



贞术消积汤治疗原发性肝癌组方浅析*

孙 阳,李松哲,孙 悦,孙 敏[△]

黑龙江中医药大学基础医学院,黑龙江 哈尔滨 150040

[摘要] 对贞术消积汤的组方原则和各药研究进展进行综述,指出贞术消积汤为临床经验方,该方立足于本虚标实的总体病机与临床诊治经验,选用女贞子、莪术为君,夏枯草、白花蛇舌草为臣,甘草佐使,善治阴伤络阻、毒瘀互结型肝癌,以解毒滋阴、通络活血为基本治法,攻补兼施、温寒并用,可缓解肝癌患者术后症状,对于晚期不适宜手术患者具有延长带瘤生存时间,提高生存质量的作用。

[关键词] 原发性肝癌;贞术消积汤;组方原则

[中图分类号] R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2096-9600(2023)07-0072-03

Brief Analysis of Zhenzhu Xiaoji Tang in the Treatment of Primary Liver Cancer

SUN Yang, LI Songzhe, SUN Yue, SUN Min[△]

Basic Medicine College, Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract By reviewing the principles of formulating prescription of *Zhenzhu Xiaoji Tang*, and research progress of different herbs, *Zhenzhu Xiaoji Tang* as clinical empirical prescription, on the foundation of comprehensive pathogenesis of root deficiency and superficial excess, and clinical diagnostic and therapeutic experience, contained *Nvzhenzi* (*Ligustri Lucidi Fructus*) and *Ezhu* (*Curcuma rhizoma*) as the monarch drugs, *Xiakucuo* (*Prunellae spica*) and *Baihua Sheshecao* (*Hedyotis diffusa*) as the ministerial drugs, as well as *Gancao* (*Glycyrrhizae Radix Et Rhizoma*) as the adjuvant drug and messenger drug, good at treating liver cancer of Yin loss and collateral obstruction, intermingled toxin and stagnation pattern, detoxifying and nourishing Yin, dredging the collateral and promoting blood circulation are chosen as the basic therapeutic method to alleviate postoperative symptoms of liver cancer patients by tonification and purgation in combination, using warm-nature and cold-nature drugs simultaneously, the prescription could prolong the survival time with tumor and raise quality of life for advanced patients who are not suitable for the operation.

Keywords primary liver cancer; *Zhenzhu Xiaoji Tang*; the principles of formulating prescription

原发性肝癌(primary liver cancer, PLC)在我国是一种常见的恶性肿瘤^[1-2],多由肝炎迁延日久转变而来。肝癌自身具有隐蔽性特点,患者早期症状不明显,发现时已到中晚期,直接影响治疗效果^[3]。常规内外科治疗肿瘤虽取得一定进展,但对人体的伤害不可忽视,如文献报道抗血管生成药物会导致癌细胞转移等^[4-5]。中医虽未明确提出“肝癌”之名,但却早已认识到肝癌之实,属中医“癥瘕”“积聚”“胁痛”“臌胀”等范畴^[6]。总体病机为本虚标实,本虚是正气亏虚,《医宗必读·积聚》论述:“积之成也,正气不足而后邪气踞之。”标实不外乎气滞、痰浊、血瘀、湿毒相互为患,蕴结于肝而为病。在此基础上,中医药对肝癌的治疗具有得天独厚的优势,以扶正固本、抑癌攻毒为治法,在控制肝癌进展和改善患者生存质量方面成效显著。贞术消积汤为临床经验方,其抗肿瘤的实验研究,证实该复方对体内外肝癌有抑制作

用^[7]。现以中医理论为基础,阐述贞术消积汤治疗PLC的组方。

1 中医理论下的肝癌

《丹溪心法》载:“气血冲和,百病不生,一有拂郁,诸病生焉。故人身诸病,多生于郁。”肝主疏泄,喜条达而恶抑郁,若疏泄功能障碍,直接影响人的情志活动。由于现代生活节奏快、压力大,情绪波动较大,而怒则伤肝,影响肝的疏泄功能^[8-9]。疏泄不通,则易阻滞气机,日久水湿宣泄不利,化而为痰,“百病皆为痰作祟”,痰与血瘀、邪毒等互结为患,阻滞于肝脏日久,损伤血络,久则成积,如《疡科心得集》载:“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血,浊气痰滞而成。”

《黄帝内经》载:“血气稽留不得行,故宿昔而成积矣。”肝主藏血,又有肝藏魂之说,精力过度损耗必然耗伤肝血,血为阴,而肝为“刚脏”,内寄相火,若肝血不足,易导致动风化火^[10],人之元气,萌

芽于肝,若肝火强盛,百病由生,《西溪书屋夜话录》载:“肝火燔灼,游行于三焦,一身上下内外皆能为病,难以枚举,如目红颧赤,痉厥狂躁,淋秘疮疡,善饮烦渴,呕吐不寝,上下血溢皆是。”

至于肝癌后期,常由于介入治疗及久病耗伤导致正气亏虚,本虚标实,子病往往累及母脏,而出现肝肾阴虚之证。脾为后天之本,气血生化之源,木克土,必导致脾气不行^[11],脾愈虚而癌毒愈盛,癌毒愈盛而脾愈虚。脾运化失常,水液积聚又可助癌生长,如《灵枢·百病始生》篇载:“凝血蕴里而不散,津液渗涩,著而不去,而积皆成矣。”

2 贞术消积汤复方组成及其药物分析

君药为女贞子、莪术;臣药为夏枯草、白花蛇舌草;佐药为甘草。女贞子性味甘、苦、寒,可入肝、肾二经,具有滋补肝肾,明目乌发之功^[12]。《寿世医窍》载:“女贞子,肝肾两脏滋阴之药,生肾水以养肝木,其功在肝,凡肝经血虚阴虚作热者,悉主之。”肝为“刚脏”,主藏血,肝体阴而用阳,癌毒侵袭易耗伤肝血;又主动主升,内寄相火,易动风化火。乙癸同源,女贞子可针对肝癌后期出现的肝肾阴虚对症治疗,以滋养肾水消肝之虚火,《临证指南医案》指出:“非柔润不能调和,养肝之本,即可柔肝之用。”现代药理分析表明女贞子具有抗炎作用,定期适度服用具有抗癌、抗癌变及增强人体免疫力的作用^[13]。

莪术,性味辛、苦、温,有破血行气、消积止痛之效^[14]。《素问·针解篇》载:“菟陈则除之,出恶血也。”《医林改错》载:“肚腹结块,必有形之血也。血受寒则凝结成块,血受热则煎熬成块。”中医认为,肝癌是由于饮食劳倦、七情内伤或毒邪侵袭导致脏腑功能失调而使痰、湿、瘀互结于肝所致,而莪术活血行气作用强,化瘀散结、抗癌作用显著,《本草图经》载:“今医家治积聚诸气为最要之药。”现代医学分析其中各成分发现,莪术具有明显的阻滞癌细胞增殖和诱导细胞凋亡的作用,如莪术油在体外对多种瘤株的生长具有破坏性,也有实验表明莪术醇对人肝癌细胞 HepG2 具有诱导凋亡作用^[15]。

白花蛇舌草,性味苦、甘、寒,有清热解毒,利湿通淋功效。肝喜条达而恶抑郁,患者情志不舒,肝气郁结,气滞血瘀,瘀而化火,久而热毒瘀血蕴结发展为癌,如《金匱翼·积聚统论》载:“凡忧思郁怒,久不得解者,多成此疾。”六气皆从火化,苦寒之性兼顾泻火存阴,清泻火热而不伤阴,在肝癌发展的中后期可通过利湿通淋作用将湿热排出。有

资料表明白花蛇舌草具有抗癌作用显著、抗癌方式多样的特点,如通过促进脾淋巴细胞的增殖及增加血清白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)等提高机体免疫力,阻滞癌细胞分裂诱导凋亡,抑制信号通路的活化或调控相关因子来控制癌细胞增长和抗诱变等^[16-17],是极具潜力的抗癌中药。

夏枯草性味辛、苦、寒^[18],归肝胆二经,有清肝泻火、明目、散结消肿作用,常用于治疗瘰疬、瘰疬,《神农本草经》记载:“主寒热,瘰疬,鼠瘻,头疮,破癥,散癥结气,脚肿湿痹。”《滇南本草》载:“祛肝风,行经络。治口眼歪斜,止筋骨疼,舒肝气,开肝郁。治目珠肿痛,消散瘰疬,周身结核,手足周身筋骨疼痛。”清肝火,散郁结作用显著,常用于甲状腺肿瘤、脑肿瘤、肝癌、乳腺癌及各种良性肿瘤,具有抗癌、诱导癌细胞凋亡的作用^[19]。

甘草具有补脾益气、祛痰止咳、缓急止痛、清热解毒、调和诸药功用^[20-21],李时珍《本草纲目》中赞曰:“诸药中甘草为君,治七十二种乳石毒,解一千二百草木毒,调和众药有功,故有‘国老’之号。”其保肝作用被现代医学所证实,肝癌治疗中,无论放化疗还是中草药治疗,皆有不同程度的毒性,甘草可中和中药偏性,减少肝脏损害^[22]。《日华子本草》记载甘草:“安魂定魄,补五劳七伤,一切虚损,惊悸,烦闷,健忘,通九窍,利百脉,益精养气,壮筋骨,解冷热。”甘草的补脾益气作用在肝癌的用药中也不可忽视,正如前文所述,针对肝癌的血瘀、痰浊等病邪,应注意“气行则血行”“气和则痰顺”的治则,《血证论》中也有相关论述:“癥者,常聚不散,血多气少,气不胜血故不散,或纯是血质,或血中裹水,或血积既久,亦能化为痰水,须破血行气,即虚人久积不便攻者,亦宜攻补兼施。”其核心就是注重健脾作用^[23]。

3 贞术消积汤的整体分析

贞术消积汤是肝癌治疗的临床经验方,总体看以苦寒药物为主,符合中医药治疗肝癌的用药习惯与原则^[24]。以女贞子、莪术为君药,一补一攻,一凉一温,相辅相成,女贞子滋补肝肾、补益正气;莪术破血行气、消积止痛,其温性既可缓解诸药寒凉太过而致敛邪,亦可防止女贞子滋腻太过而生湿邪,二者合用滋阴不碍邪,逐瘀不伤正。白花蛇舌草清热解毒,利湿通淋;夏枯草清肝泻火,消肿散结,两药皆为苦寒之性,一散一清,可泻肝经郁结及湿热火毒,增加攻癌的作用,还可辅助君药增加药效,既可助女贞子滋补之功,又可助莪术散结之力。佐使以甘草,性味平和,有调节诸药之

功,还可助白花蛇舌草与夏枯草清热解毒作用。

4 总结

本方善治阴伤络阻、毒瘀互结型肝癌,以解毒滋阴、通络活血为基本治法,攻补兼施、寒温并用,可缓解肝癌患者术后症状,对于晚期不适宜手术患者具有延长带瘤生存时间,提高生存质量的作用。本课题组通过开展体内外实验发现,贞术消积汤能够诱导小鼠肝癌H22细胞发生凋亡和自噬的形态学变化,体外实验也发现该方能诱导人肝癌SMMC-7721细胞凋亡和自噬,故之后的研究围绕这两方面开展机制研究。中药复方多成分、多靶点并相互协同发挥作用,有学者依托中药系统药理学数据库与分析平台^[25],采用系统药理学方法研究中药治疗肿瘤的作用机制,预测中药化学成分和作用靶点。此外,还有学者将系统药理学与多组学结合,比较分析化学成分、靶点、信号通路和疾病的关系,为中药复方临床应用提供了数据支持^[26]。本课题组也将系统药理学与基因芯片相结合,研究贞术消积汤治疗肝癌的分子机制,力求在中医药现代化的基础上揭示肝癌的发病机理,努力探索规律,寻求突破。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6):394-424.
- [2] CHEN WP, ZHENG R S, BAADE PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
- [3] RAZUMILAVA N, GORES G J. Cholangiocarcinoma[J]. Lancet, 2014, 383(9935):2168-2179.
- [4] PAEZ-RIBES M, ALLEN E, HUDOCK J, et al. Antiangiogenic therapy elicits malignant progression of tumors to increased local invasion and distant metastasis[J]. Cancer Cell, 2009, 15(3):220-231.
- [5] EBOS J M, LEE C R, CRUZ-MUNOZ W, et al. Accelerated metastasis after short-term treatment with a potent inhibitor of tumor angiogenesis [J]. Cancer Cell, 2009, 15(3):232-239.
- [6] 李牧婵, 徐春军, 王玉涛, 等. 抗肝癌I号方改善早、中期原发性肝细胞癌患者生活质量的临床研究[J]. 首都医科大学学报, 2019, 40(3):352-357.
- [7] 孙阳, 吴勃岩, 孙敏, 等. 贞术消积汤抑制STAT3/Survivin信号通路诱导肝癌细胞自噬实验研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(6):41-44.
- [8] 贺忠宁, 张培彤. 从五脏论治肿瘤相关性抑郁[J]. 中医杂志, 2020, 61(20):1790-1793.
- [9] 杨金红, 高迎香, 王凤霞, 等. 医护一体化病情告知对癌症化疗患者焦虑抑郁和生活质量的影响[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(6):533-538.
- [10] 程海波, 李柳, 周学平, 等. 中医肿瘤毒病机辨证体系的创建[J]. 中医杂志, 2020, 61(20):1767-1770.
- [11] 刘晓焕. 四君子汤加味治疗原发性肝癌临床观察[J]. 光明中医, 2020, 35(8):1133-1135.
- [12] 王长春, 王永春, 刘珊. 浅谈女贞子药性特点与配伍运用[J]. 山东中医药大学学报, 2013, 37(3):188-189.
- [13] 彭芳. 女贞子药用功能及价值分析[J]. 亚太传统医药, 2014, 10(13):58-59.
- [14] 张付轩, 卢红委. 郁金、姜黄、莪术、片姜黄鉴别[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(21):147-148.
- [15] 吴皓, 李政, 彭信幸. 莪术醇通过调控PI3K/Akt通路促进人肝癌HepG2细胞凋亡[J]. 中南药学, 2019, 17(1):11-14.
- [16] 边文山. 白花蛇舌草的抗肿瘤机制分析进展以及在血液病中的应用探析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(28):198.
- [17] 曹凯琪, 高晋生. 关于白花蛇舌草治疗恶性肿瘤的中西医理论基础研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(93):90-92.
- [18] 黄芮, 杨杏芬, 赵敏. 夏枯草功效学和毒理学研究进展[J]. 中国公共卫生, 2013, 29(7):1083-1085.
- [19] 张赛男. 夏枯草药用成分及功效研究进展[J]. 北京农业, 2015, 11(19):57.
- [20] 高晓娟, 赵丹, 赵建军, 等. 甘草的本草考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(2):193-198.
- [21] 刘萍. 甘草功效和临床用量的本草考证[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1):73-77.
- [22] 杨晓宇, 苏秀兰. 甘草次酸保肝功效的通路作用机制[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志, 2019, 28(1):66-70.
- [23] 张丹丹. 浅谈甘草成分及其功效[J]. 中国中医药现代远程教育, 2012, 10(21):128-129.
- [24] 占义平, 翟笑枫. 基于数据挖掘当代名中医治疗原发性肝癌用药配伍规律研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2018, 20(3):159-162.
- [25] 郭凯凯, 赵艺蔓, 陈晓宇, 等. 基于网络药理学方法研究“黄芪-人参”药对治疗胃癌的作用机制[J]. 西部中医药, 2022, 35(11):40-46.
- [26] 田琳, 毕胜男, 陈梦竹, 等. 基于网络药理学探索血府逐瘀汤治疗非小细胞肺癌的作用机制[J]. 西部中医药, 2022, 35(1):21-28.

收稿日期:2023-01-05

*基金项目:国家自然科学基金青年基金(81704054)。

作者简介:孙阳(1979—),女,博士学位,博士后,教授。研究方向:中医药抗肿瘤、抗突变机制研究。

△通讯作者:孙敏(1975—),女,博士学位,副教授。研究方向:中药药性理论实质研究。