

乌梅丸治疗胰腺癌理论浅析

李丽玲¹ 万宇翔¹ 徐林¹ 连岩岩¹ 张春光¹ 黄金昶²

(1. 北京中医药大学第三附属医院针灸微创肿瘤科, 北京 100029; 2. 北京中医药大学针灸肿瘤研究所, 北京 100029)

【摘要】从厥阴角度分析胰腺癌的核心病机,并结合胰腺癌的临床症状与病理特点,将其总结为厥阴脏寒、肝阳不足。基于乌梅丸主治厥阴脏寒的理解,根据胰腺癌的原发部位、转移灶和临床表现,在乌梅丸的基础上灵活加减用药,在临床可收到较好的疗效。

【关键词】乌梅丸; 厥阴病; 温肝阳; 胰腺癌

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2022.01.011

胰腺癌的全球总体发病率和死亡率逐年上升,诊疗现状不容乐观。目前主要治疗手段包括手术切除、化疗、放疗和生物治疗等,但治疗效果均不理想,是治疗效果最差的恶性肿瘤之一,总的5年生存率仅7.2%^[1]。目前中药复方治疗胰腺癌以温下寒积、活血消癥、清热散结、标本兼顾、分型论治为主,均取得良好疗效,在延长患者生存期、提高生存质量、增效减毒等方面有一定优势^[2]。

乌梅丸出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》,文曰:“乌梅三百枚、细辛六两、干姜十两、黄连十六两、当归四两、附子六两,炮,去皮、蜀椒四两,出汗、桂枝去皮,六两、人参六两、黄柏六两,上十味,异捣筛,合治之,以苦酒渍乌梅一宿,去核,蒸之五斗米下,饭熟捣成泥,和药令相得,内臼中,与蜜杵二千下,丸如梧桐子大。蛔厥者,乌梅丸主之。又主久利。”明确指出乌梅丸用于厥阴病,主治蛔厥、久痢等一类具有寒热错杂复杂病机的病证。随着中医理论的发展,应用范围逐渐扩大,在治疗恶性肿瘤方面疗效确切^[3]。

1 乌梅丸方义新释

乌梅丸方中君药乌梅,其味酸,性涩,重用可补肝,以达到“补本脏之体,顺曲直之性”的

效用,《神农本草经》谓其“味咸平,主下气,除热烦满,安心,肢体痛,偏枯不仁,死肌,去青黑痣恶疾”。黄连、党参合“夫肝之病,补用酸,助用焦苦,益用甘味之药调之”大义。黄连、黄柏作用偏中下二焦,一可燥湿,二可清湿郁之热,能退阳黄。黄元御谓黄芩“寒中”,且伐甲木胆之气,不利于肝气的升发,故方中用黄连、黄柏而非黄芩。当归、白芍走血分,补肝血,血行则气行,使肝木柔而气机畅。《本经疏证》评乌梅丸,曰:“是乌梅丸大致为清剂,以余寒尚有所附,恐其热去寒生,故以细辛提之使出,以附子、干姜化之,遂寒热俱消,太和复旧耳。”《本草求真》注:“川椒辛热纯阳,无处不达,可温脏除寒。细辛、附子、干姜、蜀椒同用,可祛脾湿、助肾阳以温肝阳散寒。”《医宗金鉴》云:“此药之性,酸辛甘苦、寒热并用,故能解阴阳错杂,寒热混淆之邪也。”全方辛温联合苦寒,主治寒热虚实错杂证,体现了温肝阳、散寒、祛湿并举之法,为调和寒热虚实之良方^[4]。

2 胰腺癌病因病机

根据肿瘤发生部位,可将胰腺癌分为胰头癌、胰体癌、胰尾癌和全胰癌。结合其临床表现、病因病机,通常可归属于中医学“脾积”“心积”等范畴^[5]。《难经·五十六难》谓:“心之积,名曰

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074545);北京市自然科学基金(7202122);北京中医药大学重点攻关课题(2020-JYB-ZDGG-143-1);北京中医药大学新教师启动基金项目(2021-JYB-XJSJJ075)

作者简介:李丽玲,女,25岁,硕士研究生。研究方向:中西医结合在肿瘤治疗中的应用。

通信作者:黄金昶,E-mail: zryhhuang@163.com

引用格式:李丽玲,万宇翔,徐林,等. 乌梅丸治疗胰腺癌理论浅析[J]. 北京中医药,2022,41(1):35-38.

伏梁，起脐上，大如臂，上至心下。久不愈，令人病烦心。”《黄帝内经素问补注释文》曰：“伏梁何因而得之？裹大脓血居肠胃之外，上则迫近于胃脘，下则因薄于阴器也。若因薄于阴则便下脓血，若迫近于胃，病气上出于鬲，复夹胃脘，内长其痛也。”伏梁病位毗邻肠胃，为痈脓瘀血转聚所成。

2.1 胰腺癌本为厥阴脏寒

胰腺癌起病隐匿，早期症状不典型，常表现为上腹部不适，腹部肿块，腰背痛，纳差，黄疸，便秘或腹泻，口干，恶心呕吐，发热等。《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》云：“厥阴之为病，消渴，气上撞心，心中疼热，饥而不欲食，食则吐衄，下之利不止。”李士懋等^[6]指出，蛔厥与脏厥病机皆为脏寒，其中上腹胀满不适、疼痛，食欲下降，腹泻均符合厥阴病的临床表现。

胰腺作为腹膜后器官，在胰体尾部后面由 Toldt's 筋膜与左肾和左肾上腺表面背侧胃系膜与腹后壁腹膜相融合^[7]，中医并无关于胰腺器官功能的描述，但其与肾、命门位置邻近，故功能属性亦类似。“命门”是人体所有脏器功能的动力源泉之总称^[8]，其命门之火是脏腑阳气之根本，故生理状态下胰腺的阳气应当是充盛的，因此胰腺病变很可能与相关脏腑阳气不足的病理状态有关。

肝脏是胰腺癌转移的首要靶器官^[9]。胰腺癌极易发生肝转移，据《内经》“邪之所凑，其气必虚”的理论，表明胰腺癌的病机有肝气虚之一端，与花宝金教授癌毒“传舍”理论内涵一致^[10]。肝为厥阴风木之脏，内寄相火，体阴而用阳，其气主升发，以发达为性。清·吴谦认为：“厥阴者，阴尽阳生之脏。”厥阴处阴气极而阳气始生，阳气始萌未盛，肝阳易受戕伐而馁弱，使升发之机受遏。肝气虚则气机之升发不畅，木气抑郁，如《张氏医通》所云：“生气旺则五脏环周，生气阻则五脏留着。”肝脏升发之气将肾脏精气上输至其余诸脏，升发五脏清阳^[11]。《素问·六微旨大论篇》云：“厥阴从中则为少阳，少阳之上，火气治之。”少阳相火的温煦气化活动有赖于命火的温养，肝阳不足时，厥阴阳气虚馁而致阴寒内生，肝升发之机失常，影响胰腺内分泌与外分泌的“疏泄”功能，故胰腺癌的发生发展可能与肝气虚、肝阳不足关系密切。

2.2 胰腺癌标为寒湿偏盛

以阴阳寒热辨肿瘤性质。《素问·生气通天论篇》谓“阳主外，阴主内”，胰腺癌病位在腹腔深处，偏寒偏阴；按病理类型辨寒热之性，鳞癌多属火热，腺癌寒湿为甚^[12]。一项基于 SEER 数据库的研究发现，导管腺癌占胰腺癌病理类型的 85.78%^[13]，可见胰腺癌多为寒湿。

方从法出，法随证立，治疗方案即是治法的体现^[14]。胰腺癌化疗方案一般以吉西他滨为基础^[15]，而吉西他滨的药物不良反应以骨髓抑制、严重恶心呕吐、腹泻或便秘、咳嗽咳痰、面色潮红、瘙痒性皮炎、头痛发热、轻度蛋白尿和血尿等为主^[16]，中医多辨为火热之证，以此推知吉西他滨性热。吉西他滨方案化疗后患者白细胞、粒细胞、血红蛋白、血小板均降低，说明其既伤卫阳^[17]，又耗阴血^[18]，阴阳俱损是火热之邪“伤津耗气”的特点。基于以方测证的思路，思考“寒者热之”的内涵，也可佐证胰腺癌证多偏寒。

此外，胰腺癌易出现肝、腹膜、远处淋巴结转移等，且通常是多发转移，即使手术切除，复发率仍偏高^[19]。而复发是胰腺癌患者的主要死亡原因^[20]。以上病理表现，符合湿为阴邪，其性重浊、黏滞，易趋于下，致病具有广泛性的特点，故胰腺癌转移、复发的病机多为肝寒、湿重。

综上，厥阴脏寒、肝阳不足是胰腺癌病机根本所在，湿邪内盛、寒热错杂为其标。本虚标实，虚实夹杂是胰腺癌的核心病机，针对于此，临证时尤须重视病患正气强弱，动态调整扶正与祛邪的主次，以达祛邪不伤正的目的。

3 乌梅丸的临床应用

临床观察发现，乌梅丸加减治疗胰腺癌疗效显著，可使患者临床获益^[21]。同时，实验研究表明，加味乌梅丸可促进肿瘤细胞凋亡^[22]，抑制胰腺癌移植瘤的生长^[23]；降低小鼠血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平，改善胰腺癌荷瘤鼠的恶病质状态^[24]。

3.1 古代医家运用乌梅丸心悟

叶天士运用乌梅丸其所治病证以厥阴病、阳明病为主，以乌梅丸加减治疗蛔厥，遵循补厥阴和温少阴以疏达厥阴，寒热并用以通补阳明，健运脾胃以扶助正气。黄元御认为“木以水为母而火为子”，乌梅丸清子气之上热，温母气之下寒，用于下寒上热之蛔证，可使土运而木荣；另治泄

利，清润其肝而温燥其脾。谓：“仲景乌梅丸方，连柏与椒、姜、桂、附并用，治蛔厥而兼久利，最善之方也。”陈修园认为，乌梅丸“味备酸甘焦苦，性兼调补助益，统厥阴体用而并治之，则土木无杵矣。”总结三位医家思想，乌梅丸主治以厥阴病为基本，不离肝、脾，寒热同调，为乌梅丸治疗胰腺癌的临证应用之圭臬^[25]。

3.2 乌梅丸的临证辨治

结合先学所见，紧扣胰腺癌的病因病机概要，以乌梅丸为基本方加减，治疗胰腺癌之肝阳不足、湿邪内阻、寒热错杂之证，疗效肯定。

3.2.1 据原发部位加减：60%~70%的胰腺癌发生在胰头，胰体、胰尾各占15%^[26]。位于胰头者，易出现阳黄、性质偏热，湿热为重，宜利胆退黄为主，加用茵陈蒿汤。其中茵陈“利水道而泻湿淫，消瘀热而退黄疸”，黄元御认为其通达经络，渗泻膀胱，性专祛湿，湿热重者可加至30g。位于胰尾者，性质多偏寒湿，加川乌、草乌以温阳散寒祛湿；位于胰头与胰体间之胰颈，狭窄扁薄，易生瘀，宜加用膈下逐瘀汤。膈下逐瘀汤出自王清任《医林改错》，所治包括积块、痛处不移、久泻等，恰合此处用意。

3.2.2 据转移灶加减：出现肝转移时，以“肝体阴而用阳”的特性，须加强滋肝阴、养肝之品，如山茱萸、麦冬、当归、白芍；肺转移则多出现在外周，应加补肺养阴药，如炙黄芪、知母、升麻、海浮石等；淋巴结属“痰核”，多为寒湿、痰凝，宜加强化痰散结之品以温阳化湿，如胆南星、姜半夏、白芥子、土茯苓等。

3.2.3 根据症状加减：腹泻较明显者，用乌梅丸即可；若上腹或腰痛为著，可结合舌脉，加用膈下逐瘀汤；胃脘胀满、大便干结者，合大柴胡汤以推陈致新，荡涤肠腑^[27]；腹胀明显者，一般寒湿为甚，滞在中焦，宜合用温脾丸^[28]。温脾丸出自《千金翼方·卷十五》，主治“胃气弱，大腹冷则下痢，小腹热即小便难，腹满气喘，干呕不得食”，具有温中消谷、健脾益气之效。此方与乌梅丸有异曲同工之妙，二者皆适用于脏寒之寒热错杂证，前方偏治中焦滞，后则重在中虚。

4 病案举例

患者，男，65岁，2009年6月18日初诊，主诉“上腹痛伴黄疸3月余”。患者2009年1月20日腹部CT检查显示：胆总管十二指肠后段梗阻，考

虑占位可能性大；1月24日全麻下行胆道探查术，术中发现胰头占位，大小约5cm×4cm×3cm，致阻塞性黄疸严重，不宜行根治术，遂行胆肠吻合术。术后病理检查示：胰腺导管腺癌。术后未行放化疗。刻下症见：腹痛、乏力、消瘦、纳差，眠差，二便基本正常。精神可，面色萎黄。舌暗，苔白腻；脉弦，重按减而无力。西医诊断：胰头恶性肿瘤；中医诊断：胰癌，辨证：肝阳不足、寒湿内盛。予乌梅丸加味，方药组成：乌梅50g，细辛3g，附子10g，桂枝10g，黄连3g，青椒6g，生黄芪30g，党参15g，当归15g，山茱萸20g，干姜15g，白芍30g，茯苓30g，泽泻20g，炙吴茱萸5g，醋莪术10g，虎杖30g，蜈蚣3条，石榴皮15g。14剂，1剂/d，水煎，早晚温服。定期复诊。

2009年7月20日复诊：腹部超声复查：胰头钩突区域回声异常，大小约2.5cm×3.3cm；2010年6月1日腹部CT复查：胰头癌胆肠吻合术后改变，胰头不大，结构紊乱；2011年4月7日，复查腹部MRI：肝、胆、胰、脾未见明显异常。2013年2月复查示：胰头癌胆肠吻合术后，无转移复发征象。期间患者以乌梅丸为基础方，加减服用4年余，至今已生存11年有余。

按：此患者西医诊断为胰导管腺癌Ⅱ期(T3N0M0)，属中医学“胰癌”范畴，辨证为肝阳不足、寒湿内盛，治法当以温阳化湿，予乌梅丸温阳散寒。患者腹痛、乏力、消瘦、纳差，舌暗苔白腻，方中重用乌梅收敛肝阴，当归补益肝血，白芍味酸以补肝体，干姜、附子、细辛补肝阳，生黄芪、党参补中益气，茯苓、泽泻去中焦寒湿，吴茱萸散寒温中、疏肝理气，黄连清热泻火，石榴皮涩肠止泻，山茱萸补益肝肾、收涩固脱，虎杖利湿退黄、清热解毒，莪术破血行气、消积止痛。复诊时根据患者的症状体征，动态调整。

参考文献

- [1] 王成锋,杨尹默,傅德良.中国胰腺癌多学科综合治疗模式专家共识(2020版)[J].临床肝胆病杂志,2020,36(9):1947-1951.
- [2] 庞博,姜晓晨,刘福栋,等.胰腺癌中医药防治研究述评[J].北京中医药,2020,39(8):795-799.
- [3] 金虹,庞雪莹,刘小外,等.乌梅丸治疗恶性肿瘤的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(8):129-132.
- [4] 高寰宇,王文宽,陈聪,等.基于现代验案解析乌梅丸方

- 证应用[J].中成药,2021,43(1):184-186.
- [5] 蒋里,简婕,王世东,等.胰腺疾病中医病名考辨[J].北京中医药,2020,39(8):777-781.
- [6] 李士懋,田淑霄.中医临证一得集[M].北京:人民卫生出版社,2008:371-373.
- [7] 周环宇,杜彬,曲美景,等.胰腺系膜的解剖认识、胚胎发生和临床意义[J].解剖学杂志,2019,42(1):71-73.
- [8] 杨明明,肖兴辉,张玉桥,等.关于“命门”内涵的探讨[J].中医学报,2020,35(6):1214-1216.
- [9] 曹萧衍.KLK10在胰腺癌肝转移和TPR在肝癌发展中的功能研究[D].上海:上海交通大学,2018.
- [10] 姜菊玲,袁奕昕,刘瑞,等.从“气机升降”与“传舍”理论浅析胰腺癌转移的病机[J].北京中医药,2020,39(11):1184-1188.
- [11] 金荣.试论肝脏升发之气[J].中医研究,2010,23(3):7-10.
- [12] 黄金昶.中西医结合肿瘤思辨实录[M].北京:中国中医药出版社,2016:60-61.
- [13] 李皇保,周俊,吴晓俊,等.胰腺癌病理类型:基于美国SEER数据库的分析[J].中华肝胆外科杂志,2018,24(4):258-262.
- [14] 钟森杰,李静,李琳,等.“以方测证”在中医证候模型研究中的应用述评[J].中华中医药学刊,2021,39(2):48-50.
- [15] 赵玉沛,张太平,吴文铭,等.中国胰腺癌新辅助治疗指南(2020版)[J].协和医学杂志,2020,11(5):547-558.
- [16] 姚囡囡,林莉莉,黄珊,等.312例吉西他滨的不良反应分析[J].药学实践杂志,2020,38(2):174-178.
- [17] 王卉.穴位艾灸治疗化疗引起的白细胞减少症的临床观察[D].北京:北京中医药大学,2011.
- [18] 徐佳越.中医体质与卵巢癌化疗后骨髓抑制相关性的临床研究[D].哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019.
- [19] 许静涌,杨尹默.日本胰腺学会《胰腺癌临床实践指南(2019年版)》评介[J].中国实用外科杂志,2020,40(10):1120-1124,1129.
- [20] 王维国,付岚,田伯乐.胰腺癌术后复发的有关问题及其对策[J].现代临床医学,2016,42(2):142-145,152.
- [21] 黄金昶,徐林.加味乌梅丸治疗胰腺癌 21 例疗效观察[J].中国临床医生,2012,40(11):52-55.
- [22] 赵伟鹏,李波,黄金昶.加味乌梅丸诱导胰腺癌 sw1990 细胞 NOD-SCID 小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究[J].中国中医急症,2015,24(2):194-196.
- [23] 张惠子,黄金昶.加味乌梅丸联合吉西他滨对胰腺癌移植瘤的抑制及细胞凋亡的实验研究[J].环球中医药,2018,11(7):991-995.
- [24] 张惠子,黄金昶.加味乌梅丸改善荷胰腺癌小鼠恶病质状态的实验研究[J].现代肿瘤医学,2018,26(3):328-331.
- [25] 李赛美,李宇航.伤寒论理论与实践[M].北京:人民卫生出版社,2017:283.
- [26] MCGUIGAN A, KELLY P, TURKINGTON RC, et al. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes[J]. World J Gastroenterol,2018,24(43):4846-4861.
- [27] 李云虎,李东,王春勇.《伤寒论》大柴胡汤临证应用辨析[J].中医杂志,2017,58(6):475-478.
- [28] 黎德育,王志远,贺守第.《千金方》温脾丸方证规律及临床应用[J].新中医,2019,51(1):86-90.

Theoretical analysis of Wumei Pills in treating pancreatic cancer

LI Li-ling, WAN Yu-xiang, XU Lin, LIAN Yan-yan, ZHANG Chun-guang, HUANG Jin-chang

(收稿日期: 2021-01-18)