瘤毒病机理论在胆囊癌辨治中的运用

张兴龙[1]，苏 丽[2]，李 平[2]

（1.安徽中医药大学，安徽 合肥 230012；
2.安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤中心，安徽 合肥 230022）

[摘要]胆囊癌是常见的消化系肿瘤之一，目前西医针对胆囊癌缺乏有效的治疗手段。中医药在胆囊癌的基础研究方面取得了一定成果。瘤毒病机理论认为元气化生异常，瘤毒内生，胆囊正气虚衰，瘤毒稽留胆囊，在其他致病因素的相互作用下，形成肿块，发展成胆囊癌，并进一步向他处转移。临床根据常见症状将胆囊癌分为肝郁脾虚证、肝胆湿热证、瘀毒内结证、肝肾阴虚证及脾肾阳虚证5大常见证型，瘤毒病机理论以“稳化生、扶正气、清瘤毒、调病络”为治疗总则，治病求本，标本同治。在清除瘤毒的同时，提升机体正气、改善内环境，使机体达到“邪去正安”“阴平阳秘”的状态，从而控制胆囊癌的发生、发展。

[关键词]瘤毒；病机；胆囊癌；辨证论治
[中图分类号]R735.8 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2020.05.009

胆囊癌指原发于胆囊（包含胆囊管、胆囊颈部、胆囊体部、胆囊底部）的恶性肿瘤。胆囊癌相对其他肿瘤发病率较低，相关资料表明中国胆囊癌发病率位列消化道肿瘤的第6位，仅占胆道疾病的0.4%～0.8%，但其发病率逐年上升[1-2]。外科手术为治疗胆囊癌的首选手段，也是目前可能治愈胆囊癌的唯一方法。但胆囊癌发病隐匿，发现时多为晚期，丧失了早期手术切除以达到临床治愈的可能。同时，胆囊癌对放射治疗、化学治疗多不敏感。虽然胆囊癌的分子生物学特征被揭示，但是大多数具有针对性的靶向药物仍处于临床试验阶段。中医药在改善晚期肿瘤患者生活质量方面具有一定优势，在胆囊癌临床治疗中逐渐被重视。本研究旨在探讨“元气化生异常，瘤毒内生”的瘤毒病机理论[3]在辨治胆囊癌中的运用。

1 瘤毒病机理论

正常情况下元气化生一身之气、化生五脏之气，但六淫、情志内伤、饮食失宜、痰浊瘀血、虫毒结石等致病因素会导致元气化生异常，形成瘤毒，导致肿瘤。若未影响元气，则仅表现为气机的障碍与阴阳的失调，只会产生非肿瘤性疾病[4]。瘤毒病机理论认为，瘤毒产生后，机体并不会立即出现肿瘤。“最虚之处，便是容邪之地”，机体某一局部正气虚衰，瘤毒便会产生并留结于此，日久阻滞机体脉络，形成病络，瘤毒通过病络迅速夺取机体精微物质，快速壮大，形成肿块，不断耗伤机体正气，机体急速虚弱。病络随之出现，浸润和转移亦伴随进行。瘤毒向病灶周围组织侵袭扩散是经瘤体及瘤旁络脉发生的。因此，毒生病络是瘤毒增殖迁移的基础。病络既生，瘀血、痰浊、湿毒诸邪又互结于病络，络道恣行，增生无制，亢而为害。随着肿瘤组织的不断增大，机体正气耗伤严重，更无力清除瘤毒，正胜则邪退，邪盛则正衰，这为瘤毒传舍他处及全身提供可能，最终导致肿瘤复发及转移[5]。

2 基于瘤毒病机理论辨治胆囊癌

瘤毒病机理论认为瘤毒是产生恶性肿瘤的关键病因，元气化生异常是肿瘤发生的基础和前提。元气化生异常，瘤毒内生，胆囊正气虚衰，瘤毒稽留胆囊，影响胆囊正常的气机与代谢，最终形成肿块，发为胆囊癌。胆囊瘤毒是区别于其他致病因素的独特邪气，《灵枢·本输》云：“胆者，中精之府”，具有贮藏和排泄胆汁的功能，且胆属东方甲木，主少阳春生之气。胆囊瘤毒既生，形成肿块，影响肝胆疏泄，胆汁排泄不利，进而影响脾胃运化功能，可能会出现腹胀、纳差、食入不化等消化症状；胆汁外溢肌肤，可出现皮肤、巩膜黄染等黄疸症状；胆囊瘤毒阻滞气机，胆失升发条达之性，脾胃气机升降失常，也可引起胁痛、恶心呕吐、肠癖等症。同时，胆囊瘤毒产生后，又会影响机体局部的代谢，产生痰、瘀、水湿等病理产物，故在临床上治疗胆囊癌常根据具体病因应用清热解毒、疏肝解郁、化痰散结、活血化瘀、理气降火、健脾利湿等治法。另外，运用现代药理学研究已证实的针对胆囊癌的中药，控制肿瘤的发展；针对其难治、易扩散的特点，常通过“调病络”的原则，改变病灶周围的病络状态，选用调络的虫类药，如水蛭、全蝎、壁虎，阻止病灶快速生长及向他处转移。在“清

作者简介：张兴龙（1994- ），男，硕士研究生
通信作者：李平（1964- ），男，教授，主任医师，博士研究生导师，Liping64@sina.com

瘤毒”的同时，改变瘤毒产生的内环境，使“邪去正安”。胆囊癌的发病部位主要在胆，还与肝、肾及脾相关。发病早期，机体正气未衰，邪气未盛，临床症状尚不明显或症状较轻，患者生活起居、体力和饮食状况均未受到明显影响，可能仅以气虚、气郁为主要病理变化，表现为肝郁脾虚之征象。气滞日久化火，脾虚水液运化失司致水湿、湿热胶结为病，肝胆疏泄不利，湿热毒邪熏蒸，胆液外溢肌肤，发为黄疸，形成胆囊癌的常见证型——肝胆湿热证；在气滞血瘀、痰湿内停的基础上，日久酿生瘤毒，瘤毒、痰、瘀相互搏结，互为因果发为本病，故胆囊癌发病中期主要为瘀毒内结之征象。随着病情的进展，正邪相搏日久，正气渐衰，邪气日盛。胆囊癌晚期，肝郁气滞日久化火，煎灼肝阴，肾中藏一身元阴，肝阴亏虚日久，致肾阴亏损，肝阴、肾阴俱虚之象，抑或经手术、化学治疗、靶向治疗后耗伤肝肾所藏之精，阴精不足，形成胆囊癌的常见证型——肝肾阴虚证。正气抗邪日久，阴损及阳，伤阳耗气致脾肾阳虚。疾病发展到最终，导致机体阴阳俱虚、亡阴亡阳、阴阳离决，乃至死亡。但瘤毒常和其他致病因素相兼为病，肿瘤的发病常呈现多种病因的综合表现。肝郁脾虚、肝肾阴虚、瘀毒内结、肝胆湿热、脾肾阳虚为胆囊癌常见的5大证型。

2.1 肝郁脾虚证 辨证要点：右胁隐痛，胸闷不舒，低热或发热，食欲减退，或有厌油腻，恶心呕吐，神疲乏力，舌质淡红或淡暗，苔薄白，脉弦细。予以疏肝解郁、健脾化湿之法，方用六君子汤和逍遥散加减。

2.2 肝胆湿热证 辨证要点：右胁隐痛，胀痛或闷痛，低热或发热，食欲减退，或有恶心呕吐，或身目黄染、小便黄赤，大便干结或呈陶土色。舌质红，苔黄腻，脉弦滑。予以清热利胆、化湿退黄之法，方用茵陈蒿汤加减。

2.3 瘀毒内结证 辨证要点：右上腹持续性疼痛，以胀痛或刺痛为主，且有包块，疼痛拒按，或见身目黄染，胸闷纳呆，恶心，乏力，小便黄赤，大便不畅，舌质暗红，有瘀斑，苔腻，脉弦或沉涩。予以活血化瘀、解毒散结之法，方用鳖甲煎丸合龙胆泻肝汤加减。

2.4 肝肾阴虚证 辨证要点：胁肋疼痛，胁下结块，质硬拒按，面目及全身皮肤黄染，五心烦热，潮热盗汗，头昏目眩，形瘦纳差，腰膝酸软，或有腹胀大，舌红少苔，脉细数。予以滋阴养肝、补肾解毒之法，方用六味地黄丸合一贯煎加减。

2.5 脾肾阳虚证 辨证要点：右上腹部隐痛，身冷，面色晦暗，或见身目黄染，胸闷纳呆，恶心，乏力，小便色黄或清长，便溏，舌淡胖有齿痕，脉细缓而弱。予以温补脾肾、除湿退黄之法，方用茵陈术附汤合金匮肾气丸加减。

3 典型病案

关某，女，47岁，农民。患者因右上腹疼痛查腹部B超提示：胆囊边界轮廓不清，胆囊内为异常回声物充填，胆囊壁前壁增厚，胆囊后壁因宽大声影遮盖显示不清。彩色多普勒血流成像：可采集到极少许点状血流信号。腹部CT提示胆囊占位性病变，考虑胆囊癌伴腹膜后淋巴结转移。2018年7月22日，上腹部MRI平扫＋增强＋弥散加权成像（diffusion weighted imaging，DWI）：胆囊癌治疗后，腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结。2018年7月31日，血常规检查：白细胞8.30×10^{9}/L，中性粒细胞百分比60%，红细胞3.53×10^{12}/L，血红蛋白120 g/L，C-反应蛋白80.20 mg/L。肝肾功能：总胆红素2.87 μmol/L，直接胆红素1.86 μmol/L，间接胆红素1.01 μmol/L，其余正常；消化道肿瘤五项：癌胚抗原（carcinoembryonic antigen，CEA）8.66 ng/mL，癌抗原125（cancer antigen 125，CA125）75.93 U/mL，糖链抗原199（carbohydrate antigen 199，CA199）158.60 U/mL，癌抗原724（cancer antigen 724，CA724）1.87 U/mL，甲胎蛋白（alpha fetoprotein，AFP）1.70 ng/mL。B超引导下行胆囊细针穿刺，病理诊断提示低分化腺癌。基因检测：ERBB-2阳性。

初诊：2018年8月1日，患者已出现腹膜后淋巴结转移，无手术指征，目前口服“阿法替尼30 mg，每日1次”靶向治疗。刻下症见：右上腹疼痛，牵引肩背，右胁疼痛拒按，口苦咽干，厌油腻，纳少，腹胀，夜寐尚可，小便如常，大便2日一行，便溏。舌质暗红，有瘀斑，舌苔厚腻，脉弦。辨证属痰、瘀、瘤毒互结，肝郁脾虚。处以疏肝解郁、健脾化湿、活血化瘀、解毒散结之剂口服。处方：车前子30 g，鸡内金20 g，龙胆草15 g，柴胡、当归、白芍、茯苓、生白术、栀子、黄芩、泽泻、桃仁、红花、姜半夏、丹参、山慈姑各10 g，甘草5 g，乳香、没药各3 g，蜈蚣2条。

二诊：2018年8月15日，患者复查消化道肿瘤五项提示：CEA 1.81 ng/mL，CA125 9.73 U/mL，CA199 92.36 U/mL，CA724 0.87 U/mL，AFP 1.81 ng/mL。生化检查提示肝功能正常，血常规正常。刻下症见：颜面部散在皮疹，右上腹隐痛，神疲乏力，口苦，口干少饮，纳差，睡眠一般，舌质红，有瘀斑，舌苔白、微黄，脉弦细。辨证属瘀、瘤毒互结、气阴两虚。处方：黄芪40 g，鸡内金20 g，白术、茯苓、党参、五味子、麦冬、生地黄、当归、桃仁、山慈姑、廛

虫各10 g,甘草5 g,蜈蚣2条。并予老鹳草、紫草、苦参、白鲜皮各30 g,煎水外洗颜面部及其他部位皮疹处。

三诊:2018年9月20日,患者复查消化道肿瘤五项提示:CEA 7.41 ng/mL,CA125 66.64 U/mL,CA199 78.18 U/mL,CA724 0.97 U/mL,AFP 1.62 ng/mL。上腹部MRI平扫+增强+DWI:胆囊癌治疗后,腹腔及腹膜后多发肿大淋巴结,与2018年7月22日MR比较大致相仿。刻下症见:右上腹疼痛较前减轻,颜面部皮疹较前减少,右上腹隐痛减轻,夜间偶有口干,纳食一般,寐差,舌暗苔薄,有瘀斑,脉弦涩。二诊处方基础上去延胡索,加夜交藤30 g,煅龙骨、牡蛎(先煎)各20 g,醋鳖甲10 g。

后以二诊处方为基础方对症调整加减,诸症缓解,影像学及肿瘤标志物评估病情稳定。

按 本例为胆囊癌靶向联合化学治疗过程中,患者因痰、瘀、瘤毒内结发为本病,同时兼有肝郁脾虚之象,遂初诊予以复合大方治疗,药用柴胡、龙胆草、茯苓、生白术等疏肝解郁、健脾化湿;用桃仁、红花、蜈蚣、山慈姑等活血化瘀、解毒散结;用黄芪、党参、麦冬、生地黄等益气养阴。患者右上腹疼痛明显,佐以栀子、延胡索、乳香、没药等止痛对症治疗。针对患者睡眠不佳,佐以夜交藤养血安神,煅龙骨、牡蛎滋阴潜阳,改善睡眠;后患者出现颜面部散在皮疹,考虑为靶向药不良反应,佐以老鹳草、苦参、白鲜皮、紫草祛风利湿、活血消斑。全方以活血化瘀、解毒散结为主,兼顾疏肝解郁、健脾化湿、益气养阴安神,取得较好效果。

4 结语

中医古代文献中无"胆囊癌"病名记载,按其临床症状及特点当归属"黄疸""痞满""胆胀""胁痛"等范畴。古籍中有很多关于这些相关疾病的描述。如《灵枢·胀论》:"胆胀者,胁下痛胀,口中苦,善太息。"《难经·五十五难》也有对"胁痛"的描述:"故积者,五脏所生,聚者,六腑所成也。积者,阴气也,其始发有常处,其痛不离其部,上下有所终始,左右有所穷处。"《伤寒论》对结胸证有"膈内拒痛""短气燥烦""心下痛,按之石硬""身发黄"等描述,与胆囊癌临床表现相似。瘤毒病机理论是在多年临床辨治恶性肿瘤的实践基础上总结而成。其认为元气化生异常,瘤毒内生是肿瘤发病的重要病机。瘤毒作为独立的致病因素不仅有自己独特的成因、致病特点,而且还易与其他邪毒相兼为病,共同导致肿瘤的发生。因此,在运用瘤毒病机理论辨治胆囊癌的时候,应充分考虑其独特的致病特点和病机。瘤毒是胆囊癌发生发展的重要致病因素,应在治疗瘤毒的基础上根据兼证,运用疏肝理气、健脾化湿、利胆退黄、活血化瘀、解毒散结、滋补肝肾等治法,组成针对胆囊癌的复方。最后根据胆囊癌独特的生物学特性和突出临床症状,结合中药药理学研究成果,辨病用药,运用对胆囊癌细胞的增殖和转移有抑制作用的中药[7-12],以增强胆囊癌术后患者体质,缓解并发症,减轻靶向治疗不良反应,抑制复发转移,提高其临床获益率。

参考文献:

[1] HUNDAL R,SHAFFER E A. Gallbladder cancer epidemiology and outcome[J]. Clin Epidemiol,2014,6(1):99-109.

[2] SHARMA A, SHARMA K L, GUPTA A, et al. Gallbladder cancer epidemiology, pathogenesis and molecular genetics: recent update[J]. World J Gastroenterol,2017,23(22):3978-3998.

[3] 唐冠豪,苏丽,李平. 基于"稳化生、扶正气、清瘤毒、调病络"理念治疗晚期恶性肿瘤探讨[J]. 安徽中医药大学学报,2019,38(5):45-47.

[4] 李平. 对肿瘤病因、致病特点的再认识[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(2):160-162.

[5] 苏丽. 李平论治肺癌经验[J]. 安徽中医药大学学报,2017,36(2):28-30.

[6] 第五永长,李妮矫. 论中医"毒"概念的演变及其阴阳属性[J]. 中华中医药杂志,2010,25(5):654-657.

[7] 朱治法,苏丽,夏霖,等. 中药有效成分抗胆囊癌的实验研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(23):222-228.

[8] 吴瑶诗,黄缘,董家鸿. 广藿香酮抑制人胆囊癌SGC-996细胞的增殖[J]. 肿瘤,2017,37(1):50-57.

[9] 边睿,相闪闪,江翰,等. 和厚朴酚体外抗胆囊癌作用及机制研究[J]. 中国普通外科杂志,2016,25(2):231-237.

[10] 贾建光,张立功,郭晨旭,等. 青蒿素诱导胆囊癌细胞的细胞周期阻滞和抑制细胞凋亡的体外实验研究[J]. 中华外科杂志,2016,54(3):222-227.

[11] 池小斌,吕立志,张小进,等. 雷公藤红素抑制人胆囊癌NOZ细胞增殖及诱导凋亡的研究[J]. 中华肝胆外科杂志,2016,22(5):340-343.

[12] 秦一雨,靳龙洋,葛安兴,等. 青蒿素抑制胆囊癌细胞的迁移侵袭及其机制[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2018,7(5):420-425.

(收稿日期:2019-10-07;编辑:张倩)