

• XXXX •

基于五期演变理论从“郁”探讨肿瘤相关性焦虑抑郁

邓竺^{1,2}, 葛媛莎^{1,2}, 李杰^{2*}

(1. 北京中医药大学 研究生院, 北京 100029;

2. 中国中医科学院 广安门医院, 北京 100053)

[摘要] 肿瘤相关性焦虑抑郁是肿瘤患者常见的病理性情绪变化,严重影响患者的生活质量和疾病预后。当前肿瘤的治疗多聚焦于抗肿瘤疗效,忽视在诊治过程中患者的情志问题,加之在肿瘤各个阶段患者机体功能的减退及社交障碍,均可能会导致焦虑、抑郁的出现,降低患者治疗的依从性,促进肿瘤的浸润和转移,形成恶性循环。中医药在治疗肿瘤相关性焦虑抑郁方面具有确切疗效,但针对肿瘤全流程中焦虑抑郁状态的系统性梳理尚显不足。“五期演变”理论由李杰教授基于“病证结合”学术思想,针对肿瘤发展不同阶段的生理病理特征总结提出,其核心内涵为“虚-寒-毒-闭-衰五期演变,‘郁’贯穿始终,癌毒是核心”。肿瘤相关性焦虑抑郁的病机重在“郁”,该理论为肿瘤相关性焦虑抑郁的全周期辨治提供了创新思路。针对各阶段患者的临床表现及抗肿瘤治疗,治疗上,强调以解郁为纲,注重调畅气机,结合“虚-寒-毒-闭-衰”的演变特点实施分阶段干预。在肿瘤早期辅以益气,围手术期及放疗化疗阶段配合温阳之法,疾病进展期兼以活血解毒,中晚期配伍补虚通闭。同时,将“癌毒”作为肿瘤的核心病机,贯穿治疗全程,通过动态辨证,构建“解郁抗癌、分期论治”的诊疗体系,为中医药治疗肿瘤相关性焦虑抑郁提供新的治疗思路,指导临床实践。

[关键词] 恶性肿瘤; 肿瘤相关性焦虑; 肿瘤相关性抑郁; 五期演变; 郁

[中图分类号] R273;R287;R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(XXXX)XX-0001-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20251525

[网络出版地址]

[网络出版日期] XXXX-XX-XX



Cancer-related Anxiety and Depression in Terms of "Depression" Based on "Five-Phase Evolution"

DENG Zhu^{1,2}, GE Yuansha^{1,2}, LI Jie^{2*}

(1. Graduate School, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China;

2. Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Cancer-related anxiety and depression are common pathological emotional changes in patients with cancer and seriously affect quality of life and disease prognosis. Current cancer treatment focuses mainly on anti-tumor efficacy while neglecting patients emotional problems during diagnosis and treatment. In addition, functional decline and social dysfunction at different stages of cancer may lead to the occurrence of anxiety and depression, reduce treatment adherence, promote tumor infiltration and metastasis, and form a vicious cycle. Traditional Chinese medicine (TCM) has demonstrated definite efficacy in the treatment of cancer-related anxiety and depression. However, systematic clarification of anxiety and depression across the entire cancer process remains insufficient. The "Five-Phase Evolution" theory, proposed by Professor LI Jie based on the academic concept of disease-syndrome integration, was summarized according to the physiological and pathological characteristics at different stages of tumor development. Its core connotation is the "five-phase evolution of deficiency-cold-toxin-closure-decline, with depression running throughout, and tumor toxin as the core". The pathogenesis of tumor-related anxiety and depression centers

[收稿日期] 2025-03-13

[基金项目] 国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2023YFC3503300/01/02/03/04/05);中央高水平中医医院临床科研业务费(HLCMHPP2023085);中央高水平中医医院临床科研业务费(HLCMHPP2023001);中央高水平中医医院临床科研业务费(HLCMHPP2023097)

[第一作者] 邓竺, 硕士, 从事中医药干预肿瘤复发转移的研究, E-mail: dengzhu1907@163.com;

[通信作者] *李杰, 博士生导师, 主任医师, 从事中医药干预肿瘤复发转移的研究, E-mail: drjieli2007@126.com

on "depression". This theory provides an innovative approach for the whole-course syndrome differentiation and treatment of cancer-related anxiety and depression. According to the clinical manifestations of patients at each stage and anti-tumor treatment, therapy emphasizes relieving depression as the main principle, focusing on regulating qi movement, and implementing stage-specific interventions based on the evolutionary characteristics of deficiency-cold-toxin-closure-decline. In the early stage of cancer, Qi-tonifying methods are applied as adjunctive treatment. During the perioperative period and radiochemotherapy, warming-yang methods are combined. In the disease progression stage, blood-activating and toxin-removing methods are used concurrently. In the middle and late stages, deficiency-tonifying and closure-unblocking therapies are combined. Meanwhile, "tumor toxin" is regarded as the core pathogenesis of cancer throughout the entire treatment process. Through dynamic syndrome differentiation, a diagnostic and therapeutic system of "relieving depression and combating cancer, with stage-based treatment" is constructed, providing new therapeutic ideas for TCM in the management of cancer-related anxiety and depression and guiding clinical practice.

[Keywords] neoplasms; cancer-related anxiety; cancer-related depression; five-phase evolution; depression

肿瘤相关性焦虑抑郁是指在肿瘤诊断与治疗过程中出现的病理性情绪变化,可表现为担忧、不确定感、悲伤、绝望程度增加^[1-2]。研究表明,在肿瘤患者中,焦虑抑郁状态的发生率显著高于普通人群^[3],约10%的患者存在焦虑状态,20%的肿瘤患者存在抑郁状态^[4]。心理因素与肿瘤的发生发展、预后密切相关,肿瘤相关性焦虑抑郁的出现和持续存在会降低患者的治疗依从性,影响生活质量,增加医疗成本,甚至加速疾病进展,导致患者死亡^[5]。统计显示,焦虑、抑郁状态的出现可使癌症特异性死亡率上升1.21倍,全因死亡率上升1.24倍^[6]。由于肿瘤患者的耐受性,西医主要采用选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂类药物,但用药后存在较多不良反应,患者服药依从性差,且与抗癌药物的相互作用机制尚不明确^[7]。中医药通过辨证论治能够有效防治肿瘤相关性焦虑抑郁,缓解患者临床症状,提高患者生活质量^[8]。

李杰教授结合肿瘤发生发展中核心病机的演变特点,聚焦于肿瘤全周期管理与精准辨治,提出“虚-寒-毒-闭-衰五期演变”,“郁”贯穿始终,“癌毒是核心”的五期演变辨证体系。该理论体系强调关注肿瘤发生、发展及转归的核心病机,指出肿瘤的发生发展是一个动态演变的过程,不同阶段具有不同的核心病机:“虚”是肿瘤发病的初始病机,贯穿肿瘤早期及术后复发转移阶段;“寒”是肿瘤进展的重要病机,多见于肿瘤早期向中期的过渡阶段;“毒”是肿瘤发展的核心病机,是肿瘤从早期向中晚期转折的关键节点;“闭”“衰”是肿瘤晚期及终末期的表现;“气机郁滞”贯穿肿瘤始终^[9]。肿瘤相关性焦虑抑郁的核心病机在于“郁”,其本质是情志失调导致的气机运行紊乱,进而引发气血津液代谢失衡,病理产物结聚。笔者团队基于“五期演变”理论提出,“郁”与应激-神经内分泌系统密切相关,在肿瘤的发生发展过程中发挥关键的催化作用^[10],焦虑抑郁情绪所诱发的生理和免疫反应,作用于肿瘤的增殖、血管生成、转移、免疫逃逸及微环境紊乱等关键环节,推动肿瘤的发生发展^[11-13]。基于此,本文拟结合“五期演变”理论,探讨肿瘤相关性焦虑抑郁的分阶段辨治,旨在为防治及改善肿瘤全周期的焦虑抑郁状态提供新的思路和策略,以期在肿瘤防治领域开辟新的研究方向

1 从“郁”论肿瘤相关性焦虑抑郁的病因病机

1.1 情志交困,气机失调 肿瘤相关性焦虑抑郁属中医情志病范畴,其病机核心在于癌毒扰动与气机郁滞交互为患,可归为“郁病”范畴。《黄帝内经·素问·举痛论篇》^[14]提出“怒

则气上,喜则气缓,悲则气消,恐则气下……惊则气乱……思则气结。”揭示七情过极可致气机失调。历代医家在此基础上深化对“郁病”的认识,揭示了“郁”与疾病发生发展之间存在双向因果关系。元代医家朱丹溪在《丹溪心法·六郁》^[15]中强调:“郁者,结聚而不得发越也,当升者不得升,当降者不得降,当变化者不得变化也”。气机郁滞,气血津液分布失均,病理产物无法正常排出,积聚成痰,结聚成毒,加之气机郁而化火,炼液成痰,两者相加令脏腑功能受损,促使疾病发展。明代医家张景岳在《景岳全书·郁证》^[16]提出“凡五气之郁,则诸病皆有,此因病而郁也;至若情志之郁,则总由乎心,此因郁而病也”,进一步强调了“因病致郁”与“因郁致病”的双向病机演变,阐明情志异常与病理产物蓄积可形成气机阻滞的恶性循环。

现代医家提出肿瘤相关性焦虑抑郁是在肿瘤病理基础上并发的心身疾病,多由脏腑功能失调,气血逆乱所致^[17],具有“癌毒-气郁-神伤”的病机特征,可责之于使道不通,心神失司,心气无以充养,最终导致神机废用^[18]。另有医家认为肿瘤相关性焦虑抑郁初起多由于七情所伤,癌毒内扰,气机郁结所致,病久则由实转虚,耗伤气血,出现虚实夹杂之证^[19]。

1.2 情志郁结,贯穿五期 肿瘤相关性焦虑抑郁的核心病机为“气机郁滞”。肿瘤患者素体本虚,加之罹患恶性肿瘤,常会诱发情绪波动,产生烦躁、郁闷、不安等负面情绪,进而产生焦虑、抑郁状态。《黄帝内经·灵枢·百病始生》称:“内伤于忧怒,则气上逆……而积皆成也”,情志失调影响周身气机运行,导致气的升降出入异常,气血津液输布、排泄失司,痰瘀结聚,促癌瘤发展^[9]。

1.2.1 正气亏虚,因虚致郁 《外证医案汇编》^[20]记载:“正气虚则为岩”,《医宗必读·积聚篇》^[21]也指出:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。“五期演变”中,“虚”被视为肿瘤发生发展的基础。肿瘤发病具有隐匿性,多数患者确诊时疾病已进展,或因癌毒侵袭致正气不足,或因手术耗伤气血致术后体虚。《景岳全书·杂证谟·怔忡惊恐》提及:“易惊者必肝胆之不足也……恐积于渐,而渐者不可解,甚至心怯而身伤,精却则阴痿,日消月缩,不亡而已”,构成人体和维持生命活动的基本物质匮乏,正气亏虚,元气不足,精神易失于濡养,出现不安、害怕、低落等情绪,加之患者罹患肿瘤,易出现情志不遂、七情过极,会打破患者机体的平衡状态,引起焦虑、抑郁状态的发生。另有研究显示,肿瘤相关性焦虑抑郁患者体

质多为气郁质、气虚质^[22],故在肿瘤早期,“虚”作为始动环节,是引发患者焦虑抑郁的重要因素。

1.2.2 阳虚毒聚,郁结神伤 随着疾病进展,一方面化疗、靶向治疗、免疫等现代医学治疗的应用,会损伤人体阳气。《黄帝内经·素问·生气通天论》云:“阳气者,精则养神,柔则养筋”,阳气不足,温煦功能失常,致身体机能下降,神失所养,出现精神不足,情绪低落。另一方面,尽管患者进行现代医学治疗,但仍会存在癌毒未清,蓄积于患者体内的情况,癌毒与药毒相搏结,加之患者对病情知晓率升高、行动能力及自我照顾能力减弱等,均会加重患者的心理负担^[23]。《金匱要略》^[24]指出:“今病者静而复时烦,此为藏寒”,阳虚阴寒内聚,气血不得行,滞涩于内,出现焦虑、抑郁等情志异常表现,而焦虑、抑郁的产生与发展又会进一步阻碍气机运行,致体内有形物质蓄积,而增癌毒,与痰饮等病理产物相互作用,因虚致郁,由郁生滞,促进肿瘤的发展。故在肿瘤进展过程中,“阳虚毒结”是肿瘤相关性焦虑抑郁发展的核心病机,虚毒交织,使焦虑、抑郁症状产生及进展。

1.2.3 气行血随,闭阻神伤 晚期患者会因病痛与身体机能丧失,生活无法自理,出现显著心理障碍和应激反应,表现为悲观、绝望、抑郁等情绪,研究显示,晚期肿瘤患者出现食欲减退、恶心、呕吐等焦虑、抑郁的躯体化症状的比率较非肿瘤患者高出约43%^[25]。《疡科心得集·辨瘰疬癭瘤论》^[26]指出:“癭瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成也”,

而相关研究也表明,晚期及终末期患者,肿瘤侵袭会导致血液处于高凝状态^[27],《仁斋直指方·血荣气卫论》^[28]认为“气行则血行,气止则血止……气有一息之不运,则血有一息之不行”,气为血之帅,血为气之母,气行则血行,晚期及终末期肿瘤患者因久病体虚,易致血脉空虚,《黄帝内经·灵枢·营卫生会》指出“血者,神气也”,血气亏虚,无力濡养,出现神志不宁,而情志失调亦会使气机不畅,致瘀血内生。此阶段病因病机体现为五期演变中的“闭”“衰”:“闭”则气机阻塞,加剧瘀血的形成与情志异常;“衰”则致正气亏虚,加重身体机能丧失和情志失调。焦虑、抑郁状态由此进一步加重,反过来又会造成肿瘤症状恶化,形成恶性循环。

2 运用“五期演变”论治肿瘤相关性焦虑抑郁

《证治汇补》^[29]提出“郁病虽多,皆因气不周流”,针对肿瘤相关性焦虑抑郁患者,无论患者处于“虚-寒-毒-闭-衰”何种阶段,治疗上都应以解郁为基础,依照患者肿瘤发生发展转归的不同阶段,制定相应的治则治法,进行针对性及全周期性治疗,疏解情志郁结,改善患者负面情绪及出现的躯体症状,提高生活质量,增强患者肿瘤治疗的依从性,达到预防肿瘤相关性焦虑抑郁的发生,延缓疾病进展的作用。同时,考虑到患者罹患肿瘤,故需要将抗癌贯穿于疾病始终,调畅气血,防止邪气积聚,形成“情志失调-疾病进展”的恶性循环。基于“五期演变”论治肿瘤相关性焦虑抑郁见图1。

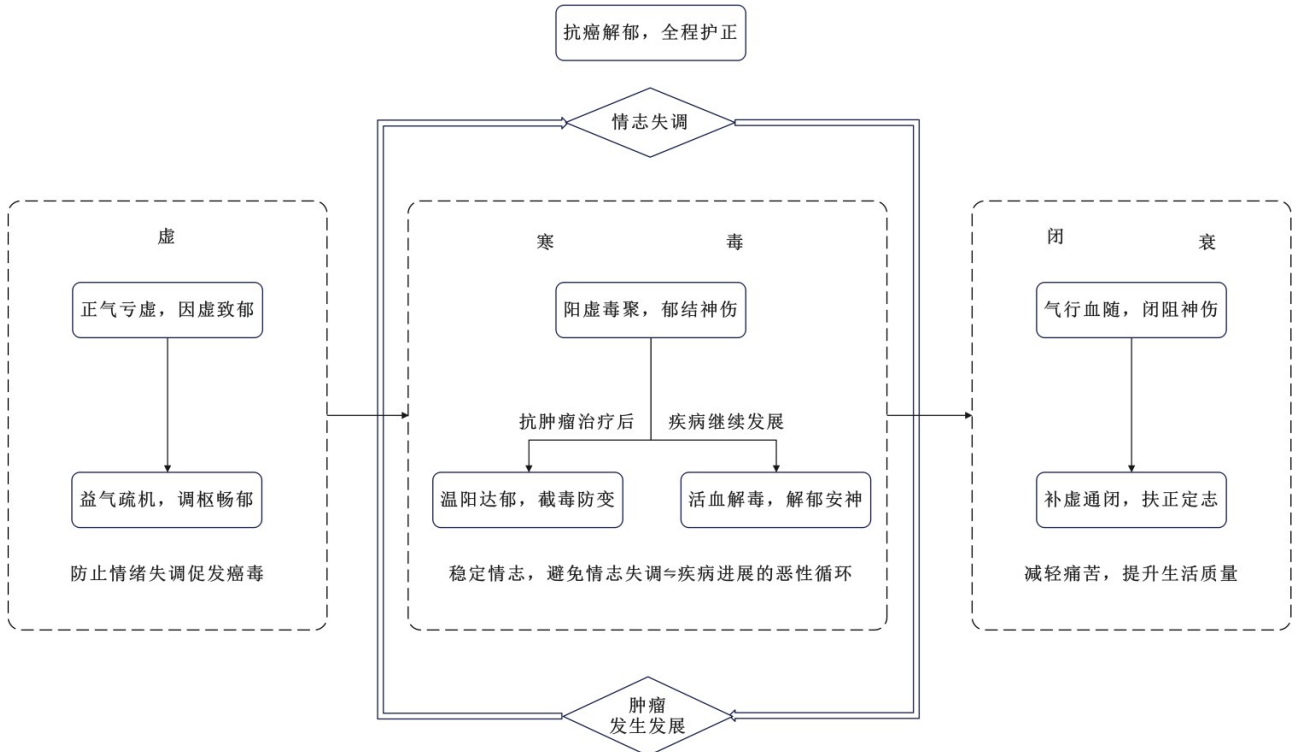


图1 基于“五期演变”论治肿瘤相关性焦虑抑郁

Fig. 1 Treatment of cancer-related anxiety and depression based on "Five-Phase Evolution"

2.1 益气疏机,调枢畅郁 “五期演变”中,“虚”被视为发病的根本原因。《证治汇补·郁症》指出:“故有病久而生郁者,亦有郁久而生病者,或服药杂乱而成者”,无论是病久生郁抑或

郁久生病,都与素体虚弱密切相关。研究表明,在癌前病变阶段,患者多表现为气虚质^[30],“气”既是构成人体的基本物质之一,也起到维持人体组织器官正常活动功能的作用。素

体气虚,会使脏腑无力推动气机运行,使其郁闭于内,在外则表现为情志失调,临床可见忧思焦虑、多疑敏感等症状。治疗上以早期干预,防止情绪失调促发癌毒为主要目标,以益气扶正为重,重视调畅气机。临床上可予疏肝健脾方加减,辅以合欢皮、佛手等柔润不伤正气之品,益气解郁,疏理气机。

疏肝健脾方化裁于逍遥散,由柴胡、白芍、夏枯草、郁金、预知子、黄芪、三七、甘草组成,调畅情志、理气活血。方中柴胡、白芍疏肝柔肝,承“木郁达之”之旨;黄芪、甘草健脾益气,合“养正积自除”之理。预知子、郁金行气解郁安神,夏枯草清肝散结,三七通补兼施。全方以益气为本,解郁为用,缓解患者焦虑抑郁状态^[31],临床研究表明疏肝健脾方可以降低乳腺癌抑郁患者 PHQ-9 抑郁评分量表(PHQ-9)评分中位数约 35.4%,降低乳腺癌焦虑患者 7 项广泛性焦虑障碍量表(GAD-7)评分中位数约 21.2%^[32]。体内、体外实验显示疏肝健脾方下调炎性因子如白细胞介素(IL)-13、IL-6 等的表达,下调脾脏中髓系抑制细胞(MDSC)的表达,上调 T 细胞的亚群的表达,减少 CD8 阳性 T 细胞(CD8⁺T)细胞的凋亡,同时改善脾脏中自然杀伤 T 细胞(NKT)细胞核 IL-13 的表达水平,发挥治疗作用^[33-35]。佛手有疏肝理气、和胃止痛之功,《滇南本草》^[36]记载其能“止面寒疼,和中行气”,现代药理学研究表明,佛手可以通过增加 5-HT、胰岛素样生长因子含量,达到抗炎、抗氧化及调节 γ -氨基丁酸(GABA)系统等作用,发挥调节情志的作用^[37]。合欢皮常用于心神不安、忧郁失眠等症,《本草蒙筌》^[38]描述其为“利心志补阴……令人事事遂欲,时常安乐无忧”。研究表明,合欢皮能增强 5-HT、GABA 等神经递质的功能,改善神经信号的传导,发挥神经保护功能,从而缓解焦虑、抑郁等精神症状^[39]。

2.2 温阳达郁,截毒防变 “五期演变”中,“寒”是肿瘤发展的重要环节。癌毒具有阳易伤阴的特性,手术、放疗、化疗等抗肿瘤治疗也会在不同程度上耗伤人体气血阴精,导致气虚进一步发展成阳虚。《四圣心源·卷四·劳伤解·精神》^[40]指出:“阴升阳降,权在中气,中气衰败,升降失职……此精神所以分离而病作也”,患者常会因为术后、抗肿瘤治疗产生焦虑、情绪低落等情绪,加之对复发转移过度担忧,多易出现失眠多梦等症状。这一阶段的治疗目标是稳定情志,避免“情志失调-疾病进展”的恶性循环。治法以温阳为要,辅以疏肝解郁、健脾益肾类药物调理气机,促进脏腑和经络气血的流通,并根据抗肿瘤治疗中出现的不良反应及脏器功能损害进行针对性的加减。临床可用桂萸温阳解郁方等为基础方,结合心理疏导,帮助患者以积极心态应对治疗,增强治疗效果。

桂萸温阳解郁方由淫羊藿、生牡蛎、吴茱萸、当归、白芍、桂枝、山茱萸、刺蒺藜、郁金、生龙骨组成。方中淫羊藿、桂枝等温阳,振奋阳气、推动气机运行;吴茱萸、刺蒺藜、郁金等解郁,疏畅情志、调和气血津液,使温阳与解郁相辅相成,共同改善焦虑抑郁状态。通过对乳腺癌术后患者的临床研究显示,温阳解郁方加减对汉密尔顿总分积分显著降低,总有效率为 86.67%,高于对照组的总有效率 63.34%^[41]。另有研究表明,经由二仙汤和逍遥散合方的温阳解郁汤具有抑制神经炎

症、调节神经-内分泌紊乱的作用,同时可以调节下丘脑-垂体-肾上腺轴(HPA)的异常激活,改善焦虑抑郁状态^[42-43]。

2.3 活血解毒,解郁安神 对于中晚期肿瘤患者,疾病进一步发展,癌毒壅盛,体内有形产物蓄积,瘀血阻滞,加之抗肿瘤治疗等产生的药毒影响,导致患者易因脱发、乏力等症状出现或病情反复,产生或加重焦虑抑郁状态。《黄帝内经·素问·至真要大论》提出:“谨守病机……疏其血气,令其条达,而至和平”,《医林改错》^[44]中也论及:“使周身之气通而不滞,血活而不瘀,气通血活,何患疾病不除”。因此,除了解郁之外,还需重视晚期患者体内痰饮水湿、血瘀、浊毒等病理产物的存在,用药以活血解毒为主,改善患者体内血瘀状态,并针对不同的临床表现采取化痰、通利等不同治法祛除癌毒。针对患者的情志异常,临床上常用血府逐瘀汤加减治疗,辅以郁金-预知子药对调和气血阴阳。

血府逐瘀汤源自《医林改错》,方中桃仁、红花等活血药物可祛除“血府瘀毒”,柴胡、枳壳调畅气机,生地黄、当归具有养阴血的作用,诸药合用达到“血活神安,气行郁散”,能够治疗瘀血内阻、气机郁滞所致的各种症状^[45]。针对结肠癌伴焦虑、抑郁的临床研究显示,应用血府逐瘀汤可以显著提高治疗前后汉密尔顿焦虑量表、汉密尔顿抑郁量表的差值。与对照组相比,中位数差值分别增加约 135%、91%。郁金有活血止痛,行气解郁,清心凉血之效,《本草备要》^[46]中记载其“宣,行气解郁;泻,泄血破瘀”,现代药理学研究显示,郁金可以促进海马区血管新生,改善抑郁症大鼠的自发探索行为^[47]。预知子活血理气,《本草纲目》^[48]中认为预知子配伍使用,可以治疗心气不足、精神恍惚、松悸烦郁,忧愁惨戚,喜怒多恐等症,网络药理学研究进一步表明,预知子能够抑制 Janus 激酶 2/信号转导与转录激活子 5(JAK2/STAT5)信号通路的激活,减轻抑郁症状^[49]。

2.4 补虚通闭,扶正定志 疾病发展至晚期及终末期,患者癌毒壅盛,闭阻脏腑,气血衰败,阴阳离决。在这一阶段,患者可能会因为疼痛、胸闷、喘憋等症状的加重出现急躁易怒或绝望淡漠,抑郁寡欢,求生欲低等情绪,甚至伴发躯体症状,故针对晚期及终末期患者,应以减轻痛苦为重,提升患者的生活质量,避免出现回避、压抑、屈服等消极应对方式。临床多选用天王补心丹,辅以石菖蒲、珍珠母等药物,滋养精血,解郁开闭,兼以安神定志。

天王补心丹具有滋阴清热,养血安神的功效,《校注妇人良方》^[50]认为其可“宁心保神,益血固精,壮力强志,令人不忘”,方中生地黄、玄参、麦冬滋阴清热,人参、茯苓益气,桔梗载药上行,远志、石菖蒲开窍化痰,酸枣仁、柏子仁、五味子敛心安神,临床研究显示,天王补心丹能够缓解患者抑郁或烦躁情绪,总有效率可达 96.4%^[51]。研究表明,天王补心丹主要作用于神经递质,调节炎症因子水平,改善氧化应激来发挥镇静、安神作用,此外还可以通过上调海马磷酸化糖原合成酶激酶-3 β (p-GSK-3 β)的表达能起到抗抑郁的作用^[52-53]。石菖蒲有开窍豁痰,醒神益智之功,《本草汇言》^[54]认为其可“通心气,开肾气,温肺气,达肝气,快脾气,通透五脏六腑、十二经、十五络……补五脏,通九窍”。珍珠母平肝潜阳,安神

魂,可以通过阻断体内多巴胺、去甲肾上腺素的合成,达到抗抑郁的作用^[55]。

2.5 抗癌解郁,全程护正 肿瘤相关性焦虑抑郁是一种躯体与心理共存的疾病,其核心病机与肿瘤密切相关。《格致余论·治病必求其本论》^[56]指出:“病之有本,犹草之有根也。去叶不去根,草犹在也”,因此,在治疗时需从根本入手,遵循审证求因的原则,以抗癌为主要治法。临证常在采用白花蛇舌草、败酱草、蒲公英等抗癌药物的基础上,辅以升降散进行治疗。升降散由僵蚕、大黄、蝉蜕、姜黄组成,孙萌等学者认为,升降散一升一降,内外通和,出入表里,因势利导,给邪以出路,同时组方四味的有效成分均具有抗肿瘤的作用,两部分协同,抗癌解郁,疏利气机^[57-58]。临床研究也表明,加减升降散能有效改善广泛性焦虑障碍患者的焦虑量表评分及临床症状,治疗前后对比能降低患者汉密尔顿焦虑量表评分约64.8%^[59]。

3 结语

目前,肿瘤相关性焦虑抑郁作为易被医患忽视或未有效转诊治疗的病理状态,成为了肿瘤全周期管理中的关键问题之一。本团队认为肿瘤相关性焦虑抑郁与“虚-寒-毒-闭-衰,‘郁’贯穿始终”的五期演变理论紧密相连,构成了“脏腑-情志-气机”相互作用,“郁-癌”互结的发展模式:早期以“虚”为始动因素,正气亏虚致脏腑失养,神机不宁;中期“寒”“毒”交结,阳虚毒聚,气血凝滞,闭阻神伤;晚期“闭”“衰”并见,气闭血瘀,阴阳离决,终致疾病进展。针对肿瘤相关性焦虑抑郁的治疗,当以“抗癌”“解郁”为主线,分阶段施治,体现“治病必求其本”的同时以五期演变理论为指导,辨证施治:早期以“益气疏机”为法,调畅气机、疏通郁结,契合“气血冲和,万病不生”之理;中期温阳达郁,扶阳截毒,呼应“然阳气者,内化精微,养于神气”之旨;晚期活血解毒,化痰安神,暗合“气通血活,何患不除”之论,同时补虚通闭,滋养定志,彰显“补其不足,泻其有余,调其虚实,以通其道而去其邪”之理。

当前,现代医学正逐步迈向生物-心理-社会模式,本文基于五期演变理论,以“郁”为切入点,探讨在肿瘤全周期演变过程中对肿瘤相关性焦虑抑郁的辨证论治。未来,可进一步挖掘“五期演变”理论中“郁”的作用机制,结合现代医学优势,构建“心理-生物-社会”多维干预模式,优化诊疗方案,为肿瘤相关性焦虑抑郁提供一种新的治疗思路。

[利益冲突] 本文不存在任何利益冲突。

[参考文献]

[1] GRASSI L, CARUSO R, RIBA M B, et al. Anxiety and depression in adult cancer patients: ESMO clinical practice guideline[J]. ESMO Open, 2023, 8(2): 101155.

[2] 中华中医药学会血液病分会, 中国民族医药学会血液病分会, 中国中西医结合肿瘤专业委员会, 等. 肿瘤相关抑郁中医诊疗专家共识[J]. 北京中医药大学学报, 2023, 46(1): 12-17.

China Association of Chinese Medicine Blood Disease Branch, Hematology Branch of Chinese Ethnic Medicine

Association, Chinese Cancer Committee of Integrated Traditional and Western Medicine, et al. Expert consensus statement on the diagnosis and treatment of cancer-related depression based on traditional Chinese medicine [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med, 2023, 46(1): 12-17.

[3] ANDERSEN B L, LACCHETTI C, ASHING K, et al. Management of anxiety and depression in adult survivors of cancer: ASCO guideline update [J]. J Clin Oncol, 2023, 41(18): 3426-3453.

[4] PITMAN A, SULEMAN S, HYDE N, et al. Depression and anxiety in patients with cancer [J]. BMJ, 2018, 361: k1415.

[5] 尹营营, 赵宽, 王彩莲, 等. 肿瘤患者心身症状临床管理中国专家共识 [J]. 中国全科医学, 2025, 28(15): 1809-1822, 1830.

YIN Y Y, ZHAO K, WANG C L, et al. Chinese expert consensus on clinical management of the psychosomatic symptoms in patients with cancer [J]. Chin Gen Pract, 2025, 28(15): 1809-1822, 1830.

[6] WANG Y H, LI J Q, SHI J F, et al. Depression and anxiety in relation to cancer incidence and mortality: A systematic review and Meta-analysis of cohort studies [J]. Mol Psychiatry, 2020, 25(7): 1487-1499.

[7] GRASSI L, NANNI M G, RODIN G, et al. The use of antidepressants in oncology: A review and practical tips for oncologists [J]. Ann Oncol, 2018, 29(1): 101-111.

[8] 何凤仪. 中医药治疗肿瘤相关性焦虑、抑郁的Meta分析 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2020.

HE F Y. TCM therapies for treating cancer-related anxiety and depression: A meta-analysis [D]. Chengdu: Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, 2020.

[9] 李杰. 五期演变——中医药防治恶性肿瘤理论体系构建及创新 [J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(3): 223-230.

LI J. "Five-phase evolution": Construction and innovation of a theoretical system for the prevention and treatment of malignant tumors by traditional Chinese medicine [J]. Beijing J Tradit Chin Med, 2022, 45(3): 223-230.

[10] 朱潇雨, 葛媛莎, 李杰. 恶性肿瘤“五期演变”规律的生物学基础 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(20): 209-217.

ZHU X Y, GE Y S, LI J. Biological basis for "five-phase evolution" of malignant tumors [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2022, 28(20): 209-217.

[11] LANGLEY R R, FIDLER I J. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis [J]. Endocr Rev, 2007, 28(3): 297-321.

[12] CUI B, PENG F, LU J, et al. Cancer and stress: NextGen strategies [J]. Brain Behav Immun, 2021, 93: 368-383.

[13] MRAVEC B, TIBENSKY M, HORVATHOVA L. Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on cancer [J]. J Neuroimmunol, 2020, 346: 577311.

[14] 黄帝内经·素问 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2023: 90.

Huangdi Neijing Suwen [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 90.

- [15] 朱丹溪. 丹溪心法[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2018:160.
ZHU D X. Danxi Xinfa[M]. Beijing:China Medical Science and Technology Press,2018:160.
- [16] 张介宾. 景岳全书:上[M]. 北京:人民卫生出版社, 2017:429.
ZHANG J B. Jingyue Quanshu: Vol. 1[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2017:429.
- [17] 刘亚琪. 百合类方改善肿瘤相关性抑郁、焦虑的临床研究[D]. 武汉:湖北中医药大学,2018.
LIU Y Q. Clinical research of Baihe formulas improve cancer-related depression, anxiety[D]. Wuhan: Hubei University of Chinese Medicine, 2018.
- [18] 颜江兰,张国铎,侯妍利,等. 王辉武从“心神-使道”论治肿瘤相关性抑郁经验[J]. 江西中医药大学学报,2024,36(3):21-25.
YAN J L, ZHANG G D, HOU Y L, et al. WANG Huiwu's experience in treating tumor-related depression from the perspective of "Heart and Spirit-Shidao"[J]. J Jiangxi Univ Tradit Chin Med,2024,36(3):21-25.
- [19] 杨素林,罗毅. 结合《金匱要略》探讨肿瘤相关性焦虑抑郁的分期论治[J]. 国医论坛,2024,39(2):4-7.
YANG S L, LUO Y. Exploring tumor related anxiety and depression with the treatment in different stages combined with the "synopsis of the golden chamber"[J]. Forum Tradit Chin Med,2024,39(2):4-7.
- [20] 余景和. 外证医案汇编[M]. 尚冰,校注. 北京:中国中医药出版社,2015:138.
YU J H. Waizheng Yi'an Huibian[M]. SHANG B, collation. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2015:138.
- [21] 李中梓. 医宗必读[M]. 北京:中国中医药出版社, 2020:278.
LI Z Z. Yizong Bidu[M]. Beijing:China Press of Traditional Chinese Medicine,2020:278.
- [22] 朱鸿帆. 癌症患者焦虑抑郁情绪与影响因素及中医体质分型研究[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
ZHU H F. Study on anxiety, depression, influencing factors, and TCM constitution types in cancer patients[D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2019.
- [23] 叶炜芑,邓子豪,黄群锋,等. 肿瘤患者抑郁和焦虑影响因素相关性研究[J]. 中华生物医学工程杂志,2022,28(6):662-667.
YE W P, DENG Z H, HUANG Q F, et al. Correlation analysis on influencing factors of depression and anxiety in cancer patients[J]. Chin J Biomed Eng, 2022, 28(6):662-667.
- [24] 张仲景. 金匱要略[M]. 北京:人民卫生出版社,2023:83.
ZHANG Z J. Jingui Yaolue[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023:83.
- [25] 黄芹,陶云,刘哲. 晚期肿瘤患者心理健康状态与生活质量的相关性研究[J]. 河北医科大学学报,2018,39(3):305-308.
HUANG Q, TAO Y, LIU Z. Study of the correlation of mental health and quality of life for patients with advanced tumors [J]. J Hebei Med Univ, 2018, 39(3):305-308.
- [26] 高秉钧. 疡科心得集[M]. 北京:人民卫生出版社, 2023:46.
GAO B J. Yangke Xindeji[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023:46.
- [27] 李晓晓,马云飞,李光达,等. 恶性肿瘤血液高凝状态的发病机制及中西医治疗进展[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(11):1619-1623.
LI X X, MA Y F, LI G D, et al. Pathogenesis of hypercoagulable state in patients with malignant tumor and its treatment by TCM and western medicine [J]. World J Integr Tradit West Med, 2019, 14(11):1619-1623.
- [28] 杨士瀛. 仁斋直指方论[M]. 盛维忠,王致谱,傅芳,等,校注. 福州:福建科学技术出版社,1989:10.
YANG S Y. Renzhai Zhizhi Fanglun[M]. SHENG W Z, WANG Z P, FU F, et al, collation. Fuzhou:Fujian Science and Technology Press, 1989:10.
- [29] 李用粹. 证治汇补[M]. 李成文,宋一男,岑昊天,校注. 北京:中国医药科技出版社,2024:120.
LI Y C. Zhengzhi Huibu[M]. LI C W, SONG Y N, CEN H T, collation. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2024:120.
- [30] 王俊丽,李军,林洁,等. 从中医体质探析胃癌前病变的防治[J]. 河北中医,2019,41(6):935-938.
WANG J L, LI J, LIN J, et al. Prevention and treatment of gastric precancerous lesions from perspective of TCM constitution [J]. Hebei J Tradit Chin Med, 2019, 41(6):935-938.
- [31] 吴静远,许博文,李杰,等. 基于网络药理学探讨疏肝健脾方治疗抑郁相关乳腺癌的分子生物学机制[J]. 海南医学院学报,2022,28(10):766-774.
WU J Y, XU B W, LI J, et al. Exploring the molecular biological mechanism of Shugan Jianpi decoction in the treatment of depression-related breast cancer based on network pharmacology [J]. J Hainan Med Coll, 2022, 28(10):766-774.
- [32] 桑毅婷. 疏肝健脾方对乳腺癌术后患者抑郁、焦虑情绪及免疫相关因素的干预研究[D]. 北京:北京中医药大学,2021.
SANG Y T. Intervention study of Shugan Jianpi formula on depression, anxiety, and immune factors in postoperative breast cancer patients [D]. Beijing: Beijing University of Chinese Medicine, 2021.
- [33] 何莉莎. 疏肝健脾方对瘤前抑郁型乳腺癌MDSC-NKT细胞免疫重塑调控的研究[D]. 北京:中国中医科学院,2015.
HE L S. Regulation effect of liver-soothing and spleen-fortifying formula on the immune remodeling of MDSX-NKT in desperate and breast cancer model [D]. Beijing: China Academy of Chinese Medical Sciences, 2015.
- [34] 吕雨桐,褚雨霆,石闻光,等. 疏肝健脾方对抑郁障碍型乳腺癌小鼠脾脏NKT细胞核及血清IL-13含量的影响[J]. 中国

- 肿瘤,2015,24(4):330-334.
- LV Y T, CHU Y T, SHI W G, et al. The effect of Shugan Jianpi prescription on NKT nucleus and serum IL-13 content in the depression disorder breast cancer mouse spleen [J]. Bull Chin Cancer, 2015, 24(4): 330-334.
- [35] 卢泰成,许博文,邹金洋,等.从“免疫编辑”角度探讨恶性肿瘤的二期演变生物学基础[J].中国实验方剂学杂志,2023,29(21):172-179.
- LU T C, XU B W, WU J Y, et al. Biological basis of five-phase evolution of malignant tumors from perspective of "immune editing" [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2023, 29(21): 172-179.
- [36] 兰茂.滇南本草[M].苏国有,校注.昆明:云南人民出版社,2017:262.
- LAN M. Diannan Bencao [M]. SU G Y, collation. Kunming: Yunnan People's Publishing House, 2017: 262.
- [37] 刘日群,李字棋,肖淑华,等.理气药抗抑郁作用及机制研究进展[J].中草药,2024,55(10):3558-3568.
- LIU R Q, LI Z Q, XIAO S H, et al. Research progress on anti-depression effect and mechanism of Qi-regulating drugs [J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2024, 55(10): 3558-3568.
- [38] 陈嘉谟.本草蒙筌[M].北京:中国医药科技出版社,2021:170.
- CHEN J M. Bencao Mengquan [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2021: 170.
- [39] 黄辰杰,樊明理,杜晓娜,等.合欢对精神疾病的药理作用及机制研究进展[J].药物评价研究,2024,47(8):1929-1936.
- HUANG C J, FAN M L, DU X N, et al. Research progress on pharmacological effects and mechanism of *Albizia julibrissin* on mental diseases [J]. Drug Eval Res, 2024, 47(8): 1929-1936.
- [40] 黄元御.四圣心源[M].孙洽熙,校注.北京:中国中医药出版社,2009:58.
- HUANG Y Y. Sisheng Xinyuan [M]. SUN X X, collation. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2009: 58.
- [41] 邓鸿飞.桂萸温阳解郁方干预乳腺癌术后肝阳虚型抑郁状态的临床观察[D].南京:南京中医药大学,2025.
- DENG H F. Clinical observation on the intervention of Guiyu Wenyang Jieyu formula in the depressive state of liver yang deficiency after breast cancer surgery [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2025.
- [42] 岳广欣,张玲,卢贺起,等.温阳解郁法对母婴分离小鼠行为模式及HPA轴功能的影响[J].中国中医基础医学杂志,2014,20(1):42-46.
- YUE G X, ZHANG L, LU H Q, et al. Effects of Warming Yang and relieving depress method to behavior pattern and function of HPA axis in maternal separation mice [J]. China J Basic Med Tradit Chin Med, 2014, 20(1): 42-46.
- [43] 余楷杰,高静静,巩子汉,等.母婴分离/束缚应激模型小鼠海马小胶质细胞变化及温阳解郁方的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(18):49-57.
- SHE K J, GAO J J, GONG Z H, et al. Changes of microglia in hippocampus of mice induced by maternal separation with restraint stress and regulatory effect of Wenyang Jieyu prescription [J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2021, 27(18): 49-57.
- [44] 王清任.医林改错[M].北京:人民卫生出版社,2023:61.
- WANG Q R. Yilin Gaicuo [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2023: 61.
- [45] 吕玲玲,郑岚,沈小珩,等.血府逐瘀汤治疗结肠癌伴抑郁、焦虑的临床疗效分析[J].医学研究杂志,2023,52(6):83-86,90.
- LV L L, ZHENG L, SHEN X H, et al. Effect of Xuefu Zhuyu decoction on colorectal cancer patients with depression and anxiety and analysis of intestinal metabolism [J]. J Med Res, 2023, 52(6): 83-86, 90.
- [46] 汪昂.本草备要[M].北京:商务印书馆,1954:72.
- WANG A. Bencao Beiyao [M]. Beijing: The Commercial Press, 1954: 72.
- [47] 刘梅,郭小红,孙全,等.温郁金的化学成分和药理作用研究进展[J].现代药物与临床,2021,36(1):204-208.
- LIU M, GUO X H, SUN Q, et al. Research progress on chemical constituents and pharmacological activity of curcuma Wenyujin [J]. Mod Med Clin, 2021, 36(1): 204-208.
- [48] 李时珍.本草纲目:校点本上册[M].北京:人民卫生出版社,1982:1254.
- LI S Z. Bencao Gangmu: Collated Edition Vol. 1 [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1982: 1254.
- [49] 钱慧琴,彭媛,黄秀秀,等.基于网络药理学探讨预知子抗抑郁的作用机制[J].食品工业科技,2021,42(14):8-15.
- QIAN H Q, PENG Y, HUANG X X, et al. Mechanism of anti-depression mechanism of Akebiae Fructus based on network pharmacology [J]. Sci Technol Food Ind, 2021, 42(14): 8-15.
- [50] 陈自明.《校注妇人良方》注释[M].南昌:江西人民出版社,1983:113.
- CHEN Z M. "Complete Collection of Prescriptions for Women" annotation [M]. Nanchang: Jiangxi People's Publishing House, 1983: 113.
- [51] 折娜.甘麦大枣汤合天王补心丹治疗乳腺癌类围绝经期综合征的临床研究[D].杭州:浙江中医药大学,2013.
- SHE N. The research of traditional Chinese medicine in the treatment of perimenopausal syndrome caused by the treatment of breast cancer [D]. Hangzhou: Zhejiang Chinese Medical University, 2013.
- [52] 赵倩,李劲草,黄婷,等.经典名方天王补心丹治疗失眠的研究现状[J].中国药房,2022,33(18):2295-2298,2304.
- ZHAO Q, LI J C, HUANG T, et al. Research progress of the classic prescription Tianwang buxin dan in the treatment of insomnia [J]. J China Pharm, 2022, 33(18): 2295-2298, 2304.
- [53] 王玉露,王月月,贾钊,等.天王补心丸对慢性不可预知应激抑郁模型小鼠行为学、HPA轴、海马GSK3 β 磷酸化及BDNF表达的影响[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(21):

- 55-61.
WANG Y L, WANG Y Y, JIA R, et al. Effect of Tianwang Buxin pill on Behavior, HPA Axis, BDNF expression and phosphorylation of GSK3 β in mice with chronic unpredictable stress[J]. Chin J Exp Tradit Med Form, 2020, 26(21): 55-61.
- [54] 倪朱谟. 本草汇言[M]. 戴慎, 陈仁寿, 虞舜, 点校. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 468-469.
- NI Z M. Bencao Huiyan [M]. DAI S, CHEN R S, YU S, collation. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 2005: 468-469.
- [55] 林志壕, 陈响, 熊文生. 珍素痛泻要方治疗肝郁脾虚型功能性腹泻的临床疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2022, 39(11): 2508-2513.
- LIN Z H, CHEN X, XIONG W S. Observation on the clinical efficacy of Zhensu Tongxie prescription for the treatment of functional diarrhea with liver depression and spleen deficiency syndrome[J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2022, 39(11): 2508-2513.
- [56] 朱彦修. 格致余论[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2018: 8.
- ZHU Y X. Gezhi Yulun [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2018: 8.
- [57] 许博文, 朱广辉, 高瑞珂, 等. 基于气机升降理论以升降散辨治肿瘤病[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 90-92.
- XU B W, ZHU G H, GAO R K, et al. Treatment of tumor diseases with Shengjiang San based on Qi movement theory [J]. Liaoning J Tradit Chin Med, 2020, 47(2): 90-92.
- [58] 孙萌, 江珊, 叶放. 基于整体观探讨国医大师周仲瑛运用升降散经验[J]. 中国中医药信息杂志, 2024, 31(8): 167-170.
- SUN M, JIANG S, YE F. Discussion on experience of national TCM master ZHOU Zhongying in the application of Shengjiang powder based on the holistic view [J]. Chin J Inf Tradit Chin Med, 2024, 31(8): 167-170.
- [59] 陈源. 柴麦升降散治疗肝郁脾虚型广泛性焦虑障碍的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- CHEN Y. The clinical study of the therapeutic effect of chai mai lifting powder in treating GAD of liver stagnation and spleen deficiency syndrome [D]. Nanjing: Nanjing University of Chinese Medicine, 2017.

[责任编辑 张丰丰]