

肺结节“结癌转化”时空辨治体系的构建与应用

雷 茂¹, 何佳玮¹, 马 琮^{1,2}, 郑如意¹, 向红霞¹, 林 冰¹, 付 西^{1,2}, 郑 川^{1,2,3*}, 由凤鸣^{1,2,3*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075;

2. 成都中医药大学附属医院代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075;

3. 成都中医药大学肿瘤研究所, 四川 成都 610075)

【摘要】 中医学从时空的衡动与异动认识健康与疾病的关系, 生理状态下气血津液代谢变化及病理过程中郁、痰、瘀的病理交叠无不与时空发展有关。肺结节“结癌转化”是交织耦合了时间累积效应、空间紊乱现象的复杂事件, 时间上呈现由气化失常到形质病变的渐进趋势, 空间上呈现从生理稳态破坏到病理产物形成的结构异化过程。文章在厘清肺结节“结癌转化”的时空本质与内在逻辑的基础上, 提出“郁→痰→瘀→结”时空核心病机, 气机郁闭为肺结节“结癌转化”之始, 痰气胶着为肺结节“结癌转化”之基, 痰阻瘀滞为肺结节“结癌转化”之进, 瘀聚毒结为肺结节“结癌转化”之成。根据时间郁痰瘀结的病机演化趋势, 透达气机以消生长之源, 剔痰逐瘀以祛异常之形, 解毒拔结以截恶化之势; 根据空间气机郁闭、痰瘀阻络的病理状态, 善用风药开玄, 妙用湿药化气, 专用虫药通络, 进而构建肺结节“结癌转化”时空辨治体系。

【关键词】 肺结节; 结癌转化; 时间; 空间; 辨治体系

DOI:10.70976/j.1008-0805.SZGYGY-2025-1519

CSTR:32392.14.j.1008-0805.SZGYGY-2025-1519

【中图分类号】R2-03 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1008-0805(2025)15-2916-06

近年来, 肺结节检出人群激增, 全球每年肺结节检出率高达 31%^[1], 其中持续存在的磨玻璃结节有 50% ~ 70% 的恶性转化风险^[2], 被认为是早期肺癌的表现。肺结节“结癌转化”遵循从不典型腺瘤样增生(atypical adenomatous hyperplasia, AAH) - 原位腺癌(adenocarcinoma in situ, AIS) - 微浸润腺癌(minimally invasive adenocarcinoma, MIA) - 浸润性腺癌(invasive adenocarcinoma, IAC)的自然进展规律, 诸多研究者探索了 miRNA、ctDNA、CTC、外泌体、自身抗体等多种新型标志物用于肺结节良恶性鉴别^[3], 但受限于模型层面的空白, 关键靶点的模糊以及诸多不确定因素的影响, 现有探索仍囿于“点对点”“端与端”的良恶性鉴别层面, 忽视了肺结节“结癌转化”是一个多维、动态、复杂的时空演化过程。

中医学作为自然时空与社会环境相互融合发展的历程中所诞生的生命科学, 其把握的是机体变化的连续性、动态性与整体性, 本质上蕴含了丰富的时空属性。无论是昼夜疾病缓急、四季主病, 还是十二经脉流注、六经传变, 中医学认为健康与疾病、生理与病理始终处于持续的运动和变化状态, 健康是时空处于衡动状态的体现, 而疾病则是时空出现异常波动的表现^[4]。不管是中医认为肺的功能随季节、昼夜而变化, 且通过呼吸、皮毛直接与人体外空间相连, 还是现代研究证实

肺的免疫、代谢、呼吸功能随昼夜变化, 吸烟、环境污染等会逐渐损害肺的结构和功能, 无不揭示肺的生理、病理是时空演化的过程, 而肺结节“结癌转化”作为复杂的病理过程更是体现肺的时空变化特征。因此, 文章试从时空维度出发, 阐释肺结节“结癌转化”的时空病机特点, 剖析时空观下干预肺结节“结癌转化”的证治规律, 进而构建肺结节“结癌转化”时空辨治体系。

1 肺生理、病理的时空内涵

中医以融合、协调、统一的视角认识时空关系, 时间主运动, 空间主静止, 时间和空间之间形成动与静、虚与实、无形与有形的交互融合, 从而认识生命活动的本质规律, 并指导疾病的诊治, 体现在三个层面^[5]: 其一, 天人合一 是中医时空观的核心; 其二, 辨证是对病位病性时空属性的概括; 其三, 论治是对病因病势时空演进的调复。“时”与“空”的相互作用直接决定了健康与疾病关系的发展趋势, 中医正是在时空合一视角下认识脏腑、气血津液等生理病理变化, 亦把时空观念内化于对疾病的辨治思维中。

肺的藏象时空是基于天地人一体的时空结构, 肺是人体与天地实现空间交互的重要桥梁, 其不仅通过呼吸吐纳天地之清气直接与外环境进行信息、能量和物质的

收稿日期: 2024-11-03; 修订日期: 2025-03-19

基金项目: 国家自然科学基金(82405359); 四川省自然科学基金(2024NSFSC1868); 四川省中医药管理局科学技术研究专项课题(2023MS512)

作者简介: 雷 茂(1999-), 男(汉族), 四川成都人, 成都中医药大学附属医院在读硕士研究生, 主要从事中医药防治肿瘤病证的临床研究工作。

*通讯作者简介: 郑 川(1981-), 男(汉族), 四川自贡人, 成都中医药大学附属医院教授, 硕士研究生导师, 博士学位, 主要从事中医药抗病毒、抗肿瘤的基础研究工作。

*通讯作者简介: 由凤鸣(1969-), 男(汉族), 山西交口人, 成都中医药大学附属医院教授, 博士研究生导师, 博士学位, 主要从事中医药防治肿瘤病证的基础与临床研究工作。

动态交换,同时肺主皮毛、开窍于鼻,还能间接通过皮肤、汗孔、毛发、鼻窍等与天地进行交互;而肺的时间内涵则体现在随着天地时间流转分旺于不同时辰、季节(寅时肺经当令、肺通于秋气),肺的时间属性亦蕴含了其重要的生理特征,肺为娇脏,喜润恶燥,秋季最易受燥邪侵扰,寅时为人体阳气初升之时,肺调呼吸助阳气宣发,为新的一天注入动力。就人体内部而言,肺亦是沟通、交流及维持各个脏腑、经脉时空有序性的重要脏腑,空间上肺居高位,犹如“华盖”覆盖其他脏腑,肺吸入之清气与水谷精微之气合为宗气,不断推动气血津液通过经脉布散于全身脏腑及官骸诸窍以维持正常生理活动;时间上肺经为十二经脉之始,上承肝经下接大肠经,经脉流注的序递衔接是人体正常活动开展的前提,此外,白天肺宣发卫气于体表以发挥温煦防御等功能,夜晚肺肃降营气入阴分以滋养脏腑组织,昼夜之间,营卫之气的运行也是肺的时间内涵之一。

肺系疾病的病理变化过程不仅受宏观时空的影响,如不同地域空气污染、北方多寒冷干燥、南方多温暖潮湿,五运六气对肺系疾病发生流行趋势产生特定影响;在体内亦有发生、发展、传变、恶化及缓解的时空规律,空间上肺系疾病遵循由三阳经入三阴经、由卫表入营血的一般传变规律,亦是由急性转向慢性、由肺系病变到累积其他脏腑的过程^[6];时间上则有“西风生于秋,病在肺”“下晡慧,日中甚,夜半静”的特点,流行病学研究显示^[7,8],哮喘最容易发生在凌晨4点左右发生症状恶化,慢阻肺、肺炎、流感等呼吸道疾病易在秋冬加重,春夏缓解。而治疗上无论是根据四季变化,选用疏风、化湿、润燥、散寒之品,还是根据肺的空间特点,配伍上行引经之药,亦或是考虑到肺与大肠的表里关系,在治疗肺系疾病时适量参与通利之品,均是在把握肺的时空内涵后做出的对病势发展的调复。因此,无论是天人合一的宏观时空,还是人体整体时空视角,从病位病性时空属性的概括到对病因病势时空演进的调复,无不说明肺是具有多层次、多维度时空变化特征的脏腑。

2 肺结节“结瘤转化”是时空异动的病理迭代

肺癌作为一类系统调控紊乱的全身性疾病已是共识,愈来愈多的研究者从复杂性科学的视角重新审视肺癌发生的时空本质内涵。肺结节“结瘤转化”本身具有高度的复杂性,其发生发展是一个多层级、多步骤、多因素、渐进化的过程,表现为时间的更迭演变与空间的扩展延伸,涉及了遗传、环境、生活方式等致病因素,细胞生物学、肿瘤微环境、表观遗传学等发病机制,结合肿瘤发生的系统性认识^[9],将肺结节“结瘤转化”的时空异动概括为以下五个方面:

第一,肺结节“结瘤转化”多处于人体衰老的宏观时空背景中,与人体衰老进程亦步亦趋。流行病学研

究显示^[10-12],随着年龄增加,特别是中年以后,肺结节的恶性程度显著增加;同时随着年龄增长,DNA损伤的积累、表观遗传漂移、衰老细胞的增加以及适应性和先天免疫的改变,加速了肺结节“结瘤转化”的进程^[13-16]。

第二,昼夜节律紊乱扮演了肺结节“结瘤转化”重要的幕后推手。昼夜节律赋予了人类行为和生理学的时间模式,多项人类和动物研究表明^[17-19],通过遗传或环境手段扰乱昼夜节律会增加包括肺癌在内的多种癌症风险;CLOCK、TIM 等时钟基因在肺癌中广泛误表达,且与肿瘤的侵袭程度密切相关^[20-21],而 PERs、BMAL1 等时钟基因则被认为是肿瘤发生的抑制因子^[23-25]。

第三,炎性微环境形成成为肺结节“结瘤转化”提供有利空间条件。吸烟、空气污染、厨房油烟等因素随时间依赖性的累积刺激,对支气管粘膜、肺泡上皮细胞造成损伤,造成一种无症状、持续损害的慢性炎症状态。其中酸性、缺氧环境,激活肿瘤细胞适应性变化相关基因;新生血管形成,为肿瘤生长提供营养和转移通道;细胞外基质的重塑,为肿瘤细胞侵袭和转移创造物理通道;局部细胞持续释放细胞因子和生长因子等炎症因子促进肿瘤细胞增殖。

第四,免疫失衡与重建是肺结节“结瘤转化”的重要微观空间特征。肺结节焦虑抑郁人群中 Treg/Th17 显著失衡^[26],调节性 T 细胞在肺内微环境中数量增加,通过分泌免疫抑制性细胞因子如 TGF- β 和 IL-10,抑制效应 T 细胞和 NK 细胞等抗肿瘤免疫细胞的活性。肿瘤相关巨噬细胞(tumour-associated macrophages, TAMs)尤其是 M2 型 TAMs,能够促进肺内新生血管形成、组织重塑以及免疫抑制,加速肺结节“结瘤转化”的进展与恶化^[27]。

第五,微生物空间分布异常是促进肺结节“结瘤转化”的潜在因素。随着测序技术的发展,越来越多的研究证实肺结节、肺癌患者与健康人之间唾液、下呼吸道、肠道等多部位的微生物群落存在显著不同,人体微生态的紊乱与肺结节“结瘤转化”的发生发展相关。相关研究表明肺结节患者唾液中 Porphyromonas、Haemophilus 和 Fusobacterium 等微生物与健康人存在显著差异^[28],肺内奈瑟菌属和链球菌属微生物丰富增高则与肺癌的发生有关^[29]。

因此,肺结节“结瘤转化”作为一个漫长的时间累积效应过程和多维空间紊乱现象的集合,其时空异动的内涵不应停留于 AAH-AIS-MIA-IAC 的自然演进过程,也不仅仅是影像学上病灶体积增大、内部实性成分增加及出现毛刺征等恶性征象的出现,而是应充分考虑衰老、昼夜节律紊乱、炎性微环境、免疫失衡、微生物等复杂多因素驱动下的时空异动的病理迭代,参考 DAVIS JD 等描述健康状态变化的二维滞回系统图

绘制肺结节“结癌转化”时空原理图^[30]。见图 1。

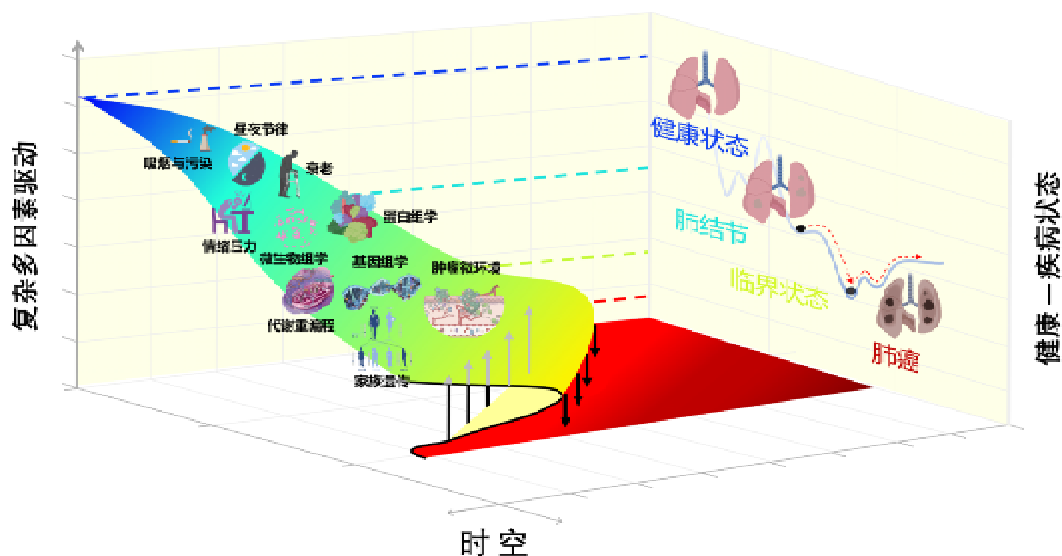


图1 肺结节“结癌转化”时空原理图

3 肺结节“结癌转化”时空病机特点

肺结节“结癌转化”是由气化失常到形质病变、从生理稳态破坏到病理产物形成的时空异动过程,《杂病源流犀烛》:“邪积胸中,阻塞气道,气不宜通,为痰,为食,为血……遂结成形而有块。”其本质是气血津液运化障碍,郁痰瘀等病理产物交叠于肺的综合表现,故提出“郁→痰→瘀→结”时空核心病机,分述如下。

3.1 气机郁闭为肺结节“结癌转化”之始

中医以开放的观点强调了人是生物、心理、自然、社会属性的统一体,不断与外部发生信息、能量和物质“出”和“入”的交换,体内亦有“升”与“降”的空间平衡,肺作为直接与外界相通的器官,其升降出入表现为肺宣发肃降的生理功能。《丹溪心法》:“一有佛郁,诸病生焉。”气机郁闭是肺结节“结癌转化”时间进程中的始动因素,一方面气机开阖不利,则气血津液空间输布障碍,气液流通不足,渗灌减弱,造成水饮、痰湿、瘀血等病理产物的堆积,为肺结节“结癌转化”的发生提供有形之实;另一方面肺在志为悲(忧),肺气不舒在时间维度的渐积,则生焦虑、抑郁等负面情绪,肺结节患者中气郁体质占比高达 25.9%^[31],多伴有情绪低落、易怒易哭、失眠等症状。由此可见,无论是功能之郁而引发的空间异构,还是情志之郁长时性的累积,两者相互作用相互影响,成为肺结节“结癌转化”早期发生的重要始动因素。

3.2 痰气胶着为肺结节“结癌转化”之基

随着时间的进展,气机郁闭的程度加深,空间失序状态进一步形成,气机失司为郁,痰湿稽留则滞,形成表里不得透达、内外不相交通的“郁滞”状态。《明医

杂著》:“痰因气滞而聚,既聚则碍其路道,气不得运。”痰气胶着,既阻碍了气机运行,又使痰浊难以消除。湿为痰之始,痰为湿之渐,痰气胶着是经历了从气郁到湿阻再到痰凝等病理交织错杂的漫长过程,既有时间上从无形到有形的不断演进,又有空间上病理产物的渐进积聚。此外,肺络空间形态犹如“蜂子之穴于房中,莲子之嵌于蓬内”,痰气胶着于此,其生长则易、剥落则难^[32],为后续发展打下牢固基础。因此,痰气胶着于肺,不仅使肺生理功能异常,肺络空间结构也进一步受损,其既是气机郁闭的进一步发展,也是痰阻瘀滞的先阶段,应充分重视其重要性,在常规化痰、豁痰、逐痰的基础上,更应考虑到其背后的时空属性。

3.3 痰阻瘀滞为肺结节“结癌转化”之进

在气机郁闭的始动下,痰气胶着于肺络日久,肺络空间受损,痰浊因阻可结聚成瘀,痰阻瘀滞的出现标志着肺结节进一步向恶性演变。痰积浊聚,其性黏滞,易阻碍气机运行,肺朝百脉功能失常,则血行不畅而成瘀血之患。正如《医林改错》所言:“结块者,必有形之血也。”在此过程中,痰阻与瘀血往往相互影响,痰浊阻滞,进一步加重血瘀;而瘀血又会影晌津液的正常代谢,促使痰浊生成更多。从临床表现来看,患者常伴有咳嗽、咳痰、胸闷、气短等症状,若痰瘀互结较重,还可出现胸痛、口唇紫暗、舌下瘀斑、涩脉等表现。因而,痰、瘀等病理产物能使气机郁闭加重,气机郁闭反过来亦促使痰、瘀的生成,能否打破郁、痰、瘀愈演愈烈的恶性循环,是截断扭转痰阻瘀滞向痰毒结演变的关键一环。

3.4 痰瘀毒结为肺结节“结癌转化”之成

随着肺结节始、基、进的病理迭代发展,郁、痰、瘀

的恶性循环能否被打破成为肺结节时空恶性演化的关键。《血证论》：“须知痰水之壅，由瘀血使然，但去瘀血，则痰水自消。”若痰瘀既去，气机得以顺畅调达，正气得复，疾病自消。但若患者失治误治或疾病迁延，瘀血盘踞肺络日久，而致肺结节从良性到恶性的质变，毒结自成且顽固难除。故《丹溪心法》所言：“痰挟瘀血，遂成窠囊。”此时，病情往往较为顽固，影像学出现相应的恶性征象：结节内实性成分逐渐增多，边缘模糊毛糙，分叶征、血管征、毛刺征、胸膜凹陷征逐渐出现，治疗难度较大。故《灵枢·百病始生》：“湿气不行，凝血蕴里而不散，津液涩渗，著而不去，而积皆成矣。”

4 肺结节“结瘤转化”的时空辨治要点

根据肺结节“结瘤转化”病机演化的时间进程，透达气机以消生长之源，剔痰逐瘀以祛异常之形，解毒拔结以截恶化之势；根据郁痰瘀偏重的空间特点，善用风药开玄，妙用温药化气，专用虫药通络。

4.1 透达气机以消生长之源，善用风药开玄

玄府乃气机运行之通道，若玄府闭塞，则气液不通，百病乃生。《素问·举痛论》：“百病生于气也。”气机郁闭是肺结节“结瘤转化”早期重要的病机特征，因而透达气机以恢复气机升降出入之畅达是重要的治则。风药之性轻扬升散，具有开郁散结之功效，可开通玄府，使气液流通，恢复人体正常的生理功能。一方面，风药可疏散肺卫之邪，恢复肺气宣发功能正常，若患者出现打喷嚏、流鼻涕等，可选如麻黄、荆芥、防风之类；另一方面，肺结节患者多有悲忧焦虑之情绪，存在过度担忧、紧张不安、心悸、失眠等症状，多属气郁体质，可选用柴胡、郁金、香附、木香等风药疏解情绪之郁；同时，肺居于高位，风药质味轻薄，可引药直入病位，如桔梗、荆芥之类；此外，气机在一升一降之间恢复畅达，临证时可在宣发之品中配伍杏仁、紫苏子、莱菔子等肃降肺气以恢复气机升降，进而透达气机，以消肺结节“结瘤转化”生长之源。

4.2 剔痰逐瘀以祛异常之形，妙用温药化气

痰瘀停滞积聚是肺结节“结瘤转化”的关键，亦决定着肺结节“结瘤转化”的病情进展和预后转归，是肺结节“结瘤转化”治疗的重点。临证应根据患者症状偏重，灵活处方，若患者胸闷气短、口中黏腻、胃脘痞满、舌苔白腻、脉滑，影像见圆形或类圆形磨玻璃结节，可选用半夏、陈皮、厚朴、白术等以燥湿化痰；若见咳嗽、痰多且黏稠，甚至结块、难以咳出、脉弦滑，此为痰邪胶结日久，阻塞气道，可配伍天南星、瓜蒌皮、白芥子等以剔痰通络；若患者面色晦暗、口唇紫暗，甚则胸背疼痛，舌质紫暗，肺结节边缘模糊、毛糙多，当以川芎、丹参、莪术、桃仁、红花等逐瘀通络。然痰与瘀终为有形阴邪，性质黏滞，一旦相互结合，便难以消散。《素问·阴

阳应象大论》：“阳化气、阴成形。”阳气的气化作用不利是痰瘀胶结的重要原因，故“当以温药和之”。当根据患者症状选用桂枝、干姜、细辛、附子之品，在增强剔痰逐瘀药物功效的基础上，亦促进异常病理产物向能量形态的转化^[33]。

4.3 解毒拔结以截恶化之势，专用虫药通络

痰瘀胶结日久，盘踞肺络，毒结自成且顽固难除，恶性概率也直线上升，治以解毒拔结以截断肺结节恶化之势。此阶段，患者影像学往往提示实性成分增加、血管征、毛刺征、生长速度增快等高危征象，故治以解毒攻癌，可选用夏枯草、猫爪草、土茯苓之类；同时癌毒盘踞于肺络顽固难拔，宜配伍海浮石、牡蛎、海蛤壳等软坚散结。《临证指南医案·积聚》：“初为气结在经，久则血伤入络，辄仗蠕动之物，松透病根。”络中毒结，积久难除，辛温之品亦难奏效，唯借虫药之性，以其性善走窜、搜络剔瘀、破积消癥之能。此阶段，若见患者舌质紫暗或舌下络脉瘀滞，脉涩，甚至出现混合磨玻璃结节，提示瘀血盘踞肺络，宜配伍地龙、土鳖虫、僵蚕、蝉蜕之品以通络拔结。此外，在峻猛攻伐之品中，需考虑患者正气强弱，适量加减小参、黄芩、白术等扶正之品，亦或改汤剂为丸剂、膏剂以图缓攻。

综上所述，透达气机、剔痰逐瘀、解毒拔结的治法不仅对应肺结节“结瘤转化”的不同病理阶段与时空进程，同时灵活选用风药、温药、虫药也为临床辨治肺结节提供组方思路。

5 验案举隅

患者，女，55岁，2023年6月25日初诊。主诉：胸部隐痛2月余，发现肺结节1月余。患者自述既往体健，2023年4月无明显诱因出现胸部隐痛，患者未予重视，后胸部隐痛持续发作，2023年6月4日患者于四川大学华西医院行胸部CT检查提示：“双肺下叶散在结节，大者直径约1.3cm，炎性？肿瘤？”刻下症见：情绪焦虑，口干口苦，胸部隐痛，胸闷气紧，汗多，纳可，眠差，入睡困难，易醒，多梦，大便成形，1~2次/d，小便调。舌暗红有瘀斑，苔薄白，脉弦滑。西医诊断：肺结节，中医诊断：肺积。中医辨证为气机郁闭，瘀滞肺络，治法当以透达气机、逐瘀通络。处方：柴胡15g，枳壳15g，桔梗10g，海浮石15g，薤白15g，炒王不留行15g，丹参15g，细辛6g，莪术10g，酒川芎15g，地龙10g，土鳖虫10g，龙骨先煎20g，牡蛎先煎20g，炒酸枣仁15g，首乌藤15g。6剂，水煎服，早中晚3次分服。

2023年7月2日二诊，患者服药后胸痛、汗多好转，睡眠稍好转，余症状基本同前，舌暗红有瘀斑，苔薄白，脉弦。处方在一诊处方上去莪术、炒王不留行，12剂，煎服法同前。

2023年7月16日三诊，焦虑、睡眠明显好转，口干

口苦明显好转,胸痛稍好转,余症状基本同前,舌淡红有瘀斑,苔薄白,脉弦。于一诊处方上去柴胡、龙骨、牡蛎、首乌藤、炒酸枣仁,加白芍 15g,葛根 30g,麻黄 10g,苦杏仁 15g,12 剂,煎服法同前。

2023 年 8 月 13 日四诊,口干口苦、胸痛、胸闷气紧消失,余症状基本同前,舌淡红,苔薄白,脉弦。处方继续予三诊方原方,12 剂,煎服法同前。

2023 年 9 月 24 日五诊,汗多消失,余症状较前均明显好转,舌淡红,苔薄白,脉弦。处方继续予四诊方原方,14 剂,煎服法同前。服药后于初诊医院复查胸部示:未见肺部结节影。

按语:患者中年女性,平素情绪焦虑,气机郁闭胸中,长期不得疏解,一方面与外界空间难以形成有序的信息、能量与物质的动态交换,另一方面导致人体内部脏腑经脉之间气血津液输布异常,可从时空视角论治。空间上因患者长期情绪焦虑,人体气机升降出入的空间平衡被打破,故见胸闷气紧、汗多,患者气机郁闭,津液不得上呈,故见口干;时间上气机长期郁滞则津血失布,瘀血滞于肺络而致胸阳不振,故见胸部隐痛、脉弦滑、舌暗红有瘀斑,同时焦虑情绪亦导致昼夜节律紊乱,可见眠差、入睡困难等。本案患者以气机郁闭为主证,同时气血津液失布,导致瘀滞肺络的关键病机,故治以透达气机、逐瘀通络之法,一则以恢复长时性的气机升降出入紊乱,二则亦促进异常瘀血病理产物向能量形态的空间转化,阻延肺结节“结癌转化”时空进程。

6 小结

时空观天然内嵌于中医理论体系当中,人体作为一个开放的复杂巨系统,在时间的流转和空间的变化中调整和适应,不断与外界环境进行信息、能量和物质的动态交换。文章从时空视角出发,在认识肺生理、病理的时空内涵基础上,从时空异动的角度剖析肺结节“结癌转化”,提出“郁→痰→瘀→结”时空核心病机,临床施治以透达气机、剔痰逐瘀、解毒拔结为治则,探讨了风药、温药、虫药在其中的应用。这不仅是对中医时空观内涵的一种外延,也为中医药参与肺结节等优势病种的全程管理提供独特视角^[34],无论是肺结节临床诊疗策略的制定,还是随访间隔、随访内容的设置,从疗效评价体系的建立,再到肺结节“结癌转化”实验模型的构建,都有必要纳入中医时空观的新认知。

参考文献:

- [1] ALBANO D, GATTA R, MARINI M, et al. Role of (18)F-FDG PET/CT radionuclide features in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules: diagnostic accuracy and comparison between two different PET/CT scanners[J]. J Clin Med, 2021, 10(21): 5064.
- [2] RAMI-PORTA R, ASAMURA H, TRAVIS W D, et al. Lung cancer - major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth

- edition cancer staging manual [J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(2): 138.
- [3] 李为民,赵爽,刘伦旭. 肺癌早期诊断方法及临床意义[J]. 四川大学学报(医学版), 2017, 48(3): 331.
- [4] 李奕,陈震,申倩,等. 时空观视角下的肿瘤中西医结合认识[J]. 中医杂志, 2023, 64(13): 1297.
- [5] 杨友发. 论藏象时空模拟及其运用[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(9): 3546.
- [6] 刘学. 肺经主时与肺系病演变规律的关系[D]. 山东中医药大学硕士学位论文, 2012.
- [7] DURRINGTON H J, GIOAN - TAVERNIER C O, MAIDSTONE R J, et al. Time of day affects eosinophil biomarkers in asthma: implications for diagnosis and treatment[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 198(12): 1578.
- [8] 刘梦娟,王佳佳. 中医时间医学在肺系疾病中的应用[J]. 世界中医药, 2023, 18(23): 3444.
- [9] SWANTON C, BERNARD E, ABBOSH C, et al. Embracing cancer complexity: Hallmarks of systemic disease [J]. Cell, 2024, 187(7): 1589.
- [10] 余泽,方振剑,陈方榕,等. 孤立性肺结节患者临床特征分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2015, 14(4): 376.
- [11] 落彬,孙天宇,邓波,等. 孤立性肺结节良、恶性危险因素分析和外科诊治[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2016, 23(7): 702.
- [12] MACMAHON H, NAIDICH D P, GOO J M, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: From the Fleischner Society 2017 [J]. Radiology, 2017, 284(1): 228.
- [13] PRIETO L I, STURMLECHNER I, GRAVES S I, et al. Senescent alveolar macrophages promote early - stage lung tumorigenesis [J]. Cancer Cell, 2023, 41(7): 1261.
- [14] PARK M D, LE BERICHEL J, HAMON P, et al. Hematopoietic aging promotes cancer by fueling IL - 1 - driven emergency myelopoiesis [J]. Science, 2024: eadm0327.
- [15] CUI W, HUANG Z, JIN S G, et al. Deficiency of the polycomb protein RYBP and TET methylcytosine oxidases promotes extensive CpG island hypermethylation and malignant transformation [J]. Cancer Res, 2023, 83(15): 2480.
- [16] KLAPP V, ALVAREZ - ABRIL B, LEUZZI G, et al. The DNA damage response and inflammation in cancer [J]. Cancer Discov, 2023, 13(7): 1521.
- [17] PENG F, LU J, SU K, et al. Oncogenic fatty acid oxidation senses circadian disruption in sleep - deficiency - enhanced tumorigenesis [J]. Cell Metab, 2024, 36(7): 1598.
- [18] PARIOLLAUD M, IBRAHIM L H, IRIZARRY E, et al. Circadian disruption enhances HSF1 signaling and tumorigenesis in Kras - driven lung cancer [J]. Sci Adv, 2022, 8(39): eab0123.
- [19] WU J, JING X, DU Q, et al. Disruption of the clock component Bmal1 in mice promotes cancer metastasis through the PAI - 1 - TGF - β - myoCAF - dependent mechanism [J]. Adv Sci (Wein), 2023, 10(24): e2301505.
- [20] LIU H, LIU Y, HAI R, et al. The role of circadian clocks in cancer: Mechanisms and clinical implications[J]. Genes Dis, 2023, 10(4): 1279.
- [21] JIANG P, XU C, ZHANG P, et al. Epigallocatechin - 3 - gallate inhibits self - renewal ability of lung cancer stem like cells through inhibition of CLOCK[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(6): 2216.
- [22] ZHANG Y, PENG X, YANG H, et al. The expression of the circadian

- an gene TIMELESS in non-small-cell lung cancer and its clinical significance [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(9): 2297.
- [23] XIANG R, GU Y, WANG Y, et al. Circadian clock gene Per2 downregulation in non small cell lung cancer is associated with tumour progression and metastasis [J]. *Oncol Rep*, 2018, 40(5): 3040.
- [24] LIN Y S, TSAI K L, CHEN J N, et al. Mangiferin inhibits lipopolysaccharide-induced epithelial-mesenchymal transition (EMT) and enhances the expression of tumor suppressor gene PER1 in non-small cell lung cancer cells [J]. *Environ Toxicol*, 2020, 35(10): 1070.
- [25] JUNG C H, KIM E M, PARK J K, et al. Bmi1 suppresses cancer cell invasion by blocking the phosphoinositide 3-kinase-Akt-MMP-2 signaling pathway [J]. *Oncol Rep*, 2013, 29(6): 2109.
- [26] 王丽娟, 韦媛媛, 胡华青, 等. 肺结节患者焦虑抑郁与 Th17/Treg 和炎症水平改变的相关性研究 [J]. *中国肺癌杂志*, 2020, 23(7): 554.
- [27] 万小英, 周格美. M2 型肿瘤相关巨噬细胞在肺癌中的研究进展 [J]. *肿瘤防治研究*, 2022, 49(7): 733.
- [28] 任益锋, 马琪, 李芳, 等. 肺结节患者唾液微生物菌群特征分析: 一项前瞻性、非随机、同期对照试验 [J]. *四川大学学报(医学版)*, 2023, 54(6): 1208.
- [29] LIU H X, TAO L L, ZHANG J, et al. Difference of lower airway microbiome in bilateral protected specimen brush between lung cancer patients with unilateral lobar masses and control subjects [J]. *Int J Cancer*, 2018, 142(4): 769.
- [30] DAVIS J D, KUMBALE C M, ZHANG Q, et al. Dynamical systems approaches to personalized medicine [J]. *Curr Opin Biotechnol*, 2019, 58: 168.
- [31] 陆王娟. 肺结节患者中医体质类型分布的初步研究 [D]. 南京中医药大学硕士学位论文, 2018.
- [32] 魏华民, 朱瑞丽, 刘瑞, 等. 从痰瘀窠囊论治肺结节 [J]. *世界中医药*, 2018, 13(11): 2701.
- [33] 黄文博, 田思雨, 滕云凤, 等. 基于“金郁泄之”探讨肺结节的病机及风药的应用 [J]. *北京中医药大学学报*, 2023, 46(3): 336.
- [34] 于明薇, 张怀锐, 张兴涵, 等. 中医药临床优势病种探讨——肺结节 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2024, 30(6): 238.

Construction and application of time-space differentiation and treatment system for pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”

LEI Mao¹, HE Jiawei¹, MA Qiong^{1,2}, ZHENG Ruyi¹, XIANG Hongxia¹, LIN Bing¹, FU Xi^{1,2}, ZHENG Chuan^{1,2,3*}, YOU Fengming^{1,2,3*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 2. TCM Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China; 3. Cancer Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Chinese medicine recognizes the relationship between health and disease from the equilibrium and dissimilarity of time and space, and the metabolic changes of qi, blood and fluid in physiological state and the pathological overlapping of depression, phlegm and stasis in pathological process are all related to the development of time and space. Pulmonary nodules “nodule-cancer transformation” is a complex event coupled with the cumulative effect of time and the phenomenon of space disorder, which presents the progressive trend from qi malfunction to morphological and qualitative changes in time, and the process of structural heterogeneity from the destruction of physiological homeostasis to the formation of pathological products in space. On the basis of clarifying the essence and internal logic of pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”, this paper puts forward the core mechanism of “depression→phlegm→stasis→junction” in time and space, in which depression and closure of qi is the beginning of pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”, phlegm and qi sticking together is the foundation of pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”, phlegm obstruction and stagnation is the advancement of pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”, and stasis is pulmonary nodules “nodule-cancer transformation” into a poisonous junction. According to the evolution trend of the disease mechanism of time depression, phlegm and stasis, we should penetrate the qi to eliminate the source of growth, eliminate phlegm and stasis to get rid of the abnormal shape, and detoxify and pull out the knot to cut off the worsening trend; according to the pathological state of space depression of qi and phlegm and stasis obstruction of collaterals, we should make good use of the wind medicine to open up the mystery, make good use of the warm medicine to transform qi, and use the special medicine for the insect to open up the collaterals, and then we should build up time-space differentiation and treatment system for pulmonary nodules “nodule-cancer transformation”.

Key words: Pulmonary nodules; Nodule-cancer transformation; Time; Space; Differentiation and treatment system

(责任编辑:熊久林)