

· 论著 ·
· 学术探讨 ·

结直肠癌前病变中医病机探讨

魏小曼, 李柳, 程海波

(南京中医药大学第一临床医学院, 江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心, 江苏 南京 210023)

摘要:在癌毒病理理论的指导下,提出结直肠癌前病变的共性病机为湿热毒蕴,脾气亏虚。湿、热之邪在脾虚的基础上产生并相互胶结于肠腑,日久内生癌毒。脾气亏虚是结直肠癌前病变发生的根本病机,湿热蕴结是其发展条件,癌毒内生是癌变的关键所在。结合内镜下病理分级,根据癌毒内生与否可将结直肠癌前病变的演变过程分为无癌毒期及癌毒期。癌毒致病的过程即结直肠癌前病变发展成为结直肠癌的过程。因此,根据结直肠癌前病变处于无癌毒期或癌毒期的病机采取相应的治法,清除癌毒产生之源或已生之癌毒,可达到抑制其癌变,逆转癌瘤形成的目的。

关键词:结直肠癌;癌前病变;癌毒;发病机制;腺瘤;炎症性肠病

中图分类号:R273 文献标志码:A 文章编号:1672-0482(2021)03-0348-04

DOI:10.14148/j.issn.1672-0482.2021.0348

引文格式:魏小曼,李柳,程海波.结直肠癌前病变中医病机探讨[J].南京中医药大学学报,2021,37(3):348-351.

Discuss on the Pathogenesis of Colorectal Precancerous from the Perspective of Traditional Chinese Medicine

WEI Xiao-man, LI Liu, CHENG Hai-bo

(Jiangsu Collaborative Innovation Center of Traditional Chinese Medicine Prevention Treatment of Tumor, The First School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023, China)

ABSTRACT: Under the guidance of the theory of cancerous toxin pathogenesis, it is proposed that the common pathogenesis of colorectal precancerous lesion is damp-heat toxin accumulation and deficiency of spleen qi. Damp-heat toxin is induced by deficiency of spleen, retained in zang-fu organs and then transformed into cancerous toxin. Deficiency of spleen is the fundamental pathogenesis of colorectal pre-cancer lesion while damp-heat toxin accumulation is the development condition. The endogenous cancerous toxin is the key to cancerization. Combined with endoscopic pathological grading, the evolution of pre-colorectal lesion can be divided into cancerous toxin-free period and cancerous toxin period according to whether there is endogenous cancerous toxin or not. The process of disease onset induced by cancerous toxin is the process of colorectal precancerous lesion transforming into colorectal cancer. Therefore, according to the pathogenesis of colorectal precancerous lesion either in cancerous toxin-free period and cancerous toxin period, corresponding treatment methods should be applied to remove the source of cancerous toxin or endogenous cancerous toxin, which can achieve the purpose of inhibiting cancerization and reversing the formation of cancer.

KEYWORDS: colorectal cancer; pre-cancer lesion; cancerous toxin; pathogenesis; adenoma; inflammatory bowel disease

结直肠癌是世界上比较常见的消化道恶性肿瘤,在欧美国家的发病率居恶性肿瘤中第4位,死亡率居第2位^[1],在我国其发病率及死亡率均位居第

5^[2]。提高结直肠癌的早期诊治,即早发现、早预防、早治疗为结直肠癌防治的重中之重。目前,比较公认的结直肠癌前病变为腺瘤、炎症性肠病相关异型

收稿日期:2020-11-19

基金项目:国家重点研发计划课题(2017YFC1700602);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD);江苏省研究生实践创新计划(SJ CX20_0598);江苏省自然科学基金青年基金(BK20200846);国家自然科学基金青年基金(82004310);南京中医药大学自然科学基金青年基金(NZY82004310)

第一作者:魏小曼,女,硕士研究生,E-mail:njucmwsm@163.com

通信作者:程海波,男,教授,主要从事中医药防治肿瘤的研究,E-mail:hbcheng@njucm.edu.cn

增生^[3]。如何有效地阻断癌前病变向结直肠癌的演变已经成为结直肠癌的二级预防热点。中医药在未病先防的理论指导基础上对控制及预防结直肠癌前病变,降低结直肠癌发病率有着极大的优势^[4]。本文将在癌毒病机理论的指导下探讨结直肠癌前病变发生发展的共性病机,为中医药预防结直肠癌提供理论指导。

1 结直肠癌前病变的现代医学研究

1.1 结直肠癌前病变及癌前状态

结直肠癌前病变主要指易发生癌变的病理组织变化,为病理学概念,2000年WHO引入上皮内瘤变的定义。因上皮内瘤变可精准地反映出腺瘤发展为浸润性癌时,上皮细胞形态学改变的本质^[5],故已代替异型增生或不典型增生等名称。根据其细胞学的异型性,可分为低级别上皮内瘤变(LGIN)和高级别上皮内瘤变(HGIN)。LGIN相当于轻度和中度异型增生,HGIN相当于重度异型增生和原位癌等。因此,高级别上皮内瘤变更具有癌变意义。癌前状态又可称为癌前疾病,是指容易发展成为癌的疾病,属于临床范畴,如结直肠腺瘤及炎症性肠病,炎症性肠病主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病^[3]。

1.2 结直肠癌前病变发病机制

1.2.1 结直肠腺瘤 结直肠腺瘤是癌前病变的重要阶段。国内外学者认为结直肠癌的发展主要是“正常上皮→增生/微腺瘤→早/中/晚期腺瘤→癌”的一个过程^[6],即腺瘤→腺癌序列,5年癌变率为65%,是多基因、多步骤、多阶段、多因素共同参与所造成的结果。据相关文献报道,结直肠腺瘤的癌变率与腺瘤的异型性、增生程度、大小、形态、组织学类型、多发程度、发生的部位还有患者的年龄均有关。在结直肠腺瘤的组织学分类中,绒毛状腺瘤的癌变率位居首位,管状腺瘤最低,绒毛状管状腺瘤及锯齿状腺瘤的癌变率介于两者之间。其癌变机制与细胞凋亡的抑制有关,如P53及Bcl-2蛋白等参与抑制细胞的凋亡过程。同时也与基因的突变密切相关,如APC、MCC、K-ras基因突变,MMR基因失活,抑癌基因DCC缺失,抑癌基因TP53的突变与缺失等改变。

1.2.2 炎症性肠病 炎症性肠病是以肠道持续性炎症刺激,肠道溃疡长时间不愈,黏膜损伤及炎性增生为特征的疾病^[7-8]。有研究者提出“肿瘤起源于慢性炎症”,即炎-癌转化学说,这一观点也强调了非可控性炎症在肿瘤发生发展中的重要性^[9]。炎症性肠

病主要包括溃疡性结肠炎和克罗恩病,其发病与免疫、环境、遗传等多因素有关。炎症性肠病发生癌变可能与炎症及假性息肉癌变有关,同时常有遗传相关基因的改变如PTEN基因的突变、缺失,p53基因的减少等,也与DNA甲基化,端粒酶减少等有关。

2 结直肠癌前病变的病因病机

2.1 结直肠腺瘤

结直肠腺瘤类似于中医古籍中记载的“息肉”。《灵枢·水胀》谓:“寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得荣,因有所系,癖而内著,恶乃起,瘕肉乃生。”^[10]由此可知,息肉的病机是由于气血不调,经络不通,恶肉乃生。结直肠腺瘤的病因复杂,可由饮食不节、外感病邪、情志内伤等内外多种因素导致脾胃虚弱,水谷精微不得运化,聚而成湿,湿邪日久成浊化热,湿热相互结聚,癌毒内生,日久导致腺瘤癌变。

大多数医家认为脾虚是本病发生的根本病机,湿浊、寒湿、湿热、痰浊等产生的瘀毒是该病的基本病因^[11]。腺瘤为病临床少有症状,多在内镜下发现,手术切除后易反复发作。中医认为,湿热胶着黏滞于肠道,难以祛除,是腺瘤反复发作的根本原因,继之癌毒内生,损伤肠络,腺瘤恶变,癌肿形成。故湿热毒蕴是腺瘤辨证的核心。

2.2 溃疡性结肠炎

中医古籍中无“溃疡性结肠炎”病名的记载,但根据各家临床经验,常从“泄泻”“久痢”“肠癖”“便血”等论治。本病的病因常与先天禀赋不足、外感之邪、饮食不洁等有关。脾胃虚弱,外感湿热之邪,或恣食油腻之品,湿热内生,或寒湿郁而化热伤及肠腑,湿热久郁不化,癌毒内生,日久肠络损伤而致病。本病可分为活动期及缓解期,活动期以标实为主,常从湿热毒蕴论治,缓解期以本虚为主,脾气亏虚,运化不足,湿邪久羁不去^[12]。缓解期通常是溃疡性结肠炎癌变的关键时期,此期病理常提示黏膜相关异型增生。因此,脾胃气虚是导致疾病发生的基础,湿邪留恋是其核心病机所在。

2.3 克罗恩病

克罗恩病在古代文献中无确切记载,但根据其临床表现可归属于“腹痛”“泄泻”“肠痛”“痢疾”等疾病,临床症见腹痛、黏液血便等。大多数医家认为本病的发生多与感受外邪、饮食失调、情志不舒、久病体虚等有关^[13-14]。脾虚湿热为病机关键,脾气亏虚为发病之本,湿热互结为发病之标。脾虚不运,湿浊内生,湿性黏腻,郁久化热。湿热困遏脾气,致脾阳

不升,浊气不降,成为克罗恩病迁延不愈的原因之一。湿热蕴久致癌毒内生,癌毒滞塞肠腑,肠道溃腐,肠结乃生。

综上,腺瘤及炎症性肠病发生癌变有着共同的病理基础,但又有着致病因素的侧重点,腺瘤为有形之结块,且更易癌变,因此以湿、热、毒为重;炎症性肠病主要为黏膜的炎症反应,以湿热留恋为主,而溃疡性结肠炎偏重于湿,克罗恩病以热邪为主,故临床治疗需辨证与辨病相结合,方可达到治疗目的。

3 结直肠癌前病变的共性病机

结直肠癌前病变中医病名不一,临床不可拘泥于“痢疾”“泄泻”等病,而应抓住核心病机,辨证论治。结直肠腺瘤、溃疡性结肠炎、克罗恩病伴相关异型增生都与结直肠癌的发病密切相关。虽然病变机理不同,但细究各自发展形成癌肿的过程,不难发现其共性病机为“湿热毒蕴,脾气亏虚”,体现了中医异病同治的思想。

3.1 脾气亏虚为结直肠癌前病变发生的根本病机

内伤脾胃,百病由生,脾胃为后天之本,气血生化之源。一旦脾胃损伤,津液不得以输布,停滞体内,聚而成湿,湿邪日久郁而化热,湿热阻滞肠道,肠腑气机不利,息肉乃生。湿热进一步损伤脾胃,脾气愈加亏虚,癌毒内蕴,日益蓄积,形成因虚致实、因实致虚的恶性循环。由此可见,脾气亏虚是导致其他病因发生的基础。故结直肠癌前病变当以健脾益气为治疗大法,且贯穿治疗始终。善治者,唯有调和脾胃。正气恢复,脾胃运化功能正常,邪气难以侵犯人体而致病。

3.2 湿热蕴结是结直肠癌前病变发展的条件

六淫邪气是疾病发生的重要因素。脾虚酿湿生热,下注肠道,湿热蕴结,损伤肠络,导致黏膜炎性增生或腺瘤形成,此时癌毒未生或刚处于萌芽阶段,临床症见大便溏薄,或黏液便,泻下不爽而秽臭,或有便血,或大便秘结,腹胀或腹痛,肛门灼热或肛门坠胀,小便黄,口渴喜饮,舌质红,苔黄腻,脉弦滑或滑数等。肠镜病理提示为低级别上皮内瘤变。结直肠癌前病变虽有着癌变的可能,但如果湿热未相互胶结,达到内生癌毒的条件,则癌变风险极低,甚至终生不会发展成为结直肠癌,我们把它称之为无癌毒期,此为发病的早期阶段。一旦癌毒产生,壅滞肠腑,则极易癌变,称之为癌毒期,临床症见腹部肿块,腹胀或腹痛,便血或有黏液脓血便,大便稀溏或大便干,便次增多,排便不爽或难解,肛门灼热,口干口

苦,口中黏腻,纳差,胸闷脘痞,小便短赤,舌质红,苔黄腻或黄厚腻,脉滑数等。肠镜病理提示为高级别上皮内瘤变。因此,通过微观与宏观辨证相结合,将低级别上皮内瘤变称为无癌毒期,高级别上皮内瘤变称为癌毒期。

结直肠癌前病变的发生发展是一个长期的病变过程,脾气进一步的亏虚及湿热蕴结是恶变的基础,虽处于无癌毒期,此阶段仍需预防及控制,以达到未病先防的目的。故需及时采取清热化湿、健脾益气等治法改变癌毒产生的肠道微环境,重在消瘤散结,防治息肉复发增生,清除癌毒产生之源。

3.3 癌毒内生是癌变的关键

结直肠癌前病变进一步发展至晚期阶段时,此时机体脾气愈加亏虚,气血、脏腑功能失调,癌毒在湿热蕴结的基础上,逐渐内生。癌毒是不同于六淫邪气及内生五邪的一类特殊毒邪,具有隐匿性、凶顽性、多变性、损正性、难消性等诸多特点。癌毒尚未形成或未发病时,很少出现特有的临床症状,故难以察觉。一旦发病,则致病迅速,易于扩散,病情恶化,预后较差。因此,癌毒内生是导致癌变的关键因素。癌毒可损伤人体正气,导致脾气进一步亏虚,加重湿热等病理因素的形成。湿热毒蕴,诸邪相互兼夹转化,又可成为湿毒、热毒,恶性循环,为癌毒更进一步的酿生和增殖提供了合适的环境。因此,癌毒致病是一个氤氲、蓄积、鸱张的逐渐发展过程,是由量变到质变的累积爆发过程。当癌毒蓄积到一定程度,癌毒即可表现出它的致病性。

因此,癌毒作为致癌因素的存在,并不贯穿结直肠癌前病变的始终。而癌毒一旦生于体内,则是导致结直肠癌前病变发生恶变的关键,故可称为癌毒期。因此为防治肠道相关疾病的癌变,我们应在癌毒产生前,健脾益气,清热利湿,化痰祛瘀,清除癌毒产生之源;癌毒产生后,重在抗癌解毒,遏制癌毒进一步增殖,抑制癌变的发生发展。

4 总结

结直肠癌前病变是结直肠癌发生发展的重要环节,加强结直肠癌前病变的诊察和治疗,对于降低结直肠癌的发生率尤为重要。基于癌毒病机理论,我们认为结直肠癌前病变的共性病机为湿热毒蕴,脾气亏虚。癌毒内生并蓄积是其发展成为结直肠癌的恶化症结所在。

癌毒病机理论认为,肿瘤的形成是正虚与癌毒相互作用的结果,因虚致实,因实致虚,恶性循环。

故在结直肠癌前病变早期即无癌毒期,应针对湿热蕴结,脾气亏虚的病机采取相应的治疗,如清热化湿,健脾益气,清除癌毒产生之源。在结直肠癌前病变后期即癌毒期,应针对湿热毒蕴,脾气亏虚的病机,采取清热燥湿,抗癌解毒,健脾益气之法,祛除已生之癌毒,抑制癌变进程。同时根据腺瘤、溃疡性结肠炎及克罗恩病癌变的病理因素的侧重点采取相应的措施,腺瘤重在清热燥湿,抗癌解毒;炎症性肠病针对湿热蕴结的病机特点重在清热化湿。其中,溃疡性结肠炎因湿浊为甚,重在化湿泄浊;克罗恩病热重于湿,重在清热泻火。由此在病机演变的基础上,审证求机,辨病与辨证,微观与宏观相结合,在不同时期采取不同治疗手段,方可达到预防癌变的目的。

参考文献:

- [1] ARNOLD M, SIERRA MS, LAVERSANNE M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality [J]. Gut, 2016, 66(4):683-691.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] 吴东,李景南,钱家鸣.炎症性肠病患者结直肠癌前病变的内镜诊治——美国炎症性肠病不典型增生监测与管理国际专家共识解读[J].中国实用内科杂志,2016,36(3):195-198.
- [4] 王俊壹,程海波.基于“治未病”思想探讨癌毒病机理论在肿瘤防治中的应用[J].中医杂志,2018,59(12):1014-1016.
- [5] NAGTEGAAL ID, ODZE RD, KLIMSTRA D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system [J]. Histopathology, 2020, 76(2):182-188.
- [6] CANCER GENOME ATLAS N. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer [J]. Nature, 2012, 487(7407):330-337.
- [7] SEYEDIAN SS, NOKHOSTIN F, MALAMIR MD. A review of the diagnosis, prevention, and treatment methods of inflammatory bowel disease [J]. J Med Life, 2019, 12(2):113-122.
- [8] 朱芸,周晓军.炎症性肠病的临床病理诊断 [J]. 诊断病理学志, 2010, 17(6):465-467.
- [9] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: Back to Virchow? [J]. Lancet, 2001, 357(9255):539-545.
- [10] 灵枢经[M].北京:人民卫生出版社,2005:114.
- [11] 方美花,全欣,陶智会,等.结直肠腺瘤息肉的中西医结合研究概况[J].湖南中医杂志,2018,34(7):214-215.
- [12] 缪春润,沈洪.沈洪教授治疗溃疡性结肠炎的经验[J].吉林中医药,2008,28(10):709-710.
- [13] 朱光建.中医药治疗克罗恩病研究新况[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(46):112-113.
- [14] 王园园,张驰,刘红华,等.中医药治疗克罗恩病的研究进展[J].湖南中医杂志,2018,34(11):168-170.

(编辑:叶亮)