

中医药防治肺癌的优势与策略

花宝金¹ 庞博² 朴炳奎¹

(1. 中国中医科学院广安门医院,北京 100053;2. 中国中医科学院广安门医院国际医疗部,北京 100053)

【摘要】恶性肿瘤是重大疑难疾病的典型代表,发病形势日益严峻,半个世纪以来的科研攻关与临床实践表明,预防为主、防治结合是控制肿瘤发生与演进的出路。在我国,肺癌已严重威胁到人民生命健康,目前亟需强化构建肺癌防治体系。中医药在肺癌综合治疗、精准医疗中特色鲜明,其在阻断肺癌炎症癌转化、改善肿瘤转移前微环境、调控肿瘤化疗多药耐药等方面优势显著。随着对中医药治疗肿瘤临床研究的不断深入,中医药防治肺癌也进入科学化、规范化、系统化的时代,基于多领域、多学科跨界融合创新,阐释中医药防治肺癌的科学内涵已经成为肺癌基础与临床研究的关键命题。在发挥技术引领、优势整合的基础上,系统挖掘肺癌防治方药,建立临床疗效评价体系,将有助于突破肺癌中医药研究瓶颈,实现肺癌防控的关口前移和肺癌防治的疗效提升。

【关键词】中医药;肺癌;防治;优势;策略

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.05.001

2022年1月12日美国国家癌症研究所(NCI)和美国癌症协会(ACS)在国际权威期刊《临床医师癌症杂志》发布了最新的《国家癌症数据年度报告》^[1],报告显示,得益于肺癌的早期筛查、胸腔镜手术、靶向治疗和免疫治疗的应用,在2015—2019年期间,肺癌死亡率以每年5.4%(男性)和4.3%(女性)的速度持续下降。但值得关注的是,每年仍有20余万例新发肺癌,肺癌也仍是癌症死亡的首要原因。对比我国2022年癌症预测情况^[2],肺癌是我国新发与死亡数最多的恶性肿瘤,肿瘤医疗负担仍在持续增长。因此加大中医药在肺癌防治中的慢病管理,落实积极有效的肿瘤干预举措,发挥中医药“治未病”特色优势,及早干预癌前病变,构建中医药防治肺癌体系,开展全周期中医药防治策略,可持续推动肺癌发病率与死亡率的稳步下降,有效减轻肿瘤医疗负担,助力实现健康中国的美好愿景。

1 基础理论的思维融合与创新

在中医药防治肺癌的科研与临床实践中,近现代众多中医药学者基于理性思考,坚持运用中医思维阐释肿瘤发生、转移科学原理,提出了以“正虚”“癌毒”为核心的肿瘤发生与发展的病机

认识。自20世纪70年代起,余桂清、刘嘉湘、周岱翰、朴炳奎、孙桂芝等老一辈中医肿瘤专家围绕“扶正培本”学术体系,牵头中医肿瘤行业科学研究,引领了“扶正培本”治疗思想在全国的发展,极大地推动了中医对肺癌的新认识与临床证治发展。从国家“六五”科研攻关计划“扶正冲剂合并化疗治疗晚期肺癌的研究”到国家“十二五”科技支撑计划“基于真实诊疗的中医‘病证结合’方案降低非小细胞肺癌术后复发转移的临床研究”再到“十三五”国家重点研发计划“康莱特注射液治疗晚期非小细胞肺癌生存获益及真实世界的安全性研究”,半个世纪以来,由中国中医科学院广安门医院肿瘤科研团队牵头的科研攻关项目对中医药防治肺癌的效应机制进行了深度诠释。通过聚焦正虚、毒聚、气机失调的宏观视角与炎症、代谢、免疫等微观机制,梳理出一条以“扶正培本”“固本清源”“扶正调气”“调气解毒”为架构的学术传承发展脉络,确证了中医药防治肺癌的理论内涵,形成了非小细胞肺癌中医药治疗体系,提出了肺癌全周期(癌前病变-术后状态-复发转移-带瘤生存-肿瘤康复)治疗理念,为干预调控肺癌提供了可推广、可持续、可复制

基金项目:中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021B009,CI2021A01805);中医药创新团队及人才支持计划项目(国中医药人教函[2022]8号)

作者简介:花宝金,男,58岁,博士,博士后,主任医师,教授,博士生导师,岐黄学者,第三批国家“万人计划”科技创新领军人才,全国中医临床优秀人才。研究方向:中医药防治肿瘤的临床与基础研究。

引用格式:花宝金,庞博,朴炳奎. 中医药防治肺癌的优势与策略[J]. 北京中医药,2022,41(5):472-475.

的中医药诊疗基础方案。

随着中医药防治肺癌科技攻关研究的不断深入, 肺癌中医基础理论也在中医思维及临床实践的指导下不断融合与发展, 认识范围与维度也不断提升, 具体体现在: ①创新中医对肺癌的病因病机认识, 在传统认知“虚、毒、痰、瘀”为核心发病要素的指导下, 凝练提出“正虚”是肺癌发生根本原因, “烟毒侵袭”与“气失升降”是疾病进展关键因素, “络脉瘀阻, 久而成积”是肺癌演进重要病理过程。②基于临床病例观察, 结合肺癌气阴两虚、阴虚内热居多的证候特点, 关注到中医“热毒”与西医“慢性炎症”在癌症发生中的关键作用, 聚焦“阴火”与“炎癌转化”“炎症微环境”的内在联系, 形成阻断“炎癌转化-血管生成-侵袭迁移”以改善肺癌相关证候的理论共识, 精准炎症和炎性微环境在肺癌发生、发展及转移中的作用定位, 厘清了正气与火、热、毒在发病过程中的对立消长关系。③总结完善肺癌转移的中医理论认识, 提出“癌毒流注”“邪毒传舍”“正虚伏毒”“络气失摄”等肺癌转移基本规律。④系统阐释中医药肺癌防治效应机制, 基于组学、分子影像学、网络药理学、系统生物学等技术手段, 验证了“扶正培本”学术思想诊疗肺癌的科学内涵, 将中医药重塑免疫抑制微环境与中医药干预肺癌全周期事件链相结合, 为系统挖掘肺癌疾病本质, 理性破解临床诊疗难题, 有效提升我国肺癌防治水平奠定基础。

2 中医药防治研究现状与趋势

2.1 炎症机制与炎癌转化研究

中医“治未病”理念是古代预防医学思想的高度概括, 而着眼于肺癌预防的关键环节, 则是强调对肺癌癌前病变的防治。癌前病变是肿瘤发生和演进过程中极为常见的病变阶段, 临床发展具有可逆性, 或为降低肺癌发病率的最佳切入点^[3-4]。因此聚焦肺癌“炎癌转化”这一癌前病变过程, 是强化中医药防治手段, 提升中医药防治效的重要举措。自 19 世纪德国病理学家 VIRCHOW 提出“肿瘤源于慢性炎症”的观点以来, 慢性非可控性炎症参与肿瘤“炎癌转化”过程一度成为肿瘤研究的热点^[5], 多年来的研究也证实长期暴露于可吸入空气颗粒物(烟雾、硅粉尘等)以及由慢性阻塞性肺疾病、支气管炎、支气管哮喘引发的持续慢性炎症环境会诱使肺癌的

发生。炎症反应在抑制肿瘤细胞凋亡的同时也促进其增殖, 由炎症诱导肺癌发展的机制复杂, 是在炎症因子(IL-1、IL-4、IL-6、TNF- α 、TGF- β 、COX-2)、炎性通路(NF- κ B、STATs)及新生微血管建立等因素共同作用下的结果。在持续的慢性炎症反应刺激作用下, 活化的白细胞可释放更多活性氧(ROS)和活性氮(RNS), 导致细胞基因的损伤, 增加基因组的不稳定性, 诱导细胞基因突变的发生。多年来“扶正培本”的临床实践也表明, 中医药凭借多成分、多靶点的优势, 在干预肺癌炎癌转化方面意义重大, 可有效抑制异型病变、控制炎症反应、降低慢性持续性炎症的发生率, 从而延缓甚至截断肺癌的进展过程^[6]。

2.2 微环境与肿瘤复发转移研究

肿瘤微环境是由恶性肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、细胞外基质、血管内皮细胞、脉管系统、细胞因子和趋化因子组成的酸性缺氧高压体系, 是有别于机体正常内环境的功能单元。随着世界卫生组织将肿瘤重新定义为可以治疗与干预的“慢性病”观念的提出, 控制肿瘤疾病发病进程, 预防肿瘤复发转移就显得尤为关键。而肿瘤微环境可促进肺癌细胞的增殖、侵袭、黏附, 并加速新生血管的生成, 在肺癌转移方面扮演重要角色, 因此调控肺癌微环境“稳态”是稳定局部肿瘤病灶, 提升临床肺癌防治疗效的重要策略, 也是肺癌患者生存获益得以改善的重要内容。几十年来, 本研究团队在传承中医肿瘤“扶正培本”临床诊疗学术思想的基础上, 开展了一系列调控肺癌微环境的科研工作, 在团队老一辈中医专家的引领下, 研发出以肺癌平膏、双参颗粒为代表的肺癌防治系列方药。经多次实验证实, 肺癌平膏可有效提高荷瘤小鼠树突状细胞的含量, 上调树突状细胞与抗原递呈功能相关膜分子的表达, 抑制肿瘤微环境中肺癌细胞上皮间质转化过程中引起的形态学变化, 从而起到调节肿瘤微环境、增强机体免疫功能、延长瘤体稳定时间的效果^[7]。2015 年, 本团队与美国国家癌症研究所(NCI)合作开展有关中药复方预防肺癌的系列研究, 通过记录小鼠肺部 6 个月的变化情况, 发现团队研发的中药复方制剂双参颗粒可提高肺内中性粒细胞数量, 降低肺内巨噬细胞数量, 有效预防了 L- $IKK\alpha^{KA/KA}$ 自发性肺鳞癌的发生(未发表资料)。

2.3 细胞自噬与肿瘤化疗多药耐药研究

细胞自噬是将多余或受损的细胞质、蛋白及细胞器分解代谢的过程,参与调节免疫、代谢及维持细胞稳态,确保细胞内环境在一定范围内的稳定。在肺癌疾病发展的过程中,调控细胞自噬可抑制肺癌细胞增殖,促进其凋亡,近年来研究还发现自噬与炎症反应有关,参与调控肺癌病变多个阶段,并与肿瘤化疗的耐受度及耐药机制联系密切。研究发现中医药防治肺癌的机制重点在逆转化疗多药耐药、间接提高化疗敏感性和调节肺癌细胞自噬相关信号通路。白屈菜红碱、和厚朴酚、雷公藤、补骨脂素、丹参二萜醌等来源于中医药的天然化合物与生物活性成分,都可通过诱导或激活细胞自噬途径等方式达到逆转肺癌耐药性、提高化疗药物(如顺铂)敏感性的效果^[8]。在肺癌细胞自噬相关信号通路方面,中医药通过干预 MAPK、PI3K/Akt/mTOR、p53/AMPK/mTOR 等信号通路,可提高 ROS 水平、降低磷酸化水平,发挥正负双向调节作用。此外线粒体自噬、内质网自噬的相关研究也逐渐被重视,这为中医药抗肿瘤新药的研发提供了更多的思路,推动了防治肺癌中药新药现代化创制更好地发展。

3 中医药防治肺癌的优势体系构建及全周期防治策略

3.1 关口前移,防治结合是降低肺癌高危人群癌变率的基础手段

肿瘤治疗由“寻找和破坏”到“靶向和控制”的思维模式转变提示,预防为主、防治结合才是降低肿瘤发病率及病死率的根本出路。《素问·上古天真论篇》言:“法于阴阳,和于术数,食饮有节,起居有常,不妄作劳,故能形与神俱。”要充分发挥中医学“治未病”理论在肺癌防治中的独特优势,提高中医药全方位、全周期健康服务水平,积极推广节饮食、慎起居、畅情志、勤导引、顺四时的养生态度,构建多维联动、多方参与、多元投入的中医药防治肺癌新格局,彰显中医药在健康养生文化中的时代价值。将“未病先防、既病防变、瘥后防复”的预防思想贯穿肺癌防治始终。要放眼肺癌疾病发展全周期、全过程,重视中医藏象理论、五行理论、经络理论、阴阳理论在肺癌防治中的独特优势,在倡导早发现、早诊断和早干预治疗思维的同时,秉持“先安未受邪之地”理念、注重肺癌“炎癌转化”阶段的病

势截断、复发转移阶段的病势逆转、广泛性病变阶段的因势制宜。在把握肺癌癌毒转移病理表现的基础上,干预肿瘤细胞着床微环境,控制肺癌转移通路与定植能力,力争实现肺癌防治各阶段的关口前移,筑建中医药防治肺癌优势体系的牢固基础。

3.2 技术引领,优势整合是阐释肺癌防治科学内涵的核心举措

从历史经验来看,中医药的进步与社会科学技术的高速发展密不可分,要紧围绕中医药肿瘤学科的科技与科学属性,将阐释肺癌防治科学内涵与现代技术相结合,探寻其内在逻辑规律与科学价值。如前所述,在探索阐释肺癌发生、发展科学原理的过程中做出了大量系统性、原创性的工作,基于肺癌转移前微环境体外模型与肺癌多中心的临床系列研究,发现中医药调控机体抗肺癌免疫应答的关键机制,从中医药干预调节“内环境”角度,赋予“调节宿主-肿瘤微环境”“重塑免疫抑制微环境”等新的肺癌防治生命科学内涵。在发挥技术引领同时,实现中医药内向精准辨证与外向表型筛选的双向联动与循环,推动建立肺癌精准分型基础上的精准治疗。围绕肺癌基础与临床研究,整合中西医学特色优势,融入现代网络信息与生物信息技术,创立肺癌辨证论治的优势技术体系,并依托国家行业专项将肺癌中医诊疗方案在国内 65 家医院推广,证实了相关治疗方案的疗效及临床可操作性。这是由中医药原理的科学解读到中医药优势技术的持续创新,再到中医药临床疗效不断提升的关键性工作,同时也是实现中医药肿瘤研究现代化的价值追求。

3.3 系统挖掘,疗效评价是推进肺癌中药新药成果转化关键范式

抗肿瘤新药的研发是推动肺癌临床治疗的重要前提条件,中医药作为我国肿瘤治疗的特色手段,是原创性新药开发的潜在来源。近 30 年来,我国抗肿瘤新药走过了从仿制药到创新药的蜕变之路,从我国独立研发的第一个抗肿瘤中药新药“Rg3 参一胶囊”的问世,到团队先驱全国名中医朴炳奎教授研制的第一个进军国际市场的抗肿瘤中药“益肺清化颗粒”的诞生,我国中药新药成果转化能力不断提升,已进入高速发展的快车道。但在新药研发的过程中,同样面对着新药筛选性、成药性、有效性、安全性及制备工艺的可行性等

诸多问题^[9]，而系统梳理中医肿瘤学科名老中医学学术思想，借助文献学、逻辑学、认知心理学等认知方法及机器学习等信息处理技术手段，将中医经典与人用经验相结合，可极大地推动新药发掘，优化中医药现代化抗肺癌中药新药成果转化策略^[10]。此外，疗效评价作为抗肺癌中药新药上市价值的重要考量因素，构建系统规范、较为全面地体现新药价值的疗效评价标准就显得尤为关键，因此在传统影像学、生存期等参考指标的基础上，以反映临床价值为导向，引入个体化疗效、症状群等指标，可有效补充中药新药评价方法，推进抗肺癌中药新药现代化、国际化发展。

4 展望与建议

在科技创新竞争日趋激烈的时代背景下，中医药防治肺癌的发展路径也在不断完善，中医药如何实现与当代生命科学和信息技术的有效对话，明确中医理论的科学内涵与诊治方法的现代科学基础，着力突破临床基础和疗效验证的科研难题，产出科学、公认、确切、稳定、可重复的中医药防治肺癌的科研成果，实现减轻肿瘤患者放化疗不良反应、延长术后远期生存期、改善肺癌晚期患者症状群、提高患者生活质量等高质量发展目标，这些都是中医肿瘤科研与临床工作者必须客观面对与深刻解答的关键内容。总结来看，在践行守正创新重大使命的过程中，中医药对防治肺癌具有独特的临床疗效和显著的治疗优势，以肺癌全周期防治为研究重点，将有助于构建中医药

防治肺癌临床研究网络，实现中医药肺癌预防能力的重大提升与诊疗能力的历史性突破！

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer statistics, 2022[J]. CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7-33.
- [2] XIA C, DONG X, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants[J]. Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584-590.
- [3] 花宝金. 中医药预防肿瘤的优势及新时代创新发展的思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 905-907.
- [4] 庞博, 李奕, 花宝金, 等. 论肺结节中医病机与防治策略[J]. 北京中医药, 2021, 40(12): 1340-1343.
- [5] 蓝姝, 郑川, 祝捷, 等. 基于“津液”论炎-癌转化[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(5): 614-615, 619.
- [6] 张传龙, 姜晓晨, 庞博, 等. 基于“热极成毒”理论探讨肺“炎-癌转化”与防治思路[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 291-295.
- [7] 赵元辰, 刘瑞, 祁鑫, 等. 肺瘤平膏对 Lewis 肺癌小鼠树突状细胞及巨噬细胞的实验研究[J]. 北京中医药, 2018, 37(12): 1135-1140.
- [8] 李卫东, 刘瑞, 郑红刚, 等. 中医药调控自噬防治肺癌有效性机制探究[J]. 北京中医药, 2018, 37(12): 1124-1128.
- [9] 张铁军, 刘昌孝. 新形势下中药新药研发的思路与策略[J]. 中草药, 2021, 52(1): 1-8.
- [10] 刘福栋, 庞博, 花宝金. 基于中医经典与人用经验构建胰腺癌防治方药发掘体系思路探析[J]. 北京中医药, 2021, 40(9): 929-933.

Advantages and strategies of TCM in preventing and treating lung cancer

HUA Bao-jin, PANG Bo, PIAO Bing-kui

(收稿日期: 2022-05-10)