

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.20.007

从“阴火”理论探讨恶性肿瘤化疗耐药的形成及防治策略

王欣妍^{1,2}, 周彤^{1,2}, 李经蕾², 侯炜²✉

1. 北京中医药大学研究生院, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院

[摘要] 化疗是目前临床治疗恶性肿瘤的主要手段, 化疗耐药是导致化疗失败、恶性肿瘤复发转移的重要因素。认为恶性肿瘤的形成特点与中医“阴火”理论相似, 元气虚损是恶性肿瘤发生的基础, 元气-阴火失衡是恶性肿瘤进展的内因, 阴火所致痰-瘀-毒-虚的内环境促进化疗耐药的形成。中医药治疗恶性肿瘤化疗耐药需注重关口前移, 应补脾健中, 滋补元气, 扶正抗癌; 治疗期间应调气解毒泻阴火, 改善内环境。调整元气-阴火内环境平衡, 进行全方位、全过程的治疗管理, 可为中医药治疗恶性肿瘤化疗耐药提供新思路。

[关键词] 恶性肿瘤; 化疗耐药; 阴火; 补中; 升阳; 散火

化疗是目前临床治疗恶性肿瘤的主要手段, 但在治疗过程中常出现的化疗耐药问题, 则大大降低患者的长期获益, 限制化疗的临床有效性。尤其是在治疗后期, 化疗耐药是导致化疗失败, 恶性肿瘤转移、复发以及患者预后差的重要因素^[1]。中医药治疗在调理机体内环境、提高机体免疫功能、减轻化疗不良反应、增强恶性肿瘤患者对治疗药物的耐受性、延长患者生存期、改善患者生活质量等方面具有明显优势^[2-3]。中医药对恶性肿瘤化疗的增效减毒作用在临床上已经有充分的证据支持^[4]。

“阴火”由金元时期医家李杲提出, 与阴虚火旺、血虚火旺的火邪不同, “阴火”为以脾胃气虚为基础的病理邪火^[5]。基于阴火理论, 李杲创立了补中升阳散火法, 将补中、升阳、散火三法合于一方, 调理气机, 升阳化瘀散火。我们认为, 临床上“阴火”往往以湿热、郁热、痰火、热毒等形式呈现出来, 而恶性肿瘤形成多责之于湿、毒、痰浊、瘀血等邪气交织, 日久积聚成块; 恶性肿瘤的形成特点与阴火相似, 其化疗耐药的形成与阴火病理状态有相关性。本文基于阴火理论分析恶性肿瘤化疗

耐药形成的病因病机并探讨其防治策略, 以期恶性肿瘤化疗耐药的诊治提供思路。

1 阴火伴随着恶性肿瘤的形成和进展

1.1 阴火的形成

“阴火”一词首次出现在李杲的《内外伤辨惑论》中, 曰: “既脾胃气衰, 元气不足, 而心火独盛, 心火者, 阴火也, 起于下焦, 其系于心……脾胃气虚, 则下流于肾, 阴火得以乘其土位”。李杲又在《脾胃论·脾胃虚实传变论》中曰: “夫饮食失节, 寒温不适, 脾胃乃伤。此因喜怒忧恐, 损耗元气, 资助心火。火与元气不两立, 火胜则乘其土位, 此所以病也”, 指出七情失调、饮食不节是元气损耗的根本原因, 元气不足导致心火上冲。《素问·调经论篇》中提到“夫邪之生也, 或生于阴, 或生于阳, 其生于阳者, 得之风雨寒暑。其生于阴者, 得之饮食居处, 阴阳喜怒”, 指出风雨寒暑外感之邪为阳邪, 阴邪为七情饮食所致的内伤之邪。由此可见, 阴火为内伤之邪, 七情饮食不节所致脾胃的气机升降失调是阴火产生的关键, 气机失调蕴生湿热, 湿热郁于体内, 内热宣发布散不畅致郁而化火, 从而引发阴火。

《脾胃论》言: “火与元气不两立, 一胜则一负。脾胃气虚, 则下流于肾, 阴火得以乘其土位”, 揭示了阴火形成的病理状态。“火”与人体元气属

基金项目: 国家自然科学基金(82074239); 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(CI2021A01801)

✉ 通讯作者: houwei1964@163.com

于此消彼长、正邪相争的关系。根据阴火的形成特点,有学者^[6-7]认为,阴火具有内伤性、郁滞性、虚损性的病理特征,临床上阴火往往以湿热、郁热、痰火、热毒等形式呈现出来。

1.2 元气虚损是恶性肿瘤发生的基础

中医学认为,人体生命活动是机体阴阳二者在不断对立矛盾的运动过程中取得相对统一的过程,即《素问·生气通天论篇》所谓“阴平阳秘,精神乃治”。《景岳全书·积聚》云:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”恶性肿瘤是由正气不足导致人体气机失调,气血失和,阴阳失衡并引发痰、瘀、毒等病理产物聚集而形成的疾病。正气亏虚、脏腑经络失和是恶性肿瘤的发病学基础,毒邪致癌是肿瘤的发病机制^[8]。阴火的形成提示机体元气虚损,脾胃气衰,阴火亢盛日久可直接影响气血津液的运行和精微营养物质输送,进一步导致机体元气虚损,脾胃虚弱。

1.3 元气-阴火失衡是恶性肿瘤进展的内因

阴火为病理之火,若元气亏虚,阴火亢盛,阴火则不安本位,伤及脾胃,耗伤元气,造成元气愈虚、阴火内炽之恶性循环,形成元气-阴火失衡之势、痰-瘀-毒邪混杂之象,产生以脾虚为基础,痰、瘀、毒聚集的病理状态。因此,元气-阴火失衡往往贯穿于恶性肿瘤发生及演变的整个病理过程。有研究^[9]显示,机体免疫自稳功能及免疫监视功能与机体元气的强弱密切相关,元气虚损,免疫系统紊乱,肿瘤细胞有机可乘,易形成恶性肿瘤。机体元气亏虚,脾胃虚弱,阴火内炽,不安本位,燔灼肆虐周身,气机升降出入失调,水谷精微不得正常输布与转化,虚邪留滞,进而出现的痰、瘀等病理产物。癌毒与痰、瘀、湿等病理产物相互促生、互为因果,促进恶性肿瘤发展。故阴火不仅是恶性肿瘤疾病过程中的病理产物,同时也是导致恶性肿瘤进展、转化的致病因素,故阴火与恶性肿瘤的形成和进展息息相关。

2 阴火与化疗耐药互为因果

2.1 化疗损伤元气,助长阴火

化疗药物种类繁多,属于内伤毒邪,具有“性深伏、峻烈,易耗伤正气,波及多脏腑等”毒邪的特性,且药毒的强度随着药物剂量的加大、用药周期时长的增加而加大^[10]。化疗药物通过静脉输注或口服直接进入机体内部,对人体免疫系统发挥作用,在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有损害,故直接损伤机体元气。《脾胃论》言:“元气之

充足,皆由脾胃之气无所伤也。”化疗药物毒性的日渐累积,脾胃之气损伤,元气随之耗损,脏腑经络失养,元气不足,火胜则乘其土位,阴火乘虚而入,脏腑气火关系失调,导致元气越发亏虚,阴火愈加亢盛,从而进一步引起脾胃脏腑功能的失调。化疗药物导致的骨髓抑制和消化道不良反应是产生化疗耐药的主要因素,而中医药干预可改善机体气血亏虚、元气不足的状态,抵抗化疗药毒,可以减少不良反应的发生,预防耐药^[11-12]。

2.2 阴火病理状态为化疗耐药创造条件

肿瘤细胞的增殖速度是化疗耐药产生的关键^[1]。阴火病理状态下,机体元气受损,正气亏虚,脾胃气化功能失常,肾气不得充养。肾主骨生髓,肾气虚则骨髓生化乏源,造血能力下降,红细胞、白细胞和血小板减少,影响机体免疫功能,致使机体抵抗癌毒的能力降低。化疗杀伤肿瘤细胞的速度无法影响肿瘤进展,导致化疗疗效随疗程增加而减弱,多疗程化疗后疗效无效而产生化疗耐药^[13]。应用温肾健脾的方药补元气、散阴火,改善阴火的病理状态可以提升机体造血能力,改善机体免疫系统功能。如应用四仙颗粒及其拆方均能促进化疗后造血干/祖细胞和巨核细胞的增殖、成熟及血小板的生成^[14]。

2.3 阴火所致痰-瘀-毒-虚内环境为化疗耐药的形成提供动力

恶性肿瘤通过多种机制对化疗产生耐药性,其中肿瘤微环境起着关键作用。肿瘤微环境由炎性微环境、缺氧微环境、酸性微环境以及免疫微环境等组成,可以影响肿瘤细胞的稳定性及肿瘤细胞的生存和生长^[15]。代谢异常是肿瘤微环境的共同特点,炎性因子增多、缺氧、乳酸堆积等都是代谢异常的表现。我们认为,阴火所致痰-瘀-毒-虚内环境中,脾虚是核心,脾虚失运导致肿瘤微环境中代谢异常的发生,促使细胞产生的代谢废物累积,如活性氧积累造成的氧化应激状态会破坏线粒体代谢酶,从而造成线粒体功能障碍,促进糖酵解导致肿瘤进展。湿、痰、瘀与炎性微环境中的炎性细胞、炎症因子关系密切,在不同程度上导致了炎症的发生发展。阴火病理状态下,气机失调,痰湿、瘀浊等异常代谢物增多,炎性微环境中炎性因子水平升高,通过炎性反应调控机体异常免疫、促进新生血管形成以及诱导干细胞增殖分化等,影响恶性肿瘤的发生发展,又可作为恶性肿瘤的病理产物维持肿瘤炎性微环境、促进肿瘤化疗耐药的发生^[16]。机体内痰-瘀-毒-虚的局部病理环境促进肿瘤微环

境中异常代谢的产生,代谢异常既可导致恶性肿瘤进展又可维持肿瘤微环境,内环境的恶性循环促使肿瘤组织对化疗药物不敏感,甚至产生抵抗、诱导耐药^[17]。研究发现,应用活血化瘀^[18]、解毒化痰类方药^[19]干预可调控肿瘤微环境进而阻止恶性肿瘤的进展。

3 阴火理论指导下恶性肿瘤化疗耐药的治疗策略

从阴火理论认识恶性肿瘤化疗耐药的发生发展为其中医辨治提供了全局观,中医药治疗可根据化疗耐药形成的病因病机对其进行全方位、全过程的治疗管理。

3.1 关口前移:补脾健中,滋补元气,扶正抗癌

对于恶性肿瘤化疗耐药的治疗需要关口前移,根据恶性肿瘤患者的状态及肿瘤的发展规律和趋势,早期辨证论治,扶正抗癌,预防肿瘤进展及化疗耐药的发生。元气亏虚、脾胃内伤是阴火发生的基础。恶性肿瘤患者由于饮食失节、忧思失度、感受外邪、禀赋不足等因素,导致正气不足,元气亏损,又受癌毒内侵,极易形成阴火上冲的病理状态,故欲制阴火,当健运脾胃。《脾胃论》云:“元气非胃气不能滋”,李杲认为脾胃阳气升发则元气自旺,创立补中益气汤,以黄芪为君,大培中土,甘温益气,升举清阳,制承阴火。临床研究表明,补中益气汤治疗康复期肺癌,可显著改善患者睡眠质量及疲乏症状,调节下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴与下丘脑-垂体-甲状腺轴功能紊乱^[20];治疗晚期非小细胞肺癌在改善患者的生存质量方面具有一定优势^[21]。

临床治疗时,审查病因,因人制宜,从阴火内伤之因出发,纠正偏颇,改善患者不良症状,提高恶性肿瘤患者生存质量。如对于饮食失节、脾胃功能较差见乏力纳差者,可用参苓白术散健脾益气,配合焦三仙、砂仁等醒脾开胃;对于忧思失度见精神压力过大、失眠抑郁者,可配伍柴胡、香附、玫瑰花等疏肝解郁;对于先天禀赋不足、肝肾亏虚见腰膝酸软者,可配伍熟地黄、淫羊藿、桑寄生等滋补肝肾。

3.2 化疗期间:调气解毒泻阴火,改善内环境

化疗药毒具有明显的攻伐属性,杀灭癌毒的同时损伤人体正气,助长阴火,癌毒、药毒兼夹瘀、湿、痰、热、寒等病理因素混杂于体内,形成复杂的病理内环境。李杲在《脾胃论》中针对阴火提出“惟当以辛甘温之剂,补其中而升其阳,甘寒以泻其火则愈也”,创立升阳散火汤,方以柴胡发散少阳之火,升麻、葛根发散阳明之火,羌活、防风发

散太阳之火,独活发散少阴之火,人参、甘草甘温补脾之气。全方泻阴火以风药为主,辅以益气健脾药,使郁火得散、阳气得升、气虚得补。由此方配伍组成可以看出,李杲对于阴火的论治关键点在于调畅气机,气机升降失常,清阳不升,浊阴不降,气机逆乱则化火,运用补气升阳散火法调整气机,解郁祛邪,散火同时兼顾阳气的升发,以平衡阴阳。化疗期间运用补中、升阳、散火等治法,调整病理内环境,在调畅气机的基础上注重祛邪解毒,同时关注瘀毒、湿毒、痰毒、热毒、寒毒等兼夹病理因素,从而对化疗起到减毒增效的作用,防止化疗耐药,减缓恶性肿瘤进展。

针对癌毒治疗的同时也要关注化疗药毒对于机体的影响,化疗期不宜全投大剂攻邪之剂,当重视气血生发,减轻化疗药物对机体正气的消耗,改善患者化疗期间的机体状态,减少化疗耐药的发生,以助提高化疗有效率。如化疗引起的骨髓抑制,以健脾益肾方药治之,可用归脾汤、六味地黄丸为主方,药用黄芪、丹参、太子参、枸杞子、女贞子、当归、阿胶、生地黄、菟丝子、紫河车、鸡血藤等健脾益肾、补气养血之品;对于化疗引起的恶心呕吐、食欲不振等消化道不良反应,以健胃消食止呕的方药治之,如保和丸、枳术丸、升阳益胃汤等,药用焦三仙、枳实、厚朴、半夏、生姜、陈皮等健脾益胃、消食化痰之品。研究^[22-23]证明,益气扶正中药与化疗药联用可以降低化疗患者骨髓抑制程度,显著改善恶性肿瘤患者的生活质量与免疫功能。

4 小结

中医药对于恶性肿瘤化疗耐药或多药耐药的干预作用已被广泛认可,李杲的阴火理论为更好地应用中医药治疗恶性肿瘤、防治耐药、延缓肿瘤的进展提供了新思路。本文从阴火的形成特点出发,探究阴火的病理特性与恶性肿瘤形成进展的相关性,从阴火的内因与病理状态探究肿瘤耐药的形成原因,提出化疗耐药的治疗策略。预防化疗耐药的发生,要做到关口前移,补脾健中,滋补元气,扶正抗癌;化疗期间进行中西医综合干预,调气解毒,运用补中、升阳、化痰、散火等治法泻阴火,调整元气与阴火的内平衡,改善内环境,提高机体免疫功能,防止耐药。

参考文献

- [1] LUO H, VONG CT, CHEN HB, et al. Naturally occurring anti-cancer compounds: shining from Chinese herbal medicine [J]. Chinese Med, 2019, 14: 48. doi: 10.1186/

- s13020-019-0270-9.
- [2] 连粉红, 夏小军, 郭炳涛, 等. 中医药防治化疗损伤的思路和方法[J]. 中医临床研究, 2023, 15(2): 36-39.
 - [3] 熊慧, 张明霞, 杨明, 等. 中药抗肿瘤侵袭、转移及逆转肿瘤耐药性的作用机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 224-230.
 - [4] 周映雯, 张乐吟, 孙磊涛, 等. 中医药逆转化疗耐药的新兴策略和有效途径[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(4): 927-930.
 - [5] 黄为钧, 赵进喜, 丘立富. 李东垣“阴火学说”初探[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1265-1268.
 - [6] 黄文博, 潘丽, 黄娅, 等. 基于能量代谢重编程论“阴火”与中医肿瘤发生学[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 905-909.
 - [7] 冯向荣, 金钊, 王倩, 等. 从阴火论治肿瘤[J]. 河南中医, 2020, 40(3): 348-350.
 - [8] 郭秋均, 张兴, 刘瑞, 等. 中医肿瘤理论传承发展历程: “扶正培本”到“调气解毒”[J]. 世界中医药, 2022, 17(11): 1497-1501.
 - [9] 杨彦, 杨羚. 基于“毒-虚-瘀”探讨肿瘤血管生成的中医机制[J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(3): 115-116.
 - [10] 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.
 - [11] 杨宇飞. 基于“损者益之”的序贯健脾补肾法协同化疗方案刍议[J]. 中医杂志, 2021, 62(2): 125-129.
 - [12] 秦丽, 许成勇, 王毓国, 等. 应用益气养血、健脾补肾法治疗化疗后骨髓抑制[J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 1017-1020.
 - [13] 郭俊华, 黄挺. 李东垣“阴火”理论在缓解化疗毒副反应中的运用[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(8): 551.
 - [14] 周均锐, 罗霞, 余梦瑶, 等. 四仙颗粒及其拆方改善化疗后血小板减少的作用机制研究[J]. 中药药理与临床, 2023, 39(5): 41-45.
 - [15] PARAS F, SAURABH S, NAITIK J, et al. Tumor-promoting aftermath post-chemotherapy: a focus on breast cancer[J]. Life Sciences, 2022, 310: 121125. doi: 10.1016/j.lfs.2022.121125.
 - [16] 刘晓琳, 李毅平, 林柳兵, 等. 中医药干预肿瘤炎症微环境研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2023, 32(1): 138-141, 146.
 - [17] 郑舞, 杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机[J]. 中医杂志, 2015, 56(20): 1720-1724.
 - [18] 铁明慧, 张颖, 王科. 鳖甲煎丸对肝癌皮下转移瘤小鼠肿瘤新生血管及微环境的影响[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 325-328.
 - [19] 温芳, 黄雯洁, 李烨, 等. 益气化痰解毒方辅助化疗对胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者血清炎症因子及生活质量的影响[J]. 中医杂志, 2023, 64(8): 812-819.
 - [20] 姜爱萍, 仲巧玲, 杭燕. 补中益气汤治疗肺癌康复期癌因性疲乏[J]. 吉林中医药, 2022, 42(11): 1294-1297.
 - [21] 徐国品. 补中益气汤改善肺脾气虚型晚期非小细胞肺癌患者生活质量的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2019.
 - [22] 朱明辉, 曹静, 周玺, 等. 补中益气汤对老年晚期消化系统恶性肿瘤骨髓抑制及生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 90-93, 97.
 - [23] 于晶晶, 董睿, 石双颖, 等. 参芪扶正注射液对乳腺癌患者化疗不良反应和生活质量的影响[J]. 癌症进展, 2022, 20(24): 2516-2518.

Discussion on the Formation and Prevention Strategies of Chemotherapy Resistance of Malignant Tumor Based on “Yin Fire” Theory

WANG Xinyan^{1,2}, ZHOU Tong^{1,2}, LI Jingle², HOU Wei²

1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029; 2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences

ABSTRACT Chemotherapy is currently the main clinical treatment method for malignant tumors, and chemotherapy resistance is the main factor leading to chemotherapy failure and malignant tumor recurrence and metastasis. The characteristics of malignant tumors formation were regarded as similar to the “Yin Fire” theory, manifested that deficiency of original *qi* as the foundation of malignant tumors, imbalance of original *qi* and *yin* fire as the internal cause of malignant tumor progression, and the internal environment of phlegm-blood stasis-toxicity-deficiency caused by *yin* fire promoted the formation of chemoresistance. In the treatment of chemoresistance of malignant tumors, traditional Chinese medicine should focus on treating disease before its onset by tonifying the spleen and strengthening the middle, nourishing the original *qi*, and reinforcing healthy *qi* and anti-cancer; during the treatment, the clinicians should regulate the *qi* and detoxify to clear *yin* fire, and improve the internal environment. Summarily, the strategies were adjusting the balance of internal environment of original *qi* and *yin* fire, and conducting a comprehensive treatment during the whole process, to provide new ideas for the treatment of chemoresistance of malignant tumors with traditional Chinese medicine.

Keywords malignant tumor; chemotherapy resistance; Yin Fire; tonifying the middle; elevating yang; dissipating fire

(收稿日期: 2023-06-02; 修回日期: 2023-07-17)

[编辑: 贾维娜]