实用中医内科杂志
JOURNAL OF PRACTICAL TRADITIONAL CHINESE INTERNAL MEDICINE
Feb. 2024
Vol. 38 No. 2

DOI:10.13729/j.issn.1671-7813.Z20222848

百合地黄汤及其类方在肿瘤治疗中的应用

喻明[1],李晓斌[1],李翔宇[2],李勇[2],陈璐[1],王文萍[1]
(1.辽宁中医药大学附属医院国家药物临床试验机构,辽宁 沈阳 110032;
2.辽宁中医药大学,辽宁 沈阳 110847)

摘要:肿瘤进展及化疗、放疗、手术各种治疗过程中患者常发生的不适症状(例如抑郁、心烦、食欲时好时坏、呕吐、口苦、小便色黄、身体虚弱)与百合病类似。仲景病证结合思路也适用于肿瘤治疗。例如,百合地黄汤加减治疗非小细胞肺癌及放射性肺炎、百合类方治疗肿瘤相关性抑郁焦虑、百合知母汤加减治疗乳腺癌术后心烦夜寐难安及肿瘤并发出血,百合滑石散加减治疗直肠癌术后抑郁兼小便灼热、百合滑石代赭汤加减治疗胃癌。以百合地黄汤为主方的病证结合思路在运用到肿瘤治疗时需注意明辨证型,抓住主症,病证结合。此外,对于百合地黄汤的其他类方(百合鸡子汤、百合洗方、栝蒌牡蛎散)目前虽未见肿瘤临床文献报道,但亦可应用于今后临床实践中,从而提高患者生活质量。

关键词:百合地黄汤;病证结合;肿瘤;治疗
中图分类号:R273 **文献标志码**:A **文章编号**:1671-7813(2024)02-0100-03

Application of Baihe Dihuang Decoction(百合地黄汤) and Its Analogues in Treatment of Tumors

YU Ming[1],LI Xiaobin[1],LI Xiangyu[2],LI Yong[2],CHEN Lu[1],WANG Wenping[1]
(1. National Institute for Clinical Trials of Drugs,Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110032,Liaoning,China;
2. Liaoning University of Traditional Chinese Medicine,Shenyang 110847,Liaoning,China)

Abstract:The uncomfortable symptoms(such as depression,upset,fluctuating appetite,vomiting,bitter mouth,yellow urine and weakness) that often occur during tumor progression and chemotherapy,radiotherapy and surgery are similar to lilium disease. Zhongjing's idea of combining disease and syndrome is also applicable in tumor treatment,for example,Baihe Dihuang Decoction(百合地黄汤) for the treatment of non-small cell lung cancer and radiation pneumonia,Baihe categorized formulae for the treatment of tumor related depression and anxiety,Baihe Zhimu Decoction(百合知母汤) for the treatment of breast cancer postoperative upset,sleeplessness and tumor bleeding,Baihe Huashi Powder(百合滑石散) for the treatment of rectal cancer

基金项目:辽宁省"兴辽英才计划"项目(XLYC1802008);王文萍辽宁省名老中医工作室项目(辽中医药综合字〔2021〕32号)
作者简介:喻明(1981-),女,辽宁辽阳人,副主任医师,博士,研究方向:肿瘤与临床药理。
通讯作者:王文萍(1964-),女,山东黄县人,主任医师、教授,博士,研究方向:肿瘤与临床药理。E-mail:lnzyjd@sina.com。

[8] POETA M,PIERRI L,VAJRO P. Gut-liver axis derangement in non-alcoholic fatty liver disease[J]. Children (Basel),2017,4(8):66.
[9] WINER D A,LUCK H,TSAI S,et al. The intestinal immune system in obesity and insulin resistance[J]. Cell Metab,2016,23(3):413-426.
[10] 王峻瑶,刘玉兰. 肠-肝轴在非酒精性脂肪性肝病发生和发展中的作用[J]. 实用肝脏病杂志,2012,15(4):276-278.
[11] DAY CPMJAMES OF. Steatohepatitis:a tale of two "hits"[J]. Gastroenterology,1998(114):842-845.
[12] 夏凡,周本杰. 肠-肝轴功能紊乱在非酒精性脂肪肝病发病机制中的作用及相关治疗策略[J]. 世界华人消化杂志,2018,26(24):1439-1447.
[13] 周怡驰,胡世平,晏军,等. 基于肠-肝轴与肝病实脾理论探讨脂肪肝的发病与治疗思路[J]. 新中医,2021,53(24):186-189.
[14] 夏恩蕊,张素妍,田格格,等. 基于肠道屏障探讨中医药治疗非酒精性脂肪肝的研究进展[J]. 云南中医中药杂志,2022,43(3):89-93.
[15] 赵彦恒. 抑制肝脏库普弗细胞功能对脓毒症大鼠肠粘膜机械屏障功能的影响及其机制研究[D]. 石河子:石河子大学,2019.
[16] 吴迪,谢春娥,李峰,等. 基于肠-肝轴探讨茵陈苓桂剂对非酒精性脂肪性肝病大鼠肠黏膜屏障的作用研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(6):571-577.
[17] LI D Y,YANG M,EDWARDS S,et al. Nonalcoholic fatty liver disease:for better or worse,blame the gut microbiota[J]. JPEN JParenter Enteral Nutr,2013,37(6):787-793.
[18] 李秀丽,王蒙. 非酒精性脂肪肝病发机制的研巧进展射珍国医国药化2010,21(10):2647-2648.
[19] 罗文政,张清仲. 红曲改善大鼠非酒精性脂肪肝的组织与生化学研究[J]. 中华全科医学,2011,9(12):1842-1853.

postoperative depression and urinary burning, Baihe Huashi Daizhe Decoction (百合滑石代赭汤) for the treatment of gastric cancer. The combination of disease and syndrome with Baihe Dihuang Decoction as the main prescription should pay attention to the differentiation of syndrome types, grasp the main symptom and combine disease and syndrome when applied to tumor treatment. In addition, although other formulae of Baihe Dihuang Decoction [Baihe Gizi Decoction (百合鸡子汤), Baihe Washing Prescription (百合洗方), Gaulou Muli Powder (瓜蒌牡蛎散)] have not been reported in clinical literature, they can be added into clinical practice in the future to improve the quality of life of patients.

Keywords: Baihe Dihuang Decoction (百合地黄汤); combination of disease and syndrome; tumor; treatment

《金匮要略》中“百合病者,百脉一宗,悉致其病也。意欲食,复不能食,常默然,欲卧不能卧,欲行不行;饮食或有美时,或有不用闻食臭时;如寒无寒,如热无热;口苦,小便赤;诸药不能治,得药则剧吐利。如有神灵者,而身形如和,其脉微数”[1]。该条文中的诸多症状描述,与肿瘤进展及化疗、放疗、手术各种治疗过程中患者常发生的不适症状(例如抑郁心烦、食欲时好时坏、呕吐、口苦、小便色黄、身体虚弱)相类似。本研究就百合地黄汤及其相关方剂在肿瘤治疗中的应用进行归纳。

1 百合地黄汤及其类方在肿瘤治疗中的应用案例

1.1 治疗肿瘤

1.1.1 治疗肺癌 阴虚热毒证是非小细胞肺癌的常见证型[2]。有研究选取98例证属阴虚热毒的非小细胞肺癌患者,对照组给予DP化疗方案,试验组在对照组的基础上给予百合地黄汤加减(包括百合、生地黄、乌梅、桔梗、麦冬等)4个疗程。3个月后,结果显示化疗联合百合地黄汤加减能够提高化疗的治疗效果,改善化疗引起的消化道不良反应,改善化疗患者的营养状况($P<0.05$)[3]。

1.1.2 治疗胃癌 “百合病,下之后者,百合滑石代赭汤主之”一条,实际上就是针对“下伤中气,湿动胃逆,肺郁生热,阴虚与湿热并见之证”。有学者认为这与临床精神抑郁,久遏情怀,胃失和降,阴虚与湿热并见的胃癌病机非常近似[4]。《神农本草经》谓滑石“荡胃中积聚寒热”,此外,百合可养胃之阴,代赭石可降逆减轻胃气不利影响,三者合用清降滋润,值得借鉴。

1.2 治疗肿瘤并发症

1.2.1 治疗肿瘤相关性抑郁、焦虑 肿瘤相关抑郁焦虑是一种病理情绪反应,在疾病的发生发展过程中表现为持续性记忆衰退、情绪抑郁、情绪和行为障碍、思维和认知障碍。根据对长期癌症幸存者中焦虑和抑郁症状患病率的调查[5],在纳入的20项研究中,抑郁障碍的发病率为5.4%~49.0%,而焦虑的发病率为3.4%~43.0%。有研究将患者随机分为观察组和对照组,两组患者均采用心理疏导治疗,观察组患者在心理疏导的基础上给予百合方治疗,疗程28 d。结果百合类方能在一定程度上改善恶性肿瘤相关性抑郁及焦虑患者的抑郁、焦虑情绪,提高患者的生活质量,改善睡眠、饮食、消化等相关症状[6]。

1.2.2 治疗肿瘤并发出血 血证病基本病机为血不循经,血溢脉外。当肿瘤并发痰中带血丝或流鼻血,且出血缓慢,量不多,伴手足心热、潮热盗汗、口干少津、舌尖红,脉细数等,从病机上看,属于阴虚生火,火伤血络的阴虚火旺证。有学者采用百合知母汤合知柏地黄丸加减治疗肿瘤并发痰中带血丝或流鼻血,通过滋肺肾之阴,从而起到降火退热、凉血止血等作用[7]。若有实火上炎者,可加黄芩、黄连以清泄中上二焦火热。

1.3 治疗肿瘤术后或放疗后并发症

1.3.1 治疗乳腺癌术后心烦失眠 乳腺癌术后患者情绪不稳定,易致肝气郁结,化火伤阴,此外术后放疗、化疗易伤津耗气而致气阴两亏[8],从而导致百脉失和,阴虚内热。乳腺癌术后多表现为神疲乏力、心神不宁、心烦燥热、夜寐难安、小便频数、舌尖红之象,中医认为其属冲任失调,气阴两虚,阴虚内热证。有学者针对此类型的患者常采用百合知母汤加减补肝肾、养心神之药(枸杞子、淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉、杜仲、石菖蒲、磁石、怀牛膝、黄精等),从而能清热除烦、养阴润燥,有效改善心烦失眠等症状[9]。

1.3.2 治疗直肠癌术后抑郁兼小便异常 直肠癌患者因疾病折磨和担心癌症复发,影响了患者心理健康与生活质量[10]。有文献报道,直肠癌术后症见精神倦怠、沮丧,小便色黄,有灼热感,大便溏,多梦,口干不欲饮等症[5]。辨证多为阴虚火旺,湿热下注者,可用百合滑石散加减。方中百合滋养心肺、清虚热,滑石清热利湿,二者合为散,滋养而不助湿,清利而不伤阴,使内外之热都从小便而散出。“百合病,变发热者,百合滑石散主之”[11],是分利湿热和养阴清热代表方,治疗百合病日久血脉郁而发热者。

1.3.3 治疗胸部肿瘤放疗后放射性肺炎 放射线(属中医的“热毒”之邪)易灼津液,耗气伤阴[12],且与一般热毒不同,可不经传变直中脏腑血络,治疗应清热解毒、益气养阴。有研究选取120例胸部肿瘤(肺癌、乳腺、食管癌)发生放射性肺炎的患者,研究百合地黄汤加减对治疗放射性肺炎及改善生活质量的情况[13]。对照组静点地塞米松注射液、抗生素,必要时吸氧及用支气管解痉剂。观察组在对照组一般治疗的基础上,将地塞米松注射液减半,服用加味百合地黄汤(百合、生地黄、乌梅、甘草、桔梗、薄荷、肉桂、天竺黄),7 d为1个周期,4周期为1个疗程。结果显示:观察组在疗效与改善生活质量方面均优于对照组($P<0.05$)。

2 讨论

在《金匮要略》中张仲景以百合病之诊断贯穿始终,以百合地黄汤为主方,依据不同病理变化,辨证分型,施以相应的处方,可谓病证结合治疗的典范[14]。通观仲景辨治百合病过程,首重解读症状以识病立纲,其次倡导用药精简等[15]。百合地

黄汤临床药效确切,是国家中医药管理局发布的《古代经典名方目录(第一批)》中的品种之一。

百合与地黄均具有抗肿瘤的作用。现代研究表明,百合中还含有百合多糖、皂苷及秋水仙碱等[16]。研究发现百合具有抗肿瘤、抗氧化、免疫调节等功效。其中,百合纯化、中性百合多糖及植物多糖具有较强的抑制癌细胞增长作用,此外,秋水仙碱通过抑制肿瘤细胞纺锤体形成,影响肿瘤细胞丝分裂从而抑制细胞的增殖[17]。此外,研究表明地黄中含苷类、糖类及氨基酸等多种成分,苷类中的梓醇、糖类成分均具有抗肿瘤作用[18-19]。研究发现在 S180 荷瘤小鼠腹腔注射地黄多糖液,不仅明显抑制 S180 肉瘤的生长还能够提升小鼠的免疫功能[20]。

此外,加味百合地黄汤的一些动物实验研究也值得我们借鉴。例如,增殖细胞核抗原(PCNA)是用于肿瘤细胞的增殖动力学研究的一种很好的细胞增殖标志物。有学者通过动物实验证明加味百合地黄汤(百合、地黄、黄芪)可明显降低肿瘤转移小鼠的 PCNA 蛋白表达,从而抑制 Lewis 肺癌肿瘤细胞增殖[21]。另有学者进行加味百合地黄汤治疗肝癌 H22 小鼠动物实验研究,结果显示该汤药能降低 PCNA 蛋白的表达[22]。上述实验研究对研究百合地黄汤防治肿瘤生长有积极意义。

每种疾病的发生、发展和转化都涉及到疾病不同阶段发生的“病”和“证”的融合和演变[23]。辨病与辨证两者如同中药的“相须”配伍一般,相得益彰[24]。“病证结合”制定个性化的中医治疗方剂,对于缓解或解除肿瘤患者在治疗过程中发生的不适症状大有裨益。《本草述》书中记载百合能够“在益气而兼之利气,在养正而更能去邪”[25]。《药性论》书中记载生地黄“能补虚损,温中下气,通血脉”[26]。百合地黄汤临床所治疾病虽异,但万变不离其宗,见病知源,因证施治[27]。

仲景病证结合思路在肿瘤治疗中也是适用的,需注意在运用时应明辨证型,抓住主症,病证结合,以期取得良好疗效。目前,对于百合地黄汤的以下其他类方目前虽未见肿瘤临床文献报道,但亦可应用于临床实践,例如:(1)百合病吐之后(以血虚为主者)可用百合鸡子汤;(2)百合病变成渴者(久病肺热阴亏者)可用百合洗方;(3)百合病渴不差者(热甚津伤)可用栝蒌牡蛎散。

综上,我们不仅应积极学习仲景百合病辨治过程,为辨治他疾提供了思路,在临床中可尝试以百合地黄汤为主方的病证结合思路在肿瘤治疗中予以应用,此外还应积极学习古代经典名方的临床与实验研究的研究成果,从而不断提高患者的生活质量。

参考文献

[1] 何任,何若苹. 金匮要略[M]. 北京:人民卫生出版社,2018:11.
[2] 马廷行,唐晓勇,李春华. 滋阴清热解毒法治疗肺癌的研究进展[J]. 山东中医杂志,2008(3):207-209.
[3] 赵参军,苏甲林,郑瑾. 百合地黄汤加减对非小细胞肺癌化疗及 PG-SGA 水平的影响[J]. 河北中医药学报,2021,36(2):26-29.
[4] 王三虎. 百合滑石代赭汤[J]. 河南中医,2016,36(8):1320.
[5] BRANDENBARG DAAN. A systematic review on the prevalence of symptoms of depression, anxiety and distress in long-term cancer survivors: Implications for primary care[J]. European journal of cancer care,2019,28(3): e13086.
[6] 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,2017.
[7] 王海媚,刘赛东. 恶性肿瘤并发出血的中医辨证施治[J]. 中国中医急症,2017,26(6):987-989.
[8] 刘胜,吴雪卿,陈前军,等. 407 例乳腺癌术后患者辨证分型规律探析[J]. 辽宁中医杂志,1999(9):387-388.
[9] 高秀飞,刘胜. 刘胜运用百合知母汤治疗乳腺病的经验[J]. 辽宁中医杂志,2006(9):1068-1069.
[10] 倪志强,贾晓玲,王永恒. 腹腔镜直肠癌根治术后并发症相关危险因素分析[J]. 中国实用医刊,2018,45(7):99-101.
[11] 唐瑛,闫颖,赵庆.《金匮要略》阴阳病内涵新释[J]. 中医杂志,2014,55(3):267-268.
[12] 潘改燕,郭明. 扶正减毒颗粒对放射性肺损伤小鼠肺组织病理学检查和 MMP-2、MMP-9 水平的影响[J]. 陕西中医学院学报,2012,35(1):70-72.
[13] 王海滨,王宜宗,訾华浦. 加味百合地黄汤治疗放射性肺炎疗效观察[J]. 中医临床研究,2015,7(22):28-30.
[14] 陈茂盛. 病证结合理论及发展趋势探讨[J]. 中医杂志,2007(10):942-944.
[15] 王雷,彭波,李柏洋,等. 从百合病管窥仲景辨治内伤杂病思路[J]. 中医药导报,2015,21(23):1-3,6.
[16] 粟倩,吴萍,夏伯候,等. 百合化学成分及药理活性研究进展[J]. 中国药学杂志,2021,56(11):875-882.
[17] 艾庆燕,康思源,赵豫凤,等. 中药百合的研究与应用[J]. 延安大学学报(医学科学版),2016,14(2):63-65.
[18] 杨洪枫,李爱峰,张永清. 地黄中梓醇的研究进展[J]. 亚太传统医药,2012,8(5):209-211.
[19] 李更生,于震王,慧森. 地黄化学成分与药理研究进展[J]. 国外医学(中医中药分册),2004(2):74-78,104.
[20] 陈超,许莉,王栋. 地黄中糖类的变化对其抗癌作用的影响[J]. 实用肿瘤学杂志,2002(4):312.
[21] 黄建波,郑小伟,包素珍. 加味百合地黄汤对 Lewis 肺癌小鼠抗肿瘤转移作用机制的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2006(23):3187-3189.
[22] 叶开升,郑小伟,包素珍. 加味百合地黄汤对肝癌 H(22)小鼠 PCNA 蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊,2009,27(3):548-550.
[23] 潘文超,潘瑾,薛晓燕,等. 百合地黄汤现代方化学成分研究[J]. 时珍国医国药,2021,32(8):1884-1888.
[24] 杨泽,汪翔,夏永良. 张仲景“辨证为主,辨病为先”之病证结合思想探微[J]. 浙江中医杂志,2022,57(11): 827-828.
[25] 刘若金. 本草述校注[M]. 郑怀林,校注. 北京:中国古籍出版社,2005:286.
[26] 甄权. 药性论[M]. 合肥:安徽科学技术出版社,2006:17.
[27] 叶娜妮,何若苹. 何若苹用百合地黄汤验案举隅[J]. 浙江中医药大学学报,2023,47(5):500-503.