

DOI:10.16305/j.1007-1334.2023.2302028

基于阴火理论探讨慢性胰腺炎“炎-癌转化”与防治策略

陈 萌¹, 凌江红¹, 魏 珏², 胡永红¹, 吴静怡¹, 李 甫¹, 龚 彪¹, 吕 婵¹, 蔡 淦¹

1. 上海中医药大学附属曙光医院(上海 201203); 2. 上海交通大学医学院附属同仁医院(上海 200336)

【摘要】 慢性胰腺炎是发生胰腺癌的独立危险因素, 高度重视慢性胰腺炎“炎-癌转化”并进行干预具有重要意义。基于李东垣的阴火理论, 认为阴火主要是指脾胃气虚所致的气郁郁火及湿热之邪, 是慢性胰腺炎“炎-癌转化”的关键。从阴火理论出发探讨中医药干预慢性胰腺炎“炎-癌转化”, 需把握其动态变化, 紧扣阴火这一核心环节, 健脾益气、因势利导、攻伐有道, 才能取得临床效益的最大化。

【关键词】 慢性胰腺炎; 胰腺癌; 炎-癌转化; 阴火; 防治; 中医药疗法

Discussion on “inflammation - cancer transformation” and prevention and treatment strategy of chronic pancreatitis based on the theory of yin-fire

CHEN Meng¹, LING Jianghong¹, WEI Jue², HU Yonghong¹, WU Jingyi¹, LI Fu¹, GONG Biao¹, LYU Chan¹, CAI Gan¹

1. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2. Tongren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200336, China

Abstract: Chronic pancreatitis is an independent risk factor for pancreatic cancer. It is significant to attach great importance to the “inflammation-cancer transformation” of chronic pancreatitis and its prevention and treatment. Based on Li Dongyuan’s theory of yin-fire, this paper puts forward that yin-fire mainly refers to qi stagnation, fire stagnation and damp-heat caused by spleen-stomach qi deficiency, which is the key to the “inflammation-cancer transformation” of chronic pancreatitis. When practicing traditional Chinese medicine intervention in the process of “inflammation-cancer transformation” of the chronic pancreatitis based on the yin-fire theory, it is necessary to recognize its dynamic change and stick to the core mechanism of yin-fire. The maximum clinical benefits could only be achieved by strengthening the spleen and benefiting qi, adjusting treatment according to specific circumstance and attacking pathogens reasonably and appropriately.

Keywords: chronic pancreatitis; pancreatic cancer; inflammation-cancer transformation; yin-fire; prevention and treatment; traditional Chinese medicine therapy

慢性胰腺炎是胰腺内分泌、外分泌腺体发生进行性和不可逆性损害, 胰腺实质被纤维组织取代的炎症过程, 可导致一系列临床症状, 是发生胰腺癌的独立危险因素, 严重影响患者的身心健康。胰腺癌是一种恶性程度极高的肿瘤, 也是慢性胰腺炎患者的主要死亡原因^[1], 高度重视慢性胰腺炎“炎-癌转化”并进行干预

具有重要意义。本文基于对李东垣“阴火”理论的思考, 探讨中医药干预慢性胰腺炎“炎-癌转化”的思路, 以为胰腺癌的中医药防治提供参考。

1 慢性胰腺炎“炎-癌转化”的现代医学研究

慢性胰腺炎和胰腺癌均属于胰腺疾病, 慢性胰腺炎的危险因素如酒精、吸烟、肥胖等也是胰腺癌的危险因素, 二者有共同的病理特征, 这些共同点可能是慢性胰腺炎“炎-癌转化”的关键^[2]。慢性炎症在癌症发生、发展过程中具有举足轻重的作用, 高达 20% ~ 25% 的肿瘤与慢性持续性炎症或感染有关, 炎症介质如细胞因子、氧自由基、趋化因子及生长因子会导致 DNA 修复失败, 从而引发癌症^[3-4]。

炎症相关信号通路的激活会促进胰腺实质和导管

〔基金项目〕国家自然科学基金项目(81904017); 国家中医药管理局中医药循证能力建设项目(2213-042-2, 2019XZZX-XH013); 蔡淦全国名中医传承工作室项目(MZYGZS-2017003)

〔作者简介〕陈萌, 男, 博士研究生, 主治医师, 主要从事中医疗治疗消化系统疾病及中医经典方药的临床与基础研究工作

〔通信作者〕蔡淦, 教授, 博士研究生导师; E-mail: 245592340@qq.com。吕婵, 副主任医师; E-mail: rachel_1983@163.com

损伤,在慢性胰腺炎病程中,慢性炎症协同原癌基因及抑癌基因突变,参与胰腺癌的进展。相关研究^[4]提出,腺泡细胞导管化生是慢性胰腺炎转化为胰腺癌的病理基础,柯尔斯顿大鼠肉瘤病毒致癌基因(*KRAS*)原癌基因激活和*INK4a*、*TP53*、胰腺癌缺失位点 4(*DPC4*)等抑癌基因失活是胰腺癌发生、发展的重要因素。

此外,慢性炎症会伴随持续的继发性氧化应激损伤,从而诱导炎症细胞浸润和腺泡细胞损伤加重。慢性胰腺炎时,胰腺微环境中巨噬细胞、免疫细胞及胰腺星状细胞激活,并产生大量的炎症介质。白介素-6 是重要的促炎因子,不仅可以激活蛋白酪氨酸激酶 1/信号转导因子 3(*JAK1/STAT3*)信号通路,诱导胰腺上皮内瘤变,影响肿瘤的生长、浸润和转移^[5];还可以上调核内不均一核糖核蛋白 L(hnRNPL)磷酸化水平,促进可变剪切,进而促使胰腺癌细胞抗凋亡和转移^[6]。白介素-17 可通过经典的核因子- κ B(*NF- κ B*)途径上调缺刻基因(*Notch*)活性,或与致癌 *KRAS* 基因具有协同作用,促进胰腺上皮内瘤变^[7-8]。阻断 *Notch* 信号通路可以减轻慢性胰腺炎,抑制胰腺上皮内瘤变细胞的增殖活性并诱导其凋亡,进而延缓慢性胰腺炎诱导胰腺癌的进程^[9]。另外,白介素-1 β 、肿瘤坏死因子等炎症因子也可通过不同途径对胰腺癌的发生、发展产生调控作用。

2 中医对慢性胰腺炎、胰腺癌的认识

古代中医典籍中并无胰腺的相关论述,中医藏象学说理论亦未涉及胰腺,但从胰腺的内分泌、外分泌功能来看,胰腺当属中医脾、肝、胆、胃、肠等脏腑范畴,今慢性胰腺炎、胰腺癌亦多从此认识。

2.1 慢性胰腺炎 根据上腹部疼痛、腹泻、腹胀、食欲减退、消瘦等临床症状,可以将慢性胰腺炎归属于中医学“腹痛”“胁痛”“泄泻”等范畴,临床常分期(即急性发作期和慢性缓解期)论治。急性发作期的治疗与急性胰腺炎相似,以通腑泻热为主,本文以慢性缓解期为讨论重点。慢性胰腺炎总体以脾胃虚弱为本,常兼杂气滞、湿热、瘀血、食积,为虚实夹杂之证^[10-12],治疗时多以健脾益气为基本大法,并根据兼证辅以理气化湿、清热燥湿、活血化瘀、通腑消积等治法。

2.2 胰腺癌 胰腺癌的临床症状常不典型,首发症状可能是黄疸、腹痛、腹部包块、纳差、消瘦等,属中医学“腹痛”“黄疸”“癥瘕”“积聚”等范畴。《金匱要略心典》载:“痞坚之处,必有伏阳。”作为一种恶性积证,胰腺癌源于正虚又碍脾伤气,生痰生湿,积久成毒,兼有热象,最终湿热夹杂,因此气虚兼夹湿热、本虚标实是胰腺癌病变的特点,其发生与中焦脾胃关系密切^[13]。胰腺癌病初以脾虚肝郁、湿热内蕴为主,病久则痰瘀、癌毒内生,治当培补元气、健脾益气,兼顾疏肝解郁、清热化

湿、活血化瘀、解毒攻癌。

3 阴火理论的内涵

阴火理论由李东垣提出,但对于阴火的概念与内涵,李东垣并未进行统一、明确的论述,多以心火、肾火、脾火、肝火、肺火、实火、虚火等概念互为代指。故后世认为阴火为心火、肾火、虚火、实火、郁火、下焦之火者皆有之,可谓众说纷纭^[14]。

蔡淦教授从事中医临床工作 60 余载,对“补土派”代表人物李东垣学说着力较深,通过研习《脾胃论》《内外伤辨惑论》等著作,认为李东垣所谓的阴火即邪火,是相对于外感之火而言的内伤之火,“火”与“元气”的关系实为邪正相争^[15]。在此基础上,课题组进一步总结归纳,提出阴火主要是指脾胃气虚所致的气郁郁火及湿热之邪。

《脾胃论·饮食劳倦所伤始为热中论》载:“既脾胃气衰,元气不足,而心火独盛。心火者,阴火也,起于下焦,其系于心,心不主令,相火代之。相火,下焦胞络之火,元气之贼也,火与元气不两立,一胜则一负。脾胃气虚,则下流于肾,阴火得以乘其土位。”《内外伤辨惑论·辨寒热》认为:“肾间受脾胃下流之湿气,闭塞其下,致阴火上冲。”《内外伤辨惑论·饮食劳倦论》又载:“脾胃之气下流,使谷气不得升浮,是生长之令不行,则无阳以护其荣卫,不任风寒,乃生寒热,皆脾胃之气不足所致也。”从以上内容可知,李东垣认为阴火产生的源头是脾胃气虚(衰)。脾胃气虚,水谷精微运化无力,可酿生湿邪(湿气、湿浊),湿性趋下,流于下焦(肾),气机闭塞不通,郁而化热,郁火湿热内生。故脾胃气虚者常兼气郁化火、湿热内蕴之证。同时,脾胃气虚易生湿邪,郁遏气机,清阳不升,护卫能力下降,故机体易感受外邪而生寒热之证。

补脾胃泻阴火升阳汤、补中益气汤、升阳散火汤是李东垣脾胃理论的代表方,分析立方理论及药物组成可知,李东垣习用黄芪、人参、甘草等甘温之药补脾益气,以解决脾胃气虚之本;以升麻、柴胡、葛根、陈皮等升举阳气、疏肝理气以解气机郁滞;以羌活、独活、防风等风药升发阳气,又风药胜湿,可解抑遏之阳气于脾土;以黄芩、黄连、石膏等清热燥湿,以泻阴火伏火。李东垣分别从补脾胃、升阳气、解气郁、泻阴火角度组方,系针对脾气虚、气郁、郁火及湿热等病机所设。纵览李东垣诸方,皆不外此法。

4 阴火是慢性胰腺炎“炎-癌转化”的关键

尽管炎症引起癌变的具体机制尚不完全清楚,但目前相对明确的是,局部炎症能使细胞因子、趋化因子、炎症细胞及其代谢产物聚集,形成炎症微环境,从而促使组织细胞癌变成瘤^[16]。对应中医理论,正气亏

虚是恶性肿瘤形成的基础,恶性肿瘤的形成过程即是郁热、湿热、瘀毒等邪气凝聚成癥瘕积聚的过程,与阴火致癌的过程相符,即阴火是慢性胰腺炎“炎-癌转化”的关键。

4.1 脾气虚则阴火生 脾胃为后天之本,气血生化之源。人体摄入食物通过脾气的运化功能转化为精微物质,水谷精微通过脾气的升清作用输布全身以濡养机体,人体水液的正常吸收、转输和布散亦靠脾气运化完成。脾气虚损则水液运化功能减退,导致水液停滞体内,生湿生痰。正如《素问·至真要大论》所言:“诸湿肿满,皆属于脾。”脾气虚损则不能升清,脾不升清,则胃不降浊,气机升降失司,中焦气机痞塞,可郁而化热,与痰湿胶着,而成湿热,内生阴火,诸症丛生。诚如李东垣《脾胃论·脾胃盛衰论》所言:“百病皆由脾胃衰而生也。”

4.2 阴火生则积聚成 《素问·生气通天论》有言:“无阳则阴无以化。”意为有形之阴邪需要靠无形之阳气(即人体正气)化解、消散。脾气虚则阴火生,阳气郁而不得宣发,酿生湿热,阻遏气机,血行不畅可致瘀血内停,故郁、湿、热、瘀诸邪胶着而化生癌毒,最终导致癥瘕积聚形成。可见,肿瘤的形成亦是脾气虚损、阴火内生的结局,阴火是慢性胰腺炎“炎-癌转化”的关键。

5 慢性胰腺炎“炎-癌转化”的中医药防治策略

慢性胰腺炎“炎-癌转化”是一个较长的过程,非一朝一夕完成,这为延迟、阻断乃至逆转其进程提供了较长的干预时机。临证需把握“炎-癌转化”的动态变化,紧扣阴火这一核心环节,在每一个病理阶段进行针对性的辨证施治,才能取得临床效益的最大化。

5.1 健脾益气,以断阴火之源 脾胃气虚是阴火产生的源头,是导致炎症环境的先决条件,亦是炎症持续的结果,因此健脾益气需贯穿慢性胰腺炎治疗的始终。慢性胰腺炎急性发作期当以通腑泻热为主,以尽快控制急性期的炎症风暴,减轻急性炎症对胰腺等器官的损伤;慢性缓解期则需扶正,针对阴火产生的源头,益气培土,健脾助运,常用黄芪、人参、甘草、白术等药物补脾胃之气,代表方剂为四君子汤、保元汤、香砂六君子汤等。现代药理学研究^[17]证实,人参、黄芪、甘草有提高人体免疫功能、增强机体抵抗力、抗炎、抗衰老、抗氧化等功效,可抑制胰腺慢性炎症环境的形成,辅助机体改善或清除慢性炎症,使“炎-癌转化”失去环境及源动力。

5.2 因势利导,以折阴火之势 现代医学认为,慢性胰腺炎是一种胰腺组织进行性、不可逆的炎症过程,可持续产生腹痛、纳差、腹胀、腹泻、血糖波动等症状,临床以止痛药、消化酶、降糖药治疗为主,但症状难以完全

消除,病情容易反复。临床所见慢性胰腺炎患者尤其是中老年女性患者,往往同时伴随乏力消瘦、焦虑抑郁、心烦易怒、失眠多梦、烦热、皮肤萎黄、皮肤色素沉着、舌苔厚腻等肝郁化热、湿热内蕴、食积胃肠之证,每每与脾虚而阴火内盛的表现相符。因此可以根据阴火的具体表现采取对应的清泄手段,以折阴火之势,进而阻断“炎-癌转化”进程。

遣方用药时除使用人参、黄芪、甘草、白术等益气健脾药外,针对肝郁化热之阴火,可配伍柴胡、陈皮、当归、白芍等疏肝柔肝、解郁清火;针对清气不升之阴火,可配伍升麻、柴胡、葛根等升引清气;针对下流于肾之阴火,可配伍羌活、独活、防风等升阳除湿;针对水湿停滞之阴火,可配伍茯苓、苍术、泽泻等淡渗利湿;针对热邪炽盛之阴火,可配伍黄连、黄芩、黄柏、知母、石膏等苦寒直折,以泻火(热)势;针对食伤或酒食厚味结于中焦之阴火,可配伍大黄、黄连、枳实、厚朴、神曲等消积导滞、除湿化热。代表方有李东垣之补中益气汤、补脾胃泻阴火升阳汤、升阳益胃汤、升阳散火汤、枳实导滞丸等。补中益气汤具有解热、抗疲劳、促进消化、促进细胞免疫、抗突变、抗肿瘤等作用^[18]。

机体阴火之势得到控制,胰腺的局部炎症减轻,无疑有助于减缓慢性胰腺炎“炎-癌转化”的病理进程。

5.3 攻伐有道,以消阴火之积 随着病程的延长,慢性胰腺炎患者除有内分泌、外分泌功能不足的表现以外,还常出现胰腺假性囊肿、积液、胰管结石等并发症,皆为有形病理产物,属阴火之积,此阶段胰腺炎转化为胰腺癌的风险大大增加。对此,应根据病邪性质,积极进行干预,消积化滞、破血逐瘀、抗癌解毒。

胰腺假性囊肿多包裹清澈液体,“诸病水液,澄澈清冷,多属于寒”(《素问·至真要大论》),故应配伍应用茯苓、猪苓、泽泻、白术、桂枝、肉桂、人参、黄芪等药温阳散寒、健脾利水,代表方有五苓散、真武汤、春泽汤等。水液顽固不消者应攻逐水饮、清痰导滞,代表方有李东垣之蠲饮枳实丸。胰管结石为慢性胰腺炎的特征性病理改变,致密表面层以碳酸钙晶体为主,网格状中心主要由黏多糖和蛋白质构成,质地坚硬,属于痰瘀交阻之积,治疗时可配伍应用三棱、莪术、穿山甲、皂角刺等破血逐瘀之品,代表方有复元活血汤、三棱消积丸等。若影像学、病理学提示胰腺组织异型增生、上皮内瘤变,则应按照胰腺癌处理,除外科手术以外,中药治疗在运用健脾益气、温阳逐水、破血化瘀的基础上,还应结合现代药理学研究成果,配伍抗癌解毒之品,如藤梨根、白花蛇舌草、半枝莲、薏苡仁、蟾皮、鳖甲,代表方有鳖甲煎丸等。运用上述几种方药时,应注意个别药物有耗伤正气之嫌,因此需时时配合健脾益气扶正之品,以顾护人体正气。

6 结语

李东垣阴火理论高度概括了慢性胰腺炎“炎-癌转化”的本质与病机,可较好地指导中医药治疗慢性胰腺炎并干预“炎-癌转化”的全过程。相信随着炎症与胰腺癌相关性研究的不断深入,中医药干预胰腺癌炎症微环境及相关通路的新靶点将不断被发现,中医药防治胰腺癌也将取得更大的进展。

参考文献:

- [1] 李兆申,廖专.慢性胰腺炎基础与临床[M].上海:上海科学技术出版社,2013: 255.
- [2] 赵思涵,郑健.胰腺癌病因及发病机制研究进展[J].中国癌症防治杂志,2022, 14(3): 253-263.
- [3] BALKWILL F, MANTOVANI A. Inflammation and cancer: back to Virchow?[J]. Lancet, 2001, 357(9255): 539-545.
- [4] LE COSQUER G, MAULAT C, BOURNET B, et al. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis: pathogenesis and diagnostic approach [J]. Cancers, 2023, 15(3): 761.
- [5] LESINA M, KURKOWSKI M U, LUDES K, et al. Stat3/Socs3 activation by IL-6 trans-signaling promotes progression of pancreatic intraepithelial neoplasia and development of pancreatic cancer [J]. Cancer Cell, 2011, 19(4): 456-459.
- [6] HUANG C, YANG G, JIANG T, et al. The effects and mechanisms of blockage of STAT3 signaling pathway on IL-6 inducing EMT in human pancreatic cancer cells in vitro [J]. Neoplasia, 2011, 58(5): 396-405.
- [7] ZHANG Y, CHANDRA V, RIQUELME SANCHEZ E, et al. Interleukin-17-induced neutrophil extracellular traps mediate resistance to checkpoint blockade in pancreatic cancer [J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190354.
- [8] MCALLISTER F, BAILEY J M, ALSINA J, et al. Oncogenic Kras activates a hematopoietic-to-epithelial IL-17 signaling axis in preinvasive pancreatic neoplasia [J]. Cancer Cell, 2014, 25(5): 621-637.
- [9] 张洁. Notch 信号通路在慢性胰腺炎诱导胰腺癌发生过程中的作用机制[D].北京:北京协和医学院,2012.
- [10] 中华中医药学会脾胃病分会. 消化系统常见病慢性胰腺炎中医诊疗指南(基层医生版)[J]. 中华中医药杂志,2019, 34(12): 5785-5789.
- [11] 中国中西医结合学会消化系统疾病专业委员会. 慢性胰腺炎中西医结合诊疗共识意见(2020)[J]. 中国中西医结合消化杂志,2020, 28(10): 731-739.
- [12] 乔雅兰,马正业,冯丽娟,等. 慢性胰腺炎的中医证型及证素分布规律[J]. 中日友好医院学报,2020, 34(5): 307-308.
- [13] 关紫,黄学武,颜培宇. 中医药治疗胰腺癌研究进展[J]. 四川中医, 2020, 38(4): 217-221.
- [14] 张年顺. 释“阴火”[J]. 河南中医,1983, 8(2): 17.
- [15] 陈明显,蔡淦. 蔡淦教授运用“补脾胃、泻阴火”治疗胃肠病经验[J]. 中华中医药杂志,2013, 28(1): 128-130.
- [16] 沈曼娜,李永浩. 从“阳化气,阴成形”理论探讨“炎-癌转化”学说[J]. 中医药导报,2019, 25(24): 13-14, 17.
- [17] 沈丕安. 中药药理与临床应用[M]. 北京:人民卫生出版社,2006: 76-118.
- [18] 陈德兴,文小平. 方剂学[M]. 北京:清华大学出版社,2013: 164.

编辑:严 林

收稿日期:2023-02-10

