

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.13.001

学术探讨

时空观视角下的肿瘤中西医认识

李奕¹, 陈震², 申倩¹, 庞博¹✉, 花宝金¹, 朴炳奎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. 江西中医药大学马克思主义学院

[摘要] 时间与空间是自然状态下事物所具备的最基本属性, 生理状态下脏腑阴阳气血的盛衰变化及病理过程中疾病的复杂征象无与时空发展有关。结合肿瘤发病特点及进展表现, 基于时空观视角剖析中医学和西医学对肿瘤的时空认识策略, 认为在中医层面上, 络脉虚损、气结血伤是肿瘤时间化的基本特征, 三焦不利、元真失畅是肿瘤空间化的普遍规律; 在西医层面上, 肿瘤的时空异质性则是肿瘤发病不同部位、进展不同时期、治疗不同节点的动态概括。提出以时空观理论构建以肿瘤诊断、防治、预后为导向的理论框架, 以有序厘清和解决人与疾病在时空趋向下的矛盾对立关系, 为肿瘤综合防治路径提供新内涵。

[关键词] 肿瘤; 时空观; 时间; 空间; 时空异质性

时间与空间是自然状态下事物所具备的最基本属性, 宇宙的无限性建立在时空一体复杂结构的基础上^[1]。时间主动, 空间主静, 与空间相离的时间是运动的, 与时间相离的空间是静止的, 时空的分离与融合体现着不同的思维本质。哲学与科学有着截然不同的思维认知模式, 但在对生命认知上, 两者存在交叉性, 这个交点就是时空观。中医学不仅是建立在古代哲学基础上的实践医学, 更是在自然时空与社会环境融合发展过程中所形成的生命科学^[2]。生理与病理、健康与疾病总是处在不断运动和变化之中, 健康是时空衡动的变化, 疾病是时空异常的波动, 时空的变动不居导致了人体具有变易属性, 也衍生出多样的疾病, 时间的更迭演变与空间的扩展延伸是中医疾病理念中邪正相争的体现。

肿瘤是全球高发的疑难性疾病。2006年世界卫生组织将肿瘤定义为可以治疗的慢性病, 肿瘤的干预周期被进一步拉长, 从癌前病变到康复管理, 从肿瘤形成到复发转移, 肿瘤证治的时空理念得到放大, 全方位、全周期治疗已成为肿瘤防控的核心举措^[3]。随着系统生物学的兴起, 肿瘤微环境的时空异质性(即肿瘤发病不同部位、进展不同时期、

干预不同节点)^[4-5]也反映着肿瘤细胞与免疫细胞在时间层面、空间维度上的动态调控机制。因此, 梳理肿瘤证治思维下的时空观念, 剖析时空观下肿瘤干预的证治规律, 可为认识肿瘤防治基本逻辑、解析肿瘤辨治思维提供思路。

1 时空观下中医学对身体、疾病的认识

《说文解字》对“时”“空”的解释为: 时即“四时也, 从日, 寺声”, 空即“从穴, 工声”。在古人认知理念中, “时”代表着昼夜与春夏秋冬的变化。古人没有现代多样化的时间记录方式, 阴阳的消长更迭是其体悟时间变化最简单、最直接的形式。时间意味着运动, 寒来暑往与物候变迁是天之六气的变化, 邪正交争与疾病发展是人之六经的传变。时间是动态的, 时间总是做一维、单向、顺序的均匀运动^[6], 这种运动应于人体导致了脏腑阴阳气血的盛衰变化。空间意味着静止, 古人言“空”, 即指居住的小空间, 推而广之, 亦可代表生命的大寰宇。空间是多维的, 空间的由小到大、由少到多源自时间^[7]。时间代表位置的变化, 空间代表位置的度量, “时”与“空”的交互直接影响着健病关系的走向, 二者在对生命、疾病的诠释上不可分割。

1.1 天人相应: 时空的身体

天地在时间与空间恒动变化的规律中运行, 自然界的物质变化与平衡调节离不开时空的更迭交

基金项目:北京市自然科学基金(7222296); 国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划(ZYYCXTD-C-202205); 中国中医科学院科技创新工程(CI2021A01805, CI2021B009)

✉ 通讯作者: drpangbo@gmail.com, (010)88001248

错^[8]。生命个体处于动态、多维的时空宇宙中,人与天地万物同道同源,如《绎史·卷一》言:“元气濛濛,萌芽兹始,遂分天地,肇立乾坤。启阴感阳,分布元气,乃孕中和,是为人也”。《素问·宝命全形论篇》言:“夫人生于地,悬命于天;天地合气,命之曰人。人能应四时者,天地为之父母。”在古代哲学的观念中,人与自然相互感应,即“天人相应”^[9]。受“天人相应”思维的影响,天之五时、五方、五气、五色等可与人之五脏、五体、五官等相联系^[10],中医学亦据此发现时空演变的规律并得以在人体的生理、病理变化中洞悉。生命不是一成不变而是动而不息,这种动态的恒定是身体时空的内在显现。恽铁樵在《群经见智录》中指出:“不知五脏气化亦由四时之生长化收藏而来,则求五脏之说不可得。”^[11]人体脏腑等在结构上有特定的空间组成,在功能上有特定的节律变化,呼吸、脉搏均有一定的正常范围,心脏、胃腑、肠腑的收缩与舒张所带来的空间大小也具有一定的范围,所以说身体是蕴含时空观的生命个体,空间上的延伸性与时间上的无限性组成了立体、多元的生命^[12]。把时空的身体放置于时空的宇宙中,恰是把握天道与生命规律最本质的探求。

1.2 因时制宜:时空的疾病

从《黄帝内经》自然与人体的普遍规律到《伤寒论》疾病传变的变化实质,中医学在认识疾病发展的过程中无时无刻不体现着时空理念^[13]。从非时之气的异化形成到邪气入侵致病,由时空的身体所形成的时空疾病往往是临床辨治容易忽视的问题。《素问·四气调神大论篇》言:“春三月,此为发陈……此春气之应,养生之道也;逆之则伤肝,夏为实寒变,奉长者少”;《素问·异法方宜论篇》言:“东方之域……其病皆为痈疡”“西方者,金玉之域……其民华食而脂肥”“北方者,天地所闭藏之域也……脏寒生满病”“南方者,天地所长养,阳之所盛处也……其病挛痹”“中央者,其地平以湿……其病多痿厥寒热”。以上论述均说明古人已意识到四时之气与地域方位的自然变化会影响疾病的发展方向,顺四时之气则不易受邪,即时空的身体,逆四时之气则损伤脏腑,即时空的疾病。在动态、多维的时空下,邪气袭人有表里之次第,致病特性亦有虚实之不同,这是时间与空间互为交织的过程。表里之异是疾病病位空间的多维变化,虚实之别是疾病病性时间的动态结果,而通过时间与空间的交互感应,时空的疾病又可演生出病机复合的

特征^[14],如风易夹寒、热易夹痰夹瘀,这在肿瘤疾病中尤为常见。疑难性疾病的发病周期较长,往往迁延日久或失治、误治,常存在时空上的疾病演变,多个病灶或多个部位的症状表现是发病的基本特征。

2 时空观视角下的肿瘤中医学认识

西方认识事物常先了解其形态,再认识其功能,而在东方哲学中形态与功能是不可孤立的对象,这种差异化的认知模式来源于不同的方法论。不同于西医从形态结构角度认识机体,中医传统哲学思维认为形态与功能是临床的直接切入点,即阐述体用的合一。在认识肿瘤的过程中,中西医学都将时间纳入多维的空间,让时间不再是虚无缥缈的参照,而是成为反映癌毒流窜、免疫逃逸的对象;同时将空间融入动态的时间,让空间不再是固定静止的度量,而是成为反映肿瘤病位变化的存在。时空观蕴含着哲学与科学理念,在肿瘤疾病的干预上时空观是互为融合的。

2.1 络脉虚损、气结血伤是肿瘤时间化的基本特征

肿瘤形成是时间化的过程。《灵枢·百病始生》言:“卒然多食饮,则肠满,起居不节,用力过度,则络脉伤……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”,可见肿瘤等积聚类疾病的形成是寒邪、积滞、络损等多重因素相互积累与促进的结果。结合团队前期对肿瘤发生学的认识,在时间层面,我们认为肿瘤化生以“络脉”为中心,实质是“癌毒-络损-正伤”的过程^[15],即肿瘤始生期源于癌毒的侵袭。“气结”与“血伤”是肿瘤时间动态演变下气血受损的关键,外感六淫邪气或内生邪毒可伏藏于机体,或发生邪正转化,或于虚处留邪,稽留日久与血脉相搏,邪气因时间而异性,依据性质之不同化为痰毒、湿毒、火毒、热毒、瘀毒等^[16-17],导致气血损伤。肿瘤演进期源于络脉的损伤,在这一过程中瘤体噬夺精微以自养,日久正气虚损,致痰瘀等病理产物清除受限,气郁、痰浊、瘀血三者兼夹复合,可进一步加重络脉绌急,导致络脉损伤,进而促进局部瘤体的生长。

2.2 三焦不利、元真失畅是肿瘤空间化的普遍规律

在空间层面,基于多年来肿瘤“气机失调、毒邪内聚”的相关研究及临床实践,我们认为肿瘤转移以“通道”^[18]为本质,即在以三焦、经络为代表的人体通道作用下,肿瘤由局部随气血升降运行扩

散至整体而发生转移。《难经·六十六难》言：“三焦者，原气之别使也，主通行三气，经历五脏六腑。”三焦联系五脏六腑，发挥水液输布、谷精运化、原气运行等功能，肿瘤则随相应过程发生空间位置的侵袭转变，传于他脏，故认为三焦是肿瘤转移的重要“通道”。从空间层面来看，肿瘤发生与转移有因实致虚，致癌毒恣生乘虚而作，聚而成瘤；亦有因虚致实，虚处留邪与邪毒内蕴互为因果；还有气化失司致元神妄动、神不内守导致的脏腑失和。唐宗海《伤寒论浅注补正》云：“三焦通会元真之处”，三焦气机阻遏，元真不畅，营气不从，逆于肉理，终致癌肿生成与转移。肿瘤病机虽多，但总属正虚毒瘀、邪毒互结，即人体空间通道异常状态下引起的阴阳失和，日久则邪气兼夹为患，蕴化成癌。

3 时空观视角下的肿瘤西医学诊治

在肿瘤认知及治疗层面，西医同样看重时间与空间在肿瘤发展变化中的重要作用。着眼于微观世界，西医认识到肿瘤微环境存在时空维度上的动态互作关系，即时空异质性。肿瘤高度的异质性被看作是其发生免疫逃逸、耐药及不良预后的危险条件^[19]，而时空异质特征则反映出肿瘤发病不同部位、进展不同时期、治疗不同节点的动态差异，其有望成为临床免疫精准治疗的突破点^[20]。

3.1 时间异质性

肿瘤微环境是由肿瘤细胞、内皮细胞、骨髓源性抑制细胞、浸润淋巴细胞、细胞因子、趋化因子及细胞外基质共同组成的高压乏氧酸性体系^[21]。微环境中的各类细胞及免疫成分可依照外界变化，在时间维度上呈现动态变化特征，构成了以时间为导向的微环境异质性。具体包含以下方面：1) 发病阶段与细胞毒性差异。有研究^[22]借助生物信息分析、流式细胞仪和多重免疫组织化学的分析方法，评估了肿瘤微环境中不同免疫细胞在功能特征、表型切换方面的异质性，结果显示肝癌 CD8⁺T 细胞可随肿瘤发病阶段时间变化发生进化现象，在肝癌早期阶段 CD8⁺T 细胞具有相当高的比例，与晚期肝癌相比细胞毒性更强，而在肝癌晚期 CD8⁺T 细胞杀伤能力明显减弱，表明在不同发病阶段中细胞毒性的杀伤能力存在一定差异。2) 复发灶与驱动突变现象。依托免疫基因组表征，有研究发现随着时间的推移，复发灶中将有少数肿瘤细胞处于免疫监测的调控下，更多的会发生免疫逃逸，提示

预后不良，而在这一过程中以 RB1 和 JAK1 为代表的驱动突变可通过改变免疫原性而高比例表达免疫耗竭分子，进而诱发微环境免疫抑制^[23]。3) 转录差异与生物表型改变。在部分肿瘤中，时间异质性主要体现在肿瘤进展不同时间阶段内，癌基因转录表达差异而引发的生物表型改变，如肿瘤组织、相关肿瘤细胞亚群在发病前后的差异。有研究^[24]发现，乳腺癌的时间异质性主要表现在预后分子影像标记物及细胞亚群标记物的差异变化。

3.2 空间异质性

空间异质性特征存在于肺癌^[25]、肝癌^[26]、食管癌^[27]、乳腺癌^[28]等众多肿瘤中，微环境中免疫细胞组成的相对丰度、空间分布和功能状态存在显著差异，构成了微环境的空间异质性。肿瘤微环境的空间异质性与肿瘤疾病进展和治疗效果相关^[29]，具体包含以下方面：1) 转移灶与微环境状态差异。研究^[30]发现，在肿瘤患者的不同转移病灶中，存在 T 细胞排斥与 T 细胞浸润等截然不同的微环境状态，且此种微环境与治疗效果存在相关性。肿瘤免疫环境的多种分子和细胞特征存在整体关联，这种关联受空间维度影响，在不同转移灶中存在差异。2) 空间免疫结构与肿瘤相关预后。有研究^[31]通过对 1125 例肝癌患者癌症基因组图谱队列的病理扫描全视野数字切片 (WSIs) 的新预后表型进行分析，结果显示免疫浸润空间特征是肝癌预后的相关因素。另有研究^[32]借助深度学习技术发现三级淋巴结构的分布及丰度与预后显著相关，证实了肿瘤旁三级淋巴结构可反映预后不良，而肿瘤内部三级淋巴结构可反映预后良好。以上均为大样本分析，结果表明空间维度因素影响着肿瘤进展过程，其借助微环境及 B 细胞、T 细胞、树突状细胞显著干预着肿瘤免疫，进而影响肿瘤的治疗效果。因此，肿瘤空间异质性监测将是未来新药研发与药物增敏的重要着眼点。

4 结语

时空是循环连续且多维一体的，人体的生理节律与疾病的变化实质皆是时空特征的内在表现。在肿瘤疾病发展中，我们可以把动态的时间分成多个时段，针对患者不同阶段证候表现加以干预。如在症状层面，肿瘤常负极阴之寒而抱极阳之性，其病理之阳体现在物质转归的异化与实证表现如发热、刺痛、黄疸、便秘、包块、出血等，病理之阴表现在能量代谢障碍的消耗与虚证表现如盗汗、消瘦、

乏力、恶病质等。针对患者多样的复合病机特点与复杂的证候特征,以时间的思维视角做分期、分阶段、分症状特点的治疗是把握邪正交争时间阶段精准施药的重要策略;同样亦可把空间做无限延伸,以癌毒内袭、气机失调、正气亏虚等为切入点,重视肿瘤化毒、成癌、致虚及不同脏腑转移的疾病过程,针对患者原发灶、复发灶、转移灶制定不同的治疗策略,以有序解决肿瘤多点位、多区域的病变管理难题。

依托系统生物学的不断发展,以肿瘤时空异质性为核心,推动中医时空观内涵的科学解读已成为肿瘤基础与临床研究的关键命题。在持续阐明微环境时空异质性的基础上,借助临床样本与动物实验模型,开展多组学研究以明确微环境细胞亚群的时空异质性变化是优化肿瘤治疗方案的新手段。此外,时空观的新视角再次验证了肿瘤发病过程中人与自然、人与微环境是不可拆分的整体,未来亟需依托组学数据与临床病理资料开展多模态分析,以不断推动肿瘤证治时空层面的融合发展。

参考文献

- [1]孙振宇.经典时空理论的科史源流及理性重构[J].自然辩证法研究,2021,37(1):65-71.
- [2]陈锦团,骆云丰,李灿东.基于时空观中医疗效的动态评价分析[J].中华中医药杂志,2017,32(5):1930-1932.
- [3]花宝金.中医药预防肿瘤的优势及新时代创新发展的思考[J].中国中西医结合杂志,2018,38(8):905-907.
- [4]GILLIES RJ, VERDUZCO D, GATENBY RA. Evolutionary dynamics of carcinogenesis and why targeted therapy does not work[J]. Nat Rev Cancer, 2012, 12(7):487-493.
- [5]JUNTILA MR, DE SAUVAGE FJ. Influence of tumour micro-environment heterogeneity on therapeutic response[J]. Nature, 2013, 501(7467):346-354.
- [6]王振华,李凤英.中西医学的时空解读[J].中华中医药杂志,2006,21(9):523-527.
- [7]李晓春.中国古代时空观与道观念的演变[J].兰州大学学报(社会科学版),2015,43(3):27-33.
- [8]李奕,庞博,花宝金,等.基于“法术势”思想的肿瘤证治思维探讨[J].北京中医药大学学报,2022,45(7):684-688.
- [9]樊经洋,翟双庆.天人视域下的《黄帝内经》“心主神明”命题探析[J].北京中医药大学学报,2022,45(4):325-333.
- [10]张景明,陈霖.中医学“天人关系”探析[J].中医杂志,2013,54(18):1613-1615.
- [11]恽铁樵.群经见智录[M].张家玮,点校.福州:福建科学技术出版社,2005:37.
- [12]刘鹏.中医学身体观的构建与演变[D].济南:山东中医药大学,2011.
- [13]陈笑平.论传统中医的思维方式和《内经》的时空观[J].中国中医基础医学杂志,2001,6(5):9-11.
- [14]叶放,周学平,吴勉华,等.周仲瑛教授“复合病机论”探析[J].南京中医药大学学报,2010,26(4):241-244.
- [15]李奕,庞博,花宝金,等.基于络病理论探讨恶性肿瘤的病机[J].中医杂志,2022,63(15):1427-1430.
- [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]程海波,李柳,周学平,等.中医肿瘤癌毒病机辨证体系的创建[J].中医杂志,2020,61(20):1767-1770.
- [18]李奕,庞博,花宝金,等.基于中医通道理论探讨胃肠恶性肿瘤的发生[J].中医杂志,2022,63(17):1611-1615.
- [19]JAMAL-HANJANI M, WILSON GA, MCGRANAHAN N, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer[J]. N Engl J Med, 2017, 376(22):2109-2121.
- [20]成怡斐,高强.肝癌微环境时空异质性与个体化免疫治疗[J].中国细胞生物学报,2022,44(4):559-571.
- [21]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.
- [22]SONG G, SHI Y, ZHANG M, et al. Global immune characterization of HBV/HCV-related hepatocellular carcinoma identifies macrophage and T-cell subsets associated with disease progression[J]. Cell Discov, 2020, 6(1):90.
- [23]DONG LQ, PENG LH, MA LJ, et al. Heterogeneous immunogenomic features and distinct escape mechanisms in multifocal hepatocellular carcinoma[J]. J Hepatol, 2020, 72(5):896-908.
- [24]黄道亮.乳腺癌新辅助化疗肿瘤时间异质性影像基因组分析与疗效预测研究[D].杭州:杭州电子科技大学,2022.
- [25]JOSHI K, DEMASSY MR, ISMAIL M, et al. Spatial heterogeneity of the T cell receptor repertoire reflects the mutational landscape in lung cancer[J]. Nat Med, 2019, 25(10):1549-1559.
- [26]SUN YF, WU L, LIU SP, et al. Dissecting spatial heterogeneity and the immune-evasion mechanism of CTCs by single-cell RNA-seq in hepatocellular carcinoma[J]. Nat Commun, 2021, 12(1):4091.
- [27]YAN T, CUI H, ZHOU Y, et al. Multi-region sequencing unveils novel actionable targets and spatial heterogeneity in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Nat Commun, 2019, 10(1):1670.
- [28]LIU SQ, GAO ZJ, WU J, et al. Single-cell and spatially

- resolved analysis uncovers cell heterogeneity of breast cancer[J]. J Hematol Oncol, 2022, 15(1): 19.
- [29] BINNEWIES M, ROBERTS EW, KERSTEN K, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy[J]. Nat Med, 2018, 24(5): 541-550.
- [30] JIMÉNEZ-SÁNCHEZ A, MEMON D, POURPE S, et al. Heterogeneous tumor-immune microenvironments among differentially growing metastases in an ovarian cancer patient[J]. Cell, 2017, 170(5): 927-938.
- [31] SHI JY, WANG X, DING GY, et al. Exploring prognostic indicators in the pathological images of hepatocellular carcinoma based on deep learning[J]. Gut, 2021, 70(5): 951-961.
- [32] DING GY, MA JQ, YUN JP, et al. Distribution and density of tertiary lymphoid structures predict clinical outcome in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2022, 76(3): 608-618.

Understanding of Tumor in Traditional Chinese and Western Medicine from the Perspective of Time and Space

LI Yi¹, CHEN Zhen², SHEN Qian¹, PANG Bo¹, HUA Baojin¹, PIAO Bingkui¹

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

ABSTRACT Time and space are the most basic attributes of things in the natural state. The ups and downs of the changes of *yin*, *yang*, *qi* and blood in the *zang-fu* organs (脏腑) in the physiological state, as well as the complex signs of diseases in the pathological process are all related to time and space. Considering the characteristics and progress of tumor, and analyzing the time-space understanding of tumor in traditional Chinese medicine and western medicine, this paper proposes that in traditional Chinese medicine, collaterals deficiency, *qi* knot and blood damage are the characteristic reflections of tumor time, while dysfunction of *sanjiao* (三焦) and blocking of original *qi* are the universal performance of tumor space; in western medicine, the spatiotemporal heterogeneity of tumors is a dynamic summary of different sites of tumor onset, different stages of progression, and different nodes of treatment. This study constructs a theoretical framework oriented by tumor diagnosis, prevention and prognosis based on the theory of time-space view, in order to clarify and solve the contradictory relationship between people and diseases in time and space, and provide new connotations for the comprehensive prevention and treatment of tumors.

Keywords tumour; the view of time and space; time; space; spatiotemporal heterogeneity

(收稿日期: 2023-03-07; 修回日期: 2023-04-18)

[编辑: 崔京艳]

广告

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, 每本 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(缺 5、7、9 期)每册 20 元, 2020 年(缺 7、8、9 期)每册 20 元, 2021 年每册 20 元。2011—2013 年合订本, 每年 4 本, 全年 280 元, 2014—2017 年合订本, 每年 4 本(缺 2017 年上半年合订本), 全年 400 元, 2018—2021 年合订本, 每年 4 本, 全年 600 元。2022 年合订本, 共 4 本, 全年 800 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。