

doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2023.06.012

· 学术探讨 ·

从“大气下陷”论治肺癌转移*

邓呈凤^{1,2} 徐成² 杨春梅¹ 吴雨洁¹ 姚德蛟^{2Δ}

¹成都中医药大学临床医学院,成都 610075

²成都中医药大学附属医院肿瘤二科,成都 610075

关键词 大气下陷;肺癌转移;免疫微环境;益气升提

中图分类号 R273;R734.2 **文献标志码** A

肺癌是目前全球发病率第 2 位、死亡率第 1 位的恶性肿瘤,发病率约为 11.4%,死亡率约为 18%,其中约 90%肺癌患者死亡原因为远处转移^[1]。现代医学认为,肺癌转移与肿瘤微环境动态改变密切相关^[2],通过分子靶向治疗、免疫治疗等手段,可改善肿瘤微环境,从而抑制肿瘤微环境的形成和功能,达到抑制肿瘤转移的目的^[3]。研究^[4]表明,扶正类中药在调节肿瘤免疫微环境和预防肿瘤转移方面的疗效比直接杀伤肿瘤细胞更具优势。肺癌转移是一个多阶段发展的缓慢进程,基于气的固摄理论,本课题组创新性提出“大气下陷-气陷不固”致肺癌转移的观点,认为气虚是肺癌形成的病理基础,虚极致陷、固摄失司、癌毒外溢是肺癌转移的核心病机,气虚无力固摄癌毒是肺癌转移的关键,益气升提以截断发展进程为防治肺癌转移的治疗关键。基于此,本文将结合现代研究中肿瘤免疫微环境的变化及中医理论中大气下陷的病机演变来认识肺癌转移过程,以期为进一步开展实验研究提供理论支持,继为防治肺癌转移提供新的思路。

1 大气下陷的理论溯源

大气的概念来源于《内经》,“谷始入于胃,其精微者,先出于胃之两焦,以溉五脏,别出两行,营卫之道。其大气之转而不行者,积于胸中,命曰气海,出于肺,循喉咽,故呼则出,吸则入。”“五谷入于胃也,其糟粕、津液、宗气分为三隧。故宗气积于胸中,出于喉咙,以贯心脉,而行呼吸焉。”“大气入于脏腑者,不病而卒死矣”,阐述出大气居于胸中,具有司呼吸、贯心脉的作用,为全身气血运行的纲领。《金匱要略》亦言:“营卫相得,其气乃行,大气一转,其气乃散。”《医门法律》

云:“人身亦然,五脏六腑,大经小络,昼夜循环不息,必赖胸中大气,斡旋其间。大气一衰,则出入废,升降息,神机化灭,气立孤危矣。”提出大气对人的生理功能的重要作用,大气衰可导致气机升降出入异常,危及生命。基于对以往医家大气理论的总结和发展,张锡纯提出“大气下陷”理论,《医学衷中参西录》道:“夫均是气也,至胸中之气,独名为大气者,诚以其能撑持全身,为诸气之纲领,包举肺外,司呼吸之枢机,故郑而重之曰大气。”“夫人之膈上,心肺皆脏,无所谓腑也。经既统言脏腑,指膈下脏腑可知。以膈上之大气,入于膈下之脏腑,非下陷乎?大气既陷,无气包举肺外以鼓动其闾辟之机,则呼吸顿停,所以不病而猝死也。”大气本居于胸中,统领全身之气,若下陷至膈下脏腑则无法司呼吸、贯心脉,导致生理功能异常,疾病由此产生^[5]。

2 “大气下陷”与肺癌转移

2.1 正气不足,久则生变

《杂病源流犀烛》云:“壮盛之人,必无积聚。必其人正气不足,邪气留着,而后患此。”《景岳全书》曰:“凡脾肾不足,及虚弱失调之人,多有积聚之病。”可见肺癌形成的病理基础是气虚。六淫邪气、烟雾化学毒气、疫疠之邪内伏通过呼吸入肺损络,或饮食不节、情志失调耗损肺气,造成肺气不足。肺具有通调水道、统摄百脉运行的作用,肺气虚损则气血津液运行失常,造成血瘀、痰凝等病理产物,血瘀、痰凝等病理产物阻滞气机,进一步耗伤肺气,形成恶性循环,病程日久,造成局部肺络恶变,酿生癌毒,积而成块。正如《杂病源流犀烛》言:“邪居胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰,为食,为血,皆得与正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块。”范春雷^[6]在总结肺癌中医证型与现代研究分期中发现,III 期、IV 期肺癌以虚证为

* 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(No. 2023MS564)

Δ 通信作者,Corresponding author,E-mail:dejiayao@163.com

主。阮善明等^[7]在对 123 例肺癌患者的病历和四诊资料进行总结后发现,肺癌证候要素则以气虚(48.8%)为主。

2.2 气虚致陷,癌毒外溢

《医学衷中参西录》言:“人之大气虽在胸中,实能统摄全身。”肺气居于胸中,是大气的重要组成部分,肺朝百脉,统领全身之气汇聚于肺内。癌肿形成初期,肺气尚存,尚可固摄血瘀、痰凝、癌毒,但随着时间推移,癌肿不断生长,肺气渐耗,无力遏制癌肿,癌肿为求进一步生长,乃生新络。癌肿周围新络生成,气血耗损益盛,血瘀、痰凝、癌毒不断蓄积,终致肺气虚陷,固摄失司,造成癌毒随痰瘀通过经络、血脉、三焦等通道向脏腑转移,耗损相应脏腑之气。《杂病源流犀烛》中说:“痰之为物,流动不测,故其为害,上致巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有。”《灵枢·百病始生》道:“是故虚邪之中人也……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。或著孙脉,或著络脉,或著输脉,或著于伏冲之脉,或著于膂筋,或著于胃肠之募原,上连于缓筋,邪气淫佚,不可胜论。”癌肿夺气伤津,耗损人体精微,气血生化不足,故见消瘦、乏力、发热等症;癌肿向肺内转移,进一步消耗肺气,肺失宣肃,故见胸闷气促、音哑、咳嗽等症;癌肿向肝、肾、脑、三焦等处转移,故见黄疸、小便不利、疼痛、健忘等症。正如张锡纯言:“治胸中大气下陷,气短不足以息,或努力呼吸,有似乎喘,或气息将停,危在顷刻。其兼症,或寒热往来,或咽干作渴,或满闷怔忡,或神昏健忘,种种病状,诚难悉数。其脉象沉迟微弱,关前尤甚。其剧者,或六脉不全,或三五不调。”

3 肿瘤免疫微环境与肺癌转移

1909 年有学者提出免疫系统具有抑制大多数肿瘤的能力。局部的慢性炎症或接触致癌物质等可诱导肿瘤细胞形成^[8],在肿瘤产生初期,免疫系统通过先天性免疫和适应性免疫的细胞(NK 细胞、T 细胞、树突细胞、巨噬细胞等)识别,产生刺激 γ -干扰素,诱导肿瘤细胞凋亡^[9-10],同时肿瘤细胞产生趋化因子抑制血管生成,招募更多的 NK 细胞、巨噬细胞杀死肿瘤细胞^[11],此时肿瘤免疫微环境发挥抗肿瘤作用。若免疫系统未能完全消除肿瘤细胞,则导致肿瘤细胞与免疫系统处于制衡状态,即免疫系统无法消除肿瘤,但同时肿瘤细胞生长受到抑制。肿瘤细胞释放的炎症因子及慢性炎症刺激可激活休眠的肿瘤细胞^[12-13],促进嗜中性粒细胞外陷阱形成^[14],肿瘤细胞

周围缺氧微环境使大量血管内皮生长因子 A 被释放,促进新生血管的生成,异常的脉管系统使免疫细胞难以渗入肿瘤组织,同时抑制树突细胞的成熟,促进调节性 T 细胞的浸润和髓源性抑制细胞,形成肿瘤免疫抑制微环境^[15]。同时肿瘤本身也表达多种免疫抑制配体并下调主要组织相容性复合体 I 类分子的表达以逃避免疫细胞的识别和杀伤^[16]。多种免疫抑制因子的存在加剧了肿瘤细胞和免疫系统之间的失衡,促进肿瘤免疫抑制微环境的形成^[17]。肿瘤细胞产生对凋亡的抵抗、代谢重编程等,触发细胞外基质的调整,邻近基质细胞和免疫细胞反应,诱导血管、淋巴管生成,形成了免疫抑制肿瘤环境,逃脱免疫监视,使肿瘤生长无法抑制,造成肿瘤转移以及产生治疗抗性^[18-19]。

肿瘤免疫微环境的变化与“大气下陷”所致肿瘤转移的病机相契合。气具有防御、固摄的作用,大量研究证实气与免疫密切相关。气虚是癌肿产生的病理基础,杨蕊英等^[20]对 25 例辨证为阴虚或气阴两虚肺癌患者与正常人的 T 细胞亚群含量进行检测后发现,肺癌组的 T 细胞含量低于正常人,肺癌患者免疫功能低于正常人。正气与癌毒、血瘀等邪气斗争过程,就是机体免疫与肿瘤抗争的过程。癌肿成形之始,正气尚充足,可攻邪,免疫系统发挥抗肿瘤作用,清除肿瘤细胞。外感六淫、邪毒等外因不除,癌毒、血瘀等病理产物不断蓄积异变,持续耗损正气,癌毒弛张,正气无法清除癌毒,形成恶性循环,癌肿持续生长,气虚致极,大气下陷,失其固摄、防御功能,导致癌毒转移。正如《医学衷中参西录》道:“大气既陷,无气包举肺外以鼓动其阖辟之机,则呼吸顿停,所以不病而猝死也。”长期慢性炎症刺激肿瘤细胞不断变异,诱导肿瘤细胞代谢重编程和细胞外基质重塑,形成肿瘤抑制性微环境,阻止免疫细胞清除肿瘤,最终发生免疫逃逸。

4 从“大气下陷”辨治肺癌转移

4.1 益气升提,匡扶正气

《医学衷中参西录》曰:“其证多得之力小任重,或枵腹力作,或病后气力未复勤于动作,或因泄泻日久,或服破气药太过,气分虚极自下陷,种种病因不同。”或因先天禀赋不足,或因内伤耗气,或因外感,各种原因均可导致大气虚极下陷。《景岳全书·论治》云:“若积聚渐久,元气日虚,此而攻之,则积气本远,攻不易及,胃气切近,先受其伤,愈攻愈虚,则不死于积而死于攻矣。”《黄帝内经》言“散者收之”。气虚是肺癌形成的前期病理改变,肺癌转移时机体正气虚极,大

气下陷,此时切勿攻伐,当以益气升提为要,补其下陷之大气,防止正气进一步耗散,增强正气的防御和固摄功能;少量配伍收敛固摄之品,固摄癌毒,防止扩散及转移。Zheng 等^[4]通过网络药理学研究发现,扶正类中药可通过促进 NK 细胞活性和肿瘤细胞抗原提呈来调节肿瘤免疫,改善肿瘤免疫微环境,同时发挥不同程度的抗肿瘤作用。李佳鑫等^[21]研究显示,扶正类中药(黄芪、人参、灵芝等)可激活免疫细胞,促进细胞因子水平升高。学者郝力争^[22]对 22 项临床研究 2 318 例Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者进行了系统评价和 Meta 分析,发现扶正类复方联合西医治疗对非小细胞肺癌患者的总生存期和 1、2、3 年生存率方面的影响与非扶正类复方相比具有一定优势作用。李冰冰^[23]的体外实验证明,补气收涩药降低了血管内皮生长因子等因子的蛋白及 mRNA 的表达水平,这可能是这些药物在分子生物学层面上抑制肿瘤血管生成的作用机制。

张锡纯尊李东垣的升阳益气之法,化裁补中益气汤,创立升陷汤治“大气下陷”,方由生黄芪、知母、升麻、柴胡、桔梗组成。方中黄芪为主药,“黄芪能补气,兼能升气,善治胸中大气下陷”,使气虚得此可补,气陷得此可升。知母可制约黄芪之热。《本草新编》云:“柴胡从左而升气,升麻从右而提气,古人已言之矣。然而柴胡左升气,而右未尝不同提其气,升麻右提气,而左亦未尝不共升其气,又两相顾,而两相益也。”升麻、柴胡二者与黄芪共为相须。桔梗载药上升,开胸利壅。全方共 5 味药,药少力专,共奏益气、升阳、举陷之功。若气分虚极者可加人参,培补元气;兼有寒饮结胸者,可用回阳升陷汤;兼有脾气虚极下陷、小便不禁者,可用醒脾升陷汤;兼有气分郁结者,可用理郁升陷汤;临证应仔细审查,灵活运用。在现代医学研究中,吴静远等^[24]基于网络药理学探讨升陷汤治疗非小细胞肺癌的分子生物学机制,证实升陷汤可通过多成分、多靶点、多通路介导炎症反应、缺氧环境、肿瘤血管生成等环节重塑非小细胞肺癌肿瘤微环境。赵连梅等^[25]通过研究发现,升陷汤正丁醇提取物能够诱导 A549 细胞内的 ERK1/2 磷酸化水平降低,进而降低了 MMP2 和 MMP9 的表达,以此达到抑制肺癌细胞 A549 增殖和转移。刘玉霞等^[26]研究表明,黄芪甲苷在蛋白水平和基因水平上均能显著降低 A549 细胞 ILT4 的表达,抑制 PI3K/Akt 通路,影响 B7-H3 的表达,抑制 ILT4-PI3K/Akt-B7-H3 通路,可进一步影响肺癌免疫逃逸的后续阶段,从而抑制非小细胞肺癌的发生发展。

4.2 化痰祛瘀,清热解毒

在治疗肺癌患者过程中,除了益气升提、匡扶正气,常常也可以加入化痰祛瘀、清热解毒之品。现代药理研究证明,祛痰药、活血药、清热解毒药具有抗肿瘤作用^[27-28],临床中常见治疗肺癌的清热解毒药包括白花蛇舌草、蒲公英、白英、龙葵、七叶一枝花、板蓝根、半枝莲等,祛痰药包括陈皮、桔梗、贝母、半夏、天南星、猫爪草、瓜蒌、葶苈子等,活血药包括苏木、川芎、丹参、鸡血藤、水蛭、桃仁、红花等,在临床上可根据辨证进行加减使用。

5 结语

在肺癌的发生发展过程中,肺癌的病机并不是一成不变的。本课题组根据免疫微环境变化与大气下陷病机理论的相通性,创新性提出大气下陷为肺癌转移核心病机:气虚导致机体免疫功能下降,导致肺癌产生,大气下陷促进肿瘤免疫抑制微环境形成,促进肺癌转移。因此治疗上应以益气升提为本,可采用升陷汤为主方,辅以化痰祛瘀、清热解毒之品,改善肿瘤微环境,提高机体免疫,抑制肺癌转移。

参 考 文 献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis [J]. *Nat Med*, 2013, 19(11): 1423-1437.
- [3] Dzobo K. Taking a full snapshot of cancer biology; deciphering the tumor microenvironment for effective cancer therapy in the oncology clinic [J]. *OMICS*, 2020, 24(4): 175-179.
- [4] Zheng J, Wu M, Wang H, et al. Network pharmacology to unveil the biological basis of health-strengthening herbal medicine in cancer treatment [J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(11): 461.
- [5] 冯瑞雪, 张紫薇, 张再康. 论张锡纯胸中大气下陷学说的形成 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(17): 1455-1459.
- [6] 范春雷, 李泽庚, 童佳兵. 肺癌中医证型与现代医学分期关系研究进展 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2016, 23(5): 134-136.
- [7] 阮善明, 张洁, 沈敏鹤, 等. 肺癌中医虚证证候要素与临床相关因素的单因素分析 [J]. *中华中医药学刊*, 2009, 27(5): 937-939.
- [8] Zhu HX, Shi L, Zhang Y, et al. Myocyte enhancer factor 2

- D provides a cross-talk between chronic inflammation and lung cancer[J]. *J Transl Med*, 2017, 15(1): 65.
- [9] Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, et al. Natural innate and adaptive immunity to cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 235-271.
- [10] Udagawa T. Tumor dormancy of primary and secondary cancers[J]. *APMIS*, 2008, 116(7-8): 615-628.
- [11] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoeediting: from immunosurveillance to tumor escape[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(11): 991-998.
- [12] Kunimasa K, Goto T. Immunosurveillance and immunoeediting of lung cancer: current perspectives and challenges[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 597.
- [13] Denk D, Greten FR. Inflammation: the incubator of the tumor microenvironment [J]. *Trends Cancer*, 2022, 8(11): 901-914.
- [14] Albregues J, Shields MA, Ng D, et al. Neutrophil extracellular traps produced during inflammation awaken dormant cancer cells in mice[J]. *Science*, 2018, 361(6409): eaao4227.
- [15] De Palma M, Bizziato D, Petrova TV. Microenvironmental regulation of tumour angiogenesis[J]. *Nat Rev Cancer*, 2017, 17(8): 457-474.
- [16] Dhatchinamoorthy K, Colbert JD, Rock KL. Cancer immune evasion through loss of MHC class I antigen presentation[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 636568.
- [17] Liu S, Sun Q, Ren X. Novel strategies for cancer immunotherapy: counter-immunoeediting therapy [J]. *J Hematol Oncol*, 2023, 16(1): 38.
- [18] Roma-Rodrigues C, Mendes R, Baptista PV, et al. Targeting tumor microenvironment for cancer therapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(4): 840.
- [19] Buoncervello M, Gabriele L, Toschi E. The janus face of tumor microenvironment targeted by immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4320.
- [20] 杨蕊英, 章育正, 赵慧娟, 等. 肺癌患者 OKT 系统的 T 淋巴细胞亚群检测及其免疫功能分析[J]. *肿瘤*, 1988, 8(4): 220.
- [21] 李佳鑫, 王冰, 于森. 基于“扶正祛邪”治则的中药抗肿瘤作用机制的研究进展[J]. *中草药*, 2021, 52(18): 5751-5757.
- [22] 郝力争. 固摄扶正法治疗非小细胞肺癌的用药规律及作用机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2022.
- [23] 李冰冰. 补气收涩法干预肿瘤增殖和转移的作用与机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [24] 吴静远, 李杰, 吴喆, 等. 基于网络药理学探讨升陷汤治疗非小细胞肺癌的分子生物学机制[J]. *世界中西医结合杂志*, 2021, 16(3): 490-499.
- [25] 赵连梅, 颜晰, 王磊, 等. 中药升陷汤抑制肺癌 A549 细胞增殖和侵袭转移作用研究[J]. *中华中医药杂志*, 2011, 26(9): 2147-2150.
- [26] 刘玉霞, 郑心, 梁冉冉, 等. 黄芪甲苷基于 ILT4-PI3K/Akt-B7-H3 通路对 NSCLC 免疫逃逸机制影响的实验研究[J]. *中药材*, 2021, 44(11): 2677-2682.
- [27] 张波. 虫类攻毒法与草木解毒法对小鼠 Lewis 肺癌治疗作用的对比研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2011.
- [28] 刘玉莹, 万少芬. 化痰类中药在肺癌防治中的药理机制进展[J]. *四川中医*, 2020, 38(5): 218-220.

(收稿日期: 2023-08-20)

(上接第 422 页)

- [23] 赵钦欣, 杨飞亚, 陈东, 等. 番茄红素联合槲皮素、姜黄素对大鼠慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征的治疗作用以及机制的初步探讨[J]. *中华男科学杂志*, 2021, 27(2): 99-105.
- [24] 刘嘉, 杨海军, 曾庆琪, 等. 中药调控丝裂原活化蛋白激酶通路治疗慢性前列腺炎的研究进展[J]. *中医药学报*, 2020, 48(9): 68-72.
- [25] 花永娇, 刘莉娜, 李良, 等. 泽兰提取物对慢性前列腺炎的治疗作用及调控炎性小体 NLRP3 信号通路的机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(15): 51-59.
- [26] 晋玉章, 马勇, 何瑞波. 京尼平苷对慢性前列腺炎大鼠前列腺组织中细胞因子的影响[J]. *武警医学院学报*, 2009, 18(11): 929-932.
- [27] 张丹丹. 京尼平苷通过抑制 EGFR/PI3K/AKT 通路和 Ca²⁺通道减轻 CCI 大鼠的神经性疼痛[D]. 杭州: 浙江中医药大学, 2023.
- [28] 刘碧娥. 中药复方治疗慢性前列腺炎的用药规律及其网络药理学机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2022.

(收稿日期: 2023-04-22)