

尚德俊大师所创“四虫片”在骨髓增殖性肿瘤中的应用

Application of TCM master SHANG Dejun's "the Sichong tablets" in treating myeloproliferative tumors

山 蕾¹ 刘朝霞^{2*} 赵媛媛¹

(1. 山东中医药大学, 山东 济南, 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南, 250000)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 28-0047-03 证型: IAD

【摘要】以骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative Neoplasm, MPN)“虚、毒、瘀”病机特点为切入点,探讨尚德俊大师所创四虫片的方药组成及其现代药理研究,为四虫片在MPN患者中的应用提供依据,展望四虫片结合现代药物治疗MPN的优势。

【关键词】四虫片;骨髓增殖性肿瘤;血瘀;蜈蚣;全蝎

【Abstract】Based on the pathogenesis characteristics of “deficiency, toxin and stasis” of myeloproliferative neoplasms (MPN), the prescription composition and modern pharmacological mechanism of the Sichong tablets (四虫片) created by TCM master SHANG Dejun were discussed. It provides a reference for the clinical treatment of the Sichong tablets on MPN, and its advantages are prospected in this article.

【Keywords】The Sichong tablets; Myeloproliferative neoplasms; Blood stasis; Centipede; Scorpion

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.28.010

骨髓增殖性肿瘤(Myeloproliferative Neoplasm, MPN)是一组克隆性造血干细胞疾病,以红细胞、巨核细胞或粒细胞中一系或多系骨髓细胞过度增殖为特征。典型融合蛋白(BCR-ABL)阴性MPN主要有真性红细胞增多症,原发性血小板增多症及原发性骨髓纤维化三种^[1-2]。根据流行病学调查,约1/3的MPN患者存在血栓并发症^[3],动脉血栓的发生率高于静脉血栓,动脉血栓以急性心脑血管事件[如脑卒中/短暂脑缺血发作(19.3%)、急性心肌梗死(27.7%)]为主,还包括周围动脉血栓形成等。静脉系统则以深静脉血栓栓塞(31.5%)和内脏静脉血栓栓塞(15.2%)多见^[3-4]。出血及血栓事件是MPN患者死亡的重要原因,因此要在不增加出血风险的前提下降低患者血栓率。四虫片为山东省中医院周围血管科国医大师尚德俊所创,临床广泛用于痛证、血栓栓塞性疾病、炎症、骨与关节结核等疾病治疗,其是将蜈蚣、全蝎、土鳖虫、地龙四味虫类药物等比配伍,加入相关赋形剂制备而成^[5]。在长期临床观察中发现应用四虫片可以明显降低MPN患者临床症状及血栓发生率。

1 MPN“血瘀”病理机制

MPN相关“血瘀”临床表现在古典医籍中多表述为“凝血、血菀、恶血”等,并认为其形成与外感、外伤、饮食、情志相关;《素问·调经论篇》:“寒独留,则血凝泣,凝则脉不通。”《灵枢·贼风篇》:“若有所坠堕,恶血在内而不去……则血气凝结。”《素问·生气通天论篇》:“大怒则形气绝,而血菀于上。”及“是故多食咸,脉凝泣而变色”。现代医家通过总结与临床实践将MPN的中医病名归为“血积”范畴。通过临床观察及治疗发现MPN的发生发展与“虚、毒、瘀”及肝、脾、肾三脏密切相关,但应以治肝为要,肝为多血多气之脏,与血液病关系密切,若肝失疏泄,气机郁滞,或正气亏虚,无力推动血液运行,最终气虚血瘀;瘀久不散损伤正气

导致虚瘀交杂,最终形成“癥瘕”^[6-9]。本病病机虽有“正虚、瘀血、热毒”,但最明显的病机为瘀血内停,“瘀-毒”贯穿本病始终,且在疾病早期此特征最为突出。

“瘀-毒”MPN与周围血管疾病有共同的病理机制,MPN患者之瘀毒可因原本正气亏虚,瘀毒难以化解,毒附于瘀而难以消解,瘀附于毒而难以疏通,进而形成毒瘀胶着、正气耗伤之势;或因患者情志抑郁,气机不舒导致气滞血瘀、气血运行不畅郁而化热成毒。而周围血管性疾病主要致病因素亦为“瘀毒”,尚德俊亲传弟子陈柏楠认为周围血管疾病的瘀毒病机是在血瘀病机的基础上发展起来的,并提出了“血瘀日久,蕴生瘀毒,瘀毒日久,变生它毒”的瘀毒病机假说^[5]。MPN的瘀毒病机理论与周围血管疾病瘀毒病机理论相似,如此便为MPN患者应用四虫片提供了理论支持。

相关MPN血栓危险因素的分析发现,多因素分析中年龄、血细胞计数、JAK2-V617F突变、高血压病及高血脂是MPN患者血栓形成的独立危险因素^[10]。白细胞计数升高可增加真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者动脉血栓形成的风险,高红细胞分布宽度可增加及预测真性红细胞增多症及原发性血小板增多症患者静脉血栓形成的风险^[11]。除此之外,MPN中存在典型的慢性炎症,相关炎症因子(如白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、C反应蛋白等)及高白细胞计数都可激活血小板活性,导致血液黏稠度增加,从而增加血栓形成的风险。

2 四虫片药理研究

MPN患者体内血细胞升高并存在高水平的循环炎症因子,如白细胞介素-6和肿瘤坏死因子- α 等,可促进凝血通路的激活,促进血栓形成^[12]。许永楷等^[13]发现四虫片可减轻局部炎症、降低纤维蛋白原。四虫片作为一类以虫类药物为主要成分的中成药制剂,从其功效及现代药理角度来看都能从不同途径

来发挥抗血栓作用,且临床疗效显著。王笑民教授认为,虫类药物是血肉有情之品,具有补益扶正、增强免疫力之功效;亦可入里入络,直达病灶,善搜剔攻毒,消瘀散结。正如吴塘(字鞠通)、叶桂(字天士)所主张的“以食血之虫,飞者走络中气分,走者走络中血分,可谓无微不至,无坚不破”以及“虫类化痰通络药搜剔疏拔,善除络中瘀结沉痾之邪的特长”。

全蝎及蜈蚣两药功效相似,两者皆能息风镇惊,攻毒散结,通络止痛。“蜈蚣,走窜之力最速,内而脏腑,外而经络,凡气血凝聚之处皆能开之”。现代药理研究中纯化的蜈蚣纤溶酶可明显延长小鼠的活化部分凝血活酶时间和凝血酶时间,具有抗血栓作用^[14],并可通过抑制肿瘤细胞的增殖、阻滞或干扰细胞周期等途径来诱导细胞凋亡^[15]。除此之外蜈蚣还含有丰富的蛋白质、氨基酸、脂肪酸和多种微量元素,可提高机体免疫力,改善心脑血管功能^[16]。《开宝本草》记载全蝎可治“诸风癩疹,及中风半身不遂,口眼歪斜,语涩,手足抽掣”。全蝎中的脂肪油类能够减少血液中的胆固醇及三酰甘油,从而降低血液黏稠度,改善微循环^[17]。全蝎纯化液可以影响凝血机制,直接抑制凝血酶-纤维蛋白原反应,显著抑制内源性及外源性凝血系统,从而抑制血栓形成^[18]。

地龙:咸寒,清热定惊,通络,平喘,利尿;《名医别录》:“疗伤寒发热狂谬,大腹黄疸。”地龙提取物蚓激酶可降解纤维蛋白和纤维蛋白原溶解血栓,活化纤溶酶原,形成纤溶酶,起到纤溶酶原活化物的作用;并刺激血管内皮细胞释放纤溶激活因子,抑制体内凝血途径,抑制血小板聚集^[19]。除此之外,地龙活性蛋白还可提高机体免疫功能及骨髓造血功能^[20]。

土鳖虫:咸寒,有小毒,破血逐瘀,续筋接骨;《神农本草经》:“主心腹寒热洗洗,血积癥瘕,破坚,下血闭。”对脾脏肿大的MPN患者有良好的缩脾效果。WANG Y等^[21]发现,土鳖虫中含具有纤溶酶原和纤溶酶原激活物质活性的蛋白质,是抗血栓的优选药物。黄镇林等^[22]发现,土鳖虫抗凝组分F2-2多肽可延长大鼠的凝血酶原时间/活化部分凝血活酶时间,使大鼠纤维蛋白原含量降低、血小板聚集率与血液最大凝固程度下降。

3 临床医案

患者甲,女,67岁,于2020年9月就诊,主诉:诊断为血小板增多症5年余;现病史:患者5年前发现血小板增多,1500×10⁹/L,无明显不适,于某医院行骨髓穿刺诊断为“原发性血小板增多症”,给予血细胞分离单采、羟基脲片降细胞等治疗,院外规律服用羟基脲片(生产厂家:齐鲁制药有限公司;批准文号:国药准字H37021289;规格:0.5g)0.5g,口服,每日2次,血小板控制在500×10⁹/L。2020年6月患者发热,就诊于当地医院查血常规,白细胞:4.01×10⁹/L,血红蛋白103g/L,血小板833×10⁹/L,复查骨髓,骨髓细胞学仍支持MPN诊断,Janus激酶2(Janus Kinase 2, JAK2)-V617F、JAK2-EXON12、骨髓增殖白血病病毒癌基因突变阴性,BCR-ABL1融合基因阴性,钙网蛋白-EXON9基因突变阳性;染色体:46,XY,给予羟基脲、热毒宁(药品信息不详)等对症治疗后出院,刻下症见:近期乏力加重,头晕、头胀,口干口苦,无手脚麻木、腰腿疼痛,纳一般,眠差,夜尿频,大便稀,一日1~2次。面红,舌淡,苔白,舌下脉络曲张,脉涩。既往

“腰椎间盘突出”“骨质疏松”病史,否认高血压病、糖尿病病史。辅助检查:2020年9月10日血常规,白细胞5.61×10⁹/L,血红蛋白102g/L,血小板745×10⁹/L,中医诊断:血积气滞血瘀证;西医诊断:MPN原发性血小板增多症;治疗:羟基脲0.5g,口服,每日2次;四虫片(院内制剂,生产厂家:山东中医药大学附属医院;批准文号:鲁药制字Z01080489;规格:240mg/片)2.4g,口服,每日3次。嘱患者2周后门诊复诊。

二诊时患者头晕、头胀减轻,体力改善,仍口干,纳一般,眠差,二便调。面红,舌淡红,苔白润,舌下脉络曲张,脉细。复查血常规,白细胞:4.58×10⁹/L,血红蛋白105g/L,血小板计数689×10⁹/L,治疗方案不变,嘱患者定期随诊。

4 小结与展望

MPN患者最常用的药物主要为羟基脲、干扰素、糖皮质激素、雄激素、沙利度胺等细胞毒性药物以及预防血栓、改善贫血的药物。长期服用此类药物,不良反应较大,严重影响患者的生活质量,且部分患者疗效欠佳。虽然近几年靶向药物芦可替尼已经上市,在抑制细胞增殖、缩脾方面表现出较好的疗效,但其价格昂贵,且容易出现血红蛋白及血小板计数下降的血液学不良反应,增加患者贫血及出血风险,应用剂量需要临床长期应用探索。四虫片从现代药理研究角度来看可改善骨髓微环境,调整机体免疫力等以增强机体的造血功能,防治血细胞降低,并通过多种途径、多个靶点影响血小板聚集,改善凝血功能,从而防治血栓形成,减少细胞毒性药物使用。中医从整体观念出发,辨证论治,从病因病机出发,辨病辨证用药,四虫片可与现代药物相结合,起到减毒增效的作用,改善头晕头疼、四肢麻木等临床相关症状,提高患者的生活质量。

参考文献:

- [1]朱雨,何广胜.世界卫生组织2016年骨髓增殖性肿瘤及骨髓增生异常综合征/骨髓增殖性肿瘤分类更新解读[J].中国实用内科杂志,2016,36(8):658-661.
- [2]ARBER D A, ORAZI A, HASSERJIAN R, *et al.* The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia[J]. Blood,2016,127(20):2391-2405.
- [3]KAIFIE A, KIRSCHNER M, WOLF D, *et al.* Bleeding, thrombosis, and anticoagulation in myeloproliferative neoplasms (MPN): analysis from the German SAL-MPN-registry[J]. J Hematol Oncol,2016,9:18.
- [4]DE STEFANO V, VANNUCCHI A M, RUGGERI M, *et al.* Splanchnic vein thrombosis in myeloproliferative neoplasms: risk factors for recurrences in a cohort of 181 patients[J]. Blood Cancer J, 2016,6(11):e493.
- [5]张大伟,陈柏楠,尚德俊之四虫片药理分析[J].中国中西医结合外科杂志,2017,23(2):217-219.
- [6]陶文慧,孙玲玲,王艳玲,等.戴嫩教授运用活血祛瘀解毒法治疗骨髓增殖性肿瘤的经验总结[J].中医临床研究,2020,12(12):90-91.
- [7]张翔,周郁鸿.骨髓增殖性肿瘤中医诊治概述[J].中华中医药学刊,2012,30(12):2670-2673.
- [8]朱世荣,李雨蒙,王明镜,等.胡晓梅中西医结合治疗骨髓增殖性肿瘤经验[J].浙江中西医结合杂志,2018,28(11):899-901.
- [9]吴晓龙,徐瑞荣,沈明月,等.徐瑞荣治疗骨髓增殖性肿瘤经验[J].辽宁

中医杂志,2019,46(5):944-946.

[10]赵一帆,林绍泽,白雪,等.Ph 慢性骨髓增殖性肿瘤患者血栓事件危险因素的分析[J].中国实验血液学杂志,2021,29(6):1869-1874.

[11]ARACHCHILLAGE D R, LAFFAN M. Pathogenesis and Management of Thrombotic Disease in Myeloproliferative Neoplasms[J]. Semin Thromb Hemost,2019,45(6):604-611.

[12]WOLACH O, SELLAR R S, MARTINOD K, *et al.* Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms[J]. Sci Transl Med,2018,10(436):eaan8292.

[13]许永楷,赵波,郝清智,等.四虫片预防下肢动脉硬化闭塞症外周动脉支架内再狭窄临床研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(3):300-303.

[14]陈少鹏,韩雅莉,郭桅,等.少棘蜈蚣纤溶活性蛋白的抗血栓作用[J].中国药理学通报,2007,23(8):1088-1092.

[15]姜建伟,何福根,章红燕.中药蜈蚣抗肿瘤作用机制及临床应用研究进展[J].海峡药学,2012,24(9):28-29.

[16]吴福林,周柏松,董庆海,等.中药蜈蚣的研究进展[J].特产研究,2018,40(1):69-76.

[17]宋莹,王振,乌凯迪,等.毒药全蝎药理作用研究[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(12):216-220.

[18]彭延古,徐爱良,黄莺,等.全蝎纯化液对静脉血栓形成大鼠纤溶和凝血系统的影响[J].中国中医药信息杂志,2011,18(3):47-48.

[19]王承利,张贺,王洋,等.蝎激酶研究进展[J].动物医学进展,2009,30(11):86-90.

[20]郭建,高福云,靳耀英,等.地龙活性蛋白对免疫造血功能的影响及其抗肿瘤作用[J].中华中医药杂志,2009,24(5):670-672.

[21]WANG Y, YAN H, WANG Y, *et al.* Proteomics and transcriptome analysis coupled with pharmacological test reveals the diversity of anti-thrombosis proteins from the medicinal insect, *Eupolyphaga sinensis*[J]. Insect Biochem Mol Biol,2012,42(8):537-544.

[22]黄镇林,何亮颖,王宏涛,等.土鳖虫活性组分F2-2体内抗凝药效实验[J].世界科学技术-中医药现代化,2014,16(6):1359-1363.

作者简介:

山蕾,女,硕士研究生,研究方向为中医及中西医结合治疗血液病。
刘朝霞,通讯作者,女,主任医师,硕士研究生导师。

编辑:乔生丽 编号:EA-4211110124 (修回:2022-10-02)

基于数据挖掘技术探析中医治疗原发性肝癌的用药规律

Exploring the medication rule of TCM on primary liver cancer based on data mining technology

李爱玉¹ 张志明^{2*} 宋忠阳³ 朱 鹏¹ 张录梅¹

(1. 甘肃中医药大学, 甘肃 兰州, 730000; 2. 甘肃省中医院, 甘肃 兰州, 730000;

3. 甘肃中医药大学附属医院, 甘肃 兰州, 730000)

中图分类号: R273 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2022) 28-0049-04 证型: IAD

【摘要】目的: 挖掘分析现代中医治疗原发性肝癌的组方规律, 以期为临床诊疗用药以及药物研发提供一定的依据。方法: 以中国知识资源总库中近三十年来中医治疗原发性肝癌的临床经验文献作为数据来源, 通过数据筛选构建数据库, 通过中医传承计算平台 V3.0 进行分析。结果: 按照纳入与排除标准筛选出 65 篇文献, 共纳入 88 首方剂, 涉及中药 208 味; 所涉及的药物四气以温、寒、平为主; 五味以苦、甘、辛为主; 归经以脾、肝、肺三经为主; 药物功效以补虚类、活血化瘀类为主; 药物组合中频次为 20 及 20 以上者有 17 组; 聚类分析发现核心药物组合有 3 个。结论: 中医在治疗原发性肝癌时主要以“补虚培本, 清热活血, 利水渗湿”展开, 经过分析后得出的数据组合有一定的指导借鉴意义, 但仍需与中医理论相结合, 进行进一步临床以及实验验证。

【关键词】原发性肝癌; 中医; 数据挖掘; 用药规律

【Abstract】 Objective: To explore and analyze the prescription rules of modern TCM in the treatment of primary liver cancer, in order to provide a certain basis for clinical diagnosis, treatment and drug development. Methods: The clinical experience literature of TCM treatment of primary liver cancer in the past 30 years in CNKI was used as data sources, and the database was constructed through data screening. The results were analyzed by TCMICSV3.0. Results: A total of 65 studies were screened out according to exclusion criteria, including 88 prescriptions, involving 208 TCM medicines. After analysis, it was found that the four Qi (气) were mainly warm, cold and flat. The five flavors are mainly bitter, sweet and acid. The main channels are spleen, liver and lung meridians. The efficacy of drugs was mainly tonifying deficiency, promoting blood circulation and removing stasis. There were 17 groups of drug combinations with a frequency of 20 and above; cluster analysis found that there were 3 core drug combinations. Conclusion: TCM mainly focuses on “tonifying deficiency, promoting blood circulation, and diuretic dampness” in the treatment of primary liver cancer. The data combination obtained after analysis has a certain guiding significance, but it still needs to be combined with the theory of TCM for further clinical and experimental verification.

【Keywords】 Primary liver cancer; TCM; Data mining; Medication rule

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.28.011