

柴胡解毒汤治疗原发性肝癌病例分析并文献回顾

郭耀荣¹, 颜桂林¹, 白娜¹, 郭思远¹, 陶杨^{2*}

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆市北碚区中医院, 重庆 400700)

摘要: 原发性肝癌作为我国最常见恶性肿瘤之一, 被称为“癌中之王”, 目前缺乏最有效的治疗手段, 临床上中医治疗肝癌有着独特优势, 本文创新性地使用柴胡解毒汤加减治疗肝癌气滞血瘀证, 从影像学结果来看, 成功抑制了肿瘤生长, 并缩小了癌肿体积, 临床效果明显, 现就本例的中医辨证分析作初步探讨, 并通过文献回顾的方式整理讨论柴胡解毒汤治疗肝癌的可行性, 以为临床治疗肝癌提供新思路。

关键词: 中医药; 肝癌; 柴胡解毒汤

中图分类号: R73

文献标识码: B

DOI: 10.3969/j.issn.1671-3141.2022.56.022

本文引用格式: 郭耀荣, 颜桂林, 白娜, 等. 柴胡解毒汤治疗原发性肝癌病例分析并文献回顾[J]. 世界最新医学信息文摘, 2022, 22(056): 113-118.

Analysis of Cases of Primary Liver Cancer Treated with Chaihu Jiedu Decoction and Literature Review

GUO Yao-rong¹, YAN Gui-ling¹, BAI Na¹, GUO Si-yuan¹, TAO Yang^{2*}

(1. Chongqing Medical University, Chongqing 400016; 2. Chongqing Beibei Hospital of traditional Chinese medicine, Chongqing 400700)

ABSTRACT: As one of the most common malignant tumors in China, primary liver cancer is known as the “king of cancer”. At present, there is no most effective treatment. Traditional Chinese medicine has unique clinical advantages in the treatment of liver cancer. In this paper, Chaihu Jiedu Decoction is innovatively used to treat qi stagnation and blood stasis syndrome of liver cancer. As shown in the imaging results, it successfully inhibits the growth of tumor and reduces the volume of cancer, which indicates obvious clinical effect. A preliminary discussion has been done on the syndrome differentiation analysis of traditional Chinese medicine in this case, The feasibility of Chaihu Jiedu Decoction in the treatment of liver cancer was discussed as well through literature review. It is hoped that these can provide new ideas for clinical treatment of liver cancer.

KEYWORDS: traditional Chinese medicine; liver cancer; chaihu jiedu decoction

0 引言

原发性肝癌(简称肝癌), 属于消化系统最常见恶性肿瘤之一, 死亡率位居第二, 主要包括肝细胞癌、肝内胆管癌和肝细胞癌-胆管癌混合型三种类型^[1], 我国是肝癌发病率较高的国家, 死亡率呈逐年升高, 严重威胁我国人民群众身体健康^[2]。我国肝癌最常见的类型是肝细胞癌, 其中乙型病毒性肝炎是其主要发病因素^[3]。西医方面根治性手术治疗仍然是肝癌的主要治疗手段, 但存在复发率、转移率高等

问题^[3]。中医药在抗癌改善临床症状、延长生存期等方面有着其独特优势。中医讲究辨证施治, 临床中强调辨病与辨证相结合, 笔者在临床观察中发现北碚区中医院消化内科就诊患者中, 肝癌大多由乙肝演变而来, 中医病机分析多为外感疫毒与内生湿毒相合, 日久瘀滞, 积聚成癌, 辨证多为气滞血瘀证, 导师陶杨教授基于刘渡舟教授的柴胡解毒汤加减去辨证治疗肝癌, 均取得较好的临床疗效。现将其中典型病例进行探讨分析。

作者简介: 通信作者*: 陶杨, 医学硕士, 主任中医师, 硕导, 主要研究方向为中医药治疗脾胃肝胆疾病。



1 资料与方法

1.1 一般资料

患者XXX,男,64岁,既往慢性乙型肝炎20+年病史(未治疗);双下肢小腿及脚掌发木,右手肌力减弱10+年;否认饮酒史。2020-09-13于当地职工医院体检时行上腹部CT示:肝硬化,肝内多发稍高密度结节影;脾大,门静脉高压,少量腹水;贫血征象。2022-09-22查AFP:>400ng/mL(参考值:0-10ng/mL),肝功:AST:190.6U/L,ALT:207.1U/L,GGT:277.1U/L,TBIL:46.1 μ mol/L,DBIL:20.2 μ mol/L,IBIL:25.9 μ mol/L。2020-10-03西南医院行肝功:AST:195.00IU/L,ALT:183.40IU/L,GGT:263.10IU/L,TBIL:41.80 μ mol/L,DBIL:17.70 μ mol/L,IBIL:24.10 μ mol/L;AFP:337.08ng/mL(参考值:<10ng/mL);高敏HBV-DNA定量:2.066E+05 IU/mL(参考值:最低检测限50)。2020-10-10西南医院行上腹部增强CT(见图1):1.肝II段类圆形等密度肿块影,大小约3.2cm,考虑原发性肝CA;2.肝硬化,门脉高压,脾大;诊断为原发性肝癌。患者拒绝手术、射频消融、放化疗等治疗手段,随后至陶杨教授处就诊。2021-01-12初诊,主诉:以发现肝脏肿瘤4月就诊。刻下症见:进餐后小腹胀满,矢气多,厌油,纳差,双下肢小腿及脚掌发木,手抖,无腹痛,无乏力,大小便正常,舌质暗,苔薄黄,脉弦细。查体:无皮肤及巩膜黄染,无肝掌、蜘蛛痣,浅表淋巴结无肿大,心肺正常,腹平软,无压痛、反跳痛,肝大,于剑突下2横指可扪及,轻度压痛,双下肢无水肿。辅助检查:(2021-01-12北碚区中医院)腹部彩超:肝实性结节(约3.0cm \times 1.7cm);门静脉高值;脾大。

1.2 方法

中医诊断:积聚(气滞血瘀证)。

治法:疏肝健脾,清热解毒,活血祛瘀。

处方:

柴胡12g	黄芩10g	土茯苓20g
茵陈20g	凤尾草30g	地耳草20g
垂盆草30g	鸡骨草20g	土鳖虫15g
川楝子15g	白芍15g	楮实子20g
重楼15g	甘草10g	半枝莲15g
白花蛇舌草15g	泽兰15g	赤芍30g
醋鳖甲30g	天龙15g	生山楂20g
建曲20g	陈皮12g	黄芪50g
党参15g	茯苓20g	炒白术15g
小茴香12g		

日1剂,水煎服,早晚温服。

2021-03-02二诊:服上方后上述症状较前均有缓解,仍感小腹胀满,餐后明显,纳差,二便调,舌质暗,苔薄黄,脉弦细。上方去建曲,改为六神曲20g、鸡内金20g、紫苏梗15g,健运脾胃;加醋五味子15g,酸收以敛肝火;《医学正传》中提出“大毒之病,必用大毒之药以攻之”,治疗时仅用扶正、解毒、活血类药物恐难奏效,非攻不可,结合患者就诊时正气尚强,因此在遣方用药方面,酌加蜂房20g,以毒攻毒,荡涤顽毒,最大限度攻除癌毒,同时注意剂量,做到攻邪而不伤正。共30剂,服法同上。

2021-04-06三诊:上方治疗1月后,复查甲胎蛋白:22.01ng/mL(参考值:0-10ng/mL),肝功:AST:50.7U/L,彩超:左肝实性结节(约1.6cm \times 1.4cm \times 2.2cm,稍向肝外突起)。续上方调治。

2021-04-22四诊:再服上方1月,复查甲胎蛋白:14.28ng/mL,肝功:AST:43.1U/L,续前方调治。

2021-05-25五诊:守前方1月,复查甲胎蛋白:9.35ng/mL,肝功:未见明显异常。彩超:左肝实性占位(约2.0cm \times 1.5cm);续前方。

2021-08-19六诊:前方连服3月后,现厌油、小腹胀满、矢气多较前好转,进食寒凉则腹泻,小腿发木,纳眠尚可,二便调。舌质

淡，苔薄白，脉细。辨证为肝热脾寒，明代李梴《医学入门·脏腑》提出“肝与大肠相通”理论，白傲雪^[4]等基于“肝与大肠相通”理论阐释肝癌与肠稳态之间的相关性，认为肝癌的发生与发展伴随着肠稳态的失和，主张应用“和法”去恢复肠稳态。结合六诊时症状，患者连服7月余苦寒清热解毒之品，导致出现湿热瘀毒未清，而脾阳已伤的肝热脾寒证，适当加入桂枝15g以疏肝通阳，交通寒热，干姜15g温补脾阳，与原方中柴胡、黄芩、甘草等组成柴胡桂枝干姜汤和解少阳兼治脾寒。

2021-11-18七诊：上方调治3月，患者诉肠鸣频繁，大便稀溏，每日一次，双侧小腿肚及脚掌发木较前有减轻，纳眠尚可，小便调，舌质淡红，苔薄黄，脉滑。复查甲胎蛋白：正常，肝功：AST：41.5U/L。患者虽便溏，但大便一日一次，临床中可看作一种稳态，一方面引湿毒从后窍而出，另一方面又未损伤脾阳，故仍前方调治。

2022-02-10八诊：守方治疗3月，现肠鸣较前频次减少，大便稀溏，每日一次，双下肢小腿肚及脚掌仍发木，舌质淡红，苔薄白，脉滑。复查腹部彩超及肝纤维瞬时弹性测定：左肝实性占位（2.7cm×1.9cm）；肝回声改变；门静脉增宽；脾大；轻度肝纤维化。续上方。

2022-03-10九诊：上方续治疗1月，复查上腹部增强CT（见图2）：1.肝左叶S2段低密度结节（约2.1mm）；2.肝脏改变，脾大，提示肝硬化，门静脉增粗，肝门区淋巴瘀滞、食道下段、胃底静脉曲张；3.肝右叶小囊肿。续上方调治。

1.3 中医对肝癌的认识

祖国医学中虽无“肝癌”之名，但根据肝癌之症状、体征可将其归于中医“积聚”“黄疸”“肝壅”“臌胀”等病范畴。《医学原理》云“积聚者乃癥瘕、肠瘕伏梁、肥气、痞气、息贲、奔豚等症之总名也。”关于肝癌的病因病机，李春辉认为正气亏虚、脏腑阴阳失

调是肝癌发病的根本原因，病机首重瘀毒内盛^[5]。钱英认为“虚损生积、毒瘀内结”是肝癌最基本的病机^[6]。钱伯文总结提出“脾虚肝郁”是肝癌发病的关键因素^[7]。郑伟达总结肝癌病因病机包括内、外两个因素，内为脏腑气虚血亏，脾虚湿困，气滞血瘀；外为六淫邪毒入侵，虚邪中人，邪凝毒结，日久成积^[8]。张德忠总结肝癌主要病机为正虚邪实，正虚以肝血不足，脾失健运，肾精亏损多见；邪实则见于痰、湿、热、瘀、毒，诸邪相兼为患^[9]。辛凯旋则认为正气不足是肝癌发病的根本原因，气滞、湿热、瘀毒为其主要致病因素^[10]。凌昌全提出“癌毒”为恶性肿瘤发生发展的关键，主张以“癌毒”立论^[11]。综上，中医各大名家认为肝癌为正虚而湿热、瘀毒、气滞等邪气积聚所成，多责之肝脾肾三脏，病机本质为正虚邪实。

3 肝癌的辨证论治

3.1 肝癌的症候学研究

辨证论治是中医治疗的核心，但由于肝癌病机较为复杂，迄今为止，肝癌的辨证分型尚未有完全统一标准，凌昌全教授带领的团队^[12]自1949起通过文献整理等方式对原发性肝癌的中医症候学研究归纳，初步总结出肝癌的常见证型分为九种，其中气滞血瘀型最为多见。方肇勤教授带领的课题组^[13]采用大样本调研方案，通过多年临床观察分析得出肝癌的中医证候学特点：Ⅰ~Ⅲ期证候以肝郁气滞、脾气虚为主，Ⅱ期以肝血瘀阻、气滞、气虚、湿热等为主，Ⅲ期以气虚、阴虚、血瘀、气滞、水湿内停等为主，统计发现气滞、血瘀贯穿于该病的始终，从而得出结论：气滞血瘀是本病的常见证型之一。李永健等^[14]通过对近20年来国内公开发表的肝癌文献报道进行整理统计，结果为：肝癌常见证型为气滞血瘀型（23.11%）、肝郁脾虚型（16.81%）、肝肾阴虚型（13.72%）、肝

郁气滞型(11.84%)、脾胃气虚型(11.42%)、湿热内蕴型(5.94%)。综合上述症候学研究证实了气滞血瘀证在肝癌不同临床分期的辨证论治中的重要作用。

3.2 肝癌的中医治法研究

当代中医名家治疗肝癌,多采取扶正祛邪的治法,在辨证论治的基础上,以疗效为着眼点,立足于临床实践,为肝癌的防治发挥了重要作用。王三虎在经过多年潜心研究及临床验证总结创制了肝癌主方——软肝利胆汤,以疏肝健脾、清利湿热、化痰解毒、软坚散结为组方原则,临床应用见效颇佳^[15]。焦中华在多年临床实践中研制了抗癌专方——化积方,临证侧重健脾疏肝、理气和胃^[16]。康良石临床注重辨病与辨证结合,强调辨病侧重应用清热解毒、活血祛瘀的中药^[17]。吴良村认为肝癌病机首重热毒内蕴,因此临证注重运用清热解毒药^[18]。周仲瑛主张从“癌毒”辨治,侧重“消癌解毒、扶正祛邪”之法^[19]。潘敏求总结肝癌病机责之“瘀、毒、虚”三个方面,治疗时遵循“健脾理气、化痰软坚、清热解毒”三法,从瘀毒与脾虚进行立法处方,并研发新药“肝复乐”,结合肝癌早、中、晚分期随证加减^[20]。杨金坤强调辨病与辨证结合,遣方用药以健脾益肾、清热解毒、软坚散结之法为主^[21]。何任治疗肝癌主张“不断扶正,适时祛邪,随证治之”,扶正重视补脾益肾,祛邪则以“清热解毒、活血化瘀、化痰散结、理气解郁”为主^[22]。王灵台临床主张辨证施治,以扶正祛邪为治疗原则,扶正尤重补益脾肾,强调阴阳双补,祛邪侧重于“解毒清热,化浊祛瘀”,主张中病即止^[23]。刘嘉辉等^[24]深入挖掘整理首届国医大师及首批国家级名老中医的医案,总结分析得出:肝癌的病机本质为“正虚邪实”,各大名家治疗肝癌时多主张扶正健脾,同时临证辨证运用清热解毒、疏肝理气、活血散结等治法。综上,肝癌治法以扶正祛邪为基本原则,辨病与辨证相结合,扶正多重视培补脾肾二脏,祛

邪多注重清热利湿、理气活血、化痰软坚、抗癌解毒等治法。

4 讨论

结合本例来看,在整个治疗过程中,始终以柴胡解毒汤合四君子汤加减进行治疗,从现代医学角度来看,可达到长期抗肿瘤及扶正祛邪的效果。柴胡解毒汤是刘渡舟教授在临床应用中研制的自拟方,组成包括柴胡、黄芩、茵陈、土茯苓、炙甘草、蚤休、草河车、苍术^[25],主要应用于急性肝炎、慢性肝炎急性发作期,肝炎气分证,临床中可显著降低转氨酶,促进肝功能各项指标恢复。鲁利甫^[26]通过临床观察柴胡解毒汤治疗158例慢性乙肝患者,结果显示可改善患者肝功能,有效调节机体免疫功能,提高HBV-DNA转阴率。但临证应用柴胡解毒汤治疗肝癌尚未见报道。

肝能藏血,又主疏泄,体阴而用阳,性喜条达而恶抑郁。本例患者迁延日久,从慢性乙肝发展至肝癌,此系早年肝受邪伤,正气亏虚,湿热疫毒趁机入侵,导致肝脏功能失调,肝失疏泄,气血津液输布失常,肝不藏血,气血运行不畅,气滞血瘀与湿热邪毒互结,结聚成积,发为本病。中医病机分析属于正气亏损,湿毒交蒸,气血瘀滞,久则形成肿块,乃正虚邪实之征;正虚以脾虚为主,邪实以热毒瘀积为主。结合患者肝炎日久,疫毒伏留,湿毒瘀阻,故清热解毒法应始终贯穿治疗全过程,祛邪同时不忘扶正。组方中柴胡、黄芩为君,清利肝胆湿热;茵陈清热利湿,利胆退黄;土茯苓、楮实子利水,引湿热下行,又无助水伤阴之弊;地耳草、垂盆草、鸡骨草、凤尾草、半枝莲、白花蛇舌草清热解毒,抗菌消癌;重用黄芪、四君子汤(党参、白术、茯苓、甘草)以益气健脾扶正,使运化有权,与柴胡、陈皮相配使补而不滞;炒川楝子疏肝泄热,抗癌;重楼苦寒入肝,清热解毒,凉肝定

惊,现代药理研究表明还可抗肿瘤、抑制癌细胞;白芍、醋五味子、醋鳖甲敛肝阴、肝火,共为臣药;肝喜条达而恶抑郁,肝癌致病,首犯气血,故在治疗时重视理气活血之法,伍以柴胡、陈皮疏肝理气,土鳖虫、赤芍、泽兰祛瘀生新,调畅气血;天龙、蜂房软坚散结,解毒消坚;小茴香、丹参、山楂合用暖肝活血止痛;建曲、山楂、陈皮理气导滞,固护脾胃,均为佐药;甘草调和诸药,用以为使。全方共奏肝脾同调,气血同治,攻补兼施。现代药理研究证实,大多数清热解毒类中药不但可以调节和增强机体的免疫功能,而且具有抗菌、抗病毒、抗癌抑瘤防突变、清解癌毒产物在体内的蓄积、抑制癌基因转录等作用^[27];最新研究蔡尚课题组运用模型小鼠测试确认肿瘤中存在细菌,且通过抗生素清除实验证明了肿瘤菌群在癌转移中发挥重要作用^[28];越来越多的证据显示大多数清热解毒药具有广谱抗菌素的作用。基于上述研究,导师陶杨教授在肝癌治疗中重视清热解毒之法,一方面“邪去则正安”,另一方面抗菌抗癌,抑制癌转移。“实脾则肝自愈”,故临证注重应用益气健脾法,以顾护脾胃,驱邪外出,结合本例中患者瘀毒日久,不宜用人参大补以免留寇,因此改用党参;此外陶杨教授认为肝癌患者的脾虚是因淤毒导致,故健脾益气同样应贯穿治疗始终。唐万和等^[29]研究发现黄芪中的黄芪多糖对肝癌瘤株具有一定的抑瘤作用,因此治疗时加入大剂量黄芪以扶正固本、抗肿瘤。

陶杨教授经过长期临床实践总结认为热毒内生是肝癌致病之关键,因此在肝癌发展的各个阶段,均主张采取清热解毒之法,注重祛邪与扶正有机结合,强调在疾病不同发展阶段进行辨证施治,初期以“清”为主,重在清热解毒,祛邪以安正;中晚期以“补”为主,意在顾护脾胃,顾本滋元,寓攻于补。

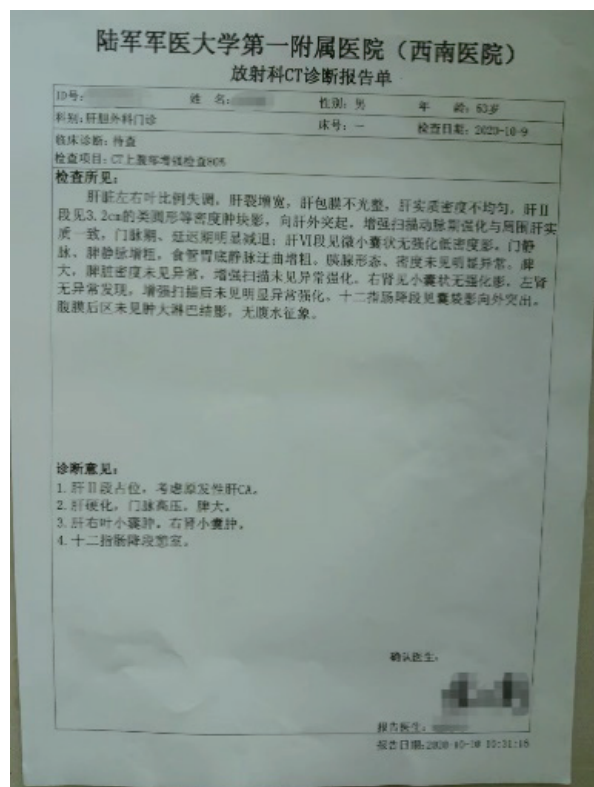


图1 西南医院上腹部增强CT (2020-10-10)

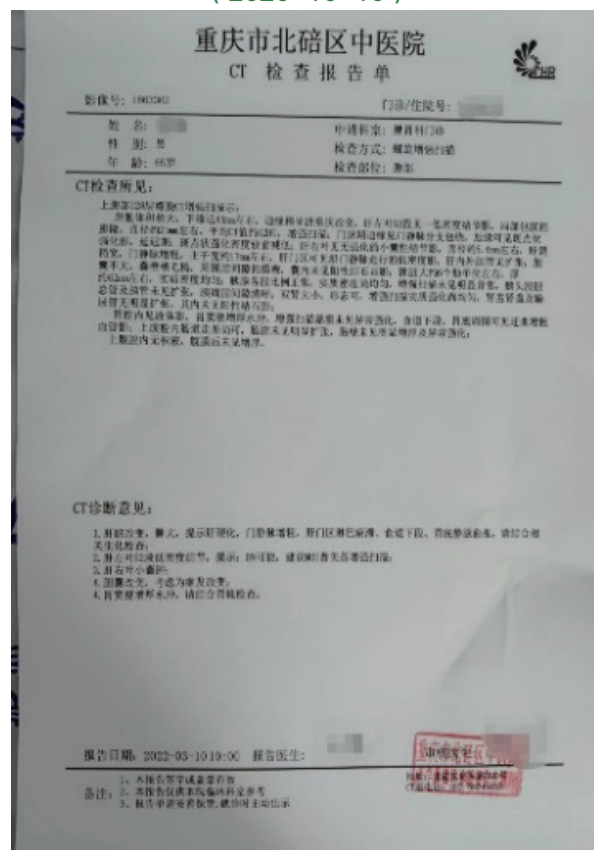


图2 北碚区中医院上腹部增强CT (2022-03-10)



5 小结

综上,本案例创新性地采用柴胡解毒汤加减治疗肝癌,患者经上述中医治疗1年余,整体精神状态及症状得到明显改善,甲胎蛋白、AST等指标逐渐恢复至正常,从影像学结果来看,成功抑制了肿瘤生长,并缩小癌肿体积,综合判断临床效果较佳。但由于本例采取个例举证,存在一定的局限性,后续在临床中仍需进一步观察与研究。

参考文献

[1] 原发性肝癌诊疗指南(2022年版)[J].中国实用外科杂志,2022,42(03):241-273.

[2] 原发性肝癌诊疗规范(2019年版)[J].中国实用外科杂志,2020,40(02):121-138.

[3] 王明芹,付华,冯基.乙肝相关性肝癌抗病毒治疗研究进展[J].临床医药文献电子杂志,2020,7(02):193+198.

[4] 白傲雪,刘立萍,李然.从肝与大肠相通探讨中医和法对肝癌患者肠稳态的影响[J].辽宁中医杂志,2019,46(10):2065-2066.

[5] 任晓琳,王润珍,陈剑峰,等.李春辉老中医治疗原发性肝癌经验介绍[J].新中医,2020,52(02):194-196.

[6] 张秋云,车念聪,高连印.钱英辨治肝癌术后临床经验[J].北京中医药,2010,29(12):905-906.

[7] 王昌俊,陈伟.钱伯文治疗原发性肝癌经验[J].中医杂志,1999(08):460-461.

[8] 王汉肖.郑伟达教授治疗原发性肝癌经验[J].中国中西医结合肿瘤学杂志,2011,1(1):157-159.

[9] 蔡俊义,孙超.张德忠治疗原发性肝癌经验[J].湖北中医杂志,2010,32(7):30-31.

[10] 王效红,孙丽霞,辛凯旋,等.辛凯旋教授治疗原发性肝癌经验撷英[J].浙江中医药大学学报,2020,44(12):1200-1204+1209.

[11] 凌昌全.“癌毒”是恶性肿瘤之本[J].中西医结合学报,2008,6(2):111-114.

[12] 侯凤刚,凌昌全,沈旭波,等.原发性肝癌中医证型分布文献简析[J].中医杂志,2004(11):876-877.

[13] 方肇勤,李永健,唐晨龙,等.2060例原发性肝癌患者证候特点分析[J].中医杂志,2004,45(1):53-54.

[14] 李永健,方肇勤,邸若虹,等.2492例肝癌辨证分型临床报道的统计分析[J].中国中医基础医学杂志,2001(06):69-71.

[15] 范先基,杨子玉,王三虎治疗肝癌经验[J].中国中医药信息杂志,2009,12(8):86-87.

[16] 李秀荣,齐元富,李慧杰.焦中华应用化积方治疗肿瘤经验[J].中国中医药信息杂志,2011,18(1):88-89.

[17] 章亭,康旻睿,张如棉.康良石教授病证结合治疗原发性肝癌经验.中华中医药杂志,2012,27(12):3147

[18] 王琦,郭勇.吴良村中西医结合治疗原发性肝癌经验[J].中医杂志,2007(08):685-686.

[19] 程海波,吴勉华.周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J].中华中医药杂志,2010,25(06):866-869.

[20] 陈琳,唐蔚,潘博,等.潘敏求治疗肝癌经验[J].湖南中医杂志,2021,37(12):15-17.

[21] 王强,高峰,曹妮达.杨金坤治疗肝癌经验[J].中医肿瘤学杂志,2020,2(01):76-80.

[22] 徐光星.何任教授治疗原发性肝癌学术思想探究[J].中华中医药杂志,2008,23(7):599-600.

[23] 王见义,赵莹.王灵台治疗原发性肝癌经验探微[J].上海中医药杂志,2010,44(2):20-21.

[24] 刘嘉辉,韦志辉,吕东勇,等.基于数据挖掘的名老中医治疗原发性肝癌用药规律研究[J].中华中医药杂志,2016,31(01):58-61.

[25] 蒋燕.刘渡舟教授治疗肝病的辨证用药经验[J].陕西中医,2005(01):52-53.

[26] 鲁利浦.柴胡解毒汤对慢性乙肝患者免疫功能的影响及其安全性分析[J].中医药学报,2019,47(03):98-101.

[27] 鲁恒心,方肇勤.清热解毒治法的现代研究进展及其在肝癌中的应用概况[J].江苏中医,2001(04):43-45.

[28] Aikun Fu, B. et al. Tumor-resident intracellular microbiota promotes metastatic colonization in breast cancer[J]. Cell,2022.

[29] 唐万和,孙易娜,何威华.黄芪在中医药治疗肿瘤疾病中的运用[C]//发挥中医优势,注重转化医学——2013年全国中医肿瘤学术年会论文汇编,2013:913-917.