# 益气除痰方调控肠道及肿瘤微生态抗肺癌进展的作用

杨智聪[1]，周昕怡[1]，陈乐鑫[1]，赖年红[1,2]，张涛[1,2]，麦楚填[1,2]，张恩欣[1,2]，张晓君[1*]（1.广州中医药大学，广东 广州 510006；2.深圳市宝安纯中医治疗医院，广东 深圳 518101）

**摘要：目的** 本研究旨在考察益气除痰方的抗肺癌作用并探究其对肠道与肿瘤微生态的重塑作用。**方法** 通过建立小鼠肺癌皮下移植模型，灌胃给予益气除痰方不同工艺提取物，监测肿瘤生长并分析外周血细胞变化；采用*16S* rRNA测序分析肠道及肿瘤菌群组成及丰度。**结果** 益气除痰方不同工艺提取物均能抑制肿瘤的生长，降低脾脏指数并降低外周血单核细胞比例；同时调节菌群结构，如降低肠道中普雷沃氏菌、摆杆菌与阿利斯特菌的丰度，提高肿瘤组织中普雷沃氏菌丰度，并抑制肠道和肿瘤组织中梭状芽孢杆菌*XIVa*的富集。**结论** 益气除痰方通过调控微生物群，包括恢复短链脂肪酸相关菌群并抑制促炎菌群，减缓小鼠肺癌生长。

**关键词：**益气除痰方；肺癌；16S rRNA；肠道菌群；肿瘤微生态

**中图分类号：**R285　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1674-229X（2026）07-0498-07

**Doi：**10.12048/j.issn.1674-229X.2026.07.003

## *Yiqi Chutan* Formula Inhibits Lung Cancer Via Remodulating Gut and Tumor Microbiota

YANG Zhicong[1], ZHOU Xinyi[1], CHEN Lexin[1], LAI Nianhong[1,2], ZHANG Tao[1,2], MAI Chutian[1,2], ZHANG Enxin[1,2], ZHANG Xiaojun[1*]（1.*Guangzhou University of Chinese Medicine*, *Guangzhou*, *Guangdong* 510006, *China*; 2.*Shenzhen Baoan Authentic Traditional Chinese Medicine Therapy Hospital*, *Shenzhen*, *Guangdong* 518101, *China*）

**ABSTRACT: OBJECTIVE** This study aimed to investigate the anti-lung cancer effects of *Yiqi Chutan* formula (YQCTF) and explore its remodeling effects on the gut and tumor microecology. **METHODS** Mice were subcutaneously implanted with LLC cells to establish a xenograft model and were intragastrically administered different extracts of YQCTF. Tumor volume and weight were recorded and the peripheral blood cell analysis was performed. *16S* rRNA sequencing was used to analyze the composition and abundance of the gut and tumor microbiota. **RESULTS** Different YQCTF extracts inhibited the tumor growth in LLC-bearing mice, reduced the spleen index, and reduced the proportion of peripheral blood mononuclear cells. Furthermore, YQCTF intervention modulated the microbial structure by suppressing the abundance of *Prevotella*, *Oscillibacter*, and *Alistipes* in the gut, while increasing the abundance of *Prevotella* in tumor tissue. It also inhibited the enrichment of *Clostridium_XIVa* in both intestinal contents and tumor tissues. **CONCLUSION** YQCTF attenuates lung cancer growth in mice by modulating the microbiota, including restoring short-chain fatty acid-producing bacterial communities, and suppressing pro-inflammatory bacteria.

**KEYWORDS:** *Yiqi Chutan* formula; lung cancer; *16S* rRNA; gut microbiota; tumor microecology

肺癌是全球致死率最高的恶性肿瘤，其中非小细胞肺癌（NSCLC）是最主要的组织学类型[1]。由于早期症状不明显，多数NSCLC患者在确诊时已处于中晚期，而中晚期患者5年总生存率仍低于20%[2]。尽管近年来免疫治疗和靶向治疗取得重大进展，但仍有约80%的患者未能从中获益，亟需探索新的治疗策略[3]。

肺癌的病机特点可概括为“痰、瘀、毒、虚”[4]。肺气虚弱，则易受邪毒侵袭，肺失宣降，气机不畅，血行瘀滞，津液不布，湿聚成痰，气滞、痰凝、血瘀、邪毒相互搏结，久而形成肿块。其中，“虚”“痰”在肺癌发病病机中起着关键作用。益气除痰方是周岱翰教授根据肺癌的病因病机再结合50余年临床治疗经验所创制的临床经验方，由红参、北沙参、生

**基金项目：**国家自然科学基金（82505152）；广东省药学会科学研究基金（2024A02042）；深圳市中医院学会科研立项项目（2024028）；深圳市医学研究专项资金（A2502039）

**作者简介：**杨智聪，博士研究生；研究方向：中药抗肿瘤药理　　*__通信作者：__张晓君，博士，教授；研究方向：中药抗肿瘤药理；E-mail：zhangxj@gzucm.edu.cn

南星、薏苡仁、壁虎、蟾皮、龙葵、浙贝母等药物组成[5,6]。前期临床研究发现，以益气除痰方为主的中医综合治疗方案可延长晚期老年肺癌患者中位生存期，并提高其生存质量[7]。然而，益气除痰方治疗肺癌的作用机制还尚不明确。

近年来研究表明，中药疗效不仅依赖于方中原型成分的直接作用，更与肠道菌群的相互作用密切相关。肠道微生态可通过调节免疫应答、改变代谢物谱等途径，影响远端肿瘤的发展[8,9]。肿瘤组织内存在的“瘤内菌群”也参与调控肿瘤微环境中的代谢重编程及免疫逃逸过程[10]。“肠-肺轴”研究进一步证实，特定菌群（如嗜黏蛋白阿克曼菌和厌氧丁酸梭菌）可经循环系统易位至肺癌组织，参与肿瘤进展[11]。然而，益气除痰方的抗肺癌效应是否通过调控菌群尚待阐明。为此，本研究在比较不同提取工艺药效的基础上，进一步探讨了该方对肠道及肿瘤微生物组成的影响，旨在从菌群-微环境互作的角度揭示其潜在机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验材料

实验药材红参（批号：200902）、北沙参（批号：20210501）、浙贝母（批号：220301）、浙贝母（批号：220301）、龙葵（批号：200601）、蟾皮（批号：220501）、薏苡仁（批号：211101）、生南星（批号：2103003）、壁虎（批号：190401）购买于广州采芝林药业有限公司；顺铂（HY-17394）购买于美国MedChemexpress生物科技公司；MagPure Stool DNA KF Kit（D6364）购买于广州美根生物技术有限公司；Qubit dsDNA BR Assay试剂盒（Q32850）购买于美国赛默飞世尔科技有限公司。

### 1.2 细胞与实验动物

Lewis肺癌细胞（LLC）用含10%FBS和1%PS的DMEM培养基，在37 ℃、5%$CO_2$培养箱内培养。SPF级别雄性C57BL/6小鼠60只，体质量20~24 g，购买于广东药康生物科技有限公司，许可证编号：SCXK（粤）2020-0054。动物饲养于广州中医药大学中药学院实验动物房[SPF级，许可证编号：SYXK（粤）2019-0202]。本实验经过广州中医药大学动物伦理委员会批准，且实验内容均遵照伦理规定进行。

### 1.3 益气除痰方提取

（1）水提醇沉液：取天南星15 g加入10倍量去离子水，先煎1 h；同时取北沙参15 g、壁虎6 g、薏苡仁30 g、龙葵20 g、浙贝母20 g、蟾皮10 g，加10、8、6倍量水合并天南星提取液分别提取1 h。合并滤液后加95%乙醇至终浓度70%，静置过夜，过滤、回收乙醇。红参按同法提取。浓缩至相当于生药浓度2 g·$mL^{-1}$的流浸膏（即1 mL流浸膏相当于2 g生药）。（2）醇提液：全部药材按比例加10、8倍70%乙醇分别回流提取2 h、1.5 h。合并滤液，回收乙醇并浓缩至相当于生药浓度2 g·$mL^{-1}$的流浸膏。

### 1.4 小鼠Lewis肺癌皮下移植瘤模型的建立与给药

参照文献方法[12]建立小鼠皮下移植瘤模型。小鼠适应性饲养1周后，皮下注射$1\times10^6$个LLC细胞建立移植瘤模型。待肿瘤体积半数超过50 $mm^3$后，随机分为模型组（MF）、益气除痰方水提醇沉组（WEAP）、醇提组（AEF）及顺铂对照组（DDP），每组6~12只。益气除痰方的小鼠给药剂量依据临床成人每日用量（生药131 g/60 kg体质量），按体表面积等效剂量折算系数（人与小鼠比1∶9）计算得出小鼠等效剂量为19.65 g/kg体质量。灌胃体积按0.1 mL/10 g体质量设定计算所需灌胃液的生药浓度为1.965 g/mL。实验时将制备的流浸膏稀释至该浓度，每日灌胃给药1次。阳性对照组腹腔注射顺铂（2 mg·$kg^{-1}$），隔日1次；正常组（CF）及模型组给予等量蒸馏水。

### 1.5 检测指标及方法

给药期间，每隔2 d测量肿瘤的长径和短径，计算皮下移植瘤的体积。实验结束后，取20 μL全血，于全自动血液分析仪检测淋巴细胞、单核细胞及粒细胞比例，并称取肿瘤及脾脏重量。

### 1.6 肠道菌群提取与宏基因组*16S*测序分析

采用试剂盒分别提取粪便及肿瘤样本中总基因组DNA，并进行定量。使用PCR引物（正向：5′-GTGCCAGCMGCCGCGGTAA-3′；反向：5′-GGACTACHVGGGTWTCTAAT-3′）对细菌*16S* rRNA基因的V4可变区进行扩增。PCR产物经Agencourt AMPure XP磁珠纯化，并使用Elution Buffer洗脱。利用Agilent Technologies 2100 bioanalyzer对文库进行质量检测，合格文库在Illumina HiSeq 2500平台（BGI，中国）上进行双端测序，获得2×250 bp读段。原始读段经过滤去除接头序列及低质量、含模糊碱基的读段，通过Fast Length Adjustment of Short reads（v1.2.11）程序对双端读段进行拼接，生成标签序列。利用UPARSE软件（v7.0.1090）在97%相似度阈值下将标签聚类为操作分类单元（OTU），并通过UCHIME（v4.2.40）与Gold数据库比对，检测并去除嵌合体序列。随后采用QIIME（v1.8.0），基于Green-

genes数据库(v201305)以最小置信度阈值0.6对OTU代表序列进行物种注释。利用USEARCH_global将所有标签序列比回OTU,生成各样本OTU丰度表。分别使用MOTHUR(v1.31.2)与QIIME(v1.8.0)在OTU水平进行Alpha多样性与Beta多样性分析。采用QIIME(v1.8.0)进行样本聚类分析并通过R语言"ggplot2"包绘制不同分类水平的柱状图与热图。

### 1.7 统计学处理方法

采用GraphPad Prism 9.0软件对实验数据进行统计学分析。数据以均值±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。正态分布数据采用单因素方差分析(ANOVA)及事后多重比较(Tukey或Bonferroni);非正态分布数据采用Kruskal-Wallis检验。$P<0.05$为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 益气除痰方不同工艺提取物抑制Lewis肺癌皮下移植瘤模型小鼠肿瘤的生长

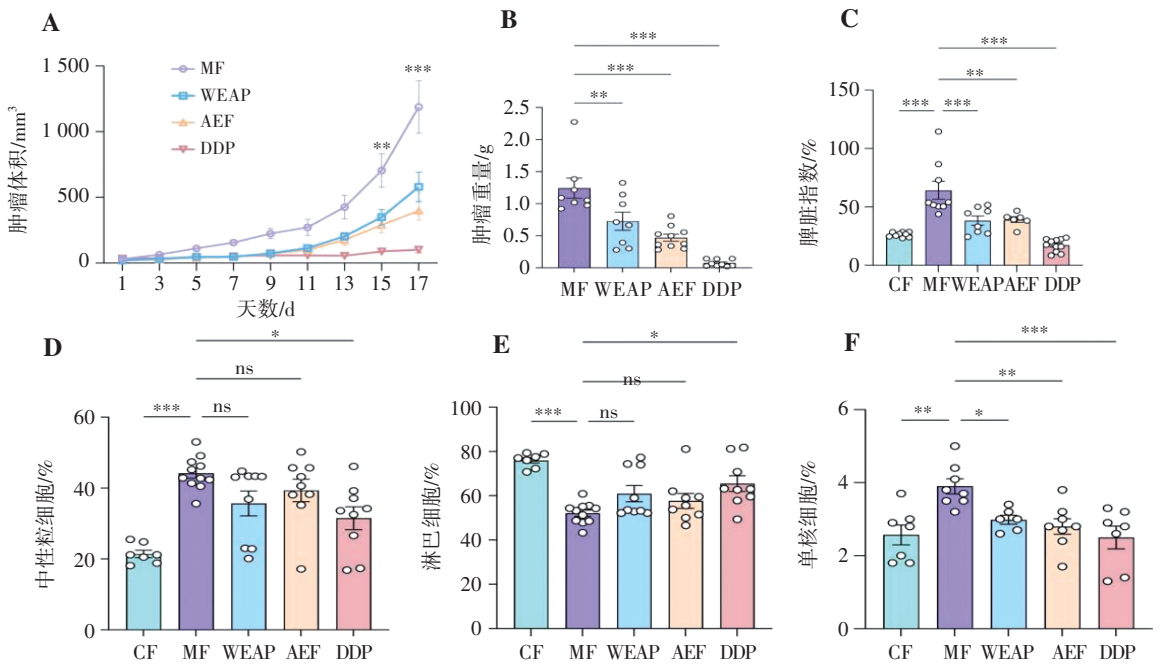
在Lewis肺癌小鼠中,益气除痰方水提醇沉物与醇提物均能显著抑制肿瘤生长,其中醇提物效果更明显(图1A~B)。该方还可逆转荷瘤所致的脾脏指数升高(图1C),并抑制模型组中外周血单核细胞比例的异常升高,而对淋巴细胞及中性粒细胞比例无显著影响(图1D~F),提示其抗肿瘤作用可能与免疫调节相关。

### 2.2 益气除痰方对肠道及肿瘤菌群丰度的调节

为探究益气除痰方是否通过调节肠道及肿瘤微生态发挥抗肿瘤作用,本研究对全部44例粪便及肿瘤样本进行了*16S* rRNA基因测序。质控结果显示各样本测序深度充足(有效序列84 125~116 157条),物种累计曲线表明样本量充分(图2A~D)。共鉴定出粪便OTU 7 787个(共享325个),肿瘤OTU 6 576个(共享373个),见图2E~F。α多样性分析(表1)显示,与正常组相比,模型组小鼠肠道菌群丰富度(Sobs、Chao1、ACE指数)与多样性(Shannon、Simpson指数)均显著升高;而益气除痰方干预则逆转了上述丰富度指数的升高,表明其可调节荷瘤导致的肠道菌群紊乱。

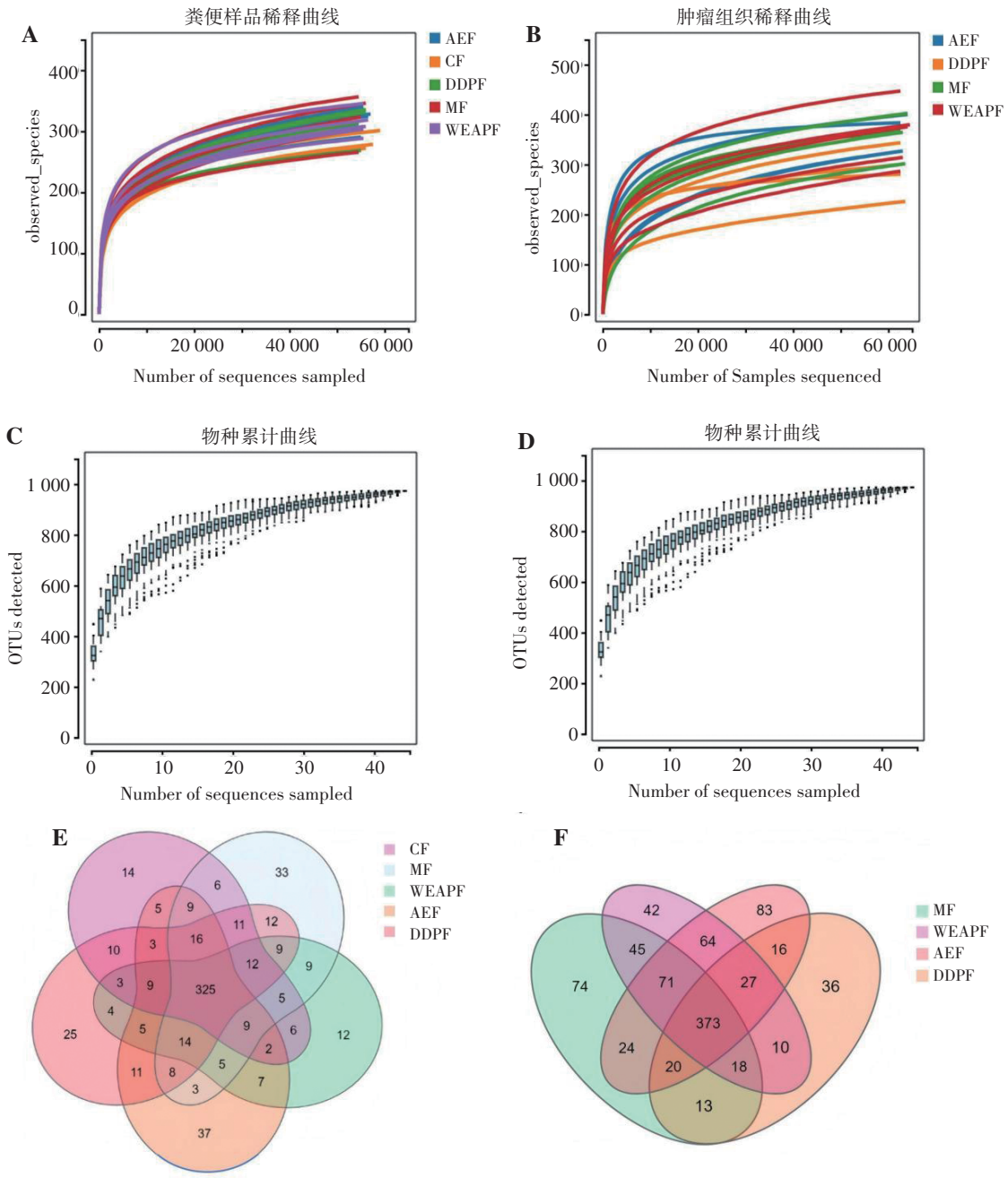
### 2.3 益气除痰方对肠道及肿瘤菌群结构的调节作用

进一步比较了各分类水平的物种丰度。在门水平上,模型组小鼠粪便菌群中放线菌门(*Actinobacteria*)丰度显著下降,而变形菌门(*Proteobacteria*)丰度明显上升;益气除痰方干预有效逆转变形菌门的异常升高(图3A、C、E)。在更精细的科、属水平上,模型组中产短链脂肪酸的毛螺菌科(*Lachnospiraceae*)、瘤胃球菌科(*Ruminococcaceae*)及其下属的梭状芽孢杆菌簇*XIVa*(*Clostridium_XIVa*)与*Acetati-*




注:A为肺癌小鼠肿瘤生长曲线;B为肺癌小鼠肿瘤重量统计结果;C为脾脏指数;D为中性粒细胞比例;E为淋巴细胞比例;F为单核细胞比例。两组相比,$^{*}P<0.05$,$^{**}P<0.01$,$^{***}P<0.001$。

**图1 益气除痰方对Lewis肺癌小鼠的药效学考察($n=6\sim12$)**




注：A为粪便样品稀释曲线；B为肿瘤组织稀释曲线；C为粪便样品物种累计曲线；D为肿瘤组织物种累计曲线；E为粪便组OTU数量的韦恩图；F为肿瘤组OTU数量的韦恩图。

**图2　样本采样合理性评估**

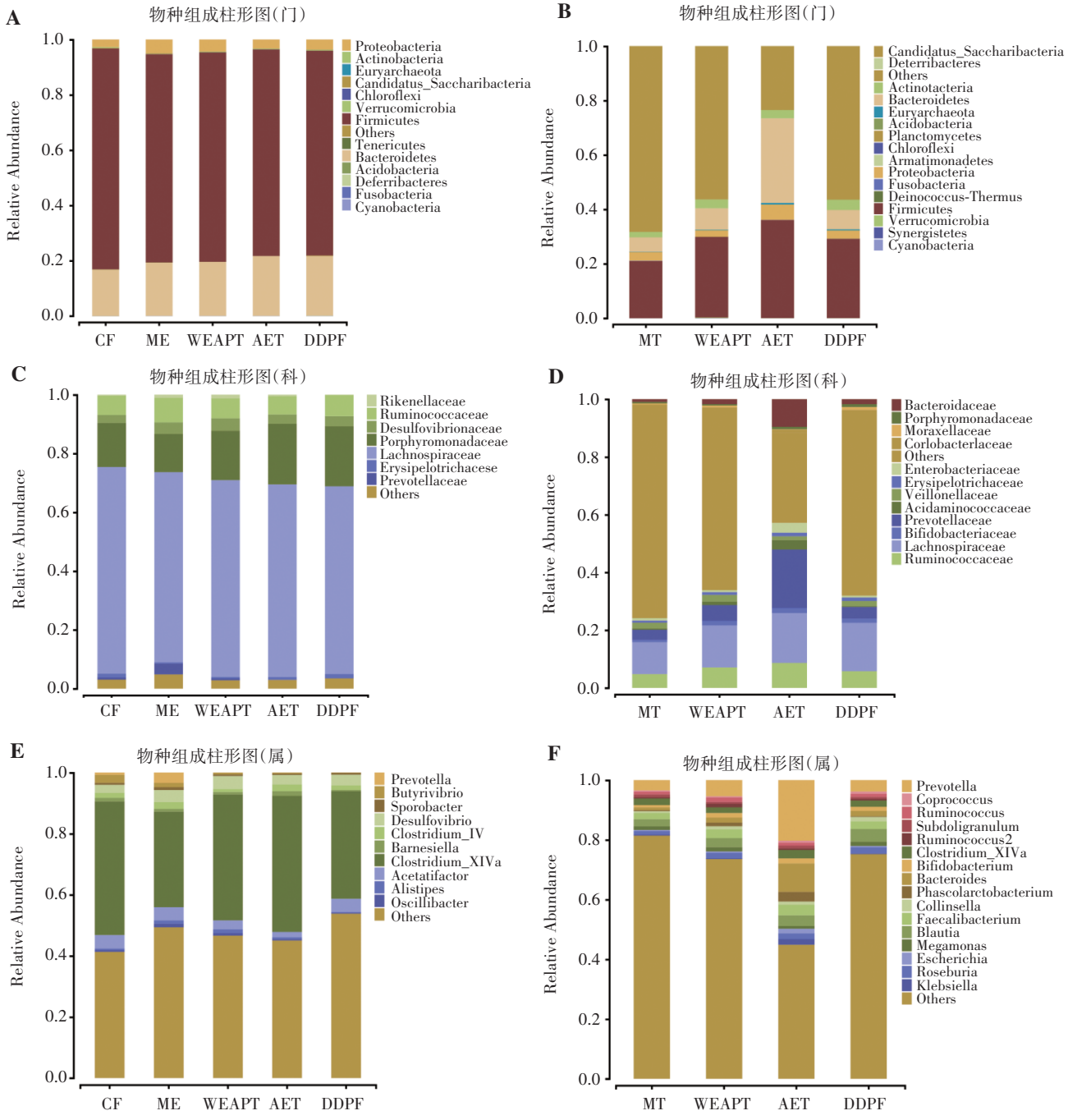
**表1　粪便样品α多样性指数（$\bar{x}\pm s$）**

| 组别 | Sobs | Chao1 | ACE | Shannon | Simpson |
|---|---|---|---|---|---|
| CF | 294.20±17.57 | 348.60±24.15 | 356.00±44.73 | 3.57±0.53 | 0.11±0.09 |
| MF | 319.40±36.46 | 399.80±53.08 | 403.80±47.88 | 4.07±0.10 | 0.03±0.00 |
| WEAPF | 313.20±21.25 | 366.30±27.12 | 363.30±21.53 | 3.96±0.18 | 0.05±0.02 |
| AEF | 318.80±19.52 | 384.20±44.28 | 386.00±51.48 | 3.80±0.13 | 0.06±0.03 |
| DDPF | 311.80±26.67 | 392.20±48.38 | 373.20±40.05 | 3.89±0.24 | 0.05±0.03 |

*factor* 属丰度下降，而与炎症相关的脱硫弧菌科（*Desulfovibrionaceae*）及普雷沃氏菌属（*Prevotella*）丰度则显著上升。益气除痰方的干预显著改善了上述菌群结构失衡。

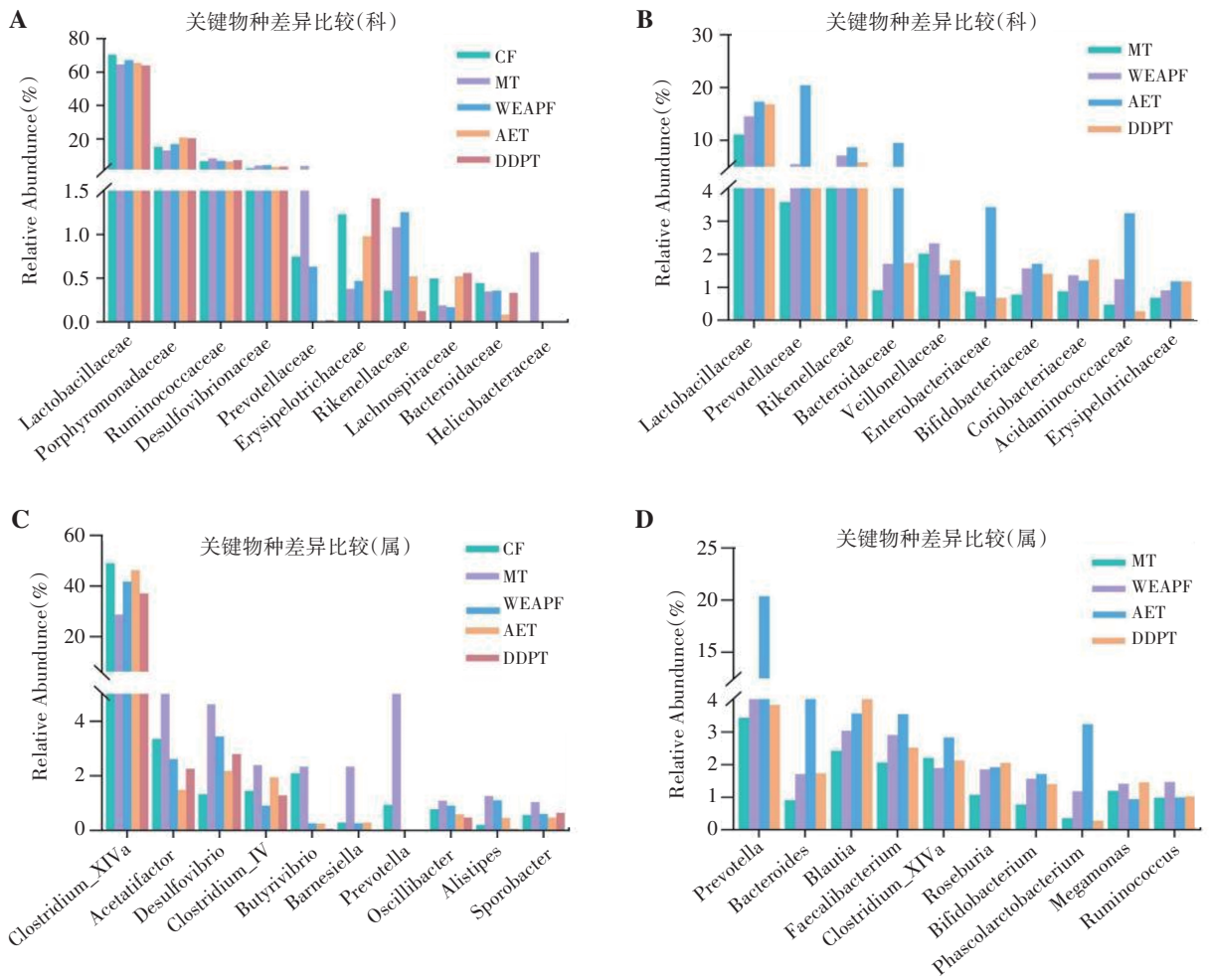
在肿瘤组织中，厚壁菌门（*Firmicutes*）与拟杆菌门（*Bacteroidetes*）为优势菌群。模型组中两者丰度显著衰减，而益气除痰方则提升了其丰度（图3B，D，F）。在科、属水平上，该方还提升拟杆菌科（*Bacteroidaceae*）、拟杆菌属（*Bacteroides*）与普雷沃氏菌（*Prevotella*）的丰度，并呈现出双歧杆菌科（*Bifidobacteriaceae*）的上调与肠杆菌科（*Enterobacteriaceae*）的降低，进一步表明其可重塑肿瘤局部微生态。

综上所述，益气除痰方能够双向调节肠道及肿瘤菌群结构，增加产SCFA有益菌的同时抑制潜在的致病/致炎菌群，这可能是其改善宿主微生态环境，发挥抗肿瘤作用的重要机制之一。




注：A、C、E为粪便样品门、科、属水平各组物种组成柱状图；B、D、F为肿瘤组织门、科、属水平各组物种组成柱状图。

**图3　各组样本菌群在门与属水平的分布特征**




注:A为粪便样品科水平关键物种差异;B为肿瘤组织科水平关键物种差异;C为粪便样品属水平关键物种差异;D为肿瘤组织属水平关键物种差异。

**图4　关键物种差异柱状图**

**表2　粪便样品属水平($\bar{x}\pm s$)**

| 组别 | *Clostridium_XlVa* | *Acetatifactor* | *Desulfovibrio* | *Clostridium_IV* | *Butyrivibrio* | *Barnesiella* | *Prevotella* | *Oscillibacter* | *Alistipes* | *Sporobacter* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| CF | 48.93±9.09 | 3.35±1.67 | 1.33±1.41 | 1.45±0.62 | 2.10±1.44 | 0.29±0.21 | 0.93±1.20 | 0.77±0.43 | 0.19±0.15 | 0.56±0.37 |
| MF | 28.61±6.33$^{\#}$ | 5.14±2.99 | 4.62±2.23 | 2.39±0.65 | 2.34±1.96 | 2.34±1.96$^{\#}$ | 5.58±2.57$^{\#}$ | 1.10±0.14 | 1.26±0.30 | 1.04±0.36 |
| WEAPF | 41.75±1.74$^{*}$ | 2.62±0.66 | 3.45±2.91 | 0.91±0.31$^{*}$ | 0.25±0.07$^{*}$ | 0.25±0.07$^{*}$ | 0.04±0.03$^{*}$ | 0.90±0.54 | 1.11±0.39 | 0.60±0.10 |
| AEF | 46.37±3.60$^{*}$ | 1.48±0.70$^{*}$ | 2.18±1.24 | 1.95±0.79 | 0.24±0.10$^{*}$ | 0.29±0.17$^{*}$ | 0.01±0.01$^{*}$ | 0.59±0.33 | 0.46±0.19 | 0.47±0.11$^{*}$ |
| DDPF | 37.03±4.95 | 2.27±0.92 | 2.80±1.84 | 1.30±0.25$^{*}$ | 0.07±0.07$^{*}$ | 0.03±0.02$^{*}$ | 0.02±0.01$^{*}$ | 0.47±0.17 | 0.05±0.04 | 0.64±0.14 |

注:与空白组相比,$^{\#}P<0.05$;与模型组相比,$^{*}P<0.05$。

## 3　结论与讨论

中医药在防治中晚期肺癌方面具有控制进展、增强免疫等优势[13,14]。本研究聚焦临床经验方“益气除痰方”,发现其水提醇沉与醇提物均可显著抑制荷瘤小鼠肿瘤生长,且醇提物效果略优。该方还能降低脾脏指数及外周血单核细胞比例,提示其可能通过减轻系统性炎症、改善免疫微环境发挥抗肿瘤作用。

肠道与局部菌群通过调节免疫调节等途径直接影响肿瘤进程[15]。肺癌患者与健康人群的肠道菌群存在显著差异,如厚壁菌门、拟杆菌属等丰度降低,而瘤胃球菌属等丰度上升。同时,肺癌组织内也观察到*Acidovorax*等菌群增加与不良预后相关[16],动物模型中亦观察到厚壁菌门与拟杆菌门丰度下降。这些瘤内微生物可能通过介导慢性炎症、调节免疫与代谢等机制促进肺癌发展[17],提示重塑

菌群可能逆转免疫逃逸并延缓肺癌进程。

*16S* rRNA测序结果显示模型小鼠肠道放线菌门丰度下降而变形菌门升高；益气除痰方干预则逆转了此趋势，并恢复了厚壁菌门/拟杆菌门比例平衡，提示其可重塑肠道菌群平衡。在属水平上，该方显著降低了与炎症或碳水化合物过度代谢相关的梭状芽孢杆菌属、普雷沃氏菌属等的丰度，同时提升了与抗炎及抗肿瘤免疫相关的厚壁菌门及毛螺菌科等类群的丰度。综上所述，益气除痰方可能通过促进益生菌群恢复、抑制致炎菌群扩增，改善肠-肿瘤轴的稳态。值得注意的是，肿瘤组织属于低微生物量样本，其检测易受实验背景DNA干扰。本研究在数据处理时剔除了背景噪音，以控制潜在污染。但未来研究还需要扩大样本量并结合更系统的流程，进一步完善益气除痰方对菌群的调控研究。

本研究证实益气除痰方干预能有效重塑荷瘤小鼠肠道与肿瘤组织的菌群结构，恢复产短链脂肪酸菌群的丰度，并抑制潜在促炎菌。该作用可能通过改善局部免疫反应、降低氧化应激及优化代谢通路来实现。本研究为益气除痰方的现代药理学阐释提供了实验支持，也为其临床应用及后续活性成分和作用机制研究奠定了基础。

**参考文献**


[1] Cai Y Y, Hui W, Zhu M, *et al*. Cost-effectiveness analysis of pembrolizumab plus pemetrexed and platinum versus chemotherapy alone as first-line treatment in metastatic non-squamous non-small cell lung cancer: a reconstruction of partitioned survival model based on time dependent pricing mechanism of patient assistance program[J]. Front Oncol, 2021, 11: 768035.

[2] Guo L W, Chen Q, Shen Y C, *et al*. Evaluation of a low-dose computed tomography lung cancer screening program in Henan, China[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(11): e2019039.

[3] Zhong Q F, Tao Y X, Chen H Z, *et al*. The changing landscape of anti-lung cancer drug clinical trials in from 2005 to 2020[J]. Lancet Reg Health West Pac, 2021, 11: 100151.

[4] 王淑美，林丽珠，聂慧. 北京、广州中医名家论治肺癌的专家共识及南北用药特色[J]. 中国中西医结合杂志，2011，31(7)：977-980.

[5] 李元滨，林丽珠，王超，等. 益气除痰方联合顺铂对肺癌耐药皮下移植瘤生长及Bax、Bcl-2表达的影响[J]. 中华中医药杂志，2019，34(2)：755-758.

[6] 张恩欣. 周岱翰教授运用“培土生金法”论治肺癌学术特色初探[J]. 世界中医药，2016，11(7)：1299-1304.

[7] 王志光. 益气除痰方联合同期放化疗治疗Ⅲ期肺鳞癌的临床及实验研究[D]. 广州：广州中医药大学，2018.

[8] Torp A M, Kamguyan K, Christfort J F, *et al*. Local delivery of streptomycin in microcontainers facilitates colonization of streptomycin-resistant *Escherichia coli* in the rat colon[J]. Appl Environ Microbiol, 2022, 88(14): e0073422.

[9] 李姝婧，徐娓奔，朱正琴，等. 肠道菌群介导的抗肿瘤药物代谢研究进展[J]. 中国现代应用药学，2025，42(24)：4354-4365.

[10] Vella G, Rescigno M. Cancer microbiota: a focus on tumor-resident bacteria[J]. EMBO Rep, 2025, 26(12): 2977-2993.

[11] Liu N N, Yi C X, Wei L Q, *et al*. The intratumor mycobiome promotes lung cancer progression *via* myeloid-derived suppressor cells[J]. Cancer Cell, 2023, 41(11): 1927-1944.e9.

[12] Chen H F, Li G F, Liu Y, *et al*. Jiegeng decoction potentiates the anticancer efficacy of paclitaxel *in vivo* and *in vitro*[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 827520.

[13] 赵晓英，何维彬，何嘉祺，等. 基于UPLC-Q-TOF-MS/MS与网络药理学研究新“浙八味”衢枳壳黄酮抗非小细胞肺癌的有效成分及作用机制[J]. 中国现代应用药学，2025，42(18)：3151-3162.

[14] Zhang L, Zhang F Y, Li G F. Traditional Chinese medicine and lung cancer: from theory to practice[J]. Biomed Pharmacother, 2021, 137: 111381.

[15] Nobels A, van Marcke C, Jordan B F, *et al*. The gut microbiome and cancer: from tumorigenesis to therapy[J]. Nat Metab, 2025, 7(5): 895-917.

[16] Dohlman A B, Klug J, Mesko M, *et al*. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors[J]. Cell, 2022, 185(20): 3807-3822.

[17] Ma Y, Chen H M, Li H R, *et al*. Intratumor microbiome-derived butyrate promotes lung cancer metastasis[J]. Cell Rep Med, 2024, 5(4): 101488.


（收稿日期：2025-12-01；在线出版日期：2026-05-14）