

# 大肠癌转移的中医病机探讨

杨越<sup>1</sup> 刘宁宁<sup>1</sup> 张程程<sup>2</sup> 李琦<sup>1</sup>

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科 上海中医药大学附属曙光医院肿瘤研究所 上海 201203;

2. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科 上海 200032)

**摘 要:** 肿瘤转移是一个多因素参与的复杂过程,转移影响预后,与生存期密切相关,是大肠癌的主要致死原因。中医药在大肠癌转移的防治中起着重要的作用,但大肠癌转移的病机却并不明朗。明确大肠癌转移的病机从而更有效地预防转移,是目前亟待解决的难题。目前在肿瘤转移形成的理论及分子机制方面已有一定的探索,回顾近年研究进展,认为大肠癌转移的中医病机主要集中在“毒、痰、瘀、虚”四个方面。就大肠癌转移的中医病机做一系统的综述。

**关键词:** 大肠癌; 转移; 病机; 中医

**中图分类号:** R735.34

**文献标志码:** A

**文章编号:** 1673-7717(2018)09-2214-03

## Discussion on TCM Pathogenesis of Metastasis in Colorectal Cancer

YANG Yue<sup>1</sup> LIU Ningning<sup>1</sup> ZHANG Chengcheng<sup>2</sup> LI Qi<sup>1</sup>

(1. Oncology Department, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 201203, China;

2. Oncology Department, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China)

**Abstract:** Tumor metastasis is a complex process. It affects the prognosis of colorectal cancer and is closely related to survival time, and has become a main cause of death in colorectal cancer. TCM (Traditional Chinese Medicine) plays an important role in the prevention and treatment of clinical tumor metastasis, but the pathogenesis of metastatic colorectal cancer is still uncertain. Therefore, it is urgent to understand the pathogenesis of colorectal cancer metastasis and prevent it effectively. Recently, some explorations in the theory and molecular mechanisms of tumor metastasis have been made. By reviewing recent research progress, the author believes that the TCM pathogenesis of colorectal cancer metastasis mainly concentrates on four aspects of "toxin, phlegm, stasis and deficiency". This article makes a systematic review on the pathogenesis of colorectal cancer metastasis.

**Key words:** colorectal cancer; metastasis; pathogenesis; Traditional Chinese Medicine

大肠癌(colorectal cancer, CRC)包括结肠癌和直肠癌。据统计,2017年美国预计有168.878万新癌症病例及60.092万癌症死亡病例,其中大肠癌发病例数约为13.543万,死亡例数约为5.026万<sup>[1]</sup>。2015年中国预计有429.2万新癌症病例及281.4万癌症死亡病例,其中大肠癌发病例数约为37.63万,死亡例数约为19.10万<sup>[2]</sup>。我国大肠癌的发病率和死亡率均高于世界平均水平<sup>[3]</sup>。手术是大肠癌治疗的首选方法<sup>[4-5]</sup>,但术后转移是影响生存期重要因素,成为大肠癌患者死亡的主要原因之一<sup>[6-7]</sup>。对大肠癌转移的一些重要研究主要集中在肝转移、肺转移以及淋巴结转移<sup>[7]</sup>。据统计,约10%~15%的患者在手术时即已存在血行转移,20%患者在术后2年内发生远隔脏器转移,其占大肠癌术后患者死亡原因的85%<sup>[8]</sup>。尽管经过手术、辅助化疗及生物免疫等治疗,效果仍不尽如人意,约

62.4%患者仍无法避免术后复发或转移<sup>[9-10]</sup>。

中医药在临床防治大肠癌转移中起着重要作用。病机反映病证变化的机理,是决定治疗法则和处方用药的前提。探索大肠癌转移的中医病机对临床防治意义非凡,本文将就大肠癌转移的中医病机研究进展做一系统综述,为大肠癌转移的防治提供依据。

### 1 癌毒扩散

癌毒积聚体内形成肿瘤,随经络、血脉流注扩散至五脏六腑乃至全身,造成肿瘤的转移。癌毒扩散可能为大肠癌转移的病机。《仁斋直指附遗方》谓“癌者,上高下深,岩穴之状,颗粒累累,毒根深藏。”《中藏经》云“痈疮疮肿之所作也,皆五脏六腑蓄毒之不流则生矣,非独营卫壅塞而发者”,所言肿瘤之生发乃“脏腑蓄毒”。张泽生首提“癌毒”的概念,在论述宫颈癌、阴道癌病机时他说“病理上由于癌毒内留,湿热内伏,瘀血凝滞,这是实的一面”<sup>[11]</sup>。周仲瑛据多年临床经验认为癌病为患必夹毒伤人,首倡“癌毒学说”<sup>[12]</sup>,认为癌毒是在内外多种因素作用下,在人体脏腑功能失调基础上产生的一种对人体有明显伤害性的病邪,其存在是恶性肿瘤形成的先决条件<sup>[13]</sup>。叶乃菁等<sup>[14]</sup>认为癌毒是恶性肿瘤的致病因素,肿瘤的转移或许是由存于体内的癌毒发生转移所导致的。赵昌林提出,恶性肿瘤所产生的内源性毒邪是肿瘤转移的中心环节,解毒抗癌是治疗恶

**基金项目:** 国家自然科学基金青年科学基金项目(81520108031);上海市优秀学术带头人(16XD1403600);上海市医学领军人才项目

**作者简介:** 杨越(1992-),女,湖北武汉人,硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤的临床和基础研究。

**通讯作者:** 李琦(1971-),男,河南信阳人,教授、主任医师,博士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤的临床和基础研究。E-mail: Lzwf@hotmail.com。

性肿瘤的主要方法<sup>[15]</sup>。王笑民等<sup>[16]</sup>探讨肿瘤侵袭转移的规律时也谈到“癌毒”流散的重要作用。索凤茹等<sup>[17]</sup>认为癌毒搏结、邪毒互结并扩散,发生传舍,进而导致肿瘤的转移。有研究表明,肿瘤转移与血管新生密切相关<sup>[18]</sup>,血管新生或许为癌毒的扩散创造了条件,贾英杰等发现解毒祛瘀方通过抑制血管新生来抑制肿瘤进展<sup>[19]</sup>。

## 2 痰浊流注

肿瘤的浸润、侵袭及转移可能与痰浊流注的特性相关。痰浊内生积聚形成肿瘤,或随气而动,或与他邪相合,或由经脉或由脏腑而周流全身,造成局部或远端的转移。痰分有形之痰和无形之痰,其流动并不受血运、淋巴道及具体脏器的限制,易播散全身。而痰浊质偏稠厚,有黏滞缠绵的特性,易停滞某处形成转移灶,故痰浊流注可能为大肠癌转移的病机。《丹溪心法》曰“凡人身上、中、下有块者多是痰”。《杂病源流犀烛》云“痰之为物,流动不测,故其有害,上致巅顶,下至涌泉,随气升降,周身内外皆到,五脏六腑俱有”。《灵枢·百病始生》云“是故虚邪之中人也……留之不去,传舍于肠胃之外,募原之间,留著于脉,稽留不去,息而成积或著孙脉,或著络脉,或著经脉,或著于伏冲之脉,或著于膂筋,或著于胃肠之募原,上连于缓筋,邪气淫佚,不可胜论”。虚邪成积,由此向彼转移,稽留他处。赖家权<sup>[20]</sup>等认为,大肠癌的发生始于痰浊内生,而痰、气、火相杂是产生大肠癌的重要病机。赵颖等发现消痰通腑方可抑制结肠癌肝转移,其机制可能与调节结肠癌肝转移组织中 IGF-1、IGF-1R、IGFBP-3 蛋白表达相关<sup>[21]</sup>。

## 3 癌栓瘀滞

瘀滞日久,聚而结为癌栓,随血运转移他处形成转移灶。气为血帅,血为气母,血瘀与气郁常相伴相生,若本脏气机失调,癌栓则易随周身气机流动而流窜他脏,继而形成转移,故癌栓瘀滞可能为大肠癌转移的病机。《灵枢·百病始生》言“起居不节,用力过度,则脉络伤——阴络伤则血内溢,血内溢则后血。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”。《医林改错》云“气无形不能结块,结块者,必有形之血。血受寒则凝结成块,血受热则煎熬成块”。《医宗金鉴》曰“癌为气病,症为血瘤,病皆起于气,气聚而后血凝。”人体气血的瘀滞不通可以导致积聚的发生发展,大肠癌转移原因也可以从这个方面考虑。贾小强等曾提出“癌毒流注”是大肠癌转移病机的假说,认为癌毒循经络和血脉流注其他组织脏器可引起转移,他提出“癌毒传舍”的病机思路,认为大肠癌早期局部易出血形成癌性结节,血瘀态在大肠癌始发便有,为癌毒的转移提供了适宜的环境<sup>[22]</sup>。通过实验研究,他发现<sup>[23]</sup>化瘀解毒能有效改善微循环,抑制肿瘤细胞 Lo-Vo 的细胞侵袭力及基质黏附率,有效抑制实体瘤。尤建良等<sup>[24]</sup>在临床治疗的中晚期运用肿瘤三号方调气化瘀,通过改善患者体内高黏高凝状态来控制肿瘤的转移。郭勇等<sup>[25]</sup>建立了气虚血瘀证的 Balb/c 小鼠结肠癌人工血行转移的复合模型,发现气虚血瘀状态能促使小鼠结肠癌转移,机制可能是通过上调 ERK1/2 和 VEGF 的表达,证明了血瘀态与大肠癌转移的相关性,高黏高凝状态可促使肿瘤转移。

## 4 脾肾虚损

“虚”既可为局部虚损,也可为全身虚损,气血阴阳、五脏六腑皆可虚。《临证指南医案》曰“至虚之处,便是留邪之地”。程海波教授提出“正气亏虚、癌毒流注”的理论,认为正气亏虚是肿瘤转移的根本原因,癌毒流注是肿瘤转移

的病机关键<sup>[26]</sup>。一些中医大家将“虚”具体化,指出肿瘤的转移与脾虚、肾虚密切相关。《活法机要》云“壮人无积,虚人则有之,脾胃虚弱,气血两衰,四时有感,皆能成积”。《景岳全书》曰“凡脾胃不足,及虚弱失调之人,多有积聚之病,盖脾虚则中焦不运,肾虚则下焦不化,正气不行则邪滞得以居之”。《医宗必读》谓“脾肾并重,脾肾同治,二脏安和一身皆治,百疾不生”。林胜友等<sup>[27]</sup>对 780 例大肠癌患者进行中医证候和生存期的相关性分析,发现脾虚气滞型患者最多。邱佳信教授<sup>[28-29]</sup>提出“有瘤体必虚,有虚首健脾”,强调在胃肠道恶性肿瘤病程中,脾虚生湿是疾病发生发展的根本因素。白建平等总结刘伟胜教授经验,认为大肠癌病机的根本是脾虚、肾亏<sup>[30]</sup>。肾为先天之本,脾胃乃后天之本,水谷之海,气血生化之源,一旦肾气虚损,脾失健运,正气抗邪则无以为继,易生瘤变。

研究表明<sup>[31-32]</sup>健脾补肾类中药能够促进淋巴细胞的转化,调节细胞因子,增强特异及非特异性免疫,有抗肿瘤作用。健脾补肾改善虚损的体质状态,动摇肿瘤存在之根本,可有效抑制肿瘤的转移。吴良村教授运用四君子汤治疗 120 例大肠癌脾虚证患者有效率为 90.8%,朴炳奎教授用益气消瘤方扶正培本,延缓大肠癌复发转移<sup>[33-34]</sup>。蒋益兰等<sup>[35]</sup>发现健脾消瘤方能够抑制裸鼠大肠癌术后肝转移。韩钦芮等<sup>[36]</sup>认为脾虚可能是肿瘤微环境的核心病机,健脾可改善微环境,逆转肿瘤免疫逃逸潜能,有效治疗肿瘤。李琦等<sup>[37-38]</sup>提出健脾解毒方可抑制 JNK 信号通路的激活,改善 HCT8/VCR 细胞株的多药耐药性,抑制肿瘤进展。刘宣等<sup>[39]</sup>发现健脾解毒方可抑制人结肠癌皮下移植瘤生长,机制可能与通过 COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路下调 VEGF 表达抑制血管新生相关。

## 5 非独为病

“毒、痰、瘀、虚”若非独立成病,则常互生互化,相互胶结,合而为病。津凝为痰,血滞为瘀,癌毒可以在痰、瘀等邪的基础上酿生。癌毒产生阻碍气血正常运行,又可复生痰、瘀,形成脏腑组织虚损。痰瘀两邪相搏成积,为大肠癌转移的重要一环。临床上常见大肠癌转移的患者舌苔厚腻,或舌体胖大兼有齿痕,或舌质紫黯、瘀斑散布,脉象多沉、弱、细、涩,这也是痰瘀互结在舌脉中的佐证。杨帆等<sup>[40]</sup>认为,痰湿阻滞、脾失健运,局部气滞、血瘀、痰凝等因素使诸邪所阻,大肠气血失和,痰凝毒聚,而经脉脏腑之间阴阳相贯,五行生克制化,故发转移。陈海波等<sup>[41]</sup>认为,痰、瘀、湿、热等病理因素同“癌毒”是胶结存在的,它们之间互为因果、兼夹转化、共同为病。郑舞等<sup>[42]</sup>提出,痰、瘀、毒等病理因素所共同构成的微环境,是可以诱导肿瘤细胞增殖分化、推动侵袭转移的炎性微环境,是肿瘤转移所需的微环境。也正是如此复杂多变的病机,给大肠癌转移的防治增加了难度。

除了“毒、痰、瘀、虚”以外,有学者认为大肠癌转移的病机是阳虚、湿热等因素的作用。杨宇飞等<sup>[43]</sup>认为络脉闭阻,局部阳气不达,气化失调引起血瘀、湿毒等属阴的病理产物的形成,凝聚成瘤,随阴盛加剧肿瘤不断增大,进而引起转移。运用“通阳”的治则,在大肠癌的综合防治中取得了一定的优势。应用流行病学调查的方法并用统计学分析,王晓戎等<sup>[44]</sup>发现研究结果中证型出现频率最高的是大肠湿热证,这也提示了大肠癌的发生发展或许与湿热密切相关。

## 6 结语

近年中医药在防治大肠癌转移方面的研究日益增多,研究证明祛瘀解毒、化痰利湿、活血化瘀、健脾益肾扶正等

治法能明显减低大肠癌患者术后的复发转移率,延长生存期,在防治大肠癌转移中展现了一定的疗效,显示了中医药的独特优势。然而,由于缺乏多中心、大样本、试验设计严谨、疗效评价指标完善的中医药临床研究,更多的研究都止步于在对单味或复方药物对大肠癌转移治疗效用的印证,对于大肠癌转移根本病机的探讨并未有显著进展。

未来,研究人员应该努力采用更为科学和系统的研究,不断开拓思路,开展更广泛的多中心、大样本、随机双盲的临床研究,设计更为严谨可行的试验方案,制定统一的疗效评价标准和规范化的临床路径,结合体内和体外研究,将临床经验与基础理论反复验证及修订,从量变到质变,提纲挈领,纵观全局,以充分挖掘大肠癌转移的复杂病机和中医药在防治大肠癌转移方面的作用。

#### 参考文献

- [1] Siegel R L, Miller K D, Jemal A. Cancer Statistics, 2017 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2017, 67(1): 7-30.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2016, 66(2): 115-132.
- [3] 王宁,孙婷婷,郑荣寿. 中国2009年结直肠癌发病和死亡资料分析[J]. 中国肿瘤, 2013(7): 515-520.
- [4] Makela J T, Kiviniemi H. Surgical treatment of colorectal cancer in patients aged over 80 years [J]. Int J Colorectal Dis, 2012, 27(8): 1055-1060.
- [5] Chirica M, Oberlin O. Surgical treatment of liver metastasis in patients with colorectal cancer [J]. Presse Med, 2012, 41(1): 58-67.
- [6] Tsai M H, Wu C C, Peng P H, et al. Identification of secretory gelsolin as a plasma biomarker associated with distant organ metastasis of colorectal cancer [J]. J Mol Med (Berl), 2012, 90(2): 187-200.
- [7] Wang D, Liu J. The role of microRNAs in colorectal liver metastasis: Important participants and potential clinical significances [J]. Tumor Biology, 2017, 39(6): 568834732.
- [8] 曾德妙,陈嘉勇. 大肠癌转移相关肿瘤标志物的研究进展 [J]. 医学综述, 2011, 17: 88-90.
- [9] Tsutsumi S, Tabe Y, Fujii T, et al. Tumor negative distal resection margins of after hyperthermochemoradiation cancer Res, 2011, 31(11): 3963-3967.
- [10] Deng H, Wang J M, Li M, et al. Long non-coding RNAs: New biomarkers for prognosis and diagnosis of colon cancer [J]. Tumor Biology, 2017, 39(6): 568835063.
- [11] 张继泽,邵荣世,单兆伟. 张泽生医案医话集 [M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1981: 341.
- [12] 赵智强,李嘉. 略论周仲瑛教授的“癌毒”学说及其临床运用 [J]. 新中医, 1998, 30(10): 6-8.
- [13] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-867.
- [14] 叶乃菁,刘宣,李琦. 癌毒转移的中医理论探讨 [J]. 中医杂志, 2014, 55(3): 185-188.
- [15] 赵昌林. 毒邪理论在恶性肿瘤治疗中的应用 [J]. 中医学报, 2016, 31(11): 1633-1636.
- [16] 王笑民,张青. 基于“癌毒”的肿瘤发生发展规律探讨 [J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(7): 1533-1534.
- [17] 索凤茹. 邪毒传舍-经络流注与恶性肿瘤转移 [J]. 实用中医内科杂志, 2014, 28(5): 65-66.
- [18] 游捷. 肿瘤微环境和血管正常化在中西医结合治疗肿瘤中的作用机制探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(8): 1127-1131.
- [19] 贾英杰,田菲,陈军. 等. 解毒祛瘀法对肿瘤血管生成影响的实验研究 [J]. 天津中医, 2004, 21(6): 467-469.
- [20] 赖象权,肖全. 大肠癌从痰论治初探 [J]. 新中医, 2012, 44(2): 3-4.
- [21] 赵颖,李勇进,魏品康. 消痰通腑方对结肠癌肝转移模型小鼠胰岛素生长因子蛋白表达的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(11): 25-28.
- [22] 贾小强,黄乃健,邱辉忠. 大肠癌转移“瘀毒传舍”病机的初步理论构架 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(5): 703.
- [23] 贾小强. 大肠癌辨证分型与肿瘤浸润转移相关的前瞻性研究 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(6): 344-346.
- [24] 周怡. 尤建良教授治疗中晚期大肠癌经验 [J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(3): 656-658.
- [25] 郭勇,姚庆华,楼亭. 气虚血瘀证与 Balb/c 小鼠结肠癌血行转移相关性的机理研究 [J]. 中华中医药学刊, 2010, 28(8): 1575-1578.
- [26] 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(5): 381-384.
- [27] 林胜友,沈敏鹤,蓝继. 等. 780 例大肠癌中医证候与生存期的相关性分析 [J]. 中医杂志, 2012, 53(5): 410-412.
- [28] 陈梦溪,张红. 癌症-专科专病名医临证实录丛书 [M]. 长沙: 湖南科学技术出版社, 2011: 41-468.
- [29] 卢艳琳. 邱佳信教授运用健脾法治疗胃肠道恶性肿瘤思路浅析 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(1): 1-2.
- [30] 白建平,邓宏,张海波. 等. 刘伟胜教授治疗大肠癌经验简介 [J]. 新中医, 2010, 42(11): 132-133.
- [31] 田春桃. 自拟健脾益肾方联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌临床观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(9): 1833-1834.
- [32] 杨常清,刘勇. 自拟健脾益肾方提高中晚期恶性肿瘤化疗后生活质量的临床观察 [J]. 中国中医急症, 2010, 12: 2056, 2087.
- [33] 单飞瑜,阮善明,张波. 等. 吴良村教授“病证结合”诊治大肠癌脾虚证用药规律及疗效分析 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(1): 226-228.
- [34] 乔红丽,侯炜,郑红刚. 等. 朴炳奎教授辨治大肠癌经验探析 [J]. 中医学报, 2014, 29(2): 305-307.
- [35] 蒋益兰,朱克俭,李勇. 健脾消癌方防治裸鼠大肠癌术后肝转移的实验研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2010, 16(5): 379-380.
- [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.
- [37] 李琦,隋华,刘宣. 等. 健脾解毒方介导 JNK/SAPK 信号通路调控人结肠癌细胞多药耐药 [J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(3): 731-735.
- [38] 刘宣,隋华,殷佩浩. 等. 健脾解毒方对裸鼠人肠癌血管新生的抑制作用 [J]. 中国医药科学, 2013, 2(3): 23.
- [39] 刘宣,王炎,隋华. 等. 健脾解毒方通过 COX-2-Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路抑制裸鼠人结肠癌血管新生 [J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(5): 1276-1280.
- [40] 杨帆,孙晓霞,孟静岩. 化坚解毒活血法抗大肠癌转移的理论探讨 [J]. 临床医学专集, 2015: 223-225.
- [41] 程海波,吴勉华. 周仲瑛教授癌毒学术思想探析 [J]. 华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [42] 郑舞,杨金坤. 肿瘤微环境及其中医病机 [J]. 中医杂志, 2015(20): 1720-1724.
- [43] 杨宇飞,王建彬. 通阳法防治结直肠癌的理论探析 [J]. 浙江中医药大学学报, 2009, 33: 715-716.
- [44] 王晓戎,袁孝兵,李平. 等. 大肠癌中医证候分布临床调查研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27: 377-379.