

基于浊毒理论对慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”的认识*

王思月¹ 李燕¹ 刘小发² 李佃贵² 杨倩² 姜莹莹²

[摘要] 慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”是胃癌发生的重要途径。国医大师李佃贵教授创新提出浊毒理论,并系统阐述了浊毒的内涵、浊毒的物质形态、浊毒形成的原因。同时基于浊毒理论深入阐明慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”的邪正盛衰及病机演变过程,针对不同阶段的病机特点辨证论治,形成了系统的证治体系,拓宽了认识慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”的新思路。

[关键词] 浊毒理论;胃癌;慢性萎缩性胃炎;炎-癌转化

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2023.03.16

[中图分类号] R573.32 **[文献标志码]** A

Understanding of chronic atrophic gastritis "inflammation-cancer transformation" based on turbidity theory

WANG Siyue¹ LI Yan¹ LIU Xiaofa² LI Diangui² YANG Qian² LOU Yingying²

(¹Hebei University of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang, 050200, China; ²Department of Spleen and Gastroenterology, Hebei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: LOU Yingying, E-mail: yingzi135823@sina.com

Abstract Chronic atrophic gastritis "inflammatory-cancer transformation" is an important way of gastric cancer occurrence. Professor LI Diangui, a master of Traditional Chinese Medicine, innovatively put forward the theory of turbidity poison, and systematically elaborated the connotation of turbidity poison, the substance form of turbidity poison, and the reasons for the formation of turbidity poison. At the same time, based on the turbidity theory, the evolution process of chronic atrophic gastritis, according to the syndrome differentiation and treatment of different stages, formed a systematic evidence and treatment system, and broadened the new idea of understanding the "inflammatory-cancer transformation" of chronic atrophic gastritis.

Key words turbidity theory; gastric cancer; chronic atrophic gastritis; inflammatory-cancer transformation

胃癌是全球高发病率和高病死率的恶性肿瘤之一,根据国际癌症研究机构(International Agency for Research on Cancer, IARC)的最新研究结果,2018年全球胃癌新发病例约为103万,位居全部恶性肿瘤的第5位^[1]。我国胃癌的年均发生率占全球的50%^[2]。根据Lancet 2019年的研究显示,胃癌已成为我国的常见死亡原因之一^[3],患者的心理及生活负担较重,生活质量严重降低,延缓了“健康中国”战略目标的实现进程。做到“未病先防、既病防变”是积极防治胃癌的关键,创新中医药与现代技术相结合的中医癌症诊疗模式是防治癌症的重要举措。

1 慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”

胃癌的发生是一个多因素、多步骤、多基因参与的复杂生物学过程,与Hp感染、饮食、环境、遗

传、心理因素等密切相关^[4]。慢性萎缩性胃炎(chronic atrophic gastritis, CAG)是指以胃黏膜上皮和腺体萎缩,数目减少,胃黏膜变薄,黏膜基层增厚,或伴幽门腺化生和肠腺化生,或有不典型增生为特征的慢性消化系统疾病,同胃癌的发病率呈正相关^[5]。据研究表明,萎缩性胃炎、肠上皮化生与胃癌的形成关系密切,并称肠上皮化生为胃癌早期的预兆^[6]。目前西医尚无公认的CAG治疗方案,多采用抗炎、杀菌、抑酸、助消化、黏膜保护等治疗方法,随访观察直至发生高级别上皮内瘤变后采用手术治疗,但术后仍存在复发风险^[7]。所以,在临床研究中及时研制疗效确切的新药对于治疗CAG、降低胃癌的发生有重要意义。祖国医学在辨证论治过程中注重个体化、特异性、统一性、动态化管理和中草药多靶点干预,以调节脏腑平衡^[8],故在防治“炎-癌转化”过程中,中医药的作用不可忽视。

非可控性炎症已被发现是多种癌症的早期事件。据相关研究认为,当炎症受到持续性刺激时会

*基金项目:河北省省级科技计划资助(No:21377724D, No:21377740D)

¹河北中医学院(石家庄,050200)

²河北省中医院脾胃病科

通信作者:姜莹莹, E-mail: yingzi135823@sina.com

朝向不可控方向发展,此时炎症递质发挥作用致使活化的癌基因兼抑癌基因失活,加速癌瘤形成^[9-11]。Colotta 等^[12]提出慢性炎症的长期存在,使组织微环境中充斥着大量的炎性细胞因子及活性递质,引发 DNA 的破损、基因组的不稳定甚至碱基错配修复酶的失活,从而使癌基因过表达以及抑癌基因失活,最终导致细胞恶性转化。有研究提出非可控性炎症是肿瘤产生、发展的关键因素,非可控性炎症的存在也影响着癌瘤的进程与转归^[13]。另有研究表明,炎症可以影响肿瘤发生、发展的各个时期以及癌症治疗的不同阶段^[14]。诸多研究证明,炎症与癌瘤的关系密不可分,炎症已成为癌症的第 7 大标志^[15]。

慢性胃炎“炎-癌转化”是慢性非可控性炎症恶性转化的经典途径,自 1992 年 Correa 等提出了经典的慢性胃炎“炎-癌转化”模式,即“慢性浅表性胃炎→CAG→CAG 伴肠上皮化生→CAG 伴异型增生→胃癌”,其中胃癌前状态居于环路中间环节。如何阻断、减缓、逆转慢性胃炎“炎-癌转化”是现代中西医面临的共同难题,是有效防止胃癌发生的重要手段^[16]。

2 各家对 CAG“炎-癌转化”的认识

张丹等^[17]认为胃癌前病变(precancerous lesions of gastric cancer, PLGC) 转变为胃癌的主要病机为脾虚为本,瘀毒互结为标,故治疗宜健脾、化痰、解毒为主。李君秋等^[18]在叶天士“久病入络”学说基础上提出 PLGC 向胃癌转化主要因络气瘀阻、胃络蕴毒所致;治疗宜疏肝解毒、通络化痰为要。沈舒文教授等认为气阴两虚为“炎-癌转化”的基本病机,病性虚实夹杂,夹以痰湿、食积、瘀毒等为标;治疗宜益气养阴为基本治法,灵活辨治^[19]。谢晶日教授等认为胃阴虚损、脾胃两虚为基本病机;治疗时以“治中焦如衡”为大法,寒热平调,使阴平阳秘^[20]。徐湘江教授等认为“炎-癌转化”的病机为心阴损耗,肝胃不和;治疗时从心胃并治、肝胃共调^[21]。卫静静等^[22]则认为脾肾亏虚为 PLGC 的主要病机,治疗时补脾益肾为主,兼顾他脏,减缓向胃癌转化的进程。

3 基于浊毒理论谈对 CAG“炎-癌转化”的认识

3.1 浊毒内涵

浊毒理论不仅继承了传统中医药理论,在对现代人文、医学、环境的认知发展基础上进行创新,逐步完善形成了全新的理论^[23]。浊毒的内涵深刻、外延广泛,笔者认为浊毒既是一种对人体脏腑经络及气血阴阳均能造成严重损害的致病因素,同时也是多种原因导致脏腑功能紊乱,气血运行失常,机体内产生的代谢产物不能及时正常排出,蕴积体内而化生的病理产物^[24]。浊毒病邪在体内胶结致病,致使人体细胞、组织和器官的浊毒化,即致病过

程;浊毒化的结果导致细胞、组织和器官形态结构的改变,包括现代病理学中的肥大、增生、萎缩、化生和癌变,以及炎症、变性、凋亡和坏死等变化,致使毒害细胞、组织和器官,使之代谢和功能失常,乃至功能衰竭^[25]。人体的浊毒以多种形态方式存在,包括气态、液态、固态 3 种方式,我们称之为浊毒三态或者浊毒三相。①气态浊毒:即浊毒气,多通过呼吸呼出;②液态浊毒:即浊毒液,细胞内液和细胞外液(淋巴液、脑脊液、血浆)等的浊毒化都可称之为浊毒液;③固态浊毒:即浊毒体,增生、结节、肌瘤、息肉、癌瘤等均可称之为浊毒体,癌瘤可以说是目前已知毒性最强的浊毒体。

3.2 CAG“炎-癌转化”浊毒三因

浊毒理论认为胃癌的发生或是感“天之浊毒”,或是罹“地之浊毒”,或是“人之浊毒”内生,损伤正气,使脾胃功能失司,气血生化乏源,气血之源浊化,脏腑阴阳失调,虚实搏结,日久积渐而成的一类恶性疾病。①天之浊毒:天之浊毒不仅包括人所处的自然环境,也包括先天遗传的因素,CAG 伴肠上皮化生、异型增生等 PLGC 患者多具有消化道肿瘤家族史;②地之浊毒:包括饮食不洁(节)、感染因素等,朱丹溪云:“故五味入口,即入于胃,留毒不散,积聚既久,致伤冲和,诸病生焉。”这个毒的概念很广泛,包括一切经口进入体内的有害物质,即地之浊毒;③人之浊毒:主要是指情志因素,《景岳全书·噎膈》曰:“噎膈一证,必以忧愁思虑,积劳积郁。”过度忧思伤脾,导致气结;恼怒伤肝,肝失疏泄,气机郁滞,积而为瘀,痰瘀浊毒互结,阻于中焦脾胃,日久而发展为癌瘤。

3.3 CAG“炎-癌转化”邪正盛衰

3.3.1 脾胃虚弱是“炎-癌转化”的内在因素

CAG 基本病机中,脾胃虚弱贯穿于疾病发生及发展的全过程。先天不足或后天失养损伤脾胃,脾失运化,胃失和降,有碍气血运行,清阳不升,浊阴不降,致水反为湿,谷反为滞,日久则气滞、血瘀、热郁、痰阻诸症皆生,日久积湿不化而成浊,郁而不解而成热,热壅血瘀而成毒,终致浊毒内蕴,瘀滞中焦,气机郁滞,热毒伤阴,瘀阻胃络,气不布津,血不养经,胃体失于濡养,胃络受损,胃液枯竭,胃腺萎缩,终成 CAG,胃黏膜受损、肠上皮化生、异型增生,最终形成胃癌^[26]。因此脾胃虚弱是 CAG“炎-癌转化”的关键内在因素。

3.3.2 浊毒内蕴是“炎-癌转化”的重要条件

“炎-癌转化”的过程是在长期慢性炎症浸润的基础上发展而来,正气胜邪则病情向愈;反之,邪气充盛、正不胜邪则病情加重,变生他病。浊毒的产生致病过程与“炎-癌转化”也较为相似,浊毒内蕴是 CAG“炎-癌转化”的重要条件。无形之毒邪以有形之浊邪为载体致病,浊毒之邪胶结难解,附着于四肢百

骸,阻碍经脉循行,气血失畅,使津血停滞,久则瘀血内停。脾胃虚弱则水湿运化失司,津液输布不行,湿聚成痰,痰浊相搏继化生浊毒,耗损脏腑气血津液,日久入膜入络,恶变终成。浊毒之邪与与癌毒相似,既是致病因素也是病理产物,浊毒留滞,气血津液不行,久而成积,变生恶病^[27]。

3.3.3 正虚邪实是“炎-癌转化”的最终结局 “炎-癌转化”是一个逐步递增最终发生质变的缓慢过程,CAG患者禀赋不足,或者后天失养,正气不足,无力抵御邪气于外而发病,正邪相争,胶着难解,病位由浅入深,病邪由单一变复杂,气机阻滞、痰浊中阻、毒瘀互结,久滞经络,变生肿块,汲取人体精气以自养,肿块逐渐增大,产生质变,邪实正虚,癌变乃成。可见正虚邪实是“炎-癌转化”的最终结局。

3.4 CAG“炎-癌转化”浊毒三变

从CAG到胃癌的转变是一个漫长的过程,肠型胃癌是胃癌的主要病理类型,其发病呈多阶段模式。CAG及其基础上伴发肠上皮化生、异型增生是胃癌前病变演化至胃癌的关键步骤。单纯萎缩性胃炎、萎缩性胃炎伴肠上皮化生、萎缩性胃炎伴异型增生这3种病理状态的中医病机也不尽相同。①单纯CAG时,其核心证候特点即脾胃气虚、肝胃不和、浊毒内蕴;这个阶段气虚和气郁是主要矛盾,气虚则气血生化无源,正气不足;气郁则气机不畅,血脉不通;两者为浊毒的蕴结提供了条件,该阶段浊毒是主要矛盾的次要方面;②在CAG伴肠上皮化生阶段,核心证候特点是脾虚气滞证、浊毒内蕴证;浊毒内蕴日久,成了疾病在该阶段的主要矛盾的主要方面,加重气虚和气郁;气虚、气郁是该阶段主要矛盾的次要方面;在此阶段化浊解毒是治疗的根本,也是疾病转归的最重要阶段,决定了疾病的预后;③CAG伴异型增生阶段,核心证候特点是浊毒内蕴、瘀血阻络、阳气不足证;浊毒未除,日久气虚及阳,阴损及阳,而出现阳气不足之证;且久病入络,加之阳气不足,推动无力,血瘀便成了其必然结果,血液不行,则推陈出新受阻,浊毒、痰湿、瘀血互凝,加之正气不足,邪盛正虚,发生癌变。

3.5 CAG“炎-癌转化”辨证论治

CAG患者的临床表现不尽相同,多以痛、胀、痞、满、呆、噎、烧、酸、烦症多见,症可单独出现,也可几症同时出现。笔者在多年的临床实践中总结出了CAG浊毒证的辨证论治方法,阻断炎癌进一步转化,疗效显著。疾病初起,证候单一,以肝胃不和证多见,故以养肝和胃法为主,恢复肝胃正常生理功能。临床多采用百合乌药散合当归芍药散加减,配以疏肝理气之品,以畅达气机,如香附、佛手、延胡索、广木香、陈皮、枳壳等;疾病进一步进展,脾失健运,水湿不化,湿浊内生,阻于中焦,治疗以除湿化浊,健脾和胃之法,常用石菖蒲、郁金、茯苓、白

术、茵陈、砂仁、紫蔻等。疾病中期,湿浊郁而不解,蕴积成热,热雍血瘀而成毒,终成浊毒内壅之势,治疗以化浊解毒贯穿始终。主要包括以下诸法^[28]:

①达表透浊解毒法,选用金银花、藿香、佩兰、防风、柴胡、苏子叶等药物,辟秽祛浊,解毒达表,浊毒从表而除;②通腑泄浊解毒法,选用承气汤加减,多用大黄、枳实、川朴、芦荟、玄明粉等药物,旨在从大肠走泻浊毒之邪,邪去胃健;③渗湿利浊解毒法,取其甘淡利湿之效,用茯苓、冬葵子、猪苓、泽泻、薏苡仁、篇蓄、瞿麦等药物,利水祛浊解毒,使浊毒之邪分走下焦,从小便而泄;④健脾除湿解毒法,多用百合、乌药、鸡内金、砂仁、当归等药物,即百合乌药散加减或当归芍药散加减之意,健脾除湿解毒,使脾运得健,湿聚消散;⑤清热化浊解毒法,邪轻者常用黄连、黄芩、黄柏、大黄、绞股蓝、板蓝根、石膏、栀子等,邪重者用红景天、半边莲、半枝莲、白花蛇舌草、败酱草等清热化浊解毒;⑥芳香辟浊解毒法,选用味芳香类药物,如藿香、佩兰、苍术、紫豆蔻等,以“解郁散结,除陈腐,濯垢赋”;⑦祛痰涤浊解毒法,选用小陷胸汤合大黄黄连泻心汤加减,以荡涤痰浊,化浊解毒。疾病后期,病程日久,浊毒阻络,血行不畅,多伴有脉络瘀阻,临床常选当归、川芎、延胡索、三七、蒲黄、五灵脂、丹参、鸡血藤等活血通络之品。浊变毒化,胶结固涩,笔者临床适量巧妙应用土鳖虫、水蛭、斑蝥、地龙、炮山甲、蜈蚣等虫类药物,散结消微以攻毒,搜风剔络,使浊毒流动,或排出体外,或归于清气,使邪去正气来复。

4 结语

综上,“浊毒内蕴”贯穿在萎缩性胃炎发展至胃癌过程的始终,化浊解毒大法在减缓“炎-癌转化”进程上疗效显著。但在中医理论百花齐放、百家争鸣的形势下,现阶段还未能形成“炎-癌转化”系统的证治体系,并且中医药的最佳干预时间窗及最佳干预方式有待明确,中西医联合应用,两者之间的相互作用尚未完全阐明。“炎-癌转化”的过程是动态、变化、完整、统一的,其机制并非单一靶点或单通路可概括论证,目前科学研究存在单一化、片面化、表浅化等情况,并且现阶段研究成果的临床转化应用不足,对科研工作者提出了挑战^[29]。中医的两大基本特点整体观念、辨证施治同时也指导临床实践,对比西医具有未病先防、动态防治的优势,其在延缓、阻断甚则逆转癌前病变“炎-癌转化”过程中的作用不可置否。减缓“炎-癌转化”进程同时符合祖国医学“治未病”思想,亦符合中共中央国务院提倡的“健康中国”战略^[30]。相信在我国大力发展中医药事业的繁荣背景下,应用浊毒理论减缓CAG“炎-癌转化”的发展进程,降低癌变发生率的远景光明可期。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6):394-424.
- [2] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [3] Zhou M, Wang H, Zeng X, et al. Mortality, morbidity, and risk factors in China and its provinces, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2019, 394(10204):1145-1158.
- [4] 杜奕奇, 蔡全才, 廖专, 等. 中国早期胃癌筛查流程专家共识意见(草案)(2017年, 上海)[J]. *胃肠病学*, 2018, 23(2):92-97.
- [5] Pellicano R. Is chronic atrophic gastritis the missing link between atrophic glossitis, gastric parietal cell antibody positivity and hematological deficiencies? [J]. *J Formos Med Assoc*, 2020, 119(5):1004-1005.
- [6] Madhav D, Umesh B, Sachin S, et al. Narrow band imaging for detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2021, 36(8):2038-2046.
- [7] 王晓瑜, 徐艳, 吴云林. 胃癌前病变逆转的中西医治疗探讨[J]. *国际消化病杂志*, 2020, 40(6):367-370.
- [8] 李园, 赵莹, 陈萌, 等. 从中医学视角探讨慢性胃炎“炎症转化”过程的免疫失衡与重建[J]. *北京中医药大学学报*, 2021, 44(1):92-96.
- [9] Elinav E, Nowarski R, Thaiss CA, et al. Inflammation-induced cancer: crosstalk between tumours, immune cells and microorganisms[J]. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13(11):759-771.
- [10] Baniyash M, Sade-Feldman M, Kanterman J. Chronic inflammation and cancer: suppressing the suppressors[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2014, 63(1):11-20.
- [11] Janssen WJ, Henson PM. Cellular regulation of the inflammatory response [J]. *Toxicol Pathol*, 2012, 40(2):166-173.
- [12] Colotta F, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability[J]. *Carcinogenesis*, 2009, 30(7):1073-1081.
- [13] Candido J, Hagemann T. Cancer-related inflammation [J]. *J Clin Immunol*, 2013, 33(Suppl 1):S79-S84.
- [14] Song XD, Wang YN, Zhang AL, et al. Advances in research on the interaction between inflammation and cancer [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(4):300060519895347.
- [15] 张桂贤, 刘洪斌, 刘大卫. 非可控性炎症与肿瘤相关性研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2015, 21(2):197-201.
- [16] Jia R, Guo X, Liu H, et al. Analysis of Staged Features of Gastritis-Cancer Transformation and Identification of Potential Biomarkers in Gastric Cancer[J]. *J Inflammation Res*, 2022, 15:6857-6868.
- [17] 张丹, 刘伟, 田雯, 等. 健脾化痰解毒方抑制细胞焦亡防治胃癌前病变的机制[J]. *中华中医药杂志*, 2022, 37(5):2831-2835.
- [18] 李君秋, 喻晓, 潘洁露, 等. 基于“久病人络”理论探析胃癌前病变的发病机制[J]. *安徽中医药大学学报*, 2022, 41(5):15-18.
- [19] 李志云, 王捷虹, 杨燕燕, 等. 沈舒文辨治胃癌前病变临床经验采撷[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(4):408-412.
- [20] 黄岩, 谢晶日. 谢晶日从“治中焦如衡”论治胃癌前病变[J]. *中医药导报*, 2021, 27(9):180-182.
- [21] 王东鑫, 梁广和, 高志远, 等. 徐湘江教授治疗胃癌前病变经验[J]. *中医临床研究*, 2022, 14(18):114-116.
- [22] 卫静静, 李京尧, 赵蓓蓓, 等. 论肾对胃癌前病变截断扭转的重要性及治疗策略[J]. *中华中医药杂志*, 2020, 35(10):5064-5067.
- [23] 李佃贵. 中医浊毒论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016:6-13.
- [24] 赵润元, 刘小发. 李佃贵国医大师从浊毒论治脾胃病临床体悟[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(3):335-337, 373.
- [25] 孙建慧, 杨倩, 刘阳, 等. 构建中医浊毒理论体系框架的思考[J]. *中医杂志*, 2020, 61(8):660-663.
- [26] 刘小发, 刘建平, 杜艳茹, 等. 李佃贵从浊毒论治慢性萎缩性胃炎伴肠上皮化生[J]. *环球中医药*, 2016, 9(11):1299-1302.
- [27] 刘小发, 李佃贵, 姜建明, 等. 基于辩证唯物主义的浊毒理论发病观、治疗观和发展观[J]. *河北中医*, 2022, 44(12):1941-1944.
- [28] 徐伟超, 李佃贵, 刘建平, 等. 浊毒理论创新中医病因病机学[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(8):913-915.
- [29] 丁霞, 魏玮, 沈洪, 等. 从中医学视角看慢性胃炎“炎症转化”[J]. *北京中医药大学学报*, 2018, 41(11):885-889.
- [30] 吴俊琦. 治未病、传统保健体育与“健康中国”建设[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2019, 21(11):204-206.

(收稿日期:2022-10-03)