

从肝论治肺癌的优势

李蕊白 王婧 吕鹏 曾志豪 纪薇 侯丽

(北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科,北京,100700)

摘要 本文以中医学及现代医学理论为出发点,结合部分近现代学者从肝论治肺癌的经验,阐述其理论基础,分析作用机制,总结临床疗效。分析从肝论治肺癌的优势。中医学理论支持从肝论治肺癌治则,认为肝肺生理相关、病理相连,临床可分为肝郁气滞、气滞血瘀、肝火犯肺、肝肺阴虚四证。临床研究亦支持此观点,从肝论治是肺癌治疗中的重要治则,能明显改善患者身心及呼吸系统症状,提高免疫功能,增强正气,改善生命质量,最终达到扶正祛邪的抗肿瘤目的。其作用机制与诱导细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖有关。

关键词 从肝论治;肺癌;肝郁气滞;气滞血瘀;肝火犯肺;肝肺阴虚;临床研究;基础研究

Analysis of the Advantages of Treating Lung Cancer through Treating the Liver

Li Ruibai, Wang Jing, Lyu Peng, Zeng Zhihao, Ji Wei, Hou Li

(Department of Hematology and Oncology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract This paper is to expound the theoretical basis and the mechanism of action of lung cancer from the perspective of Chinese medicine and modern medical theory, combined with the experience of some modern scholars in the treatment of lung cancer from the liver, as well as to summarize the clinical efficacy. The advantages of treating lung cancer from the liver were analyzed. Chinese medical theory supports the principle of treating lung cancer from the liver. It is considered that liver and lung are related in physiology and pathology, and can be divided into liver constraint and qi stagnation syndrome, qi stagnation and blood stasis syndrome, the liver fire invading the lung syndrome, the liver and lung yin deficiency syndrome. The clinical study also supports this view. The treatment from the liver is an important principle in treating lung cancer. It can obviously improve the symptoms of body, mind and respiratory system of patients, enhance the immune function, strengthen the healthy qi, and improve the quality of life, and finally achieve the purpose of anticancer by reinforcing the healthy qi and dispelling the pathogen. The mechanism is related to inducing apoptosis and inhibiting the proliferation of tumor cells.

Key Words Treatment from the liver; Liver constraint and qi stagnation; Qi stagnation and blood stasis; Liver fire invading the lung; Liver and lung yin deficiency; Clinical study; Basic research

中图分类号:R229;R734 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.05.060

肺癌是全球第一大恶性肿瘤,发病率与死亡率呈逐年上升趋势^[1]。2013年中国有368.2万新发癌症病例,其中肺癌占20%,全国癌症死亡数约222.9万,肺癌占27%,发病率与死亡率均位居第一^[2]。中医药作为肺癌综合治疗中的重要治疗药物,具有增效减毒、改善患者生命质量、延长患者生存期的作用^[3-4]。我们通过对部分近现代学者从肝论治肺癌的临床经验及相关研究进行总结分析,证实肝肺生理相关、病理相连,进一步探讨从肝论治肺癌的优势,以便更好地发挥中医药在肺癌综合治疗中作用。

1 分类综述

1.1 理论基础 中医学认为,肺主气,司呼吸,调节全身之气,肺朝百脉;肝藏血,主疏泄,调节全身血

量。肝肺两脏共同调节人体气机与气血升降。五行配属中,肺属金,肝属木,金伐木荣,木和金清,两脏相克乘侮互制,金木相安则肝气不亢,金鸣正常。肝肺经络相连,十二经脉气血始于肺经,终于肝经,皆循咽喉,使二脏关系更密切。肝肺病理相连,枢机不利,木叩金鸣,木火刑金,风摇钟鸣,木郁生痰犯肺,影响肺正常宣降;肺功能失职使肝失疏泄,枢机不利,气机升降失宜,气血失于调畅,木反侮金,进入恶性循环。《知医必辨》:“故凡脏腑十二经之气化,皆必籍肝胆之气化以鼓舞之,始能调畅不病”。《丹溪心法·六郁》:“气血冲和,万病不生,一有怫郁,诸病生焉”。更有研究证实肺癌涉及脏腑中肝仅次于肺,肝气郁结在肺癌的发病及病情进展中起重要作用^[5]。

基金项目:2017年北京中医药大学基本科研业务分项目(在读研究生项目)(2017-JYB-XS-093)

作者简介:李蕊白(1992.06—),女,2015级在读硕士,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及血液病,E-mail:liruibai@163.com

通信作者:侯丽(1969.12—),女,博士,主任医师、教授、博士研究生导师,科主任,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤及血液病,E-mail:houlili203@126.com

中医学认为,七情是脏腑功能活动的基础,太过或不及均会损伤脏腑功能而致病,首先表现为气机失调。《素问·举痛论》曰:“余百病生于气也。怒则气上,喜则气缓,悲则气消……怒则气逆,甚则呕血及飧泄”。七情内伤中,肝脏与疾病发生发展及预后的关系尤为密切,如《读医随笔》云:“凡脏腑十二经之气化,皆必籍肝胆之气以鼓舞之,始能调畅而不病”。随着生物-心理-社会医学模式的建立,众多现代学者认为恶性肿瘤的发生发展与情志因素关系密切,肿瘤属于身心疾病。不良的情绪可通过影响下丘脑-垂体-肾上腺内分泌轴,使机体免疫功能降低,一些突变细胞可“脱逸”免疫系统监视,促使肿瘤的发生或恶化。部分学者认为有一种“癌症性格”,即恶性肿瘤更易发生于高度内向、外向、不稳定或情感过分压抑的人群中,更有研究表明精神压力与青年人肺癌的发病有关^[6]。

1.2 分型论治 通过对部分现代学者的经验总结,可将肝论治肺癌临床常见证型归纳为以下四证:肝郁气滞证、气滞血瘀证、肝火犯肺证、肝肺阴虚证。常用治法有:疏肝理气,理气化痰,清肝润肺,滋肝润肺等。

1.2.1 疏肝理气法 众多现代学者善用小柴胡汤为基础方以疏肝理气治疗肺癌,但立法和药物加减不尽相同,各有所长。肝郁气滞是肺癌晚期的常见证型,方常选柴胡剂加减,药用八月札、绿萼梅、香附、青皮、川楝子、柴胡等^[7-9]。绿萼梅归肝经,配八月札为治疗肺癌疏肝理气之要药。孙桂芝认为诸脏之阳气皆偏于虚,唯有肝之阳气易充,而肝阴和肝血又偏虚,故肝气是否条达关系到整体,在各型肺癌治疗中都不忘调理肝气,常以柴胡剂为主方配以鳖甲、龟甲、鼠妇等,加强滋阴潜阳之功效,防木火刑金^[10]。肝肺功能失调是肺癌发生之始动环节,辨治肺癌注重安和五脏,而治肝为要中之要,方常选四逆散、逍遥散等加减治疗^[11-12]。殷东风等^[3]自创肺积宁方治疗晚期肺癌患者,肺积宁方以小柴胡汤为基础方,加入白花蛇舌草、山慈菇、莪术、贝母、龙骨、牡蛎等药物,调畅气机,疏肝气以利肺气。调理肝肺气机升降是肺癌诊治的重要手段^[3]。

1.2.2 理气化痰法 肝藏血,主疏泄,肝气郁则瘀血生,故《图书编》有“肝者,凝血之本”之说。部分现代学者认为气滞血瘀是中晚期肺癌转移的关键^[10,12]。张代钊认为肺癌以虚为主,气滞血瘀是核心,常选瓜蒌薤白半夏汤配伍活血化瘀中药,如丹参、赤芍、仙鹤草、龙葵等,祛痰宽胸同时增强理气活

血、化痰解毒的功效^[13]。温雅^[14]的研究表明,丹参、仙鹤草水提液对人肺腺癌 A549 细胞环氧氧化酶-2 (COX-2)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)基因有明显下调作用。龙葵有活血消肿、清热解毒之效。现代药理研究显示,龙葵有明显抑制肿瘤生长作用^[15]。气滞血瘀证常见于肺癌晚期伴上腔静脉综合征或骨转移者,方选复元活血汤加减^[7]。肺癌早期常出现肝郁气滞血瘀之证,治疗当以活血化瘀为法则,方选血府逐瘀汤,临床加三七、延胡索、白花蛇舌草,三者均入肝经^[12]。现代中药药理研究表明,白花蛇舌草具有镇痛、镇静、催眠作用^[16],提取物可通过对癌细胞黏附作用,趋化运动和抑制组织蛋白酶 B 的分泌而发挥抗侵袭的作用^[17]。三七具有提高体液免疫功能,预防肿瘤作用^[16]。活血化瘀法能够直接或间接地抑杀肿瘤细胞,抑制肿瘤癌基因和 DNA 的合成,改善肿瘤患者微循环障碍和血液高黏状态,增强机体免疫功能,对放疗化疗有减毒增效作用,逆转多药耐药作用^[18]。

1.2.3 清肝润肺法 《素问·五运行大论》“气有余则制己所胜而侮所不胜;其不及,则己所不胜,侮而乘之,己所胜轻而侮之”。肺属金肝属木,肝肺共主一身之气机,若情志抑郁或其他因素导致肝郁化火,肝火上逆,肺失宣降,引发咳嗽,肝火灼伤肺络可见咯血,肝火上犯,肺气被抑,出现木火刑金之候。肺失清肃,肝失条达,疏泄不利,出现胸胁引痛胀满,头痛头晕,面红目赤等肺燥伤肝,金不制木之候。临床中肺系疾病,常与肝火过旺上逆侮肺相关。常方选养阴清肺汤或百合固金汤为基础方,加用黄芩、青黛等归肝胆二经的中药,清肝火滋肺阴治疗肺癌,防木火刑金^[12]。以清热解毒、养阴益肺为法的创平肺口服液,选择百合、麦冬、五味子、白及、白花蛇舌草等药组成。百合、麦冬、五味子滋养肺阴,白及、白花蛇舌草入肝经,清热解毒,凉血抗癌。朱世杰等^[19]以平肺口服液作用于人肺鳞移植瘤模型中,明确其作用机理与抑制细胞增殖和影响肿瘤新生血管形成有关。

1.2.4 滋肝润肺法 “肺为脏腑之华盖,只受得脏腑之清气,受不得脏腑之病气,病气干之,亦咳亦呛矣”。肝五行属木,体阴用阳,肝火常盛,肝阴耗损,侵袭娇肺。肺癌患者多恐惧焦虑,郁郁寡欢,肝气内郁,日久伤阴,肝肺阴虚为常见症候。孙桂芝常用鳖甲配龟甲治疗肺癌^[10]。鳖甲、龟甲均入肝经,两者配伍共奏滋补肝肾、软坚散结之功,相须并用扶正祛邪、软坚消瘤之效佳。从滋肝润肺立法治疗肺癌,方

选一贯煎加减^[12,20]。一贯煎出自《柳州医话》，由北沙参、麦冬、当归、生地黄、枸杞子、川楝子组成，具有滋阴疏肝、条达肝气的功效。现代药理研究证明一贯煎中含有皂苷、鞣质、植物甾醇、三萜类、内酯、香豆素及黄酮类化合物及人体必需游离氨基酸和微量元素、多糖^[21]，有保肝、抑制肝纤维化、保护胃黏膜、抗溃疡、抗缺氧、抗疲劳、镇痛、抗炎、抑菌、提高机体免疫功能的作用^[22-23]，作用机制可能与其升高机体组织中超氧化物歧化酶活性，减少脂质过氧化物的含量有关。肺癌患者多有较重的心理负担，焦虑、烦躁、抑郁，一贯煎通过改善肝功能、免疫功能，改善了患者自觉症状及一般情况，舒缓患者情绪^[24]。这也可能是其能提高患者生命质量机理之一^[23-24]。

肝郁多是肺癌的始因与后果。根据藏象学说“气血相依，五脏相关”的理论，气滞、血瘀可互为因果，又可相互兼夹为害。《金匱要略心典》云：“毒，邪气蕴结不解之谓”。两者结滞可蕴而成毒成积，毒留日久化热，火热毒邪灼伤阴液。在肺癌病程中，肝郁、肝肺功能失调多是始动环节，此为因郁而病，因此肝肺气机郁滞将贯穿该病始终。

1.3 临床与实验研究 肝郁气滞作为肺癌发病的始动环节，疏肝理气法应贯穿肺癌治疗始终，临床与实验研究也多集中于针对柴胡剂开展机制与疗效研究。

研究证实，中医从肝论治肺癌，疏肝理气能明显改善患者身心及呼吸系统症状，提高免疫功能，增强正气，改善患者生命质量，最终达到扶正祛邪的抗肿瘤目的。殷东风等^[3]将66例肺癌患者随机分为2组，扶正抗癌组36例和理气抗癌组30例，分别予益气消积方（院内协定方）和理气消积方（柴胡、黄芩、半夏、桂枝、太子参、龙骨、牡蛎、半枝莲、莪术、白花蛇舌草、山慈姑、薏苡仁、浙贝母等）治疗12个月，结果显示理气抗癌组呼吸系统症状治疗有效率为75.9%（扶正抗癌组60.0%），身心症状治疗有效率为46.2%（扶正抗癌组20.0%），差异均有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。吴陈秀和殷东风^[4]将37例肺癌患者根据治疗情况分为4组进行回顾性研究，免疫组予胸腺五肽或胸腺法新、中药组予柴胡加龙骨牡蛎汤（院内协定方）、联合组及对照组，结果显示治疗前后中药组 $CD4^+ / CD8^+$ 分别为（ 1.1 ± 0.4 ）和（ 1.5 ± 0.7 ）（ $P < 0.05$ ），中药组与对照组治疗后 $CD4^+ / CD8^+$ 分别为（ 1.5 ± 0.7 ）和（ 0.9 ± 0.5 ），差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。詹可顺等^[25]将70例非小细胞肺癌患者随机分为2组，观察组36例，予以

白芍总苷胶囊联合化疗，对照组34例，予以单纯化疗治疗2个周期。结果显示观察组及对照组KPS评分改善率分别为31%和9%（ $P < 0.05$ ），观察组生命质量明显优于对照组（ $P < 0.05$ ）；治疗后观察组与对照组 $CD4^+ / CD8^+$ 分别为（ 1.6 ± 0.8 ）和（ 1.5 ± 0.3 ），差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ）。

目前对从肝论治肺癌的作用机制集中在以下2个方面：一是通过不同通路可阻止肿瘤细胞分裂增殖，使其阻滞于 G_0 或 G_1 期。张军能和张轶^[26]将24只Lewis肺癌荷瘤小鼠随机分为对照组和中药组，中药组予小柴胡颗粒治疗28d，观察60d，结果显示中药组肺部转移灶情况及生存率优于对照组，中药组巨噬细胞的吞噬百分比及吞噬指数均高于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.01 ），中药组NK细胞活性、细胞因子 $TNF-\alpha$ 、 $IFN-\gamma$ 、 $IL-2$ 明显高于对照组， $IL-4$ 较明显低于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ），小柴胡颗粒组肿瘤细胞处于 G_0 、 G_1 期的比例明显高于对照组，处于S期细胞的比例明显低于对照组，差异均有统计学意义（ P 均 < 0.05 ）。Hsu等^[27]对柴胡皂苷诱导人肺癌细胞A549凋亡而抑制其增殖的研究也得出相似结论，发现柴胡皂苷能使细胞阻滞于 G_1 期，增加p53和p21 WAF1蛋白的表达。二是可下调VEGF表达，抑制肿瘤血管生成，并呈一定剂量依赖关系。张丰华等^[28]予以荷瘤小鼠小剂量小柴胡汤，给药组较对照组肿瘤血管密度明显下降，瘤体内血管内皮生长因子表达下降，抑瘤率提高，提示小柴胡汤能通过下调VEGF表达，发挥抑瘤作用。梁靓靓等^[29]将30只Lewis肺癌荷瘤小鼠随机分为3组，模型组、小柴胡组（柴胡20g、黄芩15g、人参10g、半夏15g、炙甘草10g、生姜10g、大枣4枚）和参一组（参一胶囊）治疗12d，结果显示小柴胡组瘤重明显轻于模型组，抑瘤率为27.0%，差异有统计学意义（ $P < 0.01$ ），小柴胡组VEGF灰度值均数明显低于模型组，两者比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。周立江等^[30]用相似实验方法研究肺积宁方（柴胡、黄芩、半夏、太子参、炙甘草、龙骨、桔梗等）对Lewis肺癌荷瘤小鼠的影响并得出相似结论。张巍和殷东风^[31]进一步研究不同浓度肺积宁方对人肺腺癌A549细胞凋亡及VEGF表达的影响，发现其可以诱导A549细胞凋亡，当浓度达到100mg/mL时，凋亡率明显高于对照组（44.8%和3.4%， $P < 0.01$ ），各剂量组均可使VEGF表达下调，且中、高剂量组作用更明显（ $P < 0.01$ ），显示其诱导细胞凋亡和下调VEGF表达呈一定剂量

依赖关系。

2 小结

临床与基础研究证实从肝论治肺癌理论的可靠性。中医药认为肝肺生理相关、病理相连,临床可分为肝郁气滞、气滞血瘀、肝火犯肺、肝肺阴虚四证。临床与基础研究发现,中医药从肝论治肺癌有增效减毒、改善患者免疫功能,提高患者生命质量的作用,其机制可能与抑制肿瘤细胞分裂增殖、下调 VEGFR 从而抑制肿瘤血管生成有关。

3 讨论

中医学认为肝肺生理上相互依存,病理上密切相关,从肝论治是肺癌重要的治疗方法,相关研究显示在增效减毒、改善患者生命质量、提高患者免疫功能、改善肿瘤微环境、延长患者生存期等方面疗效显著。

参考文献

[1] Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Parkin DM, et al. Global burden of cancer in 2008: a systematic analysis of disability-adjusted life-years in 12 world regions[J]. Lancet, 2012, 380(9856): 1840-1850.

[2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.

[3] 殷东风, 田奎正, 高宏, 等. 中医“调理气机”法对肺癌患者症状改善作用的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(10): 1119-1120, 1128.

[4] 吴陈秀, 殷东风. 中药汤剂对恶性肿瘤患者细胞免疫功能的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2011, 25(8): 73-75.

[5] 武维屏. 肺癌从肝论治探析[J]. 中医杂志, 2014, 55(24): 2091-2093.

[6] 柴可群. 培本化痰解郁治法理念在恶性肿瘤临床中的应用探讨[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(11): 785-787.

[7] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药, 2007, 2(2): 67-70.

[8] 邢向荣, 殷东风. 运用柴胡剂从肝论治提高恶性肿瘤患者生存质量的临床分析[J]. 实用中医内科杂志, 2007, 21(1): 58-59.

[9] 梁芳, 孙建立, 孙玺媛. 刘嘉湘教授脏腑辨证法治疗肺癌经验[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(2): 130-131.

[10] 王逊. 孙桂芝教授治癌诊疗模式、对策与传承研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012: 1-99.

[11] 于维霞, 关秋红, 武维屏. 武维屏治疗肺癌经验[J]. 北京中医杂志, 2014, 33(10): 738-740.

[12] 关秋红, 武维屏. 从肝论治肺癌十法[J]. 现代中医临床志, 2015, 22(6): 47-49.

[13] 崔慧娟. 张代钊教授运用中医药治疗肺癌经验的整理和挖掘[D]. 北京: 中国中医科学院, 2012: 1-107.

[14] 温雅. 丹参和仙鹤草抑制 A549 细胞增殖及对血管生成相关基因表达的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2010: 1-51.

[15] 周新兰. 中药龙葵抗癌活性成分研究[D]. 沈阳: 沈阳药科大学, 2006: 1-240.

[16] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007: 138-297.

[17] 黄炜, 黄济群, 张东方, 等. 五环三萜类化合物抗人肺癌细胞侵袭和诱导细胞凋亡的研究[J]. 中国肺癌杂志, 2003, 6(4): 254-257.

[18] 张国荣. 活血化瘀法治疗恶性肿瘤作用机制探讨[J]. 山西中医, 2010, 26(5): 61-62.

[19] 朱世杰, 李佩文, 贾立群, 等. 养阴清肺方治疗肺癌的机理研究[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(2): 64-67.

[20] 夏宇俊, 彭海燕. 章永红益气养阴法治疗肺癌的经验[J]. 江苏中医药, 2014, 46(3): 19-21.

[21] 单人骧. 一贯煎在临床上的应用[J]. 江西中医药, 2003, 34(1): 32-33.

[22] 张霆, 马胜林, 岳建华, 等. 一贯煎对非小细胞肺癌 NP 方案化疗减毒作用的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 396-399.

[23] 张霆, 马胜林, 岳建华, 等. 一贯煎对非小细胞肺癌 NP 方案化疗减毒作用的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2007, 27(5): 396-399.

[24] 朱世杰, 李佩文, 贾立群, 等. 保守治疗晚期非小细胞肺癌的生存期 Cox 多因素分析[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(2): 119-120.

[25] 詹可顺, 余南生, 朱振林, 等. 白芍总苷联合化疗药物治疗非小细胞肺癌的临床研究[J]. 中国基层医药, 2006, 13(10): 1645-1647.

[26] 张军能, 张轶. 小柴胡颗粒抗肺癌的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2010, 30(6): 46-48.

[27] Hsu YL, Kuo PL, Lin CC. The proliferative inhibition and apoptotic mechanism of Saikosaponin D in human non-small cell lung cancer A549 cells[J]. Life Sci, 2004, 75(10): 1231-1242.

[28] 张丰华, 黄秀深, 牛朝阳, 等. 小柴胡汤对 S180 荷瘤小鼠肿瘤血管生成的影响[J]. 中医学刊, 2004, 22(2): 269-270.

[29] 梁靓靓, 殷东风, 周立江. 小柴胡汤对 Lewis 肺癌小鼠 VEGF 表达的实验研究[J]. 中医学报, 2008, 36(4): 15-17.

[30] 周立江, 殷东风, 潘玉真, 等. 肺积宁方对 C57 小鼠肺癌 VEGF 蛋白表达和生存质量的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(6): 1042-1045.

[31] 张巍, 殷东风. 肺积宁方诱导人肺腺癌 A549 细胞凋亡及下调 VEGF 表达的实验研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2007, 21(4): 330-332, 335.

(2017-05-12 收稿 责任编辑: 杨觉雄)