

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.12.018

基于结肠癌转移差异再论“肺与大肠相表里”

李蒙丽¹, 严然², 由凤鸣², 陈瑜^{1,3}, 张腾^{1,3*}

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437; 2. 成都中医药大学附属医院; 3. 上海市中医药研究院中西医结合临床研究所

摘要 “肺与大肠相表里”已获诸多生物学证据支持, 而临床发现, 结肠癌转移具有趋向性, 左半结肠癌趋向肺转移, 右半结肠癌趋向肝转移, 显著的左右差异提示, 肺与左半结肠可能存在更密切的联系。相较右半结肠癌的泄泻而言, 左半结肠癌便秘症状更高发, 且肿瘤呈息肉状生长, 与肺功能紊乱密切相关。基于病理相因、生理相合, 提出“肺与大肠相表里”乃指左半结肠, 聚焦左半结肠可对“肺与大肠相表里”进行更深入、更精准的研究。

关键词 结肠癌; 肺与大肠相表里; 左半结肠; 右半结肠; 肿瘤转移

肿瘤转移是一个高度复杂的过程, 而大部分肿瘤的远端转移均具有特异性和趋向性, 如肺癌易发生骨转移、脑转移, 肝癌、膀胱癌易发生肺转移, 等等。我们在临床观察到不同原发部位的结肠癌具有明显的远端转移差异, 认为这种差异背后的中医原理与“肺与大肠相表里”关系密切。

1 “肺与大肠相表里”生物学研究的疑惑

“肺与大肠相表里”又称为“肺肠相关”。胚胎学研究已认定, 呼吸道和消化道上皮组织均由原肠胚之内胚层分化发育而来, 证实肺与肠早期发育具有同源性^[1], 来源相同是肺肠相关的结构基础。免疫学研究发现, 肺肠免疫反应具有同步性, 即当任意一方发生抗原刺激的免疫反应, 可同时在另一方淋巴组织产生相同的特异性分泌型 IgA 免疫反应^[2]。

肺与肠均为内分泌器官, 二者分泌的特异活性物质在肺与肠之间起着双向调节作用。如肠三叶因子 (ITF) 的主要生理作用是保护和修复肠道上皮, 最新研究却发现, ITF 在呼吸道中的表达高于结肠组织, 且与肺功能密切相关^[3-4]。此外, 肺、肠均是细菌等微生物生存的重要场所, 有文献报道肺肠内寄生的微生物变化也具有同步性^[5-6]。可以看出, 特异性神经-内分泌物质或微生物亦是沟通

肺肠的物质基础。

胚胎起源论、免疫反应同步性、肺肠双向调节的神经-内分泌证据以及微生态变化的趋同性均是“肺与大肠相表里”的有力证据, “肺肠相关”已经成为中西医界不争的事实。然而随着对结肠认识的日趋深入, 其被划分为左、右半结肠, 而左、右半结肠又被认为是“两个不同器官”^[7], 那么与“肺”相表里的“肠”是否也有左、右之别呢?

2 基于临床结肠癌转移差异的遐想

50% 以上的结肠癌患者会出现转移^[8], 远处转移是一个高度复杂的过程, 需要原发病灶与靶器官之间及其所处微环境的信号网络交叉对话。Paget 等^[9]提出的癌细胞转移“种子-土壤”学说, 认为癌细胞 (种子) 必须在靶器官 (土壤) 中找到合适的微环境才能发生转移, 这一观点说明了肿瘤转移具有特异性和趋向性。

2.1 左半结肠癌趋向肺转移

临床研究发现, 肺部是晚期结肠癌转移的常见部位, 10% ~ 15% 的患者出现肺转移^[10]。左半结肠癌发生肺转移的几率是右半结肠癌的 3 倍^[11]。左半结肠癌较右半结肠癌更易发生肺转移的原因可能有: 1) 左半结肠的静脉网与直肠静脉丛的距离更近, 直肠上静脉丛与左半结肠的静脉共同汇入肠系膜下静脉, 所以左半结肠的肿瘤细胞可通过直肠静脉丛进入体循环, 发生肺转移。2) 左半结肠癌与右半结肠癌的基因表达谱差异, 尤以染色体不稳

基金项目: 国家自然科学基金 (81774284); 四川省科技创新苗子工程项目 (2019057)

* 通讯作者: zhangteng@shyueyanghospital.com

定性 (CIN) 基因组不稳定为主, CIN 涉及一系列原癌、抑癌基因的突变和杂合缺失, 所引起的肿瘤主要发生在左半结肠。

2.2 右半结肠癌趋向肝转移

肝脏亦是结肠癌远处转移的常见器官, 在转移性结肠癌患者中约 35% 为肝转移, 其预后较差^[12]。右半结肠癌趋向肝转移^[13-15]的原因可能是^[14-17]: 1) 血液循环因素: 右半结肠血液回流通过肠系膜上静脉汇入门静脉再入肝脏, 故其更易经血行转移至肝脏; 2) 基因表达差异: 微卫星不稳定性 (MSI) 等基因异常引发的肿瘤主要分布在右半结肠; 3) 胆酸含量不同: 高脂饮食增加胆酸含量, 胆酸会选择性增加右半结肠癌发生风险, 当肝脏微环境异常时, 会直接影响胆汁酸的形成, 促进右半结肠癌恶化进展并向肝转移。

左半结肠癌与右半结肠癌明显的转移差异性和趋向性引发了学者的思考。右半结肠癌的关键因素在于“肝”(肝旺乘侮、肝不藏血、肝失疏泄)^[18], 那么左半结肠是否与“肺”关系更为紧密? 与“肺”相表里的“肠”是否可以被认为是左半结肠?

3 “肺”与“左半结肠”的中医发生学

3.1 “肺与大肠相表里”溯源澄流

“肺与大肠相表里”理论源于《灵枢》“脏腑相合”的观点,《诸病源候论》进一步提出,“大肠为腑主表,肺为脏主里”,至唐代孙思邈在评注《华佗神方》中则明确提出“肺与大肠相表里”。后世又将其扩展,从气机功能、津液代谢、经络沟通、阴阳学说等各方面对肺、肠表里关系进行阐释,并形成了丰富的相关理论体系。

“大肠,广肠也,经说大肠,当言回肠也,……然大肠、回肠具与肺合,从合而命,故通曰大肠也”(《素问·奇病论篇》王冰所注),结合《灵枢·肠胃》的解剖位置描述“广肠传脊,以受回肠,左环叶脊,上下辟,大八寸,径二寸寸之大半,长二尺八寸”,可以明确“肺合大肠”乃指结肠。

3.2 “肺”与“左半结肠”生理相合

气“升降出入,无器不有。故器者,生化之宇”(《素问·六微旨大论篇》)。肺与大肠气机升降相因,肺宣肠降,肺降肠升,同升同降。肺气宣降,大肠通利,气机升降协调是肺、肠功能正常的保障。清气入鼻,肺司呼吸,肃降助肠,传导糟粕,故《难经》有“肺上窍开于鼻,下施于魄门”。今可知魄门属直肠,亦为左半结肠范畴。

津“津”不同于“液”之稠厚、营养丰富,“津”流动性大,主要职责在于滋润而非濡养,“津”可看作是水和无机物。肺通调水道,为水之上源,大肠主津,为传导之官。右半结肠更靠近小肠,具有再吸收剩余营养物质的功能,而左半结肠则不同,其功能仅为吸收剩余水分和无机物,更符合“主津”的要求,所以与“肺通调水道”相合的“大肠主津”功能主要体现在左半结肠。

3.3 “肺”与“左半结肠”病理相因

肺肠相因互治,已形成临床运用体系,但对这一理论的深度挖掘和思考需与时俱进。一项针对 2972 例患者的分析研究^[19]显示,左半结肠癌占 61.7%、右半结肠癌占 33.5%,左半结肠癌所占比例显著高于右半结肠癌,精准认识“肺与大肠相表里”对控制左半结肠癌发生发展具有重要意义。左半结肠癌趋向肺转移,右半结肠癌趋向肝转移。右半结肠癌常见腹泻、右腹疼痛、便血、血管侵袭等症状,且有女性高发、胆囊术后患者高发等特点,提示与肝、脾关系更密切^[20]。左半结肠患者常见便秘或大便不爽,且肿瘤多呈息肉状,而中医对便秘、息肉的病机阐释与“肺”关系密切。

3.3.1 “息肉”源于寒气客肺,卫气不荣 肠息肉是结肠癌发生的重要来源,其好发于左半结肠,且左半结肠癌常呈息肉状生长。肠内“息肉”无论是良性或恶性,在古籍中均属于“肠覃”范畴。《灵枢·水胀》曰“肠覃何如?岐伯曰:寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内著,恶气乃起,息肉内生,其始生也,大如鸡卵,稍以益大,至其成如怀子之状,久者离岁,按之则坚,推之则移”,言明“息肉”乃“肠覃”。《证治准绳·杂病》云“夫肠者大肠也,覃者延也,大肠以传导为事,乃肺之腑也。肺主卫,卫为气,得热则泄,得冷则凝。今寒客于大肠,故卫气不荣,有所系止而结痂在内贴着,其延久不已,是名肠覃也”,说明肺与“肠覃”发病密切相关,亦为肺与左半结肠相表里的有力证据之一。

3.3.2 “便秘”责之肺失肃降,肠腑不通 肺气肃降,助脾散精,以濡他脏。《素灵微蕴·噎膈解》言“肺与大肠表里同气,肺气化精,滋灌大肠,则肠滑便易”。故天气下降则清明,地气上升则晦塞。肺津充足,可下润大肠;肺津枯涸,通调失职,则肠失濡润,无水舟停,大便秘结。肺失肃降,浊气壅肺,气不降则结,通降失职则津液不行,湿浊阻塞,肠腑不通。湿结在气,病在肺,娇脏之气,久郁湿热,腑气不通;苦辛化燥,病在

肠, 燥湿并见则大便不爽。

4 结语

肺病治肠, 肠病治肺, 已成为临床此类疾病治疗的重要手段, 足以证明“肺与大肠相表里”理论的临床地位和指导价值。本文从结肠癌转移角度切入, 剖析“肺与大肠相表里”, 并提出肺与左半结肠关联更为密切。基于左半结肠的相关研究可能会更好地阐释“肺与大肠相表里”这一经典中医理论。

参考文献

- [1] 刘声, 刘晓燕, 李立华, 等. “肺与大肠相表里”的组织细胞学基础研究 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(4): 1167-1170.
- [2] 靳文学, 杨宇. 从黏膜免疫系统看“肺与大肠相表里” [J]. 四川中医, 2005, 23(12): 1-3.
- [3] DOS SANTOS SILVA E, ULRICH M, DORING G, et al. Trefoil factor family domain peptides in the human respiratory tract [J]. J Pathol, 2000, 190(2): 133-142.
- [4] GANGULY K, SCHULZ H. Association studies of lung function in mice [J]. Dtsch Tierarztl Wochenschr, 2008, 115(7): 276-284.
- [5] UBAGS NDJ, MARSLAND BJ. Mechanistic insight into the function of the microbiome in lung diseases [J]. The Eur Respir J, 2017, 50(3): pii: 1602467. doi: 10. 1183/13993003. 02467-2016. print 2017 sep. Review.
- [6] 叶建红, 杨宇, 郑旭锐, 等. 肠病及肺的微生物学研究 [J]. 云南中医中药杂志, 2011, 32(3): 54-55.
- [7] CARETHERS JM. One colon lumen but two organs [J]. Gastroenterology, 2011, 141(2): 411-412.
- [8] VAN CUTSEM EJ, OLIVEIRA J, ESMO Guidelines Working Group. Colon cancer: ESMO Clinical Recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2008(suppl 2): ii29-30. doi: 10. 1093/annonc/mdi829.

- [9] PAGET S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889 [J]. Cancer Metastasis Rev, 1989, 8(2): 98-101.
- [10] PIHL E, HUGHES ES, MCDERMOTT FT, et al. Lung recurrence after curative surgery for colorectal cancer [J]. Dis Colon Rectum, 1987, 30(6): 417-419.
- [11] 金秉巍, 徐子平. 老年患者结肠癌发生部位与肺转移关系探讨 [J]. 实用临床医药杂志, 2011, 15(7): 120-122.
- [12] MITRY E, GUIU B, COSCONEA S, et al. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: a 30-year population-based study [J]. Gut, 2010, 59(10): 1383-1388.
- [13] 王进, 武亚运, 张志, 等. 536 例左半和右半结肠癌患者的临床特征与预后的对照分析 [J]. 中国血液流变学杂志, 2016, 26(4): 410-414.
- [14] 邹富年. 结肠癌同时性肝转移临床危险因素分析 [J]. 沈阳: 中国医科大学, 2018.
- [15] VATANDOUST S, PRICE TJ, KARAPETIS CS. Colorectal cancer: Metastases to a single organ [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(41): 11767-11776.
- [16] 吴晓. 结直肠癌相关基因突变与临床病理特征的相关性研究 [J]. 苏州: 苏州大学, 2017.
- [17] OYAMA K, KAWAKAMI K, MAEDA K, et al. The association between methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism and promoter methylation in proximal colon cancer [J]. Anticancer Res, 2004, 24(2B): 649-654.
- [18] 李蒙丽, 严然, 郑川, 等. 基于效应差异探讨中医干预右半结肠癌 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(6): 742-744.
- [19] MIK M, BERUT M, DZIKI L, et al. Right-and left-sided colon cancer-clinical and pathological differences of the disease entity in one organ [J]. Arch Med Sci, 2017, 13(1): 157-162.

(收稿日期: 2019-12-11; 修回日期: 2020-01-15)

编辑: 黄 健

欢迎邮购《中医杂志》过刊

2000、2001 年合订本, 每本 100 元, 2002、2003 年合订本每本 105 元, 2004 年合订本 115 元, 2005 年合订本 125 元, 2007—2010 年合订本每年 140 元。2011 (缺 5、6 期) —2013 年每册 9.80 元, 2014 (缺 21 期) —2017 年 (缺 3、5、15、18 期) 每册 15 元, 2018 年每册 20 元 (缺 5、7、9 期), 2020 年每册 20 元 (缺 7、8 期)。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014、2015、2016、2017 年合订本 (每年 4 本), 全年 400 元。2018、2019 年合订本 (4 本), 600 元。《中医杂志》2006—2008 年增刊每册 40 元。

以上免费邮寄, 如需挂号每件另加 3 元。

欲购者请汇款至北京市东直门内南小街 16 号, 收款人: 中医杂志社

或关注《中医杂志》官方微信 (zyzzgzh) 购买。邮编: 100700, 电话: (010) 64089195。