

基于“伏毒”学说的扶正祛毒法防治恶性肿瘤转移的理论探讨<sup>\*</sup>张玉人<sup>1 2</sup> 林洪生<sup>1#</sup> 张英<sup>1</sup>

(1 中国中医科学院广安门医院 北京 100053; 2 北京中医药大学)

**摘要:** 肿瘤干细胞存在于肿瘤组织中,其自我更新及分化等生物学特性使之在恶性肿瘤的形成与转移过程中发挥着不容忽视的作用。由于恶性肿瘤在临床中含有起病隐匿、易转移、预后差等特点,具有伏而发病、病情深重和病势易变的“伏毒”特征,故将中医伏毒学说与恶性肿瘤及肿瘤干细胞病理特性相结合进行理论阐释,结合正虚毒结的临床常见证型及历代医家学术总结,提出扶正祛毒法作为防治恶性肿瘤转移的基本治则,为进一步科学论证提供理论支持。

**关键词:** 扶正祛毒法; 伏毒学说; 肿瘤干细胞; 正虚毒结; 肿瘤转移

中图分类号: R273

doi: 10.3969/j.issn.1006-2157.2014.09.002

Therapy of reinforcing healthy qi and eliminating toxin based on theory of latent toxin for preventing cancer metastasis: a theoretical discussion<sup>\*</sup>ZHANG Yu-ren<sup>1 2</sup>, LIN Hong-sheng<sup>1#</sup>, ZHANG Ying<sup>1</sup>

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053; 2 Beijing University of Chinese Medicine)

**Abstract:** Cancer stem cells (CSC) exist in tumor tissues and their biologic characteristics of self-renewing and differentiation play a role that cannot be ignored in cancer formation and metastasis. Because cancer has features of insidious onset, easily transferring and poor prognosis, the authors combined TCM theory of latent toxin and characteristics of cancer and CSC, integrated clinical common syndromes of healthy qi efficiency and toxin bind and academic summarization by physicians in all dynasties, and put forward a basic therapeutic principle, therapy of reinforcing healthy qi and eliminating toxin, for preventing cancer metastasis.

**Key words:** therapy of reinforcing healthy qi and eliminating toxin; theory of latent toxin; cancer stem cells; healthy qi efficiency and toxin bind; cancer metastasis

恶性肿瘤的远端转移是导致患者死亡的主要因素,美国 2014 年最新统计数据表明癌症死亡人数达 585 720 人,较 2013 年提高 9%<sup>[1-2]</sup>,近年来中国癌症发病率亦呈逐年上升趋势,防治肿瘤的转移、复发成为癌控研究领域的重大问题。在国内外临床实践与基础研究的论证下,显示中医药在防治肿瘤过程中具有一定优势,包括减轻症状、调节肿瘤微环境,提高机体免疫功能,减轻放射治疗及化疗毒副反应等方面,能够明显改善患者生存质量。由于恶性肿

瘤在中医临床以正虚毒结证为常见证型,扶正祛毒法成为相应的主要治则,本文基于肿瘤干细胞特性,结合伏毒学说对扶正祛毒法防治肿瘤转移进行中医理论探讨。

### 1 伏毒学说源起及理论基础

“毒”是指中医传统理论中性质多样、程度深重的病邪,既可因外感传变蕴酿而成,亦可内生,若久伏于内,称为“伏毒”,早期由伏气温病中的“温热伏邪”概念引申而来,可应用于许多临床疑难杂症作

张玉人,女,在读博士生

# 通信作者: 林洪生,女,主任医师,博士生导师, E-mail: liz\_099@163.com

\* 国家自然科学基金项目(No. 81273947),国际科技合作与交流专项(No. 2013DFA32540)

为理论支持。此概念初见於《黄帝内经》,《素问·生气通天论篇》首先提出“苛毒”之辞,意为急重的毒邪,亦引申为深重剧烈的各种病邪。《素问·五常政大论篇》中提出“寒毒”“湿毒”“热毒”“燥毒”,无论外邪而感,抑或内生而伤,均可演变为“毒”。清代医家叶天士于《温热论》中指出“热毒”概念以及相应热毒极炽之舌象;吴鞠通在《温病条辨》中提出“温毒”“泉毒”,意为诸温夹毒,秽浊太甚者,并以“伏暑”为例,显示“伏邪”具有深伏于内,过时而发,外实中虚的特性。

周氏<sup>[3]</sup>将“伏毒”的定义诠释为“内外多种致病的邪毒潜藏人体某个部位,具有伏而不觉,发时始显的病理特性,表现毒性猛烈,病情危重,或迁延反复难祛的临床特点,其发病多为伏藏的邪毒遇感诱发”。

其成因主要由于七情内伤或外感六淫病气侵犯机体后正气尚充,病邪未即时爆发而隐匿结聚成毒,日久邪毒逐渐深伏于内,或发生性质改变,或病位传变,待迁延日久毒邪蚕食正气,损伤脏腑,正邪失去平衡,邪盛正衰或逢诱因引动“伏毒”而发病。

由于恶性肿瘤临床中含有起病隐匿,病情重,易转移,预后差,生存期短等特点,具有伏而发病,病情深重和病势易变的“伏毒”特征,故将中医伏毒学说与恶性肿瘤的病理特性相结合进行理论阐释,并进一步探究恶性肿瘤的发病根源。

## 2 肿瘤干细胞与伏毒学说的理论关联

### 2.1 肿瘤干细胞的特性与来源

肿瘤干细胞(cancer stem cells, CSCs)又称肿瘤初始细胞(tumor initiation cells, TICs),系一群极少量的异质性干细胞样细胞,具有显著的自我更新及分化能力<sup>[4]</sup>,且较普通肿瘤细胞表现出更强的成瘤、侵袭及迁移能力,可形成肿瘤病灶或通过种植及淋巴、血液迁移等形成转移灶,被认为是肿瘤生成及促使转移、复发的病理启动因素之一。CSCs的来源尚不明确,一种理论认为肿瘤干细胞可能由正常干细胞突变而来,使肿瘤细胞具有自我更新及分化能力<sup>[4-5]</sup>;第二种理论认为肿瘤干细胞可能源于上皮-间质转化过程<sup>[6]</sup>。

此外,肿瘤干细胞可通过肿瘤微环境中细胞因子诱导侵袭迁移水平提高<sup>[7]</sup>,抑制机体免疫调控<sup>[8]</sup>,经抗凋亡通路促使肿瘤细胞获得抗凋亡能力<sup>[9]</sup>,实现免疫逃逸,从而发挥促肿瘤转移作用。

### 2.2 伏毒学说从中医角度阐释肿瘤干细胞

研究显示, $10^2 \sim 10^3$ 个极小数量级的肿瘤干细胞便可在实验鼠体内成瘤<sup>[10]</sup>,并形成转移灶,由于

肿瘤干细胞这些自我更新、分化增殖及成瘤能力,被认为是恶性肿瘤形成的重要起始因素。在肿瘤相关微环境及免疫抑制的作用下,肿瘤干细胞分化出的肿瘤细胞迅速生长增殖,规避免疫监视促进肿瘤生长,并可能经上皮-间质转化等途径获得远端迁移,产生新的病灶引发转移,因此肿瘤干细胞可谓与恶性肿瘤的转移存在重要关联<sup>[11]</sup>。

内伤、外感之邪在机体内受到素体体质、正气盛衰等整体内环境影响,所中脏腑组织必有其“虚”,在正邪暂时平衡的条件下,邪气深伏于内并可能随着局部内环境变化逐渐改变病邪性质,累积之下邪渐成“毒”,待正虚不抗之时随即发病,且来势汹汹,病情深重。“伏毒”学说与肿瘤干细胞的致病特点具有共同之处,均见隐匿伏藏,受内环境影响,病性病位易变,暗耗正气,待日久机体正不抗邪而发病,且病势深重、病程迁延不愈等特性。尽管“伏毒”学说可从中医角度阐释多种疑难杂症的发病机制,而基于肿瘤干细胞理论的恶性肿瘤病因亦符合“伏毒”假说理论范畴,可依理论治,结合临床辨证,探索相应有效的治则治法。

## 3 正虚毒结是恶性肿瘤的基本病机及常见证型

### 3.1 正虚毒结是恶性肿瘤的基本病机

恶性肿瘤在中医学中包含于“积”“癥”“瘤”“岩”等病理范畴,张介宾《景岳全书·积聚》中指出“不得虚,邪不能独伤人”,又因“虚邪之中人,留而不去……留着于脉,稽留不去,息而成积”,并称“积者,积垒之谓,由渐而成”;《外源医案》提出“正气虚则成岩”;叶天士亦称积证为“虚中挟滞”,均提示了肿瘤形成与人体正虚的重要关联。“积”“岩”等病因可由外感、内伤化为伏毒滞结而成,杨士瀛在《仁斋直指方论·发癌方论》中首次以“癌”命名恶性肿瘤,并阐释其病性、病机为“癌者,上高下深,岩穴之状,颗颗累垂……毒根深藏,穿孔透里……”;薛立斋也指出“乳岩,盖其形似岩穴而最毒也”;张景岳《妇人规·乳岩》中阐述乳腺癌发病机制为“乳岩属肝脾二脏郁怒,气血亏损,初起小核结于乳内……若积久渐大,巉岩色赤出水,内溃深洞为难疗”。因此不同病位、不同病性所蕴结的伏毒之邪引发的恶性肿瘤,在临床中基本病机为正虚毒结,亦为常见证型。

### 3.2 正虚毒结是恶性肿瘤的常见证型

临床中患者常表现出邪盛正虚表现,多见面色无华、神疲乏力、气短、自汗盗汗、贫血、口干、畏寒、腰膝酸软、水肿、腹胀、出血、睡眠障碍、食欲不振等,可伴有瘤体坚硬不移或伴破溃、肿瘤压迫性疼痛、胸

腹水、咳嗽、梗阻、血瘀、肿瘤相关炎症、肢端麻木等,有些临床症状正虚与邪实皆可导致。

西医学对癌症及其治疗中所具有普遍性的正虚表现,部分概括为几种相应症状、体征或症状群术语,包括癌症相关性乏力(cancer-related fatigue, CRF)<sup>[12]</sup>,骨髓抑制(myelosuppression),感冒样综合征(influenza-like syndrome)<sup>[13]</sup>等,亦说明正虚毒结为恶性肿瘤的常见证型。

#### 4 基于正虚毒结证防治肿瘤转移的主要治则

##### 4.1 攻补兼施

著名医家张景岳在针对癥积的扶正治法中指出:“养正之法,当察阴阳上下,病之久新及邪正强弱之势。”尽管瘀血停滞而元气耗伤者不可一味攻邪,久病衰弱而瘤体坚硬不移者,亦不可一味攻邪,都应当顾其根本,扶助正气,调和气血营卫,在扶正基础上再行祛邪,方无颠覆之害,即所谓的“养正辟邪而积自除”。薛立斋在对乳岩治法的论述中称,乳岩为七情所伤,肝经血气枯槁之证,宜补气血,解郁结,若仅用克伐之剂以复伤血气,则一无可保。《医学心悟·积聚》中亦指出“若积聚日久,邪盛正虚,须以补泻相兼为用”。《仁斋直指方论·发癌方论》中提出由于癌证“诸发蕴毒”,故其治法宜“宣其毒”即祛毒,并加以“益肾”“养中”,即扶正。《临证指南医案》论述“积聚内起,经年病久,正气已怯,必疏补两施,缓攻为宜”,均说明恶性肿瘤的治疗,宜攻补兼施。

一般认为,恶性肿瘤属实邪,需泻实以祛邪,祛邪之法以攻为主,包括清热解毒、消癥散结、破血逐瘀等,不仅疾病本身损伤正气,祛邪法亦容易伤正,其中也包括手术、放化疗等常用西医学治法,而恶性肿瘤病性多属正虚挟实,治疗确宜攻补兼施,扶正与攻邪并用,具体治法须依辨证论治。

##### 4.2 扶正祛毒法

扶正与祛邪为中医治疗恶性肿瘤过程中各个阶段的基本治疗原则,而针对常见临床证型正虚毒结证,宜运用扶正祛毒法作为主要治则,不同个体的不同治疗阶段须依据辨证进一步制定具体治法。

扶正,即扶助正气,是补益人体阴阳气血之不足,或补益某一脏之虚损的治法,亦为调节机体抗病能力,增强体质的过程,就八纲辨证而言包括补气、补血、补阴、补阳;就脏腑辨证而言,常见补益肝肾、健脾和胃等方法。祛邪,是以泻实之法祛除病邪,以达邪去正安的目的,包括清热解毒、消癥散结、化痰软坚、破血逐瘀等方法。

恶性肿瘤一方面毒邪炽盛,侵蚀机体元阳正气,

正气不足,更不能鼓邪外出,而导致病情进展,甚至促使肿瘤转移;另一方面手术、放疗、化疗等基本治疗手段可显著损伤正气,降低人体免疫功能,出现一系列治疗毒副反应,不但患者生活质量下降,还可能影响远期疗效。因此扶正是攻邪的必要条件,而攻邪的最终目的是邪去正复。因此扶正祛毒法是基于正虚毒结证防治肿瘤转移的主要治则。

#### 5 小结

肿瘤干细胞具有的自我更新、分化增殖、侵袭迁移、抗凋亡及耐药等生物学特性以及极强的成瘤能力使其在恶性肿瘤的生成与转移中具有不容忽视的重要作用,成为国内外近年来研究的热点。

中医药对于干预肿瘤干细胞及其相关微环境具有一定优势,中医理论认为,人体是一个有机整体,尽管恶性肿瘤属局部病变,但与全身免疫功能、素体体质、脏腑组织间相互作用等密切相关,且肿瘤具有易远端转移的特点,故恶性肿瘤可谓一种全身性疾病,因此改善机体内环境是治疗肿瘤的重要辅助环节。中医理论主张辨病与辨证相结合,治标与治本相结合,分阶段个体化治疗,辨证论治,一方面积极抑制肿瘤生长,缓解各种临床症状,减轻手术及放化疗毒副作用,减毒增效;另一方面改善肿瘤相关微环境,消除炎症,提高机体免疫功能,力求从整体和根源上防治恶性肿瘤转移。

以“伏毒”学说作为理论假说立足中医病因学角度可对肿瘤干细胞相关恶性肿瘤的形成与进展、转移进行机制探索,结合正虚毒结的常见临床证型、历代医家学术总结及我们四十余年实践经验,提出扶正祛毒法作为防治恶性肿瘤转移的基本治疗原则,为今后进一步通过基础实验研究实施科学论证提供理论支持。

#### 参考文献:

- [1] SIEGEL R, JIEMIN MA, ZHAO HUI ZOU, et al. Cancer statistics, 2014 [J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] SIEGEL R, NAISHADHAM D, JEMAL A. Cancer statistics, 2013 [J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [3] 周仲瑛. “伏毒”新识 [J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 73-75.
- [4] MARCO A V, NORA H, MARISOL D F, et al. Breast Cancer Stem Cells [J]. Biochem Cell Biol, 2012, 44(4): 573-577.

(下转第597页)

诊。半月前感冒引发,咳嗽痰多,气短喘促,夜寐难安,饮食无味,大便稀软,舌淡水滑苔厚腻,脉细滑。前医按肺热或阴虚先后用枇杷止咳糖浆、养阴清肺口服液等无效,经人介绍求治于余。患者素体阳虚,感冒后所用中西药复伤阳气,致使脾胃运化无力,痰饮内生,壅阻于肺而咳嗽不休。见痰休治痰,不是说不去治痰,而是应该从整体上辨证,痰由脾生,实关乎肾,非脾湿肾寒不成此病。因患者咳痰色黄,常当成肺热误治,但细察之下,质稀易咯,夹杂大量白沫,若非脾虚肺寒断无如此痰涎。立法:温肺健脾,降气化痰。处方:炙麻黄6g,炒苍术12g,法半夏10g,厚朴10g,枳壳10g,杏仁10g,橘红10g,炒薏苡仁20g,莱菔子15g,白芥子6g,紫苏子10g,干姜6g,细辛3g。水煎服7剂。2012年11月13日复诊:药后咳减痰少,呼吸顺畅,纳增便调,但舌苔厚腻未化,守原方加草豆蔻10g、石菖蒲10g再进7剂。三诊:病情继续好转,基本无痰,仅偶咳几声,饮食二便正常,厚苔已褪。遂后仍以健运脾胃、调理气机为主,善后收功。按:咳嗽一病,看似小恙,然失治误治,每转成久咳顽疾,迁延难愈。辨治此病的关键在于明辨寒热虚实,不可一味清肺化痰止咳。只要辨证属阳虚痰湿内盛,即可遵从扶阳抑阴以立法,有痰

则温肺化痰,脾虚则燥湿健脾,并酌加麻、桂、夏、姜,使脾健湿化,痰消咳止而病愈。

综上所述,《四圣心源》是一部蕴含深刻医理的不朽名作,也是黄元御留给后人的宝贵遗产,值得我们认真学习、反复揣摩、细细领悟。半部《论语》治天下,一部《伤寒》得中医。不宗仲景,则岐黄之法不立;不宗黄氏,则仲景之法不明。黄氏以昌明医学为己任,将其渊博的学识融入其医著之中,援经据典,理明义精,疗效甚高诸端,堪资后学师法,则长沙而后,一火薪传,非虚言也!笔者结合临床案例分析,从5个方面解读了黄元御的组方思路,不仅对弘扬黄氏学术有一定的促进作用,而且对提高中医疗效不无启迪与借鉴。

#### 参考文献:

- [1] 黄元御. 四圣心源[M]. 孙洽熙,校注. 北京:中国中医药出版社,2009.
- [2] 王庆其. 内经选读(新世纪全国高等中医院校规划教材)[M]. 北京:中国中医药出版社,2003:57.
- [3] 孙洽熙. 麻瑞亭治验集[M]. 北京:中国中医药出版社,2011:20.

(收稿日期:2013-12-01)

(上接第588页)

- [5] PONTI D, COSTA A, ZAFFARONI N, et al. Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties[J]. Cancer Res, 2005, 65(13):5506-5511.
- [6] MANI SA, GUO W, LIAO MJ, et al. The epithelial - mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells[J]. Cell, 2008, 133(4):704-715.
- [7] CHAD J C, DON L G, JONATHAN M K. The role of epithelial - mesenchymal transition programming in invasion and metastasis: a clinical perspective[J]. Cancer Management and Research, 2013, 5(7):187-195.
- [8] AKALAY I, JANJI B, HASMIM M, et al. Epithelial - to - mesenchymal transition and autophagy induction in breast carcinoma promote escape from T - cell - mediated lysis[J]. Cancer Res, 2013, 73(8):2418-2427.
- [9] GAL A, SJOBLÖM T, FEDOROVA L, et al. Sustained TGF beta exposure suppresses Smad and non - Smad sig-

nalling in mammary epithelial cells, leading to EMT and inhibition of growth arrest and apoptosis[J]. Oncogene, 2008, 27(9):1218-1230.

- [10] BIN HUANG, YIJUN HUANG, ZHIJUN YAO, et al. Cancer stem cell - like side population cells in clear cell renal cell carcinoma cell line 769P[J]. Plos one, 2013, 8(7):68293.
- [11] MARCO A V, VLADIMIR M P, MICHAEL P L, et al. The role of breast cancer stem cells in metastasis and therapeutic implications[J]. The American Journal of Pathology, 2011, 179(1):2-11.
- [12] CAMPOS M P, HASSAN B J, RIECHELMANN R, et al. Cancer - related fatigue: a practical review[J]. Annals of Oncology, 2011, 22(6):1273-1279.
- [13] KATSELOS S, NIKOLOPOULOU M. Gemcitabine - induced severe peripheral edema in a patient with lung cancer[J]. Pharm Pract, 2012, 25(3):393-395.

(收稿日期:2014-03-09)