

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.21.006

思路与方法

结直肠癌前病变的中医理论探析

王俊壹, 程海波*, 周仲瑛

(南京中医药大学江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号, 210023)

摘要 结直肠癌前病变主要包括结直肠腺瘤与炎症性肠病。对结直肠癌前病变的中医理论进行探讨分析, 提出其病因为饮食不节、情志失调、外邪侵袭、禀赋不足; 基本病机为脾虚不健, 湿浊瘀毒阻滞肠道; 主要病理因素为癌毒、湿浊、瘀血; 治疗以扶正祛邪为原则, 以益气健脾为要, 解毒化湿祛瘀并举。结直肠癌前病变的类型不同则病理因素与治疗亦各有偏重。腺瘤多以癌毒兼夹瘀血为主, 尤重祛瘀散积; 炎症性肠病多以癌毒兼夹湿浊为主, 尤重化湿泄浊。

关键词 结直肠癌; 癌前病变; 直肠腺瘤; 炎症性肠病

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一, 近年来随着人民生活水平逐步提高, 其发病率明显上升。2015 年中国癌症报告显示, 我国结直肠癌发病率和死亡率居所有癌症的第 5 位^[1]。目前现代医学关于肿瘤的治疗理念已发生了改变, 逐步转向以预防为主、防治结合的战略上来。结直肠最主要的癌前病变包括结直肠腺瘤、炎症性肠病 (inflammatory bowel disease, IBD), 其癌变过程较长, 这一慢性过程为早期干预结直肠癌前病变提供了有效的时间窗。根据现代医学三级预防概念, 防治结直肠癌前病变是结直肠癌二级预防的关键, 目前西医治疗以手术与药物为主, 但疗效尚不理想^[2]。近年来, 中医学以其“治未病”思想与整体观念、辨证论治的特色优势在结直肠癌前病变的防治方面发挥了重要的作用, 取得了很好的临床疗效。本文深入探讨分析结直肠癌前病变的病因、病机、治法方药, 以期进一步指导临床实践, 现简要阐述如下。

1 结直肠癌前病变的概念

国内专家共识将结直肠癌前病变定义为: 与结直肠癌发生密切相关的病理变化, 包括腺瘤、腺瘤病、与炎症性肠病相关的异型增生以及畸变隐窝灶

伴有异型增生者, 皆为癌前病变^[3]。

1.1 腺瘤及腺瘤病

结直肠腺瘤是腺上皮的良性肿瘤, 具有不同程度的异型增生。腺瘤于 5 年、10 年、20 年发展为癌的累积率分别为 2.5%、8.0%、24.0%^[4]。具体包括早期腺瘤 (畸形隐窝灶, ACF)、传统腺瘤 (管状腺瘤、绒毛状腺瘤、管状绒毛状腺瘤)、锯齿状腺瘤 (传统锯齿状腺瘤、广基锯齿状腺瘤息肉、混合增生性息肉/锯齿状腺瘤) 和杵状微腺管腺瘤等^[5]。家族性腺瘤性息肉病是一种常染色体显性遗传病, 若不经干预几乎 100% 发生癌变^[6]。此外, 还有少数散发性腺瘤病, 其家族史不明显。有报道认为, 结肠癌呈现明显上升的趋势, 绝大多数源于散发性结肠腺瘤性息肉的恶变^[7]。

1.2 炎症性肠病

IBD 是一组慢性非特异性消化道炎症性疾病, 主要分为溃疡性结肠炎和克罗恩病^[8]。炎症性肠病患者大肠癌的发生率是正常人的 6~10 倍, 从发病至癌变平均 17 年^[9]。溃疡性结肠炎患者患结直肠癌的风险在 10 年、20 年、30 年后分别为 2%、8%、18%, 克罗恩病的癌变风险与其类似^[10]。此外, IBD 癌变率还与患者的发病年龄、病变范围、炎性程度等密切相关。

2 结直肠癌前病变的现代研究

2.1 病因

基金项目: 国家自然科学基金 (81573910); 科技部重点研发计划 (2017YFC1700602); 江苏高校优势学科建设工程资助项目 (PAPD)

* 通讯作者: hbcheng@njucm.edu.cn, (025) 85811005

结直肠癌前病变的发生可分为遗传性和获得性两种。遗传方面主要与种系细胞的肿瘤相关基因异常有关,如家族性腺瘤性息肉病的发生是由于结肠腺瘤性息肉病基因(APC)的突变导致,目前遗传学检测已被用于家族性腺瘤性息肉病及其变异体的诊断。而获得性癌前病变则主要与一些慢性炎症有关,肠黏膜上皮在长期炎症的刺激下出现过度增生,如溃疡性结肠炎在反复发生溃疡和黏膜增生的基础上可发生结肠腺癌。

2.2 癌变机制

2.2.1 腺瘤-癌序贯 腺瘤癌变病理过程为正常肠黏膜上皮-腺瘤-癌。该过程涉及许多癌基因的激活、错配修复基因的突变以及抑癌基因的失活和缺失等机制,其中包括结肠腺瘤性息肉病基因、结肠癌突变基因、K-ras、P53 基因等的突变或表达异常^[9]。而错配修复基因启动子区甲基化则被认为是锯齿状腺瘤恶变的主要机制。

2.2.2 炎-癌转化 一般认为,IBD 癌变依次经历炎症、低度异型增生、高度异型增生、癌等步骤,除了基因改变外,炎症信号通路在 IBD 癌变机制中起到重要的作用。已经发现,IL-6/STAT3 信号通路是溃疡性结肠炎癌变的主要途径^[10]。IBD 炎症环境通过以下途径促进癌变:增加微环境中对 DNA 有诱变作用的活性氧及活性氮、激活上皮细胞促进增殖与抑制凋亡的通路、创造有利于肿瘤细胞持续生长、血管生成、迁移和侵袭的环境,从而促进肿瘤发展及转移^[11-12]。

2.3 西医治疗

目前西医针对结直肠癌前病变的治疗主要为手术和药物干预两个方面。结直肠腺瘤首选手术治疗,一般采用内镜下摘除,包括内镜黏膜切除术(EMR)和内镜黏膜下剥离术(ESD),多发性腺瘤则作病变肠段切除或结肠次全切除,但是术后仍易复发。IBD 采用药物治疗,常用的药物有 5-氨基水杨酸类(5-ASA)、非甾体类抗炎药(NSAIDs)以及免疫抑制剂等,但在预防癌变方面尚未得到共识^[13]。

3 结直肠癌前病变的中医认识

3.1 病因

结直肠癌前病变属于现代病理学概念,传统中医学对此尚无明确认识,根据临床上患者常见的症状、体征,一般将其归属于“肠积”“肠覃”“肠风”“脏毒”“泄泻”“痢疾”“滞下”“积聚”

“瘕瘕”“便血”等病证中。结合相关文献记载以及临床实践,可将本病的病因归纳如下。

3.1.1 饮食不节 《素问·痹论》曰“饮食自倍,脾胃乃伤”;《儒门事亲》又云“积之始成也,……伤酸、苦、甘、辛、咸之味,或停温、凉、寒、热之饮”。饮食不节、饮食不洁以及饮食偏嗜,均会使脾胃受损,受纳减退,运化失职,酿湿生热,流注于肠,肠道受损而致病。

3.1.2 情志失调 长期忧思郁怒,情志不遂,气机升降失司,脾胃运化受阻,病理产物堆积于肠道,稽留不去,久则病变,如《症因脉治》所言:“七情内伤痢之因,忧愁思虑则伤脾,脾阴既伤,则转输失职,日饮水谷,不能运化,停积肠胃之中,气至其处则凝,血流其处则涩,气凝血涩,与稽留之水谷互相胶固,则脾家壅滞,而贼邪传肾之症作矣”。

3.1.3 外邪侵袭 起居不慎,感受外邪,影响机体脏腑功能,阻碍气血运行,导致气滞血瘀,痰湿凝聚,蕴结于肠道,积久而发病。《灵枢·五变》曰“肠胃之间,寒温不次,邪气稍至,蓄积留止,大聚乃起。”

3.1.4 禀赋不足 先天禀赋不足,素体亏虚之人,易感外邪,邪毒留滞,搏结于肠道则发病,正如《景岳全书·积聚篇》所言“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病,盖脾虚则中焦不运,肾虚则下焦不化,正气不足则邪滞得以居之”。

3.2 病机

结直肠癌前病变涵盖几种病理形态变化,可由多种病因导致,但寻本究源,其基本病位均在肠腑,与脾胃关系密切,基本病机可归结为脾虚不健、湿浊瘀毒阻滞肠道。

3.2.1 脾虚不健为发病之本 脾为后天之本、气血生化之源,脾气充实,纳运相助,水谷精微得以化生,则人体正气充足,不易受到邪气侵袭。反之,“内伤脾胃,百病由生”,脾胃受损,纳健失司,气血化生不足,脏腑功能减退,易滞邪侵。又因“脾主胃行其津液者也”,若脾失健运,水谷精微不归正化,则聚而成湿,蕴结肠道,进一步损伤肠络形成病变。临床上结直肠癌前病变患者常见久泻久痢、形体消瘦、气短懒言、神疲乏力、面白无华、纳谷不馨等脾胃虚弱之象。

3.2.2 湿浊瘀毒阻滞肠道为致病之标 内生湿浊为结直肠癌前病变的常见病理因素。脾虚运化水湿无力而生湿,湿无以出路,内困日久而成浊。湿为

浊之轻，浊为湿之甚，湿轻而浊重，湿聚而成浊^[14]。湿浊相合，共伤于内，其性质尤甚黏滞、重浊，困遏脾胃，浸淫肠腑，致大肠传导失司。湿浊蕴结于机体，往往胶着难解，所致病变一般病程较长，如结直肠腺瘤切除后极易反复发作，炎症性肠病也常缠绵难愈、难有速效。湿为阴邪，阻滞气机，宣化失司，转输无力，渗利不及，易积湿成热，正如吴瑭《温病条辨》所云“在人身湿郁本身阳气，久而生热也”，临床常见便溏不爽、里急后重、口中黏腻、舌苔黄腻等肠腑湿热症状，且以 IBD 患者居多。

瘀阻肠络是结直肠癌前病变发展过程中的重要环节。脾虚久而未愈，湿浊久而未除，均可致瘀，所谓“久病入络”“久病必瘀”。具体而言，脾胃虚弱，气虚无力推动血行，肠络血行迟缓，停而为瘀，再加上脾虚成积，积成又可进一步致气机郁滞，血道不畅，肠络瘀阻，正如《临证指南医案》所云“凡气既久阻，血亦应病，循行之脉络自痹”。湿浊之邪结于肠道，困阻气机，也可影响气血之畅行，滞而成瘀，湿瘀互结，更加缠绵不解，盘踞肠腑，病情反复。临床上结直肠癌前病变患者常有时发腹痛、舌质紫暗或有瘀斑、脉涩等表现。结肠镜检查可见黏膜粗糙，呈细颗粒状，息肉增生等征象，病理检查可见结肠黏膜上皮内瘤变等肠络瘀阻之象，可见不论是从宏观辨证，还是微观辨证，都有瘀血内停之象^[15]。

癌毒蓄积是癌变的病机关键。与一般的肠道病变相比，结直肠癌前病变的显著特点是具有不同程度的异型增生，癌变的风险明显增加，究其根本原因，癌毒蓄积是关键。肿瘤与毒邪有关，我们提出了癌毒病机理论，提出癌毒是导致恶性肿瘤发生发展的关键病机^[16]。毒非一日而成，癌前病变阶段，机体已有癌毒内蕴，只是癌毒尚浅，机体表现证候暂未显露，肿瘤指标可无异常，但若不及时干预，截断病势，而使病延日久，则癌毒蓄积，与湿浊、瘀血等病邪共同兼夹致病，形成癌肿。此癌毒皆由内生，既是致病因素，也是病理产物。具体来说，湿浊、瘀血搏结肠道，初则阻滞气机，肠腑通降失司，日久胶着难解，日益鸱张，邪盛生毒，又因患者脾胃虚弱，抗邪力弱，毒邪容易诱生。癌毒又可附邪，好入血分而夹瘀，善入津液而夹湿，癌毒与湿浊、瘀血互相凝结，壅滞肠间，使肠络反复受损，肠道黏膜上皮出现异型增生，形成癌前病变。

概而言之，结直肠癌前病变的病理性性质均属本

虚标实，虚实夹杂。本虚以脾气亏虚为主，贯穿于病程始终；标实主要为癌毒、湿浊、瘀血三种病理因素，初期以湿浊为主，困遏中焦，下注大肠，渐则入络，瘀血阻滞，遂致毒壅肠腑，肠络受损，最终形成湿浊瘀毒互结的病理结局。但不同病变的病理因素亦各有侧重。结直肠腺瘤为有形积块蕴结肠中，部位固定，病之有形，王清任《医林改错》曰“结块者，必有形之血也……”，结合肠病临床特点审证定位求机，结直肠腺瘤的病理因素当以癌毒兼夹瘀血为主。溃疡性结肠炎、克隆恩病等表现出局部组织炎症反应和炎症细胞浸润，近年来的实验研究逐步揭示，炎症反应可通过促发和加重机体水盐代谢和局部组织微循环代谢紊乱，导致湿病发生^[17]，故 IBD 的病理因素当以癌毒兼夹湿浊为主。

4 结直肠癌前病变的中医治疗

4.1 益气健脾扶正为要

脾胃虚弱为结直肠癌前病变的发病之本，故益气健脾扶正需贯穿于治疗始终。常用药物有党参、黄芪、茯苓、白术、薏苡仁、山药等，重在补益脾胃之虚，兼司运化之职，且茯苓、白术、薏苡仁等尚可渗利湿浊，使补而不滞。现代研究发现，脾虚证的根本表现是免疫功能低下，其发生涉及到免疫学中非特异性免疫、体液免疫、细胞免疫、分子免疫及免疫遗传等各方面^[18]。实验研究表明，健脾中药对免疫功能有显著的促进作用，可提高单核吞噬细胞系统功能，促进免疫因子的生成，提高体液免疫、细胞免疫等^[19]。

4.2 解毒化湿祛瘀并举

结直肠癌前病变患者体内癌毒、湿浊、瘀血三种病理因素常常并存、共同致病，单纯解毒、化湿、祛瘀恐难以奏效，治疗上需三者同时兼顾，但始终以解毒防癌为核心。

4.2.1 化湿泄浊 化湿泄浊可使用芳香化湿类药物如藿香、佩兰、砂仁、白豆蔻，利湿泄浊类药物如猪苓、泽泻、车前子、滑石，连同茯苓、白术、山药等健脾燥湿药共祛胃肠之湿。湿浊相合，非单一化湿之法可除，唯芳化、燥湿、淡渗同用，方可分消。此外，湿阻气滞，需配伍陈皮、木香、厚朴、八月札等行气药使气行湿化，又因“太阴湿土，得阳始运”，故佐以少量温通之品如炮姜、肉桂、淫羊藿等使阳运湿除，并可避免苦寒药伤阳、凝滞之患。正如前言，癌毒兼夹湿浊为 IBD

的主要病理因素,故其治疗尤重化湿泄浊,以孤立毒势。

4.2.2 活血祛瘀 活血祛瘀法需结合患者具体证候特点,酌情选用养血活血类药物如当归、丹参、鸡血藤、红花,行气活血类药物如川芎、姜黄、乳香、没药,化瘀止痛类药物如延胡索、川楝子、蒲黄、五灵脂等药物,尤其可用桃仁、三棱、莪术等善入脾胃大肠经之品以资疏通肠络之力。现代研究亦表明,合理配伍活血通络之品,可改善结肠癌前病变患者临床症状,改善血液流变和微循环,抑制组织异常增生,抑制炎症,镇痛,调节免疫功能等,从而达到抑制结肠癌前病变之目的^[24]。如前所述,结直肠癌前病变中腺瘤属有形之积,与瘀血关系尤为密切,治疗偏重祛瘀散积之品,但应以缓消,不可过用破血逐瘀之药。

4.2.3 解毒防癌 消癌祛毒是肿瘤治疗的重要原则,包括解毒与攻毒两法。而在癌前病变阶段,机体虽有癌毒内生,但未与其他致病因素胶结形成癌肿,临床上一般使用清热解毒药以祛除癌毒防止癌变,极少使用以毒攻毒的虫类药或矿物药攻逐散结,以避免伤及正气。使用清热解毒药应根据毒邪之浅深、病之新久分层用药,初病毒轻者可选黄芩、黄连、苦参、大血藤、败酱草之类药物,病久毒深者可选白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、椿根皮之属。但此类药性多寒凉,苦寒伤胃,易损阳气,需注意用药时间、药量、配伍等,以免犯“虚虚之戒”。

5 小结

结直肠癌前病变发展成结直肠癌是一个长期渐进、多个阶段、从量变到质变的过程,单纯西医治疗手段有限,效果尚不理想。中医药可以对癌前病变实施多途径、多环节、多阶段综合干预,抑制或延缓癌变,具有独特的优势。通过长期临床实践总结,我们认为,结直肠癌前病变的基本病机可归纳为脾气亏虚,湿浊瘀毒阻滞肠道,应遵循《黄帝内经》“间者并行”原则,治疗当标本兼顾,扶正祛邪并施,以益气健脾扶正为要,解毒化湿祛瘀并举,但始终以解毒防癌为关键。并结合具体病证特点随证用药,可取得较好的防治效果。

参考文献

- [1] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [2] 李鹏,王拥军,陈光勇,等. 中国早期结直肠癌及癌前

病变筛查与诊治共识 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(3): 211-227.

- [3] 吕愈敏. 大肠癌前病变研究进展 [J]. 新医学, 2003, 34(7): 405-407.
- [4] 房静远. 中国大肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2011, 20(11): 979-995.
- [5] WARRIER SK, KALADY MF. Familial adenomatous polyposis: challenges and pitfalls of surgical treatment [J]. Clin Colon Rectal Surg, 2012, 25(2): 83-89.
- [6] 陈和平, 韩盛玺, 徐刚, 等. 舒林酸治疗散发性结肠腺瘤性息肉的机制研究 [J]. 中国医刊, 2008, 43(9): 51-53.
- [7] 吴东, 李景南, 钱家鸣. 炎症性肠病患者结直肠癌前病变的内镜诊治: 美国炎症性肠病不典型增生监测与管理国际专家共识解读 [J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(3): 195-198.
- [8] HOWDLE P, ATKIN W, RUTTER MD, et al. Colonoscopic surveillance for prevention of colorectal cancer in people with ulcerative colitis, Crohn's disease or adenomas [M]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK), 2011: 4.
- [9] FEARON ER, VOGELSTEIN B. A genetic model for colorectal tumorigenesis [J]. Cell, 1990, 61(5): 759-767.
- [10] 王倩, 范文涛. 马齿苋对炎症性肠病癌变的影响 [J]. 中医学报, 2014, 29(2): 180-181.
- [11] O'CONNOR PM, LAPOINTE TK, BECK PL, et al. Mechanisms by which inflammation may increase intestinal cancer risk in inflammatory bowel disease [J]. Inflamm Bowel Dis, 2010, 16(8): 1411-1420.
- [12] KARIN M, GRETEN FR. NF-kappaB: linking inflammation and immunity to cancer development and progression [J]. Nat Rev Immunol, 2005, 5(10): 749-759.
- [13] 何晓生, 陈泽贤, 兰平. 炎症性肠病癌变研究进展 [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33(7): 604-606.
- [14] 李博林, 刘启泉, 王志坤, 等. 从浊毒论治溃疡性结肠炎证治规律探讨 [J]. 四川中医, 2016, 34(12): 31-33.
- [15] 张素钊. 结肠癌前期病变的治疗经验介绍 [J] // 中华中医药学会脾胃病分会. 中华中医药学会第二十一届全国脾胃病学术交流会暨 2009 年脾胃病诊疗新进展学习班论文汇编, 2009: 3.
- [16] 程海波. 癌毒病机理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(20): 1711-1715.
- [17] 汪海东, 吴晴, 王秀薇, 等. 中医湿病的现代认识 [J]. 中医杂志, 2015, 56(13): 1089-1092.
- [18] 樊雅莉, 陈小野. 近 10 年脾虚证与免疫系统关系研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2001, 8(4): 25-27.
- [19] 贾彦敏. 黄芪、党参、白术对脾虚大鼠肠轴 β -EP 的影响与归经的相关性分析 [J]. 济南: 山东中医药大

学, 2008.

田. 辽宁中医杂志, 2007, 34(7): 905-906.

[20] 严小军, 左铮云. 中医对结肠癌前病变机理的探讨

Discussion on Colorectal Precancerous Lesions Based on the Traditional Chinese Medicine Theory

WANG Junyi, CHENG Haibo, ZHOU Zhongying

(Jiangsu Provincial Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023)

ABSTRACT Colorectal precancerous lesions mainly include colorectal adenoma and inflammatory bowel disease. The traditional Chinese medicine (TCM) theory of colorectal precancerous lesions was discussed in this paper, and it pointed out that pathogenesis was improper diet, emotional frustration, external evil invasion and inadequate natural endowment, and the basic etiology was spleen qi deficiency, dampness and turbidity stasis toxin blocking the intestinal tract. The main pathological factors were cancer toxin, damp turbidity, and blood stasis, and basic therapeutic principle was strengthening the body resistance to eliminate pathogenic factors, taking the therapy of tonifying qi and invigorating spleen as core and dissipating dampness, removing blood stasis and removing toxicity as integrated treatment. The pathological factors and treatment were different in different types of colorectal precancerous lesions, so the pathological factors and treatment were different. Specifically, the main pathological factor of colorectal adenoma was cancer toxin, accompanied with blood stasis, which was primarily treated with removing blood stasis and eliminating stagnation. The main pathological factor of inflammatory bowel disease was cancer toxin, accompanied with damp turbidity, which was primarily treated with dissipating dampness and dispelling turbidity.

Keywords colorectal cancer; precancerous lesions; colorectal adenoma; inflammatory bowel disease

(收稿日期: 2018-06-03; 修回日期: 2018-07-15)

编辑: 黄 健

(上接第 1814 页)

RUAN Shiyi's Experience in Treating Coronary Atherosclerosis Under "Stasis in Vessel" Theory

FANG Zihan¹, ZHANG Qin², XIE Yinggou¹, ZHANG Junping²

(1. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. First Affiliated Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Professor RUAN Shiyi holds that although the location of coronary heart disease (CHD) is at heart, the key pathogenesis of CHD is intermingled phlegm, blood, and heat. Based on traditional Chinese medicine theory, he proposed the conception of "stasis in vessel", which regarded the intermingled phlegm and blood stagnate as the onset factor of CHD and deficiency of health qi as the internal factor of lesions, and divided the disease progress into 3 parts: phlegm accumulation, stasis and obstruction of vessel and collateral and heat-toxin amassment. With basic treatment of softening hardness and dispersing mass, Prof. RUAN treated CHD with methods such as dissipating phlegm and resolving masses, eliminating blood stasis and resolving mass and clearing heat and resolving static blood according to different stages of disease to dissipate the stasis in vessel and to keep the stable condition of atheromatous plaque.

Keywords coronary heart disease; atherosclerosis; angina pectoris; stasis in vessel; softening hardness and dispersing mass method; experience of famous doctor; RUAN Shiyi

(收稿日期: 2017-12-02; 修回日期: 2018-08-08)

编辑: 侯建春