

引用:邹毅,邓皖利.“肝脾失和-癌毒传舍”视域下胰腺癌肝转移的生物学内涵及中医辨治思路[J].中医导报,2025,31(10):195-199.

“肝脾失和-癌毒传舍”视域下胰腺癌肝转移的生物学内涵及中医辨治思路*

邹毅,邓皖利

(上海中医药大学附属普陀医院,上海 200062)

[摘要] 基于“肝脾失和,癌毒传舍”理论,创新性地阐释了肝脾藏象功能互损在胰腺癌肝转移病程各阶段中的核心作用。通过整合转移前微环境、肿瘤微环境、肠道微生态等多维度的现代研究成果,赋予“肝脾失和,癌毒传舍”在免疫逃逸、肿瘤细胞上皮-间质转化及微环境的免疫抑制作用方面的生物学内涵。发现胰腺癌肝转移的病机演变呈现出阶段性态势:始则于转移前龕,湿热蕴结,瘀毒内阻;继而至转移间期,脾虚肝郁,两虚相得;终至转移终末期,脾衰卫溃,正不胜邪。此三阶段之递变,实乃病邪传舍、正气盛衰之消长,肝脾失和、癌毒流窜之轨迹。揆诸病机演变之规律,遂拟“调和肝脾,以平为期”之治法,以健脾疏肝、化湿祛瘀诸法复肝脾和谐,冀挽病势于既发,旨在为建立胰腺癌肝转移“既病防变”中医干预方案提供新范式。

[关键词] 胰腺癌肝转移;转移前微环境;肿瘤微环境;上皮-间质转化;肝脾失和;调和肝脾

[中图分类号] R273 [文献标识码] A [文章编号] 1672-951X(2025)10-0195-05

DOI:10.13862/j.cn43-1446/r.2025.10.035

Biological Connotation and TCM Diagnosis and Treatment Ideas for Pancreatic Cancer Liver Metastasis from the Perspective of "Liver-Spleen Disharmony and Cancer Toxin Transmission"

ZOU Yi, DENG Wanli

(Putuo Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200062, China)

[Abstract] Based on the theory of "Liver-Spleen Disharmony and Cancer Toxin Transmission," this article innovatively explains the core role of the mutual impairment of Liver and Spleen Zang-organ functions in various stages of pancreatic cancer liver metastasis. By integrating modern research findings from multiple dimensions, including the pre-metastatic niche, tumor microenvironment, and gut microbiome, it assigns biological connotations to "Liver-Spleen Disharmony and Cancer Toxin Transmission" in terms of immune evasion, tumor cell epithelial-mesenchymal transition, and microenvironmental immunosuppression. The study finds that the pathogenesis evolution of pancreatic cancer liver metastasis exhibits a staged pattern: beginning in the pre-metastatic niche with dampness-heat accumulation and internal obstruction of stasis-toxins; progressing to the inter-metastatic period characterized by spleen deficiency and liver depression, where deficiency and pathogen interact; and culminating in the terminal metastatic stage marked by spleen failure and defensive Qi collapse, which leads to healthy Qi cannot overcome pathogens. This three-stage progression reflects the dynamic interplay between pathogen transmission and the rise and fall of healthy Qi, tracing the trajectory of Liver-Spleen disharmony and the spread of cancer toxins. Based on this pathogenesis pattern, the therapeutic principle of "Harmonizing the Liver and Spleen, Aiming for Balance" is proposed, employing methods such as fortifying the spleen, soothing the liver, resolving dampness, and dispelling stasis to restore Liver-Spleen harmony, aiming to curb disease progression upon its onset. This provides a new paradigm for establishing TCM intervention strategies for "preventing dete-

*基金项目:上海市普陀区卫生健康系统临床特色专科建设项目(2021tszk01);上海市普陀区中医临床重点专科建设项目(ptzyzk2101)

通信作者:邓皖利,女,主任医师,研究方向为中医药防治恶性肿瘤临床及基础研究

rioration of existing diseases" in pancreatic cancer liver metastasis.

[Keywords] pancreatic cancer liver metastasis; pre-metastatic niche; tumor microenvironment; epithelial-mesenchymal transition; liver-spleen disharmony; harmonize the liver and spleen

胰腺癌是一种死亡率最接近发病率的恶性肿瘤,多数患者确诊时已处于中晚期,癌细胞的侵袭转移是影响患者生存期和预后的关键因素^[1-2]。胰腺癌转移具有器官定向性,其中以肝脏转移最为常见^[3],局部手术、放疗、介入治疗、全身化疗、免疫治疗作为当前的主要治疗手段,仍面临着切除难度大、复发率高、对治疗不敏感和耐受性差等问题,严重影响了患者的总生存期及生存质量。当前研究主要聚焦于控制癌细胞的数量和异质性,以及调节转移前微环境^[4-5]。与此同时,中医药在改善临床症状、增强免疫力、降低胰腺癌复发和转移风险、延缓疾病进程、延长生存期方面也发挥着重要作用^[6-7]。在临床上,胰腺癌肝转移多以腹痛、黄疸、消瘦为主症,中医古籍尚无此病名记载,根据其临床表现,可归属于“积聚”“传舍”等范畴。癌毒虽生于胰腺之地,然其性属“脾”土之域,传舍之际,与“肝”木有着密切关系。因此,调和肝脾对胰腺癌肝转移的病程演进具有重要意义。然而,当前研究多聚焦于临床疗效的评估,针对其内在机制的探索及理论阐释仍显不足。

笔者结合胰腺、肝脏的生理功能,胰腺癌发生发展的生物学机制以及肠道菌群等最新的研究进展,阐述胰腺癌肝转移的演进过程与“肝脾失和,癌毒传舍”的相关性,遵循“既病防变”的思路,效调和肝脾,以平为期之法,以期为临证施治提供借鉴,丰富中医经典理论的现代应用。

1 “肝脾失和-癌毒传舍”的理论内涵

1.1 解胰析肝论失和

中医学传统理论中虽未明确列出“胰”脏,但“胰腺”无论从解剖、生理,还是疾病性状等均与“脾”的描述紧密相连。就解剖位置而言,胰脏向胃一面,多借网膜囊与胃相连,此与《素问·太阴阳明论篇》所载“脾”之藏象与胃以膜相接,若合符契。复参《难经·四十二难》中“脾重二斤三,扁广三寸,长五寸,有散膏半斤”之言,则“胰腺”属“脾”,殆无可疑^[8]。从生理病理来看,胰腺可分泌富含消化酶的胰液,胰液进一步参与胃腑受纳腐熟之物的消化与吸收,将精微物质吸收入血。这一过程与《素问》中“津液在脾”“脾主为胃行其津液”“脾气散精”等描述相一致^[9]。此外,胰腺分泌的胰岛素和胰高血糖素调节血糖,这亦与“脾病令人消渴”的病理现象相对应。由此可见,“胰腺”确实属于中医学“脾”藏象的范畴。

中医学理论中,肝主疏泄、主藏血,其功能涵盖促进血液运行、调节津液代谢、维持脾胃运化、调控胆汁分泌,以及协调情志与生殖功能,这些作用与神经-内分泌-免疫网络密切相关^[10-11]。“解剖肝”的造血、储血及凝血功能与“肝主藏血”的内涵高度一致;其通过神经系统对消化道脏器的调控作用与“肝助脾胃运化”和“泌泄胆汁”类似;其通过下丘脑-垂体-性腺轴调控性与生殖的功能与“肝调冲任”相通。值得注意的是,肝主疏泄为调控免疫功能的核心,肝脏内的免疫细胞群

构成特殊的“免疫抑制性”微环境^[12]。可见,“解剖肝”是“脏腑肝”的功能部位之一,其功能或结构的病理改变可借鉴中医脏腑论治的方法。

“和”在中医学里代表着事物间相互转化、矛盾统一的协调关系。《黄帝内经》中强调“致和平”“阴平阳秘”“以平为期”,倡导以和为贵的养生观、人体失和的疾病观、治求中和的治疗观^[13]。张仲景继而提出“脏腑相和”之论,认为失和乃疾病发生之关键^[14]。由此推之,现代医学所言胰腺癌肝转移,在中医中可被视为“肝胰失和”,其实质是“肝脾失和”的病理变化。然五脏相通,移皆有序,肝脾生理相依,病理相及^[15]。肝脾任一之太过与不及,或是按照制约克乘侮顺序,或须是气实有余,又或是既病生邪累及,皆难以维持二者互用共济的动态平衡关系,从而造成“肝脾失和”之病理结局。

1.2 谈癌述毒论传舍

“癌”字由“疒”部首和“嵒”声旁构成,象征疾病之严重性,犹如山崖之险峻。中医早期典籍虽未以“癌”名病,然诸如癥瘕、积聚、石瘕、噎膈、乳岩等均可归入“癌”之范畴。宋代杨士瀛于《仁斋直指方论》中云:“癌者,上高下深,岩穴之状,颗颗垂垂,毒根深藏,穿孔透里。”其所述“癌”之形态、质地及侵袭转移之性,与今之恶性肿瘤认识相合,足以看出中医对此类疾病的深刻洞察。

《金匱要略·百合狐惑阴阳毒病脉证治》中的“阳毒之为病”与“阴毒之为病”之描述,乃以“毒”名病之滥觞,其言“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”。《中藏经》倡“蓄毒致病”之说,即本于此。迨至《诸病源候论》,始对“毒”之病因、病机有深刻而全面之论述。然“毒”之义,共有三端^[16]:其一为病因,乃指凡能毒害机体、具毒性作用之致病物质;其二为病证,若丹毒、青蛇毒、委中毒之类,皆外科所见;其三为药毒及其偏性。

癌毒是恶性肿瘤之中医称谓,由近代学者依毒邪理论而立,以周仲瑛之说最为人推崇。周仲瑛认为,癌毒乃恶性肿瘤发病之特异性致病因子,其源于脏腑功能失调,具浸润、流注之性^[17]。可证《诸病源候论》中“积聚者,腑脏之病也”之论,昭示脏腑失和乃癌毒衍生、积聚形成之本。恶性肿瘤之扩散转移与“传舍”之说相符,其首见于《灵枢·百病始生》,原文道:“是故虚邪之中人也,留之不去,传舍于胃肠,留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积。”程海波等^[18]认为癌毒起病虽常先发于某一脏腑,然阴阳互根,五脏相关,癌毒流窜,易累及多脏。脾为气血生化之源,肝主藏血疏泄,二者乃维护人体正气之关键,故无论癌毒病起何处,皆当察肝脾之功能,辨其相互关系。是以脏腑失和,实为癌毒发生与传舍之根本。胰腺癌肝转移,病位在肝脾,故“肝脾失和”乃癌毒形成与传舍之关键。

2 “肝脾失和-癌毒传舍”视域下胰腺癌肝转移的病因病机

“种子-土壤”学说将恶性肿瘤的转移过程视作“种子”

(肿瘤细胞)向“次生土壤”(靶器官)的种植生长^[19]。在转移发生之前,原发肿瘤会诱导未来转移靶器官微环境的形成,以利于癌细胞的植入与生长,这一现象被称为转移前微环境^[20](pre-metastasis niches, PMNs)。PMNs的形成受到肿瘤细胞与其微环境中多种因素的交互作用,以及靶器官中既有驻留细胞与新近招募细胞的共同影响^[21-22]。在胰腺癌的转移过程中,癌细胞首先选择性地转移到特定器官的环境中,随后借助缺氧、高间质化、低免疫原性的肿瘤微环境(tumor micro-environment, TME)来促进其迁移^[23]。这通常涉及胰腺癌细胞的上皮-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)。经过EMT诱导和肿瘤血管新生等初始步骤后,循环肿瘤细胞可逃避机体免疫监视,经静脉循环进入肝脏,并最终在肝脏着床、生长并形成转移灶^[24]。此外,肠道菌群的变化也被证实是促进胰腺癌肝转移的重要中介因素,其通过参与塑造局部TME来发挥作用^[25]。

“虚、毒、痰、湿、瘀”是胰腺癌发生与转移的关键病理因素^[26]。恶性肿瘤体阴而用阳,癌毒深伏缠绵,耗散气血,其富能善动,且经络相通,借五行生克,致痰毒灌注,瘀血内阻,诸多因素,皆助癌毒走窜相传,舍而成积^[27-28]。“肝脾失和,癌毒传舍”理论不仅为中医肝脾系统功能互损,脏腑阴阳失衡提供了高维度认知,也为阐释胰腺癌肝转移的动态机理提供了合理模型。

2.1 基于PMNs论胰腺癌肝转移之“肝脾失和-癌毒传舍” 在胰腺癌肝转移过程中,PMNs的形成是关键事件。研究表明,原发肿瘤与血小板、Kupffer细胞和骨髓源性细胞之间的相互作用,可构建有利于胰腺癌细胞的定植的肝脏微环境^[22]。在此环境中,胰腺肿瘤细胞释放组织因子微粒,激活血小板并形成血栓,进而打开内皮屏障,帮助癌细胞外渗。高凝状态促进弥散癌细胞的局部阻滞,维持循环肿瘤细胞的转移和定植。此外,外泌体也是胰腺癌细胞间通信及转移前微环境形成的关键因素^[23]。胰腺癌来源的外泌体携带巨噬细胞迁移抑制因子,诱导Kupffer细胞分泌转化生长因子 β ,激活肝星状细胞,增强纤维蛋白沉积,构建纤维化微环境,抵御免疫细胞,形成免疫抑制的“转移前微环境”^[29]。

中医视域下,免疫抑制、血栓形成、纤维蛋白沉积皆为瘀血、痰浊之象,乃癌毒预谋传舍之先兆,暗指转移方位的准备工作^[30],实为肝脾失和之初始阶段。《医学入门·积聚门》云:“积聚癥瘕痞满,皆太阴湿土之气。”癌毒初成,太阴湿土之气正盛,湿聚热生,困扰脾土,阻滞气机升降出入^[31],进而影响肝之疏泄,气滞而生瘀。届时毒、痰、瘀、虚交杂为患,初步形成“肝脾失和”的肿瘤微环境,肇始癌毒传舍。

2.2 基于TME论胰腺癌肝转移之“肝脾失和-癌毒传舍” TME在胰腺癌的转移过程中发挥着重要的驱动作用,主要通过调控代谢重编程、炎症反应、免疫应答抑制、肿瘤血管生成等方式协同诱导^[32]。其机制特征表现为:胰腺癌组织具有广泛的纤维化和高度致密的间质结构。这种病理特征通过促进血管生成形成低氧微环境,导致肿瘤免疫原性降低^[33],从而更易逃避免疫监视。《灵枢·五癯津液别》有云“脾为之卫”,脾司监察脏腑,抗御外邪^[34],与现代免疫监视系统清除肿瘤细胞的机制具

有相似性。癌毒所舍,是为虚处,脾虚日久则失其健运之职,脾不散精,能量代谢以缺氧为基,渐至失调。故而脾脏“护卫”之力衰,促使癌细胞从乏氧区域逃逸^[34]。肝若失其疏泄之能,则免疫功能紊乱,卫气防御亦随之减弱^[35]。因此,在脾失健运、肝失疏泄之“肝脾失和”状态下,形成“两虚相得”之免疫抑制境况,无力固摄癌毒。同时,滞气、痰湿、瘀血等病理产物夹杂癌毒流窜灌注,易客肝脏之形,形成转移瘤。此情与TME所化生的乏氧、免疫抑制、炎性等促转移状态相呼应。

此外,肠道菌群的动态变化被认为是参与塑造肿瘤局部微环境及肝转移前微环境重要中介因素^[36-37]。菌群-免疫稳态与中医脾主运化、肝主疏泄的功能密切相关,其失调可视为脾虚肝郁的微观表征^[38]。肠道菌群通过增殖(阳)与自溶(阴)的动态消长,维持物质代谢、能量转换的阴阳平衡状态^[39]。动物研究^[25]表明调节肠道菌群可显著减轻胰腺癌模型肝转移负荷。在脾虚肝郁的状态下,菌群极易失调,菌群自溶的减少引发整个微生态环境阳消阴长,则会加重胰腺癌毒发生肝转移的负担。

2.3 基于EMT论胰腺癌肝转移之“肝脾失和-癌毒传舍” EMT是指原始肿瘤细胞在转移起始阶段失去细胞间的黏附能力并突破基底膜进行侵袭、迁移的过程,且已有研究证实EMT活性与胰腺癌肝转移显著相关^[40]。就解剖位置而言,肝脾二脏在中焦的毗邻关系对应现代解剖中胰腺与肝脏的脉管连通性。胰腺因包膜结构缺陷和丰富脉管分布,有助于其癌细胞可通过门静脉系统(血行转移)或淋巴网络(淋巴转移)向肝脏播散^[41],而已有研究证实,EMT特征与门静脉侵犯和淋巴结转移相关^[42]。经络系统则为癌毒转移提供特殊路径^[43]。从经络系统来看,《灵枢·经脉》记载足厥阴肝经与足太阴脾经在内踝上八寸处交会,构成肝脾经络连属关系。这种解剖连接与现代医学发现的神经周浸润转移途径形成跨学科呼应。当脾脏癌毒亢盛引发五行反侮,呈现“脾病及肝”之势,则需通过神经-内分泌-免疫网络实现病理信息传递^[44]。因此,“经络系统”作为中医理论对神经-内分泌-免疫网络的宏观概括^[45],或可为阐释肿瘤局部侵袭与远处转移提供理论框架。肝脾经络通道的病理传变机制,与现代医学揭示的胰腺癌EMT高活性状态、脉管转移倾向及神经浸润特性高度吻合,体现了传统理论与现代病理机制在空间传导维度上的深度契合。

3 “肝脾失和-癌毒传舍”视域下胰腺癌肝转移的分期辨治

“肝脾失和,癌毒传舍”以脾失健运、肝失疏泄为病机核心,因此防治胰腺癌肝转移演进的关键在于通过健脾、运脾、疏肝、柔肝的治法,谨察阴阳所在,健运枢机,从而维系肝脾间“安和”的平衡状态,以期与癌毒平和共存,控制癌毒演进之势。

3.1 转移前竟:运脾疏肝,消癥解毒 癌毒初成阶段,正气尚充,脾司卫外,邪正交争,得以于病灶之域筑建屏障,是谓胰腺之“护场”,以防邪气深入蔓延。时逢太阴湿土壅滞,湿热困脾,气机失畅,土壅木郁,进而毒、痰、瘀、虚交杂为患,而成“肝脾失和-癌毒初成”之态势。故转移前竟,当属湿热蕴脾,肝郁血瘀之证。治宜运脾为主,疏肝为辅,化湿祛瘀,消癥解毒。研究表明,清热化湿、活血化瘀类中药有利于改善肿瘤转

移前微环境,从而抑制胰腺肿瘤细胞增殖、侵袭和转移^[46-47]。临证选平胃散合柴胡疏肝散为底方化裁加减,运脾化湿以复枢机,疏肝化痰以畅气机,清热解毒以制癌毒。方中苍术、厚朴、陈皮等运己土而燥湿,走乙木而达郁。配伍柴胡、川芎达风木之抑郁,散滞气而化痰;清半夏燥湿清热兼散结聚,枳壳行气宽中以顺气机。复佐以土茯苓、蒲公英、白花蛇舌草等以奏清热利湿、解毒抗癌之效。如是,则脾运得健,肝疏得畅,湿化热清,痰散毒消,气机通畅,重建肝脾安和状态。

3.2 转移期间:健脾疏肝,调和枢机 癌毒走窜期间,正气已虚,脾失之卫,胰腺“护场”虚弱,固摄无力。于斯之际,脾失健运之能,肝乏疏泄之职,遂致“肝脾失和”之候,形成“两虚相得”之免疫抑制状态。此即“土虚木郁”之象,土虚、木郁互为因果,彼此交困,进而加重“肝脾失和”之状。故转移期间,当辨作脾虚肝郁,气血失和之证。夫气者,生化之枢机,病传之纽带,故立法宜健脾为主,疏肝并重,培土荣木,燮理气血。研究证实,健脾、疏肝类中药能够改善肿瘤微环境的炎症和免疫抑制状态,从而抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭与转移^[48]。所谓补脾必以疏肝,疏肝即以补脾,故临床可用四君子汤合逍遥散为基础方临证加减,健脾益气以培本,疏肝行气以畅枢,调和气血以制癌。方中人参、茯苓、白术、甘草四君培中州以滋化源,柴胡、薄荷疏木郁以畅枢机。然肝体阴用阳,故佐当归、白芍柔润之品,养血以助疏泄之用。此外,还可加入八月札、预知子理气通络,配藤梨根、半枝莲清解癌毒。如是则脾能散精,肝能调达,气血周流如环无端,痰瘀毒浊自无由生。胰腺恶疽之微境既得调和,癌毒流注之势自可缓矣。

3.3 转移终末:醒脾开胃,柔肝养阴 至若癌毒鸱张之时,正气羸弱,脾阳衰微,气血生化之源枯竭,肝失柔养,疏泄之令废弛,遂成“肝脾两败”之危候。故转移终末,乃是脾胃衰败,气血亏虚之证。当此之际,唯直补脾胃,复其受纳之权,或可续命于垂绝。然脾运既失,胰腑气化亦绝,当择糜粥精面之属,避膏粱粗粝之物,药取清灵,切忌壅补。故治宜以醒脾为主,柔肝为助,醒脾开胃以纳药食,柔肝养阴以存生机。方选资生丸合芍药甘草汤化裁加减。方中人参、麸炒白术、麸炒薏苡仁、麸炒山药等醒脾于将绝,砂仁、焦三仙、鸡内金等开胃于废弛,更配白芍、炙甘草酸甘化阴,力求饮食得入,痛楚可缓,气血渐复,胃气犹存,虽沉痾难起,亦能安和时日矣。

4 小结与展望

从中医藏象理论的角度剖析,胰腺癌肝转移乃是肝脾系统功能相互损伤、病邪传变转归的综合结果。笔者深入探讨了胰腺癌肝转移的动态过程,将其视为“肝脾失和,癌毒传舍”在现代生物学层面的微观映射。通过对既往临床实践与理论分析的整合,阐明了在胰腺癌肝转移的预防、治疗、终末3个阶段中,基于“调和肝脾”的治疗原则,通过运脾、健脾、补脾,辅以疏肝、柔肝等治法,旨在恢复肝脾的和谐,降低癌毒转移的风险,延缓疾病的进展。当然“肝脾失和”在胰腺癌肝转移中的作用机制以及“调和肝脾”在临床的适用性和有效性还需结合现代生物学的技术手段,对中医理论进行更深层次的验证和阐释,将为中医药在恶性肿瘤治疗领域的发展提供更加坚实的科学基础。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, GIAQUINTO A N, JEMAL A. Cancer statistics, 2024[J]. CA A Cancer J Clinicians, 2024, 74 (1):12-49.
- [2] USÓN P L S J, TOLENTINO F D S, SANTOS V M, et al. The impact of metastatic sites in advanced pancreatic adenocarcinoma, systematic review and meta-analysis of prospective randomized studies[J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0230060.
- [3] ZHANG H D, DONG H, PAN Z, et al. Risk factors and predictive nomograms for early death of patients with pancreatic cancer liver metastasis: A large cohort study based on the SEER database and Chinese population[J]. Front Oncol, 2022, 12:998445.
- [4] ZHANG H, XING J, DAI Z J, et al. Exosomes: The key of sophisticated cell-cell communication and targeted metastasis in pancreatic cancer[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1):9.
- [5] IZRAELY S, WITZ I P. Site-specific metastasis: A cooperation between cancer cells and the metastatic microenvironment[J]. Int J Cancer, 2021, 148 (6): 1308-1322.
- [6] WANG X Z, XIA L, ZHANG X Y, et al. The multifaceted mechanisms of Paeoniflorin in the treatment of tumors: State-of-the-Art[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112800.
- [7] JIAO J Y, CHENG C S, XU P L, et al. Mechanisms of pancreatic tumor suppression mediated by Xiang-Lian pill: An integrated in silico exploration and experimental validation[J]. J Ethnopharmacol, 2022, 298:115586.
- [8] 王帅,郭允,刘文科,等.胰与中医之脾、散膏的关系探讨[J]. 中医杂志, 2012, 53(4):276-278.
- [9] 刘旭,朱邦贤,诸剑芳,等.脾脏实体之中西文化认知考辨(一):《黄帝内经》时代对“脾脏”实体的认知[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(2):482-486.
- [10] 郑敏麟.论中医“肝”藏象的宏观和微观实质[J].北京中医药大学学报, 2013, 36(5):305-307,316.
- [11] 王蓉燕,郝闻致,刘玥芸,等.肝主疏泄的现代生物学机制[J].中华中医药杂志, 2023, 38(10):5018-5022.
- [12] 徐波,肖冲,吴昊,等.“肝主疏泄”与肿瘤转移前微环境[J]. 中医导报, 2024, 30(2):169-173.
- [13] 移康军,徐晓华,李刘生,等.基于“和”思想探讨恶性肿瘤的病机与治疗[J].北京中医药, 2021, 40(12):1352-1354.
- [14] 卢雯滢,周惠芳.中和思想下张仲景之“和”探赜[J].中华中医药杂志, 2022, 37(5):2454-2458.
- [15] 徐成贺.论肝脾的病理影响[J].中华中医药杂志, 2007, 22 (2):84-87.
- [16] 孙哲拯,张培彤.“毒证”证候与“癌毒”病机的概念辨析[J].北京中医药大学学报, 2023, 46(9):1237-1241.

- [17] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(6):866-869.
- [18] 程海波,李柳,沈卫星,等.癌毒病机辨治体系的构建[J].南京中医药大学学报,2022,38(7):559-564.
- [19] AZUBUIKE U F, TANNER K. Biophysical determinants of cancer organotropism[J]. Trends Cancer,2023,9(3):188-197.
- [20] WANG Y H, JIA J C, WANG F Q, et al. Pre-metastatic niche: Formation, characteristics and therapeutic implication[J]. Signal Transduct Target Ther,2024,9(1):236.
- [21] CHEN W, PENG W, WANG R H, et al. Exosome-derived tRNA fragments tRF-GluCTC-0005 promotes pancreatic cancer liver metastasis by activating hepatic stellate cells[J]. Cell Death Dis,2024,15(1):102.
- [22] HOUG D S, BIJLSMA M F. The hepatic pre-metastatic niche in pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Mol Cancer,2018,17(1):95.
- [23] GAUTAM S K, BATRA S K, JAIN M. Molecular and metabolic regulation of immunosuppression in metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma[J]. Mol Cancer,2023,22(1):118.
- [24] WENG Y C, QIAN H, HONG L W, et al. Identification of EMT-related alternative splicing event of TMC7 to promote invasion and migration of pancreatic cancer[J]. Front Immunol,2022,13:1089008.
- [25] SETHI V, KURTOM S, TARIQUE M, et al. Gut microbiota promotes tumor growth in mice by modulating immune response[J]. Gastroenterology,2018,155(1):33-37.e6.
- [26] 魏小曼,李柳,王俊壹,等.癌毒病机理论辨治胰腺癌探讨[J].中华中医药杂志,2022,37(4):2062-2065.
- [27] 曹康迪,胡帅航,王欣妍,等.肿瘤“体阴用阳”释析[J].中医杂志,2022,63(19):1816-1819.
- [28] 张兆洲,冯媛媛,王炎.癌毒传舍的中医病机探讨[J].中医肿瘤学杂志,2024,6(2):8-16.
- [29] WINKLER J, ABISOYE-OGUNNIYAN A, METCALF K J, et al. Concepts of extracellular matrix remodelling in tumour progression and metastasis[J]. Nat Commun,2020,11(1):5120.
- [30] 孙睿博,韩钦芮,徐萌,等.肿瘤转移前微环境的正虚痰瘀病机探讨[J].中华中医药杂志,2021,36(6):3529-3532.
- [31] 姜菊玲,袁奕昕,刘瑞,等.从“气机升降”与“传舍”理论浅析胰腺癌转移的病机[J].北京中医药,2020,39(11):1184-1188.
- [32] REN B, CUI M, YANG G, et al. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer[J]. Mol Cancer,2018,17(1):108.
- [33] 张传龙,李奕,姜晓晨,等.从“脾为之卫”探讨延缓胰腺癌演进的治脾调卫机理与策略[J].北京中医药大学学报,2023,46(3):326-330.
- [34] 韩钦芮,符秀琼,禹志领,等.肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J].中医杂志,2014,55(4):292-294,298.
- [35] 赵昌林.肝主疏泄为调控免疫功能的核心[J].中医杂志,2017,58(7):568-571.
- [36] GOENKA A, KHAN F, VERMA B, et al. Tumor microenvironment signaling and therapeutics in cancer progression[J]. Cancer Commun,2023,43(5):525-561.
- [37] PANDYA G, KIRTANIA A, SINGH A, et al. A comprehensive review of the multifaceted role of the microbiota in human pancreatic carcinoma[J]. Semin Cancer Biol,2022,86(Pt 3):682-692.
- [38] 陈晓辉,杨相振,李耀洋,等.基于“肠道菌群-肿瘤微环境”探讨脾虚对肿瘤形成的影响[J].时珍国医国药,2020,31(7):1672-1674.
- [39] 刘雷蕾,孟静岩.从中医基础理论角度认识肠道微生态[J].北京中医药大学学报,2016,39(9):724-727.
- [40] SHENG W W, TANG J T, CAO R X, et al. Numb-PRRL promotes TGF- β 1- and EGF-induced epithelial-to-mesenchymal transition in pancreatic cancer[J]. Cell Death Dis,2022,13(2):173.
- [41] KIM J. Cell dissemination in pancreatic cancer[J]. Cells,2022,11(22). DOI:10.3390/cells11223683.
- [42] RHIM A D, MIREK E T, AIELLO N M, et al. EMT and dissemination precede pancreatic tumor formation[J]. Cell,2012,148(1-2):349-361.
- [43] 常中飞,胡秀敏,陈培丰.运用中医理论探讨恶性肿瘤转移新学说:“经络转移学说”[J].中华中医药学刊,2008,26(1):167-169.
- [44] 王明刚,叶倩玲,龙富立,等.肝脾“五行克侮”的神经/免疫/内分泌交联机制探微与展望[J].时珍国医国药,2021,32(4):941-943.
- [45] 秦立新.经络系统与神经内分泌-免疫网络的比较研究[J].中国针灸,1998,18(5):309-331.
- [46] 魏丹丹,李玉洁,朱星昊,等.中医药对肿瘤转移前微环境关键因素的研究进展[J].中华中医药杂志,2021,36(9):5402-5405.
- [47] 高宇,马云飞,陈宇晗,等.胰腺癌肿瘤微环境的中医药治疗进展[J].中华中医药杂志,2021,36(8):4799-4801.

(收稿日期:2024-11-21 编辑:刘国华)