

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2019.13.008

# 从肿瘤免疫编辑假说探讨肿瘤“正虚邪实”及其治疗

唐振豪<sup>1</sup>, 兰聪颖<sup>1</sup>, 林丽珠<sup>2\*</sup>

(1. 广州中医药大学, 广东省广州市白云区机场路 12 号, 511400; 2. 广州中医药大学第一附属医院)

**[摘要]** 肿瘤免疫编辑假说描述了免疫系统在肿瘤发生发展过程中所发挥的双重作用, 并分为免疫清除、免疫平衡以及免疫逃逸三个序贯的阶段。中医学认为正虚邪实是肿瘤最重要的基本病机, 并以此指导扶正培本及以毒攻毒治法的临床运用。应用肿瘤免疫编辑假说, 将正气与免疫功能、病邪及癌毒与肿瘤细胞联系起来, 将肿瘤“正虚邪实”病机拓展为“全身不一定虚, 局部虚实夹杂”, 以此病机所指导的治法由“扶正培本及以毒攻毒”拓展为“匡扶病灶中的正气及靶向以毒攻毒”。尝试对“正虚邪实”及其治法进行拓展, 可为肿瘤免疫治疗领域中充分发挥中医药多靶点、多层次、多因素的网络调节作用提供借鉴。

**[关键词]** 肿瘤; 免疫编辑假说; 正虚邪实; 免疫治疗

根据国际癌症研究机构 (IARC) 2018 年初进行的全球恶性肿瘤 (以下简称肿瘤) 数据统计, 2018 年全球 185 个国家和地区将会新增肿瘤确诊病例 1810 万、死亡病例 960 万, 约 1/5 男性和 1/6 女性在其一生中会罹患肿瘤, 约 1/8 男性和 1/11 女性会因之而死亡<sup>[1]</sup>。因此, 如何给予肿瘤患者尤其是晚期肿瘤患者更好的治疗方案以延长生存期及提高生活质量, 不仅是现代医学也是中医学在肿瘤诊疗领域中的重要任务与发展方向。就后者而言, 虽然关于肿瘤在中医病机理论上的探讨一直是推动中医肿瘤学基础研究以及临床实践进步的基石, 如“内虚学说”“癌毒理论”及“痰瘀理论”等, 但是对肿瘤基本病机的总结众说纷纭, 基于此, 我们就肿瘤中医基本病机中最重要的“正虚邪实”, 尝试从肿瘤免疫编辑假说的角度进行补充, 并拓展其内涵及相应治法。详述如下。

## 1 肿瘤免疫编辑假说及免疫治疗

### 1.1 肿瘤免疫编辑假说简述

理解免疫系统如何影响肿瘤的发生发展一直是免疫学中最富有挑战性的难题之一。早在 20 世纪初, Ehrlich<sup>[2]</sup>就已推测, 若无免疫系统的抗肿瘤效应, 那么肿瘤可能会普遍存在于高龄生命体中, 这一推测首次将免疫系统与肿瘤发病联系起来。得益于免疫学科水平的进步以及对肿瘤抗原的发现,

Burnet<sup>[3]</sup>于 1957 年建立起肿瘤免疫监视假说, 指出在免疫健全情况下, 适应性免疫能够防止肿瘤的发生发展。虽然随后的一项动物实验证明, 与免疫缺陷的小鼠相比, 免疫健全的小鼠对于致癌物所诱导的肿瘤具有更低的易感性, 但是同期的另一项动物实验却发现, 与免疫缺陷的小鼠相比, 在免疫健全的小鼠中经致癌物所产生的肿瘤恶性程度更高, 表现为其移植瘤更容易在其他免疫健全的小鼠身上存活<sup>[4]</sup>。由于肿瘤免疫监视假说只能解释前者的出现, 所以研究者推测后者的出现可能是健全的免疫系统能够塑造出免疫原性更低的肿瘤细胞, 以至于它们不能再被健全的免疫系统所识别。基于多项研究, 2002 年 Dunn 等<sup>[5]</sup>对多个有关肿瘤免疫学的动物实验进行综述, 并对肿瘤免疫监视假说进行拓展, 从而形成了肿瘤免疫编辑假说。肿瘤免疫编辑假说的核心思想是免疫系统在肿瘤的发生发展中有着重作用, 即不仅能够杀灭肿瘤细胞以起到抗肿瘤作用, 还可以选择出能够适应和/或抑制肿瘤免疫微环境的肿瘤细胞, 相当于肿瘤免疫微环境的抗肿瘤作用相对和/或绝对下降, 从而起到促肿瘤作用。

具体而言, 肿瘤免疫编辑假说可以有机地分为三个序贯的阶段, 即免疫清除 (elimination)、免疫平衡 (equilibrium) 及免疫逃逸 (escape)<sup>[5]</sup>。免疫清除可以看作是免疫监视的升级版, 即在肿瘤细胞出现之初直至形成临床可见的肿瘤期间, 先天性免疫与适应性免疫就已经开始去识别并杀灭肿瘤

基金项目: 国家自然科学基金 (81573780)

\* 通讯作者: lizhulin903@139.com, (020) 36596360

细胞,若能完全杀灭,那么整个免疫编辑过程则就此终结,从而实现抗肿瘤作用。但是即使只有一个肿瘤细胞能从第一阶段幸存下来,也宣告了免疫清除的失败,从而进入免疫平衡阶段。所谓免疫平衡,其实是肿瘤细胞与免疫系统势均力敌而形成的一种有功能的静息状态,即肿瘤细胞的增殖速率与免疫系统的杀灭速率达到了动态平衡,期间免疫系统在维持着肿瘤病理上可见但临床上不可见的同时,对肿瘤细胞实行着达尔文进化论式的塑造,从而选择出能够适应和/或抑制肿瘤免疫微环境的肿瘤细胞。由于该阶段耗时最长,甚至贯穿患者的余生,因此亦可以作为整个免疫编辑过程的另一种结局。而免疫逃逸作为第三种结局,在肿瘤的自然进程中往往承接于免疫平衡被打破之后,因为此阶段的肿瘤细胞经过免疫平衡阶段的免疫塑造后,已不再受制于免疫系统的抑瘤作用,故得以快速生长、分裂,最终形成临床意义上的肿瘤。

### 1.2 肿瘤免疫编辑假说的理论运用

肿瘤免疫编辑假说虽然建立在众多的动物实验基础上,但我们认为其作为一种理论,可以合理地解释临床中的一些特殊情况。例如,2018年发表的病案报道<sup>[6]</sup>指出,2007年1位中年女性因蛛网膜下出血死亡,随后其肝、肺、双肾分别被捐献给4名患者,尽管于器官移植前对捐献者进行重重筛查,并未发现任何恶性肿瘤迹象及肿瘤家族史,但在移植后的16个月至6年内,该4名接受者都患上了同样类型的乳腺癌,且均被证实是源自捐献者。尽管之前已经有多个类似的案例<sup>[7-9]</sup>,但都是发生于单个器官移植的情形下,而该病案不仅涉及了多个接受者之间的多个器官移植,还记录了其中1名接受者因为切除移植器官、撤除免疫抑制剂和进行抗肿瘤治疗,从而得以完全缓解(其余3名因未接受类似的处理,均已死亡)<sup>[6]</sup>。我们通过肿瘤免疫编辑假说对该病案进行理论分析可知:1)该名捐献者体内的肿瘤细胞已经从免疫清除阶段幸存下来,并潜伏于多个器官组织中,但因处于免疫平衡阶段,所以不能被常规的临床手段检测出来;2)4名接受者在移植后需服用免疫抑制剂以避免免疫排斥反应,但同时该治疗方案会削弱免疫系统,而这其实具有减弱免疫编辑的双重作用,即一方面使得免疫清除阶段不能完全杀灭移植而来的肿瘤细胞,另一方面使得免疫平衡阶段不能长时间、高强度地去塑造移植而来的肿瘤细胞,最终双方共同使得恶性程度不算高的肿瘤细胞可以在较短时间内形成临床上可见的肿瘤;3)正是由于第二点,

唯一的幸存者仅通过撤除免疫抑制剂以恢复健全的免疫系统,以及行相应的化疗后,就能实现肿瘤的临床治愈。除此之外,肿瘤免疫编辑假说还能解释:与中老年人相比,青年人的肿瘤恶性程度往往更高、进展更快以及预后更差<sup>[10-12]</sup>,很可能是因为青年人的免疫系统更为健全,免疫编辑的双重作用亦更强,从而使得青年人在相对不易患癌的同时,一旦患癌便恶性程度更高。

### 1.3 肿瘤免疫编辑假说与免疫治疗的关系

免疫治疗的核心是提高免疫系统的抗肿瘤作用,但由于其方法较多,且每种作用机制都不尽相同,因此其疗效与毒副作用也参差不齐。如细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4(CTLA-4)和程序性细胞死亡蛋白1(PD-1)同属于免疫检查点的范畴,而免疫检查点只是众多免疫逃逸机制中的一种。免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitor, ICI)之所以成为肿瘤免疫治疗的研究热点,是因为它能够恢复抑制性肿瘤免疫微环境,从而逆转一部分肿瘤的免疫逃逸,使得在肿瘤临床上可见的纬度上再一次引发免疫编辑过程,我们姑且称之为“二次免疫编辑”。临床回顾性分析<sup>[13-14]</sup>显示,第一程PD-1治疗的首次评估为疾病进展的患者,在排除假性进展后,其实就是原发性耐药;首次评估为部分缓解或疾病稳定的患者,经过一段无疾病进展期后,几乎都会出现继发性耐药而疾病进展;而首次评估为完全缓解的患者,最终大多实现了临床治愈。我们认为,这一分析结果证明了“二次免疫编辑”的存在,具体而言,ICI的首次应用即起到完全缓解的疗效,相当于“二次免疫编辑”终结于免疫清除阶段,因此能够实现临床治愈;而部分缓解或疾病稳定的,则相当于进入免疫平衡阶段,虽其持续时间不一,但不可避免地被再次打破,终究会出现二次免疫逃逸,因此临床上表现为疾病进展。这无疑表明了肿瘤免疫编辑假说,特别是其中的免疫逃逸,是ICI治疗肿瘤的理论基础。尽管如此,多个临床试验显示了ICI单药治疗多种实体瘤的客观有效率大多维持在10%~32%<sup>[15]</sup>,间接反映了免疫检查点的确不能完全代表免疫逃逸的机制,更何况是肿瘤免疫编辑假说。

值得注意的是,肿瘤免疫编辑假说的发生场所主要是各个瘤灶,尤其是原发灶,因此,以之为理论基础而开展的免疫治疗也必须将病灶作为主要的作用部位,而非泛泛的全身多系统治疗。正如上述的ICI,目前主要包括CTLA-4单抗以及PD-1/PD-L1单抗,而两者的有效率与毒副作用发生率大不一

样。因为 CTLA-4 的免疫刹车作用发生在淋巴组织中所进行的幼稚 T 细胞激活过程, 以减少效应 T 细胞的数量, 而其缺陷会导致严重的全身性自身免疫性疾病<sup>[15]</sup>, 所以 CTLA-4 单抗的应用更多地增加了各淋巴组织以及外周血中多种效应 T 细胞的数量, 而非提高肿瘤特异性效应 T 细胞抗肿瘤的质量, 这使得其治疗晚期黑色素瘤的平均客观有效率只有 14%, 而 3~4 度毒副反应的平均发生率却达 27%<sup>[16]</sup>, 这与白细胞介素 2 (IL-2) 治疗晚期黑色素瘤 14% 的平均客观有效率以及 43% 以上的 3~4 度毒副反应平均发生率<sup>[16]</sup>相差不大。相反, PD-1 的免疫刹车作用则主要发生在肿瘤免疫微环境中, 被用来耗竭肿瘤特异性效应 T 细胞的活性, 从而起到局部性免疫逃逸的作用<sup>[15]</sup>, 因此, 相比于 CTLA-4 单抗或 IL-2, PD-1/PD-L1 单抗不会过分地增加外周组织的自身免疫反应, 反而更具靶向性地在瘤体内引发“二次免疫编辑”, 使得其治疗晚期黑色素瘤的平均客观有效率有 33%, 而 3~4 度毒副反应的平均发生率只有 14%<sup>[16]</sup>。Sanmamed 等<sup>[16]</sup>提出, 肿瘤免疫治疗的观念应该要从以 IL-2、CTLA-4 单抗为首的整体性免疫强化模式, 转换为以 PD-1/PD-L1 单抗为主的局部性免疫正常化模式。而我们认为, 该主张所强调的局部性与肿瘤免疫编辑假说发生在瘤体局部, 以及免疫正常化, 与“二次免疫编辑”在一定程度上是一致的。

## 2 肿瘤的中医基本病机及治法

### 2.1 肿瘤的中医基本病机溯源

《黄帝内经》首次记载有“病机”一词, 其中所专门论述的病机十九条, 不仅反映了中医辨证的基本方法、奠定了中医病机学说的理论基础, 还告诫了医师应当“谨守病机”“审机求属”。后世医家如唐代王冰将“病机”的“机”解释为“机要”, 而明代张介宾认为“机者, 要也, 变也, 病变所由出也”。现代则习惯将“病机”理解为疾病发生、发展与变化的规律和机理。另外, 《黄帝内经》又提出, “正气存内, 邪不可干”“邪之所凑, 其气必虚”, 说明邪正盛衰是疾病的基本病机之一。

肿瘤是一大类非常古老的疾病, 如“瘤”在距今 3500 多年的殷周时代的甲骨文上就有所记载, 表明当时医家对肿瘤已经有了“留聚不去”的认识。以后历代的中医古籍均有关于肿瘤的记载, 所用的病名亦很多, 不但讨论了外因为诸多病邪, 还强调了内因的重要性, 如“凡脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病”“积之成也, 正气不足,

而后邪气踞之”及“壮人无积, 虚人有之”等论述。总之, 古代医家普遍认为正虚邪实是肿瘤的基本病机之一, 从而形成了其“全身属虚、局部属实”的病理特点, 并且具有“因虚致实、因实致虚”的恶性循环过程。该理论发展至今, 一方面, 近现代医家继承了古代医家对正气不足在肿瘤发生、发展、治疗及预后全程中的重视, 如清末民初张锡纯在其著作《医学衷中参西录》中详细阐释了膈食证(主要包括食道癌或胃底贲门癌)的病因病机及理法方药, 并强调了正虚的重要性以及扶正培本法的治疗原则; 又如现代研究者郁仁存所提出的肿瘤发病之“内虚学说”<sup>[17]</sup>, 指出外邪侵袭、饮食不当及七情失调等均与肿瘤的发病密切相关, 而脏腑亏虚则是肿瘤发生、发展的根本原因, 且肿瘤一旦形成, 反而阻滞经脉、耗损气血, 使得“内虚”日见加重, 故“内虚”与肿瘤在一定程度上互为因果, 呈恶性循环。另一方面, 现代医家在深入了解到现代肿瘤学的相关知识后, 逐渐认识到致癌的病邪与一般的六淫邪气不同, 不属于内生五邪及气滞、血瘀及痰凝诸邪, 而是一类由多种病邪综合作用而产生的特殊毒邪, 由此而形成了“癌毒理论”<sup>[18]</sup>。

除了正虚邪实, 气滞血瘀及痰湿凝聚也一直被认为是肿瘤的基本病机, 如《血证论》曰: “瘀血在经络脏腑之间, 则结为癥瘕, 瘕者或聚或散, 气为血滞, 则聚而成形”, 以及《疡科心得集》提出“癌瘤者, 非阴阳正气所结肿, 乃五脏瘀血, 浊气痰滞而成”等论述, 并逐步发展为所谓的“痰瘀理论”, 囿于主题, 不再赘述。

### 2.2 肿瘤的中医治法简析

结合前文所提及的“内虚学说”“癌毒理论”及“痰瘀理论”, 能较为简明地勾勒出中医学对肿瘤基本病机的普遍认识, 即在正虚的基础上, 由多种病邪共同作用所产生的癌毒, 一边狂夺精微以自养而进一步耗伤正气, 一边阻滞经络气血而使瘀血痰浊内生, 最终正气不足以阻止毒、瘀、痰积聚而成肿瘤<sup>[19]</sup>。根据这一被普遍认同的肿瘤基本病机, 肿瘤的治法总不离扶正培本、以毒攻毒、活血化瘀及化痰散结。现代药理学研究表明, 扶正培本方药可以提高机体的免疫功能, 从而增强患者自身的抗癌能力, 达到所谓的“养正积自除”的功效。如多种中药单味单体黄芪多糖、人参皂苷及灵芝多糖<sup>[20]</sup>等, 以及复方制剂如升血调元颗粒、贞芪扶正胶囊及参芪扶正注射液<sup>[21]</sup>等, 均能不同程度地促进 IL-2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 等细胞因子

的含量升高,或提高 NK 细胞、CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞以及 CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 的水平;而以毒攻毒方药则可以直接杀灭肿瘤细胞<sup>[22]</sup>,活血化瘀方药可以促进肿瘤血管正常化<sup>[23]</sup>,以及化痰散结方药可以抑制肿瘤微环境中细胞外基质的合成<sup>[24]</sup>等。

### 3 应用肿瘤免疫编辑假说拓展肿瘤“正虚邪实”基本病机及相应治法

通过肿瘤免疫编辑假说可知,与免疫缺陷仅是对某些类型的肿瘤易感不同,健全的免疫系统因具有抗肿瘤与促肿瘤的双重作用,故在杀灭肿瘤细胞的同时还有助于选择出恶性程度高的肿瘤细胞,而这看似矛盾的免疫特性有助于解释肿瘤的发病情况、恶性程度以及治疗预后在免疫缺陷与免疫健全、青年人与中老年人之间的差别。另外,虽然 CTLA-4 单抗与 PD-1/PD-L1 单抗同属于 ICI,但由于发挥作用的位置不同,前者主要在包括肿瘤引流淋巴结在内的众多淋巴结中,后者主要在肿瘤免疫微环境中,导致两者所产生的疗效与毒副作用均不一样(后者均优于前者),从而证明了 ICI 所逆转的免疫逃逸主要发生在肿瘤免疫微环境中。因此,不能简单地以为肿瘤患者的免疫系统整体低下,反而其通常与健康人无异,也能抵抗一般病原体的侵犯,但在肿瘤免疫微环境中却不能再抗击肿瘤细胞了。相对应的免疫治疗如果以强化整体性免疫系统为主,则难以平衡所带来的低效性与高毒性,而若能更具靶向性地作用于肿瘤免疫微环境,则有利于实现理想的疗效毒性比。

正如上述,中医学认为肿瘤的基本病机不离虚、毒、瘀、痰,其中最重要的是“正虚邪实”。所谓正气,一般定义为一切对人体生理健康的维持起到重要作用的能量或物质<sup>[25]</sup>,也可以笼统地看作为机体的免疫功能、防御功能、修复功能及运动功能等。同时“正气存内,邪不可干”,很容易将正气与免疫功能相关联。因此,“正虚”被用来描述肿瘤的基本病机,从字面理解易误以为“肿瘤的发生是由于免疫力弱”与“肿瘤患者免疫系统普遍低下”,相对应的治疗便是要“提高免疫力以预防肿瘤”与“肿瘤患者需要提高免疫力”,这也导致了民众误信所谓“可以提高免疫力的防癌保健品”、肿瘤患者滥用补品以及医生盲目使用免疫增强剂,而这样的结局往往收益甚少,甚或得不偿失。正是由于“正虚”太过言简意赅,会在一定程度上影响到中医的肿瘤防治工作,所以有必要进一步拓展,至少在定位与定性上,如回答“哪里

虚”“怎样虚”等问题。至于邪气,即癌毒,在肿瘤患者一般指的就是肿瘤细胞<sup>[26]</sup>。而“邪实”在字面上只是反映了肿瘤细胞的存在,并没有体现出它们虽能广泛转移却以局部聚集为主的特性,故亦需进一步补充。

基于以上论述,我们将正气与免疫功能、病邪/癌毒与肿瘤细胞联系起来,从而将肿瘤的“正虚邪实”病机拓展为“全身不一定虚,局部虚实夹杂”,使之对应肿瘤免疫编辑假说所支持的论点,即“肿瘤患者的免疫系统在整体上不一定低下,而抗肿瘤作用相对和/或绝对下降的肿瘤免疫微环境却成了肿瘤细胞的温床”。这一新的病机所指导的治法,则由“扶正培本及以毒攻毒”拓展为“匡扶病灶中的正气及靶向地以毒攻毒”,从而亦对应着肿瘤免疫编辑假说所主导的治疗理念,即“应用免疫治疗逆转肿瘤免疫微环境中的免疫逃逸,以及其他疗法精准地杀灭肿瘤细胞”。

### 4 结语

正所谓“谨守病机,各司其属”,病机作为防治疾病的依据,在中医学认识肿瘤中具有至关重要的地位,而准确地掌握肿瘤的基本病机,才能更好地指导肿瘤治疗过程中的遣方用药。更重要的是,肿瘤的基本病机不应该一成不变,随着现代肿瘤学研究的深入,也须与时俱进,方可促进中医肿瘤学的发展。因此,我们尝试从肿瘤免疫编辑假说的角度拓展肿瘤的“正虚邪实”基本病机及相应治法,以冀望在肿瘤免疫治疗领域中充分发挥中医药多靶点、多层次、多因素的网络调节作用。

### 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]. *Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] EHRLICH P. Ueber den jetzigen stand der Karzinomforschung[J]. *Ned Tijdschr Geneesk*, 1909, 5(part 1): 273-290.
- [3] BURNET M. Cancer: a biological approach. I. The processes of control. II. The significance of somatic mutation[J]. *Br Med J*, 1957, 1(5022): 779-786.
- [4] SHANKARAN V, IKEDA H, BRUCE AT, et al. IFN $\gamma$  and lymphocytes prevent primary tumour development and shape tumour immunogenicity [J]. *Nature*, 2001, 410(6832): 1107-1111.
- [5] DUNN GP, BRUCE AT, IKEDA H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape [J].

- Nature Immun, 2002, 3(11): 991-998.
- [6] MATSER YAH, TERPSTRA ML, NADALIN S, et al. Transmission of breast cancer by a single multiorgan donor to 4 transplant recipients [J]. Am J Transplant, 2018, 18(7): 1810-1814.
- [7] KAUFFMAN HM, MCBRIDE MA, CHERIKH WS, et al. Transplant tumor registry: donor related malignancies [J]. Transplantation, 2002, 74(3): 358-362.
- [8] MACKIE RM, REID R. Fatal melanoma transferred in a donated kidney 16 years after melanoma surgery [J]. N Engl J Med, 2003, 348(6): 567-568.
- [9] FERREIRA GF, DE OLIVEIRA RA, JORGE LB, et al. Urothelial carcinoma transmission via kidney transplantation [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(2): 641-643.
- [10] 蔡善荣, 郑树, 张苏展. 不同年龄组大肠癌预后多因素分析的比较 [J]. 中华肿瘤杂志, 2005, 27(8): 483-485.
- [11] 陈军, 徐祗顺, 张怡, 等. 年龄因素与成人肾恶性肿瘤临床发病特点的关系 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2006, 27(2): 93-96.
- [12] CHO SJ, YOON JH, HWANG SS, et al. Do young hepatocellular carcinoma patients with relatively good liver function have poorer outcomes than elderly patients? [J]. J Gastroen Hepat, 2007, 22(8): 1226-1231.
- [13] GAUCI ML, LANOY E, CHAMPIAT S, et al. Long-term survival in patients responding to anti-Pd-1/Pd-L1 therapy and disease outcome upon treatment discontinuation [J]. Clin Cancer Res, 2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0793.
- [14] COHEN JV, FLAHERTY K. Response to immune checkpoint antibodies: Not all responses are created equal [J]. Clin Cancer Res, 2018. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3296.
- [15] IWAI Y, HAMANISHI J, CHAMOTO K, et al. Cancer immunotherapies targeting the PD-1 signaling pathway [J]. J Biomed Sci, 2017, 24(1): 26.
- [16] SANMAMED MF, CHEN LP. A paradigm shift in cancer immunotherapy: from enhancement to normalization [J]. Cell, 2018, 175(2): 313-326.
- [17] 唐武军, 王笑民. 郁仁存治疗肿瘤“内虚学说”初探 [J]. 北京中医药, 2011, 30(3): 186-188.
- [18] 李琦玮, 于明薇, 王笑民. 癌毒理论研究现状 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 347-350.
- [19] 杨永, 杨霖, 于明薇, 等. 癌毒阴阳辨 [J]. 中医杂志, 2016, 57(17): 1522-1523.
- [20] 薛爱珍, 邓旻, 史亦谦. 中药多糖促诱生细胞因子的研究进展 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2007, 17(1): 64-66.
- [21] 田野, 李周, 高昊, 等. 国内已上市辅助肿瘤治疗中成药研究进展 [J]. 药学研究, 2018, 37(1): 35-40.
- [22] 王晓雪, 周则卫. 中药以毒攻毒抗肿瘤作用研究进展 [J]. 医药导报, 2008, 27(11): 1364-1366.
- [23] 铁明慧, 张颖. 活血化痰促进肿瘤血管正常化的机制探讨 [J]. 华西医学, 2014, 29(12): 2379-2381.
- [24] 郭晓冬, 魏品康, 陈洁, 等. 化痰散结方对肿瘤间质纤维母细胞活化相关蛋白表达的影响 [J]. 宁夏医科大学学报, 2015, 37(7): 759-763.
- [25] 陈腾飞, 刘清泉. 浅述中医“正气”理论 [J]. 环球中医药, 2016, 9(11): 1332-1335.
- [26] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(2): 111-114.

## On “Deficient Vital *Qi* and Excess Pathogenic *Qi*” of Cancer and Its Treatment Based on Cancer Immunoediting Hypothesis

TANG Zhenhao<sup>1</sup>, LAN Congying<sup>1</sup>, LIN Lizhu<sup>2</sup>

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou, 510405; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine)

**ABSTRACT** The cancer immunoediting hypothesis describes the dual role played by the immune system in tumor development and is divided into 3 sequential stages, i. e. immune clearance, immune balance, and immune escape. Traditional Chinese medicine believes that deficient vital *qi* and excess pathogenic *qi* is the most important basic pathogenesis of cancer, and it is used to guide the clinical application of supporting the healthy energy and combating poison with poison. Applying the cancer immunoediting hypothesis, the vital *qi* is linked with the immune function, the disease evil as well as cancer toxin with the tumor cells, and the pathogenesis deficient vital *qi* and excess pathogenic *qi* of the tumor is extended to “the whole body is not necessarily deficiency, but the local with intermingled deficiency and excess”. The treatment method guided by this pathogenesis is expanded from “supporting the healthy energy and combating poison with poison” to “supporting the vital *qi* in the disease area, and targeted combating poison with poison”. It is tried to expand the “deficient vital *qi* and excess pathogenic *qi*” and its treatment method, which can provide a reference for the multi-target, multi-level and multi-factor network regulation of Chinese medicine in the field of tumor immunotherapy.

**Keywords** cancer; cancer immunoediting hypothesis; deficient vital *qi* and excess pathogenic *qi*; immune therapy

(收稿日期: 2018-11-08; 修回日期: 2019-02-15)

[编辑: 崔京艳]