

基于“虚瘀毒”病机探讨中医药调控肿瘤相关中性粒细胞抗肿瘤机制

唐迎港¹, 刘洁^{2,3}, 蔺婷^{2,3}, 何迎春^{2,3}, 李东芳¹, 何兰^{4*}

1. 湖南省肿瘤医院, 湖南 长沙 410013

2. 湖南省中医药防治眼耳鼻咽喉疾病与视功能保护工程技术研究中心, 湖南 长沙 410208

3. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208

4. 湖南中医药大学第一附属医院, 湖南 长沙 410007

摘要: 肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs) 是肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) 中功能可塑性极强的免疫细胞, 其浸润活化、极化平衡及中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 形成深刻影响肿瘤发生、发展及免疫应答。TANs 极化失衡与 NETs 过度形成是肿瘤免疫逃逸的关键机制。中医“虚瘀毒”核心病机与 TANs 功能异常密切相关: 正气亏虚是 TANs 功能异常的根本前提, 痰瘀互结为 TANs 介导的促肿瘤微环境奠定病理基础, 热毒内蕴驱动 TANs 异常活化及炎症放大。中医药凭借多靶点、多途径优势, 通过扶正祛邪、化痰祛瘀、清热解毒等治法, 靶向调控 C-X-C 基序趋化因子配体 1 (C-X-C motif chemokine ligand 1, CXCL1) /C-X-C 基序趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2)、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K) /蛋白激酶 B (protein kinase B, AKT)、核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B)、信号转导及转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 等信号通路, 抑制 TANs 异常募集与活化、调节 N1/N2 极化平衡、减少 NETs 生成, 进而改善 TME 免疫抑制状态、阻断肿瘤进展。立足中西医理论融合视角, 系统阐释 TANs 的肿瘤调控机制及其与中医“虚瘀毒”核心病机的内在关联, 结合现有研究解析中医药调控 TANs 的作用逻辑, 为揭示中医药抗肿瘤的科学与内涵筑牢理论根基, 更为构建 TANs 靶向治疗的中西医结合新策略提供核心理论支撑。

关键词: 虚瘀毒; 中医药; 肿瘤相关中性粒细胞; 肿瘤微环境; 中性粒细胞极化; 中性粒细胞胞外诱捕网

中图分类号: R285 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2026)10-4063-17

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2026.10.033

Antitumor mechanism of traditional Chinese medicine regulating tumor-associated neutrophils based on “deficiency-stasis-toxin” pathogenesis

TANG Yinggang¹, LIU Jie^{2,3}, LIN Ting^{2,3}, HE Yingchun^{2,3}, LI Dongfang¹, HE Lan⁴

1. Hunan Cancer Hospital, Changsha 410013, China

2. Hunan Provincial Engineering and Technological Research Center for Prevention and Treatment of Ophthalmology and Otolaryngology Diseases with Chinese Medicine and Protecting Visual Function, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China

4. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, China

Abstract: Tumor-associated neutrophils (TANs) are immune cells with strong functional plasticity in the tumor microenvironment (TME). Their infiltration, activation, polarization balance, and formation of neutrophil extracellular traps (NETs) profoundly affect tumor occurrence, development, and immune responses. Polarization imbalance of TANs and excessive formation of NETs are key mechanisms underlying tumor immune evasion. The core pathogenesis of “deficiency-stasis-toxin” in traditional Chinese medicine (TCM) is closely related to the abnormal function of TANs: deficiency of healthy *qi* is the fundamental prerequisite for the abnormal function of TANs; intertwining of phlegm and stasis provides a pathological basis for the pro-tumor microenvironment of TANs; and

收稿日期: 2025-11-09

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (82305329); 国家自然科学基金资助项目 (82405496); 国家自然科学基金资助项目 (82505683); 湖南省卫生健康高层次人才重大专项 (R2023111); 湖南省自然科学基金资助项目 (2023JJ40500, 2024JJ6343, 2025JJ90022)

作者简介: 唐迎港, 博士, 从事中西医结合防治恶性肿瘤临床及机制研究。E-mail: tangyinggang@hnca.org.cn

*通信作者: 何兰, 博士, 从事中西医结合防治恶性肿瘤临床及机制研究。E-mail: helan@hnuucm.edu.cn

internal accumulation of heat-toxin drives abnormal activation of TANs and amplification of inflammation. With the advantages of multi-target and multi-pathway effects, TCM regulates signaling pathways such as C-X-C motif chemokine ligand 1 (CXCL1)/C-X-C motif chemokine receptor 2 (CXCR2), phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/protein kinase B (AKT), nuclear factor- κ B (NF- κ B), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) through therapeutic methods including reinforcing healthy *qi* and eliminating pathogens; resolving phlegm and removing stasis; clearing heat and resolving toxin. These methods can inhibit the abnormal recruitment and activation of TANs, regulate the N1/N2 polarization balance, and reduce NETs production, thereby improving the immunosuppressive state of TME and blocking tumor progression. From the perspective of integrated TCM and Western medical theories, this article systematically explains the tumor regulatory mechanism of TANs and its intrinsic correlation with the core pathogenesis of “deficiency-stasis-toxin” in TCM. It also analyzes the functional mechanism of TCM in regulating TANs based on existing research, which not only lays a theoretical foundation for revealing the scientific connotation of TCM in anti-tumor therapy but also provides core theoretical support for constructing a new integrated TCM and Western medicine strategy for TANs-targeted antitumor therapy.

Key words: deficiency-stasis-toxin; traditional Chinese medicine; tumor-associated neutrophils; tumor microenvironment; neutrophil polarization; neutrophil extracellular traps

肿瘤的发生与发展是一个复杂的生物学过程, 不仅涉及基因突变、染色体异常等肿瘤细胞本身的遗传特征改变^[1]和 DNA 甲基化、组蛋白修饰、非编码 RNA 调控等表观遗传调控异常^[2], 还受到肿瘤微环境 (tumor microenvironment, TME) ^[3]的影响。TME 由肿瘤细胞及其周围的基质细胞 (如成纤维细胞、内皮细胞等)、免疫细胞 (如中性粒细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、NK 细胞等) 及其分泌的细胞因子、趋化因子等共同组成^[4]。在这些免疫细胞中, 肿瘤相关中性粒细胞 (tumor-associated neutrophils, TANs) 在 TME 中的多功能性和高可塑性, 逐渐成为研究的热点。研究表明 TANs 的表型和功能高度依赖于 TME 的动态调控, 可极化为抗肿瘤的 N1 型或促肿瘤的 N2 型, 参与调节肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、血管生成、基质重塑及免疫逃逸^[5-6]。此外, TANs 通过形成中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs), 进一步促进肿瘤细胞侵袭和转移, 显著影响肿瘤的进展和患者预后^[7-8]。以上研究结果揭示了 TANs 及其相关机制在肿瘤治疗中的潜在价值。近年来, 中医药以其多途径、多靶点的综合调节作用, 在肿瘤治疗中备受关注。大量研究表明, 中药复方及中药活性成分在调控 TANs 功能、干预 TANs 极化平衡、抑制 NETs 形成、改善 TME 及增强抗肿瘤免疫反应方面具有显著作用, 为肿瘤治疗提供了新的思路。通过梳理相关理论与实验依据, 为中医药介导的肿瘤治疗提供理论支持, 并为未来 TANs 靶向治疗及中西医结合策略的开发奠定基础。

1 TANs 在肿瘤中的作用

1.1 TANs 表型、浸润

中性粒细胞是人类血液循环中数量最多的白

细胞群, 占循环白细胞的 50%~70%, 它们起源于骨髓髓系前体, 是先天免疫应答的主要细胞类型。在生理条件下, 中性粒细胞从骨髓向循环的动员主要由粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)、CXC 趋化因子受体 2 (C-X-C motif chemokine receptor 2, CXCR2) 及其配体的上调, 以及 CXCR4 及其配体的下调调控实现^[9-10]。这种机制确保中性粒细胞及时进入血液循环以应对感染和损伤, 而 CXCR4 的重新上调则促使中性粒细胞归巢至骨髓或在肝脏和脾脏中发生凋亡并被其他免疫细胞清除^[11]。

TME 通过分泌趋化因子、细胞间相互作用以及激活特定免疫细胞等机制, 广泛招募外周血中性粒细胞浸润到肿瘤组织中。如肿瘤细胞和 TME 中成纤维细胞、巨噬细胞等通过分泌 CXCL1、CXCL2、CXCL8 等 CXC 趋化因子与中性粒细胞表面的 CXCR1 和 CXCR2 受体结合^[12], 分泌 CCL2、CCL5、CCL7、CCL9、CCL15 等 CC 趋化因子与中性粒细胞表面的 CCR1、CCR2、CCR5 等受体结合^[13-14], 或通过 CXCL12-CXCR4 信号轴诱导中性粒细胞向 TME 中迁移^[15]。未活化或未极化的中性粒细胞的功能和分化受 TME 中复杂信号的调控, 浸润到 TME 中成为 TANs, 多种机制影响 TANs 浸润和存活^[16]。

1.2 TANs 极化

由于其具有与肿瘤相关巨噬细胞 (tumor-associated macrophage, TAMs) 类似的表型可塑性, TANs 可根据不同条件极化为抗肿瘤的 N1 型或促肿瘤的 N2 型。其中 N1 型 TANs 高表达促炎性细胞因子 [如白细胞介素-12 (interleukin 12, IL-12) ^[17]、IL-1 β ^[18]] 和 I 型干扰素 [如 γ 干扰素 (interferon

gamma, IFN- γ)^[19]等增强适应性免疫, 通过提高细胞毒性活性, 如释放活性氧(reactive oxygen species, ROS)^[20]、放疗后髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性升高^[21]等直接杀伤肿瘤细胞, 募集和激活 CD8⁺ T 细胞和 NK 细胞等抗肿瘤免疫细胞, 或通过其自身的抗原呈递潜能来刺激适应性抗肿瘤免疫反应^[22]。而 N2 型 TANs 高表达促肿瘤因子, 如血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)^[23]、基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)^[24], 促进肿瘤血管生成和基质重塑, 抑制效应 T 细胞及 NK 细胞活性并增强调节性 T 细胞的免疫抑制作用, 促进 TME 中转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和 IL-10 等免疫抑制因子累积^[25], 从而抑制抗肿瘤免疫反应。值得注意的是, N1 及 N2 型根据 TME 中的细胞因子互相转化, 如干扰素- β (interferon- β , IFN- β) 和 IL-12 等被证明能诱导向 N1 型极化, 而 TGF- β 、G-CSF、IL-6、IL-35 等被证明能诱导向 N2 型极化^[26-29]。由此可见, TANs 的功能取决于 TME 中细胞因子表达状态。

除此之外, TANs 的分化在肿瘤发展的不同阶段亦存在显著差异。在肿瘤发展的早期阶段, 中性粒细胞位于肿瘤周边, 以 N1 表型为主, 具有较强的细胞毒性、较高水平的肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和过氧化氢(hydrogen peroxide, H₂O₂)生成能力, 而在晚期阶段, 中性粒细胞分散在肿瘤组织

中, 精氨酸酶 1 (arginase 1, ARG1)、CCL17、CCL2、CCL5 和 VEGF 表达逐渐升高, TANs 逐渐获得促肿瘤表型^[30]。依据细胞密度差异, 外周血中性粒细胞可分为高密度中性粒细胞 (high-density neutrophils, HDNs) 和低密度中性粒细胞 (low-density neutrophils, LDNs), 其中 LDNs 进一步分为未成熟的粒细胞样髓源性抑制细胞 (granulocytic myeloid-derived suppressor cells, G-MDSCs) 和依赖 HDNs 衍生的成熟细胞。在早期肿瘤发展中, HDNs 占主导地位, 引发机体整体抗肿瘤反应。随着肿瘤进展, HDNs 能够以 TGF- β 依赖的方式转换为 LDNs, 这一转换过程伴随着抗肿瘤特性的丧失和免疫抑制特性的增强^[31]。另外一项研究表明在肿瘤和炎症环境下, LDNs 包括免疫抑制性成熟 CD10⁺ 中性粒细胞和促炎性未成熟 CD10⁻ 中性粒细胞。在肿瘤患者中, LDNs 通常是富含 CD10 的细胞, 这些细胞通过 CD18 介导的通过接触依赖性 ARG1 释放, 显著抑制 T 细胞增殖和 IFN- γ 的产生, 表现出免疫抑制特性。提示 LDNs 中的中性粒细胞异质性在肿瘤免疫调节中具有双重作用, CD10 是区分成熟和未成熟中性粒细胞的重要标志之一^[32]。外周血中性粒细胞的分类与其在 TME 中的极化状态之间的关联性尚需进一步深入研究。总结 TANs 常见分类见表 1。

1.3 NETs 形成

在感染、环境暴露以及肿瘤发展的初始急性炎症阶段, 中性粒细胞是最早应答的免疫细胞之一。被激活的中性粒细胞通过 3 种主要机制破坏病原体

表 1 TANs 常见分类

Table 1 Common classification of TANs

	TANs 分类	表型特征	常用标记分子	肿瘤相关效应
功能	N1 型	高度分叶核	CD95 ^[33] 、CD54 ^[34]	抗肿瘤; 激活免疫应答
	N2 型	杆状核或环状核	CD182 ^[35] 、CD206 ^[35] 、CD10 ^[32] 、CXCR2 ^[36]	促肿瘤; 促进血管生成; 免疫抑制性
密度梯度	HDN	成熟、分段核、体积小	Ly6G ^{hi} CD11b ^{hi} ^[31]	抗肿瘤; 具有吞噬作用; 迁移性强; 活性氧生成
	LDN	成熟 LDN 成熟、分段核、体积大	Ly6G ^{hi} CD11b ^{hi} ^[31]	促肿瘤; 吞噬能力低; 不具有细胞毒性; 迁移性低; 氧化爆发能力弱; 免疫抑制性
	G-MDSCs	未成熟、环状或带状核、体积大	Ly6G ^{hi} CD11b ^{int} ^[31]	促肿瘤; 吞噬能力低; 不具有细胞毒性; 迁移性低; 氧化爆发能力弱; 免疫抑制性

hi-高表达; int-中等表达。

hi-high expression; int-intermediate expression.

和异常细胞：吞噬作用、脱颗粒作用以及通过中性粒细胞炎性凋亡（neutrophil extracellular trap death, NETosis）过程释放 NETs。NETs 是 1 种由中性粒细胞衍生的网状细胞外染色质结构，主要由 DNA 片段、瓜氨酸化组蛋白 H3（citrullinated histone H3, Cit H3）和颗粒蛋白组成，其中颗粒蛋白包括中性粒细胞弹性蛋白酶（neutrophil elastase, NE）、组织蛋白酶 G（cathepsin G, CG）、MPO 以及 MMP-9 等。越来越多的研究表明 NETs 与肿瘤发生、进展及转移相关。在肿瘤介导的 NETs 形成过程中，多个因素和信号通路发挥作用，主要包括肽酰基精氨酸脱亚氨酶 4（peptidylarginine deiminase 4, PADI4）、肿瘤源性炎症及趋化因子（如 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 和 G-CSF）、肿瘤细胞外囊泡、肿瘤活化的血小板^[37]、活性氧^[38]以及缺氧^[39]等。除此之外，包括各种信号级联的激活，如磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B（phosphatidylinositol-3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT）信号轴^[40]、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶（mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase, MAPK/ERK）信号轴^[41-42]、CXCL1-CXCR2 轴^[43]、TGF- β 和酪氨酸激酶受体 Axl（Axl）信号传导^[44]、核因子- κ B（nuclear factor κ -B, NF- κ B）信号通路^[45]、白介素 6/信号转导及转录激活蛋白 3（interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3, IL-6/STAT3）信号通路^[46]等均可诱导 NETs 形成。ROS 释放和 NETosis 引起的持续组织损伤和 DNA 损伤与肿瘤的发生有关，继而 NETs 通过诱导肿瘤细胞增殖、降解细胞外基质、介导血管生成和免疫逃逸等方式促进肿瘤生长。TME 中的趋化因子通过 CXCR1 和 CXCR2 趋化因子受体作用，诱导 NETs 形成，上调转录因子以及细胞周期蛋白 p21 和 p27 的表达，增强肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭能力，并通过物理包裹肿瘤细胞和阻止其与 CD8⁺T 和 NK 细胞的接触，使肿瘤细胞进入血液循环中成为循环肿瘤细胞（circulating tumor cells, CTCs），躲避免疫监视，实现异位定植，形成转移灶^[47-49]。除此之外，NETs 形成与肿瘤复发及预后不良密切相关。如肝缺血再灌注损伤是部分肝切除术和肝移植的重要并发症，中性粒细胞中的脾酪氨酸激酶在肝脏再灌注早期通过促进丙酮酸激酶 M2 核转位导致磷酸化 STAT3 上调，增加 NETs 的产生，从而加剧肝脏炎症和肿瘤复发^[50]。Rosell 等^[51]对 106 例终末期肺

癌（其中 94 例确诊为转移性实体恶性肿瘤）患者和 31 例健康个体进行对比分析发现中性粒细胞活化和 NETs 标志物与终末期肿瘤患者的不良预后强相关。近年来，亦有少数研究表明 NETs 发挥抗肿瘤作用。如在自身染色质结构保持完整的情况下，NETs 对结肠腺癌细胞主要发挥抑制增殖、诱导凋亡的作用^[52]。在恶性黑色素瘤中，NETs 主要分布于溃疡性肿瘤组织中，通过整合素介导与黑色素瘤细胞黏附，发挥抑制肿瘤细胞迁移、诱导肿瘤细胞坏死的抗肿瘤作用，且其数量与溃疡直径呈正相关^[53]。在头颈部鳞状细胞癌中，CD16^{high} CD62L^{dim} 中性粒细胞亚群是 NETs 的主要产生来源，NETs 通过直接抗肿瘤作用，与患者预后较好相关^[54]。以上，NETs 的来源、组分构成、在肿瘤组织中的分布位置及数量变化，在不同类型、不同阶段的肿瘤中分别发挥促肿瘤或抗肿瘤作用，仍需进一步深入探究。

2 从“虚瘀毒”角度探讨 TANs 参与肿瘤发生、进展及转移机制

2.1 正气亏虚：TANs 极化失衡与肿瘤免疫逃逸的根本前提

正气是机体抵御外邪、维持内环境稳定的核心力量，包括气、血、津、液等物质基础及脏腑功能活动。肿瘤患者因久病耗伤、年老体弱、饮食失调、治疗方式等因素，导致正气亏虚，尤以气虚、阴虚、阳虚为常见^[55]。《杂病源流犀烛·积聚症瘕痞痞源流》：“壮盛之人，必无积聚。必其人正气不足，邪气留着，而后患此。”正气亏虚则无力抵御邪毒，导致痰瘀、热毒等病理产物积聚，形成“正虚邪实”的病理状态，而后邪毒深伏，耗伤气血，侵及五脏，正气衰竭，抗邪无力，出现肿瘤进展及转移，与现代医学中肿瘤定植、免疫抑制及免疫逃逸机制高度契合。

从免疫调控机制来看，“正气亏虚”是导致 TANs 极化失衡及功能异常的根本前提，其影响贯穿 TANs 功能调控全过程。脾肺功能失调引起机体气虚，外周血中效应 CD8⁺T 细胞及 CD4⁺T 细胞丰度减少^[56]，IL-12^[57]、IFN- γ ^[58]等因子生成不足，在肿瘤 TME 中表现为正向免疫细胞浸润减少，负向免疫细胞浸润增多，其机制之一可能为促 N1 极化因子占比少，无法有效诱导 TANs 向抗肿瘤的 N1 型极化，导致 TANs 极化平衡偏向促肿瘤的 N2 型。阴虚致虚热内生，煎熬血液，血行凝涩难行，瘀血内停，诱导外周血中血小板活化，引起凝血-纤溶系统被激活^[59]，从而加剧 TANs 异常活化及 NETs 过

度形成,进一步放大促癌效应。阳虚温煦无力,激发脏腑功能失司,易致寒凝痰瘀,表现为外周血及脾脏中 T 细胞、NK 细胞等抗肿瘤免疫细胞数量减少及活性降低^[60-61],免疫抑制细胞如 MDSCs、Treg 细胞的生成增多和激活^[62-63],外周血 IFN- γ 等表达水平低^[64],TGF- β 、VEGF 等表达高^[65],构成免疫抑制微环境,影响 TME 中细胞互作,致使免疫监视及免疫应答能力下降,肿瘤细胞通过各种机制逃避免疫监视和攻击,进而导致肿瘤进展及转移^[66-67]。上述机制表明正气亏虚引起促肿瘤免疫细胞及免疫抑制细胞数量及活性增加、抗肿瘤免疫细胞数量及活性降低,构成 TME 免疫抑制状态,是 TANs 极化失衡及肿瘤免疫逃逸的根本前提,也是连接中医整体病机与 TANs 微观功能的核心纽带。

2.2 痰瘀互结: TANs 是促肿瘤微环境形成的关键病理基础之一

中医理论认为,痰浊与瘀血是肿瘤发生发展的核心病理产物与致病因素。《丹溪心法》指出:“凡人身上、中、下有块者,多是痰……痰挟瘀血,遂成窠囊”,强调痰浊内生是肿瘤形成的重要前提。《血证论》曰:“瘀血在经络脏腑之间,则结为瘕,瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形”;《医林改错》言:“无论何处,皆有气血……气无形不能结块,结块者必有形之血也”,阐明瘀血内阻与癥瘕积聚的关联。肿瘤患者因饮食不节、情志失调、劳逸失度等因素,导致脾失健运、肺失宣降,水湿代谢失常,聚而成痰;气行不畅则血行瘀滞,或久病入络、气虚无力行血,均可致瘀血内生。痰浊与瘀血相互搏结,胶着于脏腑经络,于体内异处形成有形异质。以上提示痰瘀互结既为肿瘤形成提供了有形的病理基础,其胶着积聚所构建的局部内环境,又可通过阻滞气机、影响代谢、干扰免疫等途径促进肿瘤进展,这与现代医学中 TME 通过免疫抑制、血管生成等机制推动肿瘤进展、转移的核心特性高度契合^[68]。

从现代医学视角分析,TANs 浸润、表型极化及 NETs 的异常形成,是中医“痰瘀互结”病理状态的重要生物学基础,其核心关联可通过以下 3 方面阐释:其一,TANs 极化及 NETs 形成直接驱动“痰瘀成癥”的病理进程。研究证实 N2 型 TANs 分泌的 VEGF、MMPs 等促肿瘤因子,促进肿瘤新生血管生成重构局部微循环,通过降解细胞外基质打破 TME 结构稳态^[69]。与此同时,NETs 通过物理包裹肿瘤细胞、促进肿瘤循环细胞定植,加剧“痰瘀互结,

癥积渐生”的病理状态,推动肿瘤异位转移。其二,有学者提出“肺朝百脉-血小板-血管生成-肿瘤转移”发生学假说,认为肺朝百脉失司,血脉不稳,致使血小板活化,促进肿瘤内血管生成,而血行不畅导致血小板与癌细胞聚集成癌栓,随血脉流行,宗气盘踞之地不固致使癌细胞黏附着床于肺脏^[70]。研究证实血瘀状态下外周血中血小板活化、中性粒细胞水平升高,血浆中 NETs 相关的颗粒蛋白 H3、MPO、NE 水平升高^[71]。在 TME 中,TANs 与血小板的相互作用可促进血栓形成^[72],而血栓形成既直接对应中医“瘀血内阻”的核心病理表现,其形成后又阻滞局部气血运行、加重痰浊瘀滞,进一步验证了“痰瘀互结”与 TANs 促肿瘤功能的关联性。其三,肿瘤缺氧微环境是构建“痰瘀互结”的核心代谢基础。中医理论认为,“气为血之帅”“气能行津”,气机不畅则血行受阻、津液失布,易致“痰瘀内生”;现代医学证实,这种病理状态的核心物质基础与肿瘤缺氧微环境直接相关^[73]。生理状态下,中性粒细胞以有氧葡萄糖代谢为主要供能方式;但在 TME 的缺氧条件下,中性粒细胞的代谢模式发生重编程,转而依赖无氧糖酵解、脂质代谢、线粒体代谢及氨基酸代谢等途径维持功能,直接诱导其向免疫抑制表型转化并增强促肿瘤效应。最新研究发现缺氧微环境特异性促进 CD71⁺中性粒细胞的葡萄糖代谢,其产生的高乳酸水平可诱导组蛋白乳糖化修饰,通过调控 *Arg-1* 等促肿瘤基因的表达,驱动中性粒细胞向促肿瘤表型极化,进而促进肿瘤进展^[74]。

2.3 热毒内蕴: TANs 异常活化与炎症反应的驱动因素

热毒是肿瘤进展过程中的核心病理驱动因素,其生成与演变既契合中医“内外合邪”的发病规律,又与 TME 的病理改变密切相关。正气亏虚为发病之本,外感阳热毒邪、内生痰瘀郁而化热,或情志郁怒化火等因素导致热毒内生,此病理过程与现代医学“炎-癌转化”过程相似,形成体内有形异质,驱动肿瘤生成,并可引发阳动、活跃、流窜之性,推动肿瘤进展及转移^[75-76]。热毒炽盛不仅直接灼伤脏腑经络、耗伤气血津液,更能通过弥散流窜之性侵袭周身,打破局部微环境稳态,加速肿瘤细胞增殖、侵袭及远处转移^[77]。

慢性炎症是“炎-癌转化”过程的核心始动因素,中性粒细胞在此进程中发挥关键驱动作用。其核心

调控机制体现在中性粒细胞的定向招募与功能异常：慢性炎症微环境中高表达的趋化因子可通过激活 CXCLs-CXCR2 信号轴，持续招募外周血中性粒细胞至炎症局部并诱导其活化；活化后中性粒细胞一方面释放 ROS、活性氮等氧化应激分子，直接损伤上皮细胞 DNA 并引发基因突变，另一方面通过形成 NETs 构建免疫抑制微环境，为突变上皮细胞的克隆增殖创造有利条件^[78]。如研究证实炎症介质诱导中性粒细胞上补体 C3a 受体的上调和补体级联的激活，引发 NETosis 及 N2 型极化，最终促进肠道肿瘤发生^[79]。上述研究凸显中性粒细胞是串联慢性炎症与炎-癌转化的核心效应细胞。肿瘤形成后，肿瘤患者外周血中性粒细胞计数及比例常显著升高，其定向浸润到 TME 中受趋化信号与黏附分子协同调控，且 TANs 在肺癌、肾癌、胃肠道等多种肿瘤的 TME 中浸润增多^[80]。TME 中 IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等促炎因子浓度显著升高，持续刺激 TANs 异常活化，而活化的 TANs 进一步大量释放上述促炎因子，激活 TAMs 和肥大细胞等炎症细胞，形成炎症信号放

大效应，加剧“热毒内蕴”的病理进程^[81]。同时，活化的 TANs 释放的 NETs 富含 ROS、NE 等氧化应激及炎症因子，直接造成组织损伤、破坏 TME 稳态，进一步放大炎症级联反应，促进肿瘤转移^[82-83]。临床上，肿瘤患者常见的发热、局部红肿热痛、局部渗血渗液、经久不愈的糜烂及溃疡等症状，正是热毒内蕴的外在表征。综上，中医热毒内蕴与现代医学中的 TME 中慢性炎症反应高度相关，而 TANs 的异常活化是肿瘤相关慢性炎症的主要环节，是肿瘤相关炎症持续放大的关键枢纽，为肿瘤进展提供重要病理支撑。

综上，TANs 参与肿瘤发生、进展及转移的机制，与中医“虚瘀毒”核心病机密切相关。正气亏虚是根本前提，导致 TANs 极化失衡与免疫逃逸；痰瘀互结是关键病理基础，为 TANs 发挥促肿瘤作用提供微环境基础；热毒内蕴是核心驱动因素，通过炎症反应放大 TANs 的促癌效应，三者相互关联、互为因果，共同构成中西医理论融合阐释肿瘤进程的重要病理框架（图 1）。

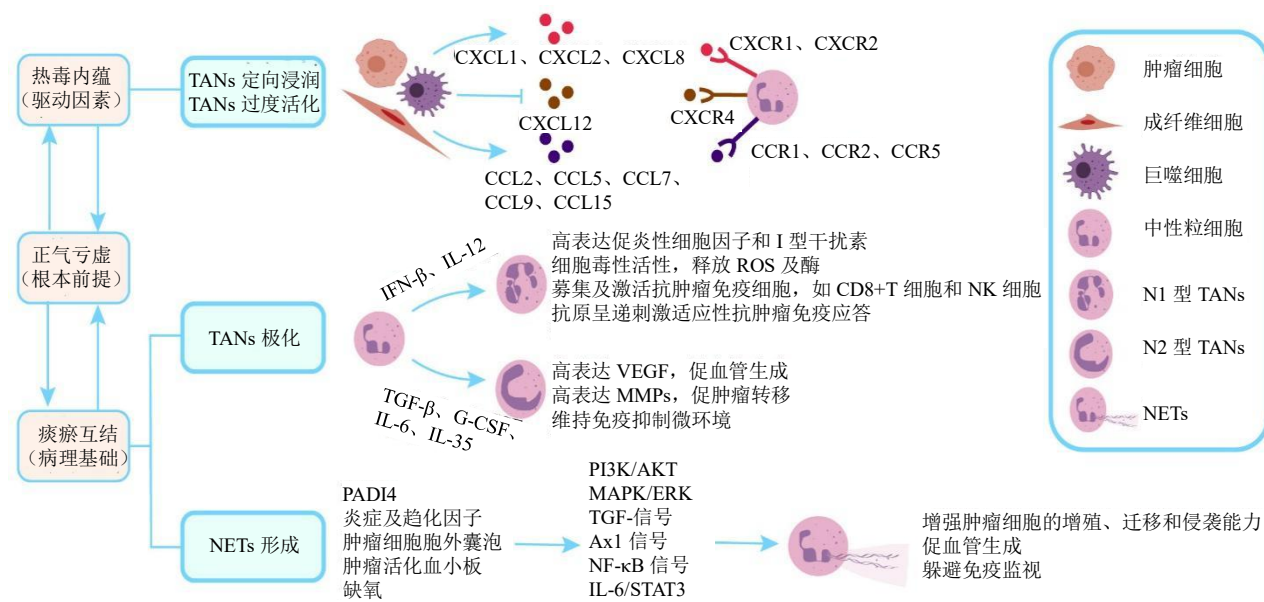


图 1 肿瘤相关中性粒细胞浸润、活化、极化及 NETs 形成的病理机制

Fig. 1 Pathological mechanisms of tumor-associated neutrophils infiltration, activation, polarization and NETs formation

3 中医药调控 TANs 抗肿瘤机制研究进展

针对肿瘤“虚瘀毒”核心病机，中医药凭借多靶点、多途径的特点，在调控 TANs 功能和 TME 方面展现了独特优势。多项研究表明中药复方、药对及其有效成分通过调控 TANs 相关信号通路，抑制中性粒细胞异常活化及浸润，调节 TANs 极化状态平衡，减少 NETs 生成，从而改善肿瘤免疫抑制状态，

逆转免疫逃逸，从而抑制肿瘤生长与转移（表 2）。且中药的有效成分能抑制 TANs 浸润到 TME 中，促进其向抗肿瘤表型极化，抑制其活化及向促肿瘤表型极化，抑制促癌炎症反应，发挥抗肿瘤功效（表 3）。

3.1 扶正祛邪并举：调控 TANs 极化平衡，逆转免疫抑制微环境

正气亏虚是 TANs 极化失衡的根本病机，中医

表2 中药复方及药对调控 TANKs 抗肿瘤机制

Table 2 Anti-tumor mechanisms of Chinese herbal compounds and herb pairs via regulating TANKs

复方/药对名称	药物组成	功效	肿瘤类别	证据等级	作用机制与靶点	中性粒细胞相关效应	参考文献
人参-丹参	人参、丹参	益气活血	非小细胞肺癌、 乳腺癌	动物模型（尾静脉肺转移模型、自发性肺转移模型）	降低 Sele 表达(内皮细胞)以及 G1g1 和 Cd44 表达（中性粒细胞）	抑制 TANKs 募集；抑制 TANKs 向 N2 型极化	84
海花调肺方	海浮石、旋覆花、黄芩、当归、鸡血藤、全蝎、白花蛇舌草、夏枯草、五味子、桔梗、甘草	清热益气、化痰逐瘀	乳腺癌肺转移	动物模型（尾静脉肺转移模型）	抑制 ERK/STAT3 信号通路；降低 IL-1β、MPO、Cit H3、ERK1/2、STAT3、p-STAT3、p-ERK1/2 蛋白表达	抑制 NETs 形成、降低 N2 型 TANKs 比例	85
肺岩宁方	黄芪、黄精、淫羊藿、灵芝、白术、山茱萸、石见穿、重楼、山慈菇、蜂房、干蟾皮	益气养阴、解毒散结	肺癌	动物模型（尾静脉肺转移模型）	干预 CXCLs/CXCR2 轴，MAPK 通路的活化；下调 1、TGF-β、IL-6，上调 ICAM-1	抑制 TANKs 募集、降低 N2 型 TANKs 比例	86
脾积丸	三棱、莪术、木香、青皮、高良姜、猪牙皂、百草霜	行气活血、祛痰解毒	胰腺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	抑制 PI3K/AKT 通路，降低 ki-67 含量	抑制 NETs 形成	87
益气除痰方	红参、天南星、浙贝母、薏苡仁、蛤蚧、北沙参、蟾皮、龙葵	益气除痰、解毒散结	非小细胞肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	下调 IL-6、HIF-1α、IL-8、H3cit、MPO、CD18、MMP9 和 ICAM-1、STAT3、p-STAT3 的表达	抑制 TANKs 募集、抑制 NETs 形成	88
抵当汤	水蛭、虻虫、桃仁、大黄	活血化痰	肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	调控 TF-凝血酶-血小板通路；降低 PAD4、MPO、NE、Cit H3 表达水平	抑制 NETs 及血栓形成	89
黄芪-莪术	黄芪、莪术	益气活血	肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	抑制 C5a/C5a R 通路；降低血清补体 C5a、v WF、TF、P-选择素、NE、Cit H3、MPO、MMP-9 表达水平；降低肿瘤组织中 C5a R、MPO、Cit H3 蛋白含量	抑制 NETs 形成	90
黄连胶囊加芎芍胶囊	黄连、川芎、赤芍	活血解毒	/	细胞实验	抑制 MAPK/ERK 信号通路，下调 IL-1β、CD62E、ICAM-1、TNF-α 表达	抑制中性粒细胞黏附及迁移能力	91
黄芩汤	黄芩、白芍、甘草、大枣	健脾益气、清热解暑	结肠癌	动物模型（诱发瘤模型）	降低 TNF-α、IL-1β、Ki67、PAD4、Cit H3 表达水平，上调 occludin 和 ZO-1 的表达水平	抑制 TANKs 募集、抑制 NETs 形成	92
木防己汤	防己、桂枝、党参、石膏	益气扶正、清热解暑	肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	促进 ROS 的产生	抑制 TANKs 募集	93
清肺解毒汤	龙葵、白英、白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、蟾皮	清热解暑	肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	降低 NLR 比值	降低脾脏来源 Treg 细胞的比例(间接效应)	94
解毒化痰方	半枝莲、怀牛膝、蛇六谷、黄芪、茯苓、白术	解毒化痰	HER-2 阳性乳腺癌	细胞实验	/	促进中性粒细胞凋亡	95

表3 中药有效成分调控 TANs 抗肿瘤机制

Table 3 Anti-tumor mechanisms of active ingredients of traditional Chinese medicine in regulating TANs

中药有效成分	主要来源	肿瘤类别	证据等级	作用机制与靶点	中性粒细胞相关效应	参考文献
藤黄酸、姜黄素、贝母素甲、隐丹参酮	藤黄、姜黄、川贝母、丹参	乳腺癌	细胞实验	减少 IL-8、uPA、VEGF、PAI-1 的表达；上调 TFPI-2	抑制 TANs 募集；促进 TANs 向 N1 型极化	96
没食子儿茶素没食子酸酯	茶叶	结肠癌	细胞实验	抑制 STAT3/CXCL8 信号通路；降低 MPO 和 Cit H3 的含量	抑制 NETs 形成	97
芦荟大黄素	大黄	结肠癌	动物模型（诱发瘤模型）	下调结肠和外周血中 PAD4 和 cit H3 表达水平	抑制 NETs 形成	98
淫羊藿素	淫羊藿	尿路上皮癌	动物模型（原位癌模型）	抑制 IL-6/JAK2/STAT3、PI3K/AKT 和 MEK/ERK/p38 通路；抑制 PADI2、H3CIT、MPO、ROS 表达水平；抑制 EMT 相关基因 [神经钙黏蛋白 (neural cadherin, N-Cadherin)、波形蛋白 (Vimentin, Vim)] 的表达；下调干性标志物 (SOX2、OCT4)	抑制 TANs 募集；抑制 NETs 形成	99
二氢丹参酮 I	丹参	乳腺癌肺转移	动物模型（原位癌模型）	降低 MPO、Cit H3、TIMP1 含量	抑制 TANs 募集；抑制 NETs 形成	100
白藜芦醇	虎杖	乳腺癌肺转移	动物模型（原位癌模型及尾静脉肺转移模型）	激活 SIRT1，降低 MMP2、MMP9、N-Cadherin 和 Snail 水平，提高 E-Cadherin 的水平	抑制 NETs 形成	101
黄连素	黄连	肺癌	动物模型（皮下移植瘤模型）	降低肺组织中 MPO、Cit H3 含量；降低血清中 TNF- α 及 IFN- γ 表达水平	抑制 NETs 形成	102
苦杏仁苷联合黄芩苷	杏仁和黄芩	肺癌	细胞实验	调控 MAPK 及 Nrf2/HO-1 信号通路；降低 MPO、MDA、8-OHdG、IL-6、Cit H3、PAD4、NALP3、TGF- β 1、AKT1、MAPK14、VEGFA、TNF- α 、MMP2 和 EGFR 的水平，升高 HO-1 和 Nrf2 的表达，升高超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)，减轻氧化应激	抑制 TANs 自噬；抑制 TANs 募集；抑制 NETs 形成	103
丹参酮 II _A	丹参	结肠癌	动物模型（诱发瘤模型）	调控 NF- κ B 信号通路；降低结肠组织中的 MPO、ROS、IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-17A、TNF- α 、p65 NF- κ B、p-p65 NF- κ B 及 p-I κ B α 的表达水平	抑制 TANs 募集	104
桔梗皂苷 D	桔梗	乳腺癌	动物模型（原位癌模型）	抑制 PI3K/AKT 信号通路；降低 PD-L1 的表达	抑制 TANs 募集；诱导 TANs 凋亡	105

药“扶正祛邪”治法以匡扶正气、调畅脏腑功能为核心，靶向诱导 TANs 向 N1 型极化，抑制 N2 型极化，恢复机体“正盛邪退”的免疫稳态，逆转肿瘤免疫抑制微环境。

3.1.1 中药复方及药对 气虚致脾肺功能失调，免疫调控因子生成不足，导致 TANs 易向 N2 型极化。益气活血类方药可通过调节转录因子及黏附分子

表达逆转此过程。如益气活血类药对人参-丹参降低内皮细胞表面粘附分子 Sele 的表达及中性粒细胞表面 Sele 配体 Glg1 及 Cd44 的表达，抑制 TANs 募集，并通过降低转录因子 Cdk2 表达抑制 TANs 向 N2 型极化，抑制肿瘤肺转移^[84]。海花调肺方具有益气清热、化痰逐瘀功效，能抑制 ERK/STAT3 信号通路活化来减少 MPO、CitH3 蛋白表达，抑制 NETs

形成, 并降低 N2 型 TANs 比例, 从而阻碍肺转移前微环境形成^[85]。肺岩宁方干预 CXCLs/CXCR2 轴, 抑制 MAPK 通路的活化, 下调 Arg-1、TGF- β 、IL-6 等抑制因子, 并上调免疫效应分子 ICAM-1 的表达, 降低 N2 型 TANs 浸润, 抑制肺癌转移^[86]。

3.1.2 中药有效成分 扶正活血解毒方中藤黄酸、姜黄素、贝母素甲、隐丹参酮减少中性粒细胞相关因子 IL-8 的分泌, 降低 TANs 浸润并促使 TANs N2 型向 N1 型转化, 降低乳腺癌干细胞中尿激酶型纤溶酶原激活剂 (urokinase-type plasminogen activator, uPA)、VEGF 的表达抑制血管生成, 促进肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤转移^[96]。

3.2 清热化痰祛瘀: 抑制 NETs 形成, 阻断痰瘀热毒介导的肿瘤进展及转移

NETs 的形成与中医“痰瘀互结、毒邪旁窜”的转移病机高度契合, 其网状结构包裹肿瘤细胞、促进 CTCs 定植的特性, 是“痰瘀互结”提供病理基础、“热毒内蕴”驱动活化的关键效应环节之一。中医药“清热化痰、祛瘀散结”治法通过靶向 NETs 形成的关键分子及通路, 阻断痰瘀热毒介导的肿瘤进展及转移。

3.2.1 中药复方及药对 针对 NETs 形成的核心分子机制, 化痰祛瘀类方药可靶向调控 PAD4、PI3K/AKT、肿瘤活化血小板等关键通路及靶点。如具有行气活血、祛瘀解毒功效的脾积丸通过抑制 PI3K/AKT 通路, 降低 IL-8 含量, 调控 TME 中 NETs 形成, 发挥抗胰腺癌作用^[87]。益气除痰方具有益气除痰、解毒散结功效, 通过减少 Tregs 和免疫抑制性中性粒细胞的数量及 NETs 形成, 增加 TAMs 的 M1/M2 比值, 重塑 TME, 抑制非小细胞肺癌进展^[88]。抵当汤以其活血化瘀功效调节组织因子 (tissue factor, TF) 介导的凝血酶-血小板活化来减少 PAD4 依赖性 NET 的形成, 从而抑制肺癌中肿瘤相关血栓的形成^[89]。益气活血类药对黄芪-莪术通过抑制补体 C5a/C5aR 通路抑制了 NETs 的表达, 进一步改善机体的高凝状态, 起到抑制肿瘤生长及转移的作用^[90]。

3.2.2 中药有效成分 中药有效成分同样展现出靶向抑制 NETs 的优势, 拮抗肿瘤转移, 且其机制与“毒瘀”病机干预直接相关。表没食子儿茶素没食子酸酯是茶多酚中最有效的活性成分, 通过调节 STAT3/CXCL8 信号通路抑制 NETs 的形成, 并抑制结肠癌细胞的迁移和侵袭能力^[97]。芦荟大黄素为葱

醌类化合物, 来源于大黄的根和根茎, 通过抑制 NETs 的形成, 有效地抑制结肠癌进展^[98]。淫羊藿素为淫羊藿的单体有效成分, 通过抑制中性粒细胞中 PADI2 介导的组蛋白瓜氨酸化, 抑制 IL-6/JAK2/STAT3 信号通路的激活, 并减少了 PADI2 介导的 IL-6 正反馈回路, 有效减少 TANs 募集, 并通过 PI3K/AKT 和 MEK/ERK/p38 通路等 MAPK 信号通路引发的 NETs 形成, 促进肿瘤组织中 CD4⁺ T 细胞和 CD8⁺ T 细胞的浸润, 并抑制肿瘤干性及侵袭能力, 改善“阳虚寒凝、毒瘀内阻”的转移微环境, 从而抑制尿路上皮癌的转移^[99]。《神农本草经》中言丹参为“味苦微寒, 主寒热积聚, 破症除瘕”。二氢丹参酮 I 是丹参酮类化合物的一种衍生物, 能抑制乳腺癌细胞迁移、侵袭能力, 通过抑制 TANs 募集并调控基质金属蛋白酶组织抑制因子-1 (tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP1) 的表达来抑制 NETs 的形成, 从而抑制乳腺癌肺转移进展^[100]。白藜芦醇主要来源于虎杖的根茎, 靶向激活中性粒细胞中的沉默信息调节因子 1 (silent information regulator 1, SIRT1), 显著抑制 Cit H3 的瓜氨酸化, 抑制 NETs 形成, 显著降低转移性肺组织中的 MMP2、MMP9、神经钙黏蛋白 (neural cadherin, N-Cadherin) 和 Snail 水平, 提高了钙黏蛋白 E (epithelial cadherin, E-Cadherin) 的水平, 同时促进肺部 CD8⁺ T 细胞浸润来逆转乳腺癌肺转移^[101]。除此之外, 研究发现中药活性成分可以通过调控 TANs 来发挥增强抗肿瘤治疗疗效的作用。如黄连素通过降低肺组织中 MPO、Cit H3 表达水平抑制 NETs 的形成, 并降低血清中 TNF- α 及 IFN- γ 含量, 增强放射治疗疗效, 抑制肺癌移植瘤生长^[102]。

3.3 清热解毒通络: 抑制 TANs 异常募集与活化, 改善炎性微环境

针对“热毒内蕴”驱动 TANs 募集、异常活化及炎症信号放大的核心病机, 中医药“清热解毒通络”治法通过阻断趋化信号轴、抑制 TANs 异常活化及炎症通路激活, 从源头切断“热毒-TANs 募集-TANs 异常活化-促癌炎症反应”的恶性循环, 改善肿瘤炎性微环境。

3.3.1 中药复方及单药 在 TANs 募集调控方面, TME 中 CXCL1/CXCR2、CXCL12/CXCR4 等趋化信号轴, 以及黏附分子介导的细胞相互作用、炎症因子网络、氧化应激相关通路, 共同构成 TANs 浸润的关键机制, 这一过程与中医“热毒内

蕴、正气亏虚”的核心病机密切相关。清热活血解毒类方药可通过调控上述信号轴阻断 TANs 募集：如黄连胶囊加芍药胶囊含药血清抑制 MAPK/ERK 信号通路，降低细胞上清中 IL-1 β 、CD62E 和 ICAM-1 的含量抵抗中性粒细胞与内皮细胞黏附及迁移，减轻 TNF- α 诱导的人脐静脉内皮细胞损伤，改善血管内环境，提示其具有阻断 TANs 浸润的潜能^[91]。黄芩汤抑制 TANs 浸润，控制 PAD4 依赖性 NETs 形成，恢复肠道中闭锁蛋白（occludin）和紧密连接相关蛋白 1（zonula occludens-1, ZO-1）水平，缓解 TNF- α 、IL-1 β 引起的肠道炎症反应，改善 CD8⁺T 细胞免疫监视功能，抑制结肠炎相关癌变的启动^[92]。木防己汤具有益气扶正、清热解毒功效，以剂量相关性地促进 ROS 的产生，促进中性粒细胞的免疫功能，显著减少肺泡中 TANs 的数量，从而抑制肺癌进展^[93]。清肺解毒汤可降低荷瘤小鼠外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值，降低脾脏来源的 Treg 细胞的比例，显著抑制 Lewis 肺癌细胞的生长^[94]。

在 TANs 活化调控环节，NF- κ B、MAPK、PI3K/AKT 等信号通路的异常激活是 TANs 过度活化的核心机制，清热解毒、活血通络类方药及单体可靶向抑制上述通路。如解毒化浊方含药血清促进 HER-2 阳性乳腺癌 TME 中 TANs 的凋亡，抑制 TANs 活化，降低 TANs 浸润水平^[95]。麻杏石甘汤及其活性成分苦杏仁苷联合黄芩苷通过抑制中性粒细胞自噬，调控 TANs 中 EGFR、MAPK、核因子 E2 相关因子 2（nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2）和血红素氧合酶 1（heme oxygenase-1, HO-1）等靶点，参与 EGFR/MAPK 和 Nrf2/HO-1 通路途径，减轻肺癌小鼠肺组织炎症和氧化应激，并增强其抗氧化能力，从而起到防治肺癌的作用^[103]。

3.3.2 中药有效成分 金复康具有益气养阴，清热解毒功效，其有效活性成分葫芦巴碱和麦冬皂苷 D 能够显著抑制肺癌 CTCs 对中性粒细胞趋化作用^[106]。丹参酮 II_A 是来源于丹参的一种脂溶性酮类化合物，通过抑制 NF- κ B 信号通路，有效抑制 TANs 活化，减轻肠道炎症，改善结肠及直肠肠道通透性，减少结直肠癌发生率^[104]。桔梗主要成分桔梗皂苷 D 通过下调 PD-L1 表达，抑制 PI3K/AKT 通路，诱导 TANs 凋亡，并降低中性粒细胞在骨髓、外周血和肺组织中的高迁移能力，从而有效抑制乳腺肿瘤生长和拮抗肺转移^[105]。

4 结语与展望

4.1 中医药调控 TANs 理论依据

TANs 在 TME 中发挥双重作用，其功能受 TME 中细胞因子和信号分子的动态调控。TANs 可以极化为抗肿瘤的 N1 型或促肿瘤的 N2 型，其中 N1 型主要通过释放 ROS、细胞因子 IFN- γ 以及增强适应性免疫激活等机制抑制肿瘤生长；而 N2 型则通过分泌血管生成因子和免疫抑制因子，促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、基质重塑、血管生成及免疫逃逸。此外，TANs 通过形成 NETs，为肿瘤细胞提供物理屏障以避免免疫监视，同时促进转移前微环境的形成，推动肿瘤侵袭和转移。这些机制使 TANs 成为肿瘤免疫逃逸和进展的重要参与者。本文基于中医“虚瘀毒”核心病机，首次系统构建了“正气亏虚（根本前提）-痰瘀互结（病理基础）-热毒内蕴（驱动因素）-TANs 功能异常（生物学载体）”的中西医融合病理框架，揭示了中医药多靶点调控 TANs 的科学内涵，为肿瘤免疫治疗提供了创新思路。

近年来，中医药在调控 TANs 方面展现出显著优势。中药复方及中药活性成分通过多种机制干预 TANs 的功能，显著改善 TME 的免疫状态。如益气扶正类中药复方抑制中性粒细胞向 TME 中募集，通过重塑 TME，促进 TANs 极化向 N1 型转变，提高抗肿瘤效应^[96]；清热解毒类中药复方通过抑制中性粒细胞的过度活化、迁移及侵袭能力，减少 TANs 的募集，改善炎症反应，来改善肿瘤免疫微环境^[91-95]；益气化痰、活血化痰类方药能够抑制其向 N2 型极化，并减少 NETs 形成以及抑制血小板聚集及血栓形成^[84-90]。此外，中药有效成分通过调控 PI3K/AKT^[99,105]、MAPK/ERK^[99,103]、NF- κ B^[104]、STAT3^[97] 信号通路抑制 TANs 募集及 NETs 形成，显著降低 VEGF 及 MMPs 的表达^[96,101]，逆转 EMT 进程^[99,101]，减少肿瘤侵袭与转移。这些研究为中医药参与肿瘤免疫治疗提供了理论依据。

4.2 多组学技术剖析 TANs 异质性与调控机制的复杂性

TANs 在肿瘤中的作用多样化，其极化机制、信号通路及与 TME 中其他细胞互作的具体分子机制尚未完全阐明。如中性粒细胞分泌的 TNF- α 、MPO、IL-1 β 等细胞因子在 TME 中既发挥抗肿瘤作用，也可能促进肿瘤发展^[107-109]。其效应很大程度上取决于 TME 的状态、分泌水平和信号通路的激活模式，有待进一步深入研究阐明机制。

从细胞群体特征来看,中性粒细胞偏好浸润于炎性或纤维化抑制性 TME,且各 TANs 亚群多处于成熟状态,几乎均高表达“衰老”分子特征,整体倾向于发挥促肿瘤功能。多组学技术的发展与应用,为系统解析 TANs 的异质性提供了关键证据。研究发现不同 TANs 亚群在 TME 中发挥不同作用。如基于癌症基因组图谱数据库,通过整合 17 种恶性肿瘤 143 例患者的 225 份样本的中性粒细胞转录组数据,聚类分析发现 HLA-DR⁺CD74⁺和 VEGFA⁺SPP1⁺中性粒细胞是泛癌种中富集程度最高的亚群,具有显著的组织选择性^[80]。其中 HLA-DR⁺CD74⁺中性粒细胞在非小细胞肺癌、膀胱癌和卵巢癌中浸润富集,而在肾细胞癌和口腔鳞状细胞癌中浸润较少,其升高与预后较好相关;而 VEGFA⁺SPP1⁺中性粒细胞亚群在上述肿瘤类型浸润水平相反,其升高与预后较差相关。此外,IFIT1⁺ISG15⁺TANs 及 JAG2⁺TANs^[110]亚群均高表达 PD-L1,其丰度与效应调节性 T 细胞的丰度呈正相关,发挥免疫抑制作用;而 HLA-DR⁺ TANs 能促进效应 T 细胞表达 TNF- α , 引发反应性 T 细胞应答。以上研究结果提示不同 TANs 亚群的细胞因子表达谱差异、功能特性,是其发挥多样化生物学效应的核心基础,而这一异质性特征的揭示,均依赖于多组学技术的系统性解析。

值得注意的是, TME 作为复杂有机整体,其状态受肿瘤细胞、基质细胞及免疫细胞的共同调控,而这些细胞对 TME 的影响常通过与 TANs 的互作实现。如高侵袭转移性三阴性乳腺癌细胞可分泌 TGF- β 及 CXCR2 配体,定向募集中性粒细胞进入 TME 并参与其功能调控^[12];单核细胞分泌的 TNF- α 可协同肿瘤细胞来源可溶性因子,诱导中性粒细胞产生促炎性细胞因子,进而增强肿瘤转移能力^[111];EBV 阳性鼻咽癌细胞则通过促进 TANs 在 TME 中的浸润及向 N2 型极化,抑制 CD8⁺T 细胞活化以削弱抗肿瘤免疫^[35]。上述细胞间调控均提示 TANs 是 TME 中各类细胞影响肿瘤进展的关键效应媒介。且中性粒细胞具有半衰期短的生物学特性,使其被 TME 重编程为免疫抑制细胞的风险显著降低,这是其他长寿免疫细胞可能面临的关键问题,这一特征进一步凸显了其在抗肿瘤免疫应答中的潜在价值。因此借助多组学技术,深入剖析 TME 及 TANs 异质性,全面揭示 TANs 在不同肿瘤类型、分期、病理分型及中医辨证分型中,不同中性粒细胞密度、成熟度中的异质性特征、分群特征及细胞因子表达谱,进一

步阐明其与 TME 中其他细胞动态互作的调控机制,为新型治疗靶点的开发提供理论支撑。

4.3 提高中医药研究的标准化与精准化

中医药调控 TANs 的研究虽已取得诸多进展,但受其自身特性及研究方法限制,标准化与精准化不足的问题仍较为突出,严重制约了研究成果的转化与临床应用。从研究对象来看,中药复方的成分复杂性是核心瓶颈:单一方剂往往包含数十种化学组分,其调控 TANs 的核心活性成分、成分间的协同或拮抗作用机制尚未厘清。对于中药单体而言,尽管其作用靶点逐渐明晰,如桔梗皂苷 D 通过下调 PD-L1 抑制 TANs 免疫抑制功能^[105]、淫羊藿素靶向 PADI2 减少 NETs 生成^[99],但精准性短板仍较为显著。一方面,现有研究多聚焦于单体对 TANs 整体群体的调控效应,尚未明确其是否对 HLA-DR⁺CD74⁺、VEGFA⁺SPP1⁺、JAG2⁺等功能特异性亚群具有选择性调控作用,缺乏亚型靶向性验证;另一方面,中药单体普遍存在生物利用度低、药代动力学特性不佳的问题,如丹参酮 II_A 脂溶性强、口服吸收差^[112],难以在 TME 中达到有效作用浓度,进而限制其对 NF- κ B 通路的抑制效果,影响对 TANs 异常活化的调控效率。

为突破上述瓶颈,结合中医理论与现代药理学,在成分解析方面,可借助多组学技术系统解析中药复方的核心活性成分,明确中药复方的关键活性成分及其协同作用,如通过网络药理学进行成分-关键靶点分析,体内外实验进行验证,为药物筛选与优化提供指导。使用纳米药物技术提高药物在 TME 中的积累浓度,提高生物转化率,从而提高抗肿瘤疗效^[112-113]。同时应结合肿瘤患者中医证型差异,明确不同证型患者 TME 中细胞及其表达细胞因子差异,制定个体化中药方案,实现“辨证施治”与“精准用药”的有机结合。通过上述多维度技术手段的整合应用,破解中医药研究中成分模糊、靶向性不足等难题,为其从基础研究向临床规范化应用的转化奠定坚实基础。

4.4 设计严谨的临床试验加速临床转化

现有中医药调控 TANs 的研究多集中于基础实验,缺乏大规模临床研究及有效的证据来支持其在临床中的应用。其中研究较多的一个单体是淫羊藿素,具有多靶点抗炎症及抗肿瘤免疫调节的生物学活性。在中国临床肿瘤学会《原发性肝癌诊疗指南(2022年)》中,阿可拉定软胶囊(淫羊藿素)被列

为晚期 HCC 的一线治疗药物, 具体而言, 指南对肝功能 Child-Pugh A 级或较好的 B 级 (≤ 7 分) 患者, 给予阿可拉定 1B 类证据的 I 级专家推荐。此外, 对于肝功能 Child-Pugh B 级 (> 7 分) 和 C 级患者, 阿可拉定也被列为 1B 类证据的推荐药物^[14]。然而目前仅有 6 项淫羊藿素干预肿瘤相关的临床研究 (包括 2 项 I 期、1 项 II 期、3 项 III 期) 探讨了淫羊藿素对肿瘤的影响, 其中 5 项研究集中在 HCC 上, 仅有 1 项研究涉及转移性乳腺癌, 尚无针对其他恶性肿瘤类型的临床数据报道^[115]。由此可见, 中医药相关的临床转化的证据相对缺乏。

因此, 可从不同肿瘤类型、分期、病理分型肿瘤临床样本 TANs 相关多组学结果出发, 利用现有中医药调控 TANs 理论依据, 后续构建“辨病-辨证-TANs 多组学特征”的精准治疗策略, 形成针对性的中医药调控策略。强化临床转化研究与中西医结合方案研发, 结合饮食^[80,116]、运动^[117]等干预策略, 设计严谨的临床试验, 系统评估中医药调控 TANs 的疗效与安全性, 促进基础研究成果向临床应用的转化, 以增强抗肿瘤疗效, 提高生活质量, 改善临床症状, 减少不良反应。

综上所述, TANs 作为调控肿瘤免疫的重要参与者, 其功能异常与中医“虚瘀毒”病机形成了较为完整的病理机制对应关系。中医药通过多靶点、多途径干预 TANs 功能, 为肿瘤治疗提供了独特的中西医融合策略。未来, 需进一步深化机制研究, 完善临床证据链, 推动中医药理论与现代生物医学的深度融合, 实现从“基础研究”到“临床应用”的转化突破, 为肿瘤患者提供更精准、高效的治疗选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Xu G H, Zheng J Y, Wang S, *et al.* Landscape of RB1 alterations in 22, 432 Chinese solid tumor patients [J]. *Ann Transl Med*, 2022, 10(16): 885.
- [2] Davalos V, Esteller M. Cancer epigenetics in clinical practice [J]. *CA A Cancer J Clin*, 2023, 73(4): 376-424.
- [3] Barkley D, Moncada R, Pour M, *et al.* Cancer cell states recur across tumor types and form specific interactions with the tumor microenvironment [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(8): 1192-1201.
- [4] de Visser K E, Joyce J A. The evolving tumor microenvironment: From cancer initiation to metastatic outgrowth [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 374-403.
- [5] Liu S Y, Wu W C, Du Y S, *et al.* The evolution and heterogeneity of neutrophils in cancers: Origins, subsets, functions, orchestrations and clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2023, 22(1): 148.
- [6] Yu T, Tang Q C, Chen X R, *et al.* TGF- β 1 and IL-17A comediate the protumor phenotype of neutrophils to regulate the epithelial-mesenchymal transition in oral squamous cell carcinoma [J]. *J Oral Pathol Med*, 2021, 50(4): 353-361.
- [7] Nolan E, Malanchi I. Neutrophil ‘safety net’ causes cancer cells to metastasize and proliferate [J]. *Nature*, 2020, 583(7814): 32-33.
- [8] Adrover J M, McDowell S A C, He X Y, *et al.* NETWORKING with cancer: The bidirectional interplay between cancer and neutrophil extracellular traps [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41(3): 505-526.
- [9] Köhler A, De Filippo K, Hasenberg M, *et al.* G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands [J]. *Blood*, 2011, 117(16): 4349-4357.
- [10] Eash K J, Greenbaum A M, Gopalan P K, *et al.* CXCR2 and CXCR4 antagonistically regulate neutrophil trafficking from murine bone marrow [J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(7): 2423-2431.
- [11] Lum J J, Bren G, McClure R, *et al.* Elimination of senescent neutrophils by TNF-related apoptosis-inducing [corrected] ligand [J]. *J Immunol*, 2005, 175(2): 1232-1238.
- [12] SenGupta S, Hein L E, Xu Y, *et al.* Triple-negative breast cancer cells recruit neutrophils by secreting TGF- β and CXCR2 ligands [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 659996.
- [13] Tsumita T, Maishi N, Annan D A, *et al.* The oxidized-LDL/LOX-1 axis in tumor endothelial cells enhances metastasis by recruiting neutrophils and cancer cells [J]. *Int J Cancer*, 2022, 151(6): 944-956.
- [14] Wang Y, Xu M H, Sun J, *et al.* Glycolytic neutrophils accrued in the spleen compromise anti-tumour T cell immunity in breast cancer [J]. *Nat Metab*, 2023, 5(8): 1408-1422.
- [15] Shi T Z, Li X, Zheng J H, *et al.* Increased SPRY1 expression activates NF- κ B signaling and promotes pancreatic cancer progression by recruiting neutrophils and macrophages through CXCL12-CXCR4 axis [J]. *Cell Oncol*, 2023, 46(4): 969-985.

- [16] Koenderman L, Vrisekoop N. Neutrophils in cancer: From biology to therapy [J]. *Cell Mol Immunol*, 2025, 22(1): 4-23.
- [17] Gungabeesoon J, Gort-Freitas N A, Kiss M, et al. A neutrophil response linked to tumor control in immunotherapy [J]. *Cell*, 2023, 186(7): 1448-1464.
- [18] Zhong J H, Li Q J, Luo H Q, et al. Neutrophil-derived reactive oxygen species promote tumor colonization [J]. *Commun Biol*, 2021, 4: 865.
- [19] Ponzetta A, Carriero R, Carnevale S, et al. Neutrophils driving unconventional T cells mediate resistance against murine sarcomas and selected human tumors [J]. *Cell*, 2019, 178(2): 346-360.e24.
- [20] Chan Y T, Tan H Y, Lu Y J, et al. Pancreatic melatonin enhances anti-tumor immunity in pancreatic adenocarcinoma through regulating tumor-associated neutrophils infiltration and NETosis [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2023, 13(4): 1554-1567.
- [21] Ali M, Fulci G, Grigalavicius M, et al. Myeloperoxidase exerts anti-tumor activity in glioma after radiotherapy [J]. *Neoplasia*, 2022, 26: 100779.
- [22] Beauvillain C, Delneste Y, Scotet M, et al. Neutrophils efficiently cross-prime naive T cells *in vivo* [J]. *Blood*, 2007, 110(8): 2965-2973.
- [23] Itatani Y, Yamamoto T, Zhong C L, et al. Suppressing neutrophil-dependent angiogenesis abrogates resistance to anti-VEGF antibody in a genetic model of colorectal cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(35): 21598-21608.
- [24] Spiegel A, Brooks M W, Houshyar S, et al. Neutrophils suppress intraluminal NK cell-mediated tumor cell clearance and enhance extravasation of disseminated carcinoma cells [J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(6): 630-649.
- [25] Tian S B, Chu Y N, Hu J, et al. Tumour-associated neutrophils secrete AGR2 to promote colorectal cancer metastasis via its receptor CD98hc-xCT [J]. *Gut*, 2022, 71(12): 2489-2501.
- [26] Fridlender Z G, Sun J, Kim S, et al. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β : "N1" versus "N2" TAN [J]. *Cancer Cell*, 2009, 16(3): 183-194.
- [27] Andzinski L, Kasnitz N, Stahnke S, et al. Type I IFNs induce anti-tumor polarization of tumor associated neutrophils in mice and human [J]. *Int J Cancer*, 2016, 138(8): 1982-1993.
- [28] Casbon A J, Reynaud D, Park C, et al. Invasive breast cancer reprograms early myeloid differentiation in the bone marrow to generate immunosuppressive neutrophils [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015, 112(6): E566-E575.
- [29] Zou J M, Qin J, Li Y C, et al. IL-35 induces N₂ phenotype of neutrophils to promote tumor growth [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(20): 33501-33514.
- [30] Mishalian I, Bayuh R, Levy L, et al. Tumor-associated neutrophils (TAN) develop pro-tumorigenic properties during tumor progression [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2013, 62(11): 1745-1756.
- [31] Sagiv J Y, Michaeli J, Assi S, et al. Phenotypic diversity and plasticity in circulating neutrophil subpopulations in cancer [J]. *Cell Rep*, 2015, 10(4): 562-573.
- [32] Marini O, Costa S, Bevilacqua D, et al. Mature CD10⁺ and immature CD10⁻ neutrophils present in G-CSF-treated donors display opposite effects on T cells [J]. *Blood*, 2017, 129(10): 1343-1356.
- [33] Vadillo E, Mantilla A, Aguilar-Flores C, et al. The invasive margin of early-stage human colon tumors is infiltrated with neutrophils of an antitumoral phenotype [J]. *J Leukoc Biol*, 2023, 114(6): 672-683.
- [34] Nie P P, Zhang W H, Meng Y, et al. A YAP/TAZ-CD54 axis is required for CXCR2-CD44⁻ tumor-specific neutrophils to suppress gastric cancer [J]. *Protein Cell*, 2022: pwac045.
- [35] 欧阳蒂君, 陈楠, 杨洁莹, 等. EBV 阳性鼻咽癌相关性中性粒细胞抑制肿瘤微环境中的 CD8⁺T 细胞活化 [J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2022, 29(5): 399-409.
- [36] Ohms M, Möller S, Laskay T. An attempt to polarize human neutrophils toward N₁ and N₂ phenotypes *in vitro* [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 532.
- [37] Carestia A, Kaufman T, Schattner M. Platelets: New bricks in the building of neutrophil extracellular traps [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 271.
- [38] Xiao Y S, Cong M, Li J T, et al. Cathepsin C promotes breast cancer lung metastasis by modulating neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation [J]. *Cancer Cell*, 2021, 39(3): 423-437.e7.
- [39] Li J C, Xia Y, Sun B Y, et al. Neutrophil extracellular traps induced by the hypoxic microenvironment in gastric cancer augment tumour growth [J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 86.
- [40] Guimarães-Bastos D, Frony A C, Barja-Fidalgo C, et al. Melanoma-derived extracellular vesicles skew neutrophils into a pro-tumor phenotype [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 111(3): 585-596.

- [41] Schoeps B, Eckfeld C, Prokopchuk O, et al. TIMP1 triggers neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(13): 3568-3579.
- [42] Alemán O R, Mora N, Cortes-Vieyra R, et al. Transforming growth factor- β -activated kinase 1 is required for human Fc γ RIIIb-induced neutrophil extracellular trap formation [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 277.
- [43] Yang J, Jin L, Kim H S, et al. KDM6A loss recruits tumor-associated neutrophils and promotes neutrophil extracellular trap formation in pancreatic cancer [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(22): 4247-4260.
- [44] Holstein E, Řezníčková E, Flores T, et al. THU-478-CXCL5 induced by transforming growth factor-beta and Axl signalling causes neutrophil extracellular trap formation in hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2019, 70(1): e371-e372.
- [45] Li N, Zheng X, Chen M R, et al. Deficient DNASE1L3 facilitates neutrophil extracellular traps-induced invasion via cyclic GMP-AMP synthase and the non-canonical NF- κ B pathway in diabetic hepatocellular carcinoma [J]. *Clin Transl Immunol*, 2022, 11(4): e1386.
- [46] Li X D, Wang Z Y, Jiao C Y, et al. Hepatocyte SGK1 activated by hepatic ischemia-reperfusion promotes the recurrence of liver metastasis via IL-6/STAT3 [J]. *J Transl Med*, 2023, 21(1): 121.
- [47] Wang Q L, Zhang Y Y, Ding W X, et al. Neutrophil extracellular traps induced by interleukin 8 via CXCR1/2 promote the progression of gastric carcinoma through transcription factor IIB-related factor 1 and cyclin [J]. *Genes Dis*, 2024, 11(2): 575-578.
- [48] Modestino L, Cristinziano L, Trocchia M, et al. Melanoma-derived soluble mediators modulate neutrophil biological properties and the release of neutrophil extracellular traps [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2023, 72(10): 3363-3376.
- [49] Weide L M, Schedel F, Weishaupt C. Neutrophil extracellular traps correlate with tumor necrosis and size in human malignant melanoma metastases [J]. *Biology*, 2023, 12(6): 822.
- [50] Chen X J, Jiang C W, Chen M H, et al. SYK promotes the formation of neutrophil extracellular traps by inducing PKM2 nuclear translocation and promoting STAT3 phosphorylation to exacerbate hepatic ischemia-reperfusion injury and tumor recurrence [J]. *Mol Med*, 2024, 30(1): 146.
- [51] Rosell A, Aguilera K, Hisada Y, et al. Prognostic value of circulating markers of neutrophil activation, neutrophil extracellular traps, coagulation and fibrinolysis in patients with terminal cancer [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 5074.
- [52] Arelaki S, Arampatzioglou A, Kambas K, et al. Gradient infiltration of neutrophil extracellular traps in colon cancer and evidence for their involvement in tumour growth [J]. *PLoS One*, 2016, 11(5): e0154484.
- [53] Schedel F, Mayer-Hain S, Pappelbaum K I, et al. Evidence and impact of neutrophil extracellular traps in malignant melanoma [J]. *Pigment Cell Melanoma Res*, 2020, 33(1): 63-73.
- [54] Millrud C R, Kågedal Å, Kumlien Georén S, et al. NET-producing CD16^{high} CD62L^{dim} neutrophils migrate to tumor sites and predict improved survival in patients with HNSCC [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(11): 2557-2567.
- [55] 魏玉洁, 郑巧, 周宏君, 等. 基于正气亏虚思想的中医药防治肿瘤研究进展 [J]. *中医药临床杂志*, 2023, 35(4): 655-660.
- [56] 胡锐, 孙嘉玲, 钟欣, 等. 基于RNA-Seq探讨原发性肝癌不同中医证型循环免疫细胞丰度差异 [J]. *山东中医杂志*, 2023, 42(9): 955-962.
- [57] 张趁英, 吴兴萍, 李春华, 等. 香菇多糖对中央型非小细胞肺癌肺气亏虚型患者外周血及肺泡灌洗液 IL-4、IL-12 的影响 [J]. *光明中医*, 2020, 35(22): 3538-3541.
- [58] 程锐, 张琴, 李需瑶, 等. 益气健脾养胃煎加减辅助化疗治疗 IV 期胃癌及对患者预后生存的影响 [J]. *陕西中医*, 2025, 46(2): 215-219.
- [59] 张兰鑫. 非小细胞肺癌脑转移中医证候分布特点及相关因素研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2023.
- [60] 胡锐. 原发性肝癌免疫相关标志物筛选及气虚血瘀型循环免疫细胞微观研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.
- [61] 英孝. 基于蛋白芯片技术的阴虚阳虚体质生物学基础研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2016.
- [62] 冯磊. 阳和汤对阳虚证乳腺癌的抑制作用及相关机制的实验研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2018.
- [63] 田同德, 杨峰, 岳立云, 等. 阳和汤对晚期胃癌阳虚证患者的化疗增效及其对肿瘤炎症因子, Treg, MDSCs 水平的影响 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(22): 160-164.
- [64] 杜懿杰, 曹玉雪, 段晓虹, 等. 不同中医证型晚期肺腺癌患者血清、诱导痰中炎症因子与 HPA 轴功能的相关

- 性研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(7): 896-901.
- [65] 曹晨, 刘志勇, 张翔, 等. 温阳扶正方联合 PD-1 免疫治疗影响阳虚型肝癌微环境的临床研究 [J]. 标记免疫分析与临床, 2024, 31(6): 1042-1048.
- [66] Maas R R, Soukup K, Fournier N, *et al.* The local microenvironment drives activation of neutrophils in human brain tumors [J]. *Cell*, 2023, 186(21): 4546-4566.e27.
- [67] Wang C X, Zheng X C, Zhang J L, *et al.* CD300ld on neutrophils is required for tumour-driven immune suppression [J]. *Nature*, 2023, 621(7980): 830-839.
- [68] 于淼, 狄舒男, 周妍妍, 等. 现代医学背景下建构恶性肿瘤中医病机 [J]. 世界中医药, 2022, 17(9): 1311-1315.
- [69] Cools-Lartigue J, Spicer J, McDonald B, *et al.* Neutrophil extracellular traps sequester circulating tumor cells and promote metastasis [J]. *J Clin Invest*, 2013, 123(8): 3446-3458.
- [70] 田英洁, 吴洁, 袁国兴, 等. 基于“血小板—循环肿瘤细胞”探讨应用肺朝百脉理论防治肿瘤转移 [J]. 中国中西医结合杂志, 2025, 45(6): 735-740.
- [71] 冯月男, 牛雯颖, 张玉昆, 等. 基于血小板活化和炎症相关指标探讨补阳还五汤对气虚血瘀证调控机制的研究 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(3): 581-584.
- [72] Olsson A K, Cedervall J. NETosis in cancer-platelet-neutrophil crosstalk promotes tumor-associated pathology [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 373.
- [73] 张思奇, 胡凯文, 周天. 脾虚、血瘀及痰饮与乏氧肿瘤微环境研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(7): 126-129.
- [74] Ugolini A, De Leo A, Yu X Q, *et al.* Functional reprogramming of neutrophils within the brain tumor microenvironment by hypoxia-driven histone lactylation [J]. *Cancer Discov*, 2025, 15(6): 1270-1296.
- [75] 唐迎港, 张晓维, 何兰, 等. 基于“体寒瘤热”探析恶性肿瘤的病机与治疗 [J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(7): 998-1004.
- [76] 张传龙, 姜晓晨, 庞博, 等. 基于“热极成毒”理论探讨肺“炎-癌转化”与防治思路 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 291-295.
- [77] 叶菁, 章杰, 许鑫雨, 等. 清热解毒药治疗恶性肿瘤研究进展 [J]. 中医临床研究, 2024, 16(31): 145-148.
- [78] Wang J, Xiao H H, Cui S Q, *et al.* The bridging role of neutrophils in the progression of inflammation-induced colorectal cancer [J]. *Biochim Biophys Acta BBA Rev Cancer*, 2025, 1880(6): 189460.
- [79] Guglietta S, Chiavelli A, Zagato E, *et al.* Coagulation induced by C3aR-dependent NETosis drives protumorigenic neutrophils during small intestinal tumorigenesis [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11037.
- [80] Wu Y C, Ma J Q, Yang X P, *et al.* Neutrophil profiling illuminates anti-tumor antigen-presenting potency [J]. *Cell*, 2024, 187(6): 1422-1439.
- [81] Lian J, Lin D X, Huang Y C, *et al.* Exploring the potential use of Chinese herbs in regulating the inflammatory microenvironment of tumours based on the concept of ‘state-target identification and treatment’: A scoping review [J]. *Chin Med*, 2023, 18(1): 124.
- [82] Keeley T, Costanzo-Garvey D L, Cook L M. Unmasking the many faces of tumor-associated neutrophils and macrophages: Considerations for targeting innate immune cells in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2019, 5(12): 789-798.
- [83] Yang Y, Yu S Y, Lv C, *et al.* NETosis in tumour microenvironment of liver: From primary to metastatic hepatic carcinoma [J]. *Ageing Res Rev*, 2024, 97: 102297.
- [84] 夏雅雯. 人参-丹参调节转移生态位中性粒细胞的募集与功能抑制肿瘤转移 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2022.
- [85] 谢飞宇. 海花调肺方调控中性粒细胞抑制肺预转移小生境形成的机制研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2023.
- [86] Wu X H, Xia J L, Wang Z Q, *et al.* Feiyanning downregulating CXCLs/CXCR2 axis to suppress TANs infiltration in the prevention of lung cancer metastasis [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 295: 115277.
- [87] 张传龙. 中医古籍与用人经验胰腺癌用药规律挖掘及脾积丸药效机制研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2024.
- [88] Chen L X, Li M J, Xu C Q, *et al.* Yi Qi Chu Tan Formula (YQCTF) inhibited the progress of lung cancer via regulating tumor-associated neutrophil: An integrated study of network pharmacology, proteomics and pharmacodynamics [J]. *J Ethnopharmacol*, 2024, 318: 116943.
- [89] Zeng X Y, Li J X, Pei L Y, *et al.* Didang decoction attenuates cancer-associated thrombosis by inhibiting PAD4-dependent NET formation in lung cancer [J]. *Pulm Circ*, 2024, 14(4): e12454.
- [90] 田培裕, 于泓洋, 李潇, 等. 黄芪-莪术基于 C5a/NETs 途径抑制 Lewis 肺癌小鼠肿瘤转移的机制 [J]. 中国实

- 验方剂学杂志, 2024, 30(14): 27-36.
- [91] 郭春雨, 马晓娟, 刘倩, 等. 活血及活血解毒配伍中药含药血清对肿瘤坏死因子-A 诱导人内皮细胞与中性粒细胞黏附及相关通路蛋白表达的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 204-209.
- [92] Pan Z F, Xie X T, Chen Y L, *et al.* Huang Qin Decoction inhibits the initiation of experimental colitis associated carcinogenesis by controlling the PAD4 dependent NETs [J]. *Phytomedicine*, 2022, 107: 154454.
- [93] Gao F, Niu Y J, Sun L Y, *et al.* Integrating network pharmacology and transcriptomic validation to investigate the efficacy and mechanism of Mufangji decoction preventing lung cancer [J]. *J Ethnopharmacol*, 2022, 298: 115573.
- [94] 潘俊杰. 宋康教授治疗肺癌的用药规律探析及清肺解毒汤抗 Lewis 肺癌免疫调节研究 [D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2018.
- [95] 谷焕鹏, 胡升芳, 凌云, 等. 解毒化浊方含药血清调控 TANs 对 HER-2 阳性乳腺癌肿瘤微环境的影响 [J]. 时珍国医国药, 2023, 34(2): 299-302.
- [96] 李娜. 扶正活血解毒方药对肿瘤干细胞依赖于 PMNs 促肿瘤转移的作用研究 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2017.
- [97] Zhang Z X, Zhu Q L, Wang S Y, *et al.* Epigallocatechin-3-gallate inhibits the formation of neutrophil extracellular traps and suppresses the migration and invasion of colon cancer cells by regulating STAT3/CXCL8 pathway [J]. *Mol Cell Biochem*, 2023, 478(4): 887-898.
- [98] 韩君. 芦荟大黄素通过抑制中性粒细胞胞外诱捕网的形成抑制结肠癌的发展 [A] // 2024 中国肿瘤标志物学术大会暨 CACA 整合肿瘤学高峰论坛暨第十七届肿瘤标志物青年科学家论坛暨中国肿瘤标志物产业创新大会论文集 [C]. 南京: 北京康仁堂药业有限公司, 2024: 25.
- [99] Mou Z Z, Chen Y L, Hu J Z, *et al.* Icaritin inhibits the progression of urothelial cancer by suppressing PADI2-mediated neutrophil infiltration and neutrophil extracellular trap formation [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2024, 14(9): 3916-3930.
- [100] Zhao H, Liang Y, Sun C T, *et al.* Dihydratanshinone I inhibits the lung metastasis of breast cancer by suppressing neutrophil extracellular traps formation [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(23): 15180.
- [101] Yu W Y, Wang Z N, Dai P, *et al.* The activation of SIRT1 by resveratrol reduces breast cancer metastasis to lung through inhibiting neutrophil extracellular traps [J]. *J Drug Target*, 2023, 31(9): 962-975.
- [102] 崔震庭, 韩枫, 段琼, 等. 黄连素增强肺癌放射敏感性的机制研究 [J]. 山西医科大学学报, 2023, 54(12): 1551-1555.
- [103] 王越华. 加味麻杏石甘汤调控中性粒细胞防治肺癌的作用及机制研究 [D]. 开封: 河南大学, 2021.
- [104] Liu L J, Gao H J, Wen T, *et al.* Tanshinone II_A attenuates AOM/DSS-induced colorectal tumorigenesis in mice via inhibition of intestinal inflammation [J]. *Pharm Biol*, 2021, 59(1): 89-96.
- [105] Ye Y Y, Xie Y, Pei L X, *et al.* Platycodin D induces neutrophil apoptosis by downregulating PD-L1 expression to inhibit breast cancer pulmonary metastasis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 115: 109733.
- [106] 刘佳君, 阙祖俊, 田建辉. 金复康有效成分抑制肺癌循环肿瘤细胞募集中性粒细胞能力的比较研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2023, 28(1): 1-9.
- [107] Lockhart J S, Sumagin R. Non-canonical functions of myeloperoxidase in immune regulation, tissue inflammation and cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(20): 12250.
- [108] Cosic-Mujkanovic N, Valadez-Cosmes P, Maitz K, *et al.* Myeloperoxidase alters lung cancer cell function to benefit their survival [J]. *Antioxidants*, 2023, 12(8): 1587.
- [109] Michaeli J, Shaul M E, Mishalian I, *et al.* Tumor-associated neutrophils induce apoptosis of non-activated CD8 T-cells in a TNF α and NO-dependent mechanism, promoting a tumor-supportive environment [J]. *Oncol Immunology*, 2017, 6(11): e1356965.
- [110] Wang C Y, Yang M R, Zhong Y J, *et al.* Immunosuppressive JAG2⁺ tumor-associated neutrophils hamper PD-1 blockade response in ovarian cancer by mediating the differentiation of effector regulatory T cells [J]. *Cancer Commun*, 2025, 45(7): 747-773.
- [111] Peng Z P, Jiang Z Z, Guo H F, *et al.* Glycolytic activation of monocytes regulates the accumulation and function of neutrophils in human hepatocellular carcinoma [J]. *J Hepatol*, 2020, 73(4): 906-917.
- [112] Ashour A A, Ramadan A A, Abdelmonsif D A, *et al.* Enhanced oral bioavailability of Tanshinone II_A using lipid nanocapsules: Formulation, *in-vitro* appraisal and pharmacokinetics [J]. *Int J Pharm*, 2020, 586: 119598.
- [113] Zhu D, Lu Y, Gui L, *et al.* Self-assembling, pH-responsive nanoflowers for inhibiting PAD4 and neutrophil

- extracellular trap formation and improving the tumor immune microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(5): 2592-2608.
- [114] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肝癌诊疗指南 (2022 年版) [J]. 肿瘤防治研究, 2022, 49(3): 251-276.
- [115] Reyes-Hernández O D, Figueroa-González G, Quintas-Granados L I, *et al.* New insights into the anticancer therapeutic potential of icaritin and its synthetic derivatives [J]. *Drug Dev Res*, 2024, 85(2): e22175.
- [116] Mi X W, Duan Y D, Sun J Y, *et al.* The ketogenic diet modulates tumor-associated neutrophil polarization *via* the AMOT-YAP/TAZ axis to inhibit colorectal cancer progression [J]. *Pharmacol Res*, 2024, 210: 107494.
- [117] Yazdani H O, Kaltenmeier C, Morder K, *et al.* Exercise training decreases hepatic injury and metastases through changes in immune response to liver ischemia/reperfusion in mice [J]. *Hepatology*, 2021, 73(6): 2494-2509.

[责任编辑 王文倩]