

基于“扶正祛邪”理论探讨消化系统肿瘤的免疫治疗

田昊¹, 龚红卫^{1,2*}, 李成银², 罗水梅¹, 曾悦¹

¹湖北中医药大学, 湖北 武汉

²湖北省中医院肿瘤科, 湖北 武汉

收稿日期: 2021年11月10日; 录用日期: 2021年12月28日; 发布日期: 2022年1月10日

摘要

“正虚”是中医认为肿瘤形成的主要病机, 因而扶正祛邪法便成为中医治疗肿瘤疾病的重要治疗法则; 免疫治疗作为新兴治疗手段, 为晚期消化系统肿瘤患者带来了希望, 其基本思路为恢复机体正常免疫功能、增强抗肿瘤能力, 这与“扶正驱邪”思想不谋而合。现就中医扶正祛邪理论与肿瘤的免疫机制探讨消化系统肿瘤的免疫治疗, 以期探索消化系统肿瘤中医药联合免疫治疗思路。

关键词

正虚, 扶正驱邪, 中医药, 免疫治疗, 消化系统肿瘤

Discussion on the Immunotherapy of Digestive System Tumors Based on the Theory of “Strengthening Healthy Qi to Eliminate Pathogens”

Hao Tian¹, Hongwei Gong^{1,2*}, Chengyin Li², Shuimei Luo¹, Yue Zeng¹

¹Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Oncology, Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hubei

Received: Nov. 10th, 2021; accepted: Dec. 28th, 2021; published: Jan. 10th, 2022

*通讯作者。

Abstract

Traditional Chinese medicine believes that the main pathogenesis of tumor formation is “asthenia of healthy Qi”. Therefore, the important treatment method of Chinese medicine in the treatment of tumor diseases is “the method of strengthening healthy Qi to eliminate pathogens.” Immunotherapy is an emerging treatment that brings hope to patients with advanced digestive system tumors. The basic idea of immunotherapy is to restore the body's normal immune function and enhance anti-tumor ability. The basic idea of immunotherapy is very similar to the idea of “strengthening healthy Qi to eliminate pathogens”. We are now studying the TCM theory of “strengthening healthy Qi to eliminate pathogens” and the immune mechanism of tumors. We discuss the immunotherapy of digestive system tumors. We hope to explore the ideas of Chinese medicine combined with immunotherapy for tumors of the digestive system.

Keywords

Asthenia of Healthy Qi, Strengthening Healthy Qi to Eliminate Pathogens, Traditional Chinese Medicine, Immunity Therapy, Digestive System Tumors

Copyright © 2022 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

中医认为肿瘤发病的基础是“正虚”，早在《黄帝内经》中就有：“正气存内，邪不可干”，“邪之所凑，其气必虚”的说法；最早关于肿瘤的形成在《外证医案汇编》：“正气虚则成癌”中有所涉及。以上论述均提示了先天禀赋不足、脏腑虚衰、气血亏虚等“内虚”因素是引起消化系统恶性肿瘤免疫逃逸的重要内在原因。现代肿瘤免疫治疗的兴起，关于免疫机制的探讨被发现与古老中医的“扶正祛邪”思想不谋而合。中医的“正气”与现代医学里“机体的免疫功能”有异曲同工之处，正气抵御外邪和调节自身稳态的作用与现代医学免疫系统对机体“防御”“自稳”及“监视”等功能如出一辙。当免疫防御、监视和自稳等功能正常时，机体能够阻止肿瘤细胞的异常产生；而当肿瘤细胞发生免疫逃逸或者免疫细胞不足时，机体正虚不足以御邪，肿瘤细胞因此产生增殖甚至迁移。

2. 消化系统肿瘤治疗现状

消化系统恶性肿瘤主要包括：胃癌、肝癌、结直肠癌、食管癌、胰腺癌这五大类，其在我国肿瘤发病和死亡谱上均占有极大的比例，严重威胁了我国人民的生存及生活质量[1]。由于缺乏预防及体检意识，大多数肿瘤在晚期时才会被发现，此时已经失去手术治疗的机会。晚期消化系统恶性肿瘤治疗方式主要有放化疗、靶向治疗及免疫治疗。随着治疗的进步和发展，晚期消化道恶性肿瘤患者的生存期得到了一定改善，但生存质量和五年生存率仍是目前待解决的重要问题。免疫治疗作为新兴治疗手段，为晚期消化道肿瘤带来了希望。

3. 消化系统肿瘤的免疫治疗

3.1. 免疫治疗的机制

肿瘤的免疫治疗是指通过免疫学方法，破坏免疫耐受，抑制肿瘤生长。免疫治疗可以使机体内的免

疫细胞得以激活、抗癌免疫应答得以激活，从而特异性的使微小残留的肿瘤病灶得以清楚。目前，肿瘤的免疫治疗方法有很多，很多还在研究发展中，其中免疫检查点抑制剂是恶性肿瘤最常见的免疫治疗之一。免疫检查点在机体中可以起到类似于刹车的作用，在人体免疫系统中可以起到保护作用，而免疫检查点抑制剂顾名思义，是一种可以对免疫检查点活性起到抑制作用的药物，从而使免疫刹车在肿瘤微环境中得以促进，使肿瘤的免疫应答效应重新激活的新型抗瘤药物[2] PD-L1 的过表达已经在包括胃癌、肝细胞癌等多种消化系统恶性肿瘤中检测到了，与正常组织相比，PD-L1 在肿瘤组织的表达水平有显著升高，研究表明肿瘤细胞的复发和转移与 PD-Ls (PD-L1/PD-L2)在肿瘤细胞的过表达关系密切，PD-1/PD-L1 抑制剂被证实对于消化系统恶性肿瘤患者的客观缓解率和生存率有明显提高[3]。

3.2. 消化系统肿瘤免疫治疗的相关研究

目前关于免疫治疗在消化系统肿瘤的应用研究开展的如火如荼。晚期胃癌的免疫治疗需要精确地筛选优势人群，包括 MSI-H/dMMR、PD-L1 高表达、TMB 高、EBV 阳性的患者。目前免疫检查点抑制剂在胃癌免疫治疗中应用广泛，包括 MSI-H/dMMR 晚期胃癌的一线或二线治疗、PD-L1 CPS ≥ 1 晚期胃癌患者的三线治疗可以使用帕博利珠单抗；对于晚期胃癌患者的三线治疗可以使用纳武利尤单抗[4]。同时免疫检查点抑制剂也已广泛地运用于晚期食管癌的一、二、三线治疗中，相关研究表明，免疫治疗联合放疗、化疗效果显著，且安全性良好[5]。2020 年最新的中国临床肿瘤学会食管癌诊疗指南[6]已经在晚期食管癌二线及以上的治疗中列入免疫治疗，为晚期食管癌患者带来新方法，同时也证明了免疫治疗在晚期食管癌患者中的有效作用。晚期肝癌目前单药 ICI(纳武利尤单抗、帕博利珠单抗、卡瑞利珠单抗等)主要用于晚期肝癌的二线治疗，多项相关临床试验正在开展，肝癌有高度的异质性，因此免疫治疗的人群选择和联合治疗模式的探索尤为重要[7]。对于晚期胰腺癌，目前暂未发现免疫检查点抑制剂单独使用的确切疗效，不过与其他疗法相联和是否会对抗肿瘤疗效有所提高还有待研究[8]。对于 MSI-H/dMMR 分型晚期结直肠癌的治疗，单用免疫检查点抑制剂药物效果确切，而且联合治疗的疗效更佳[9]。

4. 中医与肿瘤免疫的密切关系

4.1. 中医扶正祛邪思想与免疫机制的不谋而合

“免疫”本意为免除疫毒之气，关于免疫的描述最早可以追溯到《黄帝内经素问注证发微》，作者是明代医家马莳[10]。而现代免疫则提出免疫监视理论，认为免疫系统对机体有监视作用，可以识别并清除“非正常成分”或有突变的细胞，从而保持一个稳定的机体内环境，以避免肿瘤的发生。而传统医学的认为人体正气有协调脏腑气机，阻碍机体瘀滞的形成的作用，这与现代免疫监视作用不谋而合[11]。现代免疫理论还有一个重要的生物机制即免疫逃逸，免疫逃逸在一定程度上是肿瘤细胞生成、进展甚至转移的罪魁祸首[12]。如果免疫功能正常，则可避免免疫逃逸的发生，如果正气充足，机体便可抵御外邪，肿瘤的发生也因此得以避免。另有药理学研究发现，对于免疫系统的调节，中药复方的作用是双重的，一方面可以增强细胞的免疫功能，另一方面对于异常增加的免疫功能，中药复方又有一定的抑制功能，从而使免疫应答水平趋于正常[13]。

4.2. 中医药对免疫的协同增效

近年来，随着祖国医学的不断发展，中医药在肿瘤免疫治疗中体现出日趋重要的作用。中医药在数千年来积累了大量的临床经验，现代研究表明中医药可调节细胞因子的分泌及异常细胞信号的传导，促进效应细胞的增殖分化，重塑机体 Th1/Th2 和 M1/M2 平衡，增强机体免疫功能[14] [15]。中医药对人体免疫系统有双向调节作用，可以使免疫系统复稳，提升其抗肿瘤的能力。现代研究发现补益、活血类中

药可以促进巨噬、淋巴细胞的功能，从而增强免疫，从而调节肿瘤免疫微环境，增强抗肿瘤的作用[16]。中药中多种有效成分，比如多糖类、皂苷类、黄酮类等均有增强机体免疫，防止癌细胞生长及扩散的作用[17]。

鉴于中医扶正思想和免疫理念的异曲同工之处，以及现代药理学机制的研究，我们从中医的天人合一思想出发，遵循平衡观、整体论，可以发现中药对于肿瘤的多重功效，均可通过免疫途径得以实现调节人体内环境的稳态。中医辩证论治观也尤为重要，对于部分正气亏虚的患者，通过补脾肾、调营卫、益精气等来“扶正固本”，使免疫功能提高；同时可以清热毒、化血瘀、消痰结来“祛逐外邪”，从而使免疫系统恢复平衡，从而抑制肿瘤细胞的生长[18]。

4.3. 中医药对免疫毒副的减毒调节

诚然肿瘤免疫治疗能显著延长患者的生存期，但在治疗过程中也容易出现免疫相关毒副反应。临床免疫治疗用药多数可促进机体细胞因子的分泌，常有继发性感染的风险。部分患者临床还可出现皮疹、乏力、腹泻及关节痛等症状[19]。还有发现 PD-1 抗体和 CTLA-4 抗体在联合使用时容易造成自身免疫过度攻击等不良反应[20]。另外免疫治疗还有诸如脱靶毒性、细胞因子风暴、神经毒性等严重并发症，相关的病理生理机制目前尚未阐明[21]。正因为这些特有的毒性造成的安全隐患使得免疫治疗临床运用仍受到诸多限制，因而在应用时需要早干预、早处理。然而针对免疫治疗的这些相关不良反应不可预知性太大，目前暂未出现相对有效的应对措施，西医对此大多束手无策。根据这些不良反应的临床证候，中医将其归纳为火毒上攻和湿热内蕴等证，在治疗时大多选用清热解毒和清热利湿类方药，临床疗效显著[22]。

5. 结语和展望

研究[23] [24] [25] [26]发现中药能减轻胃肠道毒性、缓解皮肤不良反应、更可提高免疫治疗的耐受性。研究发现中医与肿瘤免疫关系密切，其通过调节机体免疫功能或肿瘤免疫微环境来调控肿瘤免疫，在缓解免疫相关不良反应方面也有一定的疗效[27]。因此中西医结合免疫治疗有望成为肿瘤治疗的新进展。近年来，晚期消化道恶性肿瘤免疫治疗的运用如火如荼，正如有学者提出肿瘤的治疗应该是“和平共处”，而非赶尽杀绝。西医也逐渐从“杀瘤为主”向“调控肿瘤环境为主”转变。而肿瘤的免疫治疗通过激发我们免疫系统内在的能力来攻击肿瘤细胞，其实质是调控肿瘤患者免疫功能回归正常，这无疑是中医“扶正抗癌”的现代解读。

但目前免疫治疗人群的“精准”选择、减少免疫治疗相关不良反应诸多问题有待进一步研究。辨证论治是中医认识和治疗疾病的基本原则，具有个体化诊治特点，与精准治疗具有一定的相似性，中医药治疗或许是解决这些问题的手段之一。已有多项研究证实中医药具有的减毒增效、增强免疫等优势，探索“精准”治疗的优势人群，比较联合不同治疗方式的疗效是我辈仍需努力的目标。

基金项目

2019 国家中医药管理局《中医循证能力建设项目》(编号：2019XZZX-ZL002)。

参考文献

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-14.
- [2] 许标波, 贺毅憬, 王伟力, 等. 肿瘤免疫检查点抑制剂临床治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(2): 218-224.
- [3] 蒙秋华, 田婧, 覃斐章, 等. PD-1/PD-L1 通路抑制剂在消化系统肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2018, 23(8): 942-948.

- [4] 赵长林, 徐惠绵. 胃癌免疫治疗的相关问题及临床应用价值[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2021, 15(4): 246-251.
- [5] 李恭泰, 周艳琳. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂治疗晚期食管癌的研究进展[J]. 医学综述, 2021, 27(15): 2988-2994.
- [6] 王程浩, 韩泳涛. 2020 年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(4): 285-290.
- [7] 许达, 陆录, 钦伦秀. 精准医学框架下的肝细胞癌免疫治疗[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(3): 6-11.
- [8] 崔瀚之, 杜丽文, 樊梦娇, 等. 晚期胰腺癌治疗现状与进展[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(9): 926-929.
- [9] 唐圣, 任庆兰. PD-1/PD-L1 抑制剂在晚期结直肠癌联合治疗中的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(23): 1241-1245.
- [10] 方勇飞. “免疫”一词的由来与“疫疠”病名考据[J]. 风湿病与关节炎, 2021, 10(3): 67-68.
- [11] 刘宝霞. 浅谈中医药与免疫学[J]. 现代医药卫生, 2006(22): 3447-3448.
- [12] 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.
- [13] 李琤. 健脾扶正汤对晚期原发性肝癌患者临床疗效及免疫功能的影响[J]. 疾病监测与控制, 2017, 11(8): 649-651.
- [14] Zhang, W., Li, M., Du, W., et al. (2019) Tissue Distribution and Anti-Lung Cancer Effect of 10-Hydroxycamptothecin Combined with Platycodonis Radix and Glycyrrhizae Radix ET Rhizoma. *Molecules*, **24**, 2068. <https://doi.org/10.3390/molecules24112068>
- [15] Lam, W., Jiang, Z., Guan, F., et al. (2015) PHY906(KD018), an Adjuvant Based on a 1800-Year-Old Chinese Medicine, Enhanced the Anti-Tumor Activity of Sorafenib by Changing the Tumor Microenvironment. *Scientific Reports*, **5**, Article No. 9384. <https://doi.org/10.1038/srep09384>
- [16] 马洪第, 卢芳汀, 陶艳艳, 等. 中药免疫调节作用的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2011, 27(5): 462-466.
- [17] 陈燕妮, 王兰兰, 查青, 史海龙, 冯雪松, 晁旭. 中医药在肿瘤免疫治疗方面的研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(4): 201-203.
- [18] 沈欢, 邓海滨. 中医药调节肿瘤免疫研究进展[J]. 河北中医, 2020, 42(2): 307-311.
- [19] Luo, H., Gong, L., Zhu, B., et al. (2016) Therapeutic Outcomes of Autologous CIK Cells as a Maintenance Therapy in the Treatment of Lung Cancer Patients: A Retrospective Study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, **84**, 987-993. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.10.022>
- [20] Larkin, J., Hodi, F.S. and Wolchok, J.D. (2015) Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *The New England Journal of Medicine*, **373**, 1270-1271. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1509660>
- [21] Gong, J., Chehrazi-Raffle, A., Reddi, S. and Salgia, R. (2018) Development of PD-1 and PD-L1 Inhibitors as a Form of Cancer Immunotherapy: A Comprehensive Review of Registration Trials and Future Considerations. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*, **6**, 18 p. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0316-z>
- [22] 刘克舜, 赵传琳, 任秦有, 郑瑾. 中医药在肿瘤免疫治疗及相关不良反应中应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2902-2907.
- [23] 李颖贤, 李思. 中西医结合护理在 PD-1 抑制剂治疗患者中的应用[J]. 实用临床护理学电子杂志, 2019, 4(33): 41, 60.
- [24] 钱铁雯, 郭敏骅, 蔡茂庆, 等. 归芪治白汤联合外擦白灵酊对肝郁气滞型白癜风患者中医症状、DLQI 评分及不良反应影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(12): 154-157.
- [25] 吴鹏, 李慧芬, 刘江亭, 等. 白术及其制剂调整脾虚证肠道菌群紊乱的研究概况[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(7): 564-565.
- [26] 张帆, 陈斌, 伍玉南, 等. 黄芩汤治疗索拉非尼相关性腹泻的临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2019, 39(9): 1148-1152.
- [27] 刘克舜, 赵传琳, 任秦有, 等. 中医药在肿瘤免疫治疗及相关不良反应中应用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(16): 2902-2907.