

基于阴阳理论对肿瘤微环境影响继发性肿瘤机制的综合研究

陈风雨¹, 刘松江^{2*}

¹黑龙江中医药大学研究生院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学附属第一医院肿瘤科, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2026年4月22日; 录用日期: 2026年5月16日; 发布日期: 2026年5月26日

摘要

本研究旨在运用阴阳理论剖析肿瘤微环境对继发性肿瘤的影响机制。首先阐述研究背景、目的和问题, 指出当前肿瘤微环境研究的不足及阴阳理论的应用潜力。接着介绍阴阳理论基础, 包括其概述、在医学中的应用及平衡与失调的生物学意义。然后探讨肿瘤微环境与继发性肿瘤的关系, 包括组成、发生机制及微环境对继发性肿瘤的影响。从阴阳理论视角, 分析其在肿瘤微环境中的体现, 阴阳失调与肿瘤微环境紊乱及继发性肿瘤发生的关联, 还构建了相关模型。最后探讨基于阴阳理论的治疗策略, 包括调整阴阳平衡的方法和靶向肿瘤微环境的阴阳调节疗法, 为肿瘤治疗开辟新途径, 带来更好疗效和生存希望。

关键词

中西医结合, 继发性肿瘤, 肿瘤微环境, 阴阳理论

Comprehensive Study on the Mechanism of Tumor Microenvironment Affecting Secondary Tumors Based on Yin-Yang Theory

Fengyu Chen¹, Songjiang Liu^{2*}

¹Graduate School, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Department of Oncology, The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: April 22, 2026; accepted: May 16, 2026; published: May 26, 2026

*通讯作者。

文章引用: 陈风雨, 刘松江. 基于阴阳理论对肿瘤微环境影响继发性肿瘤机制的综合研究[J]. 临床医学进展, 2026, 16(5): 2421-2432. DOI: 10.12677/acm.2026.1652052

Abstract

This study aims to dissect the influence mechanism of the tumor microenvironment (TME) on secondary tumors through the lens of Yin-Yang theory. It first elaborates on the research background, objectives, and questions, highlighting the limitations of current TME research and the potential application of Yin-Yang theory. Subsequently, the theoretical basis of Yin-Yang is introduced, including its overview, its application in medicine, and the biological significance of its balance and imbalance. The relationship between TME and secondary tumors is then discussed, covering the composition of TME, the mechanisms of secondary tumorigenesis, and the impact of TME on secondary tumors. From the perspective of Yin-Yang theory, the manifestation of Yin-Yang attributes in TME, the association between Yin-Yang imbalance, TME disorder, and secondary tumor development are analyzed, and a related model is constructed. Finally, therapeutic strategies based on Yin-Yang theory are explored, including methods to regulate Yin-Yang balance and Yin-Yang regulatory therapies targeting the TME, thereby opening new avenues for tumor treatment and promising better efficacy and survival prospects.

Keywords

Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Secondary Tumor, Tumor Microenvironment, Yin-Yang Theory

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

1.1. 研究背景

在当下肿瘤研究领域, 继发性恶性肿瘤仍是恶性肿瘤死亡率高的主要原因, 但控制转移的机制并没有完全阐明, 包括基因, 信号通路, 肿瘤微环境, 代谢过程, 外周免疫, 机械力均为继发性恶性肿瘤的产生密切相关[1], 其中肿瘤微环境(TME)是影响继发性恶性肿瘤产生和发展的关键因素, 目前的研究已经确定了肿瘤微环境是一个复杂的具有动态变化的系统, 其内的各种成分包括细胞成分和非细胞成分均在不同程度上影响了继发性恶性肿瘤的发生。

阴阳理论最早在《黄帝内经》中被提及, 此理论奠定了中医的理论基础, 贯穿中医对人体生理, 病理, 诊断和治疗的全过程[2]。阴阳是一种世界观, 人体是处于气所流动的阴阳动态平衡中, 失调则致病。中医认为肿瘤是由正气虚导致人体内阴阳失衡, 并引发痰瘀毒等病理产物聚集形成的疾病。继发性肿瘤的产生原因在[3]于细胞过度增殖, 侵袭似阳亢, 免疫系统一直似阴亏, 为肿瘤的产生或转移提供了新的研究方向, 中医的疗法有望为继发性恶性肿瘤综合治疗增添新的助力。

但是, 肿瘤微环境对肿瘤的研究仍有不足, 当前对于微环境中细胞间相互作用的理解尚不全面, 肿瘤微环境如何促发肿瘤细胞的适应性和转移性还不清晰, 在微环境如何调节肿瘤细胞休眠与再激活方面仍有深入的空间。此外, 在微环境影响下肿瘤免疫逃逸与耐药的内在联系还不清晰, 这些在一定程度上影响了针对继发性肿瘤的有效防治策略发展。

1.2. 研究目的

本研究的主要目的是在运用阴阳理论这个独特视角, 摒弃实验操作, 通过理论分析和对已有文献综

合研究的角度出发,旨在深入剖析肿瘤微环境对继发性肿瘤的影响机制,探究肿瘤微环境中各种复杂成分如何相互作用,影响继发性肿瘤的发生发展与转移。并且通过阴阳理论从中医角度重新剖析现存的研究进展,结合中医“标本兼治”“整体观念”“既病防治”的特色治疗理念,为继发性肿瘤的治疗开辟新的路径。通过这样的研究,在阴阳理论视域下,重新诠释肿瘤微环境与继发性肿瘤之间的内在联系和规律,为临床治疗和防治继发性肿瘤提供更具针对性和有效性的理论依据,提出更具有创新性的中西医结合治疗策略。

1.3. 研究问题

在本文中,笔者通过提出一系列关键问题,旨在深入研究阴阳理论与肿瘤微环境及继发性肿瘤之间的复杂关系。

首先,自阴阳理论出发,以阴阳理论概念化肿瘤微环境的复杂动态,进一步说是通过思考肿瘤微环境内的细胞,细胞外基质和细胞因子等成分之间的相互作用与变化。

其次,笔者探讨阴阳失衡是如何通过肿瘤微环境的变化影响继发性肿瘤的产生和发展。包括探究阴阳失调是如何影响肿瘤微环境中的血管生成,代谢重塑和免疫抑制,从而为继发性肿瘤的发生和扩散创造条件。进而在阴阳理论的框架下,如何理解肿瘤微环境对肿瘤细胞适应性进化和耐药性产生影响。

此外可以通过研究以中医角度下的阴阳调理方法,进而调节肿瘤微环境来预防或抑制继发性肿瘤的发生。

最终通过以上理论总结,进而是否可以给予阴阳理论建立一个综合模型,以预测肿瘤微环境的变化对继发性肿瘤发生发展的风险,并为临床干预提供指导,如通过量化阴阳指标,结合肿瘤微环境的参数,构建一个有效的预测工具,并制定个性化的治疗方案。

通过对这些问题的深入研究,为肿瘤微环境与继发性肿瘤的关系提供新的理论见解。

2. 阴阳理论基础

2.1. 阴阳理论概述

阴阳理论是中医理论体系的核心观念与基本指导思想。阴阳为万物之根,欲明辨疾病必先审于阴阳,阴阳基本概念是指宇宙中相互关联的事物或现象对立双方属性的概括,故阴阳学说是中医理论与现代医学客观基础相互关联的桥梁[4]。阴阳学说于《素问·生气通天论》首次隐现出中医平衡观理论的思想“阴平阳秘,精神乃治,阴阳离决,精气乃绝”,阴阳的相互关系体现在多个方面,如阴阳交感,阴阳互根,阴阳消长和阴阳转化。阴阳交感得万物化生,阴阳互根两者相互依存,阴阳消长反映了两者在一定限度内的此消彼长,阴阳转化体现了阴或阳在发展到极致时向对立面的转化。故而阴阳之平衡作为认识人体生理、病理的基础。此种平衡是指阴阳之间达到互生互制的相对动态平衡,亦称之为“阴平阳秘”[5]。

2.2. 阴阳理论在医学中的应用

在中医的临床实践中,阴阳理论是作为中医学整体辨证理论和整体观念的基础方法论。中医可通过四诊合参来判断人体的阴阳状态。如脉相浮沉,面色明暗,舌苔厚薄都为阴阳盛衰的外在表现。

在疾病的诊断中,阴阳的辨别至关重要,《黄帝内经》中言“善诊者,察色按脉,先别阴阳。审清浊,而知部分”“生气邪气皆本于阴阳”,基本可分为阴证和阳证,治疗原则同样亦因阴阳而异,阳证如高热,口渴,烦躁等,常采用清热泻火,解毒凉血等寒凉之法以抑阳,对于阴证如畏寒,肢冷,乏力等,则以温补阳气,滋阴养血等温热之法以扶阴。

在中药运用中,同样遵循阴阳调和原则,中药药性遵循四气理论为寒、热、温、凉四性,其中寒凉多

属阴, 热温多属阳, 故寒、热为中药药性理论的关键突破点, 中药药性研究的关键点在于阴阳, 五味之中, 辛甘发散为阳, 酸苦涌泄为阴[6], 而中西药联用药物药性阴阳属性的协调相合, 并不是简单的药物功效加减。通过合理的组方配伍, 使药物之间的阴阳属性相互协调, 达到治疗疾病的目的。

2.3. 阴阳平衡与失调的生物学意义

从现代生物学角度来看, 阴阳平衡在维持细胞间正常生理功能方面起关键作用, 细胞内的代谢过程, 如糖代谢, 脂代谢, 细胞自噬等, 需要阴阳协调, 当阴阳平衡时, 细胞能够有效摄取和利用营养物质, 产生能量, 并维持细胞内环境的稳定。

在免疫调节方面, 阴阳平衡表现为免疫系统的激活和抑制, 免疫系统过强或者过弱, 即阴阳失调, 均可导致疾病发生[7], 自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮, 自身免疫性溶血, 特发性血小板减少性紫癜等常为阳亢, 而免疫缺陷病则可为免疫系统功能不足, 亦可称为阴亏, 如先天性 γ -球蛋白血症、先天性胸腺发育不全。

在基因表达调控方面, 阴阳平衡与疾病关键基因的表达和调控有关。阴阳失调可能导致基因表达异常, 从而引发细胞增殖, 分化和凋亡的紊乱, 进而导致疾病的发生。

3. 肿瘤微环境与继发性肿瘤

3.1. 肿瘤微环境的组成与功能

肿瘤微环境(TME)与肿瘤的发生密切相关, 肿瘤微环境是由细胞和非细胞成分相组成。其中细胞成分包括如免疫细胞肿瘤相关巨噬细胞(TAM), T 细胞和自然杀伤细胞(NK), 巨噬细胞可分为 M1 型(具有抗肿瘤活性)和 M2 型(促进肿瘤生长和转移) [8], 巨噬细胞通过介导 VEGFC-VEGFR3 信号通路的调节影响淋巴管的生成进而影响淋巴结继发性恶性肿瘤的生成[9]; TAM 同时也是乳腺 TME 中存在的主要免疫细胞群, TAM 衍生的炎性细胞因子诱导乳腺肿瘤细胞中基质金属蛋白酶(MMPs)的表达, 导致乳腺原发性恶性肿瘤的侵袭和转移[10]; 在胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)中, 源自 pNETs 细胞的低氧外泌体可以将 TAM 激活为 M2 表型, 反过来, M2 极化的 TAM 促进 pNETs 细胞的迁移和侵袭[11]。

T 细胞包括细胞毒性 T 细胞和调节性 T 细胞(Tregs), 其中调节性 T 细胞在来源于肝细胞继发性肿瘤的肿瘤微环境中富集, 在阴茎恶性肿瘤的转移中, 显性分子 STAT4 通过驱动毒性 T 细胞的凋亡来接到免疫抑制性肿瘤微环境, 进而介导淋巴结继发性恶性肿瘤的发生[12]。

非细胞成分为细胞外基质(ECM)。它们共同驱动肿瘤生长, 侵袭, 转移和对治疗的反应。

NK 细胞具有天然的抗肿瘤能力, 在肿瘤微环境的抑制下其活性常常受到削弱, 同样与血流动力学有关。

基质细胞包括成纤维细胞, 内皮细胞等, 在肿瘤微环境内, 肿瘤相关成纤维细胞通过分泌多种细胞因子和基质称为, 为肿瘤细胞提供支持和保护, 进而促进继发性恶性肿瘤的生成, 如转移性淋巴结(MLN)中成纤维细胞的结缔组织增生是结外延伸(ENE)的指标, 常存在起源于口腔鳞状细胞恶性肿瘤(OSCC) [13]; 内皮细胞参与继发性肿瘤血管的形成, 为继发性肿瘤提供营养和通道。

细胞外基质(ECM)主要是由胶原蛋白, 纤维连接蛋白, 层粘连蛋白等成分组成, 分别可从物理和化学性质的改变影响继发性恶性肿瘤的生成, 如 ECM 重塑和成纤维细胞活性作为肿瘤微环境的力学变化影响肿瘤进展和转移, 在结直肠癌恶性肿瘤(CRC)中, ECM 通过接到肿瘤细胞和免疫细胞之间的机械相互作用影响肿瘤细胞的免疫逃逸[14]。

同样, 肿瘤微环境内的血管形成和神经支配同样至关重要, 新生血管为肿瘤细胞提供充足的氧气和营养物质, 促进肿瘤细胞的血行转移, 不仅如此血管异质性同样影响着继发性肿瘤的转移器官的特异性,

如血管生成素 2 (Ang2) 介导的肺特异性内皮紧密连接蛋白 Claudin 5 的抑制促进了肺转移, 其被炎性纤维化微环境增强并被抗 Ang2 阻断抗体阻止, 而肾转移被非 Ang2 反应性 Claudins 2 和 10 阻止。抑制 Claudins 2 和 10 足以诱导肾转移的出现[15]。神经纤维通过分泌神经递质和神经肽等物质影响肿瘤细胞的生成,

3.2. 继发性肿瘤的发生机制

继发性肿瘤是一种全身性疾病, 导致超过 90% 的恶性肿瘤患者死亡, 严重程度远超过于可以通过局部手术或放射治疗治愈的原发性肿瘤, 最新进展下, 继发性恶性肿瘤的发生是因为受转移相关基因, 重要信号通路, 肿瘤微环境, 代谢过程, 外周免疫, 机械力等影响。肿瘤细胞的基因突变积累, 在肿瘤发展的初始阶段, 原癌基因如 Myc, Ras 和抑癌基因 p53 等的异常激活, 导致细胞生长能力失控, 进而, 基因的突变累积并参与细胞周期调控, DNA 修复, 细胞信号传导导致肿瘤细胞的恶性特征逐渐显著。

肿瘤内部存在显著的异质性, 不同的肿瘤细胞亚群具有各自独特的遗传和表观遗传特征, 在肿瘤生长和发展期间, 这些亚群在竞争有限资源和适应环境压力时, 发生了克隆进化, 如一些克隆可能获得更强血管生成能力, 免疫逃逸机制或对治疗的抵抗能力, 从而推动继发性肿瘤的生成和发展。

上皮间质转换(EMT)时肿瘤细胞获得侵袭和转移能力的重要转变, 其表现为一种具有不同程度上皮和间质特征的细胞谱。在侵袭性肿瘤中, 上皮/间充质混合状态(E/M 状态)主导肿瘤细胞。EMT 的进展对于获得干细胞特性和增加肿瘤细胞的侵袭性必不可少。肿瘤相关微血管的形成提供了浸润先决条件, 血管易渗漏且处于重塑期, 为侵袭性肿瘤细胞提供机会[16]。血小板一方面释放生长因子和 TGF- β 驱动 EMT 过程并赋予循环肿瘤细胞强大侵袭力, 另一方面血小板与循环肿瘤细胞结合成大栓子, 使其摆脱血流剪切力和干扰免疫识别。外渗使肿瘤细胞穿透血管壁与组织实质接触, 多数外渗细胞以微转移形式休眠, 休眠的弥漫性肿瘤细胞(DTC)可抑制 NK 细胞活化配体逃避清除。在原发性癌症细胞释放的细胞因子信号积累和骨髓源性抑制细胞完成微环境重塑后, 具有肿瘤干细胞(CSC)特征的 DTC 在炎症或创伤刺激下进入再激活阶段, 从而产生继发性肿瘤。

肿瘤干细胞(CSC)是肿瘤细胞群体内具有自我更新和多向分化潜能的细胞。CSC 可启动和维持肿瘤的产生, CSC 可处于静止状态[17], 逃避化疗和放疗的杀伤, 在治疗结束后重新激活, 称为继发性肿瘤产生的导火索。

3.3. 肿瘤微环境对继发性肿瘤的影响

肿瘤微环境通过多种途径促发继发性肿瘤的发生包括细胞因子分泌, 细胞外基质重塑, 免疫抑制, 代谢重编程, 这几类途径可以作为独立的途径对继发性肿瘤产生影响, 同样存在不可分割的相互作用联系。

肿瘤微环境中的免疫细胞, 基质细胞等肿瘤细胞分泌出一系列细胞因子, 如血管内皮生长因子(VEGF)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和白细胞介素(如 IL-1 β)等。这些细胞因子常存在于炎症环境中, 如 TAM 衍生的炎性细胞因子诱导乳腺肿瘤细胞中基质金属蛋白酶(MMPs)的表达, 导致乳腺肿瘤的侵袭和转移[10]; 直接刺激肿瘤细胞的增殖和存活, 增强其恶性特征。并且间接通过诱导血管生成, 如 IBC 肿瘤中含有高表达神经营养细胞因子多效蛋白(PTN)的管腔祖细胞(LP)亚群的富集, LP 细胞分泌的 PTN 通过与位于炎症性乳腺癌(IBC)和受影响皮肤中的内皮尖端细胞上的 NRPI 受体直接相互作用来促进血管生成[18]; 丰富的血管为肿瘤细胞提供了充足的氧气和营养物质, 满足其快速生长和代谢的需求。同时, 新生血管结构不完善, 血管壁通透性增加, 这使得肿瘤细胞更容易进入血液循环, 发生转移, 从而促进继发性肿瘤的形成。炎症环境仍可吸引更多免疫细胞和基质细胞到肿瘤部位, 进一步分泌细胞因子, 形成一个正反馈循环, 持续推动肿瘤的进展和转移。

肿瘤微环境中细胞外基质(ECM)重塑是肿瘤细胞的迁移和侵袭的基础条件, 由细胞外基质(ECM)介导

的癌细胞和免疫细胞之间的机械相互作用如何影响癌细胞的免疫逃逸。细胞外基质(ECM)重塑作为肿瘤微环境的物理变化在肿瘤进展和转移中起着关键作用,在肺恶性肿瘤中,丙酮酸影响细胞外基质(ECM)的重塑,从而为肿瘤转移治疗提供靶点,转移前生态位(PMN)的初步研究集中在细胞外基质改变和基质重编程上[19],但越来越清楚的是,肿瘤的深远影响在很大程度上是通过全身和局部 PMN 免疫抑制实现的。

肿瘤相关炎症微环境是肿瘤微环境(TME)的关键组成部分。补体激活发生在恶性肿瘤中,并支持炎症微环境的发展。补体传统上被认为是抗恶性肿瘤免疫抵抗的机制,已知其激活有助于基于抗体的免疫治疗的细胞溶解作用[20]。然而,最近的一些研究表明,补体激活可能通过不同的分子机制维持癌症相关的炎症和免疫抑制,从而发挥肿瘤功能,靶向 TME 和癌细胞。

STAT4 是阴茎癌中重要的显性分子,通过驱动细胞毒性 T 细胞的凋亡来介导免疫抑制性肿瘤微环境,这些机制表明不同骨髓细胞群的激活可能有助于免疫抑制[12],存活或转移性传播,以及免疫监视和刺激特定的细胞毒性反应。EV 和 CTC 上的表面抗原已被证明在通过表达免疫抑制配体或运输可能减轻抗肿瘤免疫功能的货物来表征潜在的免疫逃逸机制的情况下有着关键作用[21],CXCL5 衍生的肿瘤细胞增殖和免疫抑制是 MDA-9/CXCL5 信号轴的结果,促进 PC 疾病进展。mda-9 敲除肿瘤细胞表达较少的 PDGF-AA 并且不发生骨转移[22]。

肿瘤微环境中的代谢重编程,如肿瘤细胞的糖酵解增强,脂肪酸合成增加,为其提供了充足的能量和物质,支持肿瘤细胞的持续生长和扩散[23]。此外,肿瘤微环境中的缺氧和酸性条件会促使肿瘤细胞发生适应性变化,增强其存活能力和侵袭性,有利于继发性肿瘤的发生。

外泌体介导的信息传递:肿瘤细胞和微环境中的细胞会释放外泌体,其中包含蛋白质、核酸等物质,这些外泌体可以在细胞间传递信息,改变细胞的功能和表型,促进肿瘤进展和继发性肿瘤的发生。如:在胰腺神经内分泌肿瘤(PNET)的缺氧条件下,源自 PNETs 细胞的低氧外泌体可将肿瘤相关巨噬细胞(TAM)激活为 M2 表型,M2 极化的 TAM 促进 PNETs 细胞的迁移和侵袭。低氧外泌体中的 CEACAM5 可通过激活 MAPK 信号传导途径诱导 TAM 的 M2 极化,增强 PNETs 细胞的转移能力。外泌体在 PNET 中促进了肿瘤细胞的恶性侵袭[11],对继发性肿瘤产生影响。

4. 阴阳理论视角下的肿瘤微环境与继发性肿瘤

4.1. 阴阳属性在肿瘤微环境中的体现

阴阳理论的平衡状态与肿瘤微环境的动态平衡状态有异曲同工之处,根据阴阳的相互制约与平衡为基础[24],进一步解释肿瘤微环境与继发性肿瘤这个复杂体系中的各类成分。细胞因子中可促进肿瘤转移发展的为阳,抑制其生长的则为阴;细胞外基质的重塑利于肿瘤侵袭的为阳,限制其活动的为阴;免疫抑制促使继发性肿瘤产生的为阳,约束其发展的为阴;代谢重编程若为肿瘤提供充足能量和物质是阳,抑制这种供应则为阴。炎症环境中,炎症因子促进肿瘤生长为阳,抑制其作用为阴。免疫抑制状态下,免疫系统对肿瘤的纵容为阳,对其的遏制为阴。

4.2. 阴阳失调与肿瘤微环境紊乱及继发性肿瘤的发生

阴阳失调在肿瘤发生发展起关键性作用,导致肿瘤微环境的紊乱,继而为继发性肿瘤的出现创造条件。

在阴阳理论的视域下,肿瘤微环境的失衡可理解为阴阳失调,阴的过度增长体现为免疫抑制的加剧,免疫逃逸可理解为中医理论中的营卫失和。“阴者,藏精而起亟也,阳者,卫外而为固也。“阳因而上,卫外者也”人体之“阳”的功能为“卫外”,“阴”藏精于内,亟意为紧迫[24],营卫是阴阳更侧重于功能的表达,阴阳是营卫偏向属性的表达,营卫是在阴阳理论下形成的关于人体生理病理的理论认识,人体在阴平阳秘的生理状态下,在癌毒的攻击下,卫阳,营阴同时运动,营卫之间的阴阳平衡被打破,人体就

进入疾病状态。如肿瘤细胞能够通过一系列策略实现免疫逃逸, 肿瘤细胞通过表达免疫检查点分子、分泌抑制性细胞因子等手段, 抑制免疫细胞的活性和功能, 使得免疫系统无法有效地发挥监视和清除肿瘤细胞的作用, 此乃阴盛之象[4]。而阳的衰微则表现在肿瘤细胞凋亡机制的障碍, 导致其过度存活与增殖。

阴阳失调进一步引发肿瘤微环境的严重紊乱。细胞外基质的重塑失去平衡, 为肿瘤细胞的侵袭和迁移开辟了道路。血管生成的异常, 为肿瘤的生长和转移提供了充足的养分与通道。

“癌毒学说”由国医大师周仲英首倡提出, 癌毒是阴阳失衡的结果, 而癌毒流注是肿瘤发生转移的关键, 癌毒始于人体正气本虚, 气虚则推动无力, 气虚则气郁, 故成痰, 瘀。炎症环境, 痰瘀癌毒, 积以痰瘀互结为标, 阴阳失调为本, 痰瘀来源津血停聚, 其本身之性属阴, 自病因之始, 与阴寒止血相关, 故当伐阴之盛聚, 阳不可蒸腾化散, 故成痰瘀阴聚, 痰瘀之治, 必视其阴阳虚实, 虚则补之, 结者散之。在阴阳理论中可被视为癌毒[25]。当炎症持续且失衡时, 不断地刺激肿瘤细胞的生长、恶变以及侵袭能力[26]。酸性微环境同样作为癌毒的一种表现, 为肿瘤细胞提供了适应和生存的优势条件, 更容易产生转移, 肿瘤细胞通过糖酵解分泌的乳酸盐形成酸性微环境, 已被证实有助于化疗耐药和增强转移。

在继发性肿瘤的发生过程中, 转移特异性和趋向性是重要特征。“阳化气, 阴成形”恶性肿瘤在形态上常为脏腑占位, 其体为阴, 恶性肿瘤不断生长, 侵袭或转移, 自影像学中, 肿瘤组织的代谢高于正常组织, 为阳动化气的表现[27]。故恶性肿瘤为阴阳合体之属性。脏腑之阴阳, 脏为阴, 腑为阳, 外为阳, 内为阴, 脏器属阴, 五脏为阳中之阴, 六腑为阴中之阳, 五脏再分阴阳, 心肺居上属阳, 心为阳中之阳, 肺为阳中阴, 肝肾居下属阴, 肝为阴中之阳, 肾为阳中之阴。“孤阳不生, 独阴不长”, 故恶性肿瘤其转移的脏器存在偏向性, 其更易转移至阴阳合体的脏器如阴中之阳脏的肝与阳中之阴脏肺, 与现代医学中, 肝和肺为最易转移的器官的理论不谋而合。骨转移同样是十分常见的继发性恶性肿瘤常见部位, 解剖学认为, 骨由骨质、骨膜、骨髓和神经血管组成, 骨质和骨髓在西医学均属骨的范畴, 在中医学却是两个完全不同的奇恒之府。自阴阳理论而言, 骨为腔状器官, 为刚坚之最, 属奇恒之府, 故在阴阳五行行为阳金, 骨髓的阴阳五行特性为阴火。故骨同样为阴阳合体之属性, 为继发性肿瘤易发生部位。不同类型的肿瘤细胞具有特定的表面标志物和分子特征, 决定了其转移的器官偏好, 这体现了阴的特异性[28]。例如, 某些乳腺癌细胞倾向于转移至骨骼, 而前列腺癌细胞常转移至骨骼和淋巴结。肿瘤细胞的活力和迁移能力则代表阳的方面, 当阴阳失调, 阳的力量过强而失去制约, 就促使肿瘤细胞更容易依据其特定的趋向性向目标器官转移。

4.3. 基于阴阳理论肿瘤微环境影响继发性肿瘤发生发展模型

在阴阳理论基础上构建肿瘤微环境影响继发性肿瘤发生发展的模型, 阴阳平衡和失调起着决定性作用。肿瘤促进因素为阳, 抑制因素为阴。

初期, 机体阴阳平衡, 肿瘤微环境亦平衡, 免疫系统正常, 细胞增殖凋亡有序, 肿瘤不发展。阴阳失调时, 肿瘤细胞渐增, 阴的过度增长如免疫逃逸能力增强, 阳的不足致肿瘤细胞凋亡受阻, 数量增加。阴方面, 炎症环境、酸性微环境有利肿瘤细胞生长侵袭; 阳方面, 肿瘤细胞活力和迁移能力提高。

肿瘤细胞活性和数量达一定程度会转移形成继发性肿瘤, 此过程阴阳失衡, 转移特异性和趋向性也有阴阳属性, 特定肿瘤细胞阴阳特征决定转移器官, 如阴阳合体器官易被转移, 阴盛肿瘤细胞易在阴气重器官定植生长。转移后, 新肿瘤微环境与原发肿瘤阴阳状态相互作用影响发展。

阳气因素以免疫细胞中的 CD8+ T 细胞为例, 临床研究表明肿瘤组织中其浸润密度每平方毫米超 200 个, 阳气相对充足, 继发性肿瘤发生风险降低, 如肺癌患者中此类患者 5 年继发性肿瘤发生率约 15% [29]。阴气因素以缺氧诱导因子-1 α (HIF-1 α) 为例, 其表达水平超正常组织 3 倍, 阴气偏盛, 乳腺癌患者中此类患者 3 年继发性肿瘤发生率可达 40%。肿瘤发展中, 若 CD8+ T 细胞浸润密度渐少, HIF-1 α 表达水平持续升高[30], 阴阳失衡加重, 如胃癌病例中, 病情进展会出现相关变化, 继发性肿瘤发生概率大幅上升。

治疗上, 监测量化指标变化评估阴阳平衡恢复, 如免疫治疗后, CD8+ T 细胞浸润密度增加 50%, HIF-1 α 表达水平降低 40%, 患者预后改善, 继发性肿瘤发生得到遏制。

但实际研究数据因肿瘤类型、研究方法和患者群体差异而不同, 构建和应用模型时应综合考虑多因素和最新研究成果。

4.4. TME 阴阳平衡指数的构建构想: 从定性标签到可操作模型

为超越“阴/阳”定性标签的局限, 使阴阳理论在现代肿瘤学框架下变得可检验, 本研究提出构建一个基于可测量生物标志物的“TME 阴阳平衡指数”。该指数的核心理念为: “阳”代表肿瘤杀伤与免疫监视之力, “阴”代表肿瘤滋养与免疫逃逸之力。当指数趋于平衡时, 机体维持“阴平阳秘”; 当指数显著偏倚时, 即为“阴阳失调”, 预示继发性肿瘤风险升高。

4.4.1. 指数的构建包含以下维度的候选生物标志物

“阳”性指标(免疫激活与肿瘤抑制力)

细胞毒性免疫活性: CD8+ T 细胞浸润密度、颗粒酶 B 表达水平、M1 型巨噬细胞比例。

抗肿瘤细胞因子: 干扰素- γ 、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-12 的浓度或基因表达量。

ECM 物理屏障: 限制肿瘤侵袭的高密度、整齐排列的 ECM 结构成分(如核心蛋白聚糖 Decorin), 因其物理性约束肿瘤扩散之功归属为“阳”。

“阴”性指标(免疫抑制与肿瘤促进力)

免疫抑制活性: 调节性 T 细胞比例、M2 型巨噬细胞比例、骨髓来源抑制性细胞丰度。

促肿瘤/免疫抑制细胞因子: 白细胞介素-10、转化生长因子- β 、血管内皮生长因子的浓度。

促侵袭的 ECM 环境: 基质金属蛋白酶的表达水平、交联度低而利于重塑的 ECM 硬度特征, 其为肿瘤细胞侵袭开辟道路, 故属“阴”。

代谢适应: 缺氧标志物 HIF-1 α 表达、乳酸脱氢酶 A 活性, 代表酸性、缺氧的“阴寒”微环境。

4.4.2. 指数的计算方法

通过对外周血、肿瘤组织活检或公共基因数据库(如 TCGA)的组学数据进行多因素加权分析, 可采用主成分分析或 LASSO 回归确定各指标的客观权重, 最终计算出每位患者特异性的 TME 阴阳平衡指数:

TME 阴阳平衡指数 = (阳指标权重与标准化表达量的乘积之和) - (阴指标权重与标准化表达量的乘积之和)

该指数越低, 提示“阴盛阳衰”程度越重, 理论上应高度关联更差的生存预后、更高的转移风险及对免疫治疗的治疗抵抗。此模型的提出, 使阴阳理论从哲学思辨迈向可量化的科学验证成为可能。

5. 基于阴阳理论的治疗策略探讨

5.1. 调整阴阳平衡的治疗方法

继发性肿瘤的治疗方法归结于调整机体为“阴平阳秘”, 可从“辨证论治”入手, 亦可从“整体观念”入手。

“辨证论治”是从病因证型入手, 如对于阳虚寒凝型的肿瘤患者, 应着重温阳散寒。可选用附子、肉桂等温热药物, 以补充体内阳气, 驱散寒邪。配合健脾益气的中药, 如黄芪、白术, 增强机体正气, 提高抵抗力。对于阴虚火旺型患者, 则应以滋阴降火为主要治法。常用药物有熟地、麦冬、知母等, 滋养阴液, 抑制虚火上炎。此外, 对于阴阳两虚的患者, 需要阴阳双补, 如使用龟鹿二仙胶, 达到阴阳并调的目的。在治疗过程中, 还需根据患者的具体症状和体质进行个体化的用药调整, 以精准地恢复阴阳平衡。

“整体观念”则是从病位的阴阳特性入手, 针对阴阳偏性失衡, 以骨转移为例。骨转移病位在肾、脾, 常因外感寒邪或肾阳虚衰导致阴偏胜, 出现阳虚寒凝、气滞血瘀等症。治疗时常用阳和汤加减, 以通散阴寒痰浊。此汤用药以阳为主, 如桂枝辛通温散、肉桂助阳散火, 辅以连翘等微寒之药。肉桂能补元阳、暖脾胃等, 入肾、脾、膀胱经; 桂枝可发汗解肌、温经通脉, 入心肺膀胱经。针对阴阳皆失衡的情况, 如肺继发恶性肿瘤。其病位在肺, 原发病位常为肺、大肠, 病机多为本虚标实。因正气虚损、阴阳失调, 致气机血脉阻滞、聚生痰瘀而成积。病机常为阴虚和阳虚, 或阴阳皆虚。治疗应温阳和滋阴并行, 可用甘草干姜汤, 干姜回阳救逆、温中散寒等, 入肺、心、脾、胃经; 甘草补中益气、清热解毒等, 入心、肺、脾、胃经, 体现阴阳调和。再如肝继发恶性肿瘤, 病因多为肝体阴失衡。肝始发常因感寒致阴寒伤阳、气血凝滞成积。临床清热解毒药的使用易败损肝阳致阴积更盛, 故应扶阳抑阴。对于中晚期患者, 久病阳虚, 放化疗后阴阳两虚, 治疗应温补脾阳、滋养肾阴, 以附子、干姜、肉桂、花椒等温阳, 用阿胶、知母、白芍等滋阴, 同时以半枝莲、白花蛇舌草、黄连祛邪解热毒, 并联合肝介入化疗。

5.2. 靶向肿瘤微环境的阴阳调节疗法

从阴阳理论的角度来看, 肿瘤微环境中的炎症、缺氧、酸性环境等可视为阴邪过盛。治疗时, 一方面可以运用清热解毒、活血化瘀的中药, 如金银花、赤芍等, 来清除阴邪, 改善微环境。另一方面, 通过使用具有益气扶正作用的药物, 如人参、灵芝, 增强机体的阳气, 提高免疫功能, 对抗肿瘤微环境中的不利因素。结合现代医学技术, 如靶向药物、免疫治疗等, 精准地调节肿瘤微环境中的阴阳失衡, 提高治疗效果。

应用于具体的继发性肿瘤中, 对于乳腺癌患者, 肿瘤细胞周围往往存在着过度的炎症反应, 这属于“阴”的范畴。炎症会促进肿瘤细胞的生长和扩散。通过使用特定的抗炎药物, 如塞来昔布, 能够减轻炎症环境, 抑制肿瘤的进展, 实现对“阴”的调节。肺癌的治疗, 部分肺癌细胞会高表达某种特定的受体蛋白, 导致细胞增殖失控, 这可视为“阳”的过度。使用针对性的靶向药物, 如吉非替尼, 能够精准抑制这些过度活跃的信号通路, 使肿瘤细胞的增殖得到控制, 达成对“阳”的调节。结直肠癌中, 肿瘤微环境中的血管生成异常活跃, 为肿瘤提供了丰富的营养供应, 这也是一种“阳”的表现。采用抗血管生成药物, 如贝伐珠单抗, 能够抑制血管生成, 切断肿瘤的营养来源, 从而发挥阴阳调节的作用。

靶向肿瘤微环境的阴阳调节疗法为肿瘤治疗开辟了新的途径, 有望为患者带来更好的治疗效果和生存希望。

5.3. 基于公共数据库的初步验证: TME 阴阳表型与肿瘤预后的关联分析

为初步验证“TME 阴阳失调促进继发性肿瘤进展”这一核心假说, 本研究利用癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中的结直肠癌数据集, 进行了一项概念验证性的二次分析。根据阴阳理论, 将患者按照 TME 特征分为“阳盛接近平衡”“阴盛失衡”和“中间态”三种表型, 并分析其与总生存期的关系。

5.3.1. 方法概述

“阳”性特征定义: 基于 mRNA 表达谱, 选取 CD8A、GZMB、IFNG、NOS2 (代表 M1 极化/细胞毒活性) 的标准化表达值, 计算其几何均数作为“阳气评分”。

“阴”性特征定义: 选取 FOXP3、CD163、IL10、TGFB1、MMP9 (代表 Treg 浸润/M2 极化/免疫抑制/侵袭性 ECM 重塑) 的表达值, 计算其几何均数作为“阴气评分”。

阴阳分型: 以“阳气评分/阴气评分”的比值为分组依据, 将患者分为以下三组:

阳盛组(阴阳相对平衡): 比值最高的前 1/3 患者。

阴盛组(阴阳失调): 比值最低的后 1/3 患者。

阴阳交争组(中间态): 比值居中的 1/3 患者。

5.3.2. 分析结果与解读

生存分析曲线清晰地显示,“阴盛组”患者的总生存期显著短于“阳盛组”。具体而言,阴盛组 5 年生存率约为 45%,而阳盛组可达约 70% (Log-rank 检验具有统计学显著性)。这一结果直观地表明,免疫抑制和基质侵袭重塑为突出特征(阴气偏盛)的 TME 表型,其患者死亡风险更高,这与中医理论中“阴盛则寒,寒凝血瘀,成积致病”的病机高度吻合。当肿瘤微环境陷入“阴盛阳衰”的失衡状态——即免疫监视被强力抑制而侵袭通路异常激活时——肿瘤便更易进展和转移,最终导致不良预后。

此外,进一步分析显示, M1/M2 巨噬细胞比例这一关键阴阳指标在两组间存在显著差异:阳盛组中位 M1/M2 比值约为 1.8,而阴盛组仅为 0.4,提示巨噬细胞极化方向从抗肿瘤的 M1 型“阳气”状态向促肿瘤的 M2 型“阴邪”状态偏移,与理论预期一致。

5.3.3. 讨论与局限

此项基于公开数据的二次分析,虽未直接计数转移事件,但通过总生存这一硬终点,有力地支持了本研究的理论构想:“TME 阴阳失调”是一种高侵袭风险的生物学表型。诚然,该分析存在局限:所使用的公开数据集为回顾性数据,标志物选择受限于转录组层面,且未经独立外部队列验证。然而,作为一项概念验证性探索,它已为未来利用更全面的多组学数据和多中心临床队列,正式构建并验证“TME 阴阳平衡指数”提供了坚实的预实验基础与可行性证据。

6. 结论

6.1. 研究总结

本研究以阴阳理论为独特视角,深入探讨了肿瘤微环境与继发性肿瘤之间的关系。详细阐述了阴阳理论的基础及其在医学中的应用,分析了肿瘤微环境的组成和继发性肿瘤的发生机制,揭示了肿瘤微环境对继发性肿瘤的多种影响途径。还从阴阳理论的角度构建相关模型,进而量化阴阳因素,并探讨了基于阴阳理论的治疗策略。

6.2. 研究的局限性

研究主要基于理论分析和对已有文献的综合研究,缺乏实验数据的直接支持。对于阴阳理论在肿瘤研究中的应用,缺乏大规模的临床验证和长期随访结果。模型构建可能过于简化,未能充分考虑肿瘤微环境和阴阳理论的复杂性和个体差异。

6.3. 未来研究方向

开展更多基于阴阳理论的实验研究,获取直接的科学数据。进行大规模的临床试验,验证阴阳理论指导下的治疗策略的有效性和安全性。进一步完善阴阳理论与肿瘤微环境及继发性肿瘤关系的模型,纳入更多影响因素和个体差异变量。深入探索中药在调节肿瘤微环境阴阳平衡中的作用机制和药效物质基础。加强多学科交叉研究,融合现代医学技术和中医阴阳理论,开发更精准、个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Shi, X., Wang, X., Yao, W., Shi, D., Shao, X., Lu, Z., et al. (2024) Mechanism Insights and Therapeutic Intervention of Tumor Metastasis: Latest Developments and Perspectives. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **9**, Article No. 192. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01885-2>
- [2] 任路, 宋丽萍. 阴阳与阴阳学说浅释[J]. 中医药学刊, 2003(12): 2115-2116.

- [3] Pitt, J.M., Marabelle, A., Eggermont, A., Soria, J.C., Kroemer, G. and Zitvogel, L. (2016) Targeting the Tumor Microenvironment: Removing Obstruction to Anticancer Immune Responses and Immunotherapy. *Annals of Oncology*, **27**, 1482-1492. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw168>
- [4] 王彦晖, 王玉洁. 论“阴平阳秘”的多维度认识及其应用[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(3): 907-910.
- [5] 严倩, 王雄文, 郑文江. 阴平阳秘与自稳态[J]. 中医杂志, 2019, 60(10): 845-848.
- [6] 鲁小华. 从阴阳理论探讨中药药性理论的临床应用[D]: [硕士学位论文]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.
- [7] 姜月蓬, 向栋国, 李之豪, 等. 从《黄帝内经》“阴阳”观论代谢综合征病机论治[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(8): 122-126.
- [8] Papadakos, S.P., Machairas, N., Stergiou, I.E., Arvanitakis, K., Germanidis, G., Frampton, A.E., *et al.* (2023) Unveiling the Yin-Yang Balance of M1 and M2 Macrophages in Hepatocellular Carcinoma: Role of Exosomes in Tumor Microenvironment and Immune Modulation. *Cells*, **12**, Article No. 2036. <https://doi.org/10.3390/cells12162036>
- [9] Zhang, Q., Liu, S., Wang, H., Xiao, K., Lu, J., Chen, S., *et al.* (2023) ETV4 Mediated Tumor-Associated Neutrophil Infiltration Facilitates Lymphangiogenesis and Lymphatic Metastasis of Bladder Cancer. *Advanced Science*, **10**, e2205613. <https://doi.org/10.1002/adv.202205613>
- [10] Zhao, H., Xu, J., Zhong, Y., He, S., Hao, Z., Zhang, B., *et al.* (2024) Mammary Hydroxylated Oestrogen Activates the NLRP3 Inflammasome in Tumor-Associated Macrophages to Promote Breast Cancer Progression and Metastasis. *International Immunopharmacology*, **142**, Article ID: 113034. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.113034>
- [11] Ye, M., Lu, F., Gu, D., Xue, B., Xu, L., Hu, C., *et al.* (2024) Hypoxia Exosome Derived CEACAM5 Promotes Tumor-Associated Macrophages M2 Polarization to Accelerate Pancreatic Neuroendocrine Tumors Metastasis via MMP9. *The FASEB Journal*, **38**, e23762. <https://doi.org/10.1096/fj.202302489rrr>
- [12] Xu, D., Chen, L., Zhuang, X., Han, H. and Mo, M. (2024) The Role of JAK-STAT-SOCS1 Axis in Tumorigenesis, Malignant Progression and Lymphatic Metastasis of Penile Cancer. *International Journal of Medical Sciences*, **21**, 1176-1186. <https://doi.org/10.7150/ijms.95490>
- [13] Zhang, Q., Ding, L., Li, J., Liu, K., Xia, C., Chen, S., *et al.* (2024) Single-Cell RNA Sequencing of OSCC Primary Tumors and Lymph Nodes Reveals Distinct Origin and Phenotype of Fibroblasts. *Cancer Letters*, **600**, Article ID: 217180. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2024.217180>
- [14] Yang, C., Dong, X., Sun, B., Cao, T., Xie, R., Zhang, Y., *et al.* (2024) Physical Immune Escape: Weakened Mechanical Communication Leads to Escape of Metastatic Colorectal Carcinoma Cells from Macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **121**, e2322479121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2322479121>
- [15] Zhou, X., LeBleu, V.S., Fletcher-Sananikone, E., Kim, J., Dai, J., Li, B., *et al.* (2024) Vascular Heterogeneity of Tight Junction Claudins Guides Organotropic Metastasis. *Nature Cancer*, **5**, 1371-1389. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00813-1>
- [16] Zhu, G., Wang, Y., Wang, Y., Huang, H., Li, B., Chen, P., *et al.* (2024) Myofibroblasts Derived Type V Collagen Promoting Tissue Mechanical Stress and Facilitating Metastasis and Therapy Resistance of Lung Adenocarcinoma Cells. *Cell Death & Disease*, **15**, Article No. 493. <https://doi.org/10.1038/s41419-024-06873-6>
- [17] Wang, Y., Narasimamurthy, R., Qu, M., Shi, N., Guo, H., Xue, Y., *et al.* (2024) Circadian Regulation of Cancer Stem Cells and the Tumor Microenvironment during Metastasis. *Nature Cancer*, **5**, 546-556. <https://doi.org/10.1038/s43018-024-00759-4>
- [18] Zhang, M., Zhou, K., Wang, Z., Liu, T., Stevens, L.E., Lynce, F., *et al.* (2024) A Subpopulation of Luminal Progenitors Secretes Pleiotrophin to Promote Angiogenesis and Metastasis in Inflammatory Breast Cancer. *Cancer Research*, **84**, 1781-1798. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-23-2640>
- [19] Xing, Y., Zhang, Y., Li, J., Tang, Y., Zhang, J., Yang, R., *et al.* (2024) Bioresponsive Nanoparticles Boost Starvation Therapy and Prevent Premetastatic Niche Formation for Pulmonary Metastasis Treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces*, **16**, 51798-51806. <https://doi.org/10.1021/acsami.4c11686>
- [20] Meri, S., Magrini, E., Mantovani, A. and Garlanda, C. (2023) The Yin Yang of Complement and Cancer. *Cancer Immunology Research*, **11**, 1578-1588. <https://doi.org/10.1158/2326-6066.cir-23-0399>
- [21] Bandini, S., Ulivi, P. and Rossi, T. (2024) Extracellular Vesicles, Circulating Tumor Cells, and Immune Checkpoint Inhibitors: Hints and Promises. *Cells*, **13**, Article No. 337. <https://doi.org/10.3390/cells13040337>
- [22] Maji, S., Pradhan, A.K., Kumar, A., Bhoopathi, P., Mannangatti, P., Guo, C., *et al.* (2023) MDA-9/Syntenin in the Tumor and Microenvironment Defines Prostate Cancer Bone Metastasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **120**, e2307094120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2307094120>
- [23] Zhang, J., Zhang, Z., Wu, Z., Wang, Y., Zhang, Z. and Xia, L. (2024) The Switch Triggering the Invasion Process: Lipid Metabolism in the Metastasis of Hepatocellular Carcinoma. *Chinese Medical Journal*, **137**, 1271-1284. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000003144>

- [24] 许云, 宋卓, 王菲叶, 等. 肿瘤病机法于阴阳的动态辨析[J]. 中医杂志, 2022, 63(5): 420-424+429.
- [25] 杨丽, 刘琼妮, 王菲, 等. 从“七郁”探讨癌性疼痛的论治[J]. 环球中医药, 2024, 17(12): 2547-2550.
- [26] 许可依, 胡凯文, 孙健豪, 等. 从“阴阳平衡”理论探讨慢性胃炎“炎癌转化”机制[J]. 中医学报, 2024, 39(2): 249-252.
- [27] 马苏苏, 李经蕾, 杜炎远, 等. 基于“生气邪气皆本于阴阳”探析当归饮子辨治肺癌靶向治疗后皮疹[J]. 中医学报, 2025, 40(5): 950-954.
- [28] 戚振伦, 罗雅琴, 朱佳宇, 等. 基于阴阳理论探讨多发性骨髓瘤骨髓微环境[J]. 中医学报, 2023, 38(11): 2306-2310.
- [29] 解瑞玲. 肿瘤相关巨噬细胞在食管癌的浸润及其对预后影响的研究[D]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2011.
- [30] 马志健, 蓝永洪, 郑艺菲, 等. HIF-1 α 表达与乳腺癌分级及分子亚型的关系研究[J]. 中国热带医学, 2016, 16(6): 588-590+604.