

肿瘤“瘀毒”病机理论诠释

姜涛 朱爱松 杨丹倩 鲁军 楼招欢 徐楚韵 张光霁

浙江中医药大学 杭州 310053

摘要: [目的]通过对“瘀毒”病机理论的诠释,为中医临床抗肿瘤治疗提供理论基础和指导方向。[方法]通过查阅肿瘤相关中医学文献,结合现代分子生物学研究,探讨“瘀毒”理论中“瘀”和“毒”的含义及成因,对“瘀毒”理论进行诠释,并提出相应治疗策略。[结果]肿瘤“瘀毒”病机理论中的“瘀”指的是体内物质淤积、阻滞的状态,多由正虚和邪实共同导致。“毒”指的是具有强烈致病性,容易导致疾病恶化的致病因素,多由“瘀”蕴久而生。在微观层面,肿瘤微环境的形成及其组分的改变是“瘀毒”的典型特征。根据“瘀毒”理论,巨扶正气,求本溯源;探寻邪实,不忘瘀血;瘀毒同治,通达机变是肿瘤的中医治疗原则。[结论]“瘀毒互结”是肿瘤发生发展的核心,依据“瘀毒”理论衍生的治则治法可以指导肿瘤的治疗,值得同道借鉴。

关键词: 肿瘤;瘀毒;病因病机;瘀血;癌毒;肿瘤微环境;治疗策略

中图分类号:R273 文献标识码:A 文章编号:1005-5509(2021)03-0229-03

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2021.03.004

Interpretation of the Etiology of Tumor Stasis-toxin JIANG Tao, ZHU Aisong, YANG Danqian, et al *Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310053), China*

Abstract: [Objective] To provide theoretical basis and guiding direction for the clinical research on anti-tumor of traditional Chinese medicine(TCM) through explaining the pathogenesis theory of “stasis-toxin”. [Methods] This article combined the theory of TCM and molecular biology, discussed the meaning and causes of “stasis” and “toxin” and interpreted “stasis-toxin” in modern medicine. Based on the above theory, new treatment strategy was proposed. [Results] This paper clarifies that “stasis” is a state of material accumulation and blockage in the body caused by the combination of weakened body resistance and pathogenic factors. “Toxin” is a pathogenic factor generated by the long-term existence of “stasis” which has strong pathogenicity and can easily lead to the deterioration of the disease. From the perspective of molecular biology, the change of tumor microenvironment is the microscopic manifestation of “stasis-toxin”. Thereby, the principles of TCM oncology treatment were proposed: Cultivating Qi, tracing the origin, exploring the pathological factors and blood-stasis, treating stasis and toxicity together. [Conclusion] Combining TCM theory and molecular biology, this paper discussed the theory of “stasis-toxin” in tumor and provided a further supplement to anti-tumor theory of TCM, which has a certain guiding significance for clinical treatment.

Key words: tumor; stasis-toxin; etiology and pathogenesis; blood stasis; cancer toxin; tumor microenvironment; treatment strategy

“瘀毒”理论最早可追溯到东晋时期。《医心方》转引东晋时期张湛所撰《养生要集》载曰:“百病横生……触其禁忌成瘀毒,缓者积而成,急者交患暴至。”^[1]记载了瘀毒之名,还描述了瘀毒所成之后的表现,如病势凶险、可成积块等。至金代,张从正^[2]在《儒门事亲》中言:“良久,大泻数行,秽不可近,脓血、涎沫、瘀毒约一、二斗。”张氏将“瘀毒”与“脓血”“涎沫”一并,视为有形之物。而自近代以来,“瘀毒”理论不断扩展创新,已广泛地应用于冠心病、肾脏疾病以及肿瘤等疾病的治疗^[3-5]。但在各类疾病中,“瘀毒”的内涵并不相同,本文就肿瘤中的“瘀毒”病因病机作一阐释。

1 “瘀毒”作为肿瘤的病因病机概述

肿瘤的中医病因病机一直被众多医家所探讨,大部分学者及医家承认肿瘤以虚为本,但对其标实则意见不一,有以气机立论,有以痰浊立论,有以湿聚立论。自国医大师周仲瑛提出“癌毒”^[6]一说以来,“毒”作为肿瘤的重要病机要素,越来越受到学术界的关注。在此基础上,张光霁教授进行了大量的理论与实践研究,创新性地提出“久病必瘀,因瘀致毒,因毒致变,瘀毒互结为肿瘤的共性病机”^[7]的瘀毒理论。

2 “瘀毒”之“瘀”

2.1 “瘀毒”之瘀的含义 关于“瘀”的定义,现行中医教材往往以瘀血论之,定义为体内血液停积而形成

基金项目:国家自然科学基金项目(81874455);国家重点研发计划项目中医药现代化研究重点专项(2019YFC1708700、2019YFC1708701、2019YFC1708702);浙江省重点研发计划项目(2019C03072)

Fund projects: National Natural Science Foundation Project(81874455); National Key Project R&D Key Project of Traditional Chinese Medicine Modernization(2019YFC1708700, 2019YFC1708701, 2019YFC1708702); Zhejiang Provincial Key R&D Project(2019C03072)

通讯作者:张光霁, E-mail:zgj@zcmu.edu.cn

的病理产物,属继发性病因之一,具体则包括体内瘀积的离经之血,以及因血液运行不畅,停滞于经脉或脏腑组织内的血液^{[8]59}。在古代文献中,“瘀”也多为此义,如《说文解字》中说到:“瘀,积血也。”^[9]除了狭义的瘀血之外,在《康熙字典》中,“‘瘀’同‘淤’,为滞塞、不流通之意”^[10]。因此,“瘀”的定义除了狭义瘀血之外,还包括其他病理性产物淤积、阻滞的状态。如《伤寒论》中曰:“伤寒瘀热在里。”故肿瘤之瘀,泛指体内物质运行缓慢甚则停滞的状态,既包括瘀血,也包括瘀痰、瘀浊等,它们的关系体现为,瘀血作为主要表现形式,其他因素既可单独成瘀,也可以继发导致瘀血的形成,两者互为因果。

2.2 “瘀毒”之瘀的成因 关于瘀的形成,不外乎正虚和邪实两大因素,正虚是瘀形成的根本原因,邪实是瘀形成的促进因素。具体而言,正虚指以正气亏虚为主的机体虚损状态,邪实既包括六淫、七情、饮食,也包括由它们导致的痰、湿、浊等病理性产物。

在正常生理状态下,人体内的气血津液等物质的运行赖于气的推动作用。当正气亏虚,推动乏力或固摄无权时,气血津液则会运行失常。对血液而言,表现为血行缓慢,甚则阻滞不通,出现瘀血;对津液来说,可成痰、成饮、成湿,日久则致痰瘀、湿瘀、浊瘀。

除了正虚之外,包括外感之邪和内生之邪在内的邪实也是导致瘀形成的关键因素。如寒性收引,《素问·离合真邪论》云:“寒则血凝泣。”故寒可导致液体运行迟缓,出现血、水、痰等瘀而不通。火热之邪,善于煎熬,《金匱要略》云:“热之所过,血为之凝滞。”故热可使血、水、湿等质稠性粘,运行不畅。又如情志异常或七情内伤,《灵枢·百病始生》云:“若内伤于忧怒,则凝血蕴生,津液涩渗,而积皆成。”这些因素均可损伤气机运动,导致瘀的形成。

3 “瘀毒”之“毒”

3.1 “瘀毒”之毒的定义 毒邪,亦或是“癌毒”,简称“毒”。对于癌毒,众多学者也进行了不同的阐释。国医大师周仲瑛认为,癌毒是在多种内外因素作用下,人体脏腑功能失调,继而产生的一种对人体有明显伤害性的病邪,是导致肿瘤发生的一种特异性致病因子^[11]。有学者认为,“毒”是引起人体脏腑组织恶性异常增生的特异因子^[12-13]。凌昌全^[14]则认为,“毒”是已经形成和不断新生的癌细胞,或以癌细胞为主体形成

的积块。现行《中医基础理论》教材将肿瘤之“毒”归于内生之毒的范畴,认为毒邪是在脏腑功能失调基础上,郁积而生,具有病理产物性病理性质^{[8]164}。

“毒”的定义繁多,界限模糊不清,但之所以称为“毒”,实则是依据其致病特点。“毒”具有隐匿性、凶顽性、流窜性、损正性、猛烈性、善行数变性、穿透性、潜伏性、易夹杂性等多种特性,正是这些特性使其与他邪不同,故被称之为“毒”^[15-16]。笔者认为,毒是多种因素作用下,在人体脏腑功能失调基础上产生的,具有强烈致病性,可以严重损害机体结构和功能,容易导致疾病发生恶化的致病因素。

3.2 “瘀毒”之毒的成因 关于“毒”的成因也是众多学者的一个争论点。程海波等^[17]认为癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱发而成。杨帆等^[18]认为,癌毒为邪气所化,它的形成与体内“蓄毒”和外邪侵袭有关。另有学者认为,癌毒是在致病因素长期作用下,病理产物积聚,日久质变而生。依据临床观察,笔者更赞同此说,即瘀久蕴毒。在传统中医理论中,已有瘀久蕴毒的描述,如《金匱要略心典》中言:“毒,邪气蕴结不解之谓。”^[19]邪气瘀久不消,易于生变,如肝郁日久化火、湿邪日久化热,故瘀久则蕴毒。除此之外,现代理论研究也衍生了诸多瘀久蕴毒的理论,如冠心病中的“瘀久化热则可酿生毒邪”^[20]、溃疡性结肠炎中的“湿热蕴久酿生毒邪”^[21]等。故“癌毒”,是由瘀久而蕴生,其发生有两个因素,一为邪气已致瘀,瘀盘踞人体;二为病程迁延日久,瘀久而蕴毒。

4 “瘀毒”的现代医学诠释

瘀表现为体内物质运行缓慢,甚则停滞的状态,在现代医学中也得到了印证。有研究发现,大约50%肿瘤患者和90%肿瘤转移患者呈现出不同程度的凝血功能异常^[22]。肿瘤细胞通过分泌组织因子、多种促凝物质来激活凝血系统,抑制纤溶系统,导致血液出现高凝状态^[23]。血液高凝状态有利于肿瘤细胞的黏附和肿瘤血栓网状结构的形成,可保护肿瘤细胞免受机械性损伤和其他细胞的杀伤。

除血液之外,目前还发现了大量其他物质淤积、停滞的证据。如在肿瘤微环境中广泛存在乳酸、糖、脂肪酸等机体代谢产物的堆积。20世纪20年代,Warburg首次发现无论在有氧或缺氧条件下,肿瘤细胞总是将大量的葡萄糖代谢为乳酸,目前这一结果在

诸多肿瘤中已被证实^[24]。乳酸的堆积与肿瘤侵袭、转移、血管生成和免疫逃逸等相关^[25]。肿瘤细胞中还有大量脂肪酸堆积,能够促进肿瘤的发生、发展和转移^[26]。除此之外,肿瘤细胞间质中还富集大量细胞黏附因子^[27],可使肿瘤细胞之间,以及肿瘤细胞与细胞外基质之间发生黏附,对于肿瘤转移具有十分重要的意义。这些独特的生物学现象均与“瘀”类似,也是肿瘤发生的重要因素。

毒邪为瘀久而蕴生,对于微观辨证来说,体内物质堆积导致的微环境组分改变均可理解为广义的癌毒群体。如乳酸淤积可导致酸性微环境,产生大量的 H^+ ,并促进囊泡型 H^+ -ATP酶、钠氢交换蛋白、碳酸氢盐转运蛋白、氢离子乳酸共转运蛋白的表达^[28-29];血液淤积会导致微环境缺氧,产生碳酸酐酶9、血管内皮生长因子、血小板源性生长因子- β 等^[30];脂肪酸的淤积会诱导大量的活性氧簇、一氧化氮合酶等炎性介质的产生^[31-32],这些物质的淤积还会进一步影响免疫微环境,导致自然杀伤细胞、巨噬细胞、树突状细胞等免疫细胞的功能改变^[33-34]。这些由体内物质淤积导致的微环境组分改变会极大地促进肿瘤进展,与毒极其相似,亦是瘀久化毒的佐证。

5 基于“瘀毒”理论的治疗策略

瘀毒的产生是肿瘤发生进展的关键因素,故瘀毒理论所衍生的治则治法是肿瘤治疗的核心治法之一。笔者认为,在运用瘀毒理论治疗时尤要注意兼顾以下几个方面。其一,匡扶正气,求本溯源。正气的亏虚是“瘀”形成的本质原因,因此在治疗时尤其应关注补正气、调气机,以恢复体内物质的正常运行,达到治病求本的目的。其二,探寻邪实,不忘瘀血。诸多邪实可以导致瘀的形成,因此在常规化瘀之时,尤要考虑瘀所成的原因,佐以相应祛邪之药;同时还应注意,瘀血作为瘀的最重要表现形式,多呈夹杂之势,因此应以活血化瘀为基本治法,辅以其他化瘀之法。其三,瘀毒同治,通达机变。诸邪致瘀,瘀久蕴毒,瘀毒互结是肿瘤常见的发展与转归,因此在治疗时要注意瘀毒的轻重缓急。瘀轻且毒微者,应以匡正为主,佐以祛瘀解毒;瘀重而毒尚轻者,应以祛瘀为主,少以解毒之品,瘀去则毒减;瘀重而毒已甚者,应祛瘀与解毒并重,可大量运用解毒之品,防止因毒生变,加重病情。

6 结语

目前肿瘤“瘀毒”理论已经越来越得到学者和医

家的认可,基于瘀毒理论也已经进行了大量动物、临床实验,并取得初步的成果。基于传统中医理论及现代分子生物学知识,在梳理前人理论基础之上,本文探寻瘀毒的本质和内涵,解释瘀毒的含义和成因,并针对该理论提出相应的治疗策略。但是,瘀毒理论发展年限尚短,本文所述瘀毒理论也难免会有不完善之处,但尺寸可取,对瘀毒理论进行的研究和探索,将有利于丰富中医药抗肿瘤理论,也为挖掘肿瘤治疗的创新治法提供新的思路。

参考文献:

- [1] 丹波康赖.医心方[M].北京:华夏出版社,1996:600.
- [2] 张子和.儒门事亲[M].北京:人民卫生出版社,2017:72.
- [3] 柏哲,祝海毅,曹晋,等.三黄稳心汤治疗气虚痰浊、瘀毒互结证冠心病心绞痛介入术后患者的随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(3):290-294.
- [4] 李贝金,赵宗江.赵宗江教授运用益肾解毒化瘀方治疗慢性肾脏病32例经验总结[J].世界科学技术-中医药现代化,2019,21(11):2406-2410.
- [5] 乔翠霞,蔡小平.蔡小平以瘀毒致病理论辨治肝癌[J].中医肿瘤学杂志,2020,2(1):73-76.
- [6] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(6):866-869.
- [7] 张光霁,徐楚韵.基于中医病机“瘀毒互结”致病理论的肿瘤“瘀毒同治”特色理论及抗肿瘤创新药物研究[J].浙江中医药大学学报,2019,43(10):1052-1057.
- [8] 郑洪新.中医基础理论[M].北京:中国中医药出版社,2016.
- [9] 许慎.说文解字[M].北京:中华书局,1963:20.
- [10] 中华书局编辑部.康熙字典(检索本)[M].北京:中华书局,2010:36.
- [11] 程海波.癌毒病机理论探讨[J].中医杂志,2014,55(20):1711-1714.
- [12] 章永红,章迅.论癌症从毒治疗[J].中医杂志,2010,51(S1):45-46.
- [13] 吴茂林,邓婧,李世杰.癌邪-元气异化学说[J].甘肃中医,2007,20(8):72-73.
- [14] 凌昌全.“癌毒”是恶性肿瘤之根本[J].中西医结合学报,2008,6(2):111-114.
- [15] 刘绪银,毛以林,张学文.国医大师张学文瘀血症治思想[J].湖南中医药大学学报,2015,35(3):37-40.
- [16] 李俊玉.癌毒的病因病机及临证治法的概念探析[J].江西中医药,2005,36(8):14-15.
- [17] 程海波,王俊壹.癌毒病机的生物学基础探讨[J].南京中医药大学学报,2019,35(3):241-244.
- [18] 杨帆,孟静岩,贾宁.试论癌毒瘀滞导致癌瘤发生的理论基础[J].天津中医药,2010,27(3):213-214.
- [19] 尤怡.金匱要略心典[M].太原:山西科学技术出版社,2012:26.
- [20] 邹林葵,李运伦.从“瘀毒”论治心系疾病进展[J].中医药学报,2018,46(3):125-129.

(下转第239页)

- [6] 战祥毅, 隋鑫, 王文萍. 中医治疗乳腺癌术后上肢淋巴水肿研究进展[J]. 临床军医杂志, 2017, 45(2):216-220.
- [7] 周飞, 刘璐, 余之刚. 非哺乳期乳腺炎诊治专家共识[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36(7):755-758.
- [8] Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, et al. Granulomatous mastitis: A therapeutic and diagnostic challenge[J]. Breast Care(Basel), 2018, 13(6):413-418.
- [9] Elzahaby I A, Khater A, Fathi A, et al. Etiologic revelation and outcome of the surgical management of idiopathic granulomatous mastitis: An Egyptian centre experience[J]. Breast Dis, 2016, 36(4):115-122.
- [10] Bashir M U, Ramcharan A, Alothman S, et al. The enigma of granulomatous mastitis: A series[J]. Breast Dis, 2017, 37(1):17-20.
- [11] 巢元方. 诸病源候论[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 191.
- [12] 赵虹, 沃立科. 楼氏乳痛辑要[M]. 武汉: 华中科技大学出版社, 2017:3.
- [13] 沃立科. 浙江中医临床名家楼丽华[M]. 北京: 科学出版社, 2019:58-77.
- [14] 杨璿. 伤寒温疫条辨[M]. 北京: 学苑出版社, 2006:163.
- [15] 刘涛. 皮肤“癣”类病名考证及其规范研究[D]. 北京: 中国科学院, 2017:87-93.
- [16] 师爱梅, 楼丽华. 楼丽华教授运用五味消毒饮治验三则[J]. 陕西中医学院学报, 2014, 37(5):27-28, 34.
- [17] 汪昂. 本草备要[M]. 北京: 人民军医出版社, 2007:249-250.
- [18] 周元芬. 常用虫类药物用量及禁忌探析[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(5):72.
- [19] 徐宝丽, 管甲亮, 术超, 等. 新型冠状病毒 COVID-19 相关研究进展[J]. 中华医院感染学杂志, 2020, 30(6):839-844. (收稿日期: 2020-05-20)

(上接第 231 页)

- [21] 石洋, 白光. 从六淫致病之“湿热为患”谈溃疡性结肠炎[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(9):37-39.
- [22] Wang X, Wang E, Kavanagh J J, et al. Ovarian cancer, the coagulation pathway, and inflammation[J]. J Transl Med, 2005, 3(1):25.
- [23] Li C, Colman L M, Collier M E W, et al. Tumour-expressed tissue factor inhibits cellular cytotoxicity[J]. Cancer Immunol Immunother, 2006, 55(11):1301-1308.
- [24] Hsu P P, Sabatini D M. Cancer cell metabolism: Warburg and beyond[J]. Cell, 2008, 134(5):703-707.
- [25] Vlachostergios P J, Oikonomou K G, Gibilaro E, et al. Elevated lactic acid is a negative prognostic factor in metastatic lung cancer[J]. Cancer Biomark, 2015, 15(6):725-734.
- [26] Zaidi N, Lupien L, Kuemmerle N B, et al. Lipogenesis and lipolysis: The pathways exploited by the cancer cells to acquire fatty acids[J]. Prog Lipid Res, 2013, 52(4):585-589.
- [27] O'hanlon D M, Fitzsimons H, Lynch J, et al. Soluble adhesion molecules (E-selectin, ICAM-1 and VCAM-1) in breast carcinoma[J]. Eur J Cancer, 2002, 38(17):2252-2257.
- [28] Pries A R, Cornelissen A J, Sloot A A, et al. Structural adaptation and heterogeneity of normal and tumor microvascular networks[J]. PLoS Comput Biol, 2009, 5(5): e1000394.
- [29] Vaupel P, Kallinowski F, Okunieff P. Blood flow, oxygen and nutrient supply, and metabolic microenvironment of human tumors: A review[J]. Cancer Res, 1989, 49(23):6449-6465.
- [30] Crosby A, Talbot N P, Harrison P, et al. Relation between acute hypoxia and activation of coagulation in human beings[J]. Lancet, 2003, 361(9376):2207-2208.
- [31] Schoenmakers S H, Reitsma P H, Spek C A. Blood coagulation factors as inflammatory mediators[J]. Blood Cells Mol Dis, 2005, 34(1):30-37.
- [32] Calder P C, Grimble R F. Polyunsaturated fatty acids, inflammation and immunity[J]. Eur J Clin Nutr, 2002, 56(Suppl 3):S14-19.
- [33] Calder P C. The relationship between the fatty acid composition of immune cells and their function[J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2008, 79(3-5):101-108.
- [34] Xu J, Lupu F, Esmon C T. Inflammation, innate immunity and blood coagulation[J]. Hamostaseologie, 2010, 30(1):5-9. (收稿日期: 2020-07-08)