

基于“七郁”理论探讨原发性肝癌的发病机制及治疗

王儒怀^{1*}, 刘倩希¹, 张福利^{2#}

¹黑龙江中医药大学第一临床医学院, 黑龙江 哈尔滨

²黑龙江中医药大学基础医学院, 黑龙江 哈尔滨

收稿日期: 2024年9月16日; 录用日期: 2024年10月9日; 发布日期: 2024年10月17日

摘要

通过解析六郁与寒郁的内涵, 认为其中含有气、血、痰、湿、火、食、寒七种郁, 故提出“七郁”概念。原发性肝癌的发病机制与“七郁”病机理论密切相关, 探讨“七郁”病机与原发性肝癌的相关性, 发现寒郁、食郁、气郁是原发性肝癌形成期的病机特征; 湿郁、火郁是原发性肝癌成实期的病机特征; 痰郁、血郁是原发性肝癌晚期的病机特征, 并针对各时期特征提出相应治法。

关键词

原发性肝癌, 朱丹溪, 七郁, 寒郁, 六郁

To Discuss the Pathogenesis and Treatment of Primary Liver Cancer Based on the Theory of “Qiyu”

Ruhuai Wang^{1*}, Qianxi Liu¹, Fuli Zhang^{2#}

¹First Clinical School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

²Basic Medical College of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin Heilongjiang

Received: Sep. 16th, 2024; accepted: Oct. 9th, 2024; published: Oct. 17th, 2024

Abstract

By analyzing the connotation of six depressions and cold depression, it is believed that there are

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王儒怀, 刘倩希, 张福利. 基于“七郁”理论探讨原发性肝癌的发病机制及治疗[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 754-759. DOI: 10.12677/acm.2024.14102723

seven depressions of qi, blood, phlegm, dampness, fire, food and cold, so the concept of “seven depressions” is put forward. The pathogenesis of primary liver cancer is closely related to the pathogenesis theory of “Qiyu”, and the correlation between the pathogenesis of “Qiyu” and primary liver cancer is discussed. It was found that cold depression, food depression and Qiyu were the pathogenesis characteristics of primary liver cancer in the formation stage. Dampness stagnation and fire stagnation are the pathogenesis characteristics of primary liver cancer in the solid stage. Phlegm stagnation and blood stagnation are the pathogenesis characteristics of advanced primary liver cancer, and the corresponding treatment methods are put forward.

Keywords

Primary Liver Cancer, Zhu Danxi, Qiyu, Cold Depression, Six Depressions

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

原发性肝癌作为仅次于肺癌与结直肠癌的全球三大癌症死亡原因，是一种发病率、病死率极高的恶性肿瘤[1]，据最新的全球癌症统计报告显示亚洲是原发性肝癌高发地区，而中国又居于亚洲前列[2]。现代医学未能明确阐述原发性肝癌及部分相关并发症的病理机制，而原发性肝癌属于中医学的“积聚”“肝积”“肥气”“暴症”等范畴。现代中医医家多认为原发性肝癌为本虚标实之证，其具体病机包括脏腑气血亏虚、正气虚损、邪毒内侵、气滞、痰阻、血瘀、湿热、瘀毒互结等[3][4]。而朱丹溪自提出“六郁”学说后，对中医学具有深远影响。当代的诸多学者认为“六郁”与癌症存在着密切联系[5]-[7]。同时历代医家也曾认为寒邪郁滞可导致癌症形成[8]。为进一步提高临床疗效，明确病机，遂于六郁基础之上，结合寒邪之郁提出了“七郁”概念，即气郁、血郁、食郁、痰郁、湿郁、火郁、寒郁，对原发性肝癌的病机阐释具备指导价值，并就其内涵及其与原发性肝癌之间的联系论述如下。

2. 六郁及寒郁内涵

《说文解字》解释“郁”为丛生的草木，由此而引申出了郁结、阻滞、积聚的含义。在中医理论之“郁”则有广义与狭义之分。广义之“郁”，即为外邪、饮食不节等诸多因素导致气机郁滞而出现的各种脏腑郁结、阻滞不通的病机；而狭义之“郁”，是由于情志不舒、气机郁滞所致的郁证。《素问·六元正纪大论》中就记载了五运六气失常所引起的金郁、木郁、水郁、火郁、土郁的“五郁”理论学说，更是明确记录了与其相对应的治法，即“金郁泄之，木郁达之，水郁折之，火郁发之，土郁夺之”。朱丹溪则以五郁学说为理论基础构建形成了“六郁”学说，并强调“人身诸病，多生于郁”，郁就是疾病形成发展的核心，对于中医病机的认识进行了丰富与拓展，将其应用于原发性肝癌的病机阐释发挥着重要的指导意义，同时朱丹溪还针对六郁病机创千古名方越鞠丸用以共解诸郁。

朱丹溪师从刘完素，乃寒凉派传人喜用寒凉药，然而越鞠丸中神曲、苍术、川芎皆为辛温，而香附性平味辛，唯有栀子苦寒泄热，所以笔者认为朱丹溪虽然并未明言，但在用方遣药创立越鞠丸时却已经体现出除六郁病机外应还有第七郁，即寒郁。寒气本为自然界的正常六气其一，若寒气太过或人体正气不足则伤人身之阳，生致病寒邪，出现寒邪内郁的病理状态，进一步加剧了疾病的形成与发展。五郁、六郁在当今临床上皆不足以阐明复杂的原发性肝癌病机，而除六郁外寒邪也常停于体内，留滞不化则凝

结经脉、阻滞气血的运行,形成“寒郁”。“寒郁成积”早在《灵枢·百病始生》就曾记载道:“积之始生,得寒乃生,厥乃成积也。”[9]而自《黄帝内经》后各代医家也将寒郁作为症瘕积聚形成的主因之一。如《杂病源流犀烛》曰:“寒之所郁,呕吐清水,腰腹痛,癪疝癥瘕,下利清白者是。”([10],p.291)《诸病源候论》也曰:“积聚者,由寒气在内所生也……寒多则气涩,气涩则生积聚也。”[11]而现代的一些医家也同样认为寒郁与癌症之间密切相关[12][13]。六郁间具有相化相兼的特性,而“七郁”也具备同种特性,六郁以气郁为先,进而导致它郁为病,七郁同样以气郁为先。气郁者,因正虚而邪从寒化亦可致寒郁,寒为阴邪易损阳气,导致寒郁于内则阻碍气机;或凝滞水液、血液而致瘀血痰浊;或能化热,热极生火;或伤及中阳则生湿滞、食滞。

3. 以“七郁”阐释肝癌病机

原发性肝癌的形成和发展是一个不断在变化、运动的动态过程,参考原发性肝癌各个时期不同的临床症状及病机,可划分成不同阶段。原发性肝癌形成期症状多不明显或偶可见腹胀痛,痛无定处等症状,患者也多不予以重视,所以原发性肝癌早发现、早治疗困难重重。原发性肝癌成实期主要为胸腹胀痛拒按,纳差,腹泻便溏,发热,口苦或口臭,身黄目黄,小便黄,恶心咽吐等。原发性肝癌终末期主要为痛剧,腹水或胸腔积液,腹大青筋暴露,消瘦甚则神昏谵语、二便下血、鼻衄、齿衄等[14]。不难发现“七郁”病机与原发性肝癌在其各个阶段都能与之相对应。

3.1. 气郁、寒郁、食郁为原发性肝癌形成期的病机特征

寒郁与原发性肝癌形成密切相关,具体分为三方面,其一外感寒邪太过或久居寒地,加之正气不足导致寒邪直中,寒郁内结,日久阻于肝络,肝络耗伤,久郁则酿为癌症。原发性肝癌的发病率与死亡率无论是在全世界还是在中国都随年龄呈正增长,直至60岁后达到顶峰[2]。其背后原因就在于该年龄段老年人多处于阳虚的生理阶段,阳虚则无法制阴,更易受外寒侵袭,寒邪直中,老年人又无力祛邪所以发病率与死亡率上升。其二内伤情志,又外感于寒,寒邪可阻滞气机导致气郁,气血不畅,进而影响它郁,日久成癌。正如《灵枢》云:“卒然中外于寒,若内伤于忧怒,则气上逆,气上逆则六俞不通,温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣。”[9]其三“药毒”所伤,寒从中生而成内生寒邪,进而郁久成癌。由于大众很久以来所形成的“无论疾病大小皆用抗生素”观念很深、并未按正确的疗程或剂量服用抗生素、不遵医嘱等多种原因,导致抗生素用药过度[15]。而抗生素用药过度就会形成“药毒”,而这种药毒常常会导致气郁,且郁久伤阳,导致寒邪内生出现寒郁现象[16]。而肝癌手术的“金刃外邪”、抗癌药物及化疗的“药毒”等相关治疗更会加剧损伤人体阳气,导致寒郁更重,所以化疗过程中或手术后才会出现脱发,畏寒肢冷,乏力,易腹泻等一系列阳虚寒郁的不良反应。

朱丹溪曾言:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉。”原发性肝癌病位在肝,肝为五脏之贼,主疏泄而调情志,若情志不遂、肝失疏泄致肝气郁结,而诸郁又以气郁为首,气郁则继发它郁,久郁不解结聚于肝则成癌。现代研究也表明抑郁症会增加癌症的风险并加速癌症患者的病情恶化、复发和转移[17][18]。而患者对于癌症恐惧心理又会导致患者心情低落,情绪不舒,加剧气郁,进而产生抑郁症,形成两者之间的恶性循环。有学者提出对于肿瘤抑郁共病的患者,应在疏肝理气调神中药基础上,兼辅以心理调神[19]。由此可见,气郁与原发性肝癌存在着不可分割的联系,二者相互促进影响,气郁与原发性肝癌形成与发展极为相关。

在中国乙型肝炎疫苗接种及甲、丙型肝炎的抗病毒治疗对病毒相关危险因素肝癌的一级预防颇有成效,但是原发性肝癌患病率仍保持较高水平,是由于原发性肝癌的病因危险因素逐渐从病毒相关肝脏疾病转向非病毒性[20]。原因在于代谢危险因素患病率增加,如糖尿病、超重、饮酒及非酒精性脂肪性肝

病等危险因素[1]。而过量饮食就会肥胖超重,破坏肠道菌群,影响人体对于物质能量的吸收与利用,导致代谢性疾病的发生[21]。即饮食不节则食郁,食郁日久导致代谢危险因素发生,就会增加原发性肝癌患病率,而且胖人多痰湿,食郁伤脾后,方能聚湿生痰,可见食郁病机当在痰湿之前。而《景岳全书》曾云:“以食遇寒,以寒遇食,或表邪未清,过于饮食,邪食相搏,而积斯成矣。”[22]不难发现食郁既能独自,也常常伴随寒郁共同形成原发性肝癌。并且随着我们实现了第一个百年奋斗目标,全面建成了小康社会,生活条件上升,食郁患者也逐渐增加,在肝癌的治疗上就更应重视食郁所成的病机。气郁、寒郁、食郁的存在与原发性肝癌发病及进展密切相关,贯穿了原发性肝癌发展的始终,由此可见气郁、寒郁、食郁为原发性肝癌形成期的病机特征。

3.2. 湿郁、火郁为原发性肝癌成实期的病机特征

六郁中的湿郁与痰郁二者密切相关,既存在内在关联却又有所不同,二者皆由水液输布、代谢失常所致,然而湿郁乃无形之邪郁,而痰郁乃有形之邪郁。湿郁日久,脾失运化,以无形成有形,湿聚成痰,乃成痰郁,才能进一步恶化病情。因此湿郁当在痰郁前。湿邪易困中焦,易伤脾气,脾气越虚则湿郁越重,形成恶性循环。而湿邪黏滞导致病情缠绵,正和原发性肝癌具备一定的时间跨度,郁久生变的机理。而且在原发性肝癌成实期湿郁常与它郁相伴为病。如湿郁伴气郁则该期患者多见肝郁脾虚纳差、便溏等症;伴火郁则出现湿热黄疸等症。

火为热极,多为内生之邪,火热内生久而成郁。内火原因众多,或因邪郁化火,或五志过极化火,或气有余便是火,可见火郁可由它郁所化。火性炎热,火郁日久入于血分,腐肉败血而致肿疡,损气耗津,生风动血,扰动心神,易形成燎原之势导致肿物增大,故在原发性肝癌成实期常表现发热,肿块增大,灼热疼痛,口渴,便秘,心烦等症。火郁多由气、食、寒、湿四郁所化而成,火郁日久才可炼液成痰形成痰郁,或灼伤血络成血郁,湿郁又在痰郁前。由此将湿郁、火郁归纳为原发性肝癌成实期的病机特征。

3.3. 痰郁、血郁为肝癌晚期的病机特征

《杂病源流犀烛》记载:“痰为诸病之源,怪病皆由痰成也。”([10], p. 249)原发性肝癌晚期相当于CNLC分期 IIIa 期-IV 期,该期最主要的判断标准就在于会发生肝外转移以及影像学可见血管癌栓,说明肝癌细胞发生了转移。而朱丹溪曾言:“痰之为物,随气升降,无处不到。”可见痰就是原发性肝癌成实期频繁复发和转移的病理产物及致病因素[23]。造成痰郁方式多种多样,《三因极一病证方论》曾曰:“人之有痰饮病者……内则七情泊乱……郁而生涎,涎结为饮,为内所因;外有六淫侵冒……蓄而为饮,为外所因;或饮食过伤,嗜欲无度……聚为痰饮,属不内外因。”[24]可见痰郁是由形成期气郁之内因、寒郁之外因、食郁之不内外因所引起,再由成实期湿郁跟火郁催化进一步发展所成。且痰郁常与寒郁结合,寒痰凝结在肝,肝癌出现黄疸时以阴黄表现为主;与火郁结合,热痰结聚于肝,肝癌出现黄疸时以阳黄表现为主。

血郁即为血瘀内结日久。叶天士曾云:“初为气结在经,久则血伤入络,久病血瘀。”可见久病才血瘀,而原发性肝癌晚期即久病入络,乃是血瘀日久而郁滞入血络,血分病变所致。正如唐容川于《血证论》记载:“瘀血在经络脏腑之间,结为癥瘕。”[25]正所谓气为血之帅,正常的血液运行赖于气的推动,气行则血行,气郁则气行不畅,血行无力,气郁则血瘀,久瘀成癌,血瘀是病理产物,也是原发性肝癌迁延难愈的主要病机,血郁同时会阻碍气的运行,气血相互影响在病理意义上形成恶性循环。王清任于《医林改错》云:“结块者,必有形之血也,血受寒,则凝结成块;血受热,则煎熬成块。”[26]可见气郁、寒郁、火郁可以造成血郁进而成癌。原发性肝癌晚期以上腹部刺痛且固定,入夜加重,食量减少,腹水且腹大如鼓,盗汗,牙宣,鼻衄等为主症,皆为血郁与痰郁相伴为病的临床表现。而之所以出现出血及

腹水等并发症，皆在于脾。正所谓“诸湿肿满，皆属于脾”。在原发性肝癌成形期，湿郁则伤脾，导致脾气虚弱所以出现一些脾虚症状，但是到原发性肝癌晚期，则出现腹水、水肿、出血等“实”症，代表原发性肝癌晚期已经达到古籍言之“至虚有盛候”，此皆因脾胃虚损严重，甚至达到了不能运化及统血所致。由此可知痰与瘀既为病理产物，又是致病之因，郁久则伤脏腑，导致原发性肝癌病情恶化且多迁延难愈，故将痰郁、血郁归纳为原发性肝癌晚期的病机特征。

4. 从七郁病机论治原发性肝癌

“七郁”贯穿原发性肝癌形成期、成实期、晚期 3 个阶段，形成期以气郁、食郁、寒郁为主，成实期以湿郁、火郁为主，晚期以痰郁、血郁为主，在不同时期的治疗也应当各有侧重。针对原发性肝癌形成期的病机当以“治未病”的思想为治疗原则，即预防及防变。形成期患者多出现情志不畅，烦躁易怒，敏感多疑，多叹息，胁肋胀痛等表现，应消除患者的不良情绪，即心理疏导配合疏肝解郁中药，如香附、郁金、柴胡等，使肝气舒达，气机得畅，以解诸郁；且倡导健康的饮食与生活习惯配伍健脾和胃，化浊降脂之品，如山楂、神曲、山药等。现代医学也针对非酒精性脂肪性肝炎所致的原发性肝癌，从非酒精性脂肪性肝炎早期干预入手，防止非酒精性脂肪性肝炎的进一步发展，以达到预防原发性肝癌的目的[27]；并通过加强锻炼以增强人体正气并佐以温阳散寒之品，如肉桂、丁香、干姜等。研究也表明该类型中药能增强免疫能力、抑制肿瘤细胞增殖[28]。对于肝癌成实期的病机应该以“即病防传”为治疗原则，此期以湿郁、火郁病机为主要特征，病势发展迅速却又缠绵难愈，所以该期应当以补虚配以清热除湿为主要治法。而晚期多痰瘀互结且多重病、久病最伤正气，久伤脾肾，所以当以攻补兼施配以健脾化痰，活血化痰治法。而健脾化痰法可以稳定瘤体、减轻负荷、提高患者生活质量、延长肝癌生存期及降低 AFP 等作用[29]。而血瘀是恶性肿瘤的显著标志，并运用活血化瘀治法在原发性肝癌的治疗，发现可以有效提高临床生存率，降低转移率[30]。

5. 小结与展望

笔者通过探究朱丹溪六郁学说与历代医家对寒郁的论述，认为六郁学说中当有寒郁之概念，即包括气、火、寒、血、痰、湿、食七种郁滞。就原发性肝癌而言，寒郁与其联系密切，六郁与寒郁结合成七郁之概念，再根据原发性肝癌各阶段的症状表现探讨七郁病机与原发性肝癌的关系，以七郁理论阐明原发性肝癌各阶段的不同病机特征与治法，笔者抛砖引玉，以期原发性肝癌的防治提供一些不成熟的新思路及新方法。

参考文献

- [1] Bray, F., Laversanne, M., Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Soerjomataram, I., et al. (2024) Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 74, 229-263. <https://doi.org/10.3322/caac.21834>
- [2] 郝运, 李川, 文天夫, 等. 全球及中国的肝癌流行病学特征: 基于《2022 全球癌症统计报告》解读报道[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2024, 31(7): 781-789.
- [3] 李秀惠, 袁慧鑫. 从病因病机入手提高中医药治疗原发性肝癌的疗效[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(9): 2001-2004.
- [4] 徐楚韵, 张光霁. 试从“瘀毒互结”病机理论探析肝癌的发病机制[J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(4): 1469-1472.
- [5] 郑婧雯, 郑亮. 基于“六郁”理论辨治慢性萎缩性胃炎癌前病变思路探析[J]. 江苏中医药, 2024, 56(5): 17-21.
- [6] 朱华宇, 司徒红林. “从六郁治乳”学术思想在乳腺癌治疗中的运用策略[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(5): 6-8, 5.
- [7] 胡熙文, 李慧杰, 齐元富. 郁证理论与癌病发生关系研究[J]. 山东中医杂志, 2016, 35(3): 196-198.
- [8] 赵令竹. 《黄帝内经》寒性疾病理论研究[D]: [博士学位论文]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.

- [9] 杨永杰, 龚树全, 主编. 黄帝内经[M]. 北京: 线装书局, 2009: 352.
- [10] (清)沈金鳌, 撰, 李占永, 李晓林, 校注. 杂病源流犀烛[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1994: 10.
- [11] (隋)巢元方, 撰, 黄作阵, 点校. 诸病源候论[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 101.
- [12] 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.
- [13] 龙柳伊, 王巧玲, 邓蒂斯. 从“寒-痰-瘀”论逍遥萎贝散对乳腺炎-癌转化的调控[J]. 四川中医, 2024, 42(3): 56-60.
- [14] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政司. 原发性肝癌诊疗指南(2024 年版) [J]. 协和医学杂志, 2024, 15(3): 532-559.
- [15] 邵天怡, 郭红. 公众抗生素安全用药意识调研与分析[J]. 药学研究, 2022, 41(6): 414-417.
- [16] 黄维俊. 过用抗生素与中医寒郁现象[J]. 河北中医, 2005, 27(3): 190.
- [17] Han, T., Zhou, Y. and Li, D. (2021) Relationship between Hepatocellular Carcinoma and Depression via Online Database Analysis. *Bioengineered*, **12**, 1689-1697. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1921552>
- [18] 李晓东, 李平, 贾英杰. 肿瘤相关性抑郁的中医治疗现状[J]. 天津中医药大学学报, 2021, 40(5): 659-665.
- [19] 姚嘉良, 刘海涛, 赵外荣, 等. “调神治癌”研究平台的构建[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(5): 1525-1532.
- [20] Singal, A.G., Kanwal, F. and Llovet, J.M. (2023) Global Trends in Hepatocellular Carcinoma Epidemiology: Implications for Screening, Prevention and Therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*, **20**, 864-884. <https://doi.org/10.1038/s41571-023-00825-3>
- [21] 罗宏扬, 周昕, 沈涛, 等. 基于肠道菌群探讨“饮食自倍, 肠胃乃伤”在代谢性疾病发生中的作用[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(2): 425-428.
- [22] 张介宾, 著. 景岳全书 上[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1959: 406.
- [23] 张慈安, 顾雨芳, 张映城, 等. 浅析从痰论治肝癌复发转移的临床思路[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(1): 31-35.
- [24] (宋)陈言(无择), 著. 三因极一病证方论 18 卷[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1957: 174.
- [25] (清)唐宗海, 原著, 欧阳兵, 等, 点校. 血证论[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 85.
- [26] (清)王清任, 撰著, 石学文, 点校. 医林改错[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 1997: 9.
- [27] 李子, 温剑. 非酒精性脂肪性肝炎促进原发性肝癌的病因与防治策略[J]. 西南医科大学学报, 2024, 47(1): 1-5.
- [28] 雷丹, 刘志勇. 温中散寒中药抗肿瘤作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 170-173.
- [29] 谢晓蔚, 杨金坤. 化痰法治疗肝癌的研究[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(6): 1153-1156.
- [30] 滕然, 蒋益兰. 活血化痰在防治恶性肿瘤转移中的应用[J]. 陕西中医, 2020, 41(7): 941-944.