

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2022.01.012

扶正治癌法治疗肺癌的理论及研究进展*

吴新鸿 邓海滨[△]

上海中医药大学附属龙华医院肿瘤二科,上海 200032

关键词 肺癌;扶正治癌法;正虚;免疫编辑;研究进展

中图分类号 R273 **文献标志码** A

肺癌是全球最常见的恶性肿瘤。有统计显示,肺癌在男性癌症患者中居死因首位,而女性癌症患者的肺癌病死率仅次于乳腺癌^[1]。在所有肺癌病例中,非小细胞肺癌病例约占 85%,且大多数非小细胞肺癌患者在确诊时就已经处于晚期,其 5 年生存率低于 18%^[1]。目前现代医学治疗肺癌的途径有放化疗、靶向治疗、免疫治疗等。靶向药物及免疫制剂的研发与临床应用使肺癌患者的总体生存期较之前得到极大改善,但仍存在一部分患者在接受上述治疗后病情没有得到控制,或治疗了一段时间后出现耐药且病情进展^[2]。因此,临床上大部分肺癌患者在化疗期间或在临床常规治疗耐药后常寻求中医药治疗以获得更好的疗效。临床及实验研究结果也表明中西医结合治疗肺癌效果较单纯西医治疗显著^[3-4]。然而,目前中医药防治肺癌的机理尚未完全阐明。中医认为“正虚”是肺癌发生发展的关键病机,因此探讨肺癌“正虚”的本质、研究中医药治疗肺癌的机制具有重大意义。本文就扶正治癌法治疗肺癌的理论及研究进展进行综述如下。

1 正虚是肺癌的关键病机

祖国医学对肺癌的描述最早见于《黄帝内经》,书中用“大骨枯槁,大肉陷下,胸中气满,喘息不便,内痛引肩项,身热脱肉破”来形容该疾病。后《难经》明确指出“肺之积,名曰息贲,在右肋下,覆大如杯,久不已,令人洒淅寒热,喘咳,发肺壅”,论述了肺癌的病位及病势。南宋严用和撰写的《严氏济生方》中更是详细记录了“息贲之状,在右肋下,大如覆杯,喘息奔溢,是为肺积。诊其脉浮而毛,其色白,其病气逆背痛,少气喜忘,目瞑肤寒,皮中时痛,或如虱缘,或如针刺”。

以上条文对“肺积”“息贲”的描述指出其病位在肺,主要症状为肋下满、积块、气逆、喘咳、胸痛、咳血等,这与现代医学肺癌晚期临床表现与预后相近^[5]。古代文献对肺癌的表述多根据症状、体征命名,没有统一的称谓,且各医家对肺癌的病因病机说法不一,但大多认为肺癌为本虚标实、实虚夹杂之证。虚多见于阴虚、气虚两虚,实多见于痰凝、血瘀、气滞、毒聚。《内经·素问》指出“正气存内,邪不可干”。《外证医案汇编》提出“正气虚则成岩”。《景岳全书》指出“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”。《灵枢经》百病始生篇中说到“风雨寒热,不得虚,邪不能独伤人。……此必因虚邪之风,与其身形,两虚相得,乃客其形”。可见古籍文献中广泛记载了正虚乃癌瘤发病的关键因素^[6]。郁仁存存在《中医肿瘤学》中写道:“癌瘤的产生离不开体内阴阳不和、气血亏虚和脏腑功能失调等内在虚损。”刘嘉湘教授^[7]认为肿瘤的形成乃是因虚而得病,因虚而致实;癌瘤实体是机体正气虚损、邪毒积聚在局部的表现,机体虚弱是癌症之本,实体的癌瘤为癌症之标。徐振晔教授^[8]认为精气两亏为恶性肿瘤发生发展的主要病理因素,其与肿瘤的转移、扩散及结局密切相关。

2 扶正是肺癌治疗的重要原则

关于肺癌的治疗,明代《医宗必读》中提出分期治疗,书中说到:“初者病邪初起,正气尚强邪气尚浅,则任受攻中者,受病渐久,邪气较深,正气较弱任受且攻且补,末者,病魔经久,邪气侵袭,正气消残,则任受补。”《医学心悟》一书中也有记载“治积聚者,当按初、中、末之二法焉”。许多医家认为邪盛攻伐会导致正气衰弱,疾病后期邪盛、正气不足势必先扶正,强调了扶正的重要性。如《活法机要》中所讲:“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,若遇以磨坚破结之药治之,疾虽去而人已衰矣。”

* 上海市教育委员会科研创新计划重大项目(No. 2017-01-07-00-10-E00064)

[△] 通信作者, Corresponding author, E-mail: 13661578200@139.com

《医宗金鉴》指出“形虚病盛先扶正,形证俱实去病疾,大积大聚衰其半须知养正积自除”^[9]。郁仁存教授^[10]强调内虚是肺癌发生的关键原因,因此在肺癌治疗的不同阶段,都应强调健脾益气、滋补肝肾、扶正固本。陈树森教授治疗肺癌分早、中、晚期,早期行气止咳、中期攻补兼施、晚期扶正祛邪。周岱翰教授^[11]认为肺癌病机主要在于痰、热、虚,晚期肺癌主要表现为气阴两虚,宜补肺气养肺阴。另外,徐振晔教授认为治疗肿瘤在于调整人体阴阳平衡,并提出了“调补肾中精气,阴中求阳,阳中求阴”的中晚期肺癌治则。

3 扶正治癌理论及现代医学研究进展

上世纪 70 年代刘嘉湘教授根据其多年的临床经验首次提出了“扶正治癌”理论,认为肿瘤是局部属实、整体属虚的疾病,正气虚损是肿瘤形成的关键。该思想是以扶正为主导,强调整体治疗,调整体内的阴阳、气血、经络、脏腑的生理功能,使人和瘤达到相对平衡的状态,而不是一味地除瘤伐伤正气,导致患者失去自我恢复的能力^[12]。刘教授对 310 例肺癌患者进行辨证施治,从辨证分型来看,其中以阴虚与气阴两虚最多,占 80% (248 例);且肺癌晚期患者常常有“动则气急”“肾不纳气”的表现^[13]。“扶正治癌”学说得到众多医家认可及传承。徐振晔教授^[14]认为精气同源,晚期肺癌正虚以肺肾精虚为主,阴阳失衡是肺癌发生发展的关键。田建辉教授立足于《素问》阴阳应象大论篇中“年四十而阴气自半也,起居衰矣”,发现年长者 T 淋巴细胞亚群占比显著下降,提出肺癌的关键病因在于免疫衰老导致的正虚;该观点与流行病学显示的高龄人群是肺癌高发年龄段高度相符^[15]。王笑民教授^[16]在 65 例气虚血瘀证非小细胞肺癌患者中发现患者 Th 细胞(辅助性 T 细胞)及 Th 细胞与 Tregs(调节性 T 细胞)的比值都低于健康人,提示患者机体免疫功能不足。许燕^[17]发现,大部分肺癌患者在肿瘤早、中、晚期始终存在着以气虚为主、伴不同程度的其他虚证及兼证的情况。豆萌萌等^[18]通过去势建立肾虚肺癌模型,与单纯肺癌模型相比,其成瘤速度加快,肿瘤体积增大,肺部转移结节增多;提示肾虚是肺癌发生、转移的关键因素。中医认为,带瘤的患者作为整体,肿瘤是局部的邪实与肿瘤微环境以及外周的机体免疫相互博弈的状态。大量研究证实,正虚是肿瘤发生发展的关键病机,且往往贯穿于肿瘤发展始终或出现在肿瘤发展的某一阶段,正虚反过来也促进了肿瘤发展。

4 扶正治癌学说与免疫编辑理论高度统一

自 2002 年免疫编辑理论被提出,便极大地推动了肿瘤免疫研究的进展^[19]。该理论认为肿瘤的发生发展与机体免疫密不可分,这与中医认为正虚是癌瘤发生的关键病机高度相似。肿瘤的发生发展在免疫系统中存在免疫清除、免疫平衡和免疫逃逸 3 个阶段^[20]。中医认为,疾病的发生与正邪相搏的结局密切相关,正邪相搏的过程包括正胜邪退、正邪相持、正虚邪盛,机体正气充沛与否对于疾病的发生发展与转归具有重要影响^[21]。肿瘤免疫微环境概念的提出意味着肿瘤免疫治疗实现了从单靶点到多靶点的进化,不再单纯地杀灭孤立的癌瘤而是将肿瘤与肿瘤周围免疫微环境作为整体来治疗^[22],这与中医治疗的整体性原则以及多靶点特性高度统一。自 2018 年报道细胞程序性死亡受体 1/程序性死亡-配体 1(programmed death-1/programmed death-ligand 1, PD1/PD-L1) 抑制剂联合化疗治疗肺癌临床获益以来^[23],免疫治疗在临床被迅速推广,目前已经成为肺癌的一线治疗方案,提示免疫治疗在肺癌或癌症中具有巨大潜力。免疫检查点通过解除 T 淋巴细胞的免疫抑制状态,使 T 淋巴细胞恢复识别并杀伤肿瘤细胞的能力。这便体现了人体从阴阳失衡的免疫紊乱状态恢复到阴阳平衡、正气调和的过程。如今肿瘤免疫治疗理论逐步成熟,其目的在于提升机体免疫调节能力,从而抑制肿瘤细胞生长转移,这也体现了现代医学治疗肿瘤的理念逐渐从“消瘤”向调节肿瘤免疫微环境的转变。这与中医一向秉承的“扶正治癌”学术思想高度相符^[24]。以“扶正治癌”理论为指导的中药复方能够从多途径、多靶点增强机体免疫监视作用,有效干预免疫逃逸。例如,肺积方^[25-27]能够通过干预调节性 T 细胞(Treg 细胞)、吡啶胺 2,3-双加氧酶等免疫逃逸相关细胞或因子,提高自然杀伤细胞等免疫细胞的杀伤能力,增强免疫监视。肺岩宁能够增强巨噬细胞吞噬能力、改善中晚期肺癌患者癌因性疲乏,提高其外周血淋巴细胞水平,降低其外周血 Tregs 水平,防止癌细胞侵袭转移^[28-30]。灵芝是临床常用的抗肿瘤、扶正中药,研究^[31]表明该药有效成分能够增强免疫细胞功能,包括肿瘤相关巨噬细胞、树突状细胞、自然杀伤细胞及细胞毒性 T 淋巴细胞的功能,促进增强免疫功能的细胞因子如 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 和白介素-2 等的生成来干预肿瘤细胞的免疫逃逸。

5 小结

“扶正治癌”理论植根于中医古籍,与现代免疫编

辑理论以及免疫微环境理念高度统一,多年来众多医家以该理论为指导思想治疗肿瘤,获得良好收益。临床中单靶点靶向药物、免疫检查点药物往往前期效果显著,但长期使用容易导致机体耐药且肿瘤进展。调节机体阴阳平衡、多靶点的治疗会是未来癌症治疗的方向。中医药治疗肺癌缺少系统、精准的生物学机制研究,目前仍存在局限。未来仍需不断系统且深入地研究“正虚”的本质以及中医治疗肺癌的现代医学基础,这不仅能促进中医精准治疗研究,而且有助于发现肺癌治疗的新靶点和现代医学治疗肺癌的新思路,具有深远的意义。

参 考 文 献

[1] Cao M, Li H, Sun D, et al. Cancer burden of major cancers in China: a need for sustainable actions[J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2020, 40(5): 205-210.

[2] 杨雅凝, 杨路, 王燕. 肺癌免疫治疗耐药机制及应对策略[J]. *中国肺癌杂志*, 2021, 24(2): 112-123.

[3] 李道睿, 花宝金, 张培彤, 等. 益肺清化膏辅助治疗非小细胞肺癌术后患者多中心随机对照临床研究[J]. *中医杂志*, 2016, 57(5): 396-400.

[4] 徐振晔, 金长娟, 沈德义, 等. 中医药分阶段结合化疗治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(10): 874-878.

[5] 连粉红, 夏小军, 郭炳涛, 等. 原发性支气管肺癌中医病名探析[J]. *甘肃医药*, 2020, 39(7): 644-646.

[6] 张星星, 李泽庚. 肺癌中医病因病机探讨[J]. *中华中医药杂志*, 2015, 30(10): 3447-3449.

[7] 李和根. 刘嘉湘教授以扶正法为主治疗肺癌经验[J]. *四川中医*, 2005, 23(7): 5-6.

[8] 金己焯, 徐振晔. 徐振晔应用益气养精法治疗晚期肺癌经验[J]. *实用中医内科杂志*, 2011, 25(4): 18-20.

[9] 苏婉, 徐振晔. 历代中医医籍中肺癌相关文献概述[J]. *中医文献杂志*, 2010, 28(1): 53-55.

[10] 梁姗姗, 李娜, 张青. 郁仁存治疗小细胞肺癌经验[J]. *中医杂志*, 2016, 57(11): 913-915.

[11] 邓运宗, 孙宏新, 郑锡军. 周岱翰教授治疗肺癌经验[J]. *中医学报*, 2017, 32(3): 318-321.

[12] 顾军花, 刘嘉湘. 刘嘉湘教授“扶正治癌”理论核心及运用方法[J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(4): 495-499.

[13] 刘嘉湘. 辨证治疗原发性肺癌 310 例疗效分析[J]. *上海中医药杂志*, 1985(10): 3-6.

[14] 邓海滨, 王中奇. 徐振晔辨治肺癌经验[J]. *四川中医*, 2002, 20(6): 1-2.

[15] 董静懿, 宁小晓, 王蕾, 等. 上海地区健康成年人外周血 T 淋巴细胞亚群参考区间调查[J]. *检验医学*, 2014, 29(6):

617-621.

[16] 王笑民, 郁仁存, 王禹堂, 等. 晚期非小细胞肺癌患者气虚血瘀证的研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 1994, 14(12): 724-726.

[17] 许燕. 161 例原发性非小细胞肺癌化疗前后证型分布变化研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2017.

[18] 豆萌萌, 王淑玲, 周学良, 等. 去势小鼠肾虚肺癌模型建立后性激素对肺癌发生的作用机制探讨[J]. *肿瘤*, 2017, 37(9): 917-923.

[19] 唐振豪, 兰聪颖, 林丽珠. 从肿瘤免疫编辑假说探讨肿瘤“正虚邪实”及其治疗[J]. *中医杂志*, 2019, 60(13): 1113-1117.

[20] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.

[21] 田建辉, 罗斌, 刘嘉湘. 肺癌“正虚伏毒”病机的生物学基础(一)——基于免疫紊乱之肺癌“正虚”探要[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(1): 1-4.

[22] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis[J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.

[23] Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(22): 2078-2092.

[24] 田建辉, 席志超, 罗斌, 等. “扶正治癌”理论的科学内涵[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2019, 21(5): 943-948.

[25] 毕凌, 金莎, 郑展, 等. 肺积方对 IDO 诱导 Lewis 肺癌小鼠模型免疫逃逸的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(1): 69-74.

[26] 黄云胜, 施志明. 肺积方对肺癌免疫逃逸干预作用的临床研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(6): 501-504.

[27] 黄志庆, 田华琴, 陈学彰, 等. 中药肺积方对晚期非小细胞肺癌患者生存质量和免疫功能的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(9): 1757-1759.

[28] 刘畅, 赵晓珍, 王中奇, 等. 肺岩宁方联合抗瘤增效方对晚期肺腺癌患者化疗后癌因性疲乏、免疫功能及肿瘤标志物影响的临床研究[J]. *上海中医药杂志*, 2019, 53(6): 49-53.

[29] 司海龙, 王立芳, 徐振晔, 等. 肺岩宁颗粒对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤相关巨噬细胞及肿瘤转移的影响[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(3): 47-52.

[30] 张铭, 徐振晔, 姜唯洁. 肺岩宁方对晚期非小细胞肺癌患者血清调节性 T 细胞 CD4⁺ CD25⁺ 的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 33(8): 916-917.

[31] 林志彬. 灵芝抗肿瘤作用的免疫学机制及其临床应用[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(6): 865-882.