

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.12.007

基于“寒气生浊”探讨胃癌微环境的微观辨治

韩欣璞¹, 许博文^{1,2}, 李杰¹✉

1. 中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053; 2. 北京中医药大学

[摘要] 肿瘤的核心病机为阳虚毒结, 而外寒易伤脾胃阳气, 导致气血津液输布失常化生浊邪, 浊邪进一步聚而成毒, 即形成胃癌阳虚、浊化、浊变与浊毒的核心病机演变过程。认为“寒邪生浊”的病机演变过程与现代医学对胃癌的肿瘤微环境(即免疫抑制微环境、高凝和酸性微环境及炎性微环境)特征的认识相似。基于时空观、核心观、症状观、精准观、未病观的“五观”和治其未生、未成、未发、未传、未变的“五治”思维模式, 以探索相关方药靶向调控胃癌微环境为切入点, 提高微观辨治精准性, 使有形之邪化于无形, 为临床应用中医药防治胃癌及调控微环境提供思路。

[关键词] 胃癌; 寒气生浊; 肿瘤微环境; 微观辨治; 精准治疗

胃癌是我国最常见的消化道肿瘤。本团队既往研究^[1-2]认为, 肿瘤核心病机为阳虚毒结, 并基于“阳化气, 阴成形”(《素问·阴阳应象大论篇》), 提出内外寒邪易伤脾胃之阳, 使浊气、浊邪、浊毒等阴邪聚生为胃癌基本病理基础。肿瘤微环境包括肿瘤细胞、细胞外基质、基质降解酶、炎症细胞因子等在内, 具有免疫抑制、高凝、酸性、慢性炎症等特征, 与胃癌的发生、发展及转移密切相关^[3]。本文结合以往研究^[4], 基于“寒气生浊”探讨微观辨治下胃癌微环境的中医病因病机及治疗策略, 冀以指导临床应用。

1 “寒气生浊”是胃癌形成的基本条件

1.1 “寒气生浊”要素解析

《素问·阴阳应象大论篇》言:“寒气生浊, 热气生清”。浊既是生理概念, 如在《灵枢·营卫生会》中“清者为营, 浊者为卫”指卫气, 在《素问·阴阳应象大论篇》中“清阳发腠理, 浊阴走五脏”指水谷精微较为稠厚部分; 同时又是病理概念, 指代谢失常所生病理产物或致病因素^[5], 如“寒气生浊”, 其“浊”分为寒生浊气、浊气致邪、浊邪化毒三个阶段, 即“阳虚-浊化-浊变-浊毒”

的阳虚毒结演变过程^[6]。外感寒邪直中及虚寒内生易伤脾胃阳气, 阳化气不足而阴成形有余, 运化失司致糟粕之气有余化生浊气, 加之寒凝胃脉, 影响气血津液运行^[7], 形成痰、瘀等病理产物即浊邪, 并随兼夹盛衰表现为痰浊、瘀浊。伴随病程进展, 浊邪胶结转换, 郁久恶变化浊毒而生胃癌。

1.2 浊毒与癌毒

历代医籍多将“浊”与“毒”作为单一病因分而论之。病理之浊指一切重浊黏滞且对机体有害的致病因素; 毒为内外邪气蕴结之化变, 病性猛烈顽固, 严重损害机体甚至形质败坏。近年来, 医家在发掘和继承“浊”“毒”认识基础上, 深入研究相关概念, 认为浊与毒交织致病, 属复合病因。国医大师李佃贵创立“浊毒理论”^[8-9], 认为浊毒有广义和狭义之分, 广义指体内一切秽浊之邪聚而成毒; 狭义指具体的浊毒病邪。浊假毒之烈性, 毒借浊之凝性, 戕害脏腑组织功能结构, 即病理学炎症、化生、坏死、癌变等“炎-癌”转化^[10]。故癌毒属浊毒范畴, 致病凶险, 病位深重, 败坏脏腑, 甚则可导致死亡。

2 寒气生浊与胃癌微环境

《兰室秘藏》记载:“风寒有余之邪, 自表传里, 寒变为热, 而作胃实腹满。”寒为阴邪易伤阳, 从现代医学角度看可削弱免疫监视力, 形成免疫抑

基金项目: 国家自然科学基金(81774289, 82074402); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01802)

✉ 通讯作者: drjieli2007@126.com

制微环境^[11]；浊气阻滞气血津液运行变生痰瘀浊邪，与现代医学提出的组织因子（tissue factor, TF）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）、酸性代谢物等形成高凝与酸性微环境观点一致^[12-13]；浊毒作为核心病理产物与临床所论炎性介质分泌，形成炎性微环境相似^[14]。故寒气伤阳化生浊气、瘀浊、痰浊、浊毒与胃癌微环境基本特征契合，均可促进胃癌发展演变。

2.1 寒邪伤阳与免疫抑制微环境

中医学认为，阳气具有卫外防御和维持机体平衡的作用，这与现代医学所论免疫力可抵御异物入侵、识别和清除体内突变细胞相一致。临床研究发现，阳虚质、气虚质等寒性体质是胃癌患者最常见体质类型^[15]，该体质状态下免疫力也常处于抑制状态，T淋巴细胞、B淋巴细胞、自然杀伤细胞等活性下降^[1]，监视作用减弱，不利于检出及清除癌变细胞，产生免疫抑制因子，使免疫系统失衡，形成免疫抑制微环境^[16]，常发生在胃癌前期。

2.2 寒生瘀浊与高凝微环境

寒邪伤阳使浊气过度蓄积致气机失衡，加之寒凝胃脉主收引，脉道经络涩而不通，气血津液输布失常化浊邪，并随兼夹盛衰表现为瘀浊。瘀为血凝滞，促生高凝微环境，常发生在原位癌和浸润癌阶段。

寒客血脉，浊气蓄生，阻滞气机，减缓血行，日久形成以瘀为重的浊邪。同样肿瘤细胞诱导血小板活化聚集进而激活凝血系统，致凝血-溶血失衡，TF与活化的凝血因子Ⅶ启动外源性凝血，激活凝血因子Ⅸ产生凝血瀑布反应，使内外源性凝血相互关联，形成高凝微环境。局部血管畸形使血液聚积升高血管压力，更加剧高凝状态。血小板运输和释放VEGF促生胃癌血管^[17]，使管壁变薄，通透性增强，在胃癌细胞浸润侵袭过程中发挥协同作用^[18]。

2.3 寒生痰浊与酸性微环境

同上所述，寒邪伤阳使浊气过度蓄积亦可发为痰浊。痰为津之变，促生酸性微环境，也常发生在原位癌和浸润癌阶段。

痰浊与酸性微环境是从中西医不同角度对津液代谢异常的描述，寒生浊气蓄积有余使津液滞留形成以痰为主的浊邪。恶性肿瘤体阴而用阳，生长代谢快，耗氧量高，加之局部畸形血管运氧明显减少，激活缺氧诱导因子-1 α （hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α ），使产生酸性代谢物的糖酵解

占主导，研究^[13]发现，HIF-1 α 在缺氧胃癌组织中存在过表达现象，并参与其发生发展过程。同时酸性微环境中细胞黏附因子（cell adhesion molecules, CAMs）黏滞易行，刺激蛋白水解酶降解细胞外基质促进胃癌细胞脱落转移，与痰浊黏滞、流动善变，易与有余之毒搏结，流注机体各处的特征相契合。

2.4 寒生浊毒与炎性微环境

《景岳全书》云：“积以寒留，留久则寒多为热。”瘀浊、痰浊郁而化热诱生癌毒，在全身阳虚（寒）状态下，肿瘤局部却表现为热性状态，这一改变与持续而严重的炎症通过引起基因突变、新陈代谢-免疫失衡，导致组织异常生长增加形成肿瘤的“炎-癌转化”^[10]相似。机体免疫力低下，病原体入侵后可刺激前列腺素E2（prostaglandin E2, PGE2）、白介素（interleukin, IL）等炎性介质分泌，形成炎性微环境^[19]，与癌毒均可影响机体正常生理功能，引起基因突变和增殖失控。同时炎性微环境可促生胃癌血管并提供稳定血供，进一步削弱免疫力，加速胃癌转移^[3]，即癌毒愈伤阳耗气，则流注走窜能力愈强，形成恶性循环，常发生在终末阶段。

3 基于五观五治学说的精准微观辨治策略

我们团队强调时空观、核心观、症状观、精准观及未病观即“五观辨治”，其中精准观与未病观是提高疗效关键^[20]。国医大师周仲瑛提出治其未生、未成、未发、未传和未变的“五治”思维模式^[21]。结合“五观辨治”和“五治”思维模式，以调控胃癌微环境为切入点，探索相关方药在扶阳气、化浊气、祛浊邪、攻浊毒等方面作用，以提高胃癌防治精准性。

3.1 扶阳气，治其未生及未成

我们认为，“寒”为肿瘤病机核心，强调阳虚在胃肠恶性肿瘤中的作用。研究发现阳虚在胃癌癌前病变演变过程中处关键地位^[22]，阳气逐渐虚弱，阴实则逐渐聚积，若失治误治，将渐变至癌。相关性分析也发现在胃癌术后患者中，42.9%气虚质、30.3%阳虚质易复发转移^[23]，以“益气温阳解毒”为法治疗胃癌术后患者，结果两年复发转移率比同期西医学降低约25%^[24]。由此我们认为，在胃癌“未生”与“未成”阶段，当以温阳益气、扶正培本为法进行治疗。补骨脂、淫羊藿、黄芪等温阳补气药及阳和汤、四逆汤、二仙汤等温阳方可活化T

淋巴细胞、B 淋巴细胞, 增强免疫, 改善免疫抑制微环境^[25], 将胃癌控制在癌前病变阶段, 即“治其未生”; 又可打破“阳虚-寒凝”恶性循环^[26], 防阴复形, 减少胃癌术后复发转移, “治其未成”。

3.2 温阳化浊祛痰瘀, 治其未发

浊气生于寒盛脾阳虚, 可用理中丸等温补脾阳方配伍佩兰、藿香等芳香之品以温阳运脾、升清化浊, 并在此基础上活血消癥、化痰散结, 消除潜在致癌因素, 防痰浊、痰浊过量蓄积化癌毒, 治其未发。

浊气过度蓄积致气滞、血瘀稽留胃络, 形成痞核, 郁久积毒伤正生胃癌, 故应以活血消癥、散结抗癌为主。现代药理研究发现三七^[27]、三棱与莪术^[28]等可削弱胃癌细胞与血小板相互作用, 减少 VEGF 运输与释放, 调节 VEGF 及受体表达, 降低血液高凝状态, 抗肿瘤新生血管生成, 抑制胃液分泌, 改善胃癌高凝微环境。浊气有余, 影响津液输布, 变生痰浊壅结于胃, 日久化为恶痰形成胃癌, 故应清化痰浊、化痰散结。如半夏可降低 HIF-1 α 的 mRNA 及相关蛋白表达水平, 逆转缺氧诱导的细胞内碱外酸微环境, 以调节酸性微环境而抗癌^[29]。

3.3 攻浊毒, 治其未传及未变

痰瘀阴邪成形太过凝聚成瘤, 郁久化火; 新生胃癌多呈高代谢状态, 内部为“阳热”之象^[30], 随瘤体发展内蕴之阳渐盛, 最终突破机体守卫, 于虚损处形成转移灶^[31], 故终末阶段当以清热解毒抗癌为核心治则, 治其未传及未变。如藤梨根、白花蛇舌草、天葵子、蒲公英等清热解毒药和西黄丸等代表方, 可阻滞 PGE2 炎症通路, 降低化疗药诱导的 PGE2、白细胞介素 6 (IL-6) 和白细胞介素 8 (IL-8) 等炎症蛋白水平, 干预炎性微环境, 广泛应用于胃癌晚期或远处转移等治疗, 可延缓化疗耐药, 延长生存期^[32]。若多程治疗后见寒热错杂、阴阳失调之象可以乌梅丸为主寒热同调^[33], 使毒解则寒热阴阳平调、正气可复。

本文将中医宏观辨证与微观精准医学相结合, 借由肿瘤微环境视角, 探索胃癌中医病机, 并发展五观和五治学说, 明病位、分病期精准防治, 完善胃癌治疗“未病先防, 既病防变”的全周期管理。未来还应加强对病理产物的现代分子生物学诠释^[34], 采用中医学思维强化对内在病机微观认识, 提高药物性味与疾病病机契合度, 为实现精准化防治胃癌提供辨治依据。

参考文献

- [1] 朱潇雨, 吴喆, 高瑞柯, 等. 从“阳虚毒结”角度探讨化疗耐药形成及温阳法干预机理[J]. 中医杂志, 2021, 62(8): 672-676.
- [2] 许博文, 李杰, 曹璐畅, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨扶阳消阴法在肿瘤临证中的应用[J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 772-775.
- [3] 曹晓雪, 宋光. 胃癌的肿瘤微环境研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2014, 14(31): 6177-6179.
- [4] 许博文, 李杰. 发散“司外揣内”浅析无症状肿瘤病的辨治[J]. 环球中医药, 2019, 12(10): 1525-1527.
- [5] 耿运玲, 吴圣贤, 马媛媛, 等. 试述寒气生浊[J]. 中医杂志, 2019, 60(14): 1181-1184.
- [6] 孙建慧, 杨倩, 刘阳, 等. 构建中医浊毒理论体系框架的思考[J]. 中医杂志, 2020, 61(8): 660-663.
- [7] 谢沛俊, 郝彦伟, 郭静, 等. 基于“寒气生浊”理论探讨温阳化浊法防治痴呆[J]. 中国中医基础医学杂志, 2021, 27(5): 725-729.
- [8] 裴林, 李佃贵, 曹东义, 等. 浊毒浅识[J]. 河北中医, 2010, 32(1): 24-25.
- [9] 王正品, 李佃贵, 杜艳茹, 等. 浊毒致病论与现代中医病因学[J]. 中医杂志, 2011, 51(1): 11-13.
- [10] GUO Y, NIE Q, MACLEAN AL, et al. Multiscale modeling of inflammation-induced tumorigenesis reveals competing oncogenic and oncoprotective roles for inflammation[J]. Cancer Res, 2017, 77(22): 6429-6441.
- [11] 陈丽萍, 林丽莉. 基于中医之“阳”浅析体表医学与 T 淋巴细胞相关性[J]. 中医药学报, 2020, 48(3): 1-4.
- [12] 王静, 张侠. 恶性肿瘤患者高凝状态的危险因素、发生机制及实验室检测[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(15): 2284-2287.
- [13] 唐幸林子, 王宇, 王能. 基于癌毒病机理论探讨外泌体对肿瘤及肿瘤微环境的交互作用[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(11): 6770-6774.
- [14] 张葛, 花宝金. 从炎性微环境探究中医肿瘤病机与治则治法[J]. 中医杂志, 2012, 53(13): 1101-1104.
- [15] 张向农, 史凤磊, 欧阳兵. 从胃癌患者体质特点谈温阳法的应用[J]. 中医杂志, 2010, 51(12): 1138-1139.
- [16] 李杰, 郭秋均, 林洪生. 中医药对肿瘤免疫抑制微环境的调控作用及分子机制研究[J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 845-850.
- [17] 陶倩倩, 张雷, 杜晓鹏, 等. 血小板介导的肿瘤微环境调控: 活血化瘀中药的新靶点[J]. 中南药学, 2021, 19(6): 1212-1218.
- [18] 田虎, 田思胜. 恶性肿瘤血液高凝状态的中医药治疗[J]. 中医杂志, 2019, 60(7): 572-575.
- [19] 乔雪峰, 黄志平. 炎症诱发肿瘤机制探讨[J]. 中国误

- 诊学杂志, 2011, 11(26):6397.
- [20] 李杰, 朱广辉. 五观辨治-构建中医药防治肿瘤新体系[J/OL]. 中国实验方剂学杂志 (2022-04-16) [2022-04-23]. doi:10.13422/j.cnki.syfjx.20221328.
- [21] 周仲瑛. “治未病”与中医学临床[J]. 环球中医药, 2010, 3(2):81-82.
- [22] 陈开宇, 曹峰. 从阳虚饮停浅论胃癌前病变[J]. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(32):289-290.
- [23] 张乙. 中医体质与胃癌术后复发转移及生存质量的相关性研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2019.
- [24] 严安. 扶正解毒方对胃癌术后患者复发转移及生存质量的干预研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2018.
- [25] 马萌. 肿瘤微环境及其中医证本质:中医现代化路径之探索[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6):2255-2261.
- [26] 李杰. 五期演变:中医药防治恶性肿瘤理论体系构建及创新[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3):7-14.
- [27] 可燕, 蒋嘉烨, 王现珍, 等. 三七根及花总皂苷抗肿瘤细胞诱导的血小板聚集研究[J]. 中药材, 2010, 33(1):96-99.
- [28] 叶兰, 徐晓玉, 李荣亨, 等. 三棱、莪术含药血清对培养的人脐静脉血管内皮细胞生长和 VEGF 表达的影响[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(2):121-124.
- [29] 张慈安, 武峰, 毛竹君, 等. 姜半夏乙醇提取物对人胃癌 SGC7901 细胞内 pH 值的影响[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(8):894-899.
- [30] 王俊壹, 程海波. 清热解毒法与以毒攻毒法在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8):3417-3419.
- [31] 许博文, 李杰, 高瑞珂, 等. 基于“阳化气, 阴成形”理论探讨肿瘤的中医辨治[J]. 中医杂志, 2020, 61(4):315-318.
- [32] 田启航, 李杰. 基于细胞焦亡探讨中医药干预肿瘤炎性微环境的新机制[J]. 世界中医药, 2020, 15(12):1814-1818.
- [33] 张成晶, 朱许丽, 张颖慧, 等. 基于寒热错杂病机中医药在胃癌各阶段防治中的研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2018, 24(4):510-532.
- [34] 陈启亮, 李灿东, 黎晖. 对微观辨证发展中存在问题的思考[J]. 中医杂志, 2022, 63(1):5-7.

Microscopic Differentiation and Treatment of Gastric Cancer based on ‘Cold Qi Generating Turbidity’

HAN Xipu¹, XU Bowen^{1,2}, LI Jie¹

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053; 2. Beijing University of Chinese Medicine

ABSTRACT Yang deficiency and toxin accumulation is the core pathogenesis of the cancer. As spleen-stomach is easily damaged by external cold, the transportation and distribution of *qi*, blood, fluids and essence are disordered, promoting the generation of pathogenic turbidity and further accumulation of toxin. What mentioned above is the evolution of the core pathogenesis of cancer, i. e. *yang* deficiency, turbidity generation, transformation and toxicity. The evolution of core pathogenesis ‘cold *qi* generating turbidity’ is similar to the microenvironment of gastric cancer in modern medicine, characterized by immunosuppressive microenvironment, hypercoagulable and acidic microenvironment, and inflammatory microenvironment. This paper adopted the view of space-time, core, symptom, precision, and before-disease-arise, and the treatment thinking mode of treating its ungenerated, unformed, undispersed, untransmitted, and unprogressed. Moreover, this paper used certain prescriptions in target regulation of gastric cancer microenvironment as a starting point, so that the precision of microscopic differentiation and treatment is improved, and the visible pathogen can be transformed into the invisible one, all of which provides references for future clinical application of traditional Chinese medicine in the prevention and treatment of gastric cancer and the regulation of microenvironment.

Keywords gastric cancer; cold *qi* generates turbidity; tumor microenvironment; microscopic differentiation and treatment; precision therapy

(收稿日期: 2022-01-14; 修回日期: 2022-03-31)

[编辑: 贾维娜]