

引用:房立广,高丹丹,王彤,赵海军,王玉芳,王世军,张亚楠.基于“正气化邪”理论辨治免疫相关不良反应[J].中医导报,2025,31(8):215-219.

理 论

基于“正气化邪”理论辨治免疫相关不良反应*

房立广¹,高丹丹²,王彤³,赵海军¹,王玉芳¹,王世军^{1,4},张亚楠¹

(1.山东中医药大学中医学院,山东 济南 250355;

2.山东中医药大学第一临床医学院,山东 济南 250013;

3.山东中医药大学护理学院,山东 济南 250355;

4.山东省经典名方协同创新中心,山东 济南 250355)

[摘要] 正邪理论是指导中医认识和辨治疾病的重要理论体系,正气、邪气是根据物质对机体健康的作用进行划分,“正气”是指能够维持机体平衡健康状态的物质,而“邪气”则相反。免疫治疗为许多肿瘤患者带来了希望,但免疫相关不良反应却极大地限制了免疫治疗的临床应用。免疫检查点抑制剂使原本发挥防御、修复作用的免疫系统过于亢进,从而破坏了健康组织,导致本病的发生。因此基于免疫系统由“正气”向“邪气”的转化过程,提出“正气化邪”的概念。结合《黄帝内经》对于正、邪的认识,认为正气“亢而有害”“过于本位”和“因加而发”是正气化邪的内在机制。结合临床治疗经验,提出使用“佐制正气”“拘囿正气”和“益彰正气”的治法治疗本病,以期治疗免疫相关不良反应,促进免疫治疗的临床应用提供新思路。

[关键词] 免疫相关不良反应;免疫治疗;免疫检查点抑制剂;正气化邪;《黄帝内经》

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)08-0215-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.08.036

Discussion on the Syndrome Differentiation and Treatment of Immune-Related Adverse Reactions Based on the Theory of "Transformation of Healthy Qi into Pathogenic Qi"

FANG Liguang¹, GAO Dandan¹, WANG Tong¹, ZHAO Haijun¹, WANG Yufang¹,

WANG Shijun^{1,4}, ZHANG Yanan¹

(1.College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 2.The First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250013, China; 3.School of Nursing, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan Shandong 250355, China; 4.Shandong Co-Innovation Center of Classic TCM Formula, Jinan Shandong 250355, China)

[Abstract] The theory of healthy Qi and pathogenic Qi is an important theoretical system to guide the understanding and differentiation and treatment of diseases in traditional Chinese medicine. Healthy Qi and Pathogenic Qi are divided according to the effect of substances on the health of the body. "Healthy Qi" refers to substances that can maintain the balance and health of the body, while "pathogenic Qi" is the opposite. Immunotherapy has brought hope to many cancer patients, but immune-related adverse reactions have greatly limited its clinical application. Immune checkpoint inhibitors cause excessive hyperactivity of the immune system, which originally functions in defense and repair, thereby damaging healthy tissues and leading to the occurrence of this disease. Therefore, based on the transformation process of the immune system from "healthy Qi" to "pathogenic Qi", the concept of "transformation of healthy Qi into pathogenic Qi" is proposed. Combined with

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(82374178);山东省自然科学基金面上项目(ZR2022MH180);山东中医药大学博士研究生提质创新课题(YJSTZCX2024018)

通信作者:张亚楠,女,教授,研究方向为中西医结合防治肿瘤的作用及机制

the understanding of healthy Qi and pathogenic Qi in *Huangdi Neijing*, the intrinsic mechanisms of healthy Qi transforming into pathogenic Qi are identified as "excessive hyperactivity causing harm", "exceeding its proper position", and "manifestation due to external stimulation". Based on clinical treatment experience, therapeutic methods including "assisting in regulating healthy Qi", "confining healthy Qi within bounds", and "enhancing and manifesting healthy Qi" are put forward for treating this disease, aiming to provide new ideas for the management of immune-related adverse reactions and the promotion of immunotherapy in clinical practice.

[Keywords] immune-related adverse reactions; immunotherapy; immune checkpoint inhibitors; transformation of healthy Qi into pathogenic Qi; *Huangdi Neijing*

免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 已成为恶性肿瘤免疫治疗的主要方法,对多种类型的实体肿瘤疗效显著。但是ICIs也可引发免疫相关不良反应 (immune-related adverse events, irAEs)。irAEs涉及多种器官,如免疫相关肺炎、皮肤反应、胃肠道反应等,严重限制了ICIs的临床应用。如何减少irAEs的发生,充分发挥免疫治疗的优势,已成为亟待解决的问题。中医药在治疗该病当中积累了丰富的经验,但是对于该病的理论认识仍局限于“药毒”范畴,缺少完整的理论体系指导该病的临床实践。因此本文基于irAEs的发病机制结合中医理论中的正邪观点,提出“正气化邪”的概念用以总结该病的发病机制、指导临床实践活动,以期免疫相关不良反应的中医治疗提供新的思路。

1 “正气化邪”的概念

正气和邪气依据对机体健康平衡状态的作用进行划分,如果对机体健康有益则归属为正气,反之则为邪气。《灵枢·刺节真邪》载:“正气者,正风也。”自然界中应时而来的风,具有长养万物的作用,有利于人体健康,属于正气。“邪气者,虚风之贼伤人也,其中人也深,不能自去”。自然界中的虚风,非时而来,具有致病作用,则归属为邪气。正气发挥维持机体健康平衡状态的作用,邪气则相反。

正气与邪气之间,不是完全对立的,在一定条件下可以相互转化^[1]。蜜蜂尾针将蜂毒刺入皮肤,引起局部的红肿热痛,此时蜂毒为邪气,破坏了人体健康。但是随着蜂疗技术的发展,蜂针结合蜂毒注入皮肤中的穴位,却可以发挥抗风湿、抗肿瘤的作用^[2],此时蜂毒当归属于“正气”范畴。在自身免疫性疾病中,机体反应性T细胞和B细胞大量增殖活化,分泌过多的炎症因子和抗体,引起多器官多系统慢性炎症性的损伤。T细胞和B细胞本属于维持人体健康的正气,但是却破坏了机体正常组织,导致疾病的发生^[3]。机体免疫系统具有防御和清除各有害因素,修复损伤组织,维持身体健康的作用,属于“正气”,但是在自身免疫疾病当中,转化为损伤破坏人体健康的因素,即“邪气”^[4]。

正气亢盛或者虚馁不足是化邪的必要条件。正气亢则为害,损伤机体的组织,而化为邪气。人体情绪是五脏功能状态正常、精气充沛时对外界做出的反应,有利于各种生理机能的发挥。《素问·阴阳应象大论篇》言:“人有五脏化五气,以生喜怒悲忧恐。”但五志过极,不仅损害所应之藏,而且会影响气机运行。《素问·举痛论篇》记载:“怒则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下……惊则气乱……思则气结。”气血津液是

人体生命活动的物质基础,过于亢盛,则会化为邪气,衍生诸多疾病。气血津液在人体正常运行和输布,从而发挥推动调控和防御修复的作用。而外感邪气或者情绪紊乱则会导致气血津液运行和输布异常,气机逆乱、血化为瘀、津成痰饮,最终化为邪气,损伤机体正常功能。正气虚馁不足,则导致人体气机推动作用下降、适应修复功能不足,使本属于“正气”范畴的物质更容易化为邪气。

2 免疫相关不良反应中的“正气化邪”

免疫相关不良反应是免疫检查点抑制剂通过阻断免疫检查点通路,激活T细胞介导的抗肿瘤免疫的同时,导致免疫细胞破坏正常组织而产生的一系列不良反应^[5]。机体免疫发挥抵御外邪、修复组织,维持机体健康的作用,与正气有着很强的关联性。正气在特定的条件下可以转化为邪气,而在肿瘤免疫治疗当中,机体免疫功能亢则危害、过于本位和因加而发,亦会破坏机体正常组织,导致irAEs的发生,转化为“邪气”。

2.1 亢则为害——免疫细胞过度活化 《素问·天元纪大论篇》载:“故物生谓之化,物极谓之变,阴阳不测谓之神,神用无方谓之圣。”正气与邪气之间互为依存,正气在一定限度内,维持人体健康和谐的状态,则为正气,如果失去限制,亢则为害,则变为邪气。免疫检查点是限制机体免疫的制动器,避免免疫亢进损害正常组织。在肿瘤免疫治疗中,ICIs阻断了限制肿瘤免疫的检查点,但同时也激活了细胞毒性T/B细胞,分泌大量的促炎性细胞因子或直接攻击正常组织。正气化邪,导致健康组织受损。研究表明与未发生irAEs的患者相比,irAEs患者中,T细胞受体(TCR)丰富度显著增加,过度活化的CD4⁺T细胞表面TCR丰富度增加是导致irAEs的基础^[6]。ICIs可以激活自身反应性B细胞,产生新的抗体或增加预先存在的自身抗体,抗体与健康组织结合并引起炎症和损伤^[7]。irAEs患者中,TCR丰度增高,抗原识别能力较强,而应用ICIs治疗之后,增加了免疫细胞的活化,使正气化邪,破坏正常组织。Treg细胞是免疫系统的制动系统之一。ICIs治疗可减少Treg细胞数量并且重编程Treg细胞,促进irAEs的发病^[8]。ICIs通过激活免疫细胞或者抑制免疫调节细胞,使免疫功能失于限制,亢则为害,正气化邪,导致irAEs发病。

2.2 过于本位——免疫细胞浸润周身 《素问·五运行大论篇》谓:“五气更立,各有所先,非其位则邪,当其位则正。”正邪本为一气,根据功能特点而划分,“当其位”则本气顺调,护卫机体,“非其位”则本气逆乱,化为邪气^[9]。人体中的一切物质在

分布当中都有严格的限制,处在合适的位置才能够发挥正常作用,反之则化为邪气,有损健康。在恶性肿瘤中,如果ICIs靶向激活肿瘤微环境中的免疫细胞,使激活的免疫细胞局限于肿瘤微环境(TME)不扩散,则可以发挥其“正气”的作用。但是,由于这一种阻断作用缺少靶向性,大量正常组织中的免疫细胞也会被激活,激活的免疫细胞和炎症因子可以遍布周身,过于本位,正气化邪,损伤正常组织。在免疫治疗中,肿瘤浸润性T细胞被激活后,过于本位,在心肌中明显富集,导致免疫相关的心肌炎发病^[9]。在免疫相关的糖尿病、结肠炎和甲状腺的患者中,观察到大量肿瘤浸润性CD4⁺和CD8⁺T细胞富集^[11-13]。ICIs激活TME中免疫细胞的同时,也激活了正常组织中的免疫细胞,导致正气过于本位,免疫细胞破坏正常组织,正气化邪,导致irAEs的发生。ICIs也会导致组织炎症因子播散周身,正气过于本位,随后激活补体和抗体介导的炎症(II型超敏反应),损害正常组织。在抗细胞毒性T淋巴细胞相关抗原(CTLA4)介导的垂体炎中,垂体中大量表达的CTLA4抗原,通过结合ICIs,激活补体并引起补体依赖性抗体介导的细胞毒作用,破坏分泌促甲状腺激素、促卵泡激素或促肾上腺皮质激素的细胞^[14]。

2.3 因加而发——机体免疫耐受破坏 《灵枢·贼风》记载“虽不遇贼风邪气,必有因加而发焉”,指出旧有湿气潜伏于血脉、堕坠而成恶血,或者“喜怒不节,饮食不适,寒温不时”,邪气伏于体内,损伤正气。正气亏虚,降低了机体的自稳防御能力,使机体的调节适应能力下降。即使遇到正常限度内的六气、情志和饮食等刺激,也更容易发病,使正气化为邪气。正如张景岳在《类经·疾病类·贼风鬼神》中所言:“故邪者,言其先有病邪,如上文之湿气堕坠喜怒寒温之类,留而未发之谓也。”“因于故而加以新也,新故合邪,故病发矣。”因加而发可用以代指旧有伏邪损伤正气,降低了机体抵御外邪能力,增加机体易感性的致病因素^[15],是正气化邪的重要机制之一。

恶性肿瘤可以破坏肠道菌群的平衡,癌毒潜伏,正气亏虚,从而降低机体免疫耐受性。一旦使用ICIs之后,因加而发,其免疫功能异常亢进的概率大为增加,使原本正常的免疫细胞破坏正常组织,转化为邪气。肠道微生物群与机体在长期进化当中的制约关系,最终导致两者保持了和谐共生的状态,以维持肠道稳态^[16]。恶性肿瘤发生之后,肠道内环境稳态改变,导致某些微生物群落失于制约,其构成比例和代谢特性发生变化,因加而发,使免疫系统更加易于激活^[17]。梭状芽胞杆菌、瘤胃球菌科或粪杆菌的丰度可以影响黑色素瘤患者循环T细胞数量,循环T细胞数量增加,使其易于在正常组织中富集,导致irAEs的发病^[18]。在一项类似的研究中,粪杆菌属和其他厚壁菌门丰度增加可以显著增加免疫相关结肠炎(irAE-GI)的发生概率^[9],而且丰度高的Alistipes和Lachnospiraceae和丰度低的拟杆菌与重度irAE-GI相关^[20]。肠道菌群能够训练机体的先天免疫,两者维持一种平衡状态,恶性肿瘤破坏了这种免疫平衡,免疫耐受能力降低。一旦使用ICIs之后,因加而发,则更容易发生irAEs。

恶性肿瘤常导致患者特定基因的表达和突变,而这一过程会增加免疫亢进的概率,因加而发,使正气更易于化为邪,

导致irAEs的发生。通过对89名接受ICIs治疗的黑色素瘤患者进行二代测序,发现多个单核苷酸多态性与irAEs密切相关^[21]。通过研究ICIs诱导的自身免疫性胰岛素依赖型糖尿病患者的HLA-DR4分型,发现HLA-DR4表达常导致irAE的发生,相关率达到76%^[22]。miR-146的表达可重编程Treg细胞,使其具有促炎表型,常与严重irAEs的发生相关^[23]。肠道菌群物种丰度改变和某些特定基因表达,本身并不会导致irAEs的发生,但是却显著降低了机体的免疫耐受,因加而发,使ICIs更容易导致免疫功能亢进,正气更容易化邪,导致irAEs的发生。

3 从“正气化邪”辨治免疫相关不良反应

3.1 佐制正气——维持抗肿瘤免疫的低度活性,避免亢而为害 正气亢则为害,破坏正常组织,使正气转化为邪气,在治疗过程当中,应当攻补兼施,维持免疫系统抗肿瘤的低度活性。在临床实践当中,甘温补益的药物多具有促进抗肿瘤免疫的作用,而苦寒攻邪解毒之品大多具有抑制免疫,发挥佐制正气的作用^[24]。免疫治疗药物属于辛温燥热之品^[25],导致免疫相关性甲状腺炎、免疫相关性肺炎发生。免疫细胞过于亢进,破坏甲状腺组织,早期甲状腺激素大量释放,出现甲状腺毒症,表现为发热汗出、口燥咽干、多食易饥、精神亢奋等阳热之象。后期随着疾病进展,重阳必阴,出现甲状腺功能减退或者亚临床甲减,反而表现出恶寒乏力、精神不振、腹胀纳差、水肿等阳气亏虚之证。故在早期治疗时,应当使用清热养阴之剂,如蒲公英、黄芩、夏枯草、玄参、石斛和麦冬等。研究表明,清热养阴类中药如穿心莲、大青叶、蒲公英、玄参等,可以通过抑制T、B细胞的增殖活化,发挥免疫抑制作用^[26]。在疾病后期,由于患者呈现出一派阳气亏虚之证,考虑到其由于免疫细胞亢进引起,辨证应当属于“真热假寒”之证,所以在临床实践中,除了使用甘温益气的药物如党参、黄芪、仙鹤草等药物外,应当注重配伍苦寒制正之品,使免疫细胞的活性受到一定限制。佐制正气的治法,注重攻补两者之间的协调配伍,根据患者的疾病状态,调整寒温药物的比例,使正气得到限制,能够增加免疫监视的作用,同时又不至于亢而为害,正气化邪^[27]。

3.2 拘囿正气——限制免疫细胞的活化部位,避免越过本位 正气过于本位,流散无穷,则可以化邪。根据irAEs的不同部位,采用拘囿正气的治法,以限制免疫细胞的活化,使正气居其位而不化邪。免疫细胞和炎症因子在皮肤、胃肠道当中浸润,导致免疫相关的皮肤、胃肠道反应。免疫相关皮肤反应表现为红斑、皮疹、剧烈瘙痒,有的患者表现为鳞屑、皮肤干燥等阴虚血热之象,亦有患者表现为水疱、糜烂渗液等湿热郁滞之证。治疗时在祛风解表的基础上,分别采用养阴凉血或清热祛湿的治法,用以拘囿正气,限制免疫细胞在病变皮肤的浸润和活化,如桑叶、金银花、连翘,或者玄参、白茅根、生地黄和紫草等。研究表明祛风解表的药物能够抑制皮肤当中免疫细胞的活化。木槲草素广泛存在于金银花、紫苏等解表药物中,其可通过抑制热休克蛋白90的表达,降低皮肤血管中Th17/Treg的比值,治疗自身免疫性皮肤病^[28]。免疫相关胃肠道反应,多表现为腹泻腹痛、大便臭秽、里急后重等湿热下

注之象,治疗时采用清热燥湿药,如白头翁、马齿苋、秦皮、黄连等。研究表明,中医药能够调节肠道黏膜处的免疫细胞活性^[29],清热燥湿的药物亦能够改善消化道中的炎症因子水平。秦皮具有清热燥湿、收涩止痢的功效。秦皮甲素灌胃给药可以显著抑制UC大鼠结肠黏膜中促炎性细胞因子肿瘤坏死因子- α 的表达,上调抗炎细胞因子白细胞介素-10的表达,从而减轻大鼠结肠炎症反应^[30]。

其余常见的irAEs亦可基于拘固正气的原则,分经论治,缓解临床症状的同时,抑制免疫细胞在病灶处的浸润,抑制正气过于本位,阻碍其化邪。如发生免疫性肺炎,多表现为发热、咳嗽、咳痰黄稠等痰热壅肺之象,多采用清热化痰的药物以抑制免疫细胞在肺部的活化,如黄芩、芦根、瓜蒌、生甘草等药物。若发生免疫性心肌炎,免疫细胞过于本位,在心肌中浸润,则多配伍清营凉血透热的药物,以抑制免疫细胞在心肌的过度活化,如水牛角、连翘、生地黄和郁金等。

3.3 益彰正气——抑制肿瘤细胞活性,避免因加而发 恶性肿瘤的增殖带来的内环境改变,作为机体内部潜在的不利因素,降低机体的适应能力,使正气化邪。益彰正气是指直接针对肿瘤细胞治疗,抗癌解毒以扶正,以恢复人体的适应和自稳能力,使正气的作用得以彰显,恢复正气的调节自稳能力。正如《医碥·补泻论》中所言“有邪积之人,必以吐、汗、下三法,先攻其邪,邪去而元气自复也”。在临床治疗irAEs时,抗癌解毒也是十分必要的治疗方法,贯穿治疗的全过程。如肺癌的泽漆、石见穿,乳腺癌的漏芦、皂角刺,胃癌的藤梨根、猴头菇等。国医大师周仲瑛针对癌毒病机,提出“抗癌解毒”理论,认为肿瘤常用药有蚤儿、漏芦、龙葵、半枝莲、白花蛇舌草、半边莲、泽漆、蜀羊泉等^[31]。在治疗irAEs的同时,加入针对性的抗肿瘤药物,减少肿瘤细胞对于人体基因表达和肠道菌群的干扰,邪去正自安,增加机体的免疫耐受能力,避免因加而发。

4 小 结

irAEs是免疫细胞过度激活破坏正常组织的结果,严重危及患者生命。中医理论当中正、邪之间在一定条件下可以相互转化。机体抗肿瘤免疫能力本属于“正气”范畴,发挥维持机体健康平衡状态的作用,然而在irAEs中,却转化为破坏机体正常组织的邪气的角色。故本文从“正气化邪”的角度,总结提出正气亢则危害、过于本位和因加而发是正气化邪的内病机。在irAEs中,免疫功能失于限制、浸润周身和免疫耐受破坏,导致本病的发生。在治疗中,应当辨证使用佐制正气、拘固正气和益彰正气的治法治疗该病。其中佐制正气,强调使用清热养阴之品,抑制免疫细胞过于亢进;拘固正气则要求根据irAEs的不同发病部位,辨证使用清热解毒的药物,分经论治,抑制免疫细胞和炎症因子过于本位,浸润全身;益彰正气则是强调在治疗irAEs时,也要时刻把握抗癌解毒的治法,邪去而正自安,从而恢复机体的免疫平衡。结合实际情况运用“正气化邪”理论,以期能够为该病的临床治疗提供思路,从而使更多患者从免疫治疗当中获益,提高肿瘤患者的生存质量。

参考文献

- [1] 殷鸣,张琦.中医“邪气”的系统论新释[J].系统科学学报,2025,33(1):137-141.
- [2] 王康莉,李婧妍,李珊珊,等.2022年国内外蜂毒研究概况[J].蜜蜂杂志,2023,43(6):1-11.
- [3] 李苗,孙迪,付冰冰,等.肠道菌群与自身免疫性疾病研究进展[J].中国微生态学杂志,2015,27(10):1233-1237.
- [4] 尧忠柳,王莘智,叶新萍,等.从“正气化邪”探析自身免疫病的病机及辨治[J].中医杂志,2024,65(10):1013-1018.
- [5] OKIYAMA N, TANAKA R. Immune-related adverse events in various organs caused by immune checkpoint inhibitors[J]. Allergol Int,2022,71(2):169-178.
- [6] ROBERT L, TSOI J, WANG X Y, et al. CTLA4 blockade broadens the peripheral T-cell receptor repertoire[J]. Clin Cancer Res,2014,20(9):2424-2432.
- [7] DHODAPKAR K M, DUFFY A, DHODAPKAR M V. Role of B cells in immune-related adverse events following checkpoint blockade[J]. Immunol Rev,2023,318(1):89-95.
- [8] GRIGORIOU M, BANOS A, HATZIOANNOU A, et al. Regulatory T-cell transcriptomic reprogramming characterizes adverse events by checkpoint inhibitors in solid tumors[J]. Cancer Immunol Res,2021,9(7):726-734.
- [9] 周舒雯,黄娅,肖冲,等.基于气本体论探讨巨噬细胞极化与肿瘤[J].空军军医大学学报,2022,13(7):788-791.
- [10] JOHNSON D B, BALKO J M, COMPTON M L, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. N Engl J Med,2016,375(18):1749-1755.
- [11] KOTWAL A, GUSTAFSON M P, BORNSCHLEGL S, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced thyroiditis is associated with increased intrathyroidal T lymphocyte subpopulations[J]. Thyroid,2020,30(10):1440-1450.
- [12] LUOMA A M, SUO S B, WILLIAMS H L, et al. Molecular pathways of colon inflammation induced by cancer immunotherapy[J]. Cell,2020,182(3):655-671.e22.
- [13] YONEDA S, IMAGAWA A, HOSOKAWA Y, et al. T-lymphocyte infiltration to islets in the pancreas of a patient who developed type 1 diabetes after administration of immune checkpoint inhibitors[J]. Diabetes Care,2019,42(7):e116-e118.
- [14] IWAMA S, DE REMIGIS A, CALLAHAN M K, et al. Pituitary expression of CTLA-4 mediates hypophysitis secondary to administration of CTLA-4 blocking antibody[J]. Sci Transl Med,2014,6(230):230ra45.
- [15] 刘艺,张楚楚,尹炳驿,等.基于“因加而发”探讨肺结节“结瘤转化”的防治[J].中医杂志,2024,65(1):39-43.
- [16] FAN Y, PEDERSEN O. Gut microbiota in human metabolic health and disease[J]. Nat Rev Microbiol,2021,

- 19(1):55-71.
- [17] ANDREWS M C, DUONG C P M, GOPALAKRISHNAN V, et al. Gut microbiota signatures are associated with toxicity to combined CTLA-4 and PD-1 blockade[J]. *Nat Med*, 2021, 27(8):1432-1441.
- [18] GOPALAKRISHNAN V, SPENCER C N, NEZI L, et al. Gut microbiome modulates response to anti-PD-1 immunotherapy in melanoma patients[J]. *Science*, 2018, 359(6371):97-103.
- [19] MAMMEN A L, RAJAN A, PAK K, et al. Pre-existing antiacetylcholine receptor autoantibodies and B cell lymphopaenia are associated with the development of myositis in patients with thymoma treated with avelumab, an immune checkpoint inhibitor targeting programmed death-ligand 1[J]. *Ann Rheum Dis*, 2019, 78(1):150-152.
- [20] VILLADOLID J, AMIN A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: Update on management of immune-related toxicities[J]. *Transl Lung Cancer Res*, 2015, 4(5):560-575.
- [21] ZHOU X X, YAO Z R, BAI H, et al. Treatment-related adverse events of PD-1 and PD-L1 inhibitor-based combination therapies in clinical trials: A systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(9):1265-1274.
- [22] ARNAUD-COFFIN P, MAILLET D, GAN H K, et al. A systematic review of adverse events in randomized trials assessing immune checkpoint inhibitors[J]. *Int J Cancer*, 2019, 145(3):639-648.
- [23] MARSCHNER D, FALK M, JAVORNICZKY N R, et al. microRNA-146a regulates immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors[J]. *JCI Insight*, 2020, 5(6):e132334.
- [24] 王翹楚,郑亮.中药制剂对免疫低下动物模型作用的研究概况[J].*中医导报*, 2017, 23(24):115-118.
- [25] 陈刚,王定坤,吴嫣然,等.基于中医“寒热理论”的免疫治疗时代恶性肿瘤中西医结合治疗范式构建[J].*现代中西医结合杂志*, 2023, 32(12):1712-1716.
- [26] 张欣悦,高永翔.中药的免疫抑制作用研究进展[J].*中药与临床*, 2016, 7(1):59-61.
- [27] 张志鹏,陈子琦,田建辉.中医药减毒增效作用在免疫检查点治疗中的应用进展[J].*中国临床药理学与治疗学*, 2024, 29(3):339-347.
- [28] 冯霞,李阳梅,陈若曦,等.中医药调控自身免疫性皮肤病调节性T细胞的研究进展[J].*中医学报*, 2024, 39(2):325-333.
- [29] 唐钰雯,唐学贵.中医药调节黏膜免疫治疗腹泻型肠易激综合征研究进展[J].*中医导报*, 2025, 31(5):159-165.
- [30] 储正达,蔡彬.秦皮甲素和秦皮乙素的药理研究进展[J].*中药新药与临床药理*, 2024, 35(2):291-298.
- [31] 李柳,程海波,叶放,等.国医大师周仲瑛谈中医肿瘤防治的若干问题[J].*南京中医药大学学报*, 2020, 36(3):303-306.

(收稿日期:2025-05-06 编辑:时格格)

- (上接第183页) Sex hormones and systemic lupus erythematosus: Review and meta-analysis [J]. *Arthritis Rheum*, 2003, 48(8):2100-2110.
- [17] BOSE M, JEFFERIES C. Sex bias in systemic lupus erythematosus: A molecular insight[J]. *Immunometabolism*, 2022, 4(3):e000004.
- [18] MOHAN C. Environment versus genetics in autoimmunity: A geneticist's perspective[J]. *Lupus*, 2006, 15(11):791-793.
- [19] 徐显春,杨天府.聚类分析在中医药研究中的应用及意义[J].*内蒙古中医药*, 2014, 33(35):148, 152.
- [20] 闫美怡,李思博,刘阳.中医治疗血脂异常研究进展[J].*实用中医内科杂志*, 2021, 35(4):129-131.
- [21] 陆炳旭,王阶,陈光,等.血脂异常的“痰瘀虚”中医病机内涵和临床应用[J].*中国临床保健杂志*, 2021, 24(1):137-140.
- [22] 郭静,杨瑞,李向花,等.补体C3、C4及C反应蛋白与系统性红斑狼疮疾病活动度的关系[J].*宁夏医科大学学报*, 2016, 38(5):554-555.
- [23] 方心,邢亚明.系统性红斑狼疮中医命名考辨[J].*实用中医内科杂志*, 2010, 24(8):75-76.
- [24] 齐晓甜,张家祥,张晓亮,等.中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展[J].*中草药*, 2019, 50(20):5088-5095.
- [25] 孔海霞,杜宏波,张燕洁,等.中医湿热证病因病机内涵与治疗策略探讨[J].*世界中医药*, 2022, 17(12):1731-1735.

(收稿日期:2025-01-26 编辑:罗英姣)