

理论研究

“和法”在原发性肝癌诊治中的应用

刘晓琳^{1,2} 翟笑枫^{1,2}

(1 上海中医药大学, 上海, 201203; 2 第二军医大学长海医院中医科, 上海, 200433)

摘要 “和法”根植于我国的传统文化“和”, 是临床常见的治法之一, 主要包括和解法与调和法。原发性肝癌是发病率及致死率较高的恶性肿瘤, 根据肝脏的生理特点, 将其病理特点概括为肝脾失和、气血失调、阴阳失衡。结合相关代表方剂及现代研究, 从调和肝脾、调和气血、调和阴阳等方面探讨“和法”在原发性肝癌中的应用, 以期进一步推广“和法”在临床中的应用。

关键词 和法; 调和肝脾; 调和气血; 调和阴阳; 原发性肝癌

Analysis of Clinical Application of “Harmonization Treatment Method” in Primary Liver Cancer PatientsLiu Xiaolin^{1,2}, Zhai Xiaofeng^{1,2}

(1 Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China; 2 Department of TCM, Changhai Hospital of Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

Abstract “Harmonization treatment method” roots in the “harmony” of Chinese traditional culture, and it is one of the clinical common treatment method, including “reconciliation method” and “regulating method”. Primary liver cancer is the malignant tumor with high morbidity and fatality rate. The pathological features of primary liver cancer were summarized as incoordination between the liver and the spleen, disorder of qi and blood and imbalance of yin and yang according to the physiological characteristics of liver. Combining with the related representative formula and modern research, the application of “harmonization treatment method” in primary liver cancer from regulating between the liver and spleen, regulating circulation of qi and blood and regulating between yin and yang was discussed, and further application of “harmonization treatment method” in clinical practice was expected.

Key Words Harmonization treatment method; Regulating between liver and spleen; Regulating circulation of qi and blood; Regulating between yin and yang; Primary liver cancer

中图分类号: R242 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.009

“和法”主要包括和解法与调和法, 是临床主要治法之一。原发性肝癌(以下简称“肝癌”)是病死率较高的恶性肿瘤之一, 尽管目前西医的治疗方法多种多样, 但均存在一定的不良反应^[1]。中医药不仅不良反应小、安全性高, 还具有抗肿瘤、减毒增效等作用, 因此在肝癌的防治中发挥着越来越重要的作用^[2]。和法将辛散、酸收、甘缓、温热、寒凉等不同药效的药物配伍使用, 以达到调和脏腑、气血、阴阳的作用, 在肝癌的临床中应用广泛。

1 “和”的渊源

“和”的源远流长, 它不仅是我国传统文化的特色代表之一, 更是中华文明的精髓。关于“和”的记

载, 最早可以追溯到《周易》, 如“乾道变化, 各正性命, 保合太和, 乃利贞。”其爻卦、易数等理论都深刻地体现了“和”的理念。其后, 道家、儒家等也对“和”有所继承和发展。老子的《道德经》认为“道生一, 一生二, 二生三, 三生万物, 万物负阴而抱阳, 冲气以为和……”道家将阴、阳看作万物的起源, 阴、阳的和谐统一才是最佳状态。儒家将“和”提升自己的最高理念, 即《中庸》: “喜怒哀乐之未发, 谓之中; 发而皆中节, 谓之和。中也者, 天下之大本也; 和也者, 天下之达道也。致中和, 天地位焉, 万物育焉。”孔子认为, “和”不仅是万物之始, 还是为人处世之道; 体现了人体自身、人与人、人与自然、人与社

基金项目: 上海市中医药事业发展三年行动计划 (ZY3-LCPT-2-1004、ZY3-CCCX-3-7002); 上海市科学技术委员会医学引导项目 (15401931700)

作者简介: 刘晓琳 (1986. 11—), 女, 博士研究生在读, 研究方向: 肝癌防治, E-mail: 544648260@qq.com

通信作者: 翟笑枫 (1975. 01—), 男, 博士, 副教授, 研究方向: 中医药治疗原发性肝癌, E-mail: zhaixfch@163.com

会等的统一状态。

2 中医与“和”

中医根植于中国的传统文化,其形成和发展都离不开深厚文化底蕴的烘托。“和”不仅是传统文化的特色,还是中医学的重要原则之一。先秦时期的《黄帝内经》是我国现存成书最早的医学典籍,其内容囊括了阴阳五行、藏象、经络、诊疗、预防等多方面,奠定了中医的理论基础,也是中医学“和”的源头。书中“和”的出现频率高达 153 次,如“必先岁气,无伐天和”;“内外调和,邪不能害”;“从其气则和,逆其气则病”……高度概括了天人合一、自身合一的整体观念。至汉代,张仲景的《伤寒杂病论》在《黄帝内经》的基础上将“和”的思想进一步完善和充实。书中治则、治法、组方以及对人体正常状态的描述等均体现了“和”,如“病痰饮者,当以温药和之”;“凡病……阴阳自和者,必自愈”……为后世和法的出现及遣方用药奠定了基础。其后,金代成无己提出“和解少阳”、明代张景岳推崇“和其不和”;直至清代,程钟龄将“和法”列入八法之一,“和法”第一次以治法被提出。

3 “和法”的概念

历代医家对“和法”的定义颇有争议。“和法”最早是指针对半表半里证的“和解”之法,代表方为小柴胡汤,金代成无己曾将其诠释为“伤寒邪气在半表半里,既非发汗之所宜,又非吐下之所对,是当和解则可矣,小柴胡为和解表里之剂也”。后世医家随着对临床实践的进一步认识,扩大了“和法”的定义范围。程钟龄认为“和之义则一,而和之法变化无穷”,即“和法”不仅限于和解之法,还可“有清而和者,有温而和者,有消而和者,有补而和者……有兼表而和者,有兼攻而和者”。《景岳全书》中亦有相关记载:“和方之制,和其不和者也。凡病兼虚者,补而和之;兼滞者,行而和之;兼寒者,温而和之;兼热者,凉而和之。和之义广矣,亦犹土兼四气,其于补泻温凉之无所不及,务在调平元气,不失中和之为贵也……”因此,广义的“和法”还有“调和”之意,即“和其不和”,包括调和脏腑、调和气血、调和阴阳等,使机体最终达到“和”的状态,正如《素问·生气通天论》所云:“圣人陈阴阳,筋脉和同,骨髓坚固,气血皆从,如是则内外调和,邪不能害,耳目聪明,气立如故。”除此之外,亦有许多医家将“和法”理解为用药缓和以及多种治法的综合等。无论是和解之法,还是药性缓和,亦或是多种治法的综合,“和法”最终都是使“失和”的机体达到“和”的状态,也就是

“使之和”,最后都可回归到“调和”之义。

4 原发性肝癌的特性

肝癌属中医学“肝积”“癥积”“肥气”“痞气”等范畴,临床上可见胁痛、腹胀大、渐见黄疸、纳差、乏力、消瘦等表现。历代典籍早已对其有所描述,如“在胁下,如覆杯”;“脾之积,名曰痞气。在胃脘,腹大如盘,久不愈。令人四肢不及,发黄疸,饮食不为肌肤”等。肝为木脏,主疏泄、藏血,又有肝肾同源之渊源。基于肝脏独特的生理特征,肝癌也有其独特的病理特性。

4.1 肝脾失和 肝癌的病位在肝,又与脾胃密切相关。肝主疏泄,调畅气机;脾胃位于中焦,一升一降,乃气机之枢纽。“土得木而达”“食气入胃,散精于肝”,肝之疏泄正常,不仅令脾胃气机升降有序,还助脾胃消化吸收正常,促进气、血、津、液的生成与疏布。若肝脏受邪,肝之疏泄功能失调,气机不畅,则“风起火来,木之胜也,土湿受邪,脾病也焉”。脾胃的升降运化功能失调,而出现脘腹胀满作痛、食少纳呆、嗳气、体型消瘦等中焦失和的病变;此外,脾脏输布气血津液至周身,若脾失健运,水湿运化失常,日久可化湿生痰;气滞则血行受阻,瘀血从生;痰瘀互结,阻于肝脏,发为肝癌。肝脏与脾胃在生理上相辅相成,在病理上也相互影响。正所谓“土壅木郁”,脾胃功能的失调,又会进一步加重肝脏的病变。素体脾虚或感受外邪,致脾气虚,气血不能生化,肝脏无气血供给之源,疏泄及藏血等功能失司,痰浊、血瘀内生,而成肝积。如《景岳全书》记载:“饮食之滞,留蓄于中,或结聚成块,或胀满硬痛,不化不行,有所阻隔者,乃为之积。”因此,肝癌患者常见胁痛、食少、腹胀、泄泻、嗳气等肝脾失调的临床表现。

4.2 气血失调 肝“体阴而用阳”是对其“疏泄及藏血”功能的最好诠释,肝藏血,使肝脏得到柔润、滋养,并制约其升发之气;主疏泄以维持气机通畅,使血液得以运行。肝脏对气血运行发挥着重要的枢纽作用,因此,肝脏正常的疏泄、藏血功能是气血调和的基础。气血调和是维持机体正常运行的必要条件,如《素问》中记载“是以圣人陈阴阳,筋脉和同,骨髓坚固,气血皆从,如是则内外调和,邪不能害,耳目聪明,气立如故”;《圣济总录》言:“气血流行不失其常,则形体和平,无或余赘。及郁结壅塞,则乘虚投隙,瘤所以生……”所以,临床所见的肝癌患者,无论是外邪还是内因致病,均可见肝脏受损、气血失调。肝癌病程缠绵,气、血相互为病,日久可见气滞、气虚、血瘀、痰湿等病理表现。痰湿、血瘀均为阴邪,

两者既是病理产物,又是致病因素,停于胁下,此为肝积。如高锦庭所言“癌瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成”。痰、瘀之邪阻于肝脏,气机郁滞,肝脏的疏泄功能失于正常,影响血液运行、脾胃的化生及分泌浊,进一步加重痰、瘀之证。王清任曰:“血管无气,必停留而瘀”,气虚不仅可化生痰湿,亦可留瘀。气滞、气虚、血瘀、痰湿相互影响,形成恶性循环。《素问》有云:“疏其血气,令其调达,而致和平”。因此,调气和血的治疗原则应该贯穿防治肝癌始终。

4.3 阴阳失衡 周学海曰:“肝者贯阴阳,统气血,握升降之枢”。肝脏的病变常常导致机体阴阳的失衡。肾为阴阳之根本,肾属水,肝属木,肾水足则可涵木,肝木实则可奉母,两者相互滋生、相互制约,阴阳互补;其次,《张氏医通》说:“气不耗,归精于肾而为精;精不泄,归精于肝而化精血”。肝肾精血同源,两者相互依赖、相互滋养。“凝血蕴里而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣。”《灵枢》的这段描述明确表明,积与瘀血、痰浊密切相关。而上述“肝脾(胃)失和”“气血失调”也表明,瘀血、痰浊是肝癌发生、发展过程中不可或缺的致病因素或病理产物。瘀血、痰浊的形成,究其根本原因乃阴阳失衡。中医学认为,阳气是机体能量的来源,阳不胜阴,则津血不行,停而为痰浊、血瘀。故《素问》中记载:“阳不胜其阴,则五脏气争,九窍不通……”相对于阳气的功能性,阴为机体物质的储藏,是滋养、濡润阳气的物质基础。若阴不胜阳,一则阳气失于润养,推动无力,津血内停;二则阴不敛阳,内热灼伤津血致其艰涩不行。

因此,肝病易损及阴阳,而阴阳失衡又可致瘀血、痰浊内生,最终阻于肝脏而成肝癌。

5 “和”法在肝癌中的应用

纵观肝癌之病理特性,肝脾失和、气血失调、阴阳失衡等贯穿始终。因此,“调和”法在肝癌中应用甚广。通过相关代表方剂,结合现代研究,浅析“调和”法在肝癌患者中的应用。

5.1 调和肝脾 逍遥散为调和肝脾的代表方剂之一,出自《太平惠民和剂局方》,由柴胡、白术、白芍、当归、茯苓、生姜、炙甘草、薄荷等组成。原方主治“妇人诸疾”,随着后世的发展,目前已被广泛应用于消化道疾病、肝胆疾病及相关精神类疾病^[3-5],其在肝癌中的应用尤为巧妙。肝癌主要由感染毒邪、情志不畅或饮食失节等引起,肝脏一旦受邪或内伤,其疏泄功能首当其冲,继而影响脾胃。且肝癌患者

的生存期短、病情易反复,患者心理压力大,胁痛、喜叹息等肝气不舒症状明显;此外,肝癌为本虚标实之症,其实邪多因于脾虚所致的痰、瘀。方中柴胡之疏肝解郁可缓解患者因罹患恶性肿瘤所引起的肝气郁结,白术、茯苓能健脾助运以防实邪滋生;当归养血和血,白芍既可养血、又可柔肝;薄荷不仅能疏解肝之郁气、还能透泄肝之郁热,以防郁热变生他邪。本方肝脾同调、气血兼顾;疏养并施、体用结合;令肝气舒、脾运健,痰瘀自消。现代药理研究表明,逍遥散具有明显的保肝功能。逍遥散通过抵抗自由基的氧化作用降低肝损伤大鼠模型中谷丙转氨酶、谷草转氨酶及丙二醛的水平;还能通过改善肝细胞膜的通透性,促进肝细胞再生及修复^[6]。其次,逍遥散中多种成分可通过多个靶点调节患者的心理状态,改善抑郁情况^[7]。现代临床应用也佐证了其相关作用,熊建利^[8]研究小组均用逍遥散联合肝癌介入治疗,不仅减轻了相应化学药物所引起的恶心、呕吐、发热等不适反应,还可降低化疗药物对肝功能的损害及外周血白细胞的影响,从而改善了患者的生命质量、提高临床疗效;逍遥散还可提高患者免疫功能^[9]、缓解患者情志抑郁、胁肋胀痛等不适^[10]。

5.2 调和气血 血瘀证是肝癌的主要证型,因“气为血之帅、血为气之母”,气血失调,百病从生,正如《医学正传》所言:“气血冲和,百病不生,一有怫郁,百病生焉……”膈下逐瘀汤是王清任所创立的活血化瘀系列方之一,由五灵脂、当归、川芎、桃仁、牡丹皮、赤芍、乌药、玄胡索、甘草、香附、红花、枳壳等组成,主治“胁下痞块”或“肚腹疼痛、痛处不移”等,其描述与现代医学中的肝癌极为相似。全方以行气药和活血药为主,既祛血分瘀滞,又行气分郁结;养血与活血并举,活血而不伤血;气血同调,诸症可除。现代医学对本方的作用机制研究表明,膈下逐瘀汤可能是通过促进抑癌基因——第 10 号染色体同源丢失性磷酸酶张力蛋白基因(PTEN)的表达、抑制磷酸化丝氨酸/苏氨酸激酶蛋白激酶的表达^[11-12],从而达到抗肿瘤作用;另外亦有相关蛋白组学研究表明,膈下逐瘀汤含药血清处理的 SMMC-7721 细胞蛋白质谱表达存在明显差异,可能通过抑制肝癌细胞能量代谢、下调癌蛋白 18、抑制肿瘤细胞增殖分化及移动等发挥抗癌作用^[13]。临床方面,膈下逐瘀汤加减治疗中晚期肝癌,可明显提高患者的临床疗效^[14];膈下逐瘀汤辅助相关化疗或介入,除了保护患者的肝功能外,还可减少并发症、改善患者的纤维化情况,发挥减毒增效的作用^[15-16]。

此外,本方还用于缓解癌痛,王奇志^[17]用膈下逐瘀汤辅助氢溴酸高乌甲素治疗肝癌疼痛,其镇痛效果显著、且作用持久。目前,临床上治疗中重度癌性疼痛以阿片类药物为主,但阿片类药物不良反应较多,大大降低了患者的生命质量。若通过辅助膈下逐瘀汤减少阿片类药物的剂量或频次,减轻或避免不良反应的产生,将更好地提高患者的生命质量。

5.3 调和阴阳 六味地黄丸最早见于宋·钱乙的《小儿药证直诀》,由熟地黄、山药、山茱萸、泽泻、茯苓、牡丹皮等组成,可补肝肾之阴,是肝肾同治的代表方剂。方中不单重用熟地黄、山药等滋阴之剂,还加入山茱萸类温阳之药,旨在“于阳中求阴、令阴得阳升而源泉不竭”,阴阳并施,最终使阴阳调和。肝癌发病隐匿,大多数患者发现时已属中晚期,病情迁延,气阴耗损;且肝癌的治疗方法繁多,大多数患者已经历了手术、介入、放疗等治疗,耗气伤阴,患者多表现出一派肝肾阴虚、阴阳失调之象。因此,六味地黄丸在中晚期肝癌患者中的应用甚广。此外,更有医家不拘泥于原方,依据气虚、血虚、虚热等夹证的不同,将六味地黄丸变为芪麦地黄丸、归芍地黄丸、知柏地黄丸等,拓宽了六味地黄丸在肝癌中的应用。相关研究表明,六味地黄丸中的硒含量较高,可以降低肝癌的发病率;此方还可以通过降低血清血管内皮生长因子、诱导细胞凋亡以及协调基因治疗增加了肝癌细胞缝隙连接蛋白的表达达到抗肿瘤的作用^[18]。六味地黄丸在临床上多用于其他治疗的辅助治疗,如肝动脉化疗栓塞术后加用六味地黄丸合四君子汤,治疗6个月后,患者证候积分及生命质量明显改善,外周血中的CD4、NK细胞比例及细胞因子IFN- γ 、IL-12也明显提高,六味地黄丸可能通过上调患者的细胞免疫功能达到减毒增效、抗肿瘤的作用。

通过对上述代表方剂的分析可知,调和肝脾、调和气血、调和阴阳等调和法在肝癌的治疗中发挥了重要的作用。我们应该充分学习其“和其不和”的学术思想,以期在临床上得到更多的推广。

参考文献

[1] Wang X, Wang N, Cheung F, et al. Chinese medicines for prevention

and treatment of human hepatocellular carcinoma: current progress on pharmacological actions and mechanisms[J]. J Integr Med, 2015, 13(3):142-64.

[2] Ling CQ, Yue XQ, Ling C. Three advantages of using traditional Chinese medicine to prevent and treat tumor[J]. J Integr Med, 2014, 12(4):331-335.

[3] 陈铮,杜立建. 逍遥散加减治疗焦虑症临床观察[J]. 山西中医, 2016, 32(12):6-9.

[4] 李丽萍,张晖敏. 逍遥散合失笑散治疗慢性萎缩性胃炎胃络瘀阻证临床观察[J]. 河北中医, 2016, 38(10):1524-1527.

[5] 郭百涛,左刚. 逍遥散加减治疗代偿期乙型肝炎肝硬化30例[J]. 河南中医, 2016, 36(5):817-819.

[6] 陈丹丹,杨伟楠,耿放,等. 逍遥散对“肝郁脾虚证-肝病”的干预作用研究[J]. 中成药, 2013, 35(9):2010-2013.

[7] 高耀,高丽,高晓霞,等. 基于网络药理学的逍遥散抗抑郁活性成分作用靶点研究[J]. 药学报, 2015, 50(12):1589-1595.

[8] 熊建利. 化疗结合逍遥散加减治疗原发性肝癌24例临床观察[J]. 中医药导报, 2011, 17(2):18-20.

[9] 马佳铭. 逍遥散合玉屏风散治疗中晚期原发性肝癌40例[J]. 陕西中医, 2014, 35(9):1116-1117.

[10] 党剑. 逍遥散联合IFN- α 与利巴韦林治疗肝郁脾虚型慢性丙型肝炎的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(24):2704-2705, 2706.

[11] 季幸妹,文小敏,吴仕九. 膈下逐瘀汤对肝癌Bel-7402细胞增殖的抑制及其机制[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(12):2375-2377.

[12] 季幸妹,吴仕九. 膈下逐瘀汤对肝癌Bel-7402细胞增殖的抑制及与磷酸化AKT的相关性研究[J]. 新中医, 2007, 39(3):101-103.

[13] 李华成,王建刚,费新应,等. 膈下逐瘀汤加减方作用人肝癌细胞SMMC-7721蛋白质组学研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2015, (3):156-158, 172.

[14] 雷震霄. 一贯煎合膈下逐瘀汤治疗中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 河南中医, 2016, 36(3):471-472.

[15] 夏正,陶小萍. 膈下逐瘀汤加减治疗气滞血瘀型肝癌临床分析[J]. 中药材, 2014, 37(12):2318-2320.

[16] 赵韬. 膈下逐瘀汤联合TACE术治疗原发性肝癌90例的临床研究[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(6):169-171.

[17] 王奇志. 氢溴酸高乌甲素注射液配合膈下逐瘀汤治疗肝癌疼痛27例[J]. 中国医药导报, 2009, 6(16):127-128.

[18] 罗春蕾,顾怡中,钟意,等. 六味地黄丸抑制移植性原发性肝癌小鼠肿瘤生长的实验研究[J]. 河北中医, 2015, 37(10):1519-1522, 1531.

(2017-03-11 收稿 责任编辑:杨觉雄)