

· 专家论坛 ·



魏品康 海军军医大学(第二军医大学)长征医院中医科主任医师、教授。曾担任博士生导师、师承制博士和博士后导师。主要研究方向为中西医结合防治消化道肿瘤及重大疑难病。“八五”计划以来主持国家科技重大专项、国家自然科学基金重大研究计划、全军“十一五”中医药研发推广重大临床攻关项目等重大科研项目 10 余项,通过国家新药和器械审批 2 项,获发明专利 2 项,主编和参编《中西医结合胃病诊断治疗学》等专著 6 部,发表论文 100 余篇,培养中医研究生 60 余名。曾获全国百名科技之星、全国百名杰出中青年中医、全军中医药工作先进个人等荣誉称号,上海市首届卫生系统青年人才奖励基金会“银蛇奖”、解放军院校育才奖银奖、全军科学技术进步奖二等奖和三等奖、国家发明金奖、中华中医药科学技术进步成果奖一等奖等奖项,立个人三等功 3 次。2006 年获准成立上海市魏品康教授名老中医工作室。



岳小强 博士,副教授、副主任医师、硕士生导师,海军军医大学(第二军医大学)长征医院中医科主任,曾任海军军医大学(第二军医大学)中医系经典著作教研室主任、长海医院中医内科主任。兼任世界中医药学会联合会肿瘤精准医学专委会副会长,上海市中西医结合学会理事、肿瘤专业委员会副主任委员,上海市中医药学会膏方分会常务委员、肿瘤分会常务委员,全军中医药学会中医内科分会常务委员等。先后入选上海市科学技术委员会“青年科技启明星”人才计划、国家中医药管理局“中医大师传承人才”培养计划(同济大学)、上海市卫生和计划生育委员会“中医药领军人才”计划。主要研究方向为恶性肿瘤和消化系统疾病的防治。主持国家自然科学基金课题 2 项,上海市各类科研课题 6 项;参与国家高技术研究发展计划(“863 计划”)课题 1 项,解放军总后勤部课题 2 项,上海市课题 3 项。作为第一作者或通信作者发表学术论文 70 余篇,其中 SCI 论文 12 篇;主编、副主编专著 8 部。作为第一完成人获国家教育部科技进步奖二等奖 1 项、上海市医学科技奖二等奖 1 项,参与获得上海市科技进步奖二等奖等奖项共 5 项。为上海市精品课程《伤寒论》负责人、“上海市育才奖”获得者,立个人三等功 1 次。

DOI:10.16781/j.0258-879x.2018.12.1297

从“痰”论治胃癌的中西医结合实践

岳小强,魏品康*

海军军医大学(第二军医大学)长征医院中医科,上海 200003

[摘要] 中医药是我国恶性肿瘤综合防治领域的特色与优势。海军军医大学(第二军医大学)长征医院中医科在长期临床实践中提出“痰”是贯穿胃癌全过程的核心病机,并结合实验和临床研究,构建了阐释胃癌病机的“胃癌痰证”理论,创制了以消痰为主的系列治法与方药。在“胃癌痰证”理论指导下,消痰方药可明显提高胃癌患者的生活质量,改善其免疫功能,延长生存期。本文介绍了“胃癌痰证”理论及消痰方药的治疗效果,并从肿瘤细胞增殖、凋亡、表观遗传学异常、侵袭转移、肿瘤微环境等角度阐释了消痰方药治疗胃癌的可能分子机制,深化了中医药防治胃癌的科学内涵。

[关键词] 中国传统医学;胃肿瘤;痰证;消痰

[中图分类号] R 273

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2018)12-1297-05

[收稿日期] 2018-09-28

[接受日期] 2018-11-22

[基金项目] 国家自然科学基金(81603434),上海市卫生和计划生育委员会项目(ZY3-RCPY-1-1001,zybz-2017029),长征医院研究型医师项目。Supported by National Natural Science Foundation of China (81603434), Project of Shanghai Municipal Commission of Health and Family Planning (ZY3-RCPY-1-1001,zybz-2017029), and Program for Clinicians with Research Capability and Willingness of Changzheng Hospital.

[作者简介] 岳小强,博士,副教授、副主任医师,硕士生导师。E-mail: xqyue@smmu.edu.cn

*通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885476, E-mail: czyyk73408@163.com

Integrated traditional Chinese and Western medicine in treatment of gastric cancer: practice of phlegm syndrome theory

YUE Xiao-qiang, WEI Pin-kang*

Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, Navy Medical University (Second Military Medical University), Shanghai 200003, China

[Abstract] Traditional Chinese Medicine has its characteristics and advantages in the comprehensive prevention and treatment of malignant tumors. Based on long-time clinical practices and experimental studies, Department of Traditional Chinese Medicine of Changzheng Hospital of Navy Medical University (Second Military Medical University) established that “phlegm” is the core pathogenesis throughout the whole process of gastric cancer, and developed a theory of “phlegm syndrome of gastric cancer” and a series of prescriptions for eliminating phlegm. The therapeutic regimen based on this theory can significantly improve the quality of life and immune function and prolong the survival of patients with gastric cancer. This review introduces the theory of “phlegm syndrome of gastric cancer” and the treatment effect of eliminating phlegm prescriptions and drugs, elucidates their possible molecular mechanisms from the aspects of gastric cancer cell proliferation, apoptosis, epigenetic abnormalities, metastasis and tumor microenvironment, hoping to deepen the understanding of traditional Chinese medicine in comprehensive treatment of gastric cancer.

[Key words] traditional Chinese medicine; stomach neoplasms; phlegm syndrome; dissolving phlegm

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2018, 39(12): 1297-1301]

胃癌是严重威胁我国居民健康的重大疾病，其发病率居恶性肿瘤第2位，死亡率居第3位^[1]。辨证论治是中医临床诊疗的核心，但目前国内对胃癌的证候尚无统一的认知，也未形成确能提高疗效的共识。因此，基于中医自身的实践性与经验性，在临床中提出新的学术观点并在实践中进行验证，是提高胃癌中医诊治水平的必由之路。海军军医大学（第二军医大学）长征医院中医科作为国家教育部中西医结合临床重点学科，在名老中医魏品康教授带领下，几十年来致力于胃癌的中西医结合防治研究，在实践中提出并构建了较为系统的胃癌痰证理论。

1 从“痰”论治胃癌科学假说的提出

辨证论治是中医传统临床诊疗的基本着眼点，但中医对胃癌的证候认识观点众多，临床分型难以达成共识。在辨证求因和辨证与辨病相结合原则的指导下，我们在长期临床实践中注意到，胃癌的发病与中医痰邪致病密切相关。从临床表现来看，胃癌患者上腹局部肿块可视为“痰结”，其呕恶、泛吐痰涎清水、苔腻脉滑等主症均符合痰邪致病之象。从胃癌病因来看，患者发病与嗜食腌制、烧烤及高脂饮食等密切相关，而这些食物最易生痰，正如《景岳全书》所言：“饮食之痰，亦自不同，有因寒者，有因热者，有因肥甘过度者，

有因酒湿伤脾者，凡此皆能生痰”^[2]。从胃癌病机来看，脾胃主运化水谷，其病则水谷运化失职，最易聚湿生痰，诚如《圣济总录·痰饮门》所云：“人之有形，借水谷以滋养；水之所化，凭气脉以宣流，……三焦气涩，脉道闭塞，则水饮停滞，不得宣行，聚而成痰”。从疾病发展来看，中晚期胃癌最易发生沿淋巴道的转移，而肿大淋巴结属中医“痰核”；且易发生出血、疼痛、腹水等表现与中医“怪病多痰”“痰邪流注”理论相合^[3]。

其实，古人早就提出了“百病皆由痰作祟”“凡人身上中下有块者，多属痰”的理论，《内经》中也制定了“结者散之”“留者攻之”的论治大法；自汉代张仲景在《金匮要略》中设立“痰饮”专篇以后，后世对痰邪致病的认识不断深化，尤其在消积治瘤方剂中逐渐将化痰软坚散结作为基本治法之一。现代药理研究证实，化痰方剂治疗肿瘤有多方面的调控作用，如诱导肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖、预防肿瘤的侵袭和转移、减轻化学治疗的不良反应等^[4]。基于上述认识，我们遵循“辨证求因，审因论治”的原则，提出“痰”是胃癌核心病机的理论，认为多种内外因素影响人体气机和运化，导致津液代谢失常，痰浊内生，痰浊裹挟水湿、瘀血，浸淫成毒，最终导致胃

癌的形成和发生, 痰毒累积又会流注转移, 变化多端。其中“痰”是贯穿胃癌疾病过程的关键, 由此我们提出了从“痰”论治胃癌的科学假说。

2 从“痰”论治胃癌科学假说的验证

基于上述理论, 我们遵循辨证与辨病相结合的原则, 创制了以金龙蛇颗粒(南制字[2011]F150109)为代表的一系列从“痰”论治胃癌的院内制剂用于胃癌临床治疗。金龙蛇制剂(又名消痰散结方)针对荷瘤患者痰毒结聚的核心病机, 主以半夏、南星燥湿化痰, 山慈菇、天花粉化痰散结, 佐全蝎、蜈蚣通络解毒, 蚤休、蛇舌草利湿解毒, 鸡内金、沉香健脾和胃, 使以甘草调和诸药, 共奏祛湿化痰散结、通络解毒抗癌之功。针对正气已伤、正虚邪实、不耐攻伐的虚实夹杂患者, 创制了仙人菇口服液(南制字[2011]F150519), 其在化痰散结同时伍以仙灵脾、人参、冬虫夏草菌丝体等益气扶正药物, 以求邪正兼顾。针对心理负担重、情绪不稳的患者, 创制了伍以柴胡、郁金等具有疏肝化痰作用的白龙解郁颗粒(南制字[2011]F51042)等。临床研究发现, 金龙蛇颗粒可明显改善晚期胃癌患者的临床症状, 延长患者中位生存时间至 12.25 个月^[5-6], 优于国外报道的晚期胃癌患者支持治疗的疗效(1 年生存率仅为 5%~55.6%)^[7]; 与常规化学治疗相比, 金龙蛇颗粒可明显减轻 IV 期胃癌患者乏力、呕恶、疼痛等症状, 改善其生活质量^[8]; 配合用于胃癌术后化学治疗, 可明显降低患者白细胞减少、感觉性神经病、呕吐、厌食等的发生率, 提高其卡氏评分、生命质量量表(quality of life questionnaire 30, QLQ-30)评分和生存期^[9-10]。仙人菇口服液能改善晚期胃癌患者的临床症状、提高其生活质量, 并能调节其细胞免疫功能^[11]。白龙解郁颗粒可明显改善肿瘤相关抑郁患者的抑郁症状、免疫功能, 提高患者生活质量, 且停药后抑郁不易复发^[12-13]。

同时, 我们还结合动物和细胞实验研究了消痰散结方治疗胃癌的作用机制。消痰散结方可明显抑制裸鼠人胃癌原位移植瘤模型的肿瘤生长, 抑瘤率达 54.82%, 胃周淋巴转移抑制率为 41.7%, 肝脏转移抑制率为 25%, 腹水抑制率为 33.3%^[14-16]。细胞学实验也证实, 消痰散结方可抑制人胃癌细胞

MKN-45、人胃腺癌细胞 SGC7901 的增殖, 并具有促进细胞凋亡、降低细胞侵袭和迁移的能力^[17-18]。同时我们还通过原位移植瘤动物模型发现, 胃癌细胞间质液可促进胃癌的远处转移, 而消痰散结方对其有明显抑制作用, 其机制可能与白细胞介素 8(interleukin 8, IL-8)介导的 CD44 基因与蛋白表达有关^[19-20]。以上研究结果为我们后续从肿瘤微环境角度探讨消痰方药的作用机制提供了思路。

3 从“痰”论治胃癌科学原理的阐释

为更好地阐释消痰散结方防治胃癌的科学原理, 我们借助分子生物学技术, 基于当前胃癌病理生理研究的热点, 从多个角度和层面对其可能的作用机制进行了较为系统的研究。着眼于胃癌的发生机制, 我们从逆转抑癌基因甲基化、调节肿瘤细胞微卫星不稳定、抑制肿瘤干细胞增殖等角度进行了初步探索, 发现消痰散结方能逆转 *P16* 抑癌基因甲基化, 增加其 mRNA 表达^[21]; 消痰散结方可逆转人胃癌裸鼠原位移植瘤微卫星位点 D2S123、D5S346 的不稳定, 并抑制其基因修复蛋白的异常表达^[22]; 消痰散结方亦可抑制 CD44 阳性胃癌干细胞的增殖, 其机制与调控 Notch-1 通路有关^[23]。着眼于胃癌的侵袭、转移, 我们发现消痰散结方可降低裸鼠人胃癌原位移植瘤的血供和血管生成, 其机制与抑制血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其受体的表达有关^[24]; 消痰散结方可通过下调 VEGF-C 及其受体 VEGF 受体 3 的表达抑制肿瘤微淋巴管的生成^[25], 并降低 E-钙黏蛋白(E-cadherin)、基质金属蛋白酶 2(matrix metalloproteinase 2, MMP-2)等黏附分子的表达^[26-27]。着眼于肿瘤微环境, 我们发现消痰散结方可通过调节胃癌癌周 IL-8 介导的炎性微环境从而抑制胃癌细胞的黏附和侵袭^[28]。

4 “胃癌痰证”理论的构建

胃癌发生、发展虽然与“痰”邪致病有关, 但这种“痰”还是与传统痰邪有较大差异, 表现出侵袭力强、进展迅速、结局恶劣、预后不良等特征。我们基于上述特征提出了“恶痰”的概念^[29], 指出痰从形态上有“有形”和“无形”之分, 从性质则有“良痰”和“恶痰”之别。“良痰”主要包括传统上呼吸道分泌的痰液(“有形”之痰), 以

及机体代谢障碍等产生的脂浊和脂肪瘤、肿大淋巴结、息肉等良性肿块(“无形”之痰);而恶性肿瘤和少数传染性疾病引起的体表或脏腑肿块,进展迅速,损耗正气,流注无制,则属于“恶痰”。同时,我们还借鉴现代医学,从中西医结合的角度阐释胃癌“恶痰”的本质。认为胃癌的核心是由癌细胞为主形成的“痰核”,是胃癌产生与复发的根本;支持其生长、发展的新生微血管、微淋巴管为“痰络”,为其生长提供营养,是肿瘤侵袭、转移的前提;肿瘤周围为其提供适宜生存条件的基质称为“痰浊”或“痰环境”,包含促进肿瘤细胞生长的各种因子及代谢物质,是肿瘤迁延不愈、术后复发的物质基础^[30]。再结合我们从“痰”论治胃癌的方药,解毒抗癌之品直接针对痰核,通络化痰之品则靶向痰络,祛湿扶正药物重在调节微环境,从干预痰核、痰络和痰浊等不同角度,综合发挥其对胃癌的防治作用。这种中学为体、洋为中用、中西医结合的观点,在一定程度上架起了胃癌“痰”证理论与现代医学之间“对话”的桥梁。

临床上,虽然“痰”是胃癌的基本病机,但随着病程进展,由于邪气盛衰、病邪深浅、患者体质等因素,证情可以化寒化热、夹湿夹瘀或耗伤正气,呈现多种复杂的病理变化和临床表现。基于此,着眼于辨证施治,我们又提出了切合胃癌临床的消痰散结八法。即以消痰散结作为胃癌的基本大法,针对胃癌的不同并发症和临床表现,制定消痰通腑法用于治疗胃癌围手术期兼有大便不通等并发症^[31],消痰和胃法治疗胃癌化学治疗后的相关呕吐^[32],消痰解郁法治疗胃癌并发抑郁,消痰通络法治疗胃癌并发癌痛,消痰利水法治疗胃癌所致腹水,消痰软坚法治疗胃癌伴有的淋巴结转移,使消痰治法随证变而法异,更加切合胃癌临床。

综上,我们基于名中医经验、中医理论和胃癌临床,围绕中医药特色与优势,提出从“痰”论治胃癌的科学假说,并结合临床和实验研究进行验证和探索,较全面地构建了阐释胃癌病机的“胃癌痰证”理论,创制了以金龙蛇颗粒为代表的多个胃癌治疗新制剂,有效提高了中医药参与胃癌综合治疗的效果,深化了对中医药防治胃癌的认识。

【参考文献】

[1] 陈万青,郑荣寿,曾红梅,邹小农,张思维,赫捷. 2011年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2015,24:

- 1-10.
- [2] 施俊,魏品康. 胃癌从痰论治理论体系[J]. 中西医结合学报,2011,9:581-587.
- [3] 魏品康,孙大志. 胃癌痰发病学说的探讨[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版),2008,29:47-49.
- [4] XIU L J, SUN D Z, JIAO J P, YAN B, QIN Z P, LIU X, et al. Anticancer effects of traditional Chinese herbs with phlegm-eliminating properties—an overview[J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 172: 155-161.
- [5] 李相勇,魏品康. 金龙蛇口服液治疗晚期胃癌临床观察[J]. 湖北中医杂志,2001,23:3-5.
- [6] LIU X, XIU L J, JIAO J P, ZHAO J, ZHAO Y, LU Y, et al. Traditional Chinese medicine integrated with chemotherapy for stage IV non-surgical gastric cancer: a retrospective clinical analysis[J]. *J Integr Med*, 2017, 15: 469-475.
- [7] CASARETTO L, SOUSA P L, MARI J J. Chemotherapy versus support cancer treatment in advanced gastric cancer: a meta-analysis[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2006, 39: 431-440.
- [8] SUN D Z, JIAO J P, ZHANG X, XU J Y, YE M, XIU L J, et al. Therapeutic effect of Jinlongshe Granule (金龙蛇颗粒) on quality of life of stage IV gastric cancer patients using EORTC QLQ-C30: a double-blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21: 579-586.
- [9] 施俊,秦志丰,王晓伟,张映城,张慈安,王丹,等. 消痰散结中医治疗方案用于胃癌术后临床观察[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18:14-17.
- [10] LUO Y, SUN D, XIU L, ZHANG X, WU F, PEI F, et al. Traditional Chinese medicine integrated chemotherapy can improve the prognosis of patients with stage III gastric cancer after radical surgery: a retrospective clinical analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10: 14030-14038.
- [11] 施俊,许玲,秦志丰,魏品康. 仙人菇口服液治疗中晚期胃癌临床疗效观察[J]. 成都中医药大学学报,2002, 25:15-16.
- [12] 杨玉兴,魏品康,修丽娟,矫健鹏,孙大志,燕忠生. 消痰解郁方治疗消化系统癌症并发抑郁症随机对照临床研究[J]. 中国中医药信息杂志,2013,20:12-16.
- [13] 杨玉兴,魏品康,修丽娟,秦志丰,赵颖,陆烨,等. 白龙解郁颗粒治疗肿瘤相关性抑郁 67 例临床观察[J]. 中医杂志, 2009(3):218-220.
- [14] SHI J, WEI P K, ZHANG S, QIN Z F, LI J, SUN D Z, et al. OB glue paste technique for establishing nude mouse human gastric cancer orthotopic transplantation models[J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 4800-4804.
- [15] 魏振,魏品康,巨大维,张慈安,周伟. 消痰散结方对人胃癌 MNK-45 荷瘤鼠机体 HK-II 表达的影响[J]. 现代生物医学进展,2011,11:1841-1843.

- [16] 李春杰,魏品康,李春雷. 消痰散结方对裸鼠人胃癌 MKN-45 原位移植瘤组织形态学的影响[J]. 中华保健医学杂志,2010,12:35-38.
- [17] 桂牧微,魏品康,陆焯,郭维,秦志丰,孙大志. 消痰散结方药物血清对人胃癌 MKN-45 细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中西医结合学报,2010,8:250-255.
- [18] 修丽娟,刘焯,刘宁宁,陆焯,孙大志,岳小强,等. 消痰散结方对裸鼠人胃癌细胞 SGC-7901 皮下移植瘤 RUNX3、NF- κ B p65 蛋白表达的影响[J]. 上海中医药杂志,2016,50:70-73.
- [19] SUN D Z, JIAO J P, JU D W, YE M, ZHANG X, XU J Y, et al. Tumor interstitial fluid and gastric cancer metastasis: an experimental study to verify the hypothesis of “tumor-phlegm microenvironment”[J]. *Chin J Integr Med*, 2012, 18: 350-358.
- [20] SHI J, WEI P K. Xiaotan Sanjie decoction inhibits interleukin-8-induced metastatic potency in gastric cancer[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21: 1479-1487.
- [21] 郭维,魏品康,桂牧微,秦志丰. 消痰散结方对裸鼠胃癌原位移植瘤模型 P16 基因甲基化的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17:28-31.
- [22] 叶敏,孙大志,魏品康. 消痰散结方对 MKN-45 人胃癌裸鼠原位移植瘤微卫星不稳定的抑制作用观察[J]. 中国中西医结合杂志,2014,34:592-596.
- [23] YAN B, ZHOU Y, FENG S, LV C, XIU L, ZHANG Y, et al. β -Elemene attenuated tumor angiogenesis by targeting Notch-1 in gastric cancer stem-like cells[J/OL]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 268468. doi: 10.1155/2013/268468.
- [24] 周伟,李勇进,魏品康. 消痰散结方对人胃癌裸鼠移植瘤血管生成拟态的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011, 31:532-536.
- [25] 庞斌,魏品康,李勇进,毛竹君. 消痰散结方对裸鼠 MKN-45 人胃癌组织中 VEGF-C 及其受体 VEGFR-3 表达的影响[J]. 中国中西医结合杂志,2011,31:204-208.
- [26] 张申,魏品康,何金,肖艳,陈国强,顾坚忠,等. 金龙蛇方对人胃癌 MKN-45 裸小鼠原位移植瘤生长转移及多种粘附分子蛋白表达的影响[J]. 肿瘤,2006,26:519-524.
- [27] 肖艳,魏品康,许玲,秦志丰. 消痰散结方对裸鼠 MKN-45 人胃癌组织中 MMP2 表达的影响[J]. 成都中医药大学学报,2007,25:32-33.
- [28] JU D, SUN D, XIU L, MENG X, ZHANG C, WEI P. Interleukin-8 is associated with adhesion, migration and invasion in human gastric cancer SCG-7901 cells[J]. *Med Oncol*, 2012, 29: 91-99.
- [29] 孙大志,修丽娟,陆焯. 魏品康治疗胃癌学术思想并验案举隅[J]. 辽宁中医杂志,2010,37:600-602.
- [30] 刘焯,修丽娟,陆焯,赵颖,孙大志,魏品康. 以取象比类法研究胃癌痰本质[J]. 中医杂志,2015,56:623-625.
- [31] 叶敏,孙大志,修丽娟,刘焯,秦志丰,施俊,等. 消痰通腑颗粒治疗急性重症应激性胃肠反应的临床研究[J]. 中国中医急症,2013,22:524-525.
- [32] 施俊,吕灿,冯守含,周昱岐,魏品康. 消痰和胃方对化疗患者恶心呕吐及生活质量的疗效评价[J]. 中国中医药信息杂志,2012,19:66-68.

[本文编辑] 杨亚红