

• 中医理论探讨 •

基于“脾应长夏恶湿”探讨结肠炎相关癌症 “炎癌转化”过程中巨噬细胞的极化失衡

刘旭¹ 刘雷蕾² 吴瑜¹ 王玉¹¹天津医科大学附属南开医院,天津 300102; ²北京中医药大学中医学院,北京 100029

通信作者:吴瑜,Email:wycj3250@163.com

【摘要】 结肠炎相关结肠癌(CAC)的发生发展与肠道的微环境紧密相关。中医学认为脾虚是结肠癌发生发展的基础病机,在结肠“炎癌转化”的过程中起着关键的作用。然而目前关于其发病过程中脾的病机研究多着眼于人体自身系统,鲜见结合中医整体观“天人相应”理论基础进行探讨。脾为太阴湿土,得阳始运,其性恶湿,其气主升。长夏主湿,湿性黏腻重浊,常使脾气被困,阻碍其升提,妨碍其输布运化功能。提示在研究 CAC 发病所经历的“肠道菌群失调-炎症微环境形成-肿瘤形成”过程中需要综合考虑外环境因素对机体的影响。本文在中西医理论相辅相成、相互渗透、相互促进的基础上,围绕肿瘤炎症微环境形成过程中巨噬细胞极化失衡机制展开论述,旨在阐释外环境因素在 CAC 发生过程中起到的作用,为中医药“因时治疗”防治策略上的理论融合与发展提供依据。

【关键词】 结肠炎相关结肠癌; 脾应长夏; 脾恶湿; 炎癌转化; 结肠炎**基金项目:**天津市卫生健康委中医中西医结合科研项目(2023166)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.019

Exploring the polarization imbalance of macrophages in the process of "inflammation-cancer transformation" of colitis associated cancer based on "spleen corresponding to late summer with aversion to dampness"

Liu Xu¹, Liu Leilei², Wu Yu¹, Wang Yu¹¹Tianjin Nankai Hospital, Tianjin Medical University, Tianjin 300102, China; ²School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding author: Wu Yu, Email: wycj3250@163.com

【Abstract】 The occurrence and development of colitis associated cancer (CAC) is closely related to the intestinal microenvironment. Traditional Chinese medicine (TCM) posits that "spleen deficiency" is the basic pathogenesis of colon cancer occurrence and development, and plays a key role in the process of "inflammation-cancer transformation". However, at present, the pathogenesis of spleen in the course of its pathogenesis is mostly focused on the body's own system, and few are discussed in combination with the theoretical basis of TCM's holistic view of "correspondence between man and nature". The spleen, as a taiyin organ with a damp-earth nature, relies on yang energy for movement, inherently avers dampness, and governs ascending qi. Late summer is mainly wet, which can easily obstruct the spleen qi, curb the upward trend and stop the spread opportunity when the wettability sticks and has a downward trend. This suggests that the influence of external environmental factors on the body should be comprehensively considered in the study of the classical process of "intestinal flora disturbance-inflammatory microenvironment formation-tumor formation" experienced in the pathogenesis of CAC. Based on the complementarity, mutual penetration and mutual promotion of the theories of traditional Chinese and western medicine, this paper discusses the role of external environmental factors in the occurrence of CAC focused on the mechanism of macrophage polarization imbalance during the formation of tumor inflammatory microenvironment, and provides a basis for the theoretical integration and development of TCM "time-dependent treatment" prevention and treatment strategies.

【Key words】 Colitis associated cancer; Spleen corresponding to late summer; The spleen dislikes dampness; Inflammation-cancer transformation; Colitis**Fund program:** Tianjin Health Commission Key Areas of Traditional Chinese Medicine Project (2020009)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2025.02.019

结肠癌是世界第三大高发的癌症,发病率呈逐年增高的趋势,且在年轻人群中的趋势更明显。结直肠癌中有一个发病率较高的特别具有侵袭性的亚型——结肠炎相关结肠癌(colitis associated cancer, CAC),其发病率为散发性结直肠癌的4~10倍,可由于肠道内长期慢性炎症的刺激所致。CAC多发于溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)患者^[1],其

结肠癌的患病风险呈现显著升高趋势,约是普通人群的2~3倍。CAC属于中医“积聚”“癥瘕”“肠癖”等范畴,其病理基础源于正气不足导致气化失司,使痰浊、血瘀、毒邪等病理产物互结滞留,其中脾虚是基础病机,并贯穿于结肠癌发病、复发、转移的始终^[2]。

然而,目前关于CAC发病中基础病机脾虚的研究多围

绕脾虚证相关非特异性免疫、细胞免疫、体液免疫及免疫遗传学等分子机制进行。少有研究将人体内环境与自然环境相结合来揭示“脾”的功能。笔者认为对于“脾”藏象本质的解读和研究,必须以“天人相应”的整体观为基础,在防治疾病时,应综合考量自然环境因素对健康与疾病的影响,才能真正揭示中医脏腑“应时而变”整体调控功能的本质规律,从而明确疾病的核心病机,提高临床疗效。尤其关于“脾恶湿”与结肠炎症环境构建之间的联系尚未阐释清晰,医家指出,“泄泻”“痢疾”等在长夏多发,其中机制也有待阐释。

现针对 CAC 发病中持续炎症状态向肿瘤演变过程中的多层次、多系统分子机制进行阐述,以中医“脾应长夏主湿”理论为核心,通过系统分析结肠巨噬细胞极化失衡与“炎癌转化”的内在联系,实现中医理论与现代肿瘤免疫学机制的交叉诠释,为揭示环境因素对 CAC 发生的影响及中医药“因时施治”策略提供理论支撑。

1 “脾虚生湿”是 CAC 发生过程中“炎癌转化”的始动因素

1.1 结肠“炎癌转化”的基本病位在肠腑,核心脏腑在脾:脾为后天之本,是正气化生的原动力,脾胃为水谷之海,根据《素问·平人氣象论》的记载,“人无胃气曰逆,逆则死”。从中医理论来看,卫气本质上源于饮食水谷经人体运化后所产生的精微物质,由脾产生,其性刚悍,运行迅速滑利,有守护体表、抵御外邪侵袭的功效。张仲景在《金匮要略·脏腑经络先后病》中指出“四季脾旺不受邪”,表明脾脏功能强盛能稳固卫气的生成与运行,使正气充盈。此时机体可通过自我调节维持内环境的稳态,是预防疾病发生的核心机制。《灵枢·本脏》中提到“脾坚,则脏安难伤”,充分表明脾胃强健的生化功能意义重大,可为人体脏腑提供营养,有助于形成屏障,防止邪气侵袭脏腑。所以认为人体的正气及免疫需依靠脾胃转化水谷所获得。

CAC 的发生遵循“溃疡性结肠炎-炎症增生-不典型增生-结肠癌”的过程,慢性炎症营造的炎症微环境在此过程中起到关键作用。结肠“炎癌转化”过程是一个病机逐渐演变的动态过程,其基本病位在肠腑,核心脏腑在脾。中医学将这种“结肠炎癌转化”根据其腹痛、泄泻、便血等临床表现,归属于“泄泻”“肠癖”“痢疾”“积聚”等范畴。《景岳全书·积聚》曰:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”张元素在《治法机要》曾明确记载:“壮人无积,虚人则有之。脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”指出身体强壮的人不会生长癥积肿瘤,癥积常发生在体质虚弱的人群。《医学入门》认为“五积六聚皆属脾”。现代临床认为,由脾气虚损而致太阴经、阳明经寒热分离是结肠炎癌转化的触发机制,由邪毒诱发的气机升降失调是打破促癌抑癌平衡,进而邪聚成瘤的关键^[3]。周仲瑛教授提出,结肠癌的主要病理因素为虚、毒、湿、热、瘀^[4],蒋益兰教授认为,大肠癌的基本病机特点为脾虚、瘀积、岩毒^[5],吴煜教授认为,结肠癌的核心病机为脾虚痰蕴,肠腑失养,大肠传导失司,肠生内积,痰凝、湿热、瘀毒久积成块^[6]。由此可见,脾虚已成为结肠癌发病过程的共识性基础病机。

1.2 “脾应长夏恶湿”导致的内外合邪是长夏 CAC “炎癌转化”的核心病机:溃疡性结肠炎夏秋季容易复发,与脾弱不能应时而变相关。在中医学理论中,一般认为长夏为农历六月,是夏秋交替之季。长夏时节自然环境以湿热为特点,湿性重浊趋下,机体为维持自身气机升降平衡,更有赖于脾气的升清功能。夏秋交替之际自然气机上升以极,呈现出向下向内收降的趋势,如若脾虚,清阳不升,容易被湿邪所困,水谷杂下而发本病,若与暑结,气血搏结,下利脓血。关于 CAC 发病的环境因素,《素问·至真要大论》中记载:“炎暑至,木乃津,草乃萎,呕逆躁烦,腹满痛溇泄,传为赤沃”,“暴热消烁,草萎水涸,介虫乃屈,少腹痛,下沃赤白。”而《景岳全书·杂病谟》亦指出“酷热之毒蓄积为痢”。说明夏秋之季,湿邪为盛,阻滞气血,好发痢病。长夏之季湿邪尤甚,湿属阴邪,易伤阳气,阳气不升,湿气不化,重着黏腻停而化痰留邪。脾脏是湿邪易侵的脏腑,脾失健运,气血生化无源,无法发挥滋养与护卫机体的作用。随着湿邪在体内积聚并与其他邪气相互交结,逐渐演变形成致癌毒素^[7]。流行病学调查显示,长夏季节存在肠道炎症高发的现象,一项纳入 409 例 UC 患者关于疾病发作的季节性研究报告显示,在可统计的 1 030 例次症状中,春季和夏季出现发作高峰,特别是在 5、6 和 8 月^[8]。Glapa-Nowak 等^[9]对儿童炎症性肠病的日晒与疾病严重程度的多中心横断面研究中也发现,炎症性肠病会出现季节性加重的临床病程,在 7 月和 8 月达到高峰。王嘉源等^[10]对 192 例 CAC 患者进行回顾性分析,发现 CAC 患者入院时间存在季节性规律,以 8 月份入院患者最多。在结肠“炎癌转化”过程中涵盖的病机可归结为:脾虚不健、化湿留邪、湿热蕴结肠道、日久成毒,发为肿块。

由此可见,脾为太阴湿土,得阳始运,其性恶湿。长夏主湿,湿邪具有黏滞下行的特性,极易困遏脾胃阳气,不仅影响脾气的升举,还会阻滞其输布水谷精微的功能。而且湿邪性质不稳定,易发生病理转化形成痰浊,从而引发多种不同病症。痰浊瘀血搏结肠道,化为癌肿。肠道微环境紊乱,毛细血管通透性增加,细胞间组织液流动失常,津液代谢产物阻滞于细胞间,局部缺血、缺氧,导致肠屏障受损,诱发炎症反应,进而破坏肠道微环境稳态,使大量炎症因子集聚,形成肠道炎性微环境,启动结肠“炎癌转化”并贯穿于癌症发展全程^[11]。而且肠道炎症的这种季节发病的特点,也可以结合中医“伏邪理论”来阐述其机制:在 CAC 发病过程中,脾气虚渐至脾阳虚、终致脾肾阳虚,由湿邪盛渐至热邪偏盛,终至热毒炽盛、瘀血内阻^[12];湿热伏邪留恋肠道,每至长夏湿热环境,因脾气虚,适应性调节功能减退,伏邪便可发作为病,表现为大肠湿热证,随正气不断削弱,肠道内伏藏的湿毒邪逐渐结为肿块,终成结肠癌^[13]。

2 长夏环境可促使巨噬细胞极化失衡导致结肠“炎癌转化”

2.1 巨噬细胞极化失衡是“炎癌转化”的重要标志:现代研究表明,在 CAC 的发病过程中肿瘤相关巨噬细胞(tumor-associated macrophage, TAM)介导的肿瘤炎症微环境的形成起到关键作用,巨噬细胞极化失衡已经成为揭示 CAC 发病

机制的重要途径^[14]。炎症微环境主要由炎症细胞和促炎细胞因子组成^[15],受局部微环境因素的调控,巨噬细胞可极化为多种表型,通过释放差异化细胞因子,在组织中发挥多样化的功能,这一过程称为巨噬细胞极化。巨噬细胞属于先天性免疫系统的重要成员,通过释放各类炎症调节物质,对 T 细胞的分化进程产生重要影响^[16],促使着 CAC 从发生发展到侵袭转移的病理演变进程^[17],且与肿瘤的不良转归紧密关联,可显著降低患者的生存预期^[18]。TAM 表现出高度的可塑性,在肿瘤进展的各阶段呈现差异化功能特征,且能在微环境变化动态中调整自身的生物学特性。其中, M1 型巨噬细胞主要通过释放白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)等炎症介质及趋化因子,介导促炎免疫反应;而 M2 型巨噬细胞则以分泌转化生长因子等物质为主,发挥抗炎与组织修复效应^[19],具有促进推动癌细胞增殖和远处转移的生物学特性。因此,实现 TAM 的精准调控并保持其微环境稳态,已成为肿瘤治疗领域研究的重点^[20]。

2.2 巨噬细胞极化的季节性是“脾应长夏”的理论内涵之一:巨噬细胞 M1/M2 极化平衡状态的维持受复杂的内源性细胞信号通路及多种调节因子的诱导,在不同环境刺激下可以发生逆转或复极化^[21]。研究表明,暴露于不同季节空气中的巨噬细胞系 RAW264.7 在春夏季表现出明显的促炎作用,而秋冬两季氧化应激水平较高^[22]。Al Hanai 等^[23]同样利用巨噬细胞模型研究了环境因素对炎症因子的影响,发现温暖月份肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 和 IL-1 β 的分泌较其他月份增加了 2 倍,在寒冷季节则明显减少。从巨噬细胞对上述细胞因子分泌的季节性规律可以看出巨噬细胞表型可能存在季节性差异。本课题组前期在天人相应相关免疫机制的研究中证实,大鼠脾脏、胸腺、肺泡巨噬细胞吞噬功能,以及肠道免疫相关信号通路有一定的季节性节律^[24]。

巨噬细胞的极化机制促使其产生特定表型,这些表型可感知并响应所在组织微环境中的各类刺激发挥相应的功能,并在免疫应答、病原体感染、肿瘤免疫和自身免疫中发挥重要作用。这与中医学所说的“脾气”息息相关。从生理学机制角度来看,自噬通过清除机体代谢废物、修复受损细胞的作用方式,与中医理论中气所具备的防御功能存在显著相似性,是对人体正虚邪实作出的防御调节,具体表现为人体对各类致病邪气的分解、代谢与消除作用^[25]。当长夏湿热邪气亢盛,阻遏脾气,卫气不升,机体防御功能异常,细胞抵御病邪的能力下降时,会打破免疫稳态,进而促使机体产生病变。现代研究表明,脾脏内含大量的巨噬细胞,脾虚时巨噬细胞功能受到抑制,给予健脾益气疗法后,巨噬细胞的活性和功能呈现出明显的修复趋势^[26]。所以健脾治疗可增强巨噬细胞的吞噬能力并促进其分泌细胞因子,增强其免疫功能。

2.3 长夏期间巨噬细胞极化失衡可引发结肠“炎癌转化”: TAM 可通过分泌促炎细胞因子或促肿瘤细胞因子,对 CAC 的形成、发展、细胞侵袭及转移等过程产生影响,是重要的

病理驱动因素^[27]。促炎巨噬细胞 M1-TAM 借助高效的抗原呈递机制,实现对肿瘤细胞的杀伤作用;替代 M2-TAM 阻碍抗原呈递机制的正常进行,促使肿瘤细胞获得生长优势。在肿瘤微环境中,巨噬细胞的极化状态谱十分复杂, M1-TAM 促炎和 M2-TAM 抗炎信号同时存在。CAC 相关体外研究表明,在 γ 干扰素(interferon- γ , IFN- γ) 和脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)的刺激下, TAM 极化到 M1 状态,并分泌促炎细胞因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α ^[28]。在肿瘤进展过程中, TAM 中核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B) p50 亚基的积累可促使极化炎症反应从 1 型向 2 型转变。这一过程通过抑制辅助性 T 细胞 1(T helper 1 cell, Th1)/M1 极化免疫反应的细胞毒性作用,为肿瘤的生长与进展创造了适宜条件^[29]。

“脾应长夏”是指在长夏季节气机由升而降的过渡阶段,机体要维持稳定,需要脾气升清的功能增强,即机体需要平衡自身肠道免疫内环境以顺应自然界湿热的环境特征。在长夏季节,肠道巨噬细胞更倾向于极化为 M1 型诱发炎症反应,为了维持肠道 M1/M2 极化平衡,更有赖于机体脾功能的健运。如果脾气虚损,或湿热困脾,则会打破 M1/M2 极化平衡,诱发肠道炎症反应。临床上发现增强脾的功能可以抑制 M1 巨噬细胞,促进 M2 巨噬细胞极化,恢复 M1/M2 巨噬细胞比例,对受损结肠起到修复作用。如研究者发现,具有健脾功效的金雀根提取物金雀异黄酮可以缓解 UC 模型小鼠的肠道炎症,其机制与促使 M1 巨噬细胞向 M2 表型的极化相关,有效减少了炎症细胞因子 TNF- α 、IL-6、IL-1 β 和单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)^[30]。

3 讨论

现代医学研究表明,免疫系统功能失调是肿瘤形成的关键因素,因此免疫治疗被视为极具前景的肿瘤干预策略。值得关注的是,中医学“中土五行”理论与现代免疫学存在诸多理念契合点。近年来,肿瘤免疫治疗领域提出从“免疫增强”转向“免疫正常化”的新思路,这与中医“健脾益气、扶正祛邪”以恢复机体动态平衡的治疗原则不谋而合。从中医学理论视角来看,免疫系统维持机体稳态的功能,类似于卫气抵御外邪、调节内环境的作用,充足的卫气能有效防御病邪侵袭,调节免疫状态,维持机体自稳^[31]。当卫气不足时,人体对异常细胞的免疫识别和清除能力会出现明显缺陷。目前,现代医学在结肠炎的药物治疗中,主要通过消除致病因素、减轻临床症状、抑制黏膜炎症反应方面进行治疗,但目前仍缺少可有效修复或逆转肠黏膜组织病理损伤的药物。近年来,中医药通过“健脾益气,调畅卫气”在防治慢性结肠炎“炎癌转化”方面表现出了独特优势。此外,对于 CAC 的诊断和治疗,应顺应四时五脏变化规律,针对长夏湿盛的特点,首先扶正固本以激发脾的自稳调节能力,在益气健脾基础上,兼顾祛湿化痰、活血解毒以祛邪。所以笔者认为健脾益气为主的治疗原则有望改善患者的免疫微环境。

临床可根据上述肠道炎症微环境的形成机制,联合益气健脾、运脾化湿、活血解毒 3 大法则进行治疗,现代研究显示,中药可以通过调控 M1、M2 特异性细胞因子水平来影响巨噬细胞极化。如孟静岩等^[32]研究发现,芪贞汤可以改善肠道菌群丰度、结构多样性,减少拟杆菌属、脆弱拟杆菌属等有害菌属,增加艾克曼菌属、厚壁菌属、芽孢杆菌属及乳球菌属等有益菌属,芪贞汤还可以调节 TAM 表型,逆转 M2 型 TAM 向 M1 型极化,降低具有促肿瘤转移作用细胞因子的含量。

综上所述,本课题组基于中医“脾应长夏恶湿”理论探讨了 CAC 肠道炎症微环境的形成机制,并将 CAC 发病过程中涉及到的中西医环节进行联系与类比,进一步深化了环境因素在 CAC 发生发展中的作用机制,为临床防治肠道“炎癌转化”提供实验基础,同时为临床从益气健脾、祛湿化痰、活血解毒论治 CAC 提供了切入点和理论支撑,也为 CAC 的季节性发病及择时用药提供了理论依据,对 CAC 的防治和研究有积极意义。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Levi-Galibov O, Lavon H, Wassermann-Dozorets R, et al. Heat shock factor 1-dependent extracellular matrix remodeling mediates the transition from chronic intestinal inflammation to colon cancer [J]. *Nat Commun*, 2020, 11 (1): 6245. DOI: 10.1038/s41467-020-20054-x.
- [2] 郭礼,周毓,杨林,等.基于健脾法调节大肠癌肠道微生态的研究进展[J].*世界中医药*, 2021, 16 (6): 1004-1007, 1012. DOI: 10.3969/j.issn.1673-7202.2021.06.029.
- [3] 李奕,刘福栋,庞博,等.基于肿瘤能量代谢失衡探讨扶正解毒法在慢性结肠炎“炎癌转化”分期干预中的应用[J].*中医杂志*, 2022, 63 (3): 234-239. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2022.03.007.
- [4] 闻晓琳,程海波.癌毒病机理论辨治大肠癌转移探讨[J].*中华中医药杂志*, 2021, 36 (11): 6497-6499.
- [5] 刘佳琴,罗吉,杨晓,等.蒋益兰教授从“虚、瘀、毒”论治大肠癌经验[J].*湖南中医药大学学报*, 2020, 40 (4): 482-485. DOI: 10.3969/j.issn.1674-070X.2020.04.019.
- [6] 邹建华,李刘生,吴煜.基于脾虚痰蕴病机探讨健脾化痰法防治结直肠癌[J].*北京中医药*, 2022, 41 (1): 39-41. DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.01.012.
- [7] 申丽丽,郝淑兰,刘泽静,等.从“脾虚”论治大肠癌肝转移探讨[J].*河北中医*, 2020, 42 (10): 1575-1578, 1582. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2619.2020.10.029.
- [8] Bai AP, Guo Y, Shen YH, et al. Seasonality in flares and months of births of patients with ulcerative colitis in a Chinese population [J]. *Dig Dis Sci*, 2009, 54 (5): 1094-1098. DOI: 10.1007/s10620-008-0453-1.
- [9] Glapa-Nowak A, Szczepanik M, Kwiecień J, et al. Insolation and disease severity in paediatric inflammatory bowel disease—a multi-centre cross-sectional study [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (12): 3957. DOI: 10.3390/jcm9123957.
- [10] 王嘉源,董卫国.炎症性肠病患者入院季节性规律研究[J].*胃肠病学和肝病学杂志*, 2021, 30 (9): 989-992. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5709.2021.09.007.
- [11] 谢丽琼.结肠癌“脾虚”病机的生物学基础探要[J].*四川中医*, 2020, 38 (3): 47-49.
- [12] 寇富舜,程媛,丁庞华,等.基于“邪伏膜原”理论探讨溃疡性结肠炎炎癌转化的机制及论治[J].*中国中西医结合消化杂志*, 2022, 30 (2): 155-158. DOI: 10.3969/j.issn.1671-038X.2022.02.16.
- [13] 崔正易,闫琨,刘松江.基于伏邪理论探讨溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病机制[J].*中国中医基础医学杂志*, 2021, 27 (11): 1715-1716, 1773. DOI: 10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.11.008.
- [14] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms [J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13 (11): 759-771. DOI: 10.1038/nrc3611.
- [15] 王艳芝,杨文源,唐玉天,等.肿瘤化疗重症感染患者病原菌分析[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2023, 30 (5): 543-546. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.006.
- [16] Shapouri-Moghaddam A, Mohammadian S, Vazini H, et al. Macrophage plasticity, polarization, and function in health and disease [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233 (9): 6425-6440. DOI: 10.1002/jcp.26429.
- [17] Wang X, Gao YX, Zhang XQ, et al. CD30L/CD30 signaling regulates the formation of the tumor immune microenvironment and inhibits intestinal tumor development of colitis-associated colon cancer in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106531. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106531.
- [18] 薛娜,韩冰,吴问汉,等.结直肠癌类器官模型的建立及影响培养成功率的因素分析[J].*中国中西医结合急救杂志*, 2024, 31 (5): 577-582. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.05.010.
- [19] Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 958-969. DOI: 10.1038/nri2448.
- [20] DeNardo DG, Ruffell B. Macrophages as regulators of tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2019, 19 (6): 369-382. DOI: 10.1038/s41577-019-0127-6.
- [21] Tardito S, Martinelli G, Soldano S, et al. Macrophage M1/M2 polarization and rheumatoid arthritis: a systematic review [J]. *Autoimmun Rev*, 2019, 18 (11): 102397. DOI: 10.1016/j.autrev.2019.102397.
- [22] Lyu Y, Su S, Wang B, et al. Seasonal and spatial variations in the chemical components and the cellular effects of particulate matter collected in Northern China [J]. *Sci Total Environ*, 2018, 627: 1627-1637. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2018.01.224.
- [23] Al Hanai AH, Antkiewicz DS, Hemming JDC, et al. Seasonal variations in the oxidative stress and inflammatory potential of PM2.5 in Tehran using an alveolar macrophage model: The role of chemical composition and sources [J]. *Environ Int*, 2019, 123: 417-427. DOI: 10.1016/j.envint.2018.12.023.
- [24] 刘雷蕾,马淑然.长夏环境中松果腺对大鼠小肠差异基因的影响[J].*中医杂志*, 2020, 61 (17): 1553-1558. DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.17.018.
- [25] 王静,程绩,鲍全伟,等.中性粒细胞颗粒蛋白对炎症巨噬细胞脂质运载蛋白 2 表达的影响[J].*中华危重病急救医学*, 2024, 36 (10): 1033-1037. DOI: 10.3760/ema.j.cn121430-20240104-00015.
- [26] 张国磊,王宇立,诸君,等.基于脾虚理论探讨肿瘤微环境及健脾中药的调节作用[J].*现代中西医结合杂志*, 2023, 32 (4): 534-537, 551. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8849.2023.04.020.
- [27] Wang X, Gao YX, Zhang XQ, et al. CD30L/CD30 signaling regulates the formation of the tumor immune microenvironment and inhibits intestinal tumor development of colitis-associated colon cancer in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 84: 106531. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106531.
- [28] Singh K, Coburn LA, Asim M, et al. Ornithine decarboxylase in macrophages exacerbates colitis and promotes colitis-associated colon carcinogenesis by impairing M1 immune responses [J]. *Cancer Res*, 2018, 78 (15): 4303-4315. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-18-0116.
- [29] Mola S, Pandolfo C, Sica A, et al. The macrophages-microbiota interplay in colorectal cancer (CRC)-related inflammation: prognostic and therapeutic significance [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (18): 6866. DOI: 10.3390/ijms21186866.
- [30] Ju SW, Ge Y, Li P, et al. Dietary quercetin ameliorates experimental colitis in mouse by remodeling the function of colonic macrophages via a heme oxygenase-1-dependent pathway [J]. *Cell Cycle*, 2018, 17 (1): 53-63. DOI: 10.1080/15384101.2017.1387701.
- [31] 徐晓楠,方钰发,王妍.中医阴阳与免疫的关系初探[J].*四川中医*, 2019, 37 (2): 25-27.
- [32] 孟静岩,阚湘苓,杨帆,等.肠道菌群介导的芪贞汤影响 TAMs/NF- κ B 信号通路治疗结肠炎相关癌症的基础研究[J].*天津:天津中医药大学*, 2021.

(收稿日期: 2025-01-03)

(责任编辑: 邸美仙)