

· 学术探讨 ·

基于“肺与大肠相表里”理论探讨从短链脂肪酸 角度调控肺癌

蒋伶俐, 毛启远, 杨莹, 张根明, 李道睿*, 林洪生

中国中医科学院广安门医院, 北京 100053

摘要 当前肺癌发病率与死亡率仍居癌症首位, 已有的西医治疗手段在不良反应与耐药性上仍存在限制。“肺与大肠相表里”的中医理论在现代医学中与“肺-肠轴”理论相关, 已知肠道菌群与短链脂肪酸均与肺癌发生发展有密切联系。本文旨在从短链脂肪酸角度, 探讨基于“肺与大肠相表里”理论干预肺癌的可行性和有效性, 分析短链脂肪酸在肺癌治疗及预后中的重要性, 提出调节肠道短链脂肪酸水平来干预肺癌的新策略, 为肺癌的综合治疗与预后改善提供新的思路和方法。

关键词 肺与大肠相表里; 短链脂肪酸; 肺癌

中图分类号: R22 **文献标识码:** A **文章编号:** 1002-2392(2026)06-0001-05

DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.260110

最新数据显示, 肺癌约占全球所有癌症患者的12.4%, 占癌症死亡人数的18.7%^[1], 肺癌发病形势严峻。近年研究表明, 肠道菌群与肺癌的发生发展密切相关, 并且参与肺癌化疗、放疗和免疫治疗过程, 对肺癌治疗效果有重要影响^[2]。作为肠道菌群主要代谢产物的短链脂肪酸(SCFAs), 在肺癌进程中发挥着关键作用^[3], SCFAs可能是干预肺癌的重要靶点之一。本文旨在探讨肺肠相关理论的科学内涵, 阐述SCFAs与肺癌发生发展及治疗预后的关系, 提出调节肠道SCFAs代谢来干预肺癌的新策略, 为肺癌的综合治疗提供新思路, 同时为中西医结合治疗肺癌提供理论依据。

1 “肺-肠”相表里的三维视角

肺与肠关系的论述肇始于《黄帝内经》, 经后世医家的发展, “肺合大肠”“肺与大肠相表里”“肺肠相合”“肺肠相表里”等理论逐渐被完善, 从上述理论衍生出的肺肠同治法成为治疗众多疾病的关键环节。其中, “肺与大肠相表里”的说法广为人知, 与其相关

的理论研究也异常丰富。该理论由唐·孙思邈明确提出, 可从脏腑功能、经络、病理传变、治则治法等方面阐释, 具有系统性和一致性。经后世医家发展, 现代医学中的多种疾病均可基于“肺与大肠相表里”理论进行治疗, 体现了中医理论的优越性。

1.1 经络互通: 迷走神经可作为“肺-大肠”的解剖学载体

肺与大肠“相表里”, 从经络角度阐释即为肺经为手太阴, 大肠经为手阳明, 二者一阴一阳, 互为表里, 相互络属。经脉作为气血输注的特殊结构, 是联络脏腑、沟通内外与贯穿上下的通路, 肺与大肠通过经络相互沟通, 二者的表里相合关系加强了其在结构上的联系, 使二者在生理上相互协同, 病理上相互影响^[4]。

从现代医学解剖学的角度来看, 这种经络互通实际上反映了肺与肠道在神经-免疫调控中的重要作用, 尤其是迷走神经在肺肠关系中的作用。自主神经系统, 尤其是迷走神经, 能将输入体表的躯体感觉与内脏器官反应通过中枢神经网络相互连接, 这为经络理论中“皮部-经络-脏腑”的关联提供了现代神经科学基础。Torres-Rosas等^[5]的研究证实, 电针刺激坐骨神经可通过迷走神经激活芳香族L-氨基酸脱羧酶, 促进肾上腺髓质产生多巴胺, 从而抑制全身炎症反应。Liu等^[6]进一步揭示了电针驱动迷走-肾上腺轴的神经解剖学基础, 发现经标记的感觉神经元在调控足三里穴位的抗炎效应中起关键作用。迷走神经同时

收稿日期: 2025-04-22 修回日期: 2025-12-11

基金项目: 国家自然科学基金项目(82074405); 中国中医科学院科技创新工程(CI2022C002-02)

作者简介: 蒋伶俐(1999-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤。

*通信作者: 李道睿(1979-), 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合防治肿瘤。

支配肺部(远端气道和肺泡)和胃肠道,形成肺-肠双向通讯的解剖基础。一方面肺部迷走神经末梢通过释放乙酰胆碱或神经肽,调节肺部感染和免疫反应^[7],另一方面肠道迷走神经则感知代谢状态、消化过程和免疫信号^[8]。研究表明,迷走神经参与肺部炎症向肠道的传导^[9],肠道信号也可通过迷走神经影响肺部免疫^[10]。

1.2 气机升降:肺肃降与肠传导的相互影响

关于肺与大肠功能的论述在《黄帝内经》时期就已初步阐释,《灵枢》中便有“肺合大肠”等关于脏腑相合之言。之后《诸病源候论》中提及的“肺之腑也,为传导之官,变化糟粕出焉”亦说明了肺肠功能相关。肺肠同气,肺主气行水、布散津液以灌溉滋养大肠,有利于大肠主津功能的实现,肺气肃肃下降则推动大肠传导。在病理传变规律上,肺病及肠的论述最早见于《素问·咳论篇》,曰:“肺咳不已,则大肠受之,大肠咳状,咳而遗矢。”肺气宣肃失常,大肠传导功能不受控制,故出现遗矢的症状。肠病及肺,则见于《素问·痹论篇》之“肠痹者……中气喘争”。邪侵大肠,并由大肠上冲于肺,导致肺气不利而发喘息。研究表明,咳嗽变异性哮喘患者常会出现大便异常,且在治疗的方药中适当配伍通利大肠的药物,会提高疗效^[11],说明肺病能影响大肠传导功能,而肠易激综合征常伴有肺部疾病^[12]则说明了肠病与肺病发生密切相关。肺病可及肠,肠病可及肺,肺肠亦可同病,二者之间功能上相互承接,病理上相互影响。

1.3 现代物质基础:菌群-代谢-免疫功能功能的逻辑

肠与肺部之间在生理、病理和疾病上有密切关联^[13]。组织来源上,肺与肠具有共同的胚胎来源(即原肠胚内胚层),二者在胚胎时期就已功能相似^[14]。当机体发生免疫应答时,肠道黏膜及支气管黏膜可同时产生大量 SIgA,这是从黏膜免疫角度阐释肠肺关联^[15]。现代研究表明,肺与肠道也具有重要的内分泌功能,都可产生血管活性肽、白介素(IL)等调节各自功能活动,其表达可能具有相关性^[16]。肺组织中存在肺神经内分泌细胞(PNECs),可合成、储存并释放多种生物活性物质,如血管活性肠肽(VIP)^[17]、降钙素基因相关肽(CGRP)^[18]及蛙皮素(Bombesin)^[19]等,参与调节肺血流分布、支气管张力及免疫应答。同样,肠道作为人体最大的内分泌器官之一,其肠内分泌细胞可分泌 VIP、胃泌素释放肽等多种神经肽类物质^[20-21]。

值得注意的是, VIP 广泛分布于肺和胃肠道组织,可通过调控 IL 的表达发挥免疫调节作用。研究证实, VIP 能抑制促炎因子 IL-6、IL-12 及肿瘤坏死因子-

α (TNF- α) 的产生,同时促进抗炎因子 IL-10 的分泌^[22]。这种共同的神经内分泌-免疫调节机制提示肺与肠道在功能调控上可能存在密切关联^[23],为“肺与大肠相表里”提供了一种现代医学的阐释视角^[23]。

除上述黏膜免疫和神经内分泌通路外,近年来随着高通量测序技术和代谢组学的进展,肠道菌群及其代谢产物在肺肠轴中的核心作用日益受到关注。肠道菌群是一个由细菌、真菌、病毒等多种微生物组成的复杂生态系统,与宿主之间存在密切的共生关系。肠道菌群可通过多种途径影响肺部免疫稳态:一是微生物相关分子模式(MAMPs)如脂多糖(LPS)、肽聚糖等经肠道屏障入血,通过 Toll 样受体(TLR)等模式识别受体激活肺部固有免疫应答;二是肠道黏膜淋巴组织中致敏的免疫细胞可通过淋巴循环归巢至肺部黏膜,直接参与肺部免疫监视;三是肠道菌群的代谢产物,特别是短链脂肪酸 SCFAs 等小分子代谢物,可经血液循环到达远端器官,在骨髓和肺部发挥免疫调节作用^[24-25]。

其中, SCFAs 作为肠道菌群发酵膳食纤维的主要代谢产物,是目前研究最为深入的肺肠轴物质介质。Trompette 等^[26]的研究首次揭示,高纤维饮食小鼠的肠道菌群可将膳食纤维代谢为 SCFAs,经血液循环影响骨髓造血功能,促进巨噬细胞和树突状细胞前体的生成,这些前体细胞迁移至肺部后可塑造肺部免疫微环境。该研究首次从实验层面证实了“肠道菌群→代谢产物→骨髓造血→肺部免疫”这一跨器官调控通路。Dang 等^[27]进一步指出, SCFAs 作为肠道菌群与宿主免疫系统之间的关键介质分子,可通过影响骨髓中固有免疫和适应性免疫细胞的发育,构成了肺肠轴调节免疫应答的核心环节。

综上所述,“肺与大肠相表里”的现代物质基础可从“菌群-代谢-免疫功能”的多维视角加以诠释。肠肺之间通过黏膜免疫(SIgA、免疫细胞归巢迁移)、神经内分泌(VIP 等共有神经肽)以及菌群代谢产物(以 SCFAs 为代表)三条通路形成了多层次、多通路的对话网络^[28]。其中, SCFAs 作为肠道菌群代谢的核心产物,兼具免疫调节、表观遗传修饰和屏障保护等多重功能,被认为是肺肠表里关系的重要物质载体。

2 SCFAs:肺肠表里关系的物质载体

SCFAs 主要指乙酸盐、丙酸盐、丁酸盐是肠道菌群通过膳食纤维发酵产生的主要代谢物,与免疫反应、机体防御和细胞代谢相关^[29]。研究发现, SCFAs 不仅在调节肠道免疫、屏障和代谢中发挥关键作用,也通过血液循环或迷走神经等作用于远端器官如肺脏、大脑,在维持肺部稳态和免疫平衡中发挥重要作用^[27,30]。这

为理解中医“肺与大肠相表里”关系的物质基础提供了新视角。具体而言, SCFAs 可通过以下几个方面介导肺-肠轴的双向调控。(1) 肠道 SCFAs 通过 G 蛋白偶联受体如 GPR41、GPR43 等, 调控肠上皮细胞和肠道免疫细胞功能, 改善肠黏膜屏障, 减少炎症因子及致病菌入侵^[31], 有助于阻断肠源性炎症及病原体向肺部传播。(2) 肺部炎症或损伤可通过改变宿主代谢状态, 反向影响肠道菌群组成及 SCFAs 产量。例如, 吸烟或肺部感染引发的氧化应激会破坏肠道菌群平衡, 导致 SCFAs (如丁酸、丙酸) 水平下降, 削弱肠道屏障功能并加剧全身炎症^[32]。(3) SCFAs 作为能量底物, 通过 β -氧化支持肠道上皮细胞代谢, 并促进黏液分泌以强化物理屏障^[33]。总之, SCFAs 作为肠道微生物的主要代谢产物, 通过神经-体液的途径媒介肺肠互通, 可能是“肺与大肠相表里”关系的重要物质载体。

3 肺肠轴失衡可促进肺癌进展, SCFAs 可能是重要介质

3.1 肺癌患者肠道微生物群的特异性

微生物群可阻碍或促进肿瘤的发生^[34]。肺癌患者在肠道菌群群落上与健康人有显著差异, 且与健康个体相比, 肺癌患者肠道微生物功能总体下降^[35-36]。肠道代谢物产生菌的变化也是肺癌患者与健康个体相比的差异特征之一, 如非小细胞肺癌患者大多数肠道丁酸盐产生菌水平降低, 如粪杆菌、柔嫩梭菌等^[37]。肠道菌群群落构成与丰度的失衡、代谢物及代谢方式的变化都能通过调节免疫反应、炎症和代谢、基因毒性和毒力效应影响肺癌^[26], 如高水平的芽孢杆菌和嗜黏蛋白阿克曼菌可能会促进肺癌发展^[38]。肠道菌群不仅参与肺癌的发生发展, 对肺癌治疗预后亦可产生影响。口服益生菌制剂 (如双歧三联活菌肠溶胶囊) 可调节肺癌小鼠肠道菌群, 提高肠道益生菌数量, 增强抗肿瘤作用并减轻化疗药物引起的消化道反应及肠道黏膜炎症^[39], 同时也可增强免疫检查点抑制剂 (ICIs) 的疗效, 延长非小细胞肺癌患者免疫治疗的无进展生存期和总生存期^[40-41]。

3.2 SCFAs 对肺癌的干预作用

肠道益生菌产生的 SCFAs 可通过外周循环到达肺部, 直接与肺部免疫细胞表面受体结合, 引起细胞内信号转导改变。在患癌机体内, SCFAs 可通过抑制组蛋白脱乙酰酶 (HDAC) 活性, 调节癌症相关基因表达, 有效抑制癌细胞的生长、迁移和侵袭^[42]。此外, SCFAs 还具有免疫调节活性, 对癌症免疫疗效有一定影响。目前, 以丁酸盐为代表的 SCFAs 在癌症发生发展中的作用被广泛研究。对化疗或免疫治疗有反应的患者无论是在血浆丁酸盐还是粪便丁酸盐浓度上均比无反应

患者更高, 丁酸盐可促进 $CD8^+$ T 淋巴细胞活化, 产生抗肿瘤细胞因子 $IFN-\gamma$, 介导肠道菌群的抗肿瘤反应^[43-44]。丁酸盐可使肺癌 A549 细胞系 miRNA 表达谱中 miR-3935 表达上调, 进而直接调节无名指蛋白 115 (RNF115), 减少 A549 细胞系中的细胞迁移与增殖^[45]。在改善肺癌化疗产生的不良反应方面, 提前对肺癌患者进行 SCFAs 的处理, 也能恢复微生物群的组成、食物摄入水平和肠道屏障完整性, 降低化疗不良反应的发生率^[46]。针对肺癌免疫治疗, 有研究表明, 喂食益生菌的小鼠在血液和肠道中 SCFAs 浓度升高, 高浓度的 SCFAs 可诱导肺组织中 CCL20 的表达, 进而募集 Th17 细胞至肺部, 从而抑制肿瘤的增殖和转移^[47]。不仅如此, SCFAs 还可介导细胞毒性 $CD8^+$ T 细胞的抗肿瘤免疫, 促进 $IFN-\gamma$ 和 $TNF-\alpha$ 的产生, 进而改善非小细胞肺癌 (NSCLC) 患者的抗 PD-1 免疫治疗效果^[48]。

4 中医药调节 SCFAs 在肺癌治疗中的临床转化前景

上已述及, SCFAs 主要由肠道菌群产生, 对肺癌发生发展及治疗预后有重要影响, 基础研究已广泛证实中医药能调节肠道菌群, 从而影响肺癌相关生物学过程。临床研究表明, 肺癌不同中医证型均有其特定的肠道菌群分布^[49], 提示辨证后口服中药能调节肠道菌群, 影响肺癌治疗效果。在临床研究中, 赵华等^[50]发现健脾固肠方既可调节 NSCLC 患者肠道菌群平衡, 还可改善免疫功能状态, 减轻化疗所致的毒副反应。孔明等^[51]研究表明, 化癥抗癌汤灌肠后可显著提高肺癌患者肠道中乳酸菌、双歧杆菌水平, 并改善机体细胞免疫功能。基于上述研究结果, 我们进一步推测调节患者肠道菌群, 改变粪便或外周血液中的 SCFAs 水平, 进而影响肺癌治疗效果及预后。动物实验表明, 口服中药能同时调节肠道菌群-短链脂肪酸水平, 改善 $PD-1^+$ ($CD8^+$ T 细胞/Treg) 平衡, 减少抗 PD-1 耐药性^[52]; 健脾益气方剂如参苓白术散^[53]在动物模型中能有效调节脾气虚证大鼠的肠道总菌群和肠道产短链脂肪酸菌群的丰度和多样性, 增加益生菌的丰度, 促进产短链脂肪酸菌的生长, 增加 SCFAs 含量。需要注意的是, 虽然上述基础研究和初步临床观察为中医药通过调节 SCFAs 治疗肺癌提供了理论基础和实验依据, 但目前仍缺乏对此机制的大规模、随机对照临床试验。因此, 这一治疗策略的临床疗效和安全性仍需进一步验证与确认。

综上, 中医“肺与大肠相表里”理论强调了肺与大肠的功能联系, SCFAs 可能作为现代医学理解肺肠表里关系的角度之一, 基于目前的基础研究, 口服中药能

通过改善肠道微生态以调控 SCFAs 代谢, 增强肺癌患者治疗效果, 有潜力成为中西医学结合的桥梁。然而, 目前研究存在诸多局限性, 当前研究尚未深入探讨中药对某种特定 SCFAs 的影响, 且中药通过何种机制调节 SCFAs 代谢影响肺癌仍需进一步研究。更重要的是, 从基础研究向临床应用的转化仍面临重大挑战, 个体差异、剂量标准化、安全性评估等关键问题有待解决。总体来说, 未来的研究应着眼于以下几个方面。(1) 阐明 SCFAs 在肺癌免疫中的作用及其机制; (2) 探索中药对肺癌 SCFAs 代谢的影响与机制; (3) 尝试构建肺癌治疗中口服中药-肠道菌群-SCFAs 的作用网络; (4) 最关键的是, 结合动物模型和临床研究, 谨慎验证 SCFAs 在肺癌治疗中的临床应用潜力。总之, 基于“肺与大肠相表里”理论从 SCFAs 防治肺癌, 并从以上研究方向着手研究, 虽然仍处于探索阶段, 但有望丰富中医药理论在现代癌症治疗中的应用, 同时可能为从 SCFAs 代谢调控的角度开发新型肺癌疗法提供科学依据。然而要实现这一目标, 仍需大量高质量的基础研究和临床试验来验证其安全性和有效性。

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] TSAY J J, WU B G, BADRI M H, 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.
- [3] YANG H, TRACEY K J. Targeting HMGB1 in inflammation [J]. *BBA – Gene Regul Mech*, 2010, 1799 (1/2): 149–156.
- [4] 陈丽斌, 纪立金, 高思华. 基于“同气相求”理论探索肺与大肠的表里构建 [J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28 (12): 3483–3486.
- [5] TORRES-ROSAS R, YEHIA G, PEÑA G, et al. Dopamine mediates vagal modulation of the immune system by electroacupuncture [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (3): 291–295.
- [6] LIU S B, WANG Z F, SU Y S, et al. A neuroanatomical basis for electroacupuncture to drive the vagal – adrenal axis [J]. *Nature*, 2021, 598 (7882): 641–645.
- [7] HUANG Y, ZHAO C, SU X. Neuroimmune regulation of lung infection and inflammation [J]. *QJM*, 2019, 112 (7): 483–487.
- [8] YU C D, XU Q J, CHANG R B. Vagal sensory neurons and gut – brain signaling [J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2020, 62: 133–140.
- [9] ZHAO C Q, YANG X, SU E M, et al. Signals of vagal circuits engaging with AKT1 in $\alpha 7$ nAChR + CD11b + cells lessen *E. coli* and LPS – induced acute inflammatory injury [J]. *Cell Discov*, 2017, 3: 17009.
- [10] CHEN H J, ZHOU X, LIU T T, et al. Postprandial parasympathetic signals promote lung type 2 immunity [J]. *Neuron*, 2025, 113 (5): 670–683.
- [11] 王俏, 王有鹏, 施国善, 等. 从肺胃肠相关理论探讨咳嗽变异性哮喘的证治 [J]. *中医杂志*, 2018, 59 (19): 1689–1691.
- [12] 宋雅琪, 朱雪, 陈宪海. 基于经络、脏腑、先后病三方面探讨哮喘与肠易激综合征的相关性 [J]. *环球中医药*, 2021, 14 (1): 41–44.
- [13] ZHANG D P, LI S, WANG N, et al. The cross – talk between gut microbiota and lungs in common lung diseases [J]. *Front Microbiol*, 2020, 11: 301.
- [14] GILBERT S F. *Development Biology* [M]. 5th ed. Sunderland: Sinauer Associates Inc Publishers, 1997: 383.
- [15] 郑榕, 许若纓, 柯敏辉, 等. 基于“肺与大肠相表里”探讨“肺肠合病”与黏膜免疫的关系 [J]. *北京中医药大学学报*, 2020, 43 (6): 487–491.
- [16] 华华, 王军, 胡鑫, 等. 基于物质相关性探讨“肺与大肠相表里”理论研究进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2015, 17 (5): 164–166.
- [17] ZHONG H L, LI P Z, LI D, et al. The role of vasoactive intestinal peptide in pulmonary diseases [J]. *Life Sci*, 2023, 332: 122121.
- [18] KUO C S, DARMANIS S, DIAZ DE ARCE A, et al. Neuroendocrinology of the lung revealed by single – cell RNA sequencing [J]. *Elife*, 2022, 11: e78216.
- [19] ZHANG Y C, HOLLAND E, DINH A, et al. Bombesin – drug conjugates in targeted therapy for small cell lung cancer [J]. *Am J Cancer Res*, 2022, 12 (3): 927–937.
- [20] AGIBALOVA T, HEMPEL A, MAURER H C, et al. Vasoactive intestinal peptide promotes secretory differentiation and mitigates radiation – induced intestinal injury [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15 (1): 348.
- [21] BEUMER J, GEURTS M H, GEURTS V, et al. Description and functional validation of human enteroendocrine cell sensors [J]. *Science*, 2024, 386 (6719): 341–348.
- [22] DELGADO M, GANEA D. Vasoactive intestinal peptide: a neuropeptide with pleiotropic immune functions [J]. *Amino Acids*, 2013, 45 (1): 25–39.
- [23] BUDDEN K F, GELLATLY S L, WOOD D L A, et al. Emerging pathogenic links between microbiota and the gut – lung axis [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2017, 15 (1): 55–63.
- [24] SAMUELSON D R, WELSH D A, SHELLITO J E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota [J]. *Front Microbiol*, 2015, 6: 1085.
- [25] SCHUIJT T J, LANKELMA J M, SCICLUNA B P, et al. The gut microbiota plays a protective role in the host defence against pneumococcal pneumonia [J]. *Gut*, 2016, 65 (4): 575–583.
- [26] TROMPETTE A, GOLLWITZER E S, YADAVA K, et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis [J]. *Nat Med*, 2014, 20 (2): 159–166.
- [27] DANG A T, MARSLAND B J. Microbes, metabolites, and the gut – lung axis [J]. *Mucosal Immunol*, 2019, 12 (4): 843–850.
- [28] 廖昱, 刘冬霜. 中药及活性成分影响肠道菌群干预肺癌治疗的研究进展 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29 (24): 244–254.
- [29] KOH A, DE VADDER F, KOVATCHEVA – DATCHARY P, et al. From dietary fiber to host physiology: short – chain fatty acids as key bacterial metabolites [J]. *Cell*, 2016, 165 (6): 1332–1345.
- [30] MANSUY – AUBERT V, RAVUSSIN Y. Short chain fatty acids: the messengers from down below [J]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1197759.
- [31] TAN J, MCKENZIE C, POTAMITIS M, et al. The role of short – chain

- fatty acids in health and disease[J]. *Adv Immunol*, 2014, 121: 91 – 119.
- [32] OTAKE S, CHUBACHI S, MIYAMOTO J, et al. Impact of smoking on gut microbiota and short – chain fatty acids in human and mice; implications for COPD[J]. *Mucosal Immunol*, 2025, 18(2): 353 – 365.
- [33] LIU M Y, LU Y B, XUE G Y, et al. Role of short – chain fatty acids in host physiology[J]. *Animal Model Exp Med*, 2024, 7(5): 641 – 652.
- [34] GEORGIOU K, MARINOV B, FAROOQI A A, et al. Gut microbiota in lung cancer; where do we stand? [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(19): 10429.
- [35] ZHUANG H, CHENG L, WANG Y, et al. Dysbiosis of the gut microbiome in lung cancer[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 112.
- [36] ZHANG W Q, ZHAO S K, LUO J W, et al. Alterations of fecal bacterial communities in patients with lung cancer[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10(10): 3171 – 3185.
- [37] GUI Q F, LI H Y, WANG A G, et al. The association between gut butyrate – producing bacteria and non – small – cell lung cancer[J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(8): e23318.
- [38] ZHENG Y J, FANG Z Y, XUE Y, et al. Specific gut microbiome signature predicts the early – stage lung cancer[J]. *Gut Microbes*, 2020, 11(4): 1030 – 1042.
- [39] GUI Q F, LU H F, ZHANG C X, et al. Well – balanced commensal microbiota contributes to anti – cancer response in a lung cancer mouse model[J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 5642 – 5651.
- [40] MORITA A, ICHIHARA E, INOUE K, et al. Impacts of probiotics on the efficacies of immune checkpoint inhibitors with or without chemotherapy for patients with advanced non – small – cell lung cancer[J]. *Int J Cancer*, 2024, 154(9): 1607 – 1615.
- [41] TAKADA K, SHIMOKAWA M, TAKAMORI S, et al. Clinical impact of probiotics on the efficacy of anti – PD – 1 monotherapy in patients with nonsmall cell lung cancer; a multicenter retrospective survival analysis study with inverse probability of treatment weighting[J]. *Int J Cancer*, 2021, 149(2): 473 – 482.
- [42] DAVIE J R. Inhibition of histone deacetylase activity by butyrate[J]. *J Nutr*, 2003, 133(7 Suppl): 2485S – 2493S.
- [43] HE Y, FU L H, LI Y P, et al. Gut microbial metabolites facilitate anticancer therapy efficacy by modulating cytotoxic CD8⁺ T cell immunity[J]. *Cell Metab*, 2021, 33(5): 988 – 1000.
- [44] NOMURA M, NAGATOMO R, DOI K, et al. Association of short – chain fatty acids in the gut microbiome with clinical response to treatment with nivolumab or pembrolizumab in patients with solid cancer tumors[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(4): e202985.
- [45] XIAO X Q, CAO Y J, CHEN H Y. Profiling and characterization of microRNAs responding to sodium butyrate treatment in A549 cells[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(4): 3563 – 3573.
- [46] CRISTIANO C, CUOZZO M, CORETTI L, et al. Oral sodium butyrate supplementation ameliorates paclitaxel – induced behavioral and intestinal dysfunction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113528.
- [47] CHEN L L, ZHOU X Y, WANG Y W, et al. Propionate and butyrate produced by gut microbiota after probiotic supplementation attenuate lung metastasis of melanoma cells in mice[J]. *Mol Nutr Food Res*, 2021, 65(15): e2100096.
- [48] ZHU X H, LI K, LIU G C, et al. Microbial metabolite butyrate promotes anti – PD – 1 antitumor efficacy by modulating T cell receptor signaling of cytotoxic CD8 T cell[J]. *Gut Microbes*, 2023, 15(2): 2249143.
- [49] 周夏成, 刘远财, 孙梦莹, 等. 非小细胞肺癌不同中医证型与肠道菌群 – 免疫功能相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2024, 62(6): 1 – 5.
- [50] 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.
- [51] 孔明, 杨亚娟, 王怡丹. 化痰抗癌汤灌肠联合耳穴贴压治疗肺癌患者的效果及对肠道菌群的影响[J]. *交通医学*, 2021, 35(4): 365 – 367.
- [52] ZHANG Y, LIU X J, ZHAO W, et al. Baicalin circumvents anti – PD – 1 resistance by regulating the gut microbiota metabolite short – chain fatty acids[J]. *Pharmacol Res*, 2024, 199: 107033.
- [53] 毛梦琳. 基于肠道产短链脂肪酸菌群(以产丁酸菌为主)研究参苓白术散多糖调节脾气虚证动物模型的微生态机制[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2022.

Exploration on the Regulation of Lung Cancer through Short – Chain Fatty Acids Based on the Theory of “Lung and Large Intestine Being Internally – Exteriorly Related”

JIANG Lingli, MAO Qiyuan, YANG Ying, ZHANG Genming, LI Daorui, LIN Hongsheng
Guang’anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China

Abstract The incidence and mortality rates of lung cancer remain the highest among all cancers. Although advances have been made in Western medical treatments, limitations still exist due to adverse reactions and drug resistance. The Traditional Chinese Medicine (TCM) theory of “the lung and large intestine being interiorly – exteriorly related” is associated with the modern medical concept of the “lung – gut axis.” It is well – established that both gut microbiota and short – chain fatty acids (SCFAs) are closely linked to the occurrence and progression of lung cancer. This study aims to explore the feasibility and effectiveness of intervening in lung cancer based on the “lung and large intestine being interiorly – exteriorly related” theory from the perspective of SCFAs. The importance of SCFAs in lung cancer treatment and prognosis will be analyzed. A new strategy for intervening in lung cancer by regulating intestinal SCFA levels will be proposed, providing new ideas and methods for comprehensive treatment and prognostic improvement of lung cancer.

Key words Lung and large intestine being interiorly – exteriorly related; Short – chain fatty acids; Lung cancer