

【理论探讨】

# 基于伏邪理论探讨溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病机制\*

崔正易<sup>1</sup>, 闫 珺<sup>2</sup>, 刘松江<sup>2△</sup>

(1.黑龙江中医药大学, 哈尔滨 150040; 2.黑龙江中医药大学附属第一医院, 哈尔滨 150040)

**摘要:** 伏邪理论雏形最早出现于《黄帝内经》,至今为止对许多疾病的诊疗仍具有重大的意义。近年来我国结肠癌发病率不断升高,且发病年龄趋于年轻化,严重危及人们的生命健康。文章以伏邪理论探讨结肠癌的发病机制,认为伏邪致病与现代医学中溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病机制极为相似,均是潜伏的致病因素,且缠绵反复伤害机体正气最终爆发致病。溃疡性结肠炎便是溃疡性结肠炎相关结肠癌病程中的伏邪,加之其腹泻、脓血便等症状表现,可归为湿热伏邪,以此为基础进行理论探讨,可能为结肠癌疾病的预防、治疗、防复发及转移开拓新思路。

**关键词:** 伏邪;结肠癌;溃疡性结肠炎

**中图分类号:** R656.9;R735.3+5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3250(2021)11-1715-02

**DOI:**10.19945/j.cnki.issn.1006-3250.2021.11.008

结肠癌是由遗传和环境因素相互作用导致的疾病,是全球最常见的恶性肿瘤之一,在国内的发病率呈增长态势<sup>[1]</sup>。本病属于中医学“大肠癌”“肠覃”范畴,中医学对结肠癌的认识可见于《黄帝内经》《诸病源候论》《证治准绳》等典籍。历代诸多医家认为其发病多与寒凝、痰湿、血瘀、气滞等相关。近年研究显示,肠道的慢性炎症是结肠癌发病的重要因素之一,而这一发病过程与伏邪的致病特点有较高的相似性。从中医角度来看,伏邪理论可以为溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病机制提供另外一种解释。

## 1 伏邪与肠癌病的内在关联

### 1.1 伏邪理论的源流

伏气温病之说出自《黄帝内经》,起于汉晋时期,经过唐宋时期的发展至明清逐渐形成完善且成熟的伏邪理论体系。伏邪理论最早出现于《灵枢·贼风》:“此亦有故邪留而未发,因而志有所恶,及有所慕,血气内乱,两气相搏。其所从来者微,视之不见,听而不闻,故似鬼神。”伏邪理论自提出到明代之前,一直是温病病因学说的主导理论,但经过千百年的补充与完善,已不再局限于《素问·阴阳应象大论篇》中“冬伤于寒,春必病温”所说的温病范畴。清·刘吉人<sup>[2]</sup>在《伏邪新书》提出:“邪气内陷,暂时假愈,后仍作者,亦谓之伏邪”,无疑给伏邪作出了

更清晰的定义。现代《中医大辞典》明确指出,伏邪即“藏伏于体内而不立即发病的病邪”。

### 1.2 伏邪与肿瘤的联系

针对肿瘤疾病,周仲瑛曾基于伏邪理论提出“伏毒理论”与“癌毒学说”,认为肿瘤的发病机制具备伏邪隐匿性、损耗性、自我集聚性、部位走窜等特征,该理论初步将伏邪与现代医学的肿瘤发病机制联系起来,提出肿瘤疾病的基本病机就是“正虚毒结”<sup>[3]</sup>,推进了中医对于肿瘤疾病初始发病及转移、复发的认识。很多学者认为,肿瘤的发病及进展过程中始终存在着“伏邪”因素,伏邪在恶性肿瘤发生的过程中有重要作用<sup>[4]</sup>。恶性肿瘤的发生、复发和转移与患者体内的循环肿瘤细胞、休眠细胞及神经内分泌网络密切相关。当患者免疫系统功能下降时,体内循环肿瘤细胞、休眠肿瘤细胞会进入体内播散,此时就会有罹患肿瘤或肿瘤复发的危险<sup>[5]</sup>。恶性肿瘤发生发展的进程与伏邪理论具有较高的相似性,本质皆为邪气盛而正气虚。正如《未刻本叶氏医案》所说:“伏邪者,乘虚伏于里也,当从里越之”<sup>[6]</sup>。伏邪的这种潜伏体内日久待正气虚时发病的特征,同样具备于恶性肿瘤发病过程中,因此恶性肿瘤中较常见结肠癌的发病也可以通过伏邪理论进行解释。

## 2 溃疡性结肠炎的本质是伏邪

### 2.1 溃疡性结肠炎的发病特点

溃疡性结肠炎是一种慢性炎症病变,表现为结肠黏膜炎症,主要侵犯大肠黏膜和黏膜下层,属于全身免疫性疾病,在亚洲发病率呈增长趋势<sup>[7]</sup>。该病是临床常见的消化系统疑难病,病因至今尚不明确,但目前普遍认为与遗传、环境、免疫、菌群等因素有关。其临床症状主要包括腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重,属于中医学“休息痢”“肠风”范畴。病程

\*基金项目:黑龙江省博士后基金资助项目(LBH-218251)-还涎方对溃疡性结肠炎癌变过程中炎症因子及P53表达的影响;哈尔滨市技术创新人才研究专项资金(青年后备人才)(2017RAQXJ186)-还涎方预防溃疡性结肠炎癌变的分子机制研究

作者简介:崔正易(1995-),男,辽宁鞍山人,住院医师,在读硕士研究生,从事恶性肿瘤的中西医结合临床与研究。

△通讯作者:刘松江(1963-),男,哈尔滨人,主任医师,教授,博士研究生,从事恶性肿瘤的中西医结合临床与研究,Tel: 0451-82111401, E-mail: zyyjsj@126.com。

多呈慢性反复发作,愈后易复发,缓解期时并无临床症状,发作期才会出现腹痛、腹泻、脓血便等典型表现。这与伏邪发病特征的“感而不发,发时始显”颇为相似。

## 2.2 溃疡性结肠炎与伏邪致病的相关性

溃疡性结肠炎分为活动期与缓解期,缓解期并无临床症状。但结肠组织的炎症基质能够释放活性氧(reactive oxygen species, ROS),从而导致上皮细胞 DNA 损伤,促进溃疡性结肠炎致癌作用。这一炎症反应过程难以察觉,与伏邪发病的隐匿性相似。亦有学者指出,慢性炎症的恶性转化属于伏邪范畴,因为其符合伏邪致病的隐匿性、损耗性、自我集聚性和部位走窜等特点<sup>[8]</sup>。

现代研究发现,临床存在很多慢性炎症转化为恶性肿瘤的情况,如肝炎转化为肝癌、人类乳头瘤病毒(humanpapillomavirus, HPV)感染引起宫颈癌等。而同样作为炎症的溃疡性结肠炎亦是结肠癌的危险因素,其发病隐蔽、病程中慢性反复发作等性质完全符合伏邪的潜伏、缠绵等特点,而腹泻、黏液脓血便等症状则符合湿热病机,因此溃疡性结肠炎的恶变过程理应于湿热伏邪发病范畴。

## 3 溃疡性结肠炎的恶变是伏邪发病的结果

### 3.1 湿热伏邪是溃疡性结肠炎相关结肠癌发生的关键

现代医学认为,溃疡性结肠炎相关结肠癌的发生遵循“溃疡性结肠炎-炎性增生-不典型增生-结肠癌”过程,此过程涉及到信号通路、肠道菌群、免疫微环境等多个因素。慢性炎症刺激局部并通过氧化应激损伤的方式引起细胞增殖,调控相关基因的突变,加快结肠上皮细胞增殖和转运,进而导致炎症进展发生异型增生与恶变<sup>[9]</sup>。而在肠黏膜反复炎症修复过程中,免疫监视能力减弱, DNA 损伤难以察觉,不易引起机体应答,最终形成免疫逃逸现象。

从中医伏邪角度来说,肾为先天之本,脾为后天之本,肾脾失和,气机逆乱,脾肾不足,湿热伏邪留恋肠道,痰湿瘀血停聚肠络,则见腹泻、便血等症状,久则化生癌毒,湿毒凝滞发为肿块。这一过程就是邪正相争的体现。如当正气尚存但未能驱邪外出时,邪气潜藏,暗中破坏而难以察觉;每至正气虚时伏邪便发作为病,表现为大肠湿热证,有腹痛、腹泻、黏液脓血便和里急后重等症状;随着正气不断削弱,肠道内伏藏的湿热毒邪逐渐结为肿块,终成结肠癌。

### 3.2 “遗邪内伏”是肠癌病复发与转移的重要因素

结肠癌术后的复发与转移影响患者的长期生存,许多研究表明,在复发转移的过程中,游离于人体血液与淋巴管系统的循环肿瘤细胞起到了重要作用<sup>[10]</sup>。手术后,原发肿瘤病灶虽已消失,但作为潜伏致病因子的循环肿瘤细胞因逃脱机体免疫攻击而

难以清除,成为结肠癌复发转移的基础。有些存在于血液中的肿瘤细胞和微小转移灶在原发灶切除或消退后,可处于休眠状态并在若干年后转移<sup>[11]</sup>。中医伏邪理论认为,这是治疗后虽有效但余毒未尽的结果,遗邪内伏不断损耗正气,遗留之伏邪于反复的正邪相争中积蓄力量伺机复发和流注。

## 4 总结与展望

伏邪理论经过上千年的演变,已经不再局限于温病范畴,可被运用于更多的疾病之中,而溃疡性结肠炎恶性转化的本质就是湿热伏邪化生癌毒发病的过程。治疗时可以在扶正祛邪的基础上,采用针对伏邪的“清、透”之法,目前有学者尝试运用愈溃宁方、健脾清热活血方等具有清透性质的方药进行防治,并已初步研究出可能的信号通路及机制。王姗姗<sup>[12]</sup>等通过临床观察发现,愈溃宁方灌肠配合针刺治疗湿热型溃疡性结肠炎不典型增生的有效率(95.74%)高于美沙拉嗪灌肠剂灌肠(93.62%),且不良反应发生率也明显降低。张涛<sup>[13]</sup>等在临床研究发现,健脾清热活血方对患者临床症状的总有效率(78.33%)比美沙拉嗪对照组(61.66%)显著上升,可有效提高溃疡性结肠炎的愈合质量。

目前,亚洲地区溃疡性结肠炎的发生率逐年升高,溃疡性结肠炎相关结肠癌的发病率也随着病程迁延而上升<sup>[14-16]</sup>,严重威胁人类健康。伏邪作为贯穿肿瘤发病全过程的重要因素,不仅给溃疡性结肠炎相关肠癌的发病过程提供了新的解释,以伏邪为出发点进行研究,或许还能在该病的预防、病程治疗、防复发及转移等方面提供新的突破点。

## 参考文献:

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学分会.中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(6):601-625.
- [2] 刘吉人.伏邪新书[M]//曹炳章.中国医学大成(十六).上海:上海科学技术出版社,1990:229-230.
- [3] 张玉人,林洪生,张英.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[J].北京中医药大学学报,2014,37(9):586-588.
- [4] 田建辉,罗斌,毕凌,等.非小细胞肺癌循环肿瘤细胞表达规律及其与“伏邪”致病关系的研究[J].上海中医药杂志,2016,50(1):15-19.
- [5] 黄薇,杨永,王笑民.中医“伏邪”理论与恶性肿瘤的辨证施治[J].中医肿瘤学杂志,2019,1(1):12-17.
- [6] 李遇春,龙一梅.未刻本叶氏医案释按[M].银川:宁夏人民出版社,2008:2-3.
- [7] MAGRO F, DIAS C C, PORTELA F, et al. Development and Validation of Risk Matrices Concerning Ulcerative Colitis Outcomes—Bayesian Network Analysis[J]. Journal of Crohn's and Colitis, 2019, 13(4):401-409.
- [8] 潘磊,祝捷,侯天降,等.炎症的恶性转化与伏邪[J].四川中医,2017,35(5):55-57.
- [9] 吕忠霖,陈国江.溃疡性结肠炎癌变机制的研究进展[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(6):852-857.

(下转第 1773 页)

无统计学意义,其蛋白表达水平却高于模型组,说明 2 组虽然以同等水平 mRNA 为模板合成的 MLCK 没有增加,但是用药后可能使合成 MLCK 的其他相关因子增加,或者使蛋白相较模型组分解减少,从而提高西药组 MLCK 的表达,具体机制尚未明确。西药组的 MLCK 蛋白表达水平高于指针组,但是最后 2 组间的  $P_{MLC20}$  蛋白表达水平无明显差异,可能与指针组还能通过其他途径增加 MLC20 磷酸化有关,值得进一步探讨。

综上所述,GERD 的发病可能与 MLCK mRNA、MLCK、 $P_{MLC20}$  蛋白表达水平下降有关。背俞指针疗法可明显改善 GERD 大鼠食管病理改变,其机制可能与上调 MLCK mRNA、MLCK、 $P_{MLC20}$  蛋白表达水平有关。然而目前尚有许多问题,如背俞指针疗法是如何上调 MLCK mRNA 及其蛋白表达,其是否会通过除 MLCK 的其他通路影响 MLC20 磷酸化,均有待今后进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1] VAKIL N, VAN ZANTEN S V, KAHILAS P, et al. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global, evidence based consensus paper [J]. *Am J Gastroenterol*, 2006, 101(8): 1900-1920.
- [2] EUSEBI L H, RATNAKUMARAN R, YUAN Y, et al. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis [J]. *Gut*, 2018, 67(3): 430-440.
- [3] 谢胜,黎丽群,宋庆增,等.胃食管反流病与其他疾病的相关性研究进展 [J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(19): 3109-3114.
- [4] 谢胜,欧阳波,韦金秀,等.背俞指针疗法对胃食管反流病患者酸反流与食管下括约肌压力的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(12): 19-21.
- [5] 谢胜,韦金秀,周晓玲,等.背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与酸反流的影响及其相关性 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2014, 22(3): 135-138.
- [6] 谢胜,张越,周晓玲,等.背俞指针疗法对胃食管反流病患者任督二脉穴位皮温与胃电节律的影响及其相关性探讨 [J]. *环球中医药*, 2014, 7(3): 197-200.
- [7] 吴巧艳,周旭春,刘茂强,等.不同亚型胃食管反流病患者胃动力检测的研究 [J]. *重庆医科大学学报*, 2011, 36(6): 738-740.
- [8] 仇明,张伟.胃排空障碍与胃食管反流病 [J]. *中华胃食管反*

- 流病电子杂志, 2015, 2(1): 1-3.
- [9] 王垂杰,姜巍.功能性消化不良肝郁模型大鼠胃排空障碍与胃平滑肌超微结构的关系 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2009, 17(2): 86-88.
- [10] WEBER L P, VAN LIEROP J E, WALSH M P.  $Ca^{2+}$ -independent phosphorylation of myosin in rat caudal artery and chicken gizzard myofilaments [J]. *J Physiol*, 1999, 516(Pt 3): 805-824.
- [11] DEXTER J P, BIDDLE J W, GUNAWARDENA J. Model discrimination for  $Ca^{2+}$ -dependent regulation of myosin light chain kinase in smooth muscle contraction [J]. *FEBS Lett*, 2018, 592(16): 2811-2821.
- [12] 谢胜,陈家坤,廉永红,等.经食管支架植入术反流性食管炎大鼠模型的建立与探讨 [J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2018, 27(6): 639-642.
- [13] 汤家铭. 陈民利. 医学实验动物学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016: 209-210.
- [14] 郑利岩,张小卿,王熙,等.实验大鼠常用经穴检测与定位 [J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(10): 2058-2060.
- [15] 张声生,朱生樑,王宏伟,等.胃食管反流病中医诊疗专家共识意见 (2017) [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2017, 25(5): 321-326.
- [16] 谢胜,张越,周晓玲.以背俞调节脾胃功能的“以俞调枢”理论的提出与构建 [J]. *辽宁中医杂志*, 2011, 38(9): 1876-1877.
- [17] 谢胜,周晓玲,侯秋科,等.中医“以俞调枢”外治法及其临床应用探讨 [J]. *国医论坛*, 2012, 27(2): 13-14.
- [18] 谢胜,梁梦月,刘园园,等.背俞指针疗法对胃食管反流大鼠任督二脉穴位皮温的影响 [J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(11): 2567-2571.
- [19] HONG F, HALDEMAN B D, JACKSON D, et al. Biochemistry of smooth muscle myosin light chain kinase [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2011, 510(2): 135-146.
- [20] TAKASHIMA S. Phosphorylation of myosin regulatory light chain by myosin light chain kinase, and muscle contraction [J]. *Circ J*, 2009, 73(2): 208-213.
- [21] AMANO M, ITO M, KIMURA K, et al. Phosphorylation and activation of myosin by Rho-associated kinase (Rho-kinase) [J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(34): 20246-20249.
- [22] 张望. 四君子汤加味治疗脾虚型 FD 的临床观察及 MLCK 机制探讨 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [23] 侯冬杰. 活血化瘀通络中药对糖尿病胃轻瘫大鼠 RhoA/ROCK 信号转导通路的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2015.

收稿日期: 2020-09-13

(上接第 1716 页)

- [10] 朱广辉,李杰.基于“遗邪内伏”探讨中医药防治恶性肿瘤术后复发转移 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(6): 497-501.
- [11] 林怡,陶丽.结直肠癌转移的中医理论构想 [J]. *上海中医药杂志*, 2020, 54(2): 6-9.
- [12] 王姗姗,徐月,杨瑞勇.基于 Wnt/ $\beta$ -catenin 通路探讨针药联合治疗湿型溃疡性结肠炎不典型增生的临床观察 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(10): 4954-4956.
- [13] 张涛,陈玉,张保静,等.健脾清热活血方干预溃疡性结肠炎及其相关癌变临床与实验研究进展 [J]. *实用中西医结合临床*,

- 2016, 16(3): 84-86.
- [14] 牙韩清,郑琴芳,何志钧.溃疡性结肠炎相关结直肠癌手术治疗现状 [J]. *医学信息*, 2020, 33(7): 44-48.
- [15] 李鹏帆,罗月,张玉丽,等.苦参及其复方治疗溃疡性结肠炎的作用机制研究进展 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(6): 945-948.
- [16] 魏永辉,陈子豪,曹丽颖,等.白头翁汤加减对溃疡性结肠炎的疗效及部分机制研究 [J]. *世界中医药*, 2020, 15(24): 3831-3835.

收稿日期: 2020-11-16