

中医药防治肺结节/早期肺癌研究进展

王运华^{1*}, 张继红^{1,2#}

¹三峡大学医学院, 湖北 宜昌

²三峡大学附属第二人民医院中西医结合科, 湖北 宜昌

收稿日期: 2024年1月6日; 录用日期: 2024年2月22日; 发布日期: 2024年2月29日

摘要

肺癌是全球和中国癌症相关死亡的首要原因, 是全球严重的公共健康问题, 肺癌发病率高, 预后差, 因此早期诊断及预防对于改善肺癌患者预后很重要。研究发现, 微生物感染可导致癌症, 肠道菌群对恶性肿瘤的发生发展有一定的影响。肺结节是肺癌的常见表现形式之一, 肠道菌群或可作为肺结节/早期肺癌诊断的潜在标志物, 靶向调控特定肠道微生物或肠道菌群组成或可影响肺结节/早期肺癌的进程。中医药在治疗肺结节方面具有多作用靶点、多效应响应的特点, 另外, 相比于手术及放化疗, 中医药还具有毒副作用小, 保护自身免疫, 增强肺功能, 提高患者机体抵抗肿瘤侵袭的能力。中医药或可靶向肠道菌群对肺结节/早期肺癌进行干预, 达到“未病先防, 既病防变”的目的。

关键词

肺结节/早期肺癌, 肠道菌群, 中医治疗, 研究进展

Research Progress on Prevention and Treatment of Lung Nodules/Early Lung Cancer by Traditional Chinese Medicine

Yunhua Wang^{1*}, Jihong Zhang^{1,2#}

¹Medical School of China Three Gorges University, Yichang Hubei

²Department of Combined Traditional Chinese and Western Medicine, Yichang Second People's Hospital, China Three Gorges University, Yichang Hubei

Received: Jan. 6th, 2024; accepted: Feb. 22nd, 2024; published: Feb. 29th, 2024

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王运华, 张继红. 中医药防治肺结节/早期肺癌研究进展[J]. 中医学, 2024, 13(2): 361-366.

DOI: 10.12677/tcm.2024.132057

Abstract

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in the world and China, and it is a serious public health problem in the world. The incidence of lung cancer is high and the prognosis is poor. Therefore, early diagnosis and prevention are important to improve the prognosis of patients with lung cancer. Studies have found that microbial infection can lead to cancer, and intestinal flora has a certain impact on the occurrence and development of malignant tumors. Pulmonary nodules are one of the common manifestations of lung cancer, and intestinal flora may be used as a potential marker for the diagnosis of pulmonary nodules/early lung cancer, targeting specific intestinal microorganisms or intestinal flora composition, or cocoa affecting the progression of pulmonary nodules/early lung cancer. Traditional Chinese medicine has the characteristics of multi-action targets and multi-effect response in the treatment of pulmonary nodules. In addition, compared with surgery and chemoradiotherapy, traditional Chinese medicine also has less toxic and side effects, protects autoimmunity, enhances lung function, and improves patients' ability to resist tumor invasion. Traditional Chinese medicine may target intestinal flora to intervene in lung nodules/early lung cancer, so as to achieve the purpose of "prevention before disease and prevention of disease".

Keywords

Lung Nodules/Early Lung Cancer, Intestinal Flora, TCM (Traditional Chinese Medicine) Therapy, Research Progress

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 现代医学研究进展

1.1. 肺结节与肺癌

肺癌是全球和中国癌症相关死亡的首要原因, 是全球严重的公共健康问题。肺癌发病率高, 仅次于女性乳腺癌位居所有癌症发病率第二位[1]。2020 年全球约有 2,206,771 例新发肺癌患者, 有 1,796,144 死亡病例, 中国肺癌患病数和死亡数各占全球总数的 37.0%和 39.8% [1]。肺癌患者预后差, 是全世界癌症相关死亡的主要原因[2]。根据中国 17 个癌症登记处的数据显示, 2012~2015 年我国肺癌患者五年生存率为 19.7% [3]。研究显示, I 期肺癌患者的五年生存率约为 80%, 而 IV 期肺癌患者的五年生存率仅为 10% [4]。然而, 早期肺癌一般隐匿, 待出现咳嗽、咯血、胸痛等临床症状时再行治疗, 往往为时已晚, 已错过了最佳手术时间窗。因此, 早发现、早预防、早诊治对改善肺癌人群预后、提高生活质量、延长生命至关重要。肺结节是肺癌的常见表现形式之一, 根据 2018 年《肺结节诊治中国专家共识》, 肺结节是指肺内类圆形或不规则形病灶, 直径小于或等于 30 mm, 为孤立性或多发性, 影像学表现为实性或磨玻璃密度增高的阴影[5]。孙影将 66,957 名健康体检人群纳入研究, 发现肺结节的发病率为 45.8% [6]。研究发现, 对肺结节/早期肺癌的患者行中西医结合规范化治疗和管理, 可以降低其发病率、延长生命、改善肺功能、提高生存质量和减少医疗费用的最终目的[7]。

1.2. 肠道菌群与肺癌

肠道微生态由细菌、病毒、真菌及寄生虫等构成, 正常情况下, 健康成人肠道中存在 10¹³~10¹⁴ 个

微生物,对维持人体正常生理功能起着至关重要的作用[8]。肠道菌群多样性受生活方式、地域、性别、年龄、药食情况的影响,紊乱的肠道菌群通过改变免疫、激素和代谢稳态在慢阻肺、支气管扩张、肺癌等多种肺系疾病中发挥病理生理作用[9][10][11]。肺部疾病通常伴有肠道菌群失调和免疫炎症反应,肠道菌群及其代谢产物,如脂多糖通过直接或间接调节肠外T细胞群、白介素-25、白介素-13等途径参与全身的免疫调节影响肺部疾病;肠道菌群数量改变也会对肺脏的健康产生影响,肠道稳态失衡时,肠屏障受损,炎症因子通过受损的肠粘膜转移到血液中,并刺激机体产生持续的炎症反应,未代谢的短链脂肪酸进入外周血液循环系统,进一步影响免疫细胞的发育,肠道免疫细胞通过血液循环直接从肠道迁移到肺部,影响肺部免疫活动。“肠肺轴”双向纽带带着肺脏和肠道,健康的肠道菌群有助于抑制肺癌发生,研究发现,肠道微生物群的稳态被破坏时,肠道粘膜水肿,肠道屏障破坏,肠道菌群及其有害代谢产物被更多地吸收入血,从而使机体长期置于慢性炎症状态,促进肿瘤的炎症进展[12]。有研究证实,肠道微生态与肺癌的发生发展密切相关,肠道菌群稳态的破坏会影响肺的免疫机制,同样的,肺的免疫机制也可影响肠道微生态的稳定,也就是说肠道微生态可影响肺癌的发生、发展,肠道菌群与人体呈共生关系,肠道微生态的改变可能在肺癌的发生发展及诊断治疗中发挥重要作用[11]。Zitvogel等发现肠道微生物代谢产物短链脂肪酸可促进益生菌的定植,遏制致病菌生长,从而具有抗癌的潜在可能,同样的,失调的微生物组也可能因其产生的具有潜在致病性和癌毒性的代谢物,在癌症的预后发挥不利影响,存在于拟杆菌、梭状芽孢杆菌等菌属中的胆汁酸水解酶,会使游离胆汁酸的生成增多,而过多的游离胆汁酸,又在厌氧菌的作用下转化为二级产物,促进癌症进展[13]。Bingula等发现,肠道菌群的完整性对有效的非小细胞肺癌的免疫应答非常重要,若肺部的免疫应答失效,致病菌的定植更易发生,最终增加肺癌的死亡率[14]。Zhang等也有类似发现,通过肠肺轴,志贺菌属显示出对肺癌的抗炎的特性,而放线菌和链球菌则展现出对肺癌的促进作用[15]。肺癌患者的普雷沃菌属相对丰富度降低,放线菌、链球菌等益生菌丰度明显升高,这意味着普雷沃菌可能有助于抗癌,而放线菌和链球菌则可能在促进肺癌进展方面扮演重要角色,同时,由细菌性营养不良引起的微生物分解相关的分子模式和微生物组功能改变是肺癌进展的关键途径[16]。诸多研究显示,肠道菌群在肺癌的发生发展过程中发挥这重要作用。

早期肺癌起病隐匿,难以发现,易错过最佳治疗时间,导致肺癌预后差[17]。丁酸调节免疫细胞发育和抑制炎症反应为肠道菌群代谢物的一种,可通过调节免疫细胞发育和抑制炎症反应影响血管内皮细胞血管生成抑制肿瘤细胞的生长,既往多项试验证实,相较于健康人,在老年非小细胞肺癌人群中,其生成丁酸的菌群较健康人相对减少,而条件致病菌如肺炎克雷伯菌等数量增多[18]。Zhang等经实验后提出,肺癌患者体内细菌群落发生了改变,16S rRNA检测发现,肺癌患者体内细菌群落的改变肺癌组的拟杆菌、细微杆菌和梭杆菌含量高于健康对照组,而志贺氏杆菌、克卢韦氏杆菌、粪杆菌、肠杆菌含量低于健康对照组;研究同时发现,肺癌组的血液和粪便中的毛螺菌科、肠杆菌科和梭菌目均显著富集[15]。综上所述,肠道菌群或许可作为肺结节/早期肺癌潜在标志物,实现肺结节/早期肺癌的早发现,与此同时,或可通过靶向特定肠道微生物或调控肠道菌群组成,进而影响肺结节/早期肺癌的进展,实现肺结节/早期肺癌的早治疗。

2. 肺结节/早期肺癌的中医认识

2.1. 病因病机

肺结节在中医古籍没有明确记载相应的病名,现代医家众说纷纭,尚无统一定论。大部分医家认为,其起病特点,与“积聚”、“息贲”相类。《诸病源候论》指出:“积聚者,乃阴阳不和,脏腑虚弱,受于风邪,搏于脏之气所为也”。这是因为“虚劳之人,阴阳伤损,血气凝涩,不能宣通经络,故积聚于内也”,肺结节正虚邪客的观念为医家普遍接受,诸多现代医家对于肺结节不断总结概括,扬弃创新,

将其病因总结内外两方面, 内因与先天禀赋不足、肺脾肾脏腑素虚、饮食不节、劳逸失调和情志内伤有关; 外因不外乎邪气实, 如风寒暑湿燥火六淫侵袭肺卫, 烟毒、雾霾和电离辐射等; 正气不足, 肺脾肾脏气亏虚, 气血阴阳失调、脏腑功能紊乱, 邪毒乘虚而动, 扰乱气机, 肺脏宣发肃降不利、气血凝滞, 瘀毒内生, 日久蕴肺; 肾之精气不足, 肾失主水, 中焦脾土不能运化水湿, 水湿内停, 久则湿邪留滞肺脏; 肝失疏泄, 气机郁结, 气滞则血瘀, 瘀毒蕴结, 发为结节。另外, 肺为娇脏, 与天气直接相通, 若逢机体正气亏虚, 现代社会中的烟毒、雾霾和生活辐射等实邪直接侵袭肺卫, 久则邪气留恋机体, 郁而发为结节, 凝滞于肺。肺结节病位在肺, 与肺脾肾三脏的功能失调有关。“肾为先天之本”“脾为后天之本”“肺朝百脉、主气司呼吸”, 根据肺脾肾三脏本虚的偏重, 以及瘀结、湿毒和烟霾等标实不同, 辨证与辨病相结合, 全程以扶正祛邪为主线, 同时兼护胃气, 改善中焦脾土运化功能和全身内环境, 以提高临床疗效和长期服药的依从性和安全性。中医药治疗以运脾利湿、解毒活血、软坚散结为标本兼治之法[7]。

2.2. 辨证分型

对于肺结节的辨证分型, 古代医籍几乎一片空白, 现代各位医家关于肺结节辨证分型的研究可知, 其证型不外乎虚(气血阴阳亏虚)实(气滞、淤血、痰湿)两端[19] [20]。赵婷婷将 271 例肺结节患者纳入研究, 发现肺结节患者的证型分布频率依次为: 肺脾气虚兼痰瘀证(27.7%)、肝郁脾虚兼痰瘀证(22.1%)、痰热郁肺兼痰瘀证(16.2%)、痰热郁肺兼痰瘀证(16.2%)、痰浊阻肺兼痰瘀证(14.0%)、肺阴亏耗兼痰瘀证(10.7%)、肝郁气滞兼痰瘀证(9.2%) [21]。姜朋媛研究 152 名肺结节患者, 发现肺结节常见的中医证型为: 痰湿蕴肺证、气滞血瘀证、表寒证和虚证[22]。向科旭等人回顾性纳入 100 例亚厘米肺结节手术患者, 按照病理结果做中医证型分布相关性研究, 中医证型分布频率依次为: 无法归类型, 阳虚气郁型例, 气郁痰瘀型, 肝郁化火型, 肺肝气郁型, 肺脾气虚型, 无法归类型占比 48.2% [23]。2023 年《肺结节中西医结合全程管理专家共识》将通过辨病、辨证、辨体, 将其归纳为气郁伤肺证、寒痰阻肺证、痰热蕴(壅)肺证、痰瘀毒结证、肺阴虚证、肺脾气虚证[24]。

2.3. 论治大法

中医药在治疗肺结节方面有独特优势, 研究显示中医药具有多作用靶点、多效应响应的特点。另外, 相比于手术及放化疗, 中医药还具有毒副作用小, 保护自身免疫, 增强肺功能, 提高患者机体抵抗肿瘤侵袭的能力。研究发现, 中医药治疗肺结节在临床中取得了不俗的疗效。花金宝教授应用扶正调气为基本治则, 采用健脾益气、化痰祛瘀、行气活血等方药治疗肺结节, 取得了良好的临床疗效[25] [26]。田昊基于数据挖掘总结出龚红卫教授治疗肺结节治疗经验, 将肺结节患者临床证型归纳为痰湿蕴肺证、肝郁脾虚证、痰瘀阻肺证、痰热郁肺证以及正虚瘀结证为主, 临床以牡蛎、陈皮、玄参、丹参等药物使用频次最高[27]。刘颖将 78 例肺结节患者随机分为对照组和实验组, 运用肺结方进行 6 个月干预治疗, 实验组肺结节最大径明显缩小, 恶变风险降低, 患者临床症状显著改善($P < 0.01$) [28]。肺结节基本治疗大法为益气、化痰、散结, 治疗基本方组成: 黄芪、白术、茯苓、贝母、制南星、陈皮、水蛭、莪术、龙葵、半枝莲、石见穿、金荞麦、海藻、连翘、皂刺等。

3. 展望

肺结节是肺癌的常见表现形式之一, 肺癌与肠道菌群密切相关, 如何运用传统医药个体化调节肠道菌群进而影响肺结节的进展, 防治肺癌的发生发展, 肺癌的“未病先防、既病防变”, 需要众多医家学者去思考实践。现代医学目前对肺结节的发病机制认识尚不清楚, 对其良恶性的判断也有待提高, 部分

机构存在一定过度诊断和治疗情况, 随访观察期缺乏确切有效的内科治疗手段, 这为中医药干预肺结节提供了契机。中医药在针对局部病灶、改善患者症状及体质和缓解患者焦虑抑郁的情绪方面都有独特的优势, 但目前还缺乏大样本量的随机对照或队列循证研究, 以明确中医药对肺结节的消除控制情况、防止转化为肺癌的比率, 以及中医药治疗肺结节的优势类型(实性、纯磨玻璃性, 还是亚实性)和优势人群(不同证型、不同体质类型等)。

参考文献

- [1] Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., *et al.* (2021) Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **71**, 209-249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- [2] Leiter, A., Veluswamy, R.R. and Wisnivesky, J.P. (2023) The Global Burden of Lung Cancer: Current Status and Future Trends. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 624-639. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00798-3>
- [3] Cao, M. and Chen, W. (2019) Epidemiology of Lung Cancer in China. *Thoracic Cancer*, **10**, 3-7. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12916>
- [4] Detterbeck, F.C., Boffa, D.J., Kim, A.W., *et al.* (2017) The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest*, **151**, 193-203. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
- [5] 张晓菊, 白莉, 金发光, 等. 肺结节诊治中国专家共识(2018年版) [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(10): 763-771.
- [6] 孙影. 69957例健康体检人群肺结节患病率和危险因素分析[D]: [硕士学位论文]. 合肥: 安徽医科大学内科学, 2022.
- [7] 史景云, 孙奋勇, 刘海鹏, 等. 肺部多发磨玻璃结节中西医结合防治一体化专家共识[J]. 肿瘤, 2022, 42(7): 451-465.
- [8] Sender, R., Fuchs, S. and Milo, R. (2016) Revised Estimates for the Number of Human and Bacteria Cells in the Body. *PLOS Biology*, **14**, e1002533. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002533>
- [9] Wang, L., Cai, Y., Garssen, J., *et al.* (2023) The Bidirectional Gut-Lung Axis in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 1145-1160. <https://doi.org/10.1164/rccm.202206-1066TR>
- [10] Narayana, J.K., Aliberti, S., Mac, Aogáin, M., *et al.* (2023) Microbial Dysregulation of the Gut-Lung Axis in Bronchiectasis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **207**, 908-920. <https://doi.org/10.1164/rccm.202205-0893OC>
- [11] Hou, K., Wu, Z., Chen, X., *et al.* (2022) Microbiota in Health and Diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **7**, Article No. 135. <https://doi.org/10.1038/s41392-022-00974-4>
- [12] Nagasaka, M., Sexton, R., Alhasan, R., *et al.* (2020) Gut Microbiome and Response to Checkpoint Inhibitors in Non-Small Cell Lung Cancer—A Review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, **145**, Article ID: 102841. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.102841>
- [13] Zitvogel, L., Daillère, R., Roberti, M.P., *et al.* (2017) Anticancer Effects of the Microbiome and Its Products. *Nature Reviews Microbiology*, **15**, 465-478. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.44>
- [14] Bingula, R., Filaire, M., Radosevic-Robin, N., *et al.* (2018) Characterisation of Gut, Lung, and Upper Airways Microbiota in Patients with Non-Small Cell Lung Carcinoma. *Medicine*, **97**, e13676. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013676>
- [15] Zhang, W., Zhao, S., Luo, J., *et al.* (2018) Alterations of Fecal Bacterial Communities in Patients with Lung Cancer. *American Journal of Translational Research*, **10**, 3171-3185.
- [16] Pope, J.L., Tomkovich, S., Yang, Y., *et al.* (2017) Microbiota as a Mediator of Cancer Progression and Therapy. *Translational Research*, **179**, 139-154. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2016.07.021>
- [17] 韩群嘯, 鲍国林, 刘义庆. 肺癌早期诊断研究进展[J]. 中国医药, 2023, 18(5): 761-764.
- [18] Louis, P. and Flint, H.J. (2016) Formation of Propionate and Butyrate by the Human Colonic Microbiota. *Environmental Microbiology*, **19**, 29-41. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13589>
- [19] 倪园园, 王至婉, 赵正阳. 基于辨病辨体探讨肺结节的中医治疗[J]. 辽宁中医杂志, 2023, 66(7): 1-8.
- [20] 李玥, 张馨月, 何姝霖, 等. 肺结节临床症状及中医证候分布特征[J]. 中国中药杂志, 2023, 48(17): 4782-4788.
- [21] 赵婷婷. 271例肺部结节患者中医证型分布及与体质的相关性分析[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学,

2021.

- [22] 姜朋媛. 肺结节的中医证素分布特征研究[D]: [硕士学位论文]. 北京: 北京中医药大学, 2021.
- [23] 向科旭, 汪真辉, 瞿颖, 等. 100 例亚厘米肺结节手术患者中医证型与病理分析[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(8): 1732-1738.
- [24] 张兴涵, 张怀锐, 念家云, 等. 肺结节中西医结合全程管理专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 30(1): 1-14.
- [25] 李要远, 郑红刚, 程孟祺. 基于扶正调气法治疗肺结节的运用初探[J]. 中医药学报, 2022, 50(4): 1-4.
- [26] 亓润智, 赵雨薇, 栾美琪, 等. 花宝金调气解毒治疗肺结节思想探析[J]. 世界中医药, 2022, 17(11): 1535-1539.
- [27] 田昊. 基于数据挖掘探讨龚红卫教授治疗肺结节的用药规律[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 湖北中医药大学, 2022.
- [28] 刘颖. 运用徐力教授肺结方干预肺结节临床研究[D]: [硕士学位论文]. 南京: 南京中医药大学, 2022.