

本文引用:孙珍珍,李柳,程海波. 温阳解毒法在恶性肿瘤防治中的应用[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(7): 1253-1257.

温阳解毒法在恶性肿瘤防治中的应用

孙珍珍^{1,2}, 李柳^{2,3}, 程海波^{1,2,3*}

1.南京中医药大学第一临床医学院,江苏南京 210029;2.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029;
3.江苏省中医药防治肿瘤协同创新中心,江苏南京 210029

[摘要] 寒毒之名首见于《素问·五常政大论》。随着中医肿瘤病机理论体系发展,现代医家不断丰富寒毒与肿瘤发病、转移、治疗的相关性认识。寒毒作为一种特殊的复合病机,以“癌毒”为核心,兼夹寒邪,治当温阳解毒。“温阳解毒法”适用于寒毒病邪,是选择既具有温里祛寒之功,又兼具抗癌解毒之效药物组方的对应性治法,是多种肿瘤各期辨证应用的复合治法,也是恶性肿瘤的临床主要治法。“温阳解毒法”所应用的药物主要适用于癌毒夹寒的复合病机,代表药物包括附子、干姜、桂枝、川乌、花椒等。

[关键词] 癌毒;癌毒病机理论;寒毒;温阳解毒法;恶性肿瘤

[中图分类号]R273

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2023.07.015

Application of warming yang and removing toxins in preventing and treating malignant tumors

SUN Zhenzhen^{1,2}, LI Liu^{2,3}, CHENG Haibo^{1,2,3*}

1. The First Clinical Medical School, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 2. The Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, Jiangsu 210029, China; 3. Jiangsu Collaborative Innovation Center of Chinese Medicine for Prevention and Treatment of Tumor, Nanjing, Jiangsu 210029, China

[Abstract] The term "cold toxin" first appeared in *Su Wen-Wu Chang Zheng Da Lun (Basic Questions-Major Discussion on the Administration of Five-Motions)*. With development of the theoretical system of TCM tumor pathogenesis, modern doctors continue to enrich the understanding of the correlation between cold toxin and the onset, metastasis, and treatment of tumors. As a special complex pathogenesis, cold toxin takes "cancer toxin" as the core and also involves cold pathogenic factors, which should be treated with warming yang and removing toxins. Selecting Chinese medicines with both functions of warming the interior to dissipate cold and fighting cancer and removing toxins to form TCM formulas, this treatment method is suitable for eliminating pathogenic factors of cold toxin. Based on pattern identification, it is a compound treatment for various tumors with different stages and is the main clinical treatment for malignant tumors. The Chinese medicines used in the treatment are mainly applicable to the complex pathogenesis of cancer toxin with cold. The representative Chinese medicines include Fuzi (*Aconiti Lateralis Radix Praeparata*), Ganjiang (*Zingiberis Rhizoma*), Guizhi (*Cinnamomi Ramulus*), Chuanwu (*Aconiti Radix*), Huajiao (*Zanthoxyli Pericarpium*) etc.

[Keywords] cancer toxin; theory of cancer toxin pathogenesis; cold toxin; warming yang and removing toxins; malignant tumor

[收稿日期]2023-01-20

[基金项目]国家重点研发计划“中医药现代化”重点专项(2022YFC3500200,2022YFC3500201);国家中医药管理局中医药创新团队及人才支持计划项目(ZYYCXTD-C-202208);江苏高校优势学科建设工程资助项目(PAPD);江苏省高校“青蓝工程”优秀青年骨干教师资助项目。

[第一作者]孙珍珍,女,硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤研究。

[通信作者]*程海波,男,教授,博士,博士研究生导师,E-mail:haibocheng@njucm.edu.cn。

目前,中医肿瘤癌毒致病学说得到广泛认同。癌毒作为一类特异性致病因子,是导致恶性肿瘤发生、发展的关键,具有兼夹性,常与风、寒、湿等病理因素相挟,形成复合病邪,共同构成肿瘤的复合病机病证。在癌毒病机理论指导下,本团队建立“抗癌解毒”治法,即在临床防治恶性肿瘤时,根据癌毒兼夹不同的病邪,予以对应的祛风解毒、温阳解毒、化湿解毒、清热解毒、化痰解毒、祛瘀解毒、理气解毒、以毒攻毒治法^[1]。其中,温阳解毒法是治疗恶性肿瘤的重要治法之一。现基于癌毒病机理论,从文献溯源、学术内涵、临床应用、临证用药4个方面,对温阳解毒法进行简要探讨。

1 文献溯源

寒毒之名首见于《素问·五常政大论》,其言:“寒热燥湿,不同其化也。故少阳在泉,寒毒不生。”认为六气可变为六淫,酿而为毒,此毒为邪气演变的产物,非独立的致病因素。恶性肿瘤归属于中医学“积病”范畴,对于“积病”病因的认识,《黄帝内经》中每责之于寒,将病因归结于寒邪侵袭。如《灵枢·百病始生》言:“积之始生,得寒乃生。”而寒毒与肿瘤相关的描述,见于隋代巢元方《诸病源候论·痼疽病诸候下》:“此由寒气客于经络,与气血相搏,血涩结而成疽也,其寒毒偏多,则气结聚而皮厚,状如疮疖,硬如石,故谓石疽也。”提出寒与毒相搏结,气血凝涩,结聚于皮下,形成肿瘤。随着中医肿瘤病机理论体系不断完善和临床实践的深入开展,现代医家也逐步认识到寒毒在肿瘤发病及治疗中的作用,并进行了理论探讨。周春祥等^[2]提出,寒凝毒积、血络瘀滞,不仅会引发胃癌患者机体代谢紊乱,还与胃癌复发有关。除此之外,李晓丽等^[3]也认为寒毒在肿瘤转移过程中发挥着不可或缺的作用。在治法方面,周庆兵等^[4]认为众多恶性血液病由寒毒内盛引起,温化寒毒法为其主要治法之一。由此可见,寒毒与肿瘤的发病、转移及治疗密切相关。

2 学术内涵

中医临床学家大多将癌毒归为热毒、阳毒,而忽略了部分癌毒的阴寒之性。基于阴阳相互依存关系,

有热毒,必有寒毒。《疮疡经验全书·胸腹腰肋痈毒》中言:“乳岩,此毒阴极阳衰。”侧面反应了癌毒的阴寒之性。同时,肾癌、胃癌等恶性肿瘤,也常表现为体内肿块生长缓慢,酸胀隐痛,伴有脘腹冷痛、畏寒喜暖、手足不温等寒毒内生之象,这也证实了寒毒的客观存在。

传统意义上的寒毒为寒邪在机体蓄积日久而为毒,毒为邪之甚,为邪气过盛所化。癌毒病机理论认为,寒毒是癌毒与寒邪的兼夹,形成一种新的病理因素,既具有癌毒本身隐匿、凶顽、流窜、损正的致病特性,也保留了原有寒邪的致病特性,体现出双重性质和特点。寒邪留滞机体日久,可使精、血、津液等聚集变质,痰瘀互结,酿生癌毒,终成肿瘤。癌毒生成后,与寒邪胶结,酿生寒毒,寒毒易包火毒、湿毒,寒热错杂,寒湿胶结,进一步耗损阳气,导致阳气日衰,阴寒日盛,二者相互影响,互为因果^[5]。

“温阳解毒法”适用于寒毒病邪,是选择既具有温里祛寒之功,又兼具抗癌解毒之效药物组方的对应性治法^[6]。寒毒作为一种特殊的复合病机,以“癌毒”为核心,兼夹寒邪,治当温阳解毒。温阳包括温补阳气与温助阳气,一则温补阳气,补充机体阳气以扶正;二则温助阳气,鼓动内在阳气以祛寒外出。解毒即为解癌毒,癌毒内蕴是肿瘤的始动原因,抗癌解毒,祛除原有病因,方为首要任务。素体阳虚,寒从中生,气化无力,寒浊瘀滞,酿生癌毒;癌毒与寒邪兼夹,衍生寒毒,加重阳气亏虚,循环往复。寒邪为癌毒酿生提供环境,癌毒反之损耗阳气,继生寒邪。因此,温阳有利于减少癌毒生成,解毒有助于祛除机体寒邪,二者相得益彰,协调配合,协同发挥抗癌解毒的作用,从而达到坚积得散、阴实得减的效果。除此之外,温阳行气、温阳散结等均是温阳解毒法下的具体分支,应灵活应用。该法既可治疗阳虚之本,又可祛除寒邪之标,实为标本兼顾之法,临证应用可根据寒毒的致病特性、兼夹病邪及病邪之间的相互转化,结合不同分期辨证施治。

3 临床应用

3.1 温阳解毒法在辨证论治中的应用

临证中,温阳解毒法可根据阳虚寒凝的程度辨

证应用。寒毒的具体临床表现:体内肿块生长缓慢,局部肿块发无定处,有酸胀隐痛之感,舌质淡胖,舌苔白而润,脉沉迟弱等。

阳虚寒凝,应区分两者之间的主次,或以温阳为主,或以散寒为急。临证选药当分清虚实偏重,若寒邪偏盛,可用附子、川乌、桂枝等温里散寒;若阳虚为主,可用杜仲、补骨脂、巴戟天等温补阳气。寒凝经脉,凝滞气血,应温经散寒;寒伤中阳,呕吐下利,当温运脾阳。

除此之外,还可根据寒毒累及的脏腑及兼夹的临床症状,灵活应用。若兼见畏寒喜暖,纳呆便溏,手足不温,小便清长,可温脾补肾、散寒解毒;若兼见乏力气短,咳喘无力,身冷畏寒,腰膝酸软,可温补肺肾、祛寒抗癌;若兼见身体浮肿,下肢为甚,可温阳、利尿、解毒;若兼见口淡不渴,痰色白易咳,可温阳、化痰、解毒。

3.2 温阳解毒法在辨病论治中的应用

辨病论治是根据不同脏腑部位肿瘤的病机特点,选用相应的温阳解毒药。肾癌因肾阳不足,阴成形太过,病理产物聚而成形,日久不消,成为“癌肿”停留于肾。该肿瘤一时难以全部攻散,且日久消耗人体气血,遂以扶助人体阳气为首要任务。应温肾阳、健脾胃以助阳化气,临证常用附子、肉桂、菟丝子等培补肾阳,助阳化气。脾胃虚寒,气化不利,运化失常,致寒瘀痰毒互结日久渐成胃癌,应予温阳解毒法治疗其坚积,常用附子配伍干姜、肉桂、细辛等加强温阳之力,或配伍桂枝助其通阳。肠癌患者若素体阳虚,复加损阳之品,则寒从内生,易变生寒毒,温阳常用干姜、桂枝、肉苁蓉、巴戟天等。

3.3 温阳解毒法在肿瘤分期中的应用

早期重在温阳散寒,防止肿瘤扩散。肿瘤早期,邪实正未虚,患者因体内邪盛而生毒,积渐生变,酿生癌毒。癌毒生成后,或依附于寒邪杂合为病,寒毒应时而生。肿瘤早期起于寒毒,或机体表现出寒毒征象,可用温阳解毒法,重在温阳散寒。同时辨治早期肿瘤,除削伐肿瘤有形之积外,更应谨防肿瘤进一步发展,防止其扩散转移。“百病皆由脾胃衰而生”,

温补中焦脾阳,益气生血,助正气恢复,以致“正气存内,邪不可干”,防止癌毒旁窜。佐以温里散寒法,祛除机体寒毒,防止其进一步耗损阳气。基于阴阳寒热属性,癌毒更倾向于热毒、阳毒,即使起于寒毒,初期兼夹寒邪,后亦多从热化。因此,临证用药须注意药物配伍及药物剂量,切不可温阳太过,做到温阳而不助热。

中晚期脾肾双温,以助扶正祛邪之功。作为“先天之本”,肾中真阳为脏腑功能提供动力,随着癌毒亢盛、病情进展,内在寒毒逐渐耗散正气,加之放疗、化疗等外来邪毒进一步加重机体亏虚,除脾阳耗损,肾中真阳亦日渐亏耗,加剧机体正气亏虚,内寒由生,终致阳虚寒凝。此时肿瘤病机为虚实夹杂,但整体为阳虚,应脾肾双温,兼顾抗癌解毒,以助扶正祛邪,改善机体正虚环境,延长带瘤生存时间。同时,要攻不损正,补不助邪,以知为度。治疗上常用附子、干姜温阳散结,对晚期肿瘤患者疗效颇佳。

4 临证用药

温阳解毒法所用药物多具有抗癌解毒、温里祛寒的功效,且现代药理学发现^[7],其具有抗肿瘤作用,主要适用于癌毒夹寒的复合病机。代表药物包括附子、干姜、桂枝、川乌、花椒等,具体阐述如下。

附子,味辛、甘,性大热,有毒,归心、肾、脾经,具有回阳救逆、补火助阳、散寒止痛的功效。《本草新编·附子》言:“或问附子有毒……非藉其刚烈之毒气,何能祛除阴寒之毒哉。”现代药理学研究表明,附子中的生物碱类成分通过调节自噬与凋亡、上调抑癌基因、抑制 P38MAPK 与 NF- κ B 信号通路、调节免疫等发挥抗肿瘤作用^[8]。临床上常用附子配合其他温阳散寒药物治疗乳腺癌^[9-10]、肝癌^[11]、胃癌^[12]等。素体阳虚则气化无力,聚而成积,治当温阳为先。附子补火助阳,可温先天之本,以温阳扶正,消散坚积。王笑民教授提出“阳虚毒聚”理论,临床善用附子散寒解毒、扶正抑邪^[13]。附子因有大毒,在《神农本草经》中被列为下品,须慎用,临证常配伍甘草、干姜等药物,以减毒增效。

干姜,味辛,性热,归脾、胃、肾、心、肺经,具有温

中散寒、回阳通脉、温肺化饮的功效。《日华子本草·干姜》言：“干姜，治转筋吐泻，腹脏冷，解冷毒。”现代药理学研究发现，干姜主要抗肿瘤活性成分为挥发油和姜辣素类化合物^[14]。同时，研究表明干姜活性成分 6-姜酚对人肝癌细胞株 HepG-2 细胞有杀伤和化疗增敏作用^[15]，同时也具有诱导结肠癌细胞^[16]、胃癌细胞^[17]等多种癌细胞凋亡的作用。寒毒结聚，肿块渐生；或寒毒流窜，中伤脾阳，可用干姜温阳散结祛寒。若寒毒阻肺，津凝不化，聚而为痰，引起寒饮喘咳，干姜还可温肺化饮。全国名中医吴荣祖临证重视温阳扶正之法，用药上善用“干姜、肉桂、附子”，但又不拘泥于此^[18]。在临床应用中，附子、干姜常相须为用，附子补先天之本、命门之火，干姜温补后天之本，助脾阳运化，二者共奏温阳散结、消散有形积聚之功。

桂枝，性辛、甘、温，归心、肺、膀胱经，具有发汗解肌、温通经脉、助阳化气、平冲降气的作用。《王旭高医案·积聚门》提出：“积聚之证，大抵寒多热少，虚多实少，桂枝、肉桂、吴茱萸为积聚之要药……盖气温则行，气寒则凝，运行其气，流通其血，为治积第一法。”研究发现，桂枝水提物桂皮醛对人胃癌 BCG823 细胞、人乳腺癌 MDA-MB-4355 细胞、人宫颈癌 Hela 细胞、人结直肠癌 SW480 细胞和人肺癌 A549 细胞，均有诱导凋亡及抑制细胞增殖作用^[19-20]。桂皮醛除了具有抑制肿瘤作用外，还有增强机体免疫力的功能^[21]。国医大师周仲瑛提出，素体阳虚，寒从中生，易变生寒毒，临证善用桂枝、肉苁蓉、干姜等温阳散寒^[22]。桂枝虽常用于解表，但其辛散温通，有温经散寒之效，可助阳化气，疏通气血以治积。除此之外，桂枝还可配伍干姜、附子等药物治疗寒毒所致脘腹冷痛、关节疼痛等。

花椒，性温，归脾、胃、肾经，具有温中散寒、除湿、杀虫、止痛等功效。《开宝本草·花椒》言：“花椒，味辛，大热，有毒。除五脏六腑寒冷，伤寒……杀虫解毒。”花椒中的挥发油、生物碱、酰胺、木脂素多种成分均具有抗肿瘤活性^[23]。其中，花椒中的多种生物碱类成分具有体内抗肿瘤作用，对宫颈癌^[24-25]、肝

癌^[26]、胃癌^[27-28]细胞均有抑制作用，其机制可能与增强机体细胞免疫功能及促进肿瘤细胞凋亡有关。临床上，花椒在宫颈癌中应用较多。寒毒形成的实质性肿块，非一般散寒药物所能削伐，可用花椒、附子、干姜等既具温中散寒功效，又可抗癌解毒的药物。

川乌，性热，味苦、辛，归心、肝、肾、脾经，有大毒，具有祛风除湿、温经止痛的功效。李东垣曰：“川乌破诸积冷毒，则仍与附子同功耳。”《得宜本草·川乌》云：“川乌得干姜治阴毒伤寒。”川乌在抗肿瘤方面具多方位、多靶点的独特优势，现代药理学研究发现，其对肺癌、肝癌和消化系统癌症的多种肿瘤细胞有不同程度的抑制作用^[29]，表现出广泛的抗肿瘤活性，且作用机制涉及多条信号通路，可通过调节 Ras 基因表达，影响 Ras/Raf/MEK/MAPK 信号级联通路等多条途径抑制肿瘤细胞的生长、转移，诱导细胞分化和肿瘤细胞凋亡^[30]。寒毒积滞不化，与痰饮、瘀血胶结，积年累月，渐成肿块或局部肿块，发无定处。此肿块根深柢固，难以消除，须用川乌、附子等大辛大热之品散寒破积。此外，因川乌自身的毒性，在肿瘤临床应用中需注意剂量。《中华人民共和国药典》中规定川乌用量为 1.5~3 g，临证应用时，可根据肿瘤及患者情况使用 5~15 g，应用关键在于长时间煎煮。当煎煮时间>2 h，可有效降低毒性；当川乌与干姜、甘草联用时，也可降低毒性。

5 结语

在癌毒病机理论和临床实践指导下，本团队建立“抗癌解毒”治法，首倡了抗癌解毒中药分类。“温阳解毒法”作为解毒八法之一，主要针对癌毒夹寒的寒毒复合病机，以温阳散寒，抗癌解毒，以达扶正祛邪之功。临床应用温阳解毒法治疗恶性肿瘤可根据寒毒的致病特性、兼夹病邪及病邪之间的相互转化，结合不同分期辨证施治，同时做到辨证与辨病相结合，以辨证准确为关键。除此之外，今后可进一步加强对肿瘤免疫微环境等一系列影响肿瘤发生、发展的特异性致病物质的研究，阐明温阳解毒法的疗效机制，探讨其现代科学内涵，为基于癌毒病机辨治恶性肿瘤提供科学依据，更好地指导临床实践。

参考文献

- [1] 程海波, 周仲璞, 李 柳, 等. 基于癌毒病机理论的中医肿瘤临床辨治体系探讨[J]. 中医杂志, 2015, 56(23): 1989-1992.
- [2] 周春祥, 陈亦人. 寒凝毒结血瘀与晚期胃癌基本病理[J]. 中医杂志, 1999, 40(12): 712-715.
- [3] 李晓丽, 宋振华. 试论“毒结、血瘀、寒凝”与肿瘤转移[J]. 中国中医基础医学杂志, 2006, 12(7): 499-500.
- [4] 周庆兵, 胡晓梅. 议恶性血液病的重要治法: 温化寒毒法[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(9): 2383-2386.
- [5] 程海波, 李 柳, 周学平, 等. 中医肿瘤癌毒病机辨证体系的创建[J]. 中医杂志, 2020, 61(20): 1767-1770.
- [6] 程海波, 李 柳, 孙东东, 等. 抗癌解毒法的建立与应用[J]. 中医杂志, 2022, 63(15): 1420-1426.
- [7] 雷 丹, 刘志勇. 温中散寒中药抗肿瘤作用的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2021, 32(1): 170-173.
- [8] 陆超颖, 丁梦磊, 蔡淑慧, 等. 附子生物碱类成分分析及其抗肿瘤机制初探[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 720-729.
- [9] 邹 璠. 中药附子抑制乳腺癌细胞生长的机制研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2019.
- [10] 陈 丹. 附子配伍土贝母治疗乳腺癌机理研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2017.
- [11] 钱 珍. 附子多糖联用乌头碱对肝细胞肝癌的作用及机理初步研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2015.
- [12] 丁芸霞. 附子生物碱对胃癌细胞株 SGC-7901 的抑制作用及其与化疗药物协同作用的实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [13] 马云飞, 李光达, 李晓晓, 等. 从阳虚毒聚浅析王笑民辨治晚期肿瘤的经验[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(6): 72-74, 86.
- [14] 王 哲. 干姜化学成分的研究[D]. 长春: 吉林大学, 2013.
- [15] 陈 靖, 柴 玲, 谭 敏. 干姜化学成分的分离及抗肿瘤活性成分筛选[J]. 广州化工, 2021, 49(12): 111-113, 134.
- [16] 李 阳. “黄连-干姜”药对预防炎症性肠病及其相关结肠癌作用机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [17] 陶智怡. 姜类中药抑制肿瘤细胞生长及诱导肿瘤细胞凋亡作用实验研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [18] 吴文笛. 吴荣祖主任医师温阳扶正学术思想及经验总结[D]. 昆明: 云南中医学院, 2015.
- [19] 孙鹏达, 孙 冬. 桂枝水提物诱导人结直肠癌 SW480 细胞周期进程及其凋亡机制[J]. 中国老年学杂志, 2020, 40(20): 4396-4399.
- [20] 冯程程, 邹 玺, 吴 坚, 等. 桂皮醛诱导人胃癌 BGC-823 细胞凋亡及相关分子机制的探讨[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2013, 15(5): 920-925.
- [21] 黄敬群. 桂皮醛抗血栓和抗肿瘤作用的体内研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2006.
- [22] 程海波, 王俊壹, 李 柳. 癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 119-122.
- [23] 李春丽. 花椒中的化学成分及其生物活性的研究[D]. 兰州: 西北民族大学, 2021.
- [24] 袁太宁, 肖长义, 汪鋆植. 花椒抗宫颈癌 Caski 细胞作用及其机制的初步研究[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(5): 1119-1120.
- [25] 袁太宁, 王艳林, 汪鋆植. 花椒挥发油抗宫颈癌 Hela 细胞作用研究[J]. 湖北民族学院学报(医学版), 2008, 25(3): 26-27.
- [26] 赵相轩, 张朝亚, 温 锋, 等. 花椒提取物诱导肝癌细胞凋亡作用和分子机制研究[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(1): 14-17.
- [27] 张秀娟, 何丽娟, 陆 童. 花椒毒素通过死亡受体途径诱导胃癌 SGC-7901 细胞凋亡的研究[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(2): 35-39.
- [28] 李品艾, 李晓莉, 张 玲. 花椒提取物对人胃癌细胞增殖及凋亡作用的研究[J]. 安徽农业科学, 2011, 39(20): 12091-12092.
- [29] 黄秀曼, 刘迎辉, 杜钢军. 川乌抗肿瘤初步研究[J]. 河南大学学报(医学版), 2014, 33(2): 82-84.
- [30] 周长凯, 高 静, 付 蕾, 等. 川乌抗肿瘤作用研究进展及可行性分析[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(12): 179-182.

(本文编辑 贺慧娥)