

·理论探讨·

本文引用: 梁阳月盈, 廖冬颖, 苏畅, 李悦, 孔凡铭. 基于“阴火”理论与胃癌能量代谢、酸性微环境的关系探讨胃癌的中医治疗[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(11): 2104-2111.

基于“阴火”理论与胃癌能量代谢、酸性微环境的关系 探讨胃癌的中医治疗

梁阳月盈^{1,2}, 廖冬颖^{1,2}, 苏畅^{1,2}, 李悦³, 孔凡铭^{1,2*}

1.天津中医药大学第一附属医院,天津 300381;2.天津中医药大学,天津 301617;3.天津市和平区中医医院,天津 300020

〔摘要〕 以李杲的“阴火”理论为基础,从中医学角度分析胃癌的发病机制和辨证治法,认为元气虚损是胃癌发生的基础,气火失调,痰、气、瘀蕴结是胃癌发展的病因。胃癌的发生与脾胃内伤化火有关,阴火与肿瘤的能量代谢和酸性微环境有着密切联系。从中医典籍中溯源阴火,阐释“阴火”学说的理论内涵,对阴火致病与胃癌形成的生理、病理变化做出总结分析,并提出中医治疗胃癌的原则和方法。在治疗上,应用“升阳散火”之法,既能补中升阳,又能泻火清热,达到调整气机、消除阴火、抑制肿瘤的目的。为胃癌的中医治疗提供新的思路 and 理论依据,也为“阴火”理论的临床应用拓展了新的领域。此外,对“阴火”理论与胃癌的能量代谢、酸性微环境的关系进行探讨,指出两者之间的相似性和互补性,为中西医结合治疗胃癌提供新视角和可能性。

〔关键词〕 胃癌;阴火;脾胃气虚;甘温除热;升阳散火;李杲

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.11.024

TCM treatment of gastric cancer based on the relationship between "Yin Fire" Theory and energy metabolism-acidic microenvironment

LIANG Yangyueying^{1,2}, LIAO Dongying^{1,2}, SU Chang^{1,2}, LI Yue³, KONG Fanming^{1,2*}

1. The First Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300381, China; 2. Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 301617, China; 3. Tianjin Heping District Hospital of Chinese Medicine, Tianjin 300020, China.

〔Abstract〕 The pathogenesis, and treatment of gastric cancer is analyzed based on LI Gao's "Yin Fire" Theory from the perspective of Chinese medicine. The fundamental factor of gastric cancer is the deficiency of vital energy, and the causes are the imbalance of qi and fire, and the accumulation of phlegm, qi, and stagnation. It is also related to internal injury of the spleen and stomach transforming into fire. "Yin Fire" is closely related to tumors' energy metabolism and acidic microenvironment. This paper has traced back to Yin Fire from ancient Chinese medical books, explained the theoretical connotation of Yin Fire doctrine, summarized and analyzed the physiological and pathological changes caused by Yin Fire and gastric cancer, and put forward the principles and methods of TCM treatment. The method of "ascending yang to disperse fire" is applied, which can replenish yang in the spleen and stomach, but also reduce fire and clear heat, thus adjusting qi movement, eliminating Yin Fire, and suppressing tumors. These have provided a new idea and theoretical basis for the treatment of gastric cancer in Chinese medicine, and expands a new field for the clinical application of "Yin Fire" Theory. In addition, it also discusses the relationship between the "Yin Fire" Theory and the energy metabolism-acidic microenvironment

〔收稿日期〕2023-05-11

〔基金项目〕国家重点研发计划项目(2018YFC1707400)。

〔第一作者〕梁阳月盈,女,硕士研究生,研究方向:中西医结合肿瘤学。

〔通信作者〕*孔凡铭,男,博士,主任医师,博士研究生导师,E-mail:kongfanming08@163.com。

of gastric cancer, then points out their similarities, differences, and complementarity, providing a new perspective and possibility for the combined treatment of gastric cancer by integrating Chinese and Western medicine.

[**Keywords**] gastric cancer; Yin Fire; qi deficiency of spleen and stomach; reducing heat with sweet and warm medicines; ascending yang to disperse fire; LI Gao

美国癌症协会最新发布的癌症报告显示,2023年美国预计有1 958 310例新发癌症病例和609 820例癌症死亡病例,癌症是造成人口死亡的主要原因之一^[1]。胃癌作为常见的消化道恶性肿瘤,在全球癌症发病率位居第五,2020年有超过100万新发病例和77万例死亡病例^[2]。根据国际癌症研究机构的一项人口建模研究,2023年全球胃癌预计新发病数为112.4万例,预计新死亡人数为79.5万例。全球男性胃癌的标准化发病率和标准化死亡率分别为16.1/10万和11.2/10万,女性胃癌的标准化发病率和标准化死亡率分别为7.1/10万和5.0/10万^[3]。在东亚地区,男性和女性的标准化发病率和标准化死亡率分别是25.9/10万和17.1/10万、13.0/10万和8.4/10万。这些数据说明胃癌在东亚地区仍然是一个重要的公共卫生问题,需要采取有效的预防和治疗措施^[4]。目前,西医治疗胃癌的方法多为手术、化学药物治疗和靶向治疗等,但疗效有限且不良反应严重。因此,需要中西医结合为胃癌的治疗提供新的可能性。

“阴火”学说是中医学关于脾胃内伤化火的病理学说,认为脾胃功能失调会导致阴阳失衡,产生阴火。阴火之性,隐秘而危险,常与实火混淆,它既能消耗元气,又能损伤阴液,导致机体出现虚实夹杂、寒热错杂等复杂症状。“阴火”学说源自《黄帝内经》,李杲结合其独有的时代特点,首创“阴火”理论,解释脾胃内伤化火的病理成因,全面而整体地阐述“火”与“元气”的功能内涵,主要用于解释脾胃虚弱、气血不足、阴液亏损的病理状态。李杲认为,人体内有两种火,一种为阳火,又称“正火”“少火”;另一种为阴火,又称“邪火”“壮火”,是由于脾胃虚弱、饮食不节、情志不遂等多种因素导致的一种异常之火,会消耗人体之阴而造成各种病理表现。结合现代生理病理学研究,“火”与“元气”“肿瘤能量代谢”之间,存在一定趋同性。“肿瘤为一种代谢性疾病”^[5],代谢是肿瘤的一个重要生物学特征,说明肿瘤微环境的改变对其产生、发展和转移的重要作用。今效李杲之法,师于古而不泥于古,存旧说又创新疗法,通古汇今,

博采众方,以“火与元气不两立”为纲,以“健脾胃”“泻阴火”为法,研讨阴火与胃癌的生理病理联系,并结合现代医学研究成果,提出基于“阴火”理论的胃癌辨证论治方案。

1 阴火学说理论内涵

1.1 脾气亏虚,阴火乃成

《素问·调经论》云:“有所劳倦,形气衰少,谷气不盛,上焦不行,下脘不通,胃气热,热气熏胸中,故内热。”虽未直接提出阴火这一概念,但阐述了阴火形成的理论基础和病理内涵。脾胃虚衰,清阳不升,浊阴不降,元气不足,心火独盛,水谷精微不得化,谷气留滞不行,阳气郁遏而为火。金元时期,外敌来犯,战乱不止,饮食不节成为当时常态。然诸多医家不辨外感内伤之别,盲从《太平惠民和剂局方》,重用苦寒,克伐脾胃。脾胃升降不复,斡旋失常,枢机不利。李杲于《内外伤辨惑论·辨阴证阳证》中首提阴火概念,言“惟阴火独旺,上乘阳分,故荣卫失守,诸病生焉”,于《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》中进一步阐明了阴火所成的原因:“脾胃气虚,则下流于肾,阴火得以乘其土位。”“饮食劳役所伤,自汗小便数,阴火乘土位,清气不升,阳道不行,乃阴血伏火。”“脾为劳倦所伤,劳则气耗,而心火炽动……阳气不治,阴火乃独上。”脾胃为后天之本,气血生化之源,也是元气根本。李杲将阴火的成因分为三类,一是饮食阴火,因饮食不节、过食生冷、辛辣、油腻等原因所致;二是情志阴火,因忧思过度、愤懑抑郁致使情志不遂;三是虚劳阴火,因劳累过度、年老体衰、久病不愈致使气血不足,阴不制阳。精微物质调度失其常态,不得布散于周身,而积于局部。火郁胸中,即为局部能量过剩,代谢失调,或气血津液耗散,或瘀血癌毒生成^[6]。阴火一成,上冲心肺,影响机体升降清浊,表现为胸闷心悸、夜寐不安、头晕目眩、口渴引饮、舌红苔黄等;中伤脾胃,中焦枢纽不利,清阳不升,浊阴不降,表现为呕吐反酸、胃脘灼热、大便秘结、口干舌燥、齿龈红肿等;下灼肝肾,影响藏血、疏泄、主水之功,代谢产物无从排出,肿瘤细胞更容易积累代谢废

物,表现为小便灼热赤涩、腰膝酸软、耳鸣健忘等;外散四肢百骸,影响血液循环和营养输送,导致局部出现组织充血、水肿、炎症等反应,表现为局部红肿热痛、肢节肿痛麻木、或皮肤干燥皴裂等^[7-8]。

1.2 气火失调,元气乃虚

火动而为热,以君相别之。天以此火为阳气,而生万物;人以此火行周身,而养元气。《素问·阴阳应象大论》云:“壮火食气,少火生气。”少火即为生理之火,维持人体正常的生理功能,是一种温热的、向上的气,是新陈代谢的保证,也是生命活动的重要动力。生理之火可以温煦周身,协调血液循环和气机升降,使水谷得化,精微得布^[9]。壮火即为病理之火,由外感或内伤而致机体出现火热亢盛的症状,能加速人体能量代谢,导致氧化应激反应增强、免疫功能紊乱、肠道菌群失调,为肿瘤的发生发展提供条件^[10]。

脾胃内伤,元气虚于下,虚火郁于上,燔灼的相火在病理状态下可消蚀元气。元气不充,相火失衡,亢盛于上,一胜一负,阴虚火动。李杲亦谓“火与元气不两立”,又谓“火为元气之贼”。元气与阴火互为制约,方能平衡。火气上行,反其常道,则发为病^[11]。《脾胃论·脾胃虚实传变》云:“元气之充足,皆由脾胃之气无损伤也。”脾主五脏气,脾胃损伤,元气不充,脾胃之气不能滋养元气,谷气闭塞不行,清阳不升,九窍不利,十二经元气皆不足。《素问·玉机真脏论》云:“然脾为土脏,灌溉四旁,是以五脏中皆有脾气。”阴火为病理之火,阴火妄动,正气耗散,实为“壮火食气”也。脏腑功能失调,火愈盛则元气愈虚也。胃既为病,则脾无所禀受,气短神少而生大热,不能为胃行其津液,亦从而为病焉。有时上扰头面,其病或见烦闷躁扰、或四肢烦疼、或口舌咽干。皆因小肠主热,心主火,脾胃弱者火来乘之,湿热相合,脉见浮大而弦。火旺能令母实,肝为火之母,木借火势,故火盛而妄行。又有夜寐不安,辗转多梦,或木生翳障、或生疮、或痿厥,皆木火困厄,火不能生土,而反抗拒,亦使风阳不得生发,而使脾胃不足也。《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》云:“故脾证始得,则气高而喘,身热而烦,其脉洪大而头痛,或渴不止,其皮肤不任风寒而生寒热。”故“阴虚生内热”乃为热郁于内而发,皆因脾胃不足,阳气郁于里^[12]。宜忌生冷淡渗寒凉之物,以辛温味薄之品,甘温除热,升阳散火,令阳气生旺为主,如补中益气汤、升阳散火

汤等。

1.3 痰瘀互结,癌浊乃成

《类经图翼·大宝论》云:“天之大宝,只此一丸红日;人之大宝,只此一息真阳。”生理之火,若天与日;病理之火,不安本位。阴火,源于脾胃,郁于胸中,流窜周身。机体代谢失常,营养物质不能运化,而气耗形损,代谢产物不得排泄,则堆积成邪,或血液不行而成瘀、或津液不化而成湿、或燥烁津液而成痰、或痰湿互结成多种疾病发生发展的病理产物。脾胃一伤,机体能量和物质代谢失衡,处于“能量赤字”状态,对能量的需求增加,缺氧导致不良产物蓄积,形成肿瘤生长的酸性微环境^[13]。酸性微环境是指肿瘤细胞代谢产生大量酸性物质,使周围pH值降低,形成一种低氧、高酸、高压、高糖的局部微环境^[14]。

酸性微环境类似于中医的“痰”“瘀”。痰是肿瘤微环境的重要组成部分,《仁斋直指方论·痰涎方论》云:“夫痰者,津液之异名也。”^[15]缺氧状态下,酸性产物堆积而生,大量细胞间质成分的异常积累,可以理解为津液代谢失常,湿聚而生“痰”,而瘀血也会在酸性微环境中加重,气血不行,新血不生,癌浊内成^[16]。

2 阴火与肿瘤细胞能量代谢的关系

脾胃损伤,升降不利,精微物质失其调度常态,脾不散精,输布失其常度,即导致局部能量过剩。局部内皮细胞代谢加快,血管生成增加,符合肿瘤的发生发展规律。故脾虚气郁,阴火不散,肿瘤因此而发生也。

2.1 线粒体功能下降和肿瘤糖酵解增加

脾胃运化饮食水谷,升清降浊,乃后天之本,位列中焦,为一身气机之枢纽。刘璐菘等^[17]研究发现,在脾虚大鼠模型中,脾胃功能低下,会出现胃黏膜细胞线粒体呼吸链功能受损,膜电位水平降低和ATP合成减少等结果。这间接阐明了脾胃后天之本与全身能量代谢的关系。另有研究表明,线粒体损伤后无法正常进行氧化呼吸,使肿瘤细胞更倾向于进行有氧糖酵解^[18]。研究表明,实体瘤的异常代谢有两个显著特征:缺氧和酸中毒^[19]。脾虚患者,其胃黏膜细胞上线粒体数量因此相应减少,代谢也相应受到影响。脾虚者,水谷精微运化不足,线粒体氧化和ATP产生过程受阻^[20-21]。因此,脾胃虚弱,运化水谷失常会导致阴火的产生,阴火的产生可能会对线粒

体造成直接或间接的损伤。

结合瓦伯格效应阐释:利用葡萄糖进行有氧糖酵解,将葡萄糖变成乳酸而非二氧化碳,是肿瘤细胞能量代谢编程的一个常见特征,即使有氧气存在也更倾向如此^[22]。肿瘤由于其内部血管结构和功能异常,肿瘤组织局部缺氧,无法发挥正常的携氧功能。远端血管供血不平衡,氧气在组织之间扩散不均匀,引起内部一些区域周期性缺氧,这种现象称为“急性缺氧”或“灌注限制性缺氧”^[23]。肿瘤中已知 H⁺的主要来源是厌氧糖酵解,水与二氧化碳在碳酸酐酶作用下形成的碳酸^[24],二者增加 H⁺离子的产生,降低肿瘤细胞外 pH 值^[25]。暴露于酸性代谢环境的肿瘤细胞其恶性程度更高,具有高侵袭性、转移性和耐药性的特点^[26],能利用氨基酸进行谷氨酰胺和天冬氨酸代谢,调节氧化还原平衡和表观遗传系统^[27]。这导致基因不稳定,使实体瘤对放射治疗敏感性更低,对一些化疗药物如博来霉素的耐药性更高^[28],以及阻碍细胞对盐酸多柔比星等弱碱性药物的摄取,并使靶向治疗和免疫治疗不能充分发挥作用^[29]。肿瘤细胞的代谢重编程取决于自身基因突变和信号通路,还受到其他细胞的影响,多种因素之间相互代谢,竞争协作,共塑肿瘤微环境特征^[30]。

阴火与肿瘤细胞的能量代谢存在一定相似性。为了满足肿瘤细胞增殖生长的能量需求,利用糖酵解和其他代谢途径,破坏机体正常的能量代谢平衡,造成乳酸和活性氧(reactive oxygen species, ROS)等有害代谢产物的积累,使细胞周围形成酸性和氧化应激环境^[31]。氧化应激是指细胞内产生的氧化性物质和自由基等与抗氧化物质不平衡的状态,这种状态与多种生理病理过程密切相关^[32]。在氧化应激过程中,细胞内产生大量的 ROS,如超氧阴离子、羟自由基和过氧化氢等,直接损伤 DNA、细胞膜和蛋白质^[33]。此外,氧化应激还可以诱导细胞内脂质过氧化物的发生,进一步加剧氧化损伤的程度进而加重线粒体损伤^[34]。线粒体损伤后释放 DNA 片段和其他分子信号,引发炎症反应和免疫应答^[35]。肿瘤细胞这种代谢途径与气机升降失司所致精微物质不能输布的特点高度趋同。脾气亏虚可以通过上述机制介导肿瘤细胞的代谢重编程,使其倾向于进行有氧糖酵解代谢方式,以满足其增殖和侵袭所需的能量和物质基础。

2.2 肿瘤免疫逃逸和增殖侵袭

阴火不安本位,流窜脏腑,肆虐周身,是指在阴

火的病理状态下,阴火不受约束,上冲心肺,下灼肝肾,以至于能量流动发生变化。脾胃失调会引起内源性炎症反应,产生大量的炎症因子和自由基,这些物质既能消耗机体的抗氧化物质和免疫力,又能损伤细胞和组织的结构和功能^[36-37]。内源性炎症反应与肿瘤细胞的能量代谢有一定的关联,而阴火是此病理状态形成的诱发因素,也是加重肿瘤发生发展的重要原因之一。

脾气亏虚,阴火流窜导致正气耗散,使机体抗癌能力下降。肿瘤细胞可以通过降低抗原表达、分泌免疫抑制因子、诱导免疫耐受或免疫细胞凋亡等方式,抑制免疫细胞(如 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、树突状细胞等)的活性和功能,从而实现免疫逃逸^[38]。免疫逃逸是指肿瘤细胞通过多种机制逃避特异性 T 细胞的激活、扩增以及肿瘤抗原呈递调控免疫系统监视和清除的主要步骤^[39]。肿瘤糖酵解的增加导致乳酸堆积,从而降低肿瘤微环境的 pH 值,使免疫细胞受到酸性损伤或凋亡^[40]。此外,乳酸可以通过激活 STAT3 信号通路,诱导肿瘤相关巨噬细胞分泌白细胞介素-10 等抑制性因子,抑制 T 细胞和自然杀伤细胞的活化和增殖^[41]。因此,阴火流窜和肿瘤糖酵解的增加都是促进免疫逃逸的重要因素。

在实体瘤的发生发展和转移中,乳酸堆积量与肿瘤细胞远端转移率呈正相关^[42]。乳酸具有促进细胞转移和聚集的作用,进而促进免疫逃逸诱导肿瘤细胞转移。分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)为肿瘤细胞的增殖提供营养,是为新血管生成和细胞迁移提供条件的有效途径之一^[43]。在许多实体瘤中,缺氧诱导因子-1 α (hypoxia-inducible factor alpha, HIF-1 α)与启动子缺氧反应基因如血管内皮生长因子、血小板衍生因子和转化生长因子- α (transforming growth factor- α , TGF- α)中的缺氧反应元件结合病诱导其高表达^[44-45],并激活白细胞介素-8 和胎盘生长因子等 HIF 非依赖性机制。研究表明,肿瘤酸性微环境通过 Ras-ERK1/2-AP1 途径诱导 VEGF 的表达^[46]。上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是近十年来受到广泛关注的主要癌症转移诱导机制之一。肿瘤细胞的迁移、侵袭、干细胞样特性和耐药特征可能与 EMT 有关,缺氧是触发 EMT 的主要驱动力之一^[47]。缺氧还激活了核心 EMT 转录调控因子^[48],随着控制缺氧诱导 EMT 各种转录和表观遗传机制

逐渐被揭示,长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNAs)介导的多种不同水平调控机制可用于缺氧诱导的调控^[49]。此外,在胃癌细胞中发现 circ-MAT2B 是一种新型环状 RNA,可以与上调的 HIF-1 α 结合,提高转录活性,从而形成正反馈环路,促进糖酵解代谢过程,从而增强胃癌细胞的增殖和侵袭能力^[50]。激活整合素亚基 $\beta 4$ 黏着斑激酶/糖原合酶激酶 3β 信号通路,可以增强 HIF-1 α 启动子活性,使葡萄糖代谢模式更适合肿瘤细胞增殖侵袭^[51]。HIF 高表达的肿瘤细胞侵袭和转移能力都显著增强^[52]。这更加强调 HIF-1 α 在肿瘤增殖过程中的重要作用。通过增加线粒体膜电位水平,线粒体钙单项转运蛋白能够使 HIF-1 α 和 VEGF 的表达上调;转录因子 c-Jun 与 HIF-1 α 的结构域结合起到分子屏障的作用,阻止 HIF-1 α 蛋白被泛素化和降解,使 HIF-1 α 蛋白保持稳定,增强 VEGF 的转录功能,增加新生血管的生成^[53]。HIF-1 α 的激活进一步下调上皮型钙黏附蛋白的表达和信号传导^[54]。另外,近几年随着螺旋-环-螺旋转录因子、血小板衍生生长因子、锌指蛋白和生长转化因子 β 等 EMT 相关转录因子的发现,其与缺氧相关的活性变化对 HIF-1 α 影响的作用机制也逐渐明确^[55]。阴火可能使 HIF-1 α 表达上调,从而激活多种与糖酵解相关的基因表达,促进肿瘤细胞转换为糖酵解代谢模式^[56-57]。

壮火食气,阴火妄动,正气耗散,致脏腑功能失调,火愈盛则元气愈虚^[58]。阴火肆虐周身,异常生长,机体失其常态,“阴平阳秘”随之打破。当阴火不安本位,流窜周身时,会影响经络、气街、三焦、四海、膜原、腠理等生理通道,使癌毒随经络气血而动,致使脉络损伤,癌毒内生,转移灶形成^[10]。同时,在阴火影响下形成的痰瘀互结酸性微环境更适合肿瘤细胞的迁移、侵袭和黏附,建立正反馈环路,进而促进糖酵解过程,诱导 VEGF 表达,促进新生血管网络生成,进一步诱导肿瘤细胞增殖、分化,增加其生长及远端转移能力^[59]。

3 治疗思路发微

早期胃癌发病隐匿,症状较轻,或出现脘痞、嗝气、恶心、呃逆、胃脘灼痛等非特异性症状。随着病情进展,出现贫血、消瘦、厌食、反酸等晚期胃癌的典型表现。临证顾护胃气,升降相因,对于术后患者,调气机以复胃气升降为关键,用药重行气与补气相合;对于放射治疗和化学药物治疗后出现外周神经毒性者,内外兼施,立体辨治,收效甚佳。脾胃亏虚,

中土失运,气血不行,运化乏源,则阴火内生,留扰胸中。《内外伤辨惑论·饮食劳倦论》云:“惟当以辛甘温之剂,补其中而升其阳,甘寒以泻其火则愈。”治取中州,固护胃气,以升阳散火之法,保住后天之本^[60]。《素问·六元正纪大论》载有“大积大聚,其可犯者,衰其大半而止”“坚者削之”“结者散之”“虚者补之”。李杲提出“养正积自除”。内伤不足之病,最易与外感之热混淆,而反以苦寒或辛散之品泻之。胃癌之人,临床用药寒热相伍,轻灵平和,盖甘温能除大热,少用苦寒和味厚燥烈之品,以防大寒伤中。或于清热方中加甘温之品,使清而不凉,寒热相宜;又于祛湿方中加滋阴养血之品,燥湿而不伤阴,祛邪而不伤正。盖补脾胃之方,甘温为主,苦寒为使,酸味为臣佐。

3.1 升降相因,纳运如常

脾者,阴土也;胃者,阳土也。阳气在下,动而不息,清阳出上窍,乃能助万物生化。脾胃治病,升降尤为紧要。《吴医汇讲·辨脾胃升降》云:“治脾胃之法,莫乎升降。”脾胃升降乃是机体气血津液运行通畅的生理前提,是供养五脏六腑使其正常运行的重要保证。是故脾运旺,则中焦枢纽开阖有度,精微可布;生化昌,则可养骨髓,保精血,水谷精微化生有源,助一身生生之气。胃癌患者,以脾胃功能受损为本,癌浊内存,病机乃是本虚标实。尤其是术后患者,机体虚弱,需要后天之本化水谷,运精微,充气血,濡脏腑。但胃癌术后患者脾胃功能紊乱,多出现升降失调症状,脾不升清,胃失和降,气血化生不足,严重影响患者后期身体恢复和长期生存^[61-62]。因此,“调气机,复升降”是胃癌治疗过程中的首要环节。气机得复,方能行气滞、消积食、活瘀血、散郁热。欲升脾气,唯黄芪、人参之品,大补元气,益气升阳,复脾气;入少许柴胡、升麻,行少阳之气,引胃气上腾而复本位;再入陈皮、厚朴、枳壳、木香等物,皆归于脾胃之经,导滞气,泻脾胃,以顺升降浮沉之道^[63]。

3.2 治取中州,护胃升阳

《素问·生气通天论》云:“阳气者,若天与日,失其所,则折寿而不彰,故天运当以日光明。”阳气对于维持身体的生长壮老有着至关重要的作用。对内,阳气可温脏腑、养人体、助气化;对外,阳气可护肌表、固腠理。阳气不衰,则外邪不侵,五脏不伤,方能形神健旺,不伤夭折也。辨证属阴火者,必有火热类证候兼见脾胃气虚,出现舌红苔黄腻,伴舌淡胖有齿痕、脉濡细迟缓等表现。若以攻伐之品,苦寒直折,则致脾阳不振,阴火内停,癌浊丛生^[64]。泻阴火必以诸风药,顺肝胆生发之气,后用辛甘温药物续助药力,使

其散于肝,归于心,以令阳气升发于上,而使九窍通利也。方中入风药,如升麻、防风、葛根之品,可生发阳气之余,助脾运化,助心温化,助肾气化^[6]。制约阴火,平衡阴阳。是以风药皆能胜湿,甘温者亦可。若见运化失司者,常以砂仁、陈皮、山药、木香、香附、佩兰等,醒脾助运,或以麦芽、谷芽共奏消胀助运之功。如得通,再合升阳汤以复其阳。此类方中多见辛甘温者,非独用也,必合甘寒之剂,引药至顶,而复归于肝肾。是以辛甘温之品,补其中而健其阳,能除大热,佐以甘寒泻其火则愈。《素问·至真要大论》云:“劳者温之,损者温之。”

3.3 饮食寒温,用药禁忌

《素问·经脉别论》云:“食入于胃,散精于肝,淫气于筋……毛脉合精,行气于腑。”饮食入于胃,顺其阳气而升散于皮毛、九窍,则九窍通利焉。饮食不节,劳倦无度,食不节则伤胃,胃伤则食不得化,精不得散,食入则昏昏欲睡,当知为气不得升者也;劳无度则伤脾,脾虚则心火乘之,乃为大热。太阴、阳明相合为病,用药当斟酌权衡,须知脾胃衰,苟疾乃起,差之毫厘,失之千里。若以升阳立法,患者服药矣,胃气稍复,欲进饮食,初不可饱食,恐胃气再败。须以味薄之美食,少少滋其胃气,以助药物升浮之气;亦不可与淡渗之品,淡渗者,沉降也,可损药力,助邪沉降之气也。自觉胃气得复后,少食瓜果,适当运动,以助周身阳气转运升发。如酒、湿面、附子、干姜、肉桂之类,大热大湿,服之亦可助火邪而损元气也,须得禁之。

4 验案举隅

张某,男,81岁。

初诊:2022年11月17日。主诉:饮食哽咽不顺,反酸恶心6个月,纳差、胃中痞闷2.5个月。2022年5月初,无明显诱因出现饮食哽咽不顺,反酸恶心。于天津市肿瘤医院查胃镜:胃底肿物、慢性胃炎。超声内镜示:食管胃结合部低回声结节团块,考虑T4期癌,后行胃部取病理明确病情。2022年6月15日,病理结果示:考虑乳头状腺癌。服用替吉奥胶囊7天后,因不良反应明显而停药。2022年8月5日,患者于我院继续服用替吉奥胶囊抗肿瘤治疗28d。现在症:患者周身乏力,全身皮肤可见散在红色皮疹伴瘙痒,纳谷不香,胃中痞闷,时有恶心反酸,寐欠安,小便调,大便质黏,2~3次/d,舌红苔黄腻,脉濡数。高血压10余年,现血压控制良好;脉管炎病史

20余年;冠心病史14年。西医诊断:胃癌、慢性胃炎、高血压、冠心病;中医诊断:胃癌、胃痞、眩晕、胸痹。证型:湿热蕴结,痰凝血瘀,中土失调证;治法:益胃醒脾,升阳燥湿,化痰散瘀。方选香砂六君子汤合小柴胡汤加减:黄芪60g,炒白芍15g,郁金10g,姜黄10g,猫爪草15g,醋香附10g,麸炒枳壳30g,白花蛇舌草30g,清半夏15g,浙贝母15g,姜厚朴20g,炒莱菔子15g,炒鸡内金15g,当归15g,醋延胡索15g,乌药10g,北柴胡6g。共14剂,每天1剂,水煎服,早晚分服,期间未接受其他抗肿瘤治疗。

二诊:2022年12月6日。皮疹减退,瘙痒好转,食欲渐佳,仍觉胃中痞闷,大便开始成型,1~2次/d,腻苔较前稍有减退。前方去当归、乌药,姜厚朴改为30g,炒莱菔子改为20g,加陈皮10g。14剂,煎服法同前。

三诊:2022年12月27日。皮疹已愈,纳食可,偶有心悸,心前区憋闷不舒,夜寐安,大便成型。前方去炒白芍、郁金、浙贝母,加丁香10g,降香10g。依此方加减,患者继服1个月余。

2023年2月10日电话随访,患者精神矍铄,饮食、睡眠俱佳,无胸闷脘痞,二便调。

按:本案为胃癌晚期患者,平素脾胃气虚,化疗后邪从热化。脾胃不健则津液不化,湿浊内生,邪毒化热则湿热胶着,而成湿热蕴结之相,故见脘腹痞闷,反酸呕恶,舌红苔黄腻,脉濡数。治疗上先以重剂黄芪,补中元、健脾气、扶元气虚弱之衰以令脾实。再以醋香附、北柴胡、炒莱菔子、麸炒枳壳、姜厚朴、乌药去结气、消呕胀、宽中下气、行气以开脾。佐以郁金、姜黄破恶血之积,醋延胡索活血化瘀,理气止痛,清半夏、浙贝母燥脾胃痰湿,白花蛇舌草、猫爪草治结热毒壅。行血与健脾同用,解毒与驱邪并行,灵活使用消散结药,以加强化瘀黜浊之功效。再入炒白芍、当归补虚而生新血,兼退虚热,合黄芪益气养血,补诸虚劳不足。又以炒鸡内金,宽中健脾,消食除积,攻邪之余不忘顾护胃气。二诊,皮疹好转,脾胃之气渐复,阴火稍退,去当归和乌药性温之品,此二者虽有行气破结,补虚养血之功,却恐伤津助热,故去之;增加炒莱菔子剂量,再入陈皮此类性平之品,行气开脾。三诊,痰湿已去,阴火渐退,脾胃之气来复。因津血尚足,虚热已退,故去炒白芍;痰湿已消,苔转薄白,故去郁金、浙贝母,以减活血燥湿之力;保留姜黄、醋延胡索是为先安未受邪之地,防脾气一衰,痰湿再生;加丁香、降香是为宽胸,以疗心腹之刺

痛。全方黜浊培本,灵活加减,验于临床,疗效甚佳。

5 结语

“阴火”理论详细阐释了脾胃受损与阴火内生的关系,阴火是受饮食、情志、虚劳等方面的影响,脾胃虚衰导致谷气不行、阳气郁遏而成的一种病理之火。由于其具有上冲心肺、中伤脾胃、下灼肝肾、外散四肢等病理特点,会导致痰瘀互结,癌浊乃成,形成肿瘤的酸性微环境,破坏机体能量代谢平衡,使肿瘤细胞更容易进行有氧糖酵解以满足其生长和转移的能量需求。糖酵解产生的乳酸还会促进新生血管生成,进一步诱导肿瘤细胞增殖分化。同时,肿瘤细胞可以通过多种方式抑制免疫细胞的活性和功能,实现免疫逃逸。在治疗上,强调恢复脾胃升降的重要性,保住后天之本。本文以“阴火”理论为基础,为胃癌的中医治疗提供了新的思路 and 理论依据,但是阴火相关的临床证据还不够深入和全面,在今后的研究中应该加强该领域的临床试验结果的收集和分析,为胃癌患者带来更好的治疗效果。

参考文献

- [1] SIEGEL R, MILLER K, WAGLE N S, et al. Cancer statistics, 2023[J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 2023, 73: 17–48.
- [2] LÓPEZ M J, CARBAJAL J, ALFARO A L, et al. Characteristics of gastric cancer around the world[J]. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2023, 181: 103841.
- [3] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The Current and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study[J]. EclinicalMedicine, 2022, 47: 101404.
- [4] SEKIGUCHI M, ODA I, MATSUDA T, et al. Epidemiological trends and future perspectives of gastric cancer in eastern Asia[J]. Digestion, 2022, 103(1): 22–28.
- [5] 徐晓华, 吴煜. 从脾藏象理论论治癌因性疲劳[J]. 西部中医药, 2023, 36(6): 36–39.
- [6] 梁晓晖, 石海莲, 吴晓俊. 糖代谢重编程与“炎-癌转化”及抗炎中药靶向肿瘤糖代谢抗肿瘤作用机制研究进展[J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2021, 35(11): 859–867.
- [7] 王睦天, 许国强, 赵启亮, 等. 基于用法象探析李东垣升阳法的运用[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(1): 49–52.
- [8] 白龙, 任慧霞, 朱珂, 等. 李东垣之“阴火”及其临床应用[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(18): 68–70.
- [9] 晁若瑜, 魏永彬, 孙德禹, 等. 《黄帝内经》少火壮火解析及医案举隅[J]. 山东中医杂志, 2022, 41(5): 564–568.
- [10] 姜彧, 孙磊涛, 沈敏鹤, 等. 基于《黄帝内经》“壮火”理论探讨癌毒性质[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(5): 478–482.
- [11] 黄娅, 杨懿, 付西, 等. 基于“火与元气不两立”论肿瘤恶病质[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 320–324.
- [12] 张彦忠, 李东垣“阴火论”探析[J]. 四川中医, 2021, 39(9): 30–33.
- [13] 庞皓玥, 胡凯文, 周一. 肿瘤能量代谢异常及其中医治疗研究[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(1): 29–32, 37.
- [14] 战楚婷, 张境丰, 刘江华. 肿瘤酸性微环境对相关免疫成分的作用研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2022, 39(6): 1008–1012.
- [15] 徐晶钰, 张璇, 张慈安, 等. 基于代谢重编程探讨从痰论治肿瘤细胞上皮间质转化[J]. 中医学报, 2022, 50(7): 5–9.
- [16] 吴倩, 陈子怡, 贺雨婷, 等. 基于肿瘤微环境探讨扶正解毒类中药抑制胃癌细胞增殖的研究进展[J]. 新中医, 2022, 54(19): 171–176.
- [17] 刘璐菘, 刘文俊, 许欣竹, 等. 脾气虚大鼠胃黏膜细胞线粒体自噬相关蛋白表达的研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2020, 22(9): 3089–3093.
- [18] 黄丽银, 郭春雨, 斯韬. 线粒体功能紊乱在肝细胞癌中作用机制的研究进展[J]. 西部医学, 2023, 35(7): 1089–1092.
- [19] 张斯琦, 刘丹丹, 孙美琪, 等. 肿瘤细胞能量代谢特点的研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2023, 44(1): 49–52.
- [20] 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.
- [21] 魏玉洁, 郑巧, 周宏君, 等. 基于正气亏虚思想的中医药防治肿瘤研究进展[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(4): 655–660.
- [22] 杨柳, 金晶, 罗雪. 乳酸对肿瘤微环境中免疫细胞的影响[J]. 健康研究, 2022, 42(4): 437–441.
- [23] 杨向超, 李昌伟, 周晓华, 等. 胃癌组织内 miR-34a 与 miR-27b 表达及其抑制胃癌生长与血管生成的机制[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(17): 4223–4229.
- [24] 孟涛, 张杨梅, 张有为, 等. 基于异常糖代谢探讨 MCT4 参与胃癌发生发展的机制[J]. 徐州医科大学学报, 2023, 43(8): 577–583.
- [25] 聂佳琪, 潘凤, 李晓宁, 等. LDHA 及 LDHB 对胃癌组织中免疫微环境的影响及临床意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2022, 38(4): 421–426.
- [26] 何军舰, 胡长江, 杨仕明. 胃肠道微生态重塑肿瘤微环境影响肿瘤干性的研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54(3): 482–490.
- [27] 李壮, 周欣悦, 刘夏阳, 等. 肿瘤微环境对肿瘤细胞上皮-间质转化的多重作用研究进展[J]. 预防医学, 2023, 35(10): 866–870.
- [28] 高雅楠, 刘彩霞. PI3K/AKT/mTOR 通路促进胃癌发生发展及化疗耐药的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(11): 33–37.
- [29] 周文星, 王晴晴, 张成武, 等. 高原藏药翼首草提取物对人胃癌 BGC-823 细胞增殖和凋亡及侵袭的影响[J]. 中国医药, 2022, 17(2): 269–273.
- [30] 黄文博, 潘丽, 黄娅, 等. 基于能量代谢重编程论“阴火”与中医肿瘤发生学[J]. 中医杂志, 2022, 63(10): 905–909.
- [31] 李文茜, 王学红, 朱思雨, 等. 胃炎及胃癌患者血清 HIF-1 α 和 ROS 表达水平与 Hp 感染的关系及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2023, 20(11): 1532–1535.
- [32] 王志强, 周斌锋, 彭兵锋, 等. 姜黄素介导过氧化氢对肺癌细

- 胞 A549 氧化应激及 PI3K/PKC 通路的影响[J]. 中国老年学杂志, 2023, 43(20): 5038-5042.
- [33] 周建敏, 刘鑫玉, 刘远莉, 等. ROS 在肿瘤细胞中的调控作用及相关的抗肿瘤策略[J]. 生命的化学, 2022, 42 (12): 2214-2221.
- [34] 冯敬媛, 杨林, 郭青龙. 线粒体-溶酶体交互作用: 肿瘤细胞调控与肿瘤治疗[J]. 药物生物技术, 2022, 29(5): 533-536.
- [35] 沈娱汀, 李娟, 宋云, 等. 内质网-线粒体接触与抗病毒免疫应答[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(11): 1386-1390.
- [36] 陈洁娜, 李园, 丁霞. 基于中医脾胃生理功能探讨肿瘤免疫调控[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 32-36.
- [37] 高晓宇, 杨关林, 张哲, 等. 基于“脾虚生痰”探讨糖代谢重编程驱动巨噬细胞炎症反应在动脉粥样硬化中的作用[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(10): 5865-5868.
- [38] 石枫, 陈希琦, 许振国, 等. 肿瘤相关巨噬细胞在胃癌中的作用研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2022, 28(5): 726-729.
- [39] 程先硕, 杨之斌, 董坚. 缺氧诱导的 lncRNA 与肿瘤免疫逃逸[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(10): 871-878.
- [40] 王旭奔, 魏海明, 郑小虎. 肿瘤免疫微环境中的 NK 细胞及免疫治疗[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(12): 1057-1066.
- [41] 刘莹, 程蝶, 彭禹桥, 等. 慢性应激介导 Plexin A1-JAK2-STAT3 通路刺激 VEGF 分泌促进胃癌血管生成[J]. 军事医学, 2022, 46(10): 737-743.
- [42] 金梦茹, 王莉, 李燕京. 乳酸对肿瘤微环境内免疫细胞的影响及相关靶点治疗的研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2023, 50(6): 634-640.
- [43] 杨芙蓉, 张雨婷, 陈志鹏, 等. 肿瘤代谢介导的免疫逃逸及血管生成研究进展[J]. 中国药理学通报, 2021, 37(6): 756-760.
- [44] 叶泉忠, 陈大军, 林小花. TGF- β 1、PDGF 在胃癌病理发展过程中的变化及对淋巴结转移的预测价值[J]. 现代实用医学, 2023, 35(2): 166-169.
- [45] 孙蕊, 李东芳. 胃复方调控 HIF-1 α /VEGF 信号通路抑制胃癌细胞增殖及血管生成机制研究[J]. 新中医, 2023, 55(17): 157-164.
- [46] 顾晨文. 血清炎症因子对合并危重症的胃肠肿瘤术后患者死亡率的预测价值[J]. 医药论坛杂志, 2022, 43(21): 43-46, 50.
- [47] 杨迷玲, 杨金花, 王娜, 等. Versican 与胃癌上皮-间质转化相关蛋白的表达及意义[J]. 医学研究杂志, 2022, 51(12): 69-74.
- [48] 曹卫刚, 杨振林. 缺氧诱导因子-1 α 和上皮间质转化相关蛋白在乳腺癌组织中的表达及其与肿瘤血管生成的关系[J]. 肿瘤基础与临床, 2023, 36(4): 277-281.
- [49] 喻卉, 关李稳, 刘真义. 长链非编码 RNA OSER1-AS1 对缺氧环境下胃癌细胞上皮间质转化的机制研究[J]. 中国免疫学杂志, 2023, 39(8): 1617-1622.
- [50] 朱皓宇, 冯士春. 环状 RNA 在胃癌耐药性中的研究进展[J]. 中国当代医药, 2023, 30(10): 54-58.
- [51] 秦志楠, 朱琼琼, 陈雅宁, 等. FAK 基因表达与晚期胃癌化疗效果、预后的相关性及其靶向 HGF 通路的探究[J]. 临床医学研究与实践, 2022, 7(19): 35-37.
- [52] 吴发胜, 张晖, 谢家童, 等. 缺氧诱导因子在肺癌脑转移作用机制中的研究进展[J]. 广西医学, 2023, 45(14): 1747-1750, 1772.
- [53] 杨倩宇, 闫梓乔, 李潇, 等. 黄芪总皂苷与莪术醇抑制肿瘤血管生成及其对 EGFR/PI3K/AKT 和 HIF-1 α /VEGF 信号通路的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2022, 17(6): 1115-1120, 1125.
- [54] 金芙蓉, 潘一红, 瞿向东. 小檗碱对卵巢癌 SKOV3 细胞 S1P/S1PR1 通路调控作用及对血管生成的影响[J]. 中国妇幼保健, 2023, 38(4): 712-716.
- [55] 杨建国, 杨红利, 王乐. 缺氧诱导因子 1 α 联合 c-myc 预测三阴性乳腺癌病人术后生存[J]. 临床外科杂志, 2022, 30 (12): 1172-1175.
- [56] 朱方圆, 朱耀东, 彭强, 等. 糖酵解相关基因 HIF-1 α /FOXO4、LDHA 在胃癌中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(9): 798-805.
- [57] 鲁丁瑜, 廖建, 吴飞, 等. ECT2 通过调控 PI3K/AKT 信号通路对胰腺癌细胞恶性行为、糖酵解及 TH 细胞分化的影响[J]. 解剖学研究, 2023, 45(4): 329-336, 341.
- [58] 易君鑫, 文颖娟. 基于“壮火食气”的葛根复方对糖尿病心肌病大鼠心脏钙转运蛋白的干预作用研究[J]. 四川中医, 2023, 41(7): 63-67.
- [59] 李奕, 申倩, 刘福栋, 等. 调气解毒理论下中医药调控上皮细胞代谢重塑改善肿瘤血管化的优势与策略[J]. 中医杂志, 2023, 64(16): 1641-1645.
- [60] 廖冬颖, 刘家宇, 王洪武, 等. 基于“寒-浊-阴火”辨治恶性肿瘤[J]. 江苏中医药, 2023, 55(9): 39-42.
- [61] 吴霖光缙, 王婷, 宋和平, 等. 四君子汤加减联合化疗对脾虚型晚期胃癌患者预后影响的双向队列研究[J]. 中医杂志, 2022, 63(4): 341-348.
- [62] 陈秋霞, 张书侨, 王雄文, 等. 中医脾胃理论指导下的脾虚造模方法多维度评估[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2023, 31(3): 228-232.
- [63] 卢怡倩, 陈硕. 浅析风药在治疗脾胃病中的运用[J]. 中国民间疗法, 2023, 31(1): 37-40.
- [64] 王晓群, 肖贤, 赵林林, 等. 贾英杰教授治疗恶性肿瘤学术思想概述[J]. 天津中医药, 2021, 38(10): 1255-1258.
- [65] 赵尹铭, 周波. 易水学派李东垣风药升阳配伍特点探析[J]. 天津中医药大学学报, 2022, 41(5): 559-562.

(本文编辑 田梦妍)