

本文引用:胡玉星,周庆鸿,陈江,谢琼,张振,田雪飞.论时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义[J].湖南中医药大学学报,2022,42(11):1782-1786.

论时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义

胡玉星¹,周庆鸿²,陈江¹,谢琼¹,张振³,田雪飞^{4*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.北京中医药大学深圳医院,广东深圳518172;
3.湖南省中医药研究院,湖南长沙410006;4.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南长沙410208)

[摘要] 时辰给药是一种新的给药方法,在肿瘤治疗中的应用仅局限于化疗药物,鲜有肿瘤中医治疗的时辰给药研究。根据天地的阳气生长规律以及肿瘤的增殖转移规律,探讨时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义,提出平旦、日中、日西3个时间段内肿瘤治疗的理法方药。平旦之治,当益肾填精以扶阳气,轻可扶助人体阳气以抗癌,重可回阳救逆,挽救生命,根据阴阳亏损的程度给予方药。日中之治,当补益脾胃以蓄气血,既可借天地阳气鼓邪外出,又可防止日西阳衰,正不胜邪,根据补脾胃、畅六腑之法给予方药。日西之治,当温阳解毒以攻邪实。一则抑制肿瘤夜间转移,二则顾护阳气防止正伤,根据内、外治法给予方药。

[关键词] 时辰给药;阳气;肿瘤;生物钟;昼夜节律

[中图分类号]R273 **[文献标志码]**A **[文章编号]**doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.11.002

On significance of chrono-administration in tumor treatment by Chinese medicine

HU Yuxing¹, ZHOU Qinghong², CHEN Jiang¹, XIE Qiong¹, ZHANG Zhen³, TIAN Xuefei^{4*}

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 2. Shenzhen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Shenzhen, Guangdong 518172, China; 3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China; 4. College of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Chrono-administration is a new therapy and its application in tumor treatment is limited to chemotherapeutic drugs. So far, there has been little research on chrono-administration in tumor treatment by Chinese medicine. Based on the generating law of heaven-earth-man yang qi and the rules of tumor proliferation and metastasis, we discussed the significance of chrono-administration in tumor treatment by Chinese medicine, and proposed the principle-method-formula-medicine to treat tumor patients in the three periods of dawn, noon and afternoon. We believed that the dawn treatment should focus on benefiting the kidney and replenishing essence to support yang qi. It could help strengthen yang qi to fight against tumor for mild cases and restore yang to rescue patient from collapse for severe cases. We should give prescriptions or medicines based on the degree of yin and yang deficit. The noon treatment should replenish spleen and stomach to store qi and blood, which can enable heaven-earth yang qi to dissipate pathogenic qi, and prevent the yang from declining and avoid healthy qi failing to eliminate pathogenic qi in the afternoon. We suggested to administer formulas and medicines according to nourishing

[收稿日期]2022-08-31

[基金项目]国家自然科学基金项目(82074450,U20A20408);湖南省自然科学基金项目(2020JJ4066);“刘良院士工作站”指导项目(21YSZQ007);湖南省教育厅科学研究重点项目(21A0243)。

[第一作者]胡玉星,女,硕士,研究方向:中医内科学(肿瘤)。

[通信作者]* 田雪飞,男,教授,博士研究生导师,E-mail:003640@hnuem.edu.cn。

spleen-stomach and smoothing six fu-organs. The afternoon treatment should focus on warming yang and removing toxicity to cope with excessive pathogen. It should inhibit tumor metastasis at night, protect yang qi to avoid the healthy qi injury, and administer formulas and medicines following internal and external treatment methods.

[**Keywords**] chrono-administration; yang qi; tumor; circadian clock; diurnal rhythm

癌症是全球人类死亡的主要原因^[1]。时钟基因可调节肿瘤等多种疾病,这使得时辰给药逐步进入了肿瘤研究者的视野,但多局限为化疗药物的时辰给药^[2-3],鲜有中医药相关的肿瘤时辰给药研究。“天人相应”是重要的中医学理论,溯洄千年,中医药早已认识到人体具有生物节律,如《素问·生气通天论》言:“阳气者,一日而主外,平旦人气生,日中而阳气隆,日西而阳气已虚”。阳气是肿瘤的中医临床治疗中最最受重视的生命活动基本物质^[4]。人体的阳气变化有时辰规律,肿瘤的增殖生长受时钟基因调控,二者不谋而合。本文将探讨时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义,提出平旦、日中、日西3个时间段内肿瘤治疗的理法方药,以期对肿瘤治疗的时辰给药提供思路。

1 平旦扶阳气,益肾填精

1.1 益肾填精,扶助阳气之理

“平旦人气生”,平旦指黎明之时(寅时,3:00至5:00),是人气生发之始,是阳气渐盛之时。《素问·阴阳应象大论》曰:“阳化气,阴成形。”《灵枢·百病始生》曰:“积之始生,得寒乃生”。诸多医家认为,阳虚是肿瘤形成的根本原因,在肿瘤的发生、发展、转移过程中常占主导地位^[4],可采用扶阳之法治疗肿瘤^[5-6]。阳气根植于命门,由先天肾精所化,受后天脾胃所养,扶助阳气可从此二者入手。但肿瘤区别于其他疾病,普通疾病积寒未深,平旦以姜桂温助脾阳即可;但肿瘤邪伏三阴,毒根难拔,阳气亏虚,阴精损耗明显,平旦须以温阳填精为主,顾护脾胃为辅,方可达扶阳之功^[6-7]。因此,肿瘤的治疗需益肾填精,扶助阳气。

1.2 平旦施治之因

平旦之治,当益肾填精以扶阳气。轻可扶助人体阳气以抗癌,重可回阳救逆,挽救性命。研究发现,正常细胞在4:00(寅时)繁衍最快^[8],此与“平旦人气生”相合。但癌细胞在10:00(巳时)生长速度最快^[8-9],研究也证明巳时是肿瘤患者死亡人数最多的时辰之一^[10-12]。现代医学常根据癌细胞的生长节律,

选择在肿瘤生长高峰时进行化疗,以“攻邪实”之法控制癌细胞生长。“未病先防,既病防变”是中医药治疗的重要理念与优势,区别于西医的邪盛之时攻邪,中医药更倾向于在邪盛之前扶助阳气以“御邪”。于平旦之时给药,既顺应了“人气生”的天人规律,促进人体正常细胞生长,亦可为巳时的肿瘤生长提前筑起“阳气长城”。对于普通肿瘤患者而言,夜间阴盛阳衰,邪正交争激烈,人体衰惫,阳气耗损,使得平旦阳气无力升发,故见白日疲乏困倦,酣睡良多;平旦人气无以生长,正常细胞难以繁衍,肿瘤细胞持续消耗,则形体羸弱,日渐消瘦。对于危重肿瘤患者而言,患者经过了夜间激烈的正邪抗争而存活至黎明,《素问·金匱真言论》言:“平旦至日中,天之阳,阳中之阳也……鸡鸣至平旦,天之阴,阴中之阳也。”此时由“天之阴”转为“天之阳”,阳气极度虚弱,当立即借助平旦人气生长的天人规律,温命门之火以回阳救逆,益肾填精以助阳气生长,防止巳时肿瘤快速增殖,患者死亡。

1.3 平旦方药

遣方用药上,根据肿瘤患者阴阳亏损的程度可分为4种:(1)病势尚缓,阳气不足者,可予肾气丸(《金匱要略》)、附子理中丸、附子汤、真武汤、四神丸、阳和汤等温补肝肾,益火之源。(2)病势尚缓,阴精亏损者,可予六味地黄丸、龟鹿二仙胶、大补阴丸等填精固元,壮水之主。(3)病情危重,阳气欲脱者,可予四逆汤、白通汤、参附汤、回阳救急汤、参附龙牡汤等桂附辛热之剂温阳固脱,亦可配合艾灸关元^[13]、气海^[13]、涌泉^[14]、神阙^[14]等穴位以回阳固脱,如《扁鹊心书·住世之法》言:“真气虚则人病,真气脱则人死,保命之法,灼艾第一,丹药第二,附子第三”,“若四肢厥冷,六脉微细者,其阳欲脱也,急灸关元三百壮”。若艾灸等温阳之法可及早干预,防微杜渐,则性命无忧,正如《扁鹊心书》所言:“若灸迟真气已脱,虽灸亦无用矣。若能早灸,自然阳气不绝,性命坚牢”。(4)病情危重,阴精将绝者,可予炙甘草汤、参麦汤等养血生津,益气固脱。此外,肿瘤患者脾胃运化能力较弱,

平旦之时予益肾填精之品恐滋腻碍胃,阻扼阳气生长,可予丸剂、膏方等少量进服,配合神曲、麦芽、山楂等消食助运。但病情危重之时,需投之以汤药。

2 日中蓄气血,补益脾胃

2.1 补益脾胃,蓄积气血之理

“日中阳气隆”,日中指正午之时(午时,11:00至13:00),是一天中阳气最旺盛之时。《脾胃论·脾胃胜衰论》言:“脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生。”阳气的旺盛来源于脾胃生化所蓄积的气血。卯时至巳时(5:00至11:00)是手阳明大肠经、足阳明胃经、足太阴脾经三条经络循行之时,若脾胃康健,六腑通畅,才能气血生化,带来午时阳气的隆盛。而肿瘤患者却以气虚、阳虚体质居多^[15],临床多见“形体消瘦,食少纳差,疲乏少气”等脾胃气虚之象,放疗、化疗后纳差恶食,恶心呕吐等胃失和降之象更加明显,常伴有“寤少寐多,白日酣睡,形寒畏冷,脉微弱/微细”等阳虚之状。肿瘤患者大多经历放疗、化疗、靶向治疗等“攻伐之术”,肾精受损则骨髓抑制,脾胃受损则纳差呕吐,致使气血生化无源,阳气不能生长,肿瘤增殖转移^[4]。因此,肿瘤的治疗在益肾填精的同时,亦需重视补益脾胃,蓄积气血。

2.2 日中施治之因

日中之治,当补益脾胃以蓄气血。既可借天地阳气鼓邪外出,又可防止日西阳衰,正不胜邪。肿瘤属于伏邪类疾病,太阴脾虚可导致正邪难争,正气难以鼓邪外出^[7]。日中天地人阳气最旺盛,在卯、辰、巳时脾胃气血生化的基础上,日中加之药石之力助推,促进肿瘤邪气外出,人体安宁。但若气血不足,午后天地阳气渐衰时,可能正不胜邪,伏邪自发而出现癌性发热^[16],此类发热多于午后或傍晚开始,凌晨自退,治之以甘温补中法^[17]或升阳散火法^[18]方可获效。切勿以外感治之,过用非甾体类抗炎药大汗损伤胃气、津液,甚者使用抗生素等寒凉之品伤及胃气,致使正气受损,邪气益甚。此外,申酉时(15:00至19:00)也是肿瘤患者死亡的高峰期^[10,19],日中补益脾胃、蓄积气血可为日西、夜间将面临的邪气攻势筑起“气血壁垒”。《灵枢·顺气一日分为四时》曰:“夫百病者,多以旦慧、昼安、夕加、夜甚。”《素问·金匮真言论》曰:“日中至黄昏,天之阳,阳中之阴也;合夜至鸡鸣,

天之阴,阴中之阴也。”由“天之阳”转“天之阴”的黄昏、合夜即日落之时(申酉时),可出现肿瘤病情加重。因此,日中宜蓄积气血以生阳气,防止日西阳气渐衰,正不胜邪,患者死亡。

2.3 日中方药

遣方用药上,根据补脾胃、畅六腑之法可分为两种:(1)补脾胃。肿瘤患者常见脾胃气虚之象,可予薯蓣丸、小建中汤、理中汤、人参养荣汤、补中益气汤等直补本脏,以生气血。脾虚失运易生湿浊,常纳差不欲食,可予香砂六君子汤、参苓白术散,或佐以砂仁、豆蔻类(寒轻则用豆蔻,寒重则用肉豆蔻)、高良姜等芳香化湿开胃。还可配合穴位贴敷神阙、中脘、足三里等以温助脾阳。(2)畅六腑。肿瘤患者年老体衰,大便干结难解多见,加之服用阿片类止痛药物,或服用卡培他滨等化疗药物,可出现顽固性便秘,使得六腑淤塞,气血难以生化。畅六腑,除淤滞可达行气血、补脾胃之功。《素问·五脏别论》云:“六腑者,传化物而不藏,故实而不能满。”《儒门事亲·凡在下者皆可下式十六》言:“陈去而肠胃洁,痼尽而荣卫昌。不补之中,有真补者存焉。”国医大师熊继柏也提出“通腑治脏”的辨治方法^[20]。故在补益脾胃之时需加入畅六腑之品,热秘予麻子仁丸;冷秘予大黄附子汤;气秘予四磨汤;气虚秘予补中益气汤;阴虚秘、血虚秘可于补脾胃剂中加大剂量当归、生地黄、白芍等;阳虚秘予济川煎,或于补脾胃剂中加入大量肉苁蓉。补脾胃、畅六腑之品,可以汤剂为主。

3 日西攻邪实,温阳解毒

3.1 温阳解毒,攻逐邪实之理

“日西阳气已虚”,日西指夕阳西下之时(酉时,17:00至19:00),是阳气衰弱之时。“脾胃亏虚,阳气不足”是肿瘤常见的整体特点,而“邪实毒结,内有伏阳”也是肿瘤的局部特点^[4,18]。《仁斋直指方论·癌》言:“癌者,上高下深,岩石之状……毒根深藏。”国医大师周仲瑛提出“癌毒”是肿瘤特有的病机,解毒是肿瘤的常用治法^[21]。《金匱要略心典·痰饮咳嗽病脉证治第十二》言:“痞坚之处,必有伏阳。”《说文解字》释“痞,痛也”“坚,刚也”。恶性肿瘤质地坚硬,伴有癌痛,“痞坚之处”即瘤体之处,也是“邪实”所在。“伏阳”是肿瘤局部病灶的阳性状态,类似于肿瘤微环境^[4]。许

多癌症起源于局部感染与慢性炎症,炎症细胞主导的肿瘤微环境是肿瘤增殖转移过程中的重要参与者^[22-23],炎症常表现为红肿热痛等阳热之象。因此,肿瘤的治疗常用清热解毒之法^[24],许多清热解毒药被证实具有肿瘤治疗作用^[25]。吴雄志^[26]也认为肿瘤是一个全身性疾病的局部表现,全身代谢水平低下类似“虚劳病”,但肿瘤局部高代谢如“一团火”。因此,肿瘤的治疗在顾护全身阳气、气血的同时,也需要攻逐局部邪实,清热解毒。

3.2 日西施治之因

日西之治,当温阳解毒以攻邪实。一则抑制肿瘤夜间转移,二则顾护阳气防止正伤。肿瘤的治疗需要中西医结合,二者相通,互相启发。最新研究发现,睡眠期间脱落的循环肿瘤细胞会分裂得更快,具有更高的肿瘤转移倾向,熟睡期间血液中循环的肿瘤细胞高达78.3%^[27]。在夜间肿瘤增殖转移的高峰期间进行化疗,可增强抗肿瘤效果。如奥沙利铂(16:00)+甲酰四氢叶酸+5-氟尿嘧啶(22:00至10:00)时辰给药时,能够明显提高有效率,减轻不良反应^[28]。顺铂在16:00至20:00用药效果最佳,耐受性更好,药物毒性更低^[29]。《灵枢·顺气一日分为四时》言:“夕则人气始衰,邪气始生,故加。”中医学认为,夜间人气衰,邪气奋起,许多疾病常于傍晚及夜间加重,肿瘤亦然。可于日西、夜间邪气渐盛时,以攻邪实之法治之,类似于夜间进行化疗。若于白昼攻邪实,可予清热解毒之法,但夜间天地人阳气皆衰,邪气正盛,肿瘤患者阳气本虚,过用清热解毒之品恐损伤阳气,助长邪实。须于清热解毒之品中加入温阳之品,使得处方整体偏温,守护全身阳气的同时,对局部邪实清热解毒,以抑制夜间肿瘤增殖转移。值得注意的是,在温阳解毒法攻邪实的中医学理论指导下,热性的化疗药物在夜间化疗时是否更具疗效优势,有待进一步研究。因此,日西时宜攻邪实以抑制肿瘤的夜间生长,且以温阳解毒为主,切勿自损阳气。

3.3 日西方药

遣方用药上,根据内、外治法可分为两种:(1)内服法。肿瘤患者脾失健运,不耐攻伐,可选择丸剂等缓攻之法,于21:00服用,待丸剂吸收之时临近肿瘤生长高峰。肿瘤的治疗不仅需要消“岩石”,还需要拔“毒根”。兼具攻坚破积、活血化瘀、攻毒拔毒之功

的虫类药备受医家青睐。可辨证论治处方,并加用西黄丸、小金丹、大黄廬虫丸、鳖甲煎丸等含有虫类药物的丸剂。(2)外治法。若脾胃虚弱,攻伐之汤丸难进,亦可于夜间中药外敷,直击病所以抗癌。如骨转移癌痛常于夜间痛甚^[30],临床常予中药外敷止痛,效如桴鼓,外敷方中川乌、肉桂、细辛温阳止痛^[31],骨碎补益肾壮骨,龙葵、重楼清热解毒,全蝎化瘀通络解毒,伍以石膏清热泻火,乳香、没药、红花活血止痛。共奏温阳壮骨,活血解毒之功。

4 结语

时辰给药是一种极具潜力的给药方式,深受现代医学的重视^[32]。中医学尊崇“天人相应”,对自然与人体生物节律已有千年的理论积淀与实践应用,但在肿瘤治疗领域,中医药的时辰给药仍待深入挖掘与系统总结。癌症相关时钟基因的发现,肿瘤昼夜节律的探索,为中医药时辰给药提供了丰富的理论支持与更加广泛的应用前景。探讨时辰给药在肿瘤中医治疗中的意义,提出平旦、日中、日西3个时间段内肿瘤治疗的理法方药,将天地人的阳气生长规律以及肿瘤的增殖转移规律相结合,以期让传统的中医理论与现代生命科学融合、创新。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: a Cancer Journal for Clinicians, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SANCAR A, VAN GELDER R N. Clocks, cancer, and chronochemotherapy[J]. Science, 2021, 371(6524): eabb0738.
- [3] SHAFI A A, KNUDSEN K E. Cancer and the circadian clock[J]. Cancer Research, 2019, 79(15): 3806-3814.
- [4] 朱鹏程,罗毅.基于“阳化气,阴成形”及伏阳学说的肿瘤病机刍议[J].南京中医药大学学报,2022,38(3):187-192.
- [5] 许博文,李杰,曹璐畅,等.基于“阳化气,阴成形”理论探讨扶阳消阴法在肿瘤临证中的应用[J].中医杂志,2020,61(9):772-775,780.
- [6] 李晓红,王倩,李克娟,等.基于“形精不足”探讨扶阳挽精法治疗肿瘤恶病质[J].中华中医药杂志,2020,35(6):2870-2872.
- [7] 吴雄志,彭涛.运用伏邪理论治疗肝癌浅析[J].中西医结合肝病杂志,2020,30(4):289-291.
- [8] 江山,傅若秋,任俊辉,等.浅谈我院静脉药物配置中心实施批次决策的作用和存在的问题[J].中国药房,2010,21(13):1197-1198.
- [9] ZHOU L, ZHANG Z, NICE E, et al. Circadian rhythms and

- cancers: The intrinsic links and therapeutic potentials[J]. *Journal of Hematology & Oncology*, 2022, 15(1): 21.
- [10] 王海燕,杨薇,谢雁鸣,等.真实世界胃恶性肿瘤患者发病及中医证候特点[J].*中医杂志*,2014,55(24):2143-2147.
- [11] 邹丹,向彩琼,徐大志,等.184例恶性肿瘤患者死亡时间分析[J].*中医药临床杂志*,2021,33(6):1154-1157.
- [12] 赵丹丹,张宁苏,张惠子.丁酉年恶性肿瘤患者死亡时间分析[J].*中医临床研究*,2019,11(10):15-17.
- [13] 杨日初,奚永江,潘维明,等.艾灸关元对休克患者血压和指温的影响[J].*上海针灸杂志*,1985,4(1):1-3.
- [14] 郑琳,李奕诗,张琦璐,等.阴盛格阳证案[J].*中国针灸*,2021,41(8):922.
- [15] 张向农,王欣,王梅,等.355例肿瘤患者中医体质类型流行病学调查研究[J].*中国中医药信息杂志*,2010,17(5):13-16.
- [16] 康姣姣,方朝义,刘童童,等.基于伏邪理论探讨癌性发热的辨证论治[J].*河北中医药学报*,2019,34(4):7-9,14.
- [17] 邓凌晨,杜磊,祝捷,等.从阴火学说探析癌性发热的基本治则[J].*中华中医药杂志*,2022,37(7):4146-4148.
- [18] 许博文,赵维哲,李杰,等.基于“痞坚之处,必有伏阳”浅论升阳散火法辨治癌性发热[J].*环球中医药*,2021,14(1):132-134.
- [19] 王薇,黎元元,杨薇,等.基于 HIS 真实世界 1219 例肺癌患者死亡时间分析[J].*中国中医基础医学杂志*,2014,20(12):1668-1669, 1701.
- [20] 刘扬,何清湖,蒋学余,等.国医大师熊继柏通腑治脏法案例举隅[J].*中华中医药杂志*,2019,34(10):4614-4616.
- [21] 李柳,程海波.中医肿瘤毒证候特征探讨[J].*中医杂志*,2022, 63(2):106-110.
- [22] HOU J J, KARIN M, SUN B C. Targeting cancer-promoting inflammation—Have anti-inflammatory therapies come of age? [J]. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 2021, 18(5): 261-279.
- [23] KHANDIA R, MUNJAL A. Interplay between inflammation and cancer[J]. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2020, 119: 199-245.
- [24] 刘洪瑞,齐元富,刘寨东,等.运用清热解毒药治疗恶性肿瘤经验[J].*中华中医药杂志*,2022,37(7):3874-3877.
- [25] 李冀,李想,高彦宇,等.清热解毒药对肿瘤治疗及其信号通路调节作用的研究进展[J].*中国实验方剂学杂志*,2019,25(24): 188-195.
- [26] 吴雄志.吴述温病研究:伏邪[M].沈阳:辽宁科学技术出版社, 2017:195-200.
- [27] DIAMANTOPOULOU Z, CASTRO-GINER F, SCHWAB F D, et al. The metastatic spread of breast cancer accelerates during sleep[J]. *Nature*, 2022, 607(7917): 156-162.
- [28] LÉVI F, GIACCHETTI S, ADAM R, et al. Chronomodulation of chemotherapy against metastatic colorectal cancer[J]. *European Journal of Cancer*, 1995, 31(7/8): 1264-1270.
- [29] KIREEVA G, GUBAREVA E, MAYDIN M, et al. Efficacy and safety of systemic and locoregional cisplatin chronotherapy in rats with ovarian carcinoma[J]. *OncoTargets and Therapy*, 2021, 14: 3373-3381.
- [30] ZAJĄCZKOWSKA R, KOCOT-KEPSKA M, LEPPERT W, et al. Bone pain in cancer patients: Mechanisms and current treatment[J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(23): 6047.
- [31] 胡玉星,周庆鸿,冯婷,等.基于“卒病痼疾,荣亏瘀伤”理论探析癌痛的辨治[J].*中医杂志*,2022,63(16):1590-1594.
- [32] RUAN W, YUAN X Y, ELTZSCHIG H K. Circadian rhythm as a therapeutic target[J]. *Nature Reviews Drug Discovery*, 2021, 20(4): 287-307.

(本文编辑 贺慧斌)