本文引用: 唐兆安, 王理槐, 唐利文, 王向蓉, 孙克伟. 基于“化气生温”理论的肺癌“冷-热”肿瘤转化机制探讨[J]. 湖南中医药大学学报, 2026, 46(10): 2117-2124.

基于“化气生温”理论的肺癌“冷-热”肿瘤转化机制探讨

唐兆安[1],王理槐[1],唐利文[1],王向蓉[2],孙克伟[1]*
1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;2.湖南中医药大学,湖南 长沙 410208

〔摘要〕肺癌属于中医学“痰核”“积聚”范畴,核心病机总属本虚标实、寒热错杂,痰、瘀、毒互为因果。本文立足“化气生温”理论,提出气化失司为肺癌免疫沉默之因:气化不足则呈“冷肿瘤”表型,免疫招募乏力;气化复常则温煦布散,炎性微环境得启,具备向“热肿瘤”转化的条件。细胞焦亡介导损伤相关分子模式释放与抗原呈递重塑,是衔接“气虚寒凝”与“冷-热”肿瘤免疫表型转换的关键枢纽。据此以“化气生温”立纲,构建“益气温阳、散寒祛瘀”的辨治体系,通过复气化、布温煦、通闭阻、开络道,协同降低焦亡启动阈值、放大焦亡免疫“点火”效应,推动肺癌由免疫沉默或免疫排斥向免疫活化表型转化,并为阐释中医药协同放化疗、免疫检查点抑制剂增效的作用机制提供理论依据。

〔关键词〕肺癌;免疫治疗;“化气生温”;细胞焦亡;“冷-热”肿瘤
〔中图分类号〕R273 〔文献标志码〕A 〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2026.10.019

Mechanisms of "cold-hot" tumor transformation in lung cancer based on the "transforming qi to generate warming" theory

*TANG Zhao'an[1], WANG Lihuai[1], TANG Liwen[1], WANG Xiangrong[2], SUN Kewei[1]**
1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China

〔**Abstract**〕Lung cancer falls under the categories of "phlegm nodule" and "masses" in TCM. Its core pathogenesis is generally characterized by deficiency of the root and excess of the manifestations, intermingling of cold and heat, and the mutual causation of phlegm, blood stasis, and toxin. Grounded in the theory of "transforming qi to generate warming," this paper proposes that impaired qi transformation is the cause of immune silence in lung cancer: insufficient qi transformation leads to a "cold tumor" phenotype with weak immune recruitment, whereas restored qi transformation enables the dissemination of warming, activates the inflammatory microenvironment, and creates the conditions for transformation toward a "hot tumor." Pyroptosis, which mediates the release of damage-associated molecular patterns (DAMPs) and the remodeling of antigen presentation, serves as a key hub linking "qi deficiency and cold coagulation" with the "cold-hot" switching of tumor immune phenotypes. Accordingly, taking "transforming qi to generate warming" as the guiding principle, this paper constructs a pattern differentiation and treatment system of "tonifying qi and warming yang, dispersing cold and removing blood stasis." By restoring qi transformation, disseminating warming, unblocking obstructions, and opening the collateral pathways, this approach synergistically lowers the threshold for initiating pyroptosis and

〔收稿日期〕2026-03-29
〔基金项目〕湖南省自然科学基金项目(2025JJ80929,2025JJ90017);湖南省中医药管理局中医药科研课题基金项目(B2024064);湖南中医药大学联合基金(2023XYLH023)。
〔通信作者〕* 孙克伟,男,博士,教授,主任医师,博士研究生导师,E-mail:keweisun550@163.com。

amplifies the immune "ignition" effect of pyroptosis, thereby driving the transformation of lung cancer from an immune-silent/immune-excluded phenotype to an immune-activated phenotype. This study aims to provide a theoretical basis for elucidating how TCM synergizes with radiotherapy and chemotherapy and with immune checkpoint inhibitors to enhance therapeutic efficacy.

〔**Keywords**〕 lung cancer; immunotherapy; "transforming qi to generate warming"; pyroptosis; "cold-hot" tumors

肺癌是全球发病率与死亡率较高的恶性肿瘤之一[1],2022 年中国新发恶性肿瘤约 480 万、死亡约 260 万,其中肺癌疾病负担最为突出[2]。非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)是肺癌的主要亚型[3],虽然免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)可改善 NSCLC 患者的长期生存率,但一线程序性死亡配体 1(programmed death-ligand 1, PD-L1)≥50%的患者使用帕博利珠单抗单药 5 年总生存率仅 31.9%,而非鳞 NSCLC 患者化疗联合帕博利珠单抗 5 年总生存率仅 19.4%[4],且总体上 70%~85%的患者存在原发或继发耐药[5]。基于免疫浸润强度与空间分布,肿瘤可分为“热肿瘤”(免疫浸润型)和“冷肿瘤”两大类,其中“冷肿瘤”又包含“免疫沙漠”(缺乏 T 细胞)和“免疫排斥”(T 细胞被阻挡于肿瘤基质外)两种亚型,这些表型显著限制免疫应答[6]。细胞焦亡是由消皮素(Gasdermin)蛋白家族介导的程序性细胞死亡,细胞焦亡释放损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)放大抗原呈递并促进 $CD8^+$T 细胞浸润[7]。研究发现,顺铂及紫杉类在肺癌模型中可诱导焦亡执行蛋白消皮素 E(gasdermin E, GSDME)依赖性焦亡;其与程序性死亡受体 1(programmed cell death protein 1, PD-1)/PD-L1 抑制剂联用实现“冷-热”肿瘤转化[8-9]。因此,诱导细胞焦亡重塑 NSCLC 免疫微环境、增强免疫治疗获益,是亟待突破的关键问题。

中医药在整体观念与辨证论治的指导下,可通过多靶点、多途径诱导肺癌细胞焦亡、增强抗原呈递与效应 T 细胞浸润,为免疫治疗获益提供实践性方案[10]。“化气生温”理论源于《素问·阴阳应象大论篇》“阳化气,阴成形”,强调气化承担“温煦”与“推动”之职。气化盛衰与肿瘤寒热属性直接相关:气化不足则瘤冷失温,多表现为气虚阳虚、寒凝瘀阻病理状态,局部能量代谢低下、免疫激活阈值升高、趋化信号减弱[11],易形成免疫“冷肿瘤”表型,对免疫治疗应答不佳;气化功能恢复正常或适度增强,则有助于推动局部能量代谢与有益的免疫炎性激活,从而塑造更易产生免疫应答的“热肿瘤”表型;气化过亢或与病理产物结合化火,则可能演变为“气血燔灼”的病理状态[12]。“冷肿瘤”与“热肿瘤”可依免疫细胞数量、空间分布、血管通透性与炎症因子水平综合界定[13],“冷肿瘤”免疫微环境本质上与中医学“气虚阳虚、寒凝瘀结”核心病机相契合,气虚或阳虚则免疫细胞招募无力,寒凝瘀结则血管不通、浸润受阻。因此,“益气温阳、散寒祛瘀”有望重塑肿瘤微环境,降低免疫激活阈值,促进细胞焦亡启动,进而放大后续免疫效应[14]。据此,本文基于“化气生温”理论,提出以中医药特定方药或其活性成分调控或诱导细胞焦亡这一干预策略的关键枢纽作用,旨在驱动肺癌“冷肿瘤”向“热肿瘤”表型转化与免疫微环境重塑,为破解免疫治疗困境、提升应答率与长期生存率提供新见解。

1 细胞焦亡驱动肺癌“冷-热”肿瘤转化的枢纽效应

1.1 肺癌“冷-热”肿瘤免疫表型特征及其转化基础

肺癌“冷-热”肿瘤以免疫浸润强度与空间分布为核心表型[15]。其中,“冷肿瘤”通常指缺乏有效 T 细胞浸润的免疫抑制型,可进一步分为缺乏 T 细胞的“免疫沙漠”型和 T 细胞被物理或生化屏障阻挡在肿瘤基质外的“免疫排斥”型。其特征表现为肿瘤核心 T 细胞稀少、树突状细胞不成熟、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)Ⅰ类分子与趋化因子低表达,且 T 细胞浸润受基质与异常血管阻挡[16-17];“热肿瘤”是指肿瘤核心有大量效应 T 细胞浸润且功能活跃的免疫活化型[18]。因此,“冷-热”肿瘤转化需同时满足抗原性、佐剂性、可达性三要素[19-21]:提高抗原性以增加突变抗原呈递;强化佐剂性以释放足量危险信号“点火”先天免疫;改善可达性以纠正血管与基质屏障异常,促进 $CD8^+$T 细胞向肿瘤实质内浸润并维持其功能驻留。“冷-热”肿瘤转化涉及多条通路。其中,包括环磷酸鸟苷-腺苷酸合成酶-干扰素基因刺激因子(cyclic GMP-AMP synthase-stimulator of interferon genes, cGAS-STING)通路驱动的Ⅰ型干扰素与 CXC 趋化因子配体 9/10

(CXC chemokine ligand 9/10, CXCL9/10)、CC 趋化因子配体 5(CC chemokine ligand 5, CCL5)轴,以及树突状细胞交叉呈递及引流淋巴结启动、黏附分子介导的跨内皮迁移与 γ 干扰素(interferon-γ, IFN-γ)二次放大[22-25]。放疗与 STING 激动剂能增强炎症信号,但常需与能产生强佐剂信号的免疫原性细胞死亡协同[26]。

1.2　细胞焦亡介导肺癌“冷-热”免疫表型转换的调控机制

细胞焦亡是由 Gasdermin 蛋白家族打孔介导的炎性程序性坏死,在肺癌中可由 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)/胱天蛋白酶(cysteine aspartic acid specific protease, Caspase)-1/4/5/11 切割 GSDMD;或由 Caspase-3 切割 GSDME 执行,导致细胞膜穿孔、K+外流并大量外排白细胞介素(interleukin, IL)-1β、IL-18、ATP、高迁移率族蛋白 B1(high mobility group box 1, HMGB1)等 DAMPs,从而触发树突状细胞成熟与Ⅰ型干扰素通路[27-28]。在“冷-热”肿瘤转化中的枢纽效应体现在以下 3 个方面。(1)抗原与危险信号“双增幅”轴:焦亡同步提升肿瘤抗原暴露与佐剂强度,DAMPs 激活 NLRP3/Caspase-1 与 STING/核因子 κB(nuclear factor-kappa B, NF-κB),上调 CD80/CD86 与 C-C 趋化因子受体 7(C-C motif chemokine receptor 7, CCR7)[29];顺铂诱导 GSDME 依赖性焦亡在多种实体瘤中被证实能将免疫抑制性微环境推向应答性状态并放大 PD-1/PD-L1 阻断效应[9]。(2)趋化与血管“可达性”重塑轴:焦亡来源 IL-18 与继发 IFN-γ 促使肿瘤与内皮上调细胞间黏附分子-1(intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)/血管细胞黏附分子-1(vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)并诱导 CXCL9/CXCL10 表达;同时协同 DAMPs 调节内皮稳态与基底膜孔隙,使外周效应 T 细胞由难以进入转为有效进入与富集[30]。(3)促炎与免疫检查点“显化”轴:焦亡触发的促炎微环境通过重编程髓系细胞极化,降低转化生长因子-β(transforming growth factor-beta, TGF-β)与 IL-10 主导地位、提升 IL-12 与Ⅰ型干扰素信号,并激活 PD-L1/IFN 应答通路,使“无靶可挡”的“冷肿瘤”转变为对检查点阻断敏感的“热肿瘤”[31]。因此,细胞焦亡以“一次打孔、多轴放大”方式同时提高抗原性、佐剂性与可达性,完成由先天免疫启动到适应性免疫扩增的转换[32]。综上,细胞焦亡可视为一种关键的免疫激发事件,通过上述多轴作用,启动从“冷”到“热”肿瘤表型的转化,为 ICIs 治疗的深度与持久获益提供生物学基础。详见图 1。

2　“化气生温”理论溯源及其在“冷-热”肿瘤转化中的应用

2.1　“化气生温”理论溯源

“化气生温”理论以“气化为本、温煦为用”为核

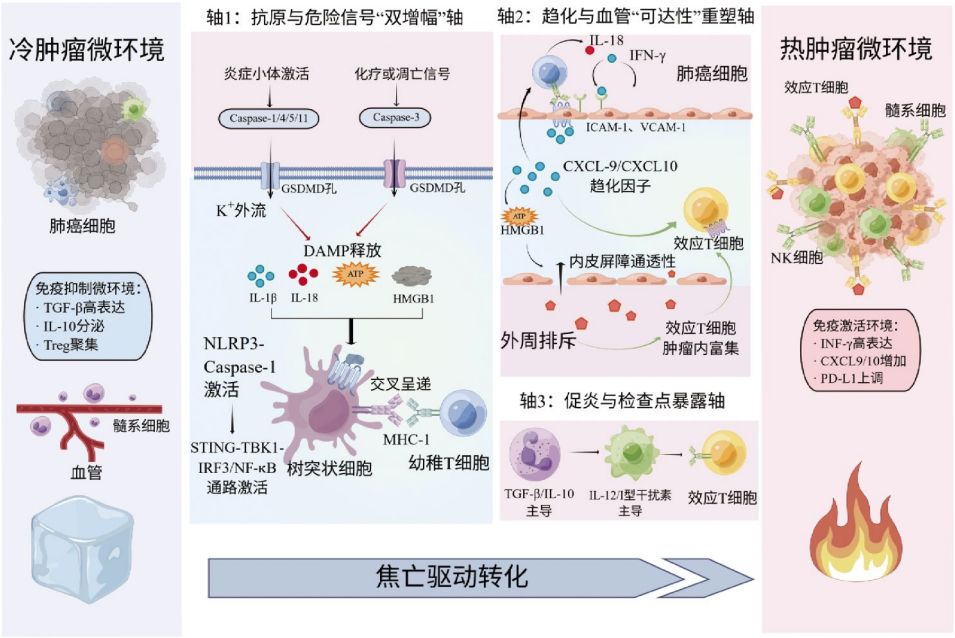


图 1　细胞焦亡介导肺癌“冷-热”免疫表型转换的调控网络

Fig.1　Regulatory network of pyroptosis-mediated "cold-hot" immune phenotype switching in lung cancer

注:NK 细胞.自然杀伤细胞;Treg.调节性 T 细胞。

心框架，经后世医家的阐释与实践而不断丰富。《素问·阴阳应象大论篇》言“阳化气，阴成形”，揭示了阳气为气化之原、阴精为形质之基；《素问·生气通天论篇》复谓“阳气者，若天与日……故天运当以日光明”，以日喻阳，明言阳失其所则温煦不行、寒浊乃生；《素问·调经论篇》更直指“阳虚则外寒”。上述三句相参，阳能化气、气藉阳温，阳虚则寒、阳布则煦，正构成“化气生温”理论之立论纲领。《素问·生气通天论篇》言“阳者，卫外而为固也”，《素问·阴阳应象大论篇》言“阴在内，阳之守也；阳在外，阴之使也”，旨在阐明阳气卫外、阴气内守的功能，进一步明确阴阳与温煦功能的对应关系。金元时期，刘完素在《素问玄机原病式·六气为病》中提出火热病机与“清热解毒以护真阳之化”。张从正在《儒门事亲·汗吐下三法该尽治病诠》中崇尚攻邪，以“六淫郁遏则气机不畅、寒湿痰瘀互结”为戒。李东垣在《脾胃论·脾胃虚实传变论》中以“脾胃为后天之本”创升清运化之说，指出清阳不升则湿浊内停，进而阻碍气化。朱丹溪《格致余论·相火论》立相火论以“滋阴制火”求阴阳平衡。金元四大家虽立论各有侧重，但均围绕“气化”与“温煦”的核心关系展开，“化气生温”理论体系更趋完善。明清时期，张景岳在《景岳全书·新方八阵·补略》倡“善补阳者，必于阴中求阳”，彰显阴阳互根、命门主生化之旨。李时珍于《本草纲目·序例》阐发本草之义以证“温化可资生机”，将理论与药物治疗紧密结合。叶天士创立卫气营血辨证，谓“卫外不固则温煦失职、寒凝生痰而郁成结块”，指出卫气为气化的外在表现，气化失司导致温煦不足，将“化气生温”理论融入外感热病辨证体系。近现代以来，温病学说、活血化瘀与络脉理论并行发展，使“化气生温”由经典理论凝练升华为辨治体系，成为指导临床实践的重要理论依据。

肺为华盖，主一身之气，朝百脉以通调水道，肺为娇脏，易受外邪，易为燥湿寒热之偏所伤。古籍虽少以“癌”名之，然“痨瘵”“痰核”“积聚”等范畴多可统摄肺部肿块与久咳、咯血、胸痛、消瘦等肺癌临床表现，基本病机常因久病体虚而致气虚阳微，复为外邪所遏以成寒凝痰伏、痰瘀互结，郁久化火而呈虚实夹杂之态[33]。据此，“化气生温”当以“复其气化以复其温”，即“益气温阳”以鼓动中焦与肺气之运行、调气机之升降出入，“化痰散结”与“活血化瘀”并举以解凝滞之碍，形成扶正与祛邪同施、升降与出入同调之辨治体系。综上，“化气生温”以气为纲、以温为用、以化为机，为肺癌“寒热虚实、痰瘀毒结”辨治的核心纲领，亦为免疫微环境重塑与治疗敏感性提升提供理论基础。

2.2 肺癌免疫抑制微环境形成的核心病机

从“气虚、阳虚、寒凝、瘀结”四证素阐明肺癌免疫抑制微环境“抗原性、佐剂性、可达性”失衡之核心病机。“气虚”为本，现代医学中对应为机体能量与动力不足的状态。其可导致局部代谢低下、新抗原产生与呈递效率降低，从而表现为“抗原性”低下，先天免疫难以被激活[34]。目前机制假说认为，这可能与肿瘤细胞能量代谢不足所致抗原加工呈递相关分子（如MHC Ⅰ类分子）表达下调、免疫原性细胞死亡信号（如ATP、HMGB1）释放强度减弱有关[35]。“阳虚”为势，鼓动乏力，微循环灌注与组织通气受限，局部温煦不足，致 DAMPs 释放减少，“佐剂性”难以成势。“寒凝”为形，局部肿瘤微环境偏“冷”，津液失布，通道痹闭，间质黏滞，络道狭窄，趋化信号显著减弱，外周免疫细胞难以被定向募集[36]。目前机制假说认为，此过程或可通过激活 TGF-β、结缔组织生长因子（connective tissue growth factor, CTGF）等通路，促进肿瘤相关成纤维细胞活化及细胞外基质过度沉积，形成物理性屏障，阻碍免疫细胞趋化与迁移[37]。“瘀结”为终，血行壅滞，络道闭阻，组织张力与间质压升高，结构性屏障过度稳固，肿瘤呈隔离特征，“可达性”未及；纵有免疫细胞抵达，亦难以稳定驻留，故难以形成有效免疫效应[38]。

以“气虚精亏”与“中焦运化不足”为病之本，以“宗气不足”与“卫阳不振”为病之机，以“痰凝”与“寒湿内伏”为病之形，以“血脉壅滞”与“络道闭塞”为病之结，宏观上同时压低“抗原性”，削弱“佐剂性”，阻断“可达性”，形成肺癌免疫抑制微环境。“气虚”为本，根涉肺脾，脾失健运则清阳不升、浊阴不降，宗气无以充盈，肺主气之宣肃与朝百脉之功皆弱，则推动功能不足，病灶难以发出“可识别”信号，抗原来源稀少且呈递紊乱，先天免疫难以有效启动。“阳虚”为势，着眼于肾阳为本与脾阳为标，命门火衰则温煦不及、鼓动乏力，微循环灌注与组织通气降低，卫阳外护之能不彰，导致局部“温度与流动性”不足，“佐剂性”即便瞬时出现，亦短暂而不稳固。“寒凝”为形，阳虚内生寒湿，津液失布化为痰饮，肺络易被寒束，通道多呈痹闭，间质黏滞度与组织张力升高，趋化作用难以建立并维持，外周免疫细胞呈游离状态，募集失去方向性。“瘀结”为终，肝失疏泄则气机郁滞，心主血脉之通利亦受阻，久之血行壅滞，络道闭阻，间

质压升高、屏障稳固，病灶遂具“难近、难入、难留”特征，“可达性”在时间与空间上降低，免疫细胞难以抵达病灶形成有效肿瘤杀伤。

综上，“复气以举势，扶阳以生温，散寒以通道，祛瘀以开路”为治疗纲领。当以“益气温阳、散寒祛瘀”为治法，以补气虚之本、振阳虚之衰、散寒凝之闭、通瘀结之络，宏观上重塑“抗原性”“佐剂性”“可达性”，为肺癌免疫治疗响应与“冷-热”肿瘤转化提供核心病机依据。

2.3　“益气温阳、散寒祛瘀”启动细胞焦亡驱动肺癌“冷-热”肿瘤转化

基于“化气生温”之理所拟“益气温阳、散寒祛瘀”治法，以“气虚、阳虚、寒凝、瘀结”四证素为切入点，对应纠正“抗原性、佐剂性、可达性”三要素，旨在启动细胞焦亡，驱动肺癌“冷-热”肿瘤转化[39]。“益气温阳”侧重“动力与温煦”，旨在纠正中焦运化与肺肾阳虚所致能量与灌注不足，改善病灶局部低代谢与紊乱的微循环状态，从而降低肿瘤细胞发生炎性程序性死亡的阈值，抗原来源由稀少转为持续，使局部“免疫沙漠”或“免疫排斥”表型向免疫活化转变[40]。“散寒”侧重“通路与引流”，旨在化解寒湿痰饮造成的通道痹闭与间质黏滞，改善肿瘤组织间隙液流动性，提高淋巴引流效率，促进程序性死亡后释放的抗原与 DAMPs 在肿瘤微环境内有效扩散并被抗原呈递细胞捕获，从而将局部的“佐剂性”信号由瞬时、局限的状态转化为持续、放大的免疫激活信号[41]。“祛瘀”侧重“通行与驻留”，疏解血行壅遏与络道闭阻，促成血管正常化，降低间质刚度，提升黏附与趋化能力，重建免疫细胞募集，使外周效应 T 细胞由难以抵达转为可进入并可滞留，实现“可达性”转化[42]。

综上，“益气温阳、散寒祛瘀”之治，重在调复气化与温运之力。寒瘀得散，络道得通，为改善肺癌“冷肿瘤”沉默状态的切入点。该治法通过复气虚之本以充抗原来源，振阳虚之衰以固信号效应，通寒凝之滞以畅信号传递，解瘀结之阻以利免疫趋化，从而降低肿瘤细胞发生炎性程序性死亡的阈值。由此，所启动的细胞焦亡释放大量肿瘤相关抗原与 DAMPs，进一步放大局部免疫应答，推动免疫细胞从“难以募集”到“精准浸润”、从“功能耗竭”到“效应激活”转变，从而驱动肺癌“冷肿瘤”向“热肿瘤”微环境转化，为后续免疫治疗响应提供核心病理基础。详见图 2。

3　中医药诱导细胞焦亡驱动肺癌“冷-热”肿瘤转化的潜能

3.1　以“化气生温”为纲诱导肺癌细胞焦亡

依据“化气生温”之理，“气虚”与“阳虚”导致代谢动力与组织灌注不足，病灶处于低代谢、低灌注状态，难以激活免疫原性程序性死亡。“益气温阳”之法旨在纠正能量与微循环障碍，使代谢与灌注回归有序，降低炎性程序性死亡启动阈值，为焦亡发生提供“点火”可能[43]。研究发现，细胞焦亡兼具抗原外露与 DAMPs 释放双重属性，促进“冷”向“热”免疫表型转

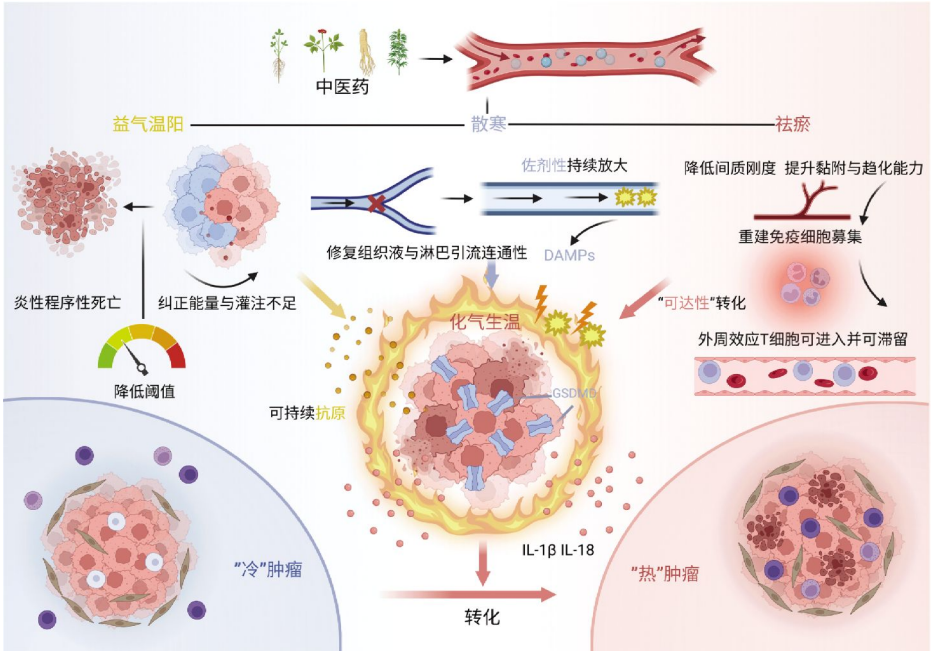


图 2　“化气生温”理论在“冷-热”肿瘤转化中的应用

Fig.2　Application of the "transforming qi to generate warming" theory in "cold-hot" tumor transformation

换并增强免疫治疗应答，而中药活性成分可直接完成“点火”[44]。重楼皂苷Ⅵ在 A549 与 H1299 非小细胞肺癌细胞模型中诱导活性氧(reactive oxygen species, ROS)累积并激活 NF-κB 与 NLRP3 炎性小体，上调 Caspase-1 并裂解 GSDMD，产生典型焦亡[45]。柴胡皂苷d 通过 ROS-NF-κB-NLRP3-Caspase-1-GSDMD 轴触发肺癌细胞焦亡并促进 IL-1β 与 IL-18 释放，支持其具有“佐剂性”潜力[46]。紫草素在 EGFR-T790M 耐药背景下诱导 Caspase-3 裂解 GSDME，出现焦亡与凋亡并行现象，提示其应用价值可能与特定分子分型相关[47]。此外，放化疗在 GSDME 高表达肺癌细胞内可引发Caspase-3 依赖性细胞焦亡，释放DAMPs 并动员固有与适应性免疫；与 PD-1/PD-L1 阻断合用可进一步放大抗肿瘤效应[9]。因此，聚焦“肿瘤-宿主”相互作用，以“化气生温”为纲，“益气温阳”治法着重纠正非小细胞肺癌能量与微循环障碍，驱动肺癌细胞焦亡，释放 DAMPs 实现“佐剂性”放大，将免疫沙漠或免疫排斥表型转化为免疫应答型“热肿瘤”微环境。

3.2 以“散寒”为枢纽转导焦亡与免疫

“冷肿瘤”微环境除代谢动力与组织灌注不足外，常伴寒湿痰饮造成通道痹闭与间质黏滞，焦亡后释放的肿瘤相关抗原与 DAMPs 若滞留局部，难以形成有效免疫效应[48]；“散寒”通过恢复组织液与淋巴引流的连通与弹性，使焦亡信号高效外排并接入引流网络，从瞬时局灶信息转变为时序延续且可放大的网络信息，与后续树突状细胞成熟、交叉呈递及初始应答启动实现顺序衔接[49]。补肺汤抑制肿瘤相关巨噬细胞的免疫抑制表型，降低 IL-10 与 PD-L1 表达，抑制 A549 与 H1975 细胞的增殖与迁移，并在异种移植模型中获得抗瘤效应[50]。肺瘤平膏在 Lewis肺癌与外泌体实验中下调环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)相关炎症与血管生成信号，显著降低 IL-6、IL-1β 与 TNF-α 水平，改善血管与间质条件，为焦亡信号传播与持续放大提供结构支撑[51]。重楼皂苷Ⅵ、柴胡皂苷 d 作为焦亡触发剂用于“点火”炎性程序性死亡，补肺汤或肺瘤平膏用于承接并扩展引流网络，可实现焦亡产物的时空扩散与放大，稳定提升树突状细胞成熟与交叉呈递。综上，“散寒”使佐剂性由短时峰值转变为可持续放大信号，通过减轻炎症与血管异常提高结构可塑性，为效应 T 细胞进入与驻留奠定基础，推动免疫“冷”状态向“热”状态过渡。

3.3 以“祛瘀”为要点重塑免疫微环境

依据“化气生温”之理，瘀阻导致血行不畅与络道闭塞，灌注分布失衡与间质压力升高并存，“可达性”长期处于低位，效应 T 细胞难以实现跨内皮进入与稳定滞留[52]；“祛瘀”之法旨在推动血管正常化，降低间质刚度与组织张力，改善灌注均一度，重整 ICAM-1/VCAM-1 黏附轴与 CXCL9/CXCL10 趋化梯度，建立从发现、引流到归巢、穿越的路径，实现从难近、难入到可近、可入且能留、久留的转变[53]。研究显示，参芪扶正注射液联合含铂化疗能够提升细胞免疫指标并提高治疗耐受性，提示扶正类药物有助于交通重构与效应维持[54]。人参皂苷 Rg3 在 NSCLC 模型中抑制 PD-L1 糖基化并增强 $CD8^+$T 细胞活化与细胞毒性，与 PD-1/PD-L1 阻断形成功能互补[55]。黄芪多糖促进树突状细胞成熟，降低 IL-6 与 IL-10 水平并抑制克隆形成与干性特征[56]。化疗、放疗在 GSDME 高表达背景可触发 Caspase-3 依赖性焦亡并释放 DAMPs，ICIs 在“可达性”重构时更易获得深度且持久的免疫应答[9,57]。综上，“祛瘀”与“扶正”同施，实现血管与间质重整、黏附与趋化纠偏，促进效应 T 细胞在肿瘤核心富集与稳态驻留。中医药及其有效成分诱导焦亡，暴露抗原，释放 DAMPs，形成杀伤、再释放与再招募的正向环路，“冷肿瘤”逐步稳定为“热肿瘤”。

3.4 细胞焦亡的双重性与中医药“扶正祛邪”的平衡调控

细胞焦亡是一把“双刃剑”，适度、可控的焦亡可有效激活抗肿瘤免疫，但过度或失控的焦亡则可能引发剧烈的炎症反应(细胞因子风暴)并导致正常组织损伤，甚至通过慢性炎症诱导免疫抑制细胞(如髓源性抑制细胞)扩增，反而加剧免疫抑制[57]。这与中医学“扶正不助邪，祛邪不伤正”的治疗思想高度契合。中医药复方多成分、多靶点的特点，使其在以“益气温阳、散寒祛瘀”诱导有益焦亡、驱动“冷-热”转化的同时，可能通过清热解毒、滋阴凉血、益气固表等配伍，调控焦亡的强度与范围，抑制过度的炎性损伤，从而在安全窗内实现疗效最大化。这体现了中医药整体调节、平衡干预的潜在优势。

4 结语

本文以“化气生温”理论为指导，围绕 NSCLC 免疫抑制微环境的核心障碍，以“气虚”“阳虚”“寒凝”“瘀结”解释“抗原性、佐剂性、可达性”，提出“益气温

阳、散寒祛瘀”治法，通过代谢与灌注重整、通路与引流修复、交通与驻留优化，降低炎性程序性死亡阈值，激活并放大细胞焦亡信号，促成“冷肿瘤”向“热肿瘤”表型转化。未来可进一步深化中医药调控细胞焦亡分子机制研究，推进临床转化验证，探索中医药与放化疗、靶向治疗的联合增效潜力，为提升肺癌免疫治疗应答率与长期生存率提供坚实的理论与实践支撑。

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: A Cancer Journal for Clinicians, 2024, 74(3): 229-263.

[2] Han B F, Zheng R S, Zeng H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2022[J]. Journal of the National Cancer Center, 2024, 4(1): 47-53.

[3] Megyesfalvi Z, Gay C M, Popper H, et al. Clinical insights into small cell lung cancer: tumor heterogeneity, diagnosis, therapy, and future directions[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73(6): 620-652.

[4] de Castro G Jr, Kudaba I, Wu Y L, et al. Five-year outcomes with pembrolizumab versus chemotherapy as first-line therapy in patients with non-small-cell lung cancer and programmed death ligand-1 tumor proportion score ≥1% in the KEYNOTE-042 study[J]. Journal of Clinical Oncology, 2023, 41(11): 1986-1991.

[5] Boyero L, Sánchez-Gastaldo A, Alonso M, et al. Primary and acquired resistance to immunotherapy in lung cancer: unveiling the mechanisms underlying of immune checkpoint blockade therapy[J]. Cancers, 2020, 12(12): 1-36.

[6] Zhang J H, Huang D, Saw P E, et al. Turning cold tumors hot: from molecular mechanisms to clinical applications[J]. Trends in Immunology, 2022, 43(7): 523-545.

[7] Wang W Y, Zhang L, Sun Z J. Eliciting pyroptosis to fuel cancer immunotherapy: mechanisms and strategies[J]. Cancer Biology & Medicine, 2022, 19(7): 948-964.

[8] Zhang C C, Li C G, Wang Y F, et al. Chemotherapeutic paclitaxel and cisplatin differentially induce pyroptosis in A549 lung cancer cells via caspase-3/GSDME activation[J]. Apoptosis, 2019, 24(3): 312-325.

[9] Xuzhang W D, Lu T T, Jin W Q, et al. Cisplatin-induced pyroptosis enhances the efficacy of PD-L1 inhibitor in small-cell lung cancer via GSDME/IL12/CD4Tem axis[J]. International Journal of Biological Sciences, 2024, 20(2): 537-553.

[10] Gao X, Han Y, Yang L, et al. Harmonizing Yin and Yang, remodeling the microenvironment: the adjuvant potential of Chinese herbal medicine in tumor immunotherapy[J]. Frontiers in Oncology, 2026, 16: 1806602.

[11] 覃琬婷, 王倩, 郑黎鹏, 等. 气化失常与肿瘤细胞能量代谢重编程[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(92): 280, 282.

[12] 罗成, 叶远航, 柯佳. 基于“壮火食气”理论探讨肺“炎癌转化”及防治思路[J]. 四川中医, 2024, 42(3): 61-64.

[13] Teiama M S, Gohar A, Amr M, et al. Cold and hot tumors: immunological determinants, cancer-immunity cycle dysregulation, and nanotechnology-driven therapeutic approaches[J]. Molecular Biomedicine, 2026, 7(1): 142.

[14] 王润兮, 杨舒涵, 房立源, 等. 中医药“以平为期”调整肿瘤免疫微环境稳态[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(11): 1114-1120.

[15] Chen D S, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point[J]. Nature, 2017, 541(7637): 321-330.

[16] Wang L J, Geng H, Liu Y J, et al. Hot and cold tumors: immunological features and the therapeutic strategies[J]. MedComm, 2023, 4(5): e343.

[17] Chung S W, Xie Y X, Suk J S. Overcoming physical stromal barriers to cancer immunotherapy[J]. Drug Delivery and Translational Research, 2021, 11(6): 2430-2447.

[18] Ott P A, Bang Y J, Piha-Paul S A, et al. T-cell-inflamed gene-expression profile, programmed death ligand 1 expression, and tumor mutational burden predict efficacy in patients treated with pembrolizumab across 20 cancers: KEYNOTE-028[J]. Journal of Clinical Oncology, 2019, 37(4): 318-327.

[19] Jiang T, Shi T, Zhang H H, et al. Tumor neoantigens: from basic research to clinical applications[J]. Journal of Hematology & Oncology, 2019, 12(1): 93.

[20] Fucikova J, Kepp O, Kasikova L, et al. Detection of immunogenic cell death and its relevance for cancer therapy[J]. Cell Death & Disease, 2020, 11: 1013.

[21] Liu Y T, Sun Z J. Turning cold tumors into hot tumors by improving T-cell infiltration[J]. Theranostics, 2021, 11(11): 5365-5386.

[22] Woo S R, Fuertes M B, Corrales L, et al. STING-dependent cytosolic DNA sensing mediates innate immune recognition of immunogenic tumors[J]. Immunity, 2014, 41(5): 830-842.

[23] Roberts E W, Broz M L, Binnewies M, et al. Critical role for $CD103^{+}/CD141^{+}$ dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma[J]. Cancer Cell, 2016, 30(2): 324-336.

[24] Griffith J W, Sokol C L, Luster A D. Chemokines and chemokine receptors: positioning cells for host defense and immunity[J]. Annual Review of Immunology, 2014, 32: 659-702.

[25] Benci J L, Johnson L R, Choa R, et al. Opposing functions of interferon coordinate adaptive and innate immune responses to cancer immune checkpoint blockade[J]. Cell, 2019, 178(4): 933-948, e14.

[26] Zeng Q, Liu M, Wang Z Q, et al. Enhancing radiotherapy-induced anti-tumor immunity via nanoparticle-mediated STING agonist synergy[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 176.

[27] Shi J J, Zhao Y, Wang K, et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death[J]. Nature, 2015, 526(7575): 660-665.

[28] Du T T, Gao J, Li P L, et al. Pyroptosis, metabolism, and tumor immune microenvironment[J]. Clinical and Translational Medicine, 2021, 11(8): e492.

[29] Huang C, Li J Y, Wu R Y, et al. Targeting pyroptosis for cancer immunotherapy: mechanistic insights and clinical perspectives[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 131.

[30] Huang W C, Liu Y Y, Li L, et al. HMGB1 increases permeability of the endothelial cell monolayer via RAGE and src family tyrosine kinase pathways[J]. Inflammation, 2012, 35 (1): 350-362.

[31] Zhang H X, Li S Z, Liu S Y, et al. Therapeutic targeting of cell death-immune crosstalk in cancer to rewire the tumor immune microenvironment[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 277.

[32] Liu X, Goldberg E, Kagan J C, et al. Igniting antitumour immunity with cancer cell pyroptosis[J]. Nature Reviews Cancer, 2026, 26(10): 818-829.

[33] 王永炎. 中医内科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1997.

[34] Zhou L, Zhou J, Wang Z Y. Research on the mechanism of "cold tumor" formation and immunotherapy for its transformation into "hot tumor"[J]. Oncology Research, 2026, 34(3): 295-337.

[35] Jiang J, Yan Y, Yang C H, et al. Immunogenic cell death and metabolic reprogramming in cancer: mechanisms, synergies, and innovative therapeutic strategies[J]. Biomedicines, 2025, 13(4): 950.

[36] 唐迎港, 张晓维, 何兰, 等. 基于“体寒瘤热”探析恶性肿瘤的病机与治疗[J]. 北京中医药大学学报, 2024, 47(7): 998-1004.

[37] Zhao Y, Han L, Wu Q Y, et al. CTGF: the remodeler of the tumor immune microenvironment (Review)[J]. Oncology Reports, 2026, 56(4): 9172.

[38] Zhang Z, Deng T H, Zhou W S, et al. Mechanical properties of the tumor microenvironment: drivers of immunotherapy resistance in solid tumors[J]. Frontiers in Immunology, 2026, 17: 1914878.

[39] Zhang Z B, Zhang Y, Xia S Y, et al. Gasdermin E suppresses tumour growth by activating anti-tumour immunity[J]. Nature, 2020, 579(7799): 415-420.

[40] 彭梦莹, 范理宏, 申长兴. 中医药重激活失衡线粒体调节肿瘤免疫微环境的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2025, 52(6): 448-453.

[41] Swartz M A, Lund A W. Lymphatic and interstitial flow in the tumour microenvironment: linking mechanobiology with immunity[J]. Nature Reviews Cancer, 2012, 12(3): 210-219.

[42] Swamy K. Vascular normalization and immunotherapy: spawning a virtuous cycle[J]. Frontiers in Oncology, 2022, 12: 1002957.

[43] 徐波, 齐清, 张继先, 等. 温阳类中药及复方抗肺癌作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2026, 32(10): 70-79.

[44] 郭琼琼, 薛美昊, 东旭超, 等. 细胞焦亡在肺癌中的作用及中医药调控基础研究进展[J]. 协和医学杂志, 2026, 17(3): 716-725.

[45] Teng J F, Mei Q B, Zhou X G, et al. Polyphyllin VI induces caspase-1-mediated pyroptosis via the induction of ROS/NF-κB/NLRP3/GSDMD signal axis in non-small cell lung cancer[J]. Cancers, 2020, 12(1): 193.

[46] Chen M Q, Hu C Y, Yang L, et al. Saikosaponin-D induces the pyroptosis of lung cancer by increasing ROS and activating the NF-κB/NLRP3/caspase-1/GSDMD pathway[J]. Journal of Biochemical and Molecular Toxicology, 2023, 37(8): e23444.

[47] Cao S Y, Li H Q, Ye X Y, et al. Shikonin induces the apoptosis and pyroptosis of EGFR-T790M-mutant drug-resistant non-small cell lung cancer cells via the degradation of cyclooxygenase-2[J]. European Journal of Medical Research, 2024, 29 (1): 611.

[48] Chen G R, Zhang Z J, Chong W, et al. The molecular mechanisms of pyroptosis and its implications in tumor immunotherapy[J]. Molecular Cancer, 2026, 25(1): 63.

[49] Scarpitta A, Hacker U T, Büning H, et al. Pyroptotic and necroptotic cell death in the tumor microenvironment and their potential to stimulate anti-tumor immune responses[J]. Frontiers in Oncology, 2021, 11: 731598.

[50] Pang L N, Han S Y, Jiao Y N, et al. Bu Fei Decoction attenuates the tumor associated macrophage stimulated proliferation, migration, invasion and immunosuppression of non-small cell lung cancer, partially via IL-10 and PD-L1 regulation[J]. International Journal of Oncology, 2017, 51(1): 25-38.

[51] 刘瑞, 何姝霖, 郑红刚, 等. 肺瘤平膏及其联合塞来昔布干预时间对 Lewis 肺癌小鼠不同肿瘤微环境中 COX-2 表达的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(5): 1657-1661.

[52] Melo V, Bremer E, Martin J D. Towards immunotherapy-induced normalization of the tumor microenvironment[J]. Frontiers in Cell and Developmental Biology, 2022, 10: 908389.

[53] Chen W Z, Shen L S, Jiang J X, et al. Antiangiogenic therapy reverses the immunosuppressive breast cancer microenvironment[J]. Biomarker Research, 2021, 9(1): 59.

[54] 汪秀云, 黄宗琼, 李虹, 等. 参芪扶正注射液辅助 NP 方案治疗老年晚期非小细胞肺癌的观察及护理[J]. 中国肺癌杂志, 2007, 10(3): 234-236.

[55] Wang W, Kong M, Shen F, et al. Ginsenoside Rg3 targets glycosylation of PD-L1 to enhance anti-tumor immunity in non-small cell lung cancer[J]. Frontiers in Immunology, 2024, 15: 1434078.

[56] Bamodu O A, Kuo K T, Wang C H, et al. Astragalus polysaccharides (PG2) enhances the M1 polarization of macrophages, functional maturation of dendritic cells, and T cell-mediated anticancer immune responses in patients with lung cancer[J]. Nutrients, 2019, 11(10): 2264.

[57] Alishvandi A, Aram C, Shahrivar F F, et al. Pyroptosis in cancer therapy: a double-edged sword for immune activation and tumor progression[J]. Molecular Cancer, 2025, 24(1): 297.

(本文编辑 田梦妍)