

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.17.008

基于“肝脾同病”探析结肠癌肝转移的中医治疗

潘丽¹, 井海亮¹, 任益锋¹, 付西¹, 肖冲¹, 严然¹, 由凤鸣^{1,2}✉

1. 成都中医药大学附属医院, 四川省成都市十二桥路 39 号, 610075; 2. 成都中医药大学肿瘤研究所

[摘要] 结肠癌肝转移是“肝脾同病”这一病机的典型体现。从肠肝循环、肠道微生态、结肠癌肝转移前微环境等角度探讨结肠癌肝转移“肝脾同病”, 进一步指出“肝脾同调”治则应贯穿结肠癌肝转移防治全程, 总以健脾理脾为主、疏肝柔肝为辅, 兼用化痰通络散瘀、解毒消癥之法, 可选用逍遥散、柴芍六君子汤等方。“肝脾同病”理论指导结肠癌肝转移治疗的核心在于调理肝脾, 或通过恢复肠道菌群稳态、调控免疫失衡及慢性炎症从而延缓疾病的发展。

[关键词] 结肠癌肝转移; 肠肝循环; 转移前微环境; 肝脾同病; 肝脾同调

肝脏是大肠癌最常见的发生远处转移的器官。根据转移发生时间的不同可分为同时性肝转移和异时性肝转移。据统计, 约 25% 患者发生同时性肝转移, 即在确诊前或确诊时便发现存在肝转移, 另有 25% 患者会出现异时性肝转移, 即在原发灶根治性术后出现肝转移^[1]。癌细胞的侵袭转移是造成患者预后不良的关键因素, 在休眠期控制其数量和异质性、调控转移前微环境是目前医学界控制癌症转移的主要研究方向^[2]。目前西医常采用手术来干预影像学可见的结肠癌肝转移灶, 术后运用放疗、化疗、免疫及靶向治疗等手段虽在一定程度上能清除可能残余的病灶, 但在提高手术远期根治率、降低转移率等方面仍有不足。中医药从肝脾论治结肠癌可有效改善患者的临床症状, 并在提高机体免疫功能、降低肝转移率、延缓转移性肝癌发生、延长生存期等方面确有良效^[3-7]。肝脾同调对治疗结肠癌以及抑制结肠癌的进展具有重要意义, 然而目前基于“肝脾同病”理论治疗结肠癌肝转移的相关研究多局限于临床疗效观察, 对其作用机制缺乏相应的基础研究和阐释。本文结合生物学、微生物学等方面的相关研究, 认为结肠癌原发灶与靶器官肝脏间的相互作用造成结肠癌肝转移的恶性渐进过程, 与中医“肝脾同病”的病机相契合。治法上不仅要

祛痰逐瘀以驱邪, 更应重视扶正健脾、疏肝养肝, 整体协同以疏通肠道痰毒瘀滞。从“肝脾同病”视角阐述结肠癌肝转移的病机证治, 以期指导临证遣方施治, 丰富中医经典理论的现代应用。

1 “肝脾同病”理论内涵

1.1 “肝脾同病”溯源

“肝脾同病”理论起源可追溯至《黄帝内经》。《素问·经别论篇》曰:“喘出于肝, 淫气害脾”, 《灵枢·病传》曰:“病先发于肝, 三日而之脾”, 《难经·五十六难》云:“肺病传于肝, 肝当传脾, 脾季夏适王”, 均为对肝病及脾的论述。《素问·气厥论篇》亦有脾病传肝的记载曰:“脾移热于肝, 则为惊衄。”《金匱要略》提出“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”, 并创制了酸枣仁汤、建中汤、当归芍药散等肝脾同调的方剂, 为肝脾同病的治疗及预防提供了指导。张景岳对肝脾同病亦深有体会, 《景岳全书·十七卷·饮食门》言:“怒气伤肝, 则肝木之气必侵脾土, 而胃气受伤”。归纳起来, 肝脾同病可由肝病及脾, 亦可由脾病及肝, 甚或肝脾同时发病。肝病及脾主要分为木旺乘土和土虚木乘, 脾病及肝主要表现为土壅木郁和土不荣木。近年来“肝脾同病”理论被广泛应用于多种疾病的治疗, 但具体机制尚不明确。实际上, 中医肝、脾并非解剖学的概念, 而是包括现代医学中多个系统、器官的功能, 因此, 我们应从多维度思考“肝脾同

基金项目: 国家自然科学基金(82074315); 四川省中医药重点学科建设项目(2100601)

✉ 通讯作者: 67099338@qq.com

病”的现代生物学内涵。

1.2 解肝

现代医学中的肝脏是指解剖学的器官,具有合成物质、造血储血、凝血、免疫屏障等功能。中医藏象学说中的肝是指具有特定功能的概念总称,“主藏血、主疏泄”即为肝脏功能的高度概括。中医从整体观视角认识肝脏的生理活动和病理变化,如肝的“疏泄”功能包含疏调气血、调节情志、促脾胃运化、通利水道、调理冲任与三焦等,肝主疏泄对情志的调控与神经-内分泌-免疫网络关系密切^[8]。故中医肝脏的内涵不仅包括现代医学所指的肝脏,还包括神经体液调节系统、内分泌系统、血液和生殖系统等功能。当然中医肝脏与现代医学的肝脏仍有许多相似性,例如,脏象学说中的肝在形态上与现代解剖肝脏基本一致^[9];肝脏的造血储血及凝血机能与中医“肝藏血”理论类似,肝脏通过下丘脑-垂体-性腺轴来调控性与生殖的功能与“肝调冲任”相通等^[10]。病理上,中医肝之为病所出现的黄疸、腹胀与现代医学病毒性肝炎、肝硬化腹水的临床表现相似,以上均证实解剖学所指的肝脏参与构筑了中医肝藏象理论。有学者提出,中医“脏腑肝”始终对应人体实体“解剖肝”^[11],但结合医学发展和病理生理学的观点来看,“解剖肝”是“脏腑肝”的实际功能部位之一,其功能或结构病理改变属于中医肝病的某一中间环节,这提示我们不能只将肝脏作为单一解剖脏器,应从脏腑之间的相互关系去看待它的生理及病理变化。

1.3 析脾

现代医学所指的脾脏承担免疫器官、造血系统、过滤系统的角色,发挥着免疫、胚胎时期造血等功能。中医之脾则为主运化、主统血、主升清等的功能集合。脾最主要的功能为主运化,脾气虚多表现为脾失健运。由于脾的运化功能与肠道菌群促进消化吸收的功能类似,肠道菌群对人体的影响可视为脾主运化的内在微观具象^[12]。现代研究发现脾气虚不仅体现在胃肠运动吸收和胃电节律紊乱^[13],胃肠激素和脑内神经递质的分泌异常,还体现在肠道菌群失调、肠黏膜免疫失衡、肠黏膜微循环障碍以及线粒体能量代谢障碍等方面^[14-15]。解剖学之脾脏虽然与中医学之脾在免疫、血液方面存在相通之处,但其功能相对独立,脏器概念偏单一和具体,而中医之脾的概念具有宽泛性,可见脾脏本身在中医脾藏象理论构筑中的作用已被弱化。总的来说,中医脾为涉及胃肠道、胰腺、肠道微生态、免疫、

血液、神经内分泌、能量转化等多系统、多器官的综合功能单位^[16]。脾虚即是上述系统或器官功能降低或组织结构改变的综合表现,结合肠道菌群失调、肠黏膜功能障碍与脾虚的相关性,中医脾的功能无疑包含了胃肠道的功能,这为我们从脾虚来探讨现代医学肠道的病理改变或功能障碍提供思路。

1.4 论肝脾同病

生理上,脾气健运,输布水谷精微,滋养肝木;肝气舒达,协助脾运化得常;肝脾相互为用,制中有生,土得木而达,木赖土以培。病理状态下,肝脾极易相互影响,其中一脏病变极易累及另一脏,最终导致“肝脾同病”。据此可见,中医“肝”的概念包括现代解剖学意义上的肝脏,而现代医学“肠”的功能属于中医“脾”的功能^[17]。“肝脾同病”不仅是中医肝脾系统功能互损的代表,也是现代医学肠、肝器官功能性乃至器质性病理互及的体现。该理论在肠、肝疾病的临床应用中已有丰富演绎,如肠屏障受损,肠道菌群从门静脉系统易位造成肝脏氧化应激及炎症损伤,炎症因子反过来又作用于肠腔形成恶性循环^[18];肝失疏泄会导致中枢神经系统内分泌失调,最终引起胃肠功能紊乱^[19]。据此可认为肠-肝轴、脑-肠轴等参与肠肝共同发病的机制或为“肝脾同病”的病理基础,且诸多医家将“肝脾同病”理论广泛应用于包括结肠癌肝转移在内的肠易激综合征、溃疡性结肠炎、肝硬化、肝癌等疾病的辨治并取得良好疗效^[20-24]。因此,“肝脾同病”理论即是对肠肝功能互损、病邪传变转归动态机理的整体把握。

2 从“肝脾同病”论结肠癌肝转移的病因病机

结肠癌细胞一方面协同肝脏在早期通过多种途径使肝脏局部形成更利于循环肿瘤细胞定植、生长的转移前微环境(pre-metastasis niches, PMNs),此过程涉及多环节、多步骤和多选择性,与结肠原发癌、肝脏局部微环境以及机体免疫状况有关^[2]。另一方面结肠癌细胞从原发灶脱落,经上皮-间质转化(epithelial mesenchymal transformation, EMT)及血管生成等初始步骤后,多数侵入静脉系统。循环肠癌细胞躲避机体免疫监视,最终在肝脏内着床、增殖并形成转移灶^[25]。随着机体内外环境的改变和时间的推移,结肠癌细胞的位置不断发生改变,肿瘤转移的“动态时空”特征逐渐清晰。而“肝脾同病”理论是对肠肝结构和功能病理变化的高维度认知,为阐释结肠癌肝转移提供了合理模

型。“同”不仅体现在结肠癌肝转移瘤上，还包含转移进程中时间与空间上的动态变化。时间体现在结肠癌细胞在转移过程所表现的生物学特性与肝脏微环境特性之间无时无刻均存在的病理性交互作用效应，包含结肠癌同时性肝转移与异时性肝转移临床差异，空间体现在肿瘤细胞从肠至肝的空间位置递延效应。

2.1 基于肠肝循环论结肠癌肝转移之肝脾同病

肝脏和肠道解剖位置相近，且通过门静脉系统相连，即“肠-肝轴”，肠道微生态是肠-肝轴的重要组成部分。现代医学发现，源自胃肠部位的癌细胞，极易通过门脉系统进行血行播散，肠道菌群失调亦与结肠癌的发生发展有极大相关性^[26]，可见肠-肝轴成为了结肠癌肝转移的重要途径。从经络循行来看，《灵枢·经脉》云：“胃足阳明之脉……其支者，起于胃口，下循腹里”，脾胃表里络属，“腹里”以大小肠为主^[27]，提示脾胃与肠之间有经气流注。《灵枢·经脉》中又载足厥阴肝经与足太阴脾经同起于足大趾，在内踝上八寸处相互交会，表明肝脾经气相通。气血可由经络灌注全身，病邪亦可由经络传舍他脏。对于结肠癌而言，这种衔接络属的经络为肿瘤转移至关联密切的脏腑提供了直接的通道，这与现代医学发现的结肠癌细胞易通过门静脉系统血行转移至肝脏形成转移灶的微观现象相似互通^[25]。

2.2 基于EMT与免疫逃逸论结肠癌肝转移之肝脾同病

肿瘤的侵袭和迁移特性是发生转移的前提^[2]。EMT使结肠癌细胞获得侵袭属性，具备转移能力，同时还伴随免疫逃逸等机制^[28]。在其播散过程中，靶器官肝脏也会通过分泌迁移抑制因子或基质金属蛋白酶、募集大量中性粒细胞等方式调控结肠癌细胞聚集、扩散等生物学行为，增强其侵袭潜力，促进其锚定黏附^[29]。从结肠癌细胞的侵袭进程来看，肝脾交相为患是重要病理基础。《灵枢·上膈》曰：“卫气不营，邪气居之。”卫气防御外邪的作用与现代免疫作用类似。脾为之卫，脾气充盛，则外邪不可犯，内疾不能传；脾气亏虚则气血生化乏源，卫气减弱而不能有效祛邪。肝亦与卫气相关，肝气郁滞会降低卫气的防御功能，其机制可能与肝失疏泄致调节性T细胞的免疫平衡失调有关^[30]。结肠癌患者病情迁延难愈，常伴有不同程度的焦虑、抑郁，肝气日渐郁滞，进而克伐脾土，脾失健运，一方面卫气功能减弱，无力制约癌毒，导致肿瘤传

舍，此过程与肠癌细胞的EMT及免疫逃逸过程类似；另一方面气机升降失常，浊气内生，致局部癌细胞能量代谢障碍加剧，诱使其不断增殖分化和脱落，推动其侵袭转移。已有研究^[31]发现，脾气虚通过能量代谢障碍促进结肠癌细胞EMT，刺激癌细胞从乏氧区域逃离。

2.3 基于PMNs论结肠癌肝转移之肝脾同病

PMNs形成是结肠癌肝转移的关键事件。在结肠癌发生肝转移前，肝脏自身可分泌促血管生成因子、炎症因子等为转移瘤塑造宜居的环境，局部的肝窦内皮细胞、肝星形细胞、中性粒细胞等具有促瘤功能^[32-33]；结肠癌细胞亦会释放外泌体及细胞因子对肝脏微环境进行调节，包括诱导肿瘤相关巨噬细胞由M1向M2极化^[34]、降低自然杀伤细胞的活性等，形成抑制性的免疫微环境使循环肿瘤细胞更易定植。此外，肠道菌群作为结肠癌肝转移重要的中介因素，可通过分泌脂多糖、激活巨噬细胞等途径在肝脏中形成有利于癌细胞定植的缺氧、炎性微环境^[26,35]。可见，结肠癌肝转移前微环境的形成与肝脏、结肠癌原发灶以及肠道菌群之间复杂的相互作用有关，以免疫抑制、慢性炎症为主要特征的肝脏局部微环境可为结肠癌肝转移与“肝脾同病”的相关性研究提供新视角。多种肿瘤脾虚模型和病例均可见到慢性炎症和免疫抑制^[36]，且研究发现肝郁脾虚患者的多种炎症因子显著升高，表明脾虚可造成慢性炎症、免疫抑制的状态^[37]。前文所述，肠道菌群失调参与塑造肝转移前微环境，健脾之法不仅可改善大肠癌患者脾虚症状，亦可调节肠道菌群紊乱和免疫功能^[38]。因此，脾虚可能是结肠癌复发转移的病机主线。

有研究^[39]认为肝主疏泄是调控免疫的核心，而肝失疏泄可致中性粒细胞等免疫细胞功能紊乱或下降，导致恶性肿瘤的发生和转移；实验研究^[40]亦证实，疏肝健脾复方在肿瘤治疗中可通过提高免疫应答效能，有效调节免疫抑制状态的PMNs。故结肠癌肝转移前微环境的塑造过程中，结肠癌细胞与肝脏的异常交联互动恰似肝脾病理互传。结肠癌本有脾土亏虚的病理基础，脾虚则精微物质化源不足，转输无权，排泄失司，酿生痰湿，阻滞气血，致使肝失疏泄，调畅气机功能失常，反过来影响脾之运化、升清功能，形成恶性循环，终致癌肿转移。在长期、缓慢的病理过程中，脾虚状态加重，土不荣木，肝脏亦成为至虚脏腑，局部气血阴阳平衡严重失调，正虚毒恋状态下，循环肠癌细胞在肝

脏中再次成瘤化岩。可以认为,结肠癌肝转移前微环境的形成责之肝脾不和,是“肝脾同病”现代化探索之切入点。此外,临床患者多见神疲乏力、食少纳差、腹胀泄泻、肝区满闷、情志不畅、口干口苦等症状,体现了结肠癌肝转移是一个土虚木郁相兼的病理过程;抑郁、高脂血症是结肠癌继发肝转移的重要因素^[41],也佐证本病与肝失疏泄、脾不升清关系密切。因此,“肝脾同病”不仅高度概括结肠癌肝转移的病因病机,同时又对结肠癌“局部病灶”与广泛肝转移的两极之间时空变化规律的阐释具有指导作用。

3 “肝脾同调”干预结肠癌肝转移

结肠癌肝转移的病机实属肝脾同病,结合《难经》“土欲实,木当平之”及《中西汇通医经精义》“肝病宜疏通大肠,大肠病宜平肝经为主”的认识,防治结肠癌肝转移应重视肝脾同调,通过疏肝健脾兼以益气消癥、化痰散瘀等治法,扶正祛邪,调和阴阳,阻止或延缓结肠癌肝转移。

3.1 以健脾理脾为主、疏肝柔肝为辅

临床观察^[42]发现,结肠癌术后发生转移的患者肝郁表现最为显著,提示肝气舒畅与否在结肠癌的转移进程中起着关键作用。针对结肠癌肝转移土虚木乘、肝脾失和的病机,治疗中除运用黄芪、白术、升麻等健脾益气、升阳扶正的药物,还需加用柴胡、白芍、防风、香附等养肝柔肝、条达肝气之品,或直接采用柴胡疏肝散、逍遥散、枳实芍药散、四逆散等健脾调肝方剂。疏肝理气法能重塑肿瘤免疫编辑过程,对激活免疫系统、诱导肿瘤细胞凋亡有重要作用^[43]。肝气舒畅,脾气充盛,营卫生化有源,肠道微生态趋向平衡,免疫防御功能加强,对结肠癌的治疗与预后改善具有重要意义。

临证若见肠鸣腹痛、泻后痛缓症状者,可予痛泻要方加减,功在补脾柔肝,祛湿止泻。若见肝区局部间歇性疼痛并进行性加重、烦躁易怒等,可加用桑叶、桔梗、香橼、郁金、八月札、绿萼梅等药护肝体,调肝气以上通下达,恢复脏腑气机正常运行。伴有情志抑郁的结肠癌患者可常规服用逍遥散、柴胡疏肝散等以疏肝理气调脾。文献显示,预防大肠癌复发转移的临床用药中以健脾补肾、疏肝理气的药物数量居首位^[44];回顾性研究^[5]发现,逍遥散联合重组人白细胞介素2治疗能提高晚期结肠癌患者的辅助性T细胞的水平,说明健脾疏肝法能通过提升免疫力来抑制肿瘤生长与转移;应用

柴芍解郁汤治疗肝郁脾虚型大肠癌术后患者,观察到该方能显著降低患者的焦虑和抑郁评分,改善淋巴细胞亚群功能从而抑制肿瘤转移^[3]。临床上,王晞星提出大肠癌肝转移的根本病机为肝脾两虚、痰瘀毒结,确立调和肝脾、减毒消癥的治法,并研制了疏肝健脾和胃方、补中调肝汤等用于临床抗大肠癌转移,疗效确切^[24];在肠癌患者术后采取疏肝健脾的中药维持治疗后,肝转移率降低20%,两年生存率高达92%^[4],这些研究正是“肝脾同调”应用于结肠癌肝转移中的实践证明。

3.2 兼用化痰通络散瘀、解毒消癥之法

将结肠癌肝转移的“动态时空”特征加以分析,其相当于肝脾气机失调,最终形成痰瘀病理产物的过程。PMNs中的炎症介质、生长因子及各类蛋白酶与中医脾虚肝郁基础上变生的痰湿、气滞、瘀血内环境颇为相似^[45],临床表现为肿瘤标志物水平居高不下。通过中药益气化痰通络、疏肝散瘀,改善脾虚痰瘀的内环境,是诊疗的根基所在。临证可在疏肝健脾的基础上合用越鞠丸、金铃子散、木香槟榔丸或配以山慈菇、桃仁、三棱、重楼等化痰解毒消癥。诸多研究证实,健脾化痰消癥法在抗结肠癌细胞血管形成、逆转上皮间质转化进程、纠正肝转移瘤中酸性低氧及乏营养状态、降低癌胚抗原水平并提升肝转移瘤微环境中免疫细胞活化水平、减轻化疗后毒副反应症状及发生频率从而降低结肠癌肝转移的风险方面优势突出^[46-48];运用补脾调肝类药物之余不忘攻其邪踞,重建内环境稳态,使痰瘀、湿毒无停聚之患,进而截断或扭转病势。

4 小结

从微观层面来看肿瘤转移具有复杂的时空演变特征,也使阻断多层次信号通路及转移微过程变得困难。结肠癌肝转移并非孤立事件,而是结肠与肝脏生理病理相互作用产生的结果。本文结合病机与病象的契合度,从实践回归理论层面进行思考,将结肠癌肝转移的动态演变过程看作“肝脾同病”的现代生物学微观映射,赋予“肝脾同病”新的生物学内涵,阐明“肝脾同调”的实质是调节肠道菌群、免疫失衡与慢性炎症,有助于为中医药干预结肠癌肝转移防治窗口前移的策略提供借鉴,以期中西医结合在降低转移发生率方面达到协同、增效的作用。

参考文献

[1]朱德祥,任黎,许剑民.中国结直肠癌肝转移诊断和综

- 合治疗指南(2020 版)[J]. 中国实用外科杂志, 2021, 41(1): 1-11.
- [2] 潘伟, 纪洪辰, 王祥旭, 等. 结肠癌肝脏转移前微环境形成机制及作用的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(23): 4222-4225.
- [3] 胡鸣旭, 徐俏俏, 张洪财. 柴芍解郁汤对肝郁脾虚型大肠癌术后患者的影响[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(20): 1556-1559.
- [4] 肖敏伟. 疏肝健脾中药维持治疗降低肠癌术后复发转移风险的临床观察[J]. 中国社区医师, 2019, 35(24): 107-108.
- [5] 赵璐, 倪依群. 逍遥散治疗晚期结直肠癌肝气郁结证的临床研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(5): 110-112, 119.
- [6] 孙维刚, 潘淑云. 黑逍遥散治疗肝转移癌 62 例[J]. 辽宁中医杂志, 2003, 30(3): 199.
- [7] 王秀珍, 郭琳, 柳越冬. 疏肝理脾汤对大肠癌术后肝郁脾虚证患者心理状态及免疫功能影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2): 66-69.
- [8] 童瑶, 陈慧娟, 张挺, 等. 肝的中西医比较研究[J]. 山东中医杂志, 2000, 19(9): 515-518.
- [9] 李宝卿. 中西医心肝脾肺肾的解剖学比较与初探[J]. 云南中医学院学报, 1985, 8(4): 11-13.
- [10] 侯雅静, 陈家旭, 李晓娟. 肝脏象现代研究重要发现述评[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2017, 19(12): 1906-1911.
- [11] 史耀安, 任艳伟, 陈峰华. 中医“肝”和“脾”的实体之我见: 兼与曾志勇等同志商榷[J]. 河南中医, 2007, 27(5): 18-19.
- [12] 陈晓辉, 杨相振, 李耀洋, 等. 基于“肠道菌群-肿瘤微环境”探讨脾虚对肿瘤形成的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(7): 1672-1674.
- [13] 周巧, 吴鹏, 张学兰, 等. 黄精与炆黄精水提液对脾虚小鼠胃肠动力和胃肠激素水平的影响[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(5): 1061-1064.
- [14] 钱泽南, 钱会南. 脾虚证与神经-内分泌-免疫调节相关机制研究[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(3): 401-403.
- [15] 柳淑芳. 中西医结合探讨脾虚实质[J]. 鄂州大学学报, 2013, 20(2): 72-73, 76.
- [16] 郑超伟, 纪云西, 周福生, 等. 脾虚证本质研究的困惑与出路[J]. 广州中医药大学学报, 2011, 28(3): 314-316.
- [17] 周素芳, 李艺锋, 王敏. 从肠-肝轴学说再论肝脾相关[J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 352-353, 357.
- [18] TRIPATHI A, DEBELIUS J, BRENNER DA, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2018, 15(7): 397-411.
- [19] 蔡光先, 刘柏炎. 肝脾相关的现代生物学基础探讨[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(7): 1361-1362.
- [20] 张景洲, 武海, 刘铁军. 刘铁军教授运用“肝脾同病”理论治疗肠易激综合征经验[J]. 中国民间疗法, 2013, 21(6): 9-10.
- [21] 刘苗, 申睿, 朱向东, 等. 从“肝脾相关”理论探讨中医药治疗溃疡性结肠炎的疗效机制[J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(2): 11-13.
- [22] 王庆其, 李孝刚, 邹纯朴, 等. 国医大师裘沛然肝硬化诊疗方案[J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(3): 217-220.
- [23] 薛姣, 王雄文, 卢燊, 等. 基于肝-肠轴探讨“实脾法”治疗肝癌的科学内涵[J]. 中医杂志, 2019, 60(7): 551-555.
- [24] 王利民, 高宇, 张福鹏, 等. 王晞星辨治大肠癌肝转移经验[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(6): 79-81.
- [25] 施东华, 王小林. 大肠癌肝转移机制及诊治进展[J]. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(1): 81-86.
- [26] 李锋, 郑金洲, 杨剑锋, 等. 肠道菌群在结直肠肿瘤发生及转移中的作用研究进展[J]. 中国基层医药, 2019, 26(6): 759-761.
- [27] 常中飞, 胡秀敏, 陈培丰. 运用中医理论探讨恶性肿瘤转移新学说: “经络转移学说”[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(1): 167-169.
- [28] TERRY S, SAVAGNER P, ORTIZ-CUARAN S, et al. New insights into the role of EMT in tumor immune escape[J]. Mol Oncol, 2017, 11(7): 824-846.
- [29] HU CT, GUO LL, FENG N, et al. MIF, secreted by human hepatic sinusoidal endothelial cells, promotes chemotaxis and outgrowth of colorectal cancer in liver promastasis[J]. Oncotarget, 2015, 6(26): 22410-22423.
- [30] 李晓红, 余彬, 吴晓君, 等. 逍遥散对慢性束缚应激肝郁脾虚证大鼠 HPA 轴及 IL-13、IL-17 的影响[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(8): 1815-1816.
- [31] 徐文娟, 孙学刚. 论脾虚是结直肠癌能量代谢障碍与上皮间质转化的关键病机[J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(5): 500-502.
- [32] HUANG WH, ZHOU MW, ZHU YF, et al. The role of hepatic stellate cells in promoting liver metastasis of colorectal carcinoma[J]. Onco Targets Ther, 2019, 12: 7573-7580. doi: 10.2147/OTT.S214409. eCollection 2019.
- [33] 孙力超, 李树婷, 遇珑, 等. 肝窦内皮细胞与结肠癌细胞相互作用促进肝转移的影响[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(9): 497-502.
- [34] ZHAO S, MI Y, GUAN B, et al. Correction to: tumor-derived exosomal miR-934 induces macrophage M2 polarization to promote liver metastasis of colorectal cancer[J]. J Hematol Oncol, 2021, 14(1): 33.

- [35] SONG W, TIRUTHANI K, WANG Y, et al. Trapping of lipopolysaccharide to promote immunotherapy against colorectal cancer and attenuate liver metastasis [J]. *Adv Mater*, 2018, 30(52):e1805007.
- [36] 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J]. *中医杂志*, 2014, 55(4):292-294, 298.
- [37] 陈锦芳, 张桂英. 慢性乙型肝炎肝郁脾虚证 TNF- α 、IL-6 水平研究[J]. *福建中医学院学报*, 2009, 19(4):15-16.
- [38] 刘峰林, 马琳, 宋然, 等. 益气健脾汤对结直肠癌术后脾虚证患者免疫功能及肠道菌群的调节作用观察[J]. *四川中医*, 2021, 39(11):102-105.
- [39] 赵昌林. 肝主疏泄为调控免疫功能的核心[J]. *中医杂志*, 2017, 58(7):568-571.
- [40] LU YT, LI J, QI X, et al. Effects of Shugan Jianpi Formula on myeloid-derived suppression cells-mediated depression breast cancer mice [J]. *Chin J Integr Med*, 2017, 23(6):453-460.
- [41] SCHEINMAN EJ, ROSTOKER R, LEROITH D. Cholesterol affects gene expression of the Jun family in colon carcinoma cells using different signaling pathways [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2013, 374(1/2):101-107.
- [42] 戚晶, 殷东风. 结直肠癌术后无病与术后转移证候特点及演变规律系统评价[J]. *实用中医内科杂志*, 2012, 26(5):41-42.
- [43] 刘瑞, 李杰, 张玉人. 疏肝理气法防治肿瘤转移的作用及分子机制探讨[J]. *中医杂志*, 2012, 53(10):886-890.
- [44] 杜瑞焯, 柴可群, 陈嘉斌, 等. 治疗结直肠癌复发转移的中药用药规律分析[J]. *肿瘤学杂志*, 2017, 23(2):97-100.
- [45] 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.
- [46] 李伟良. 健脾化痰方干预结直肠癌肝转移的临床疗效评价及抗转移作用机制研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [47] 李勇敏, 谭小宁, 徐琳本, 等. 结直肠癌转移模型裸鼠血管因子变化及健脾消癌方干预作用[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2018, 24(6):167-171.
- [48] 谭小宁, 李勇敏, 罗吉, 等. 健脾消癌方对人结直肠癌裸鼠移植模型肿瘤组织上皮间质转化及转化生长因子 β 的影响[J]. *中医杂志*, 2017, 58(24):2137-2140.

Discussion on Treatment of Liver Metastasis of Colon Cancer with Traditional Chinese Medicine Based on the Theory of Liver and the Spleen Comorbidity

PAN Li¹, JING Hailiang¹, REN Yifeng¹, FU Xi¹, XIAO Chong¹, YAN Ran¹, YOU Fengming^{1,2}

1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu, 610075; 2. Cancer Research Institute, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Liver metastasis of colon cancer is a typical representative of the pathogenesis of liver and the spleen comorbidity. This paper expounded the pathogenesis of liver and the spleen comorbidity in liver metastasis of colon cancer from the perspectives of enterohepatic circulation, intestinal microecology and pre-metastatic microenvironment. It is further pointed out that the method of “simultaneous regulation of liver and the spleen” should run through the whole process of prevention and treatment of liver metastasis of colon cancer, mainly by fortifying and rectifying the spleen supplemented with soothing and softening the liver; the methods of dissolving phlegm, unblocking collaterals, dissipating stasis, and resolving toxins and eliminating concretions can be combined. *Xiaoyao Powder* (逍遥散) and *Chaishao Liuqunzi Decoction* (柴芍六君子汤) can be used. The core of the theory “liver and the spleen comorbidity” in guiding the treatment of liver metastasis of colon cancer is to regulate both the liver and spleen, and its mechanism may be delaying the development of the disease by restoring intestinal flora homeostasis, regulating immune imbalance and chronic inflammation.

Keywords liver metastasis of colon cancer; enterohepatic circulation; pre-metastatic microenvironment; liver and the spleen comorbidity; simultaneous regulation of liver and spleen

(收稿日期: 2021-11-07; 修回日期: 2022-02-22)

[编辑: 贾维娜]