

·学术探讨·

基于毒邪致病理论治疗肿瘤疾病的思考

廖文豪¹, 牟钰¹, 赵茂源¹, 李宇宸¹, 王智磊^{1,2}, 唐健元^{1,2*}

(1. 成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610075;

2. 代谢性疾病中医药调控四川省重点实验室, 四川 成都 610075)

[摘要] 毒邪致病理论是中医理论的重要组成部分,始于秦汉,形成于晋隋唐宋,明清时期迅速发展,并基于前人成果在当代继续发展。历代众多医家的不断探索、实践与传承,逐渐丰富其内涵。毒邪其性暴戾,峻猛凶险,重笃迁延,传变迅速,易伤脏腑,隐匿潜伏,变化多端,与肿瘤疾病的发生发展关系密切。中医药防治肿瘤疾病已有数千年历史,逐渐认识到肿瘤的病因病机主要责之于正虚邪实,正邪斗争贯穿肿瘤整个病程,以正气亏虚为先决条件,而以邪毒侵袭为发生根本。毒邪具有强烈致癌作用,参与肿瘤发生发展的全过程,与肿瘤的增殖、侵袭、转移等恶性行为密切相关。该文论述毒邪理论防治肿瘤的历史源流及其现代诠释,意在梳理基于毒邪论治肿瘤疾病的理论体系,并结合现代药效机制研究以及相关抗肿瘤中药制剂的开发上市,说明从毒论治在肿瘤治疗中的重要性。

[关键词] 毒邪致病理论; 肿瘤; 解毒抗癌

Thoughts of treatment of tumor diseases based on
toxic pathogen theoryLIAO Wen-hao¹, MOU Yu¹, ZHAO Mao-yuan¹, LI Yu-chen¹, WANG Zhi-lei^{1,2}, TANG Jian-yuan^{1,2*}

(1. Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China;

2. Traditional Chinese Medicine Regulating Metabolic Diseases Key Laboratory of Sichuan Province, Chengdu 610075, China)

[Abstract] The toxic pathogen theory, an important part of the theories of traditional Chinese medicine (TCM), began in the Qin and Han dynasties, formed in the Jin, Sui, Tang, and Song dynasties, developed rapidly in the Ming and Qing dynasties, and continued to develop in contemporary times based on the achievements of its predecessors. The continuous exploration, practice, and inheritance of many medical practitioners over the generations have facilitated the enrichment of its connotation. The toxic pathogen is violent, fierce, dangerous, prolonged, rapid in transmission, easy to hurt the internal organs, hidden, and latent, with many changes, and it is closely related to the development of tumor diseases. TCM has a history of thousands of years in the prevention and treatment of tumor diseases. It is gradually realized that the etiology of tumor is mainly attributed to the deficiency of healthy Qi and excess of toxic pathogen, and the struggle between healthy Qi and toxic pathogen runs through the whole course of tumor, with the deficiency of healthy Qi as the prerequisite and the invasion of toxic pathogen as the root of the occurrence. The toxic pathogen has a strong carcinogenic effect and is involved in the whole process of tumor development, which is closely related to the malignant behaviors of tumors, including proliferation, invasion, and metastasis. This study discussed the historical origin and modern interpretation of the toxic pathogen theory in the prevention and treatment of tumors, with aims of sorting out the theoretical system based on the toxic pathogen theory in the treatment of tumor diseases, and illustrating the importance of the toxic pathogen theory in the treatment of tumors in the context of modern research on pharmacological mechanisms and the development and marketing of relevant anti-tumor Chinese medicinal preparations.

[收稿日期] 2022-09-28

[基金项目] 国家自然科学基金项目(82074397);澳门特别行政区科学技术发展基金项目(SKL-QRCM[UM]);青年岐黄学者支持项目(国中医药人教发[2020]7号);中华中医药学会2022年第一批青年求实项目(2022-QNQSJGL-02)

[通信作者] *唐健元, 博士, 研究员, 博士生导师, 主要从事药品监管科学、中医药肿瘤防治及临床研究和评价, E-mail: tangjy@cdutcm.edu.cn

[作者简介] 廖文豪, 博士研究生, E-mail: liaowenhao@stu.cdutcm.edu.cn



[Key words] toxic pathogen theory; tumor; removing toxin and resisting cancer

DOI:10.19540/j.cnki.cjmm.20221126.503

毒邪学说是中医学的经典理论之一,最早可追溯至秦汉时期。“毒”的解释最早见于《说文解字》“毒,厚也,害人之草,往往而生,从中从毒”,《易·噬嗑卦》“噬腊肉遇毒”,孔颖达疏“毒者,苦恶之物”。毒本指毒草,后意指有害之物或致病因素。病邪过盛,可化为毒,正如王冰注《素问·五常政大论》曰“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也”;邪气日久不去亦可化毒,正如《金匱要略心典》曰“毒者,邪气蕴蓄不解之谓”。难治重症多与毒邪有关,在正气亏虚或失调的基础上,内外因素对人体影响太过,邪之甚者或郁结日久即为毒^[1]。

西医学认为肿瘤是机体在各种致瘤因子作用下,局部组织细胞异常增生所形成,这与中医学的毒邪理论极为契合。毒为邪之渐,既可外感而来,亦可由脏腑机能失调而内生,当病邪亢盛或日久不解,不断掠夺人体气血津液以自养,导致机体脏腑功能严重失调,阴阳气血紊乱,正气亏虚,无力抗邪,毒邪伺机而动,导致肿瘤的发生、转移、扩散等,并进一步加剧正虚。中医学基于毒邪的致病特点,提出“未病先防、既病防变、愈后防复”的学术思想,毒邪其性暴戾,所致肿瘤疾病多危重,故防止毒邪的产生和发展在肿瘤疾病的预防中至关重要。毒邪致病多兼邪为患,传变迅速,易伤脏腑,变化多端,而致肿瘤疾病进展迅速,侵袭转移周身,病重不治,故治宜扶正祛邪,解毒抗癌,以清热解毒、理气活血、祛痰化湿等法,意在驱除毒邪,“衰其大半而止”,不求完全消灭瘤体,而以带瘤生存,调动机体自身正气抵御毒邪的侵袭,防止疾病扩散恶化。

1 何为毒邪

1.1 毒邪的传统认识

1.1.1 秦汉时期 中医奠基之作《黄帝内经》对毒邪学说产生了深远的影响,该书将毒邪归为一类剧烈的致病因素,无论大小其皆有所害,如《素问·生气通天论》曰“虽有大风苛毒,弗之能害”,其有别于六淫之邪,又可因六淫之邪过盛而生,同时指出毒邪具有强烈的传染性,并将鼠、痲、寒、热等危重疾病归因于毒邪。正如《素问·刺法论》谓“五疫之至,皆相染易”“不相染者,正气存内,邪不可干,避其毒气”。

张仲景在《金匱要略》中将“毒”分为阳毒和阴毒,并以解毒行血法分治。文中还记载了食物中毒、虫兽伤中毒和秽浊之气中毒等多种中毒的急救方法,如吐法、下法、和解法、利尿解毒法等,并强调服用解毒药物“不可热饮,诸毒病得热更甚,宜冷饮之”。

华佗于《华氏中藏经》首提“毒邪”及蓄毒概念,毒邪既可内生,也可由外来的毒邪转化而成,亦可因临床治疗不当而生。“蓄其毒邪,浸渍脏腑,久不虑散,始变为疔”,认为五疔皆由毒邪所致,毒邪积聚,蓄积不流而引起诸毒证,详细阐述风毒、湿毒、热毒、湿热之毒等诸毒证的证候及治法,并认

识到性病亦是一种毒证,分科专论梅毒、秽疮风毒等,为毒邪理论的形成和发展奠定了良好的基础。

1.1.2 晋隋唐宋时期 晋朝王叔和提出外来之毒邪亦可内伏,首倡“伏毒学说”,并对毒邪进行系统分类,涉及44种病名,治以解毒、排毒等法。葛洪的《肘后备急方》记载了溪毒、沙虱毒、犬毒等7种毒证和诊治方药,并首次记载了狂犬病、肺结核、天花等传染病及外科感染性疾病的证治方药。

隋朝巢元方对毒邪的病因病机及证候治法认识颇深,其《诸病源候论》对毒气、寒毒、湿毒、热毒、湿热毒等所致疾病专篇论述颇丰,并重点介绍了外科、毒虫野兽及药物、食物等特殊毒邪证候。此外,巢元方还认为毒邪也与妇科病、儿科病密切相关。

唐代孙思邈在总结前人理论及经验的基础上,《千金要方》首次列出脏腑温病阴阳毒,阐述五脏感受毒邪所致毒证的治疗方药。

宋金元医家进一步阐述毒邪理论,宋代杨士瀛《仁斋直指附遗方论》言“癌者上高下深,毒根深藏,穿孔透里”,指出癌瘤是毒邪深藏所致。张子和《儒门事亲》明确指出“药邪”一词,认为药物本身所产生或误服滥用也可成为致病之邪毒,并论述热毒致病“凡所受病,都是客邪所伤;而客邪之所伤,又以火热之毒居多”。刘完素的《素问玄机原病式》“伤寒误用巴豆热毒下之,而热势转甚”,明确指出药毒对人体的危害。李东垣立方普济消毒饮,以治风热时毒。

1.1.3 明清时期 明清时期,温病学说及外科技术的发展促使毒邪理论快速发展,陈实功的《外科正宗》对痈、疽、发背等外科疾病多以毒立论,并从六淫、脏腑及经络辨证施治,注重以“毒之阳明”“毒之浅深”判断疾病的轻重及预后的吉凶。吴又可的《瘟疫论》突破四时六淫说,提出了“杂气”致病理论,认为杂气、瘟气、疫气皆为毒气,并具有流行性和传染性。王洪绪的《外科全生集》认为疮疡并非皆为热证,主“毒即是寒”之论,提出解寒而毒自化,多以麻黄、肉桂、炮姜等药以解寒化毒。张锡纯的《医学衷中参西录》结合西医理论,从形态学及毒素代谢产物角度对毒邪学说进行论述,首次提出“毒菌”一词,在治疗上明确提出了以毒攻毒、化毒、补正胜毒的治法,为攻毒疗法提供了理论依据。

1.2 毒邪的现代认识

中医毒邪学说始于秦汉,形成于晋隋唐宋,明清时期迅速发展,并基于前人成果继续发展。毒之含义,广义大致有5个方面:①病因,既可为温病毒邪、疫疔之毒等外来之毒邪,其性暴戾,发病急骤,来势凶猛,传变迅速,易伤脏腑,变化多端,易于传染流行,难于速效,而使病情危重难治;亦可是疾病过程中产生内生之毒,由脏腑功能失调,风、火、痰、瘀等病理产物积聚郁滞所化生,如瘀毒、水毒、湿毒、热毒、火毒、寒

毒、浊毒、风毒、痰毒等,其性秽浊,慢性潜变,其邪多兼夹为患,病情复杂难辨,日久耗阴伤正,脏腑功能严重失调,易损络脉,顽固难愈,易于反复;②病名,譬如丹毒、疮毒之类;③泛指药物或药物的属性;④病机,难病多毒,多用以解释疑难重症;⑤治法,如排毒、解毒、攻毒之法。

一般而言,邪可泛指各种致病因素,亦有外邪和内邪之分,譬如风、寒、暑、湿、燥、火6种致病邪气;而毒则是指暴烈顽固,病变深在,易致危急重症、缠绵难愈的一类致病因素,致病力较邪重,病情凶险,预后较差。毒有别于邪,亦是邪的特殊阶段,是邪中致病最重的邪气:病邪过盛,可化为毒;邪气兼夹,聚生成毒;病邪日久,化生成毒;邪滞气血,瘀结成毒。因此,毒多由邪发展演化而成,是一种峻猛凶险、传染演变、重笃迁延、繁杂难治之邪,具有强烈致病作用,导致脏腑功能严重失调,产生剧烈反应和特殊症状,既是致病因素,又是病理产物^[2-4]。

近年来,随着现代科技手段和病理研究的发展,传统毒邪的认识得以深化和拓展。运用代谢组学、基因组学、蛋白质组学等手段,对肿瘤疾病、心脑血管疾病等各种疑难重症发生的机制越发清楚,发现传统的毒邪和现代研究理论有其共通之处,并对毒邪进行了深入的研究、完善和细化。如沈绍祥教授团队研究发现炎性介质在慢性心力衰竭发展过程中起到了重要作用,这与中医内涵中的热和火密切相关。慢性心力衰竭病机主要责之于气虚血瘀水停,心之为病常易化火,日久则化生成热毒,其生物学内涵主要是C反应蛋白、细胞炎症因子、Toll样受体4、核转录因子 κ B等^[5]。此外,兴奋性神经毒、氧自由基、钙离子超载、凝血及纤溶产物、微小血栓、新陈代谢毒素、突变细胞、自身衰老及死亡细胞、致癌因子和血管活性物质的过度释放等,这些可按中医毒邪的范畴论治^[6-7]。基于现代分子生物学研究,现代医家不断丰富毒邪内涵,促进中医药理论的创新和更新疾病诊疗思路。王永炎院士提出“毒损脑络”学说^[8],陆续又有医家提出“毒损脉络”“毒损肾络”等学术思想。陈可冀院士团队量化瘀毒客观指征及临床诊断标准,并将其运用于心脑血管的诊治^[9]。国医大师李佃贵教授提出“浊毒学说”,在临床实践中取得显著疗效^[10]。

2 毒邪与肿瘤

2.1 毒邪引发肿瘤的病机

与肿瘤的斗争伴随了人类文明的发展,中医药防治肿瘤疾病已有数千年历史,命名为瘤、恶肉、瘤、岩、癥瘕、积聚、石疽等,不同部位的肿瘤分别以“肺积”“乳岩”“噎膈”“肠覃”“肝积”等诊治。早在商周时期的殷墟甲骨文就有关于“瘤”的记载,意为气滞血瘀,停蓄局部而生之肿块,《灵枢》中有“瘤”的病名,曰“凝结日以易甚,连以聚居,为昔瘤”。“瘤”首见于宋代的《卫济宝书》《仁斋直指方》,“瘤者,上高下深,岩穴之状,颗颐累垂,毒根深藏,穿孔透里”。从明代开始,“瘤”字用来通称恶性肿瘤。

中医学认为肿瘤的病因病机主要责之于正虚邪实,正邪斗争贯穿肿瘤整个病程,以正气亏虚为先决条件,而以邪毒侵袭为发生的根本,这正如《医宗必读》所述“积之成者,正气不足,而后邪气踞之”,并以此确定扶正培本、解毒抗癌的基本治法。国医大师周仲瑛教授认为肿瘤的致病邪毒与温病、瘟疫等外感邪毒差异明显,首倡“癌毒”学说,癌毒属毒邪之一,是导致癌病的一类特异性致病因子,又是病理产物,在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上,受内外多种因素诱导而成,痰、瘀、热、湿、寒等毒邪兼夹致病,一旦蕴育而成贯穿肿瘤始终,是决定肿瘤的发生、发展、变化及转归的关键因素,并辨其病因、病位、病性施治^[11-12]。脏腑功能失调,正气亏虚,气机郁滞不行而致津凝成痰、血凝成瘀,气、痰、瘀、毒互结发为有形之肿块,而于人身之至虚处附着滋生。其邪毒之性暴戾,既可掠夺人体之气血津液等精微物质满足生长发展需求,又致脏腑功能紊乱更甚,正气亏损愈重、气血津液郁滞愈深,复生痰瘀等毒邪;毒邪盛者又多兼夹为患,痰瘀互结,郁久化火,火动风生,血燥络瘀,伏毒锢结,复杂难辨,毒邪胜正气而失于约束,流转走窜而至周身,败坏机体,消耗正气,顽固难愈,易于反复^[13]。

2.2 毒邪理论对肿瘤发展过程的认识

毒邪理论认为毒邪一旦蕴育而成就参与肿瘤发生发展的全过程,既是致病因素导致肿瘤的发生,也是肿瘤的病理产物促进肿瘤进展。

在肿瘤癌前病变阶段或形成初期,脏腑功能失调,正气亏虚,气机郁滞不行使得津凝成痰、血凝成瘀,气、痰、瘀、毒互结,毒邪可改变机体内环境,产生各种毒害物质,并破坏正常生理结构,改变正常细胞的DNA序列,从而激活各种原癌基因,或使基因突变,或癌基因过表达,或抑癌基因失活,诱导正常细胞癌变,若不加干预则可能进一步恶化而形成有形之肿块。

在肿瘤疾病中期,毒邪持续存在使得脏腑功能紊乱更甚、正气亏损愈重、气血津液郁滞愈深,则可复生其他毒邪,或诸邪兼夹为患,促进癌变细胞持续恶性增殖并获得其他恶性特征,细胞聚集成群而发为有形之肿块,而于人身之至虚处附着滋生,或硬或软,或坚硬如岩,或留于体内,或附于体表,耗损人体精微而满足其增殖、转移扩散等需求。

在肿瘤疾病的后期,毒邪愈盛而正气失于约束,毒邪流转走窜,以气血津液为载体,循经络、三焦、四海、膜原、腠理、气街等通道而至周身,最终附着于人体正气最虚之处肆意生长,导致肿瘤转移,其病情加重,治疗难度更甚。且毒邪转移亦有法可循,多遵循脏腑间五行生克制化、相乘相侮、母子相及等规律,如肝癌患者,毒邪亢盛,木盛乘土,则毒邪可走窜及脾,而见纳差乏力、恶心呕吐等^[14]。

2.3 基于毒邪预防肿瘤

导致肿瘤的毒邪亦有内外之分,内生之毒多因情志不遂、癌基因的过度激活、体内正气亏虚、脏腑功能失调、痰浊瘀血等各种病理性产物的蓄积而成。外毒如辐射、化学致癌



物质、致癌病毒、环境等^[15]。内外毒邪其性猛烈顽固,易伤正气,最终导致肿瘤的发生和流注走窜。毒邪致癌隐匿潜伏,早期难以察觉,部分患者出现明显症状就医时已是晚期,难以逆转。故基于毒邪致癌特点宜早发现、早诊断、早治疗,并采取相应的预防措施。约50%的癌症新发和死亡与可控的危险因素有关^[16]。养成健康的生活方式,避免可防可控的内外致癌毒邪,早期筛查,发现有迹可循的毒邪,阻断发病过程,就有可能抑制或延缓癌症的发生。

2.4 从毒论治肿瘤疾病

临床诊治中各种肿瘤疾病病机繁杂,不同毒邪常兼夹错综致病,脑瘤多为痰、瘀、风毒为患,肺癌多为痰、热、瘀毒兼夹,肝癌多湿、热、瘀毒错杂,胃癌多痰、瘀、湿、热毒相兼,肠癌多痰、瘀、热毒兼夹,乳腺癌多痰、热、瘀毒为患,肿瘤从毒论治则当以抗癌解毒为大法,既要以不同毒邪的特点进行辨证论治、多法合用,又应就不同肿瘤辨病治疗、特色用药,方可取得良效^[17-18]。

肿瘤的病因病机主要责之于正虚邪实,其治疗则当扶正培本、解毒抗癌,考虑到肿瘤所处不同阶段,则应有侧重地扶正与祛邪,合理选用药物:①癌症初期,邪盛正未衰,当以祛邪为主,可运用手术、放化疗、攻毒中药等手段最大限度祛除毒性并佐以扶正药调整阴阳,代表性抗肿瘤中药制剂如华蟾素注射液;②中期则毒性愈盛,正气渐少,治疗当扶正祛邪并重,顾护正气并抑制肿瘤的进展,代表性中药制剂如康赛迪胶囊或艾迪注射液等;③晚期多出现气血亏虚,阴阳失衡,故治疗当以扶正为主,留正气,存生机,并佐以解毒抗癌,代表性中药制剂如参芪扶正注射液、参一胶囊等。

2.4.1 痰毒 痰毒首见于《太平圣惠方》“夫痰毒者,由肺脏壅热,过饮水浆,积聚在于胸膈,冷热之气相搏,结实不消”。《丹溪心法》又云“凡人上、中、下有块者,多是痰”,痰由虚生,六淫、七情、饮食、气虚、气滞以及脏腑功能失常,水液代谢紊乱,津液停滞,聚而为痰,久则痰化为毒,加之正虚则邪毒易侵;日久毒邪不去更伤脏腑,复生痰浊,痰浊积久成毒,痰毒互结,胶着黏腻,峻烈顽固,流窜周身,成疾成瘤,于至虚处生成肿块,亦可侵袭转移于他处,所谓“至虚之处,乃容邪之所”。痰毒致病,顽固难愈,流窜走动,易伤正气,临床多见病灶肿块逐渐增大,皮色不显,质地较软,伴见咳嗽咯痰,呕吐痰唾,颈部瘰疬,头重昏蒙,舌质淡红,舌体胖大,苔腻,脉滑。常见于肺癌、甲状腺癌、乳腺癌、胃癌、肝癌、脑瘤等恶性肿瘤^[12],治疗当以化痰散毒,常用方剂如消瘰丸、二陈汤、化积丸等,并根据癌肿的部位、症状和药物性味归经,灵活化裁。如肺癌常选山慈菇、川贝母、全瓜蒌、猫爪草、葶苈子等;胃癌多用山慈菇、薏苡仁、猫爪草、僵蚕等;乳腺癌常用皂角刺、半夏、生牡蛎、牡丹皮等。张仲景又言“善治痰者,当以温药和之”,可酌加肉桂、炮姜之类,既可扶正散寒,又可助气顺化痰散结。

肿瘤的发生发展受内外环境影响,具备酸性、低氧、高

压、免疫逃逸等特点的肿瘤微环境扮演重要作用,满足肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成、转移等恶性行为。虽然是不同的理论体系,但肿瘤微环境中的炎症细胞、炎症因子、致癌因子、血管活性物质和趋化因子等与痰毒、瘀毒、热毒等中医毒邪存在一定的相关性,既干扰机体正常的生理功能,又促进肿瘤的发生发展。现代研究也发现恶性肿瘤发生发展高度依赖的微环境中肿瘤相关成纤维细胞持续活化,取类比象分析成纤维细胞相当于中医学的“痰”,其分泌的多种因子相当于痰湿化生的“内毒”,分泌的血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、血小板源性生长因子等类似于痰湿蕴久化生之毒,痰毒内蕴促进恶性肿瘤细胞的发生发展^[19-20]。因此基于痰毒致病运用化痰解毒法是治疗肿瘤的重要方法,孙玲玲等^[21]研究表明,缺氧条件下益气除痰方含药血清组肺癌细胞较缺氧模型组细胞上皮间质转化显著减少,与常氧对照组相比上皮间质转化增多,益气除痰方在缺氧微环境中可以抑制内质网应激诱导的二硫化物异构酶表达,减缓缺氧条件下癌细胞发生间质化进程。中药山慈菇具有清热解毒、化痰散结的功效,现代药理研究表明其主要活性成分为二氢菲类、联苄类、菲类、萜类和芳香类化合物,其抗肿瘤机制是抑制肿瘤细胞的增殖、侵袭、转移能力,发挥较强的细胞毒作用抑制肿瘤细胞生长,有效抑制肿瘤新生血管生成,此外还可提高机体免疫力^[22]。

2.4.2 瘀毒 《血证论》“瘀血在经络脏腑之间,则结为瘤癥,瘕者或聚或散,气为血滞,则聚而成形”。血液不行,凝滞为瘀,包括气滞、食滞、痰浊等病理因素导致脏腑功能失常、血行不畅的病理状态和有形之积血、蓄血、恶血等的停积。瘀能致毒,血液经血管运行于全身大小组织器官而不停,血液运行缓慢,甚至停滞,则败坏生毒,组织器官的代谢产物过度进入血液中,亦导致血液败坏,加之人体正气亏虚,瘀血不能及时排出,蕴积日久则成瘀毒;毒亦可致瘀,二者搏结交杂、互为因果,癥积肿块,坚固难移,久不散消而致肿瘤疾病的发生。常见于肝癌、食管癌、胃癌等恶性肿瘤,临床表现为坚硬肿块,疼痛明显,痛有定处,入夜痛甚,肌肤甲错,面唇紫暗,舌暗,舌见瘀点、瘀斑,脉细弦或涩。

现代研究发现肿瘤在其发生、局部浸润、远处转移的过程中从血液“黏”“浓”“凝”“聚”的血液流变学角度容易“久病入络,瘀阻络脉”,产生血栓和微循环障碍^[23]。即使恶性肿瘤拥有丰富的血管网络以保证血运,但肿瘤微环境中无效血管增生明显,导致血液流速减慢,加之乳酸、糖、脂肪酸等人体代谢产物堆积导致的微环境改变日久亦能化生瘀毒,影响免疫微环境,满足肿瘤的增殖、侵袭、黏附、血管生成、转移、免疫逃逸等恶性行为^[24-26]。

瘀毒所致肿瘤治疗当以解毒化瘀:①瘀轻毒微者,扶正为主,少以祛瘀解毒之品;②瘀重而毒尚轻者,祛瘀为主,佐以解毒,瘀去则毒自消;③瘀毒俱重者,治宜祛瘀、解毒并重,以求通过改善血液流变学、抗血小板凝集、调节组织缺氧微

环境、减少异型细胞相关黏附因子表达、抑制肿瘤新生血管生成等发挥抗肿瘤作用。常用方剂如血府逐瘀汤、鳖甲煎丸等,配伍解毒化瘀药应注意用药时机、用法、用量及结合现代药理学理论,根据其不同瘀血症型适当配伍补益药、行气药、清热解毒药等,如莪术配黄芪,既可行气活血消积,又可补中益气,防正气耗散之弊,补而不滞,行止有度^[27]。就不同肿瘤类型而言,肠癌、肺癌、卵巢癌血瘀兼便秘患者,解毒化瘀首选桃仁;肺癌、肝癌伴心血管病患者,丹参常为首选;妇科肿瘤、脑癌、肝癌患者选用莪术活血破瘀疗效较好;蜈蚣、全蝎、土鳖虫、斑蝥等虫类药搜剔络结疗效较显著,如土鳖虫对女性卵巢与宫颈肿瘤疗效显著;白血病、肝癌等有出血倾向者则应慎用虻、三棱、虻虫等破血逐瘀药^[23]。恶性肿瘤辨证使用虫类药物临床疗效显著,其逐瘀散结、改善微循环等功效能够改善瘀毒所致患者血液高凝状态、血栓等并发症。虫类药药性大多峻猛,故其使用要遵法炮制,并结合现代成分研究合理配伍使用,已上市抗肿瘤新药如艾迪注射液、康赛迪胶囊(复方斑蝥胶囊)等即是斑蝥现代典范制剂,在肺癌、肝癌、胃癌等多种肿瘤的临床运用中疗效显著^[28]。

2.4.3 伏毒 伏毒是指内外多种邪毒潜藏于人体,正虚无力驱之外出或与之抗衡,正邪暂时相安,伏于体内,伏而不觉,适时而发。外感伏毒,正气尚存则邪毒暂不得发病,但正气不足以驱邪外出,则邪毒深伏内藏;脏腑功能失调,进而火、热等邪气及痰瘀等病理产物内生,日久不化而成热毒、火毒、瘀毒、痰毒等。外感、内伤之伏毒,错杂为患内外相引,如外感伏毒可酿生痰毒、瘀毒、热毒、湿毒等内毒,内生伏毒多有正气不能透邪外出的特点,若因外毒引触则可乘势而外发。正气尚足,故隐而不发,深伏于内,暗耗正气,耗伤气血津液以积蓄力量,待毒盛正气大亏或外邪引触则突然发病,病势凶险,迅速恶化,复杂多变,皆属伏毒,伏而后发,与现今肿瘤、感染性疾病、免疫性疾病、结缔组织疾病及某些遗传性疾病发病关系密切。

伏毒致病总以人体正气亏虚、脏腑阴阳失调为前提,复因内外致病因子的侵袭而生肿瘤疾病,这与现代“肿瘤干细胞”致病特点有异曲同工之妙。肿瘤干细胞是一小群具有极强自我更新能力、多向分化潜能和高致瘤性的肿瘤细胞,在免疫微环境、酸性微环境、缺氧微环境和炎症微环境等的作用下促进恶性肿瘤发生、转移、复发、耐药等恶性行为的发生。肿瘤干细胞自我更新能力及多向分化能力乃伏毒掠夺气血精微以自养及抵御药物的杀伤,从而无力祛邪外出;肿瘤干细胞转移潜能是伏毒走窜弥散全身而形成新的转移灶,且正气耗伤无力抗邪,则邪毒更易于扩散;肿瘤干细胞复发耐药特性是制约肿瘤疗效的关键,肿瘤初治后,伏毒多数可去,但根除困难,少量邪毒继续潜伏于体内,缠绵难消,躲避化疗、放疗等的杀伤,而易再度发展。因此肿瘤干细胞与中医学伏毒皆具隐匿伏藏的特性,暗耗正气,待日久正不抗邪而发病,且病势深重、迁延不愈^[29]。

邪伏有深浅轻重之异,以六经辨证则有邪伏于少阳、阳明、少阴、厥阴等经之异;以卫气营血辨证,轻者邪伏于卫气,重者伏于营血,且血分为主,以三焦辨证则有上、中、下三焦之别,且以下焦肝肾为重点,故其临床表现、诊治依照其邪气性质及伏藏部位各有不同:①热毒里结,气血两燔,则见高热,烦渴谵妄,或发斑吐衄,舌绛唇焦,故当清热泻火、凉血解毒,代表方剂如清瘟败毒饮;②湿热秽浊毒邪伏藏膜原,则可见憎寒壮热,头痛身疼故当疏通宣达,代表方剂柴胡达原饮^[30]。当人体免疫力正常时,肿瘤细胞则藏匿于体内;当机体免疫力低下则难以有效抑制肿瘤细胞的生长,体内微环境利于肿瘤细胞增殖,病情迅速发展恶化。山慈菇等抗肿瘤中药可激活人体免疫系统,提高宿主对癌细胞特异性及非特异性免疫反应能力,从而发挥抗肿瘤疗效。徐小娟等^[31]研究提示山慈菇多糖可诱导小鼠机体分泌血清白细胞介素-2、肿瘤坏死因子等活性,从而提高机体的免疫能力发挥抗肿瘤作用。

2.4.4 热毒 “癌疾初发,却无头绪,是肉热痛”,外邪从化热毒,内邪郁热化毒,伏痰、伏瘀等伏毒亦可化生热毒。热毒火热亢盛,其性燔灼、急迫、炎上,燔灼津液,耗气伤津,血遇热则凝而为瘀,津液遇火则炼液成痰,气血痰浊壅滞经络脏腑,则生肿块。常见于鼻咽癌、肺癌、胃癌、乳腺癌等上、中焦部位肿瘤,临床多见高热,或低热不退,心胸烦闷,口干口苦,大便硬结,小便短涩,舌红,苔黄腻,脉数或细数或弦细数。此外,后期热毒极盛,阳气大量耗竭而致阳衰,亦可出现四肢厥冷、面色苍白、精神萎靡、脉微欲绝等危象。

热毒是肿瘤发生发展的重要毒邪,这与“炎-癌转化”机制类似,肿瘤患者常出现感染或坏死、溃烂肿瘤相关炎性及热性表现,致炎因素持续刺激可以诱导肿瘤的形成,形成后亦可产生非可控性炎症促进肿瘤侵袭、转移,通过抑制慢性炎症相关的炎性因子及信号通路,阻断“炎-癌转化”的质变过程,是肿瘤防治的重要方法。

“热者寒之”,故以清热解毒之法驱除邪毒,现代药理学研究表明,清热解毒药既有抗炎杀菌、驱除热毒、抗病毒、调节免疫等功效阻断“炎-癌转化”,又可直接抑制和杀灭癌细胞。就不同肿瘤类型而言,肺癌多选用白花蛇舌草、石见穿、石上柏、白毛藤等;胃癌多选用藤梨根、野葡萄根、八月札、蒲公英等;大肠癌多选用野葡萄根、苦参、大血藤、半枝莲、八月札等清热解毒之品^[27],常用方剂如犀黄丸、清瘟败毒饮、五味消毒饮、普济消毒饮、黄连解毒汤、片仔癀等。由三七、蛇胆、牛黄、麝香组成的传统中药制剂片仔癀多途径、多靶点抗肿瘤并延缓肿瘤进展,现代药理研究表明其通过调节STAT3、PI3K/Akt/mTOR、Hedgehog等信号通路有效抑制肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、新生血管生成等恶性行为,抑制肿瘤干细胞增殖,并可逆转癌细胞的多重耐药,改善机体免疫力^[32]。苦参的主要有效成分苦参碱,具有免疫调节、保肝、抗肿瘤等广泛的药理作用,当作用于宫颈癌 HeLa 细胞后,周期相关蛋白 Wee1 表达水平升高,Cyclin A、CDC2 和 Cyclin B



表达水平降低,这表明苦参碱可能通过诱导细胞凋亡、阻断细胞周期发挥抗肿瘤作用^[33]。已上市的抗肿瘤中药复方苦参注射液由苦参、白土苓组成,其主要活性成分为氧化苦参碱和苦参碱,临床及基础研究提示复方苦参注射液具有阻滞细胞周期、诱导凋亡、抑制迁移、减轻放化疗的副反应、缓解癌痛,及调节免疫微环境等多环节作用机制。通过降低细胞外调节蛋白激酶的磷酸化,并减少肿瘤诱导的促炎细胞因子产生,复方苦参注射液可抑制小鼠肉瘤生长,并通过 Akt 和辣椒素受体信号通路减少肿瘤诱导的痛觉过敏^[34]。

2.4.5 寒毒 《灵枢·百病始生》云“积之始生,得寒乃生”。机体阳气不足,阴寒内盛,日久酿生寒毒,并以有形的津液、血液为靶点,寒痰、寒瘀成积而形成癥瘕积聚。寒毒又可耗损阳气,导致阳气虚衰更甚,寒毒壅盛,并兼夹痰凝、血瘀、湿毒等兼夹为患。加之认为肿瘤多是热毒,忽视寒毒,治疗多以清热解毒为大法,或误将局部或某阶段的热象作为热毒证据,现代药理研究也表明清热解毒药具备抗肿瘤功效,故大用清热解毒之品,肿瘤难消,且更加耗损阳气,寒毒愈甚,变证繁多,而见精神不振,畏寒肢冷,纳呆腹泻,口淡不渴或渴喜饮热,咳吐清稀痰涎,大便稀薄,小便清长,舌淡胖苔白,脉沉迟弱,多见于胃癌、肾癌等。治疗当以散寒解毒,调整阴阳,以平为期,代表方剂如五积散、阳和汤等,并随证配伍乌头、附子、干姜、桂枝、杜仲、补骨脂、巴戟天、肉苁蓉、淫羊藿等温散里寒、温补阳气之品。国家药品监督管理局批准我国原创中药一类新药淫羊藿素(阿可拉定)软胶囊上市,开启肝癌精准治疗时代。淫羊藿素是从淫羊藿中提取、分离、纯化而来的单体化合物,作为小分子免疫调节药物,可作用于 TLR-MyD88-IKK-NF- κ B 等信号通路,抗炎,调节机体免疫功能,改善肿瘤微环境,发挥抗肿瘤效应,为不可切除的晚期肝癌细胞癌治疗注入新力量,为临床提供新选择,为患者带来新希望^[35]。

2.4.6 湿毒 脾胃虚损,运化失常,水湿泛溢,湿浊内生,或是感受湿邪,“伤人于冥冥之中”,其性黏滞、重浊,迁延难愈,湿邪亢盛剧烈或日久不去则化生为毒;湿毒内蕴,复伤脾土,则湿毒更甚。湿毒留滞,阻遏气机,升降失常,气不通达,则变证由生。湿毒日久,四肢百骸,无处不到,多从热化为热毒,胶结壅滞,入血入络,瘀毒由生,或伤正耗阳兼夹寒毒、风毒。湿毒易袭阴位,肝肾居于下焦,则易伤肝肾。湿毒致病缠绵难愈,重浊趋下,常见于胃肠癌及肝、肾、膀胱等下焦部位肿瘤,临床多见肢体浮肿,身重脘痞,纳呆食少,大便稀薄或黏涎脓血,小便滞涩,舌淡红,苔白腻,脉滑。治疗当以祛湿解毒,首当疏畅气机,行气以运化水湿,通利三焦之气机,调理脾胃之升降,疏通血中之瘀滞;其次多配伍风药,如升麻、防风等,取其祛风胜湿、升散行窜、开透玄府之力,既可助脾健运、祛湿解毒,又可宣畅气机、活血通络。常用方剂如四妙丸、胃苓汤、藿朴夏苓汤等,胃肠道肿瘤多配伍苦参、椿皮;肝癌常加草薢、茵陈;肾癌、膀胱癌多选用土茯苓、薏苡。已

上市的康莱特注射液即是从祛湿中药薏苡仁提取有效抗肿瘤物质以现代工艺制取的新药,其主要有效成分为薏苡仁酯,研究发现其既可高效诱导癌细胞凋亡,抑制细胞增殖、转移和新生血管生成,又能显著提高机体免疫功能,联合放、化疗和介入治疗对肺癌、肝癌等多种恶性肿瘤疗效显著,并可降低放、化疗的毒副反应。桂雪梅等^[36]研究发现康莱特注射液联合化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌,能显著改善 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 等免疫指标,增加巨噬细胞数量并抑制肿瘤新生血管的生成,进而诱导生成肿瘤坏死因子和白细胞介素等物质,可明显提高患者免疫功能,改善患者生活质量,并增强化疗药物效果。王博龙^[37]研究发现康莱特注射液的活性成分参与细胞增殖调控、蛋白激酶 B 信号调控、环氧化酶途径、细胞迁移调控等生物过程,可用于 20 多种癌症的治疗。

2.4.7 风毒 《诸病源候论》言“恶核者,内里忽有核,累累如梅李、小如豆粒……此风邪夹毒所致”,风为百病之长,善行而数变,外来风湿邪气肆虐,蕴久成毒;内有热极生风,或肝阳化风,或阴虚动风,或血虚生风,蕴久成毒。风毒致病,发病急骤,来势迅猛,与诸邪相兼为患,走窜不定,穿孔透里,内攻脏腑,耗伤气血,阻滞经络,上扰清窍,具有较强的致病性和流行性。临床多头痛昏蒙欲扑,眩晕耳鸣,言语不利,手足震颤,肢体麻木,步履不正,舌红苔薄,脉弦或弦细数或细弱,常见于脑瘤,治疗当祛风解毒,常用方剂如天麻钩藤饮、镇肝息风汤、牵正散等。“高巅之上,惟风可到”,故临床多配伍风药升阳调气、行经入络而达病所,如配伍祛邪达表、载药上行的川芎、金银花。国医大师周仲瑛从风毒论治舌癌,尊崇“高巅之上,惟风可到”,多用蜈蚣、全蝎、僵蚕、乌梢蛇等搜风剔络解毒。现代药理研究表明祛风解表药、息风止痉药、祛风胜湿药等大多具备良好的抗肿瘤疗效。蜈蚣可祛风通络、散结攻毒,自古多用以治疗肿瘤等顽疾。蜈蚣提取物主要活性成分为类组胺物质,通过抑制肿瘤细胞增殖、抑制血管生成、阻滞细胞周期、促进凋亡、调节免疫等多种途径抗肿瘤^[38]。

3 中医药基于毒邪理论防治肿瘤的展望

中医药是中华文明的瑰宝,是优秀的文化资源和重要的生态资源,是最具中国特色的名片,是我国最具有创新发展潜力和特有的学科领域,是中国科技研究走向世界的钥匙。几千年的理论创新和实践经验凝聚着丰富的历史智慧,为中医防治肿瘤奠定了坚实的基础;分子生物学、系统生物学、网络药理学等为中医药发展带来新的契机。

毒邪是各种肿瘤疾病的共同病理基础,与肿瘤的增殖、侵袭、转移等恶性行为密切相关。《金匱要略心典》中言“毒,邪气蕴结不解之谓”。毒可视作诸多病邪的进一步发展,日久不去,多化生成毒,如五志过极化火生毒(热毒、火毒)、痰浊阻滞日久而成痰毒、瘀血停蓄日而成瘀毒、湿浊壅塞而成湿毒等^[6]。邪盛久则生毒,毒必兼邪,无论其性质为何,皆是由原有病邪化生而来,既保存了原有病邪的特点,

又不完全与原有病邪相同,均可概称为“毒邪”。正如周仲瑛教授所言“毒必附邪,邪盛生毒,毒因邪而异性,邪因毒而鸱张,以痰瘀为依附而成形”^[11]。中医药以其个性化的辨证论治思维、整体观念和治未病思想,运用毒邪理论防治肿瘤疾病,基于不同类型毒邪的病因病机特点实施个体化的辨证施治,充分发挥其在调节不同肿瘤疾病的预防、带瘤生存、减少转移复发、降低放化疗反应、减毒增效、改善化疗药物耐药等方面的优势,显著改善患者的生活质量,提高机体免疫力。

不可否认的是,目前癌症的治疗手段还是由西医主导,但手术、放化疗、靶向药物、骨髓移植、免疫治疗等仍然无法改变癌症的低治愈率和高病死率。当然,现阶段中医确实尚不能成为治癌的主要手段,需要大量的循证医学和临床实践改变中医药在抗癌领域的地位,让临床效果证明中医理论和中药的实际价值。

4 小结

中医毒邪学说经过历代医家不断探索、实践与传承,逐渐丰富其内涵,促进中医理论的发展与完善,并随着现代生命科学的发展,被赋予新的含义。历代医家认为毒邪是各种肿瘤疾病的共同病理基础,结合现代药效机制研究以及相关抗肿瘤中药制剂的开发上市,亦说明从毒论治在肿瘤治疗中的重要性。基于毒邪理论指导肿瘤疾病的治疗,提高了肿瘤疾病的临床疗效,为其治疗提供了新的思路。

[参考文献]

- [1] 杨瑞,刘胜. 中医外科学对“毒”的认识[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(6): 3290.
- [2] 张翌蕾,崔应麟. 毒邪学说研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5074.
- [3] 张辛欣,焦华琛,李运伦. 毒邪实质刍议[J]. 陕西中医, 2019, 40(4): 511.
- [4] 戴小军,于彦威,刘延庆. 毒邪理论治疗肿瘤源流及辨治要法[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5122.
- [5] 袁天慧,吴辉,杨忠奇,等. 慢性心力衰竭中医辨证思考[J]. 中国中西医结合杂志, 2022, 42(3): 355.
- [6] 袁天慧,洗绍祥,杨忠奇,等. “毒”邪致慢性心力衰竭理论依据初探[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(6): 1785.
- [7] 黄淑敏,王梓仪,张倩等. 基于“毒邪学说”探讨炎症在慢性心力衰竭发展中的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(18): 198.
- [8] 张锦,张允岭,郭蓉娟,等. 从“毒损脑络”到“毒损络脉”的理论探讨[J]. 北京中医药, 2013, 32(7): 483.
- [9] 陈可冀,史大卓,徐浩,等. 冠心病稳定期因毒致病的辨证诊断量化标准[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(3): 313.
- [10] 徐伟超,李佃贵,刘建平,等. 浊毒理论创新中医因病机学[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(8): 913.
- [11] 周仲瑛,程海波,周学平,等. 中医药辨治肿瘤若干理念问题的探讨[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 101.
- [12] 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.
- [13] 周仲瑛,吴勉华,周学平,等. 中医辨治肿瘤十法[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(6): 541.
- [14] 查鸯岚,程海波. 程海波运用癌毒病机理论辨治肿瘤转移经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(5): 381.
- [15] 李琦玮,于明薇,王笑民. 癌毒理论研究现状[J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 347.
- [16] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1.
- [17] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授从癌毒辨治恶性肿瘤病机要素分析[J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(2): 313.
- [18] 郑红刚,侯炜,花宝金. 调气解毒法的学术内涵及其在肿瘤防治中的实践[J]. 中医杂志, 2022, 63(21): 2023.
- [19] 陈滨海,张雅丽,姚成,等. 基于肿瘤微环境学说探讨肺癌转移与痰毒的关系[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(9): 2079.
- [20] 刘磊,张光霁,楼招欢,等. 基于肿瘤微环境学说的肿瘤相关成纤维细胞与痰毒的关系探讨[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(5): 1163.
- [21] 孙玲玲,林丽珠. 益气除痰方对缺氧微环境下 A549 细胞上皮间质转化及 P4HB 表达的影响[J]. 中药新药与临床药理, 2013, 24(5): 454.
- [22] 季漪,吴勉华. 山慈菇化学成分及其抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 596.
- [23] 罗琴琴,鲁叶云,王立芳,等. 基于血瘀证探讨活血化瘀法在恶性肿瘤治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2017, 58(8): 654.
- [24] LAZAR S, GOLDFINGER L E. Platelets and extracellular vesicles and their cross-talk with cancer [J]. Blood, 2021, doi: 10.1182/blood.2019004119.
- [25] FEINAUER M J, SCHNEIDER S W, BERGHOFF A S, et al. Local blood coagulation drives cancer cell arrest and brain metastasis in a mouse model [J]. Blood, 2020, doi: 10.1182/blood.2020005710.
- [26] RINGEL A E, DRIJVERS J M, BAKER G J, et al. Obesity shapes metabolism in the tumor microenvironment to suppress anti-tumor immunity[J]. Cell, 2020, 183(7): 1848.
- [27] 唐德才. 活血化瘀药在抗肿瘤及转移中的运用思考[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(1): 1.
- [28] 郭盛,余小祥,张维权,等. 艾迪注射液联合其他疗法治疗消化系统肿瘤的研究进展[J]. 中药新药与临床药理, 2021, 32(8): 1224.
- [29] 廖勉勉,王志宇,张奉学,等. 基于肿瘤干细胞探讨中医癌毒病机学说[J]. 世界中医药, 2021, 16(20): 3058.
- [30] 周仲瑛. “伏毒”新识[J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 73.
- [31] 徐小娟,蔡懿鑫,毛宇,等. 山慈菇多糖对荷 H22 肝癌小鼠的抗肿瘤机制研究[J]. 食品研究与开发, 2015, 36(7): 23.
- [32] 彭军,诸剑锋,付长庚. 片仔癀临床应用中国专家建议[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(3): 285.
- [33] 程熠,郭秋云,于世英,等. 苦参碱对人体体外培养宫颈癌 HeLa 细胞增殖的抑制作用[J]. 医药导报, 2019, 38(10): 1255.
- [34] ZHAO Z, FAN H, HIGGINS T, et al. Fufang Kushen Injection inhibits sarcoma growth and tumor-induced hyperalgesia via TRPV1 signaling pathways[J]. Cancer Lett, 2014, 355(2): 232.
- [35] 曾亮亮. 原创新药中药淫羊藿素软胶囊获批上市[N]. 经济参考报, 2022-01-12(005).
- [36] 桂雪梅,代丽,袁钦伟,等. 康莱特注射液在化疗药物治疗晚期非小细胞肺癌中的作用及对 CD3⁺、CD4⁺、NK、CD4⁺/CD8⁺ 水平的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(5): 147.
- [37] 王博龙. 基于网络药理学的康莱特注射液 3 种主要成分抗肿瘤机制研究[J]. 中国现代应用药学, 2019, 36(1): 58.
- [38] 杨晓慧,李雁. 中药蜈蚣抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中成药, 2017, 39(2): 373.

[责任编辑 张燕]