

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.22.002

从肠道菌群微生态角度探讨“培土生金”法 辨治肺癌的科学内涵

何艺韵, 龚亚斌, 焦丽静, 许玲✉

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路110号, 200437



[摘要] “培土生金”是基于中医五行学说“虚则补其母”的治疗原则,以五行相生的原理,通过增强“土”脏腑(脾和胃)的功能,达到间接滋养“金”脏腑(肺和大肠)的效果。培土生金法应用于肺癌治疗中,可加强“土”脏腑的功能达到对“金”脏腑的治疗效果。肠道菌群组成和结构改变引起的代谢紊乱、炎症反应、免疫调节参与肺癌的发生发展,这与中医学“肺与大肠相表里”理论有相通之处。从肠道菌群微生态的角度,初步探讨肠道菌群失调致使肺癌发生的“土病及金”病机,以及以调整肠道菌群微生态平衡为途径的“培土生金”治法,提示以肠道菌群微生态平衡为目标的“培土生金”法在肺癌治疗中具有重要意义。

[关键词] 肺癌;培土生金;肠道菌群;肠道微生态

肺癌是最常见的癌症类型,占据癌症死亡率第一^[1]。据2022年数据统计,肺癌在我国的发病率和致死率均居于首位^[2]。人体稳态失衡是导致疾病发生发展的根源,而肠道菌群作为栖息于肠道内的巨大微生物群落,与人体形成平衡和谐的共生关系。已有研究揭示,肠道菌群通过调控“肠-肺”轴和肺癌互联,进而可导致肺癌的发生发展,并影响肺癌的治疗及预后^[3]。中医学主张“治病求本,本于阴阳”,以阴阳平衡为治疗目标,而以肠道菌群为主要组成的微生物系统动态平衡也为阴阳平衡的目的之一^[4]。从宏观生态理论的微观应用层面而言,中医学与微生态学在整体性和平衡性方面均存在高度一致性^[5]。本文通过探讨脾胃与肠道菌群的相关性,解析脾胃的物质基础,从肠道菌群微生态平衡角度阐释中医“培土生金”法治疗肺癌的科学依据,冀为中医药治疗肺癌提供现代生物学理论支持。

1 培土生金法概述

1.1 培土生金的理论内涵

当肺病而又脾弱,土弱难以生金,肺的功能更

不能复,则可采用调理脾胃的药物进行治疗,以培补中土进而灌溉四傍,使得中气得以运转,后天得以充实,从而达到滋养肺脏的目的,此种治疗方法被称为培土生金法,正如陈士铎在《石室秘录》中所云:“治肺之法,正治甚难,当转治以脾,脾气有养,则土自生金”。培土生金法源于中医五行学说,并代表了五行相生理论在治法上的延伸,经后世医家不断发展,并将其逐步应用至临床实践中^[6]。《素问·阴阳应象大论篇》言:“中央生湿……脾生肉,肉生肺,脾主口”,按照五行相生的规律奠定了培土生金法的理论基础。脾为土,肺为金,土生金,脾土为母,肺金为子,当“金”脏虚弱时,按照“虚则补其母”的原则,通过加强脾胃的功能,可以达到治疗效果。

1.2 土病及金的病机阐释

脾胃之气乃肺之母气是培土生金法的基础。肺为主气之枢,脾为生气之源,肺与脾的相互关系主要体现在气的生成与运行、津液的输布与代谢两个方面^[7]。《素问·玉机真脏论篇》云:“脾为孤脏,中央土以灌四傍”,人体内气机的升降出入,都与“脾为中土”的正常功能密不可分。一方面,胃主受纳与腐熟水谷,脾主化生与运输精微物质,一纳一运,将精微物质上输于肺,故脾胃强弱可直接影

基金项目:国家重点研发计划(2023YFC3503302);上海市科学技术委员会科技计划项目(22Y31920400);上海市卫生健康委员会2019年度中西医临床协作试点项目(ZXYXZ-201901)

✉ 通讯作者:Xulq67@aliyun.com

响肺的盛衰,正如李杲《内外伤辨惑论》所云:“脾胃一虚,肺气先绝”。另一方面,肺主通水道,脾胃失于健运而无法有效地转化与运输水液,则痰湿形成,导致肺的宣降功能失常。

脾土失调,肺金无法得到脾土的滋润,肺金则难以维持其旺盛状态,故土病会波及金^[6]。当“土”脏腑功能出现异常即脾胃功能失调,可能导致“金”脏腑即肺和大肠的功能也出现异常,可表现为肺气虚弱,出现呼吸功能下降、皮肤干燥、易感冒等肺部症状,或便秘、腹泻等肠道症状,即出现“土病及金”。若脾虚则后天之本不足,气血化生之源匮乏,则无以滋养肺。又因脾为生痰之源,肺为贮痰之器,一则若脾功能失调,运化无权,水谷精微物质无法上输于肺,导致肺气虚损,最终形成脾肺两虚;二则脾失健运而易生痰,若不进行培土调脾,则生痰之源无以绝断,痰饮内生并储存于肺,进而引发各种痰饮积聚病证;三则脾胃功能亢进,如脾胃湿热、食滞脾胃等实证,可导致气机不畅、中焦气机壅遏,从而影响肺的宣发、肃降功能。

1.3 培土生金法的临床运用

培土生金法既强调脾胃的补益,又注重脾胃脏腑的“调理”和“调和”,以脾升胃降为核心,以求脾胃安和的状态。因此,“培土”法不仅涵盖了健脾益气,还包括了温补、滋阴、燥湿、理气等多种针对脾胃系统各个脏腑进行调理的方法^[6],从而确保气血化生之源充足,精微运输之序正常,使得五脏六腑机能均能达到平衡。既往研究显示,临床多采用培土生金法治疗如支气管哮喘^[8]、肺炎^[9]、慢性阻塞性肺疾病^[10]及肺癌^[11]等呼吸系统疾病,培土生金法已成为治疗肺病的重要治则。具体临床应用时,培土生金法以参苓白术散、麦门冬汤为代表方^[6]。

2 肠道菌群微生态与脾胃的关系

2.1 肠道菌群与脾胃在生理功能上具有同质性

对肠道菌群的中医学认识进行探索,可发现肠道菌群微生态系统与中医学理论如整体观、阴阳平衡观、系统观、恒动观和中土思想等有相通之处^[12-13]。肠道菌群栖息于肠道内,属于中医藏象理论中广义脾胃系统范畴:1)脾为之卫:脾胃的卫外功能使得五脏六腑不受邪,肠道菌群可以调节人体免疫功能,维持免疫平衡作用,肠道菌群在固有免疫和适应性免疫中均具有重要作用,如肠道菌群可影响淋巴结构发育和上皮功能、塑造T细胞亚

群、调节恒定T细胞和固有淋巴样细胞等^[14-15]。2)脾主运化:脾胃受纳水谷后转运和输布精微物质,而肠道菌群调节机体营养和代谢。研究已表明,肠道菌群变化可引起短链脂肪酸、胆汁酸等菌群代谢物失调,使得肠道处于共生菌群的免疫稳态被破坏的状态,从而引起代谢紊乱^[16]。3)脾主统血:脾运化水谷精微,从而具有化生血液的作用,脾又具有固摄血液使其不溢出脉外的作用。肠道菌群被证实可调节血小板、铁的合成与代谢,在止血、造血过程中具有重要作用^[17-18]。4)脾在志为思、藏意:脾主思、藏意是中医情志学说的重要组成部分,指脾的生理功能与思志意念有关,思虑太过易妨碍脾气运化,致使脾胃之气结滞。肠道菌群通过肠-脑轴调节5-羟色胺、3-羟基酪胺(多巴胺)等神经递质^[19],在人体的神经系统 and 心理精神状态中发挥重要作用,肠道菌群改变与认知功能和抑郁焦虑状态具有相关性^[20]。

2.2 肠道微生态失衡是脾胃失调的表现之一

肠道菌群可通过菌群组成结构失衡、黏膜屏障受损、免疫系统失调、炎症反应刺激、代谢产物紊乱等途径引起人体稳态失衡,导致多种疾病发生^[21]。李杲在《脾胃论》中提出:“内伤脾胃,百病由生。”脾失健运会导致肠道菌群失调,肠道菌群失调又可加重脾胃失调的症状^[22]。临床研究^[23]发现,脾胃虚损引起的证候表型与肠道菌群失调有着密切的关联,脾气虚患者的链球菌、消化链球菌科相对丰度升高,而乳杆菌属、小杆菌属和柯林斯菌属的相对丰度显著降低。

综上,中医脾胃与肠道菌群在生理功能内涵上具有相似的特点,肠道菌群微生态平衡可能是脾胃正常生理功能的现代物质基础之一,这一认识为培土生金法治疗肺癌提供了理论依据。

3 从肠道菌群微生态失调认识肺癌“土病及金”的发病机制

3.1 “土病及金”是肺癌发病的主要病机

中医学认为,正气亏虚为肺癌发病之本,正如《黄帝内经》中提出的“正气存内,邪不可干”。当人体处于正气亏虚状态时,抵抗外部入侵邪气之力不足,邪气通过口鼻和皮肤进入体内,侵袭于肺,邪气阻于胸中,致肺气宣降失司,气机不得宣通,血行受阻,津液失输,湿聚为痰,气滞痰凝,瘀血阻络,痰瘀热毒互相搏结,正气不足无以制邪抗邪,日久形成肺部积块,进而发展为肺癌^[24]。因

此, 正虚毒瘀是肺癌的关键病机所在。

脾胃虚弱则为正气亏虚之源, 正如李杲在《脾胃论》中提出“百病皆由脾胃衰而生也”。脾与肺共属太阴, 母子相应, 参与气血津液的生成、气机的调畅及水液的代谢。脾胃气虚、肺气易损是肺癌的根本病机^[7]。脾胃失调在肺癌的形成中起着重要的作用: 脾胃失调, 功能虚弱, 气血生化乏源, 致使气血亏虚, 正气不足, 气虚则无力行血, 血瘀凝结成块; 脾胃失调则运化无权, 湿、痰、毒等病理产物随之产生; 肺气不足, 正气亏虚, 无力抗邪外出, 最终邪毒聚结, 正消邪长, 发为肺癌。

3.2 肠道菌群失调是肺癌重要的生物学表现

肠道属于中医藏象理论中广义脾胃系统范畴, 肠道菌群失调是“百病由生”的重要原因^[13]。肠道菌群与肺之间基于多种生物相关性(如胚胎同源性、黏膜免疫通道、神经通道等)通过肠-肺轴实现双向调控而相互作用^[24]。已有研究表明, 肺癌患者的肠道菌群特征与健康人相比具有显著差异, 肺癌患者肠道菌群中韦荣氏球菌属、拟杆菌属和梭杆菌属的丰度较健康人显著增多, 而克吕沃尔氏菌属、戴阿利斯特杆菌属、粪杆菌属、肠杆菌属、埃希氏菌属-志贺氏菌属的含量较健康人明显降低^[25]。非小细胞肺癌患者的毛螺杆菌科、肠杆菌属的丰度高于健康人, 而健康人群中双歧杆菌、乳杆菌属、片球菌属的丰度明显高于肺癌患者^[26]。

肠道菌群可预测肺癌的早期风险, 如有研究探索了与肺癌风险相关的特征肠道菌群, 发现厌氧棍状菌和拟杆菌的富集可能与非小细胞肺癌的风险相关^[27]; 有研究利用支持向量机构建了具有 13 个肠道菌群标志物的肺癌预测模型, 建立了预测早期肺癌的肠道微生物特征谱^[28]。此外, 与健康人群相比, 肺癌患者肠道菌群富集的功能通路也存在着明显的差异, 表现为肺癌患者肠道菌群相关的代谢通路的丰度显著降低^[29]。

3.3 肠道菌群失调导致肺癌的作用机制之一

肠道菌群失调被证实可通过影响肿瘤相关信号通路的传导促进肺癌的发生发展。如研究表明, 肠道菌群(韦荣氏球菌属、普雷沃氏菌属、链球菌属)上调磷酸肌醇 3-激酶(P13K)和细胞外信号调节激酶(ERK)信号通路, 促进肺癌的发生^[30]。共生菌群刺激髓系细胞产生髓分化因子 88(Myd88)依赖的白细胞介素 1 β 和白细胞介素 23, 诱导 $\gamma\delta$ T 细胞(一类执行固有免疫功能的 T 淋巴细胞)增殖和活化, 从而产生白细胞介素 17 和其他效应分子,

促进炎症和肺癌细胞增殖^[31]。肠道菌群微环境失调, 导致肠-肺轴功能障碍, 可引起氧化应激、肠道屏障损伤、细菌移位、新生血管生成、毒素产生、持续炎症、代谢紊乱以及免疫失调, 从而促进肺癌的发生和发展^[32-33]。

4 重塑肠道菌群微生态是培土生金法治疗肺癌的重要内涵

肠道菌群作为广义脾胃体系的组成部分, 其生态系统的动态平衡与中医视野下的整体观及阴阳平衡有相似之处, 故调节肠道菌群微生态平衡为培土生金法治疗肺癌提供了一个不同的视角。

4.1 调节肠道菌群可提高肺癌免疫治疗的响应

肠道菌群的丰度及多样性改变通过优化菌群结构和调控微生物信号传递, 引起肿瘤微环境的变化, 从而可增强抗肿瘤疗效。免疫检查点抑制剂(ICIs)与调节肠道菌群相结合的治疗方法逐渐成为非小细胞肺癌免疫治疗领域的一种新兴策略^[34]。研究^[35]发现, 肠道菌群多样性与非小细胞肺癌患者抗程序性细胞死亡蛋白 1 的良好免疫应答和较长的无进展生存期(PFS)相关, 长 PFS 患者的肠道菌群 Beta 多样性显著提高, 副拟杆菌属、甲烷短杆菌属明显富集。在接受纳武利尤单抗免疫治疗的晚期非小细胞肺癌患者中, 肠道菌群整体多样性高的患者拥有更长的 PFS^[36]。丁酸梭菌与 ICIs 的联合疗法具有显著延长晚期非小细胞肺癌患者 PFS 和总生存期的作用^[37]。因此, 调节肠道菌群的丰度及多样性维持肠道微生态平衡, 可提高肺癌免疫治疗的响应。

4.2 调节肠道菌群可增强化疗的抗肿瘤效果

化疗是肺癌治疗的基石, 调节肠道菌群可提高化疗的抗肿瘤疗效。有研究显示, 顺铂和乳酸杆菌联合治疗可显著增强抗肺癌的效果, 延长 Lewis 肺癌小鼠的生存时间^[38]; 海氏肠球菌和肠巴尔内氏菌与晚期肺癌患者接受铂类化疗后较长的 PFS 相关^[39]。调节肠道菌群还可减轻化疗所致的胃肠道毒性和肠道损伤, 如复合益生菌补充剂可以明显提高接受铂类双联化疗的晚期非小细胞肺癌患者的整体生活质量, 并显著降低化疗相关的诸多胃肠道不良反应发生率^[40]; 唾液乳杆菌 CPU-01 菌株被证实可以改善替莫唑胺诱导的肠道黏膜炎, 其作用机制与通过调节肠道菌群、维持肠道屏障、阻断促炎因子有关^[41]。此外, 肠道菌群还可提高放疗的敏感性, 逆转放射抗性, 增强疗效。已有研究^[42]表明,

在肺癌靶向治疗中,益生菌与吉非替尼联合治疗可显著提高单用靶向治疗的抗肿瘤效果,表明调节肠道菌群可以协同增强靶向治疗抗肺癌的效果。

5 培土生金法调节肠道菌群微生态治疗肺癌的具体应用

肺癌的发生与肺和脾胃的功能失衡紧密相关,尽管肺癌病位在肺,但最终又会因脾胃虚弱、胃气衰竭而不治。因此,脾胃功能强弱在肺癌病程中具有关键作用,在肺癌治疗的全过程中始终强调调理脾胃的重要性。中医药对肠道菌群的调节作用越来越受到关注,培土生金类方药调控肠道菌群成为肺癌防治的重要靶点(详见附表1,请扫描本文二维码获取)。已有研究^[43]表明,培土生金类方药可通过调节肠道菌群,维持肠道微生物多样性,重塑其动态平衡,从而改善肺癌患者临床症状,并抑制肿瘤的生长和转移。

5.1 培土生金类单味中药

以培土生金法为主的单味中药,如茯苓、山药、人参、白术等,均具有调控肠道微生物群落的作用,主要体现为促进有益菌生长,减少有害菌,优化肠道菌群组成结构^[44]。如山药具有补脾养胃、生津益肺的作用,山药多糖不仅可刺激益生菌如双歧杆菌和乳酸杆菌的生长,而且可抑制有害菌大肠杆菌、粪肠球菌等生长^[45]。茯苓擅长利水渗湿、健脾宁心,而茯苓多糖、三萜类化合物等茯苓提取的有效成分已被证实可抑制肺癌细胞的生长、增殖和迁移^[46-47]。人参具有大补元气、补脾益肺等功效,其有效药理成分对多种肿瘤具有显著的抗癌效果和免疫调节作用^[48],其中20(S)-人参皂苷Rg3^[49]、聚乙二醇-人参皂苷Rh1和Rh2^[50]都被证实具抗肺癌作用。白术作为健脾常用药物之一,可补气健脾、燥湿利水,白术的有效药理成分白术内酯I可抑制肺癌细胞活性,恢复抗生素诱导的肠道菌群失衡,抑制肿瘤的进展^[51]。可见,培土生金类的单味中药可通过调节肠道菌群微生态平衡,进而修复黏膜屏障、调节免疫、减轻炎症,从而发挥抑制肿瘤细胞生长转移的作用。

5.2 培土生金类中药复方

培土生金类中药复方不仅有增强抗肺癌疗效的作用,也有助于调节肠道菌群微生态的平衡。多项临床研究表明,培土生金方药联合化疗治疗非小细胞肺癌,可显著增强免疫系统的功能,提高整体生活质量,改善临床症状,减轻化疗所引起的毒副作

用^[11, 52-53]。有实验研究^[54-55]显示,健脾固肠方可有效抑制肺癌细胞的侵袭与转移,其机制可能是通过增加肠道菌群的多样性,调整肠道菌群的组成和结构。培土生金代表方参苓白术散具有抑制Lewis肺癌小鼠肿瘤生长的作用,同时减轻肿瘤组织炎症反应,激活肺癌细胞发生自噬,并促进肺癌细胞凋亡^[56-57];还可协同提高程序性细胞死亡蛋白1抑制剂的疗效,其作用机制可能与调整肠道微生物群落的结构,从而维护了肠道微生态和肿瘤免疫微环境的平衡有关^[58];还具有修复肠道黏膜损伤,并抑制炎症因子的作用,其多糖成分可调节产丁酸菌的多样性^[59]。此外,四君子汤亦可协同增强抗肿瘤作用,抑制肿瘤进展,其在临床治疗肺癌中作用明显^[60]。四君子汤可通过调节Toll样受体4(TLR4)/MyD88/核转录因子 κ B(NF- κ B)信号通路并降低程序性细胞死亡蛋白-1表达来抑制肺癌生长^[61]。总之,培土生金类中药复方不仅在临床治疗中起到了协同提高抗肺癌疗效的增效作用,还可提高生活质量,减轻毒副反应,同时也维护了肠道菌群微生态平衡,提高免疫功能。

6 小结

随着培土生金法在肺癌治疗中的广泛应用,对“培土生金”理论现代生物学内涵的认识尚待提升。肠道菌群微生态平衡的深入探究有助于我们更好地解析肠道菌群失调导致脾胃失调的“土病”在肺癌中的发病机制,以及以重塑肠道菌群微生态为载体的培土生金法在肺癌治疗中的价值。中医药在调节肠道微生态平衡方面具有其独特优势,通过调节脾胃从而影响肠道菌群及菌群代谢产物将是中药发挥抗肺癌能力的潜在作用之一。近年来,随着对肠道菌群与肿瘤发生发展关系研究的不断深入,越来越多的证据显示中医药可以通过调控肠道菌群从而改善肿瘤患者的生存和预后。然而,对于中医药治疗肺癌的肠道菌群微生态生物学基础,仍需要借助多组学的方法来进行更深入的诠释,方可为肠道菌群视域下的培土生金疗法提供有益参考,并为中医药治疗肺癌提供思路。

参考文献

- [1]BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2]HAN B, ZHENG R, ZENG H, et al. Cancer incidence

- and mortality in China, 2022 [J]. *J Natl Cancer Cent*, 2024, 4(1): 47-53.
- [3]BUDDEN KF, GELLATLY SL, WOOD DL, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut-lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15(1): 55-63.
- [4]姜婷, 陆为民, 王昱茜, 等. 从肠道菌群论“上下交损, 当治其中”的科学内涵 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(2): 119-122.
- [5]蔡子微. 中国中医药微生态学研究 30 年进展回顾与展望 [J]. *中国微生态学杂志*, 2019, 31(10): 1164-1166, 1210.
- [6]毛峪泉, 吴蕾, 林琳. “培土生金”治法的历史源流及其发展初探 [J]. *中医杂志*, 2016, 57(10): 815-818.
- [7]王新月, 杨舒, 王健云, 等. 肺脾相关理论及其应用: 脾胃学说传承与应用专题系列(9) [J]. *中医杂志*, 2012, 53(17): 1441-1445.
- [8]兰春, 胡燕, 王孟清, 等. “培土生金”理法方药用于支气管哮喘的作用机制研究进展 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2023, 25(10): 3328-3335.
- [9]张晨, 蒲翔, 曾宪法, 等. 基于“培土生金”理论探讨梗米-甘草配伍在儿童肺炎中的防治思路 [J]. *贵州中医药大学学报*, 2024, 46(1): 1-4.
- [10]黄明儒, 黄钦清, 冯林香, 等. 基于“培土生金”理论探究加味六君子汤对肺脾气虚型慢性阻塞性肺疾病的临床疗效 [J]. *中医药通报*, 2023, 22(9): 41-44.
- [11]张征宇. 培土生金法对脾虚痰湿型非小细胞肺癌患者淋巴细胞亚群以及不良反应的影响 [J]. *光明中医*, 2021, 36(10): 1554-1556.
- [12]刘峰, 严晶, 卢冬雪. 肠道微生态研究与中医本质探索 [J]. *中医学报*, 2019, 34(9): 1859-1863.
- [13]杨化冰, 邹小娟, 孔明望, 等. 肠道微生态与传统中医思想内涵 [J]. *中医杂志*, 2017, 58(12): 1070-1072.
- [14]HOOPER LV, LITTMAN DR, MACPHERSON AJ. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. *Science*, 2012, 336(6086): 1268-1273.
- [15]RIAZI-RAD F, BEHROUZI A, MAZAHARI H, et al. Impact of gut microbiota on immune system [J]. *Acta Microbiol Immunol Hung*, 2021, 68(3): 135-144.
- [16]KLAG KA, ROUND JL. Microbiota-immune interactions regulate metabolic disease [J]. *J Immunol*, 2021, 207(7): 1719-1724.
- [17]DUTTARAY AK. Role of gut microbiota and their metabolites on atherosclerosis, hypertension and human blood platelet function: a review [J]. *Nutrients*, 2021, 13(1): 144.
- [18]XIAO L, TANG R, WANG J, et al. Gut microbiota bridges the iron homeostasis and host health [J]. *Sci China Life Sci*, 2023, 66(9): 1952-1975.
- [19]MIAO Z, CHEN L, ZHANG Y, et al. Bifidobacterium animalis subsp. lactis Probio-M8 alleviates abnormal behavior and regulates gut microbiota in a mouse model suffering from autism [J]. *mSystems*, 2024, 9(1): e0101323.
- [20]CRYAN JF, O'RIORDAN KJ, COWAN CSM, et al. The Microbiota-gut-brain axis [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(4): 1877-2013.
- [21]FINLAY BB, GOLDSZMID R, HONDA K, et al. Can we harness the microbiota to enhance the efficacy of cancer immunotherapy? [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(9): 522-528.
- [22]张北华, 王凤云, 卞兆祥, 等. 证候表型与肠道微生态的相关性 [J]. *中医杂志*, 2018, 59(1): 21-25.
- [23]林璋. 脾虚证候患者肠道微生物和宿主代谢表型的关联性研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2018.
- [24]何艺韵, 焦丽静, 许玲. 肠道微环境平衡介导肠-肺轴对肺癌治疗的影响 [J]. *医学综述*, 2021, 27(17): 3407-3413.
- [25]ZHANG WQ, ZHAO SK, LUO JW, et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer [J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3171-3185.
- [26]WANG RP, WANG XH, LI ZM, et al. Changes in serum inflammatory factors, adiponectin, intestinal flora and immunity in patients with non-small cell lung cancer [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(20): 10566-10572.
- [27]WEI YF, HUANG MS, HUANG CH, et al. Impact of gut dysbiosis on the risk of non-small-cell lung cancer [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(23): 15991.
- [28]ZHENG Y, FANG Z, XUE Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early-stage lung cancer [J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 1030-1042.
- [29]QIN X, BI L, YANG W, et al. Dysbiosis of the gut microbiome is associated with histopathology of lung cancer [J]. *Front Microbiol*, 2022, 13: 918823. doi: 10.3389/fmicb.2022.918823.
- [30]TSAY JJ, WU BG, BADRI MH, et al. Airway microbiota is associated with upregulation of the PI3K pathway in lung cancer [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 198(9): 1188-1198.
- [31]JIN C, LAGOUDAS GK, ZHAO C, et al. Commensal microbiota promote lung cancer development via $\gamma\delta$ T cells [J]. *Cell*, 2019, 176(5): 998-1013.
- [32]ZHAO Y, LIU Y, LI S, et al. Role of lung and gut

- microbiota on lung cancer pathogenesis [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(8): 2177–2186.
- [33] MIAO S, QIU H. The microbiome in the pathogenesis of lung cancer: The role of microbiome in lung cancer pathogenesis [J]. *Apmis*, 2024, 132(2): 68–80.
- [34] JIANG Y, JIA D, SUN Y, et al. Microbiota: a key factor affecting and regulating the efficacy of immunotherapy [J]. *Clin Transl Med*, 2023, 13(12): e1508.
- [35] SONG P, YANG D, WANG H, et al. Relationship between intestinal flora structure and metabolite analysis and immunotherapy efficacy in Chinese NSCLC patients [J]. *Thorac Cancer*, 2020, 11(6): 1621–1632.
- [36] JIN Y, DONG H, XIA L, et al. The diversity of gut microbiome is associated with favorable responses to anti-programmed death 1 immunotherapy in Chinese patients with NSCLC [J]. *J Thorac Oncol*, 2019, 14(8): 1378–1389.
- [37] TOMITA Y, IKEDA T, SAKATA S, et al. Association of probiotic *Clostridium butyricum* therapy with survival and response to immune checkpoint blockade in patients with lung cancer [J]. *Cancer Immunol Res*, 2020, 8(10): 1236–1242.
- [38] 耿志广, 王永锋. 肠道微生态对非小细胞肺癌小鼠抗肿瘤作用影响的机制研究 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(1): 13–16.
- [39] DAILLÈRE R, VÉTIZOU M, WALDSCHMITT N, et al. *Enterococcus hirae* and *Barnesiella intestinihominis* facilitate cyclophosphamide-induced therapeutic immunomodulatory effects [J]. *Immunity*, 2016, 45(4): 931–943.
- [40] WEI H, YUE Z, HAN J, et al. Oral compound probiotic supplements can improve the quality of life for patients with lung cancer during chemotherapy: A randomized placebo-controlled study [J]. *Thorac Cancer*, 2024, 15(2): 182–191.
- [41] WANG Z, ZHOU Y, LUO A, et al. *Lactobacillus salivarius* CPU-01 ameliorates temozolomide-induced intestinal mucositis by modulating gut microbiota, maintaining intestinal barrier, and blocking pro-inflammatory cytokines [J]. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 2023, 15(5): 1079–1091.
- [42] JIANG T, ZHANG M, HAO S, et al. Revealing the role of the gut microbiota in enhancing targeted therapy efficacy for lung adenocarcinoma [J]. *Exp Hematol Oncol*, 2024, 13(1): 15.
- [43] WANG H, WANG Y. What makes the gut-lung axis working? From the perspective of microbiota and traditional Chinese medicine [J]. *Can J Infect Dis Med Microbiol*, 2024, 2024: 8640014. doi: 10.1155/2024/8640014.
- [44] 杜珊, 周月, 陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18): 182–188.
- [45] 张海燕. 山药多糖提取、结构鉴定及对肠道菌群影响的初步研究 [D]. 佳木斯: 佳木斯大学, 2014.
- [46] LIN TY, LU MK, CHANG CC. Structural identification of a fucose-containing 1, 3- β -mannoglucan from *Poria cocos* and its anti-lung cancer CL1-5 cells migration via inhibition of TGF β R-mediated signaling [J]. *Int J Biol Macromol*, 2020, 157: 311–318. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.04.014.
- [47] LING H, ZHOU L, JIA X, et al. Polyporenic acid C induces caspase-8-mediated apoptosis in human lung cancer A549 cells [J]. *Mol Carcinog*, 2009, 48(6): 498–507.
- [48] HE XL, XU XH, SHI JJ, et al. Anticancer effects of Ginsenoside Rh2: A systematic review [J]. *Curr Mol Pharmacol*, 2022, 15(1): 179–189.
- [49] LIANG Y, ZHANG T, JING S, et al. 20(S)-Ginsenoside Rg3 inhibits lung cancer cell proliferation by targeting EGFR-mediated Ras/Raf/MEK/ERK pathway [J]. *Am J Chin Med*, 2021, 49(3): 753–765.
- [50] MATHIYALAGAN R, WANG C, KIM YJ, et al. Preparation of polyethylene glycol-ginsenoside Rh1 and Rh2 conjugates and their efficacy against lung cancer and inflammation [J]. *Molecules*, 2019, 24(23): 4367.
- [51] LIU H, ZHU Y, ZHANG T, et al. Anti-tumor effects of atractylenolide I isolated from *Atractylodes macrocephala* in human lung carcinoma cell lines [J]. *Molecules*, 2013, 18(11): 13357–13368.
- [52] 郭效东, 楚彦升, 侯倩倩, 等. 培土生金方联合紫杉醇+顺铂方案对晚期非小细胞肺癌患者生命质量的影响 [J]. *中国药物经济学*, 2022, 17(12): 73–76, 80.
- [53] 董剑出. 培土生金法治疗非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制疗效观察 [J]. *湖北中医杂志*, 2022, 44(5): 42–44.
- [54] 蒋海燕, 张士强, 杨蕴, 等. 基于“肺与大肠相表里”研究健脾固肠方通过调节肠道免疫平衡抑制肺癌小鼠肿瘤转移的机制 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(3): 91–96.
- [55] 赵华, 晋玮, 吴昊, 等. 基于肺与大肠相表里理论的健脾固肠方对非小细胞肺癌患者肠道菌群及免疫功能的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2022, 25(7): 592–595.
- [56] 张云亭, 刘羽茜, 蒋宗莹, 等. 参苓白术散通过 I κ B/ $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 通路调控 Lewis 肺癌小鼠肿瘤自噬的研究 [J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2022, 24(4): 1487–

- 1494.
- [57]张云亭, 刘羽茜, 蒋宗莹, 等. 参苓白术散通过 TLR4/MyD88 通路对 Lewis 肺癌小鼠肿瘤凋亡的干预作用[J]. 中医药导报, 2021, 27(11): 41-45, 63.
- [58]DENG X, ZHANG C, YANG Y, et al. Shenling Baizhu Decoction (SLBZD) may play a synergistic role of tirelizumab in the treatment of colorectal cancer by influencing the imbalance of colon flora and Tumor microenvironment [J]. J Cancer, 2024, 15(1): 30-40.
- [59]林萍. 基于“中药多糖-产丁酸菌”研究健脾方参苓白术散的微生态机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2021.
- [60]刘玉才, 王永锋, 赵立江, 等. 四君子汤及加方治疗非小细胞肺癌的研究进展[J]. 药学研究, 2022, 41(10): 683-685, 689.
- [61]ZHAO W, LIU Z, ZHANG Z, et al. Si Jun Zi decoction inhibits the growth of lung cancer by reducing the expression of PD-L1 through TLR4/MyD88/NF- κ B pathway [J]. J Ethnopharmacol, 2024, 318(Pt A): 116948.

Scientific Connotations of "Reinforcing Earth for Generating Metal" in the Treatment of Lung Cancer from the Perspective of the Microecology of Intestinal Microbiota

HE Yiyun, GONG Yabin, JIAO Lijing, XU Ling

Department One of Oncology, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

ABSTRACT "Reinforcing earth for generating metal" is based on the treatment principle of the five-element theory of traditional Chinese medicine (TCM), which states that "reinforcing mother viscera for treating deficiency of child viscera". Based on the principle of inter-generating relationship in the five elements that earth generates metal, by strengthening the functions of the internal organs belonging to "earth" (spleen and stomach) to indirectly nourish the internal organs belonging to "metal" (lungs and large intestine). Using reinforcing earth for generating metal in the treatment of lung cancer, according to the principle of "reinforcing mother viscera for treating deficiency of child viscera", by strengthening the function of "earth" viscera, the treatment effect of "metal" viscera can be achieved. The metabolic disorder, inflammatory response, and immune regulation caused by the changes in the composition and structure of intestinal microbiota are involved in the occurrence and development of lung cancer, which is consistent with the theory of "the external and internal relationship between the lung and the large intestine" in TCM. From the perspective of intestinal microbiota microecology, the paper discusses the pathogenesis of "earth disease leads to metal disorders" that the gut microbiota dysbiosis causes lung cancer and the treatment method of "reinforcing earth for generating metal" by regulating the microecological balance of gut microbiota in lung cancer, suggesting the great significance of "reinforcing earth for generating metal" therapy aiming at microecological balance of gut microbiota in the treatment of lung cancer, in order to provide a different perspective for the treatment of lung cancer with TCM.

Keywords lung cancer; reinforcing earth for generating metal; intestinal microbiota; intestinal microecology

(收稿日期: 2024-02-25; 修回日期: 2024-05-23)

[编辑: 侯建春]