

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.14.016

从“毒损心络”探析肿瘤心脏病的中医病机

张国霞¹, 苏鑫¹, 商洪才², 邢雁伟[✉]

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. 北京中医药大学东直门医院

[摘要] 基于中医药理论, 结合抗肿瘤药物及放疗、化疗引起心血管毒性相关的现代研究, 认为肿瘤心脏病病位在心络, 涉及肝、脾、肾, 核心病机为“毒损心络”。以“毒损”为病机关键, 以“络虚”为发病基础。放射线(热)及抗肿瘤药物(寒)作为“外毒”蓄于心络, 影响气血、津液的运行, 日久化为瘀痰等“内毒”。二者相互结合、相互转化, 使“毒”结于心络而不解, 发为肿瘤心脏病。

[关键词] 肿瘤心脏病学; 毒损心络; 心脏毒性; 中医病机

肿瘤心脏病学是一门新兴交叉学科, 其广义概念包括抗肿瘤治疗引起的心血管毒性、肿瘤合并心血管疾病、肿瘤与心血管疾病的共同危险因素与干预以及心脏占位病变, 狭义概念指抗肿瘤治疗引起的心血管毒性^[1-2]。目前肿瘤心脏病领域的研究主要集中在其狭义概念上, 即恶性肿瘤患者在治疗期间出现的心血管毒性的早期诊断、治疗、预防和监测^[3]。研究表明, 中医药对于防治抗肿瘤治疗引起的心血管毒性有一定疗效^[4-6]。本团队前期通过Meta分析发现, 中医药能够降低蒽环类药物导致的心脏毒性, 更好地维持左室射血分数和心室直径, 降低心肌损伤标志物, 减轻心脏损伤^[7]。目前中医对肿瘤心脏病的病因病机尚无统一认识。本文在传统中医理论的指导下, 结合临床诊疗经验及西医相关研究, 认为“毒损心络”是肿瘤心脏病的核心病机, “毒损”为病机关键, “络虚”为发病基础, 现探讨如下。

1 “毒损心络”在肿瘤心脏病中的内涵

“心络”是心脏的结构基础, 是心脏气血运行的通道, 是经脉气血病变的反应之所, 络体细小, 一旦邪气侵袭心络, 则容易影响其生理功能。“毒损心络”理论已在很多心血管疾病的防治中有所应用, 如有研究认为, 不稳定型心绞痛的核心病机为“气虚血瘀, 毒损心络”^[8]; “毒损心络”贯穿缺血性心脏病的始终, 治宜解毒通络^[9]; “络息毒损”

是糖尿病性心肌病的主要病理改变^[10]; “毒损心络”是糖尿病性冠心病的病机关键^[11]。因此, 我们认为“毒损心络”是肿瘤心脏病的核心病机, 是心肌损害级联反应逐级放大的关键环节, 最终导致心脏不可逆性功能损伤。

《金匱要略心典》云:“毒, 邪气蕴结不解之谓”, 由于抗肿瘤治疗的需要, 放化疗往往需要多个疗程, 随着用药时间的延长, 药物剂量的累积, 放射线及抗肿瘤药物可阻于心络, 日久不散, 酝酿成“毒”, 最终损伤心络, 败坏形质^[12]。“毒”在现代分子生物学中, 可扩展为过氧化脂质、自由基、炎症介质、钙超载、血栓及各种有害的细胞因子等, 可发生脂质过氧化反应、铁死亡、炎症反应等病理改变, 引起线粒体、血管内皮损伤, 心肌细胞凋亡、自噬, 心脏传导系统功能异常^[13], 则发为肿瘤心脏病。

2 “络虚”为肿瘤心脏病的发病基础

“络虚”有两方面的含义: 一则肿瘤患者正气虚损, 心络气血不足, 则易受放疗及抗肿瘤药物的侵袭, 即“心络本虚”; 二则放疗、化疗在抗肿瘤的同时, 戕伐正气, 损伤脾胃, 使心络更虚, 即“药毒伤正”。

2.1 心络本虚

《圣济总录》云:“瘤之为义, 留滞而不去也……及郁结壅塞, 则乘虚投隙, 瘤所生”。肿瘤的共性病机为“局部为实, 整体为虚”^[14]。人体正气虚损, 外邪六淫不正之气趁虚而入, 导致机体脏腑气血功能失调, 出现气滞血瘀、痰湿结聚、热毒内蕴等病理变化, 日久局部结块成瘤。机体正气不足,

基金项目: 国家重点研发计划(2018YFC1704901); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A00919)

✉ 通讯作者: xingyanwei12345@163.com

心络气血运行不畅,即“心络本虚”,更易受抗肿瘤药物的侵袭。气血是机体抵御外邪的物质基础,心气充沛、心血充盈、脉道通畅,从而维持心脏的正常功能。西医学认为,肿瘤与心血管疾病存在大量的共同危险因素,肿瘤患者较一般人群更易罹患心血管疾病^[13]。这与中医学肿瘤患者心络本虚,更易受外邪侵袭的认知一致。

2.2 药毒伤正

肿瘤患者多为虚实夹杂证,在早期、中期实证多于虚证;在晚期,尤其是经放疗、化疗结束后虚证多于实证^[15]。抗肿瘤药物一方面杀伤肿瘤细胞,另一方面对正常细胞也有一定的损伤作用,相当于中医学的“攻”法,治疗时往往损伤脾胃,戕伐正气。脾胃受损则运化功能失常,气血生化乏源,水谷精微不能上奉于心化赤为血,出现乏力、气短、心悸、胸闷、胸痛,脉细弱、结代等一系列心神失养的表现。

3 “毒损”为肿瘤心脏病的病机关键

3.1 外毒

“外毒”根据其药性不同可分寒热,寒即指大部分抗肿瘤药物药性为寒,其引起的心脏毒性具有寒邪致病的病理特点;热指放射线性质属热。正气亏虚,“外毒”毒性猛烈,则可直接侵犯心络。

3.1.1 寒——抗肿瘤药物 大部分抗肿瘤药物药性为寒,如高颖等^[16]通过对常用化疗药依托泊苷的治疗效应进行分析,认为其性质属寒;另有研究认为,紫杉醇为“地之阴”,结合其在秋季成熟,“感秋之气以生”,其药性为凉,可促进血管活性物质组胺的释放,引起心动过缓、房室传导阻滞等心血管毒性^[17];柔红霉素、多柔比星类、顺铂类、紫杉醇类、高三尖杉酯碱类、长春碱类、羟喜树碱类化疗药物均为寒性,可起到类似化痰散结的作用^[18]。患者使用化疗药物后呈现的不良反应多表现为阴证、寒象,中医多使用甘温补益之品治疗化疗药物的毒副作用^[19]。因此,可以看出化疗药物多属寒凉之品。

毒邪具有从化性,若患者素体阳气不足,则毒从寒化,虚寒内生,心脉失于温煦,血脉温运不利,心脉痹阻,出现胸闷胸痛、遇冷加重,气短喘息,心悸神疲,肢冷畏寒,面色苍白,舌淡胖、苔白腻,脉虚弱或沉细无力等心阳不足的临床表现。若患者病程较长,寒邪积聚日久,心阳渐伤,肾阳亦不足,即“久病及肾”,阳虚则水液代谢障碍,蓄积体内,泛滥于脏腑、组织之间,发为心力衰竭,表现为心悸,胸闷痞满,渴不欲饮,下肢水

肿,形寒肢冷,可伴眩晕、恶心、呕吐、流涎、小便短少,舌淡、苔白滑,脉沉细等阳虚水泛之征。在肿瘤治疗过程中许多药物均可引起心力衰竭,以蒽环类最为典型,其心脏毒性的发病呈剂量依赖性,50 mg/m²的阿霉素即可引起左室收缩和舒张功能障碍,并可随剂量的累积演变为心衰^[20]。

3.1.2 热——放射线 毒邪具有猛烈性、火热性、顽固性等致病特点。恶性肿瘤由毒而生,癌毒阻滞,病变乖戾,与痰、湿、瘀等病理产物互助互生,但以热为主,临床表现为肿块增大、局部灼热、疼痛、口渴、便秘等瘀热之候。中医学认为,放射线性质属热^[21],癌毒之热与放射线之热协同作用,使患者体内热毒过剩。“火(热)为阳邪,其性炎上”,“火(热)易扰心神”,可引起心房颤动、心房扑动、室上性心动过速等快速性心律失常,患者常表现为心悸、心烦、失眠、口舌生疮、舌红、苔黄腻、脉弦数等热毒之象。

放疗导致的病理变化呈阶段性,初期表现为温燥伤肺、热毒渐盛;中期表现为火郁化毒、瘀毒内结;后期表现为热毒伤阴、津液亏耗^[22]。抗肿瘤中药具有走窜不定的特点,散结、抗肿瘤的同时容易耗伤人体正气,导致脾胃失调,气血生化乏源,津液生成不足,严重者表现为肝肾阴虚。火热毒邪蕴结体内,损伤心络,耗伤气阴,内生虚火,心神被扰,临床可出现心悸易惊、心烦失眠、五心烦热、口干、盗汗、舌红、少苔、脉细数等阴虚火旺证的表现。抗肿瘤治疗诱发的心律失常中,心房颤动的发生率最高,约占12.6%^[23]。火热毒邪蕴结体内,损伤心络,耗气伤阴,也可表现为气阴两虚型心力衰竭,症见气短、喘息、乏力、水肿等。

3.2 内毒

放疗及抗肿瘤药物的侵袭,可在心络蓄积,化生瘀痰等内毒。瘀痰既是病理产物又是致病因素,可加速病情恶化。络脉为血液运行的通道,营卫交会生化之所,同时亦为病邪入侵及传变的通路。放疗及抗肿瘤药物作用于心络,导致血液运行不畅,血滞为瘀,即“毒邪致瘀”。具体机制如下:药毒损伤脉络,血溢脉外致瘀;药毒壅滞,气机不畅,血脉凝滞为瘀;热邪煎熬津血致瘀;热邪耗气伤津,阴伤血滞为瘀;寒邪日久伤阳,阳虚无力行血致瘀。瘀血久恋不去,壅塞脉道,郁而不散,临床可见心悸、喘憋、胸闷、胸痛、舌暗或有瘀斑、脉细涩等表现。此外,在原发肿瘤及化疗药物的双重打击下,患者多情志不遂,肝失疏泄,导致心气郁滞,“气为血之帅”,心气运行不畅可导致血脉瘀

滞。有研究^[24]结果显示,肿瘤患者的不良情绪使其处于精神应激状态,也是抗肿瘤药物导致心血管毒性的机制之一。

药毒作用于心络,津液运行不畅,内生痰浊,临床可见胸闷、痰涎多、乏力、便溏、苔白腻、脉滑等症。痰瘀既是病理产物又是致病因素,损伤心络,败坏脏腑,可使病情突变或恶化,从而更加难治难愈。《诸病源候论》曰:“诸痰者,此由血脉壅塞,饮水结聚而不散,故能痰也”;《血证论》曰:“血积既久,亦能化为痰水”,痰为津凝,瘀为血滞,津血同源,痰瘀相关。痰瘀毒胶着,变证多端。

4 结语

结合临床诊疗经验及西医相关研究,探析肿瘤心脏病的中医病机,认为其核心在于“毒损心络”,为肿瘤心脏病的中医防治提供思路。肿瘤心脏病的研究在我国尚处于萌芽阶段,中医药领域的学者也在逐步开展相关研究,但是目前仍存在以下问题:一是目前尚无相关中医指南或专家共识;二是临床证据等级亟待提高。因此,应尽快开展大样本、多中心、随机对照临床研究,提升中医药防治肿瘤心脏病的临床证据等级,观察中医药的疗效及远期预后,制定符合中国国情的中医防治指南或专家共识,以规范中医诊疗,指导临床实践。

参考文献

- [1] ZAMORANO J L, LANCELLOTTI P, RODRIGUEZ MUÑOZ D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC committee for practice guidelines: the task force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. Eur Heart J, 2016, 37(36): 2768-2801.
- [2] 吕海辰,刘莹,刘基巍,等. 2016 年欧洲心脏病学会癌症治疗与心血管毒性立场声明解读[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(11): 949-953.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤治疗相关心血管毒性防治指南 2021 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2021: 4-5.
- [4] 李田宏,谢晓冬. 抗肿瘤药物心脏毒性的中医药防治进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2019, 26(4): 510-512.
- [5] 马腾,朱明军,王永霞,等. 参麦注射液联合右丙亚胺防治蒽环类药物心脏毒性的 Meta 分析及 GRADE 评价[J]. 中医杂志, 2021, 62(18): 1598-1605.
- [6] 隋道敬,冯晓敬,徐慧. 保心康预防阿霉素为主化疗方案导致心脏毒性 60 例临床研究[J]. 中医杂志, 2004, 45

(4): 272-273.

- [7] 刘臻,邢雁伟,苏鑫,等. 中医药对肿瘤蒽环类化疗导致心脏毒性保护作用的 meta 分析[J]. 海南医学院学报, 2022, 28(5): 377-389.
- [8] 王显刚,张文高. 不稳定性心绞痛毒损心络说[J]. 中医临床研究, 2012, 4(12): 51-52.
- [9] 郭艳. 毒损心络与缺血性心脏病[J]. 中医杂志, 2002, 43(11): 805-807.
- [10] 李双娣,王鑫焱,邓悦. 从毒损心络理论探讨糖尿病心肌病发病机制及相关研究[J]. 中国中医药现代远程教育, 2016, 14(3): 43-45.
- [11] 孙新宇,张良舜. 从毒损心络探讨糖尿病性冠心病发病机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(10): 873-874.
- [12] 常富业,王永炎,张允岭,等. 中医论毒[J]. 环球中医药, 2009, 2(2): 115-117.
- [13] 熊宇麒,李学军. 心血管疾病与恶性肿瘤的共同危险因素及药物的影响[J]. 药学报, 2020, 55(1): 1-7.
- [14] 程海波,李柳,周学平,等. 中医肿瘤毒病机辨证体系的创建[J]. 中医杂志, 2020, 61(20): 1767-1770.
- [15] 顾润环,顾维超. 顾维超对肿瘤放疗毒副反应的辨治经验[J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(1): 40-43.
- [16] 高颖,杜磊,肖冲,等. 化疗药依托泊苷的中医性能探讨[J]. 湖北中医杂志, 2021, 43(4): 50-53.
- [17] 马力,时俊锋,童宁. 紫杉醇类药物的不良反应研究[J]. 中国药房, 2018, 29(21): 3014-3017.
- [18] 邓家刚. 中药新家族: 化学中药 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 178-191.
- [19] 廖天华,余昭胜,刘俊波,等. 对常见化疗药物的中药药性探析[J]. 广西中医药, 2013, 36(2): 40-41.
- [20] SWAIN SM, WHALEY FS, EWER MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials [J]. Cancer, 2003, 97(11): 2869-2879.
- [21] 孙红友,马斌林,王若铮. 放化疗副反应的病因属性及病机差异研究[J]. 新疆中医药, 2012, 30(3): 15-17.
- [22] 王文丽. 毒热证浅析[J]. 中医儿科杂志, 2009, 5(2): 7-9.
- [23] 郑红刚,朴炳奎. 浅议放化疗毒副作用的中医病因[J]. 中国中医基础医学杂志, 2007, 13(10): 751-752.
- [24] ONAITIS M, D'AMICO T, ZHAO Y, et al. Risk factors for atrial fibrillation after lung cancer surgery: analysis of the society of thoracic surgeons general thoracic surgery database[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 90(2): 368-374.
- [25] 赵远红,毛雅玮,李正. 活用经方治疗肿瘤相关心脏毒性思路探讨[J]. 江苏中医药, 2017, 49(11): 51-53.

(收稿日期: 2021-08-19; 修回日期: 2022-03-21)

[编辑: 果 彤, 邓 媛]