司疏泄者，肝也”的观点，指肝具有疏通、宣泄、条达全身气机的特点，使全身气机通而不滞，散而不郁，从而使五脏气机通畅、气血调和^[20]。“肝主疏泄”是肝生理机能的主要特性，包括以下功能：调畅情志，运行气血，输布和转化水谷精微，消化和排泄食物，除秽降浊等方面，与现代医学肝脏的物质代谢和生物转化功能不谋而合^[21]。肝郁是情志失调引起的肝气郁结状态，其物质基础是代谢紊乱。研究发现，慢性应激肝郁脾虚动物模型中存在糖代谢、脂质代谢、氨基酸代谢水平紊乱^[22-24]。更重要的是，慢性心理应激可调控机体代谢，打破肿瘤微环境的动态平衡，从而导致肿瘤的进展。酸性微环境表现为低PH值，是由大量无氧糖酵解引起，可导致大量乳酸等酸性代谢产物堆积，诱导肿瘤发生发展、转移、侵袭^[25]。大部分乳酸在肝脏代谢，可能与情志失调密切相关^[26]。研究发现抑郁引起乳酸代谢异常，乳酸大量堆积可诱导酸性微环境的形成，从而诱导肿瘤的黏附连接力下降、肿瘤细胞上皮间充质转化和肿瘤细胞外基质的降解，促进血管生成，从而导致肿瘤细胞侵袭和转移^[27-30]。YE Z等^[31]发现抑郁症通过诱发肝脏环氧化物代谢紊乱，导致慢性炎症的发生，诱导巨噬细胞和单核细胞极化成M2巨噬细胞，参与重塑肿瘤微环境，促进乳腺癌的进展。BERRY等^[32]发现慢性隔离应激可通过下丘脑-垂体-肾上腺轴影响脂肪代谢，表现为瘦素、脂联素水平增加，最终扰乱肿瘤微环境并加速肿瘤发展。以上论述表明了慢性心理应激可致代谢紊乱，影响肿瘤及其微环境。从中医的角度来讲，情志致癌的主要病机为气机紊乱，而肝是气机升降枢纽，肝失疏泄是情志失调的核心病机，同时贯穿情志致病的整个过程。情志失调，肝失疏泄，气机不畅，肝气郁结，影响津液运行，日久化为痰浊，引起“痰、瘀、毒”等病理产物的产生，这与现代医学中肝脏代谢异常引起局部代谢产物的堆积的特点相似。

2.1.2 疏肝可改善肿瘤微环境 临床上宜治以疏肝之法，使肝气条达，使之难以聚而成瘤。前期我们课题组发现慢性心理应激可通过影响肝脏雌激素代谢和糖酵解途径促进乳腺癌的生长和转移，而四逆散可以减少抑郁情绪对肿瘤的作用^[33]。安思文^[34]研究发现丹栀逍遥散作用于炎性微环境，主要调节乳腺癌代谢微环境，抑制乳腺癌裸鼠移植瘤中肿瘤的生长。薛银萍等^[35]研究表明疏肝健脾代表方逍遥散可通过抑制降低血液中Th17的表达，抑制T淋巴细胞功能亢进，调控免疫维持肿瘤内环境稳态。吕雨桐^[36]通过建立乳腺癌抑郁障碍模型，发现疏肝健脾方可抑制肿瘤微环境中MDSs和NKT细胞增殖，减慢CD₈⁺T细胞早期凋亡，改善机体的免疫功能。以上论证了疏肝可有效改善肿瘤微环境，最终发挥抗肿瘤的作用。

2.2 情志失调所致肿瘤微环境的脾虚本质探讨

2.2.1 免疫抑制是脾虚的生物学基础 中医的“脾”体现了对疾病的防御能力，与西医的“免疫功能”有相似之处^[37]。脾主运化主要与免疫细胞的增殖、分化及功能息息相关，而脾虚则表现为免疫抑制，免疫功能低下。研究表明临床上癌症脾虚的患者如胃癌、肺癌等存在免疫抑制。例如胃癌脾虚证患者的NK细胞活性明显降低^[37]。脾虚痰湿型晚期肺癌患者CD₃⁺CD₅₆⁺CD₁₆⁺NK细胞水平呈降低趋势^[38]。故脾虚为免疫功能抑制的观点得到了普遍认同^[39]。免疫抑制是肿瘤微环境主要特征之一^[40]，其呈现的特点与中医的脾虚特征类似。越来越多证据表明慢性心理应激作用于肿瘤微环境，通过调控免疫细胞的数量和活性，影响免疫细胞分泌细胞因子，抑制免疫功

能，扰乱内环境的稳态，促使肿瘤免疫逃逸，从而导致癌症的发生发展。SU J P等^[41]研究提示抑郁会影响卵巢癌患者的免疫微环境水平，降低细胞免疫反应，造成CD₃⁺、CD₄⁺、NK细胞比例下降，并增加了卵巢癌进展和复发风险。CHENG Y等^[42]研究表明抑郁可增加脾脏中MDSs，招募肿瘤相关巨噬细胞在肿瘤微环境中聚集，最终可导致前列腺癌的发展。CUI S等^[43]发现表明慢性应激小鼠模型中，抑郁情绪可通过调控肿瘤微环境，致使PDL1升高，CD8水平下降，促进肺癌细胞的迁移。赵凤娟等^[44]研究发现抑郁可调控肝癌免疫微环境中FOS、CXCR4、CXCL13、CD40等细胞因子的表达，减少免疫细胞浸润，促进免疫逃逸，与肝癌的不良预后相关。《黄帝内经·素问》言：“正气存内，邪不可干；邪之所凑，其气必虚”。《活法机要》曰：“壮人无积，虚人则有之，脾胃虚弱，气血两衰，四时有感，皆能成积”。脾主运化，为气血生化之源，是后天之本，脾气健运是正气强盛，免疫功能健全的表现。情志失调，忧伤脾，脾虚失运，气血生化不足，脏腑形体失养，正气亏虚，无以抵抗外邪，则邪气外侵，癌毒内生，久而发生传舍。肿瘤微环境紊乱，免疫抑制，免疫低下则出现乏力，食欲减退，腹泻等临床表现，与脾虚呈现的证候特点类似。综上，机体免疫抑制与脾虚互为因果，免疫抑制是脾虚的生物学基础，而脾虚为肿瘤微环境的关键病机^[39]。

2.2.2 健脾亦可改善肿瘤微环境 《金匱要略·脏腑经先后病脉证第一》中云：“四季脾旺不受邪”。《素问·玉机真藏论篇》云：“脾脉者土也，孤藏以灌四傍者也”。以上强调了脾在机体重要性，脾运化水谷精微，滋养脏腑，为机体的生长提供能量，而脾虚内环境可能存在免疫识别功能障碍。例如吴友伟等^[45]发现健脾养肝方可降低微环境中细胞炎性因子的水平，从而抑制肿瘤细胞的生长。张淑彩等^[46]发现健脾益气法通过作用于肝癌微环境中趋化因子CXCL12、CXCR4和细胞因子IL-6、TNF- α 等，抑制肝癌的进展。卢琳^[47]用健脾理气中药(党参、茯苓、白术等)喂养肝癌模型大鼠，发现其能增加肝癌微环境中CD₄⁺T细胞数量以及抑制Treg细胞增殖，改善机体免疫抑制。由此可见，健脾可以调控肿瘤微环境中的免疫细胞的数量和活性，影响细胞因子水平，调控内环境稳态，逆转免疫抑制，发挥免疫系统正向调节作用，从而抑制肿瘤的发生发展。

3 总结与展望

我们从中医“肝-脾”角度作为研究慢性心理应激调控肿瘤微环境研究切入点，其中有三点值得一提。(1)中医情志失调与现代医学的慢性心理应激的临床表现相似。情志失调的主要核心脏腑为肝，主要体现在肝失疏泄。黄炳山认为应激的三个阶段表现出来的特点与肝失疏泄的中医证候特点相对应，应激反应的第一期即警觉期与肝郁气滞和肝胆不宁的中医证候表现类似；第二期抵抗期与肝郁气滞和脾气虚的临床表现相关；应激反应第三期衰竭期表现出肾虚证的特点^[48]。(2)慢性心理应激与肿瘤微环境的相互关系，与中医肝脾两者生克制化关系有异曲同工之妙。慢性心理应激可诱导肿瘤微环境的形成，促进癌症的发生发展。反过来，癌症患者往往伴随抑郁等不良情绪，呈现抑郁-肿瘤-抑郁加重的状态。结合现代医学和传统医学的研究成果，认为慢性心理应激与肿瘤微环境的形成分别和中医“肝郁”“脾虚”发病机制相通。肝郁脾虚是肿瘤微环境紊乱的核心病机。肝失条达，横逆犯脾，肝郁导致脾气升降失和，无力运化水谷精微，机体内环境平衡被破坏，形

成肝脾失调的微环境状态,呈现情志失调-肝郁气滞-木郁克土-肝郁脾虚的状态^[49]。(3)肝、脾相互交错的关系主要体现在代谢与免疫两者相互影响。免疫与代谢之间的关系是近年来的研究热点。一方面代谢异常会造成肿瘤微环境中免疫细胞功能受到抑制。糖代谢的产物乳酸可以诱导肿瘤相关巨噬细胞分化为M2样表型,抑制免疫反应,促进肿瘤的进展^[50]。肿瘤微环境脂肪酸堆积被免疫细胞摄取后可诱导免疫细胞中效应T细胞衰老,减弱机体抗肿瘤反应^[51]。另一方面,免疫也可反过来作用于代谢调控。研究表明免疫检查点间的相互作用(PD-1与PD-L1/PD-L2)可通过抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路进而影响细胞的代谢重编程,包括上调有氧糖酵解和谷氨酰胺分解^[52]。探讨肝-脾、代谢-免疫之间的关系,将为中西医结合治疗肿瘤提供切入点。

参考文献

- WU T, DAI Y. Tumor microenvironment and therapeutic response [J]. *Cancer Lett*, 2017, 387: 61-68.
- QUAIL D F, JOYCE J A. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 1989, 8(2): 98-101.
- 殷书敏, 徐振晔, 邓海滨, 等. 中医药重塑肿瘤微环境的作用机制与优势 [J]. *上海中医药大学学报*, 2019, 33(5): 1-7.
- 刘祎, 曾月, 李艺正, 等. 慢性应激促进肿瘤发展的机制及干预方式 [J]. *中南大学学报(医学版)*, 2022, 47(9): 1281-1288.
- WANG Y H, LI J Q, SHI J F, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: a systematic review and meta-analysis of cohort studies [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(7): 1487-1499.
- WANG X, WANG N, ZHONG L D, et al. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients [J]. *Mol Psychiatry*, 2020, 25(12): 3186-3197.
- WANG X, WANG N, ZHONG L D, et al. Development and validation of a risk prediction model for breast cancer prognosis based on depression-related genes [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 879563.
- HONG H, JI M, LAI D. Chronic stress effects on tumor: pathway and mechanism [J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 738252.
- KADMIEL M, CIDLOWSKI J A. Glucocorticoid receptor signaling in health and disease [J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2013, 34(9): 518-530.
- KERKVLIEET C P, TRUONG T H, OSTRANDER J H, et al. Stress sensing within the breast tumor microenvironment: how glucocorticoid receptors live in the moment [J]. *Essays Biochem*, 2021, 65(6): 971-983.
- LIN K T, SUN S P, WU J I, et al. Low-dose glucocorticoids suppresses ovarian tumor growth and metastasis in an immunocompetent syngeneic mouse model [J]. *PLoS One*, 2017, 12(6): 178937.
- ZHAO Y, JIA Y, SHI T, et al. Depression promotes hepatocellular carcinoma progression through a glucocorticoids mediated up-regulation of PD-1 expression in tumor infiltrating NK cells [J]. *Carcinogenesis*, 2019, 40(9): 1132-1141.
- SLOAN E K, PRICEMAN S J, COX B F, et al. The sympathetic nervous system induces a metastatic switch in primary breast cancer [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(18): 7042-7052.
- LUTGENDORF S K, LAMKIN D M, JENNINGS N B, et al. Biobehavioral influences on matrix metalloproteinase expression in ovarian carcinoma [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(21): 6839-6846.
- 魏松之. 慢性压力调控肿瘤相关髓系细胞在乳腺癌进展中的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学, 2022.
- BEUREL E, TOUPS M, NEMEROFF C B. The bidirectional relationship of depression and inflammation: double trouble [J]. *Neuron*, 2020, 107(2): 234-256.
- 高德慧, 刘寨东. 基于肝藏象理论的肿瘤微环境视角下肝肿瘤中医诊治 [J]. *陕西中医*, 2020, 41(9): 1282-1284.
- TREFTS E, GANNON M, WASSERMAN D H. The liver [J]. *Curr Biol*, 2017, 27(21): 1147-1151.
- 李军, 王庆学, 王镜辉, 等. 肝主疏泄理论对中医药防治肿瘤的意义 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(19): 1705-1707.
- 钟飞. 试论中医之“肝主疏泄”现代生化基础 [J]. *中医药学报*, 1990(2): 10-11.
- LI B, GUO K, ZENG L, et al. Metabolite identification in fecal microbiota transplantation mouse livers and combined proteomics with chronic unpredictable mild stress mouse livers [J]. *Transl Psychiatry*, 2018, 8(1): 34.
- 赵丹, 王少贤, 梁文杰, 等. 慢性应激模型大鼠体重、摄食变化与粪便代谢物的相关性研究 [J]. *中国病理生理杂志*, 2019, 35(7): 1302-1309.
- 赵丹. 慢性应激肝郁脾虚模型大鼠粪样代谢物变化及逍遥散调节机制的研究 [D]. 石家庄: 河北中医学院, 2019.
- FENG L, DONG Z, TAO D, et al. The acidic tumor microenvironment: a target for smart cancer nano-theranostics [J]. *National Science Review*, 2018, 5(2): 269-286.
- HAGIHARA H, SHOJI H, OTABI H, et al. Protein lactylation induced by neural excitation [J]. *Cell Rep*, 2021, 37(2): 109820.
- CHEN Y, KUNG H N, CHEN C H, et al. Acidic extracellular pH induces p120-catenin-mediated disruption of adherens junctions via the Src kinase-PKCdelta pathway [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585(4): 705-710.
- PARK G B, KIM D. TLR4-mediated galectin-1 production triggers epithelial-mesenchymal transition in colon cancer cells through ADAM10- and ADAM17-associated lactate production [J]. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2017, 425(1-2): 191-202.
- BOHME I, BOSSERHOFF A K. Acidic tumor microenvironment in human melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2016, 29(5): 508-523.
- KATO Y, OZAWA S, MIYAMOTO C, et al. Acidic extracellular microenvironment and cancer [J]. *Cancer Cell Int*, 2013, 13(1): 89.
- YE Z, GANESAN K, WU M, et al. Crosstalk between depression and breast cancer via hepatic epoxide metabolism: a central comorbidity mechanism [J]. *Molecules*, 2022, 27(21): 7269.
- BERRY A, COLLACCHI B, CAPOCCIA S, et al. Chronic isolation stress affects central neuroendocrine signaling leading to a metabolically active microenvironment in a mouse model of breast cancer [J]. *Front Behav Neurosci*, 2021, 15: 660738.
- ZHANG J, WANG N, ZHENG Y, et al. Naringenin in Si-Ni-San formula inhibits chronic psychological stress-induced breast cancer growth and metastasis by modulating estrogen metabolism through FXR/EST pathway [J]. *J Adv Res*, 2023, 47: 189-207.
- 安思文. 丹桂逍遥散调节炎症微环境抗乳腺癌及其分子机制的研究 [D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2021.
- 薛银萍, 李莲, 程琦. 亚健康状态机体免疫功能改变与逍遥丸干预的效果 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(12): 2939-2941, 2945.

通窍活血汤治疗血管性认知障碍和痴呆的研究进展

李东东^{1,2}, 陈晶¹

(1. 黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 重庆市中医院, 重庆 400020)

摘要:随着社会老龄化的加重,血管性认知障碍和痴呆(vascular cognitive impairment and dementia, VCID)的发病率日益升高,挖掘与研究可以阻止疾病进展的有效干预剂具有重要的社会意义。中医“瘀血理论”对健忘、精神异常等认知减退症状有丰富、明确的论述。通窍活血汤出自清代王清任《医林改错》,具有活血化瘀、通窍活络之功效,其原书所载治疗症目十三条,主要治疗头目、官窍等因血瘀引起的病证。通窍活血汤因其临床疗效确切、组方精妙,在当代临床中应用十分广泛。临床及基础研究表明,通窍活血汤可以通过调节炎症、自噬、凋亡、氧化应激等途径改善β淀粉样蛋白的沉积和Tau蛋白过度磷酸化引起的神经退行性改变发挥治疗血管性认知障碍和痴呆。通过查阅文献,综述近年来通窍活血汤及其加减化裁方治疗血管性认知障碍和痴呆上的临床应用及基础研究进展,为其更广泛地研究提供支持。

关键词:通窍活血汤;血管性认知障碍和痴呆;临床应用;基础研究;综述

中图分类号:R277.749.13

文献标志码:A

文章编号:1673-7717(2024)10-0103-06

Research Progress of Tongqiao Huoxue Decoction(通窍活血汤) in Treatment of Vascular Cognitive Impairment and Dementia: A Review

LI Dongdong^{1,2}, CHEN Jing¹

(1. College of Basic Medical Science, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, Heilongjiang, China;

2. Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital, Chongqing 400020, China)

基金项目:国家自然科学基金项目(82274395)

作者简介:李东东(1991-),男,江苏邳州人,中医师,博士在读,研究方向:中医治则与治法、中医皮肤病。

通讯作者:陈晶(1964-),女,黑龙江鸡西人,研究员,博士研究生导师,博士,研究方向:中医治则与治法机理、中医脏腑证候、疾病防治机理。E-mail:Chenjing6385@yahoo.com.cn。

- [36] 吕雨桐. 抑郁障碍对 MDSC 诱导乳腺免疫重塑的影响及疏肝健脾方干预作用观察[D]. 北京:北京中医药大学,2013.
- [37] 赵群,李勇,杨进强,等. 胃癌患者脾虚证与生物学行为的关系及健脾益气中药对其的影响[J]. 北京中医药大学学报,2003(4): 68-71.
- [38] 李卫中,龚亚斌. 60例晚期肺腺癌脾虚痰湿证患者外周血 CD₅⁺CD₃₆⁺和 CD₈⁺CD₂₈⁺细胞表达相关性研究[J]. 陕西中医,2011,32(9): 1154-1155.
- [39] 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): 292-294,298.
- [40] DENTON A E, ROBERTS E W, FEARON D T. Stromal cells in the tumor microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2018, 1060: 99-114.
- [41] SU J P, LIU H F, ZHANG H L, et al. Effects of different degrees of depression on inflammatory response and immune function in patients with ovarian cancer[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(5): 1225-1230.
- [42] CHENG Y, TANG X Y, LI Y X, et al. Depression-induced neuropeptide y secretion promotes prostate cancer growth by recruiting myeloid cells[J]. Clin Cancer Res, 2019, 25(8): 2621-2632.
- [43] CUI S, LIN H, CUI Y, et al. Depression promotes lung carcinoma progression by regulating the tumor microenvironment in tumor-bearing models of C57BL/6J mice [J]. Neurosci Lett, 2021, 754: 135851.
- [44] 赵凤娟,王琪,赵新华,等. 抑郁介导肿瘤免疫微环境诱导肝癌不良预后研究[J]. 中国肿瘤,2021,30(3): 234-240.
- [45] 吴友伟,李静,史丽萍,等. 健脾养肝方对大鼠肝癌模型肝功能及微环境的影响[J]. 四川中医,2019,37(8): 52-55.
- [46] 张淑彩. 健脾益气法治疗肝癌的组方用药规律研究及其对肿瘤微环境的影响[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [47] 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.
- [48] 黄柄山. 从应激综合征与“基本证候”的联系探讨中西医结合之途径[J]. 中医药信息,2004(4): 1-2,71.
- [49] 王浩,王少贤. 慢性心理应激肝郁脾虚证与微生物-脑-肠轴相关性及逍遥散干预机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(24): 193-200.
- [50] COLEGIO O R, CHU N Q, SZABO A L, et al. Functional polarization of tumour-associated macrophages by tumour-derived lactic acid[J]. Nature, 2014, 513(7519): 559-563.
- [51] GAO A Q, LIU X, LIN W L, et al. Tumor-derived ILT4 induces T cell senescence and suppresses tumor immunity[J]. J Immunother Cancer, 2021, 9(3): 1536.
- [52] LI X, WENES M, ROMERO P, et al. Navigating metabolic pathways to enhance antitumor immunity and immunotherapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2019, 16(7): 425-441.