

·理论探讨·

本文引用:王孟超,孔凡铭,贾英杰,陈立伟. 基于“缓中补虚”探析大黄廬虫丸论治晚期肝癌[J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(11): 1944-1947.

基于“缓中补虚”探析大黄廬虫丸论治晚期肝癌

王孟超^{1,2},孔凡铭^{1,2},贾英杰^{1,2},陈立伟^{1,2*}

(1.天津中医药大学第一附属医院肿瘤科,天津 300193;2.国家中医针灸临床医学研究中心,天津 300193)

[摘要] “缓中补虚”蕴含着缓攻以祛瘀生新的治疗思路,体现了中医整体观和个性化的诊疗思维,符合“屡攻屡补,以平为期”的治癌理念。大黄廬虫丸为张仲景名方,被历代医家所推崇,广泛用于临床,现代研究表明其含有多种抗癌活性物质。大黄廬虫丸所体现的祛瘀润燥、通腑泄浊、缓消扶正的治疗思路切中晚期肝癌虚、瘀、毒的病机特点。通过对大黄廬虫丸组方特点和晚期肝癌发病机制的理论阐述,为古方今用提供理论支持,为 大黄廬虫丸提供更多研究方向,为晚期肝癌患者提供更多治疗思路。

[关键词] 肝癌;大黄廬虫丸;经方;金匱要略;缓中补虚;祛瘀

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.11.028

Treating advanced liver cancer by Dahuang Zhechong Pill based on "relieving blood stasis and supplementing deficiency"

WANG Mengchao^{1,2}, KONG Fanming^{1,2}, JIA Yingjie^{1,2}, CHEN Liwei^{1,2*}

(1. Department of Oncology, The First Hospital of Tianjin University of Chinese Medicine, Tianjin 300193, China;

2. National Clinical Research Center of Chinese Acupuncture and Moxibustion, Tianjin 300193, China)

[Abstract] "Relieving blood stasis and supplementing deficiency" is a new treatment of eliminating stasis and generating blood by slow regulation. It reflects the holistic view and the personalized diagnosis and treatment thinking of Chinese medicine, and conforms to the cancer treatment idea of "eliminating stasis and generating blood to achieve a healthy state". Dahuang Zhechong Pill is a well-known recipe of ZHANG Zhongjing, which has been highly praised by ancient physicians and widely used in clinical practice. Modern studies have shown that it contains a variety of anti-cancer active substances. The treatment thoughts of eliminating blood stasis and moistening dryness, defecating to eliminate wastes, and relieving blood stasis to strengthen healthy qi conform to the pathogenesis characteristics of deficiency, stasis and toxicity of middle-staged and advanced liver cancer. By theoretically elaborating the prescription characteristics of Dahuang Zhechong Pill and the pathogenesis of advanced liver cancer, this paper supports the modern application of ancient prescription theoretically, aiming to provide more research directions for Dahuang Zhechong Pill and more therapies for patients with advanced liver cancer.

[Keywords] liver cancer; Dahuang Zhechong Pill; classical prescription; *Essentials from the Golden Cabinet*; relieving blood stasis and supplementing deficiency; eliminating stasis

在我国所有常见恶性肿瘤中,原发性肝癌的发病率排第4位,死亡率排第2位,5年生存率较低,严重危害着国民健康^[1-2]。原发性肝癌早期临床表现

无特异性,往往不会引起患者重视,确诊时多已发展到中晚期;晚期肝癌生存期短,治疗手段单一,预后不良^[3]。

[收稿日期] 2022-07-27

[基金项目] 国家重点研发计划资助项目(2018YFC1707400)。

[第一作者] 王孟超,男,硕士研究生,医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤。

[通信作者] * 陈立伟,男,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,E-mail: Iron9999@126.com。

大黄廔虫丸出自张仲景《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》,“五劳虚极羸瘦……内有干血,肌肤甲错,两目黯黑。缓中补虚,大黄廔虫丸主之”。大黄廔虫丸具有缓消干血,祛瘀生新的功效,其组方严谨,配伍巧妙,广泛用于肝胆疾病的治疗^[4],且有较好的抗肿瘤效果^[5]。

1 历代医家对“缓中补虚”的理解

“缓中补虚”出自《金匱要略·血痹虚劳病脉证并治》,由于伤寒杂病论成书久远,传抄版本多,词句简略,加之各个医家学识高低不等,因此,对于“缓中补虚”的理解,历代医家不尽相同,各有千秋。其概括起来主要有三方面:其一,缓中补虚是指邪去正复的理念,如《金匱要略直解·血痹虚劳病脉证并治》“干血去,则邪除正王,是以谓之缓中补虚”。其二,缓中补虚为内有干血的治法,如徐忠可认为缓中即用濡润活血之法以缓中焦之急,补虚即用补血滋阴之药以解虚劳之患^[6]。另有部分学者认为缓中即为宽中,故用大黄、桃仁泻下以畅中焦^[7]。其三,缓中补虚为先攻后补之则,如《张氏医通·虚损》“待干血行尽,然后纯行缓中补虚收功”。程门雪也言先去其实,实去方可补虚,并认为缓中补虚应写成缓用补虚^[8]。

综上所述,对于“缓中补虚”的理解,各个医家均提到了祛瘀和补虚,但对攻补关系的解读略有不同,一是认为攻即是补,二是认为攻补兼用,三是认为先攻后补。攻即是补和先攻后补都强调了攻邪的重要性,但从《金匱要略》原文来看,此为久病体虚,内有干血之证,很难通过攻邪达到阴阳自合的状态。攻补兼用虽然兼顾了体虚的病机,但只考虑到药物的补血滋阴作用,没考虑到缓攻的间接补虚效果。从大黄廔虫丸的药物组成来看,以大剂量逐瘀之品配以小剂量清热补血益气之药,可以体现张仲景本意是以攻邪为主,但干血必为日久而成,非朝夕能去,故制成丸剂缓缓图之,就如十枣汤中的大枣和四逆汤中的甘草,可以减缓药物峻猛之性,延长作用时间,减轻不良反应。因此,缓中补虚主要是为了说明缓攻的治疗策略,只有缓攻才能给正气恢复留出充足的时间。

2 肝癌的病因病机

肝癌在中医学中可归为积证范畴,起病缓慢,病程较长,其发病机制常从“虚、郁、滞”去考虑,正虚是

发病之本,气郁不畅、邪毒留滞为促病之源^[9],也有医家从“阳主动,阴主静”的角度去考虑,认为肝癌的发病机制为阳气不化,阴邪停留,日久成积^[10],还有医家从“脏毒秽浊学说”考虑,认为肝癌的演变是由气及血,由经入络的过程,病理变化为虚、瘀、毒,脏毒形成是晚期肝癌的标志^[11]。以上均提示了肝癌本虚标实的病理特点。

肝藏血主疏泄,恶抑郁喜调达,故肝经最易郁滞,肝血最易耗伤。肝经郁滞多与寒凝肝脉、情志抑郁相关,肝血耗伤多与脑力过劳、思虑过度相关。若正气充足,气血化生有源,则寒邪不易侵袭,气血不易匮乏。若正气亏虚,肝经气血鼓动无力,则易肝气郁滞,血行不畅,气血留着而为瘀、津液不行而成痰,痰瘀互结久病入络则酿而成毒,故正气亏虚是肝癌的始发因素,气滞为发病的中心环节,痰浊瘀阻是病理产物,浊毒是最终阶段。早期肝癌以气滞为主,随着病情发展,正虚逐渐显露,痰瘀逐渐累积,浊毒逐渐形成,正虚邪实相互促进,逐渐加重,故晚期肝癌多表现为虚、瘀、毒并存之证,此为大黄廔虫丸治疗晚期肝癌提供了辨证依据。

3 大黄廔虫丸的组方特点

《儒门事亲·凡在下者皆可下式》云:“陈莖去而肠胃洁,癥瘕尽而荣卫昌。”大黄廔虫丸以攻伐为主,但蕴含缓攻之意,以峻猛之药成缓攻之方,用攻伐之法起补虚之能。大黄廔虫丸以大黄、桃仁、廔虫、虻虫、水蛭、蛭螬、干漆活血破瘀,其中大黄蒸用配伍桃仁,缓下以开邪之出路,促进痰瘀、浊毒的排出;通肠以调畅肝之气机,促进肝气调达、气血通畅,若毒瘀较重,可改用下瘀血汤以破瘀解毒,通腑泄热以缓中焦之急。甘草、蜂蜜甘缓和中,且制成丸剂,极大缓解了破血之药的峻烈之性,加用芍药、黄芩、生地黄符合“补用酸,助用焦苦,益用甘味之药调之”的补肝之法,其中芍药可缓肝之急,黄芩可清胆道郁热。以上配伍共同诠释了缓中补虚,扶助正气之意。

4 晚期肝癌的治疗思路

正气亏虚则应扶助正气,瘀毒内结则应活血化瘀。但瘀毒不去,扶正难以奏效;正气亏虚,不宜强力攻伐。因此,对于治疗虚实夹杂的晚期肝癌患者,应该考虑缓攻之法,缓缓图之以求邪去正复,其具体方法可总结为以下4点。

4.1 祛瘀润燥,去除干血

晚期肝癌患者,病程较长,病久入络,加之气机壅滞,郁而化热,灼伤肝阴,耗伤肝血,容易形成内有干血之证^[12];晚期肝癌患者,多经数次抗肿瘤治疗,药毒累积,损伤机体,可造成骨髓抑制,亦可促进干血形成^[13]。《金匱要略心典·血痹虚劳病脉证并治》载“内有干血者……干血不去,则足以留新血而渗灌不周”,故对于内有干血的患者,祛瘀是生新的基础,大黄廬虫丸以大黄、廬虫等药活血祛瘀,配以生地黄、芍药濡润干血兼生新血,有利于干血去除、新血复生。干血去则木气升发,有力于机体正气的恢复,正如《素问·六节藏象论》“凡十一藏取决于胆也”。

4.2 通腑泄热,排除浊毒

肝癌晚期,肝脏功能受损,疏泄失常,运化失司,病理产物堆积。通腑有利于排泄肝中腐蚀瘀毒,根据“肠-肝轴”理论,通腑还可以缓解及预防肝性脑病^[14]。大黄廬虫丸中,大黄、桃仁可通腑泄浊;杏仁开肺气,而调腑气;桃仁、杏仁、蜂蜜可润肠通便;黄芩中空性凉,可泄腑热,其味苦可厚肠坚阴,以上药物共同起到了通腑泄热,排除腐蚀之效。《儒门事亲·凡在下者皆可下式》云:“大积大聚,大病大秘,大溷大坚,下药乃补药也。”大黄廬虫丸通过缓泄的作用,有利于机体中腐蚀之物的排出,从而促进正气的恢复。

4.3 补血养阴,扶助肝体

肝藏血主疏泄,体阴而用阳,晚期肝癌侵占肝体,势必会伤阴耗血。大黄廬虫丸中配伍生地黄、芍药以助阴血,虽然药味不多,药量不大,但能够体现张仲景补血养阴的思路,并且还配伍甘草、蜂蜜健脾和中,补助后天,以资生化,共同起到扶正的作用。

4.4 兼顾他证,灵活加减

在临床实践中,若毒瘀之邪比较重,可改丸剂为汤剂,待瘀毒之邪衰其大半后,续用丸剂巩固疗效。若正虚比较明显,出现肝肾阴虚、脾肾阳虚的表现(主要源于木郁克土、子病及母、阴阳互损等),此时可在大黄廬虫丸的基础上,辅以滋阴或扶阳之药,以纠正阴阳之偏盛偏衰。若伴有感染出现湿热之证,应效仿《金匱要略·脏腑经络先后病脉证》“夫病痼疾加以卒病,当先治其卒病”。

5 大黄廬虫丸的现代研究

现代研究显示,大黄廬虫丸中含有的大黄素、次

黄嘌呤、汉黄芩素等成分对耐药肝癌细胞活力具有抑制作用^[15]。相关单体药物研究显示,大黄、水蛭具有调控肿瘤细胞增殖、促进凋亡、抑制转移等作用^[16-17];生地黄和赤芍可以调节机体免疫功能,改善免疫细胞和免疫分子活性,提高机体抗肿瘤能力^[18-19]。

临床研究发现,大黄廬虫丸可缩小肝癌病灶体积,降低血中甲胎蛋白和碱性磷酸酶含量^[20],大黄廬虫丸还可提高经导管肝动脉化疗栓塞术的临床疗效,降低经导管肝动脉化疗栓塞术的不良反应,保护患者肝功能,提高患者免疫力,降低肿瘤转移风险^[21]。另外,大黄廬虫丸有显著的抗纤维化作用,对于肝癌合并肝硬化有较好的治疗效果^[22-23]。

6 验案举隅

李某某(住院号:N212610),男,79岁。2021年8月26日,查PET/CT显示肝左外叶近肝门区结节状稍低密度影伴代谢增高,考虑肿瘤性病变,可能为肝内胆管细胞癌,肝门区肿大淋巴结影伴代谢轻度增高,请结合临床除外转移。2021年9月3日至2021年9月8日、2022年4月3日至2022年4月5日,口服甲磺酸仑伐替尼胶囊,因后背及腰部疼痛停药。2022年5月18日,因腹胀、乏力于天津中医药大学第一附属医院住院治疗。入院情况:神清,精神弱,周身乏力,上腹部胀满疼痛,食欲差,大便难,3天1次,质干,小便调,寐欠安,舌暗红少苔,脉沉弦。体格检查可见消瘦,皮肤偏干,腹部膨隆,双下肢水肿,爪甲无光泽。2022年5月18日,生物化学全套检查显示白蛋白29.5 g/L、丙氨酸氨基转移酶41.3 U/L、天冬氨酸氨基转移酶59.7 U/L、 γ -谷氨酰胺转氨酶264.1 U/L、碱性磷酸酶271.4 U/L。2022年5月25日,强化CT显示肝左叶占位性病变,考虑肝内胆管细胞癌,最大横截面4.5 cm×3.5 cm;脾多发异常强化影,不排除转移性病变;腹膜后淋巴结增大,不排除转移性病变。入院后给予黄芪注射液扶助正气,呋塞米注射液利尿,输注人血白蛋白补充蛋白。中医辨为气虚血瘀证,药用大黄廬虫丸(每日早晚各1次,每次6 g)通腑泄浊,祛瘀扶正,服药2 d,大便缓解,上腹部胀满减轻;服药7 d,乏力缓解,食欲及睡眠改善;服药20 d,症状均好转,病情平稳,出院。2022年6月7日,生物化学全套检查显示白蛋白30.1 g/L、丙氨酸氨基转移酶26.8 U/L、天冬氨酸氨基转移酶45.3 U/L、 γ -谷氨酰胺转氨酶229.8 U/L、碱性磷酸

酶 204.5 U/L。出院后续用大黄廬虫丸。

二诊:2022年6月22日。患者出现咳嗽、咳痰无力,腹胀,纳可,寐欠佳,二便调,舌暗红苔白腻,脉沉弦。生物化学全套检查显示:白蛋白 33.5 g/L、丙氨酸氨基转移酶 24.8 U/L、天冬氨酸氨基转移酶 43.0 U/L、 γ -谷氨酰胺转肽酶 227.8 U/L、碱性磷酸酶 192.4 U/L。中医辨为气虚痰滞证,治以行气化痰兼补气。因患者瘀血症状不明显,故大黄廬虫丸药量减半(每日早晚各1次,每次3g),加服汤剂,处方:黄芪 60 g,厚朴 30 g,枳壳 30 g,炒莱菔子 15 g,紫苏子 15 g。3 d后,咳嗽咳痰缓解,停中药汤剂,续用大黄廬虫丸(每日早晚各1次,每次3g)。

三诊:2022年7月6日。疫情原因,线上复诊,患者自述病情平稳,于当地复查CT,瘤体较前无进展。嘱患者续用大黄廬虫丸(每日早晚各1次,每次3g)。

按:患者诊断为晚期肝癌,不耐受手术及靶向治疗。入院时气虚明显,伴有水肿、低蛋白血症,故用黄芪注射液补气抗癌、输注白蛋白加味塞米消水肿。患者消瘦,皮肤干,爪甲无光泽,腹部胀满,食欲差,舌暗红少苔,符合大黄廬虫丸证候表现,故予大黄廬虫丸缓中补虚。症状好转后,为防止伤正,减少大黄廬虫丸的用量,继续服用,以祛瘀泄浊,缓消肿块。二诊出现咳痰,源于气虚不能运化津液,聚而生痰,故在服用大黄廬虫丸的基础上,加用汤剂以补气、行气、化痰。咳嗽咳痰缓解后,续用大黄廬虫丸以缓消癥块。患者治疗期间,肝功能有所好转,肿瘤未进展。

大黄廬虫丸以虚瘀并存为辨证要点,以“缓中补虚”为治疗思路,可以改善晚期肝癌患者的肝功能,抑制病情进展,提高患者生存质量,但目前单用大黄廬虫丸治疗晚期肝癌的病例较少,仍然需要不断积累临床经验。

参考文献

[1] 国家卫生健康委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗指南:2022年版[J].中国实用外科杂志,2022,42(3):241-273.
[2] 赫捷,陈万青,沈洪兵,等.中国人群肝癌筛查指南:2022,北京[J].中国肿瘤,2022,31(8):587-631.

[3] 中国抗癌协会肝癌专业委员会.中国肿瘤整合诊治指南:CACA-肝癌部分[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(3):31-63.
[4] 黄露,刘旭东,李品桦,等.大黄廬虫丸在肝脏疾病中的研究进展[J].中国中西医结合消化杂志,2021,29(5):364-369.
[5] 倪子惠,曹可馨,晓刘.大黄廬虫丸抗癌作用的基础理论及临床研究进展[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(5):710-714.
[6] 刘恩顺.《金匱要略》“缓中补虚”含义析疑[J].时珍国医国药,2007,18(10):2551-2552.
[7] 蔡治国,刘伟.《金匱要略》“缓中补虚”探赜[J].中华中医药学刊,2007,25(9):1947-1948.
[8] 徐爽,李志鸣,钟相根.《金匱要略》大黄廬虫丸“缓中补虚”探析[J].中医学报,2020,35(1):23-26.
[9] 吴泳蓉,周婷,田莎,等.从“虚-郁-滞”病机浅谈肝癌的发病机理[J].环球中医药,2019,12(12):1796-1799.
[10] 孙阳,李松哲,孙悦,等.基于“肝阳虚”浅析肝癌发病机制[J].中国民间疗法,2022,30(7):6-8.
[11] 沈东,熊壮,刘铁军.刘铁军基于“脏毒腑秽学说”辨治肝癌[J].吉林中医药,2021,41(12):1583-1586.
[12] 王加豪,张伟.论痰瘀虚为慢病之根[J].中国中医基础医学杂志,2021,27(1):17-19,70.
[13] 杨婧妍,张钟玥,王苏晋,等.从虚劳论治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制[J].湖南中医药大学学报,2021,41(5):779-782.
[14] 张继红,李素领,冯蕾心,等.基于肠-肝轴探讨肝性脑病的中西医发病机制[J].中医学报,2022,37(9):1877-1883.
[15] 张希琼.大黄廬虫丸抗肝癌活性成分筛选及其药动学研究[D].南京:南京中医药大学,2019.
[16] 张开弦,姚秋阳,吴发明,等.大黄属药用植物化学成分及药理作用研究进展[J].中国新药杂志,2022,31(6):555-566.
[17] 林岳岩,张锡流.水蛭治疗恶性肿瘤的研究进展[J].中国医药科学,2021,11(16):40-42,83.
[18] 马云飞,李光达,李琦玮,等.赤芍活性成分抗肿瘤作用机制研究进展[J].中国药房,2020,31(4):500-504.
[19] 刘阳阳,张学兰,孔庆悦,等.生地黄与熟地黄补血与免疫调节作用研究[J].中药材,2022,45(8):1843-1846.
[20] 赵宁宇,陶汉华,陈树全.大黄廬虫丸治疗原发性肝癌15例[J].辽宁中医杂志,2006,33(11):1463.
[21] 戴朝明,靳松,张济周.大黄廬虫丸联合TACE术对原发性肝癌瘀血阻络证患者VEGF、MMP-2、TGF- β 1及免疫功能的影响[J].中国中药杂志,2021,46(3):722-729.
[22] 曹锐,朱月琴,林慧敏,等.大黄廬虫丸调控ASIC1a/VEGF通路缓解肝纤维化[J].中国药理学通报,2022,38(6):928-934.
[23] 梁静涛,霍之瀛,王敏,等.大黄廬虫丸抗多器官纤维化作用机制的研究进展[J].中国实验方剂学杂志,2021,27(16):237-244.

(本文编辑 黎志清)