

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.15.006

基于络病理论探讨恶性肿瘤的病机

李奕, 庞博[✉], 花宝金, 朴炳奎, 王桂彬, 张传龙

中国中医科学院广安门医院, 北京市西城区北线阁5号, 100053

[摘要] 将中医络病理论引入肿瘤研究, 通过文献溯源梳理络病学说的发展历程, 提出恶性肿瘤形成、演进、扩散、转移的基本病机为“癌毒-络损-正伤”, 传舍方式为由气及血、由血入络, 恶性演进过程可概括为络道亢变与癌毒败络因素影响下局部生物学机制的异常转变。结合络病理论与肿瘤发病的关联, 认为肿瘤疾病进展是癌毒伏络渐则络气虚滞, 日久络体受损、正气自伤的过程, 虚实夹杂、本虚标实为肿瘤的核心病机。

[关键词] 络病理论; 恶性肿瘤; 癌毒; 络损

全球癌症统计报告^[1]显示, 2020年我国肿瘤新发病例及死亡病例约占全球肿瘤发病和死亡例数的23.7%和30.2%, 肿瘤负担仍在持续增加, 整体形势较为严峻。中医药作为我国肿瘤诊疗的特色方法, 其在干预肿瘤恶性演进及维持机体内环境稳态方面的优势日渐突显。络病学说是吴以岭院士根据络病的发病、病机、辨证过程, 并结合系统生物学认识的基础上, 提出用以指导血管病变防治的理论^[2]。随着络病理论研究的不断深入, 其还广泛应用于中医治未病、亚健康调治、新型冠状病毒肺炎等疾病的辨治中^[3-4]。近年来, 络病理论与肿瘤的发生学研究受到关注, 但现有研究多局限于探讨络病与某一特定肿瘤的关联^[5], 未对肿瘤发病、演变、治疗有恒动的整体认识。本文基于络病理论, 结合肿瘤生物学发病机制, 探讨恶性肿瘤的中医病机, 以期中医药肿瘤防治提供思路。

1 络病学说发展源流

《黄帝内经》首次明确提出“经络”“络脉”“络气”“络病”的概念, 指出细小的络脉为孙络, 浮于皮部的为浮络。如原文载“经络之相贯, 如环无端”(《灵枢·邪气脏腑病形》);“诸脉之浮而常见者, 皆络脉也”(《灵枢·经脉》);“络气不足, 经气

有余者, 脉口热而尺寒也”(《素问·通评虚实论篇》);“故络病者, 其痛与经脉缪处”(《素问·缪刺论篇》)。

络病理论的发展阶段肇始于张仲景, 其在《黄帝内经》基础上提出六淫、痰凝、血瘀、络虚的病机之变^[6]; 参照“虫蚁飞者升、走者降”取象比类提出以虫类药治疗络痹顽证的药物之变; 基于祛瘀生新、通补并用等治法组方时通络药与养阴药的配伍之变; 考量络病痼疾当以缓攻之法易汤为丸力求缓图的剂型之变^[7]。后又以清代叶桂“久病入络”“久痛入络”“久病血瘀”学术思想为代表^[8], 以“辛润通络”为络脉沉痾痼疾的基本治法^[9]。至近现代又涌现出张锡纯“治温从络”“益气活血通络”的观点^[10], 关幼波“气血辨证”“络脉通透治法”^[11]等学术观点, 不断完善络病理论, 扩大络病学说在临床诊疗的应用范围。

在学术发展新阶段, 王永炎院士等将络病研究演变为疾病变化研究, 提出病络的概念, 以病络为研究工具探讨络病病位动态的变化, 认为络脉具有广泛性、复杂性、多维性的特点^[12]。吴以岭院士基于现代实验技术从时间、空间与功能的角度构建以“三维立体网络系统”为核心的络病研究框架, 认为肿瘤的形成是络息成积^[13], 将络病理念引入肿瘤治疗策略, 并基于营卫理论提出络脉学说的中心概念, 即营卫承制调平^[14], 形成“以通为用”的络病治疗原则, “气血水同治分消”的络病遣药

基金项目:北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及示范应用专项(Z191100006619022);北京市自然科学基金(7222296);中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01805)

✉ 通讯作者: drpangbo@gmail.com

法则,“温清补通”的络病组方原则。

2 恶性肿瘤“癌毒-络损-正伤”的发生学认识

《灵枢·百病始生》言:“虚邪之中人也,始于皮肤……留而不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留而不去,息而成积,或著孙脉,或著络脉”,阐明邪气久稽,留著络脉,息而成积的病理改变,指出积之所生是邪气内侵损及络脉的过程。肿瘤的发病是在外感六淫、形神内伤、饮食失宜多因素干预下,气血失和引起的痰湿、血瘀胶结异变而成^[15]。生理状态下络脉具有输布气血、渗灌津液的作用,病理过程中由络虚、络滞、络瘀、络损介导的痰凝、气滞、血瘀病理改变,与肿瘤发病之痰毒、湿毒、瘀毒^[16]病机相类;络病之变,常伴发肿块、疼痛、发热、乏力症状,与肿瘤发病之癌肿、癌痛、癌性发热、癌性疲乏症状相相合。络病治疗以扶正荣络、温润通络、散结通络法为治疗纲领,与肿瘤干预之扶正培本、固本清源^[17]治法相通。

2.1 肿瘤始生:由气及血,源于邪气进,本在癌毒侵

《临证指南医案·积聚门》言:“初为气结在经,久则血伤入络……日渐瘀痹,而延癥瘕”,明确了由气及血是肿瘤发生的重要条件,指出“气结”与“血伤”是肿瘤动态演变的关键过程。《类经·情志九气》言:“气之在人,和则为正气,不和则为邪气。”表邪不解可由气及血而入里变生积聚;内生邪毒亦可久攻脏腑致营养失源,气不得荣则正气更虚,或发生正邪转化^[18]或于极虚之处留邪,停久为痰为瘀搏结成积。肿瘤始生期是中医药有效干预、及时防控的最佳阶段,若精准施治干预炎-癌转化和异型增生可截断肿瘤疾病进展,若迁延日久则邪气聚生化毒更甚。综合表邪、里邪、正气、邪气、癌毒等肿瘤相关病因,认为脏腑失和、气血自伤、邪气激进、癌毒内侵是肿瘤始生期的恶变原因。

2.2 肿瘤演进:由血入络,根于络脉损,本在正气伤

肿瘤演进期属肿瘤加速进展、浸润、扩散、转移阶段,其由微观到宏观、由局部到整体的过程可归纳为络瘀-络损-络虚的过程。《灵枢·经脉》言:“诸脉之浮而常见者,皆络脉也。”络脉外连肌肤,内达脏腑,通营卫、渗津液、灌气血。《黄帝内经灵枢译释》言:“邪气内阻,久而不愈之病,应视其血络,若有瘀血当祛除之。”《灵枢·百病始生》

言:“肠胃之络伤则血溢于肠外,肠外有寒汁沫,与血相搏,则并合凝聚不得散,而积成矣。”肿瘤演进由血入络,血瘀是络脉最为常见的病理改变,其既作为病因损伤络脉,又作为络脉瘀阻之病理产物致络脉绌急加重络脉损伤。以络脉理论为指导,认为络气虚损致络网失约是肿瘤转移、逃逸的最终环节^[19]。当正气充足络气不虚,则络气可约束络网,当络脉受邪瘀阻伤及络体、损及络气,导致络气失摄,肿瘤将由局部随经脉、气血走行扩散到整体。肿瘤的发生存在正气虚的恶性循环,正气损伤不能御邪,素体虚损,脏腑气血失衡阴阳失和易招致水、湿、痰、瘀的蓄积,当人体内环境稳态打破,御邪功能减退,毒邪内蕴渐至成癌^[20];癌成以后噬夺人体气血,复伤正气,形成“由虚致积,积损难消,更伤正气”的恶性循环。

基于以上认识,我们认为肿瘤演进根于络损、本在正伤,正气自伤的内循环与络网失约的关键环节构成了以癌毒化虚为实及远处浸润转移的肿瘤发生学逻辑闭环。

3 恶性肿瘤侵袭的现代生物学机制

3.1 络道亢变与肿瘤血管生成

肿瘤血管生成是指在肿瘤微环境诱导下,肿瘤周围组织中血管内皮细胞(TAEC)从已有血管系统中分化、迁移,于瘤体内形成新生微血管建立血液循环的复杂生物学过程。作为肿瘤血行转移、播散的重要条件,肿瘤新生血管较一般血管结构更为复杂紊乱,血管更加迂曲、不规则且有更多分支^[21]。在肿瘤血管生成过程中,微环境内的各种细胞(周细胞、内皮细胞、免疫细胞、成纤维细胞)及细胞外成分(胶原、蛋白多糖、整合素)皆可介导肿瘤血管的生成^[22]。研究^[23]发现,肿瘤细胞可通过形成“细胞条索-血液管道”的方式模拟机体血管形成,即肿瘤血管生成拟态机制。尽管如此,内皮细胞因具有Tie-2受体及血管内皮细胞生长因子受体(VEGFR)等调控机制仍是影响肿瘤血管生成更为关键的因素^[24]。肿瘤细胞与血管内皮细胞之间存在双向调控过程,首先,在低氧、间质高压、营养缺乏和酸性微环境的影响下,癌细胞能调控以血管内皮细胞为靶细胞的生长因子和刺激分子的分泌,使其发生表型及基因的改变,诱导血管内皮自稳态过程的破坏,即癌细胞对TAEC的正向调控;其次,TAEC可分泌血管内皮生长因子(VEGF)、结缔组织生长因子(CTGF)等协助肿瘤

转移、逃逸,促进血管生成,这些作用机制在现有的乳腺癌^[25]、肝癌^[26]研究中已得到证实。王永炎院士认为“络脉有常有变,常则通,变则病,病则病络生,病络生则络病成”,新生血管的形成往往与络脉增生无制、亢变为害有关,并基于这一理论指导类风湿关节炎、传染性非典型肺炎等疾病的治疗^[27]。《素问·六微旨大论篇》言:“亢则害,承乃制,制则生化,外列盛衰,害则败乱,生化大病。”络脉作为机体特殊的通路,可引邪、留邪、与邪气互结,邪气旺盛则络道亢变、络网失约^[28],介导血管生成的正负调节因子失衡,癌毒将以络脉为载体发生远处播散,故“亢变”“失制”“异化”是关键因素。

3.2 癌毒败络与肿瘤微环境形成

肿瘤微环境是由恶性肿瘤细胞、肿瘤浸润免疫细胞、内皮细胞、细胞外基质、脉管系统及细胞因子和趋化因子组成的酸性缺氧体系^[29],其与肿瘤侵袭、浸润密不可分。近年来研究还发现,微环境可通过调控代谢重编程、炎症反应、免疫应答抑制、肿瘤血管生成、淋巴管生成、亲器官性等方式协同诱导肿瘤发展^[30]。随着中医理论对肿瘤微环境研究的不断深入,我们团队结合中医临床治疗肿瘤的经验,从转移前微环境入手,认为肿瘤微环境的形成是局部“气机失调-气机郁滞-痰凝血瘀形成”的过程^[31]。在深入思考吴以岭院士有关微血管病变防治“由络以通,交会生化”观点^[32]的基础上,我们认为这一理论与肿瘤微环境的形成存在共性因素。孙络是人体营卫通行的场所,如“孙络三百六十五穴会,亦以应一岁,以溢奇邪,以通荣卫”(《素问·气穴论篇》),也是脉络末端循行于体内深处的部分,是肿瘤微环境形成的相关性因素。当癌毒侵袭络脉,伤及孙络,发生“结络”现象,影响营卫之气会合聚集(即“交会生化”过程),干预了微循环及局部物质、能量代谢,使津血互换、气血生化功能异常,进而实现“正常循环-炎症微环境-肿瘤微环境”转化。

4 结语

本研究基于络病理论,深入总结肿瘤与络病在病因、病机上的内在关联,探索以络病学说为指导的恶性肿瘤发生学体系。邪气演进有表里之次第,脏腑及络脉病变亦有虚实之不同,在强调肿瘤进展“癌毒-络损-正伤”环节的基础上,本研究可为肿瘤治疗着眼于“本症-标症-兼症”“扶正-解毒-通

络”“分脏-分腑-分期”的治疗思维^[33]提供借鉴与参考。随着肿瘤研究的不断深入,越来越多的学术理论被用于指导肿瘤辨治,用新的思维视角,探索肿瘤证治以病为纲、病证类证相结合的方法,将对肿瘤病机认知研究有重要的意义,也将更好地指导临床实践。

参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2]吴以岭. 中医络病学说与三维立体网络系统[J]. 中医杂志, 2003, 44(6):407-409.
- [3]魏聪,常丽萍,李翠茹,等. 通络养生理论探讨[J]. 中医杂志, 2021, 62(6):463-467.
- [4]贾振华. 络病理论指导新型冠状病毒肺炎证治探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(12):18-22.
- [5]窦建卫,杨小娟,叶凯,等. 基于络病理论探讨乳腺癌的治法[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(9):723-724, 729.
- [6]程革. 《金匱要略》络病理论探讨[J]. 中医药学刊, 2004, 22(12):2308-2309.
- [7]郭叙喜. 从《吴鞠通医案》看吴鞠通对仲景学说的继承和发展[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [8]叶天士. 临证指南医案[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2011:142.
- [9]张亚萍,唐振宇,李永亮. 论叶天士对张仲景通络法的继承与发挥[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(9):37-39.
- [10]杨付明. 张锡纯络病学术思想特点及活络效灵丹作用的实验研究[D]. 武汉:湖北中医药大学, 2007.
- [11]齐京,王新颖,徐春军. 关幼波从络论治验案剖析[J]. 中西医结合肝病杂志, 2016, 26(1):37, 39.
- [12]王永炎,常富业,杨宝琴. 病络与络病对比研究[J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(3):1-6.
- [13]魏聪,袁国强,常丽萍,等. 改善证候:肿瘤治疗新策略[J]. 中医杂志, 2014, 55(7):555-557.
- [14]吴以岭,魏聪,贾振华,等. 络病学说的核心理论——营卫承制调平[J]. 中医杂志, 2013, 54(1):3-7.
- [15]刘瑞,花宝金. 中医药参与肿瘤综合治疗模式现状与分析[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(4):311-315.
- [16]程海波,王俊壹,李柳. 癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(2):119-122.
- [17]周慧灵,郑佳彬,马雪娇,等. 林洪生固本清源理论指导下的恶性肿瘤“五治”治疗经验[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1):195-198.
- [18]刘燕,吴耀松,刘俊,等. 从正邪转化探讨肿瘤病机与治疗[J]. 北京中医药大学学报, 2021, 44(2):183-187.

- [19]朱光海,王英,李元浩,等.从“机体受邪-气机失调-浊毒阻络-络网失约”浅析肿瘤病机之中医动态演变过程[J].中华中医药杂志,2020,35(8):4097-4100.
- [20]程海波,周仲瑛,李柳,等.基于癌毒病机理论的中医肿瘤临床辨治体系探讨[J].中医杂志,2015,56(23):1989-1992.
- [21]JIN K T, YAO J Y, FANG X L, et al. Roles of lncRNAs in cancer: Focusing on angiogenesis[J]. Life Sci, 2020, 252(1):117647-117649.
- [22]王冬宇,路静.肿瘤微环境对肿瘤血管生成的影响[J].肿瘤,2018,38(4):379-385.
- [23]KANDARAKOV OF, KALASHNIKOVA MV, VARTANIAN AA. Homogeneous and heterogeneous 3D melanoma models in vitro[J]. Mol Biol (Mosk), 2015, 49(6):998-1001.
- [24]胡夏晓,张文倩,刘炳男,等.Ang-1和Tie-2在血管生成中的作用及中医药干预研究进展[J].中医药临床杂志,2018,30(8):1391-1394.
- [25]MIERKE CT, ZITTERBART DP, KOLLMANNBERGER P, et al. Breakdown of the endothelial barrier function in tumor cell transmigration[J]. Biophys J, 2008, 94(7):2832-2846.
- [26]CHAN LS, DARUWALLA J, CHRISTOPHI C. Selective targeting of the tumour vasculature[J]. Anz J Surg, 2008, 78(11):955-967.
- [27]李梢,杨宝琴,王永炎.新病入络及其证治[J].北京中医药大学学报,2004,27(1):7-10.
- [28]李梢,王永炎.类风湿性关节炎从“络”辨治的理论体系初探[J].中医杂志,2002,43(2):85-88.
- [29]袁玉芳,戴蓓英,杨勇.肿瘤微环境中肿瘤相关巨噬细胞的代谢重编程研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(18):216-223.
- [30]LIU Y, CAO X. Characteristics and significance of the pre-metastatic niche[J]. Cancer Cell, 2016, 30(5):668-681.
- [31]魏华民,花宝金.中医治疗肿瘤转移新模式:转移前微环境干预[J].世界中医药,2016,11(10):2204-2208.
- [32]吴以岭,贾振华,常丽萍,等.络病学说营卫理论指导血管病变防治研究[J].中国实验方剂学杂志,2019,25(1):1-10.
- [33]庞博,姜晓晨,朴炳奎,等.肿瘤辨病论治临床思维方法探讨[J].北京中医药,2020,39(5):397-401.

Discussion on Pathogenesis of Malignant Tumors based on Collateral Disease Theory of Traditional Chinese Medicine

LI Yi, PANG Bo, HUA Baojin, PIAO Bingkui, WANG Guibin, ZHANG Chuanlong

1. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing, 100053

ABSTRACT This paper introduced the collateral disease theory of traditional Chinese medicine (TCM) into the tumor researches, and traced the development process of the collateral disease theory in literature. It is put forward that the basic pathogenesis of the formation, evolution, diffusion and metastasis of malignant tumors is “cancer toxin, collateral injury, healthy *qi* damage”, and the way of passing away is from *qi* to blood, and from blood to collaterals. The evolution process of the malignant tumors is the abnormal transformation of local biological mechanism under the influence of collateral hyperactivity and cancer toxin attacking the collaterals. Regarding the association between collateral disease theory and tumor pathogenesis, it is considered that the progress of tumor disease is related to latent cancer toxins in the collaterals gradually leading to collateral *qi* deficiency and stagnation, and longtime damage of collaterals and self-injury of healthy *qi*. The deficiency-excess complex and root deficiency-branch excess are the core pathogenesis of tumors.

Keywords collaterals disease theory; malignant tumor; cancer toxin; collateral injury

(收稿日期: 2021-10-28; 修回日期: 2022-02-15)

[编辑: 果彤, 侯建春]