

厥阴病主方乌梅丸治疗晚期食管癌*

段海瑞¹, 刘培民², 王园园¹

1. 河南中医药大学, 河南 郑州 450046; 2. 河南省中医院, 河南 郑州 450002

摘要: 晚期食管癌寒热错杂, 患者往往脏腑功能受损、正气虚衰, 局部为实、全身为虚, 表现为寒热错综复杂之证, 病机为阴阳不相顺接。临证当谨守病机, 以厥阴病主方乌梅丸调和阴阳、消瘤扶正, 使阴阳之气流通、气机升降有序、脏腑阴阳调和, 机体恢复阳自阴出、阴阳顺接、阳降阴升的生理状态, 则虽为疾病终末期, 沉痾痼疾亦可起。

关键词: 晚期食管癌; 乌梅丸; 厥阴病 《伤寒论》; 张仲景

DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2021.10.426

中图分类号: R222.16 文献标志码: A 文章编号: 1674-8999(2021)10-2041-04

Jueyin Diseases Prescription of Wumei Pill in Treatment of Advanced Esophageal Cancer

DUAN Hairui¹, LIU Peimin², WANG Yuanyuan¹

1. Henan University of Chinese Medicine Zhengzhou Henan China 450046; 2. Henan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine Zhengzhou Henan China 450002

Abstract: With intermingled Cold and Heat, the patients of advanced esophageal cancer often suffer from syndromes of impaired visceral function, righteous Qi deficiency, partially excessiveness but systemically deficiency, which manifested as complex syndromes of mixed inner Cold and Heat, the pathogenesis of which is the Yin and Yang disconnection. In clinical treatment, the pathogenesis should be kept in mind and be based on. Wumei Pill, which is the commonly used prescription in treatment of Jueyin disease, can be used to reconcile Yin and Yang, eliminate tumors and strengthen body's Zheng Qi, to help Yin and Yang Qi circulate smoothly, to make Qi movement ascend or descend orderly, and reconcile the Yin and Yang in Zang and Fu so that the body could restore the physiological state of Yang originating from Yin, Yin and Yang transforms smoothly as well as Yang descends while Yin rises. Although in its terminal stage, the chronic disease can still be alleviated.

Key words: advanced esophageal cancer; Wumei Pill; Jueyin disease; *Shang Han Lun*; Zhang Zhongjing

食管癌即食管上皮细胞的恶性增殖。据最新数据显示, 世界范围内超半数的食管癌发生于我国。我国食管癌发病例数和死亡病例数分别位于所有癌种的第六位及第四位^[1-2]。在河南省林州市, 食管癌居全部恶性肿瘤死因顺位首位, 死亡率为同期全国水平的3.69倍、超世界水平5倍^[3]。食管癌具体

的病因未明、病机复杂、早期症状多不明显, 且发病年龄呈现后移趋势^[4]。虽然早期病变检出率和诊断率已有所提升, 食管癌发病率稍降, 其仍然是我省乃至我国的主要疾病负担。

对于不可切除局部晚期、复发或转移性食管癌患者而言, 目前尚无特效药, 现阶段治疗以放化疗、靶向治疗及免疫治疗等为主。放化疗临床疗效值得肯定, 但其副作用、耐药性, 致使患者的总体生存质量和预后较差。靶向药物缺乏大样本疗效验证, 尼妥珠单抗在两项小样本Ⅱ期研究中显示出生存获益; 免疫治疗领域仅批准了卡瑞利珠单抗用于远处

* 基金项目: 第四批全国中医临床优秀人才研修项目(441213); 河南省中医药科学研究专项课题项目(豫卫中医[2020]13号); 国家中医临床研究基地科研专项课题项目(2019JDZX007)

转移性食管鳞癌的二线治疗^[5-7]。中医对恶性肿瘤的认识始于先秦时期。经过长期实践,已证实中医药在抗肿瘤、扶正祛邪方面有巨大优势。刘培民经过长期临床实践认识到,晚期食管癌多因“阴阳不相顺接”而致上热下寒、寒热错杂,属厥阴病范畴,临证以厥阴病主方乌梅丸辨证施治,卓有成效。本文旨在探析乌梅丸治疗晚期食管癌的理论依据。

1 晚期食管癌寒热特点

食管的主要功能为通过肌肉有节律地蠕动及分泌黏液,促进食物运送入胃,并阻止胃内容物逆流入食管。晚期食管癌的局部症状主要由食管功能障碍所致,具体表现为:肿瘤向食管管腔内生长凸出,引起管道狭窄,食物通过时出现滞留、阻挡;肿瘤增长突破包膜,异常供血血管管壁质脆,导致肿瘤易溃破而见消化道出血;肿瘤侵犯食管肌层,致使病变局部管壁僵硬、弹性下降而无法充分扩张,食管肌肉运动受限而无以从上自下推动食物转运;肿瘤或残留食物促使食管分泌黏液,加之胃酸反流刺激食道,而见呕吐黏液、胸部灼热、胀满不适。全身症状多因长期吞咽困难、食量下降引起营养障碍及代谢异常,表现为神疲乏力、进行性消瘦、大便干结。若肿瘤侵犯喉则见呛咳声嘶;远处转移则出现相应体征。

刘培民教授认为,根据晚期食管癌患者的症状、体征及舌脉,中医辨证多将其辨为上热下寒、寒热错杂证。“人生有形,不离阴阳”,人体寒热本质总因阴阳相胜。阴阳学说以“水火”为阴阳之征兆,主升、主动为阳;主凝、主静为阴。食管癌有形可查、黏滞不化,是阴寒之邪凝聚在食道、留滞不去而成的产物。其通过不断消耗机体以发展、转移、扩散,又表现为阳动的特征。且晚期食管癌患者见上腹部胀满不适、胸部灼热、呕吐黏液、食道出血等症状,为阳热之象;伴神疲乏力、形寒怕冷、大骨枯槁、下肢欠温,为虚寒之征。笔者经过长期临床观察发现,晚期食管癌患者舌质多淡胖、少苔,脉多沉细或细弱,证实晚期食管癌多为上热下寒、寒热错杂证。且晚期食管癌患者经过手术、放疗、化疗等多种治疗后,往往脏腑功能受损、正气更伤,局部为实、全身为虚,表现为寒热错综复杂。

2 晚期食管癌基本病机为阴阳不相顺接

古代医籍并未出现食管癌病名,根据其临床症

状可参考“噎膈”“噎”“噎塞”“噎食”“膈”“膈塞”“膈气”等病辨证施治。该病最早可追溯至《黄帝内经》中“膈塞闭绝,上下不通,则暴忧之病也”,强调本病以进食梗阻不畅为主要临床症状。刘培民教授认为,食管癌或因饮食无度、酿湿生痰,或因进食不洁、损伤脉络,或因忧思恚怒、气结气郁,或因年老肾虚、津液枯槁,致脾胃肝肾功能失调,气、痰、瘀胶结凝聚而发病。癌瘤已成,气血津液运行不畅、蓄积食道,加之手术、化疗等疗法在攻邪之时往往伤正,最终导致机体脏腑出现严重的阴阳失衡,发展为晚期食管癌。综上所述,晚期食管癌病机本质为阴阳不相顺接。

《黄帝内经》认为“天为阳,地为阴”。人禀天地之气之所生,因而“效象天地,准绳阴阳(《脾胃论》)”。人体借助“阳化气、阴成形”的作用,不断与环境进行物质和能量交换,通过摄取合成及分解代谢完成能量的吸收产生及转换利用。“人惟阳得下行以接乎阴,则阴中有阳,而无厥证;惟阴得上行以接乎阳,则阳中有阴,而无发热证(《伤寒论后条辨直解》)”^[8]。阳降阴升、阴阳相交,升降出入平衡,五脏六腑得以发挥正常的生理功能,此为“顺”;如果阴阳气不相顺接,机体气血津液失调,脏腑功能紊乱,癖聚则生。阴阳是脏腑的状态,气是生理病理功能,气机运行的升降出入是通过脏腑的功能活动来实现的。胃为水谷之海,正常状态下,食饮入胃,经过胃阴脾阳的腐熟运化,精气输脾归肺,滋养周身,浊气下大小肠。食管癌本为机体阴阳失衡的产物,晚期食管癌患者因有形病理产物阻滞食道,气机紊乱、升降失调,加之进食困难,导致后天生化乏源,病久迁延消耗元阴元阳。正如李东垣所言“脾胃虚弱,阳气不能生长,是春夏之令不行,五脏之气不生”,进一步导致脏腑失养、阴阳失调、功能衰败。食管与胃相连,为胃气所主,脾阳胃阴失衡引起脾升胃降失司,直接导致食管气机升降失常,饮食、水谷无法摄入、废浊糟粕无法排出。肝失疏泄、横逆犯脾,导致津液疏布代谢障碍、脾胃运化失常,而见呕吐黏液。“五脏之伤,穷必及肾”,命门火衰、无以温煦,而见大肉尽脱并终成阴阳离决。是以晚期食管癌病机多为脏腑阴阳不相顺接。

3 厥阴病与食管癌

3.1 厥阴病病机本为阴阳割裂 《说文解字》注:

“厥,发石也”,引申为凡有发掘之义皆为“厥”。何谓厥阴?《素问》言“两阴交尽。”《黄帝内经》认为,太阴为三阴,少阴为二阴,厥阴为一阴,阴分最少。阴穷极则阳气始生,故在阴阳消长转化的过程中,厥阴处于“阴尽阳出、少阳相火寄生其间”的特殊阶段,阴气渐退、稚阳内生。疾病在此阶段,若阳气由阴而出,邪气渐退,则疾病向愈;若阴阳割裂,阳无以生,邪气无所胜,则为病进。由此可见,厥阴病是以阴极生阳之气与邪气相斗争为主的演变过程,其病机本质为阴阳转化的停止与割裂。承上所述,刘培民教授提出,局部有热、全身阳虚,或寒热错杂、气血不均,均属厥阴病范畴。

3.2 晚期食管癌与厥阴病的关系 晚期食管癌为有形之邪胶着,致气机转枢不利、阴阳不相顺接,故外在证候表现为上热下寒、寒热错杂之象,本质与厥阴病病机一致。从厥阴论治晚期食管癌,即恢复机体阴阳转化、阳气由阴而出的过程。厥阴病虽是六经病的最后阶段,但内蕴生机,正如《医学衷中参西录》载“盖肝主疏泄,原为风木之脏,于时应春,实为发生之始。肝膈之下垂者,又与气海相连,故能宣通先天之元气,以敷布于周身,而周身之气化,遂无处不流通也。”厥阴为冬尽春来之象,阴尽阳生,厥阴肝木以发达为性,其主疏泄,可调节全身气机的升降出入,疏调脏腑功能、畅达气血,从而使机体功能恢复正常。阴阳相续,则脾升胃降有度,气血津液归于常道。临床治疗晚期食管癌,非单用热药或单用寒药可治,当寒温并用、补泻兼施、通调阴阳。经方乌梅丸作为厥阴病主方,承阴启阳、寒热并调,可用于晚期食管癌的治疗。

4 厥阴病主方乌梅丸

4.1 乌梅丸主治及方药分析 乌梅丸出自《伤寒论》厥阴病篇第338条,“厥阴之为病,消渴,气上撞心,心中疼热,饥而不欲食,食则吐蛔,下之利不止”。原文用于治疗蛔厥证。清代柯琴在《伤寒来苏集》中言“乌梅丸为厥阴主方,非只为蛔厥之剂矣。”蛔厥,是因厥寒入脏,蛔虫喜温恶寒而见躁动不安,其本质亦为阴阳割裂,浮热于上、虚寒于下。

乌梅丸为酸、辛、苦并用之剂,寒热同调,作为厥阴病的主方,原方用药“乌梅三百枚、细辛六两、干姜十两、黄连十六两、附子六两、当归四两、黄柏六

两、桂枝六两、人参六两、蜀椒四两”。《神农本草经》记载乌梅“味酸,入肝”,补肝之体、助肝之用,主“下气、除热、烦满”(《本草经解》),加之以苦酒渍乌梅一宿,更增强其酸以补肝、酸以收敛之功效。细辛“味大辛,阳也”,禀春生之木气入肝,可温肺散寒以降上逆之气。桂枝“辛,气大热,阳中之阳”(《本草新编》),能宣通胸中之宗气、平上冲之肝气,助阳化气,散经中之寒。附子“味辛温”,可“除中焦之寒”,亦可“破髌坚积聚”。干姜,阳中阴也,与附子同为辛热之药,却专顾中焦,二者合用可健脾还阳,温中焦之寒。人参“乃补气之圣药,活人之灵苗也”,可扶助正气,方中与附子、干姜合用,附子可携人参直入于至阴之中而祛腹中之寒;合干姜走而不守,使“同队而并逐也”。蜀椒为“足太阳及右肾气分之药”(《本草思辨录》),性温燥,下行去脾肾之寒湿。阴阳割裂,阳浮于上,故以苦寒之黄连、黄柏,清厥阴病在上的标热之证。晚期食管癌患者全身气血俱虚,当归入脾经,不仅能健脾运脾气以生化气血、补脾胃之虚,还可活血通脉。最后炼蜜为丸,甘缓和缓。刘力红教授认为,纵观乌梅汤全方,仲景意在“将欲升发之,必固酸敛之”。川椒、当归温厥阴,细辛入太阳少阴,干姜偏温太阴,附子偏温少阴,桂枝则温太阳厥阴,加之重用味酸之乌梅,可使诸药聚于厥阴,助阴极生阳之气突破束缚,实现阴阳的顺接。将其用于晚期食管癌患者,可调和阴阳、消瘤扶正,促使阴阳之气流通,进而恢复阳降阴升的生理状态。

4.2 乌梅丸的现代研究 乌梅丸或其加减方用于恶性肿瘤的治疗早有记载。叶天士曾有运用乌梅丸加减方治疗髌瘤的相关论述。初世荣^[9]以乌梅丸为主方用于胃癌治疗,结果显示,乌梅丸可明显改善胃癌患者腹胀、食少、暖气、呕吐等症状。张凌云^[10]通过研究发现,乌梅丸加减方在一定程度上可降低结肠腺瘤的术后复发率,有效降低促生长因子(IGF-1)、血清C肽的表达。黄金昶^[11]等发现,加味乌梅丸可缓解胰腺癌患者疼痛、改善食欲,提高生活质量。在联合治疗方案的探寻中,唐冠豪^[12]以加味乌梅丸方联合阿法替尼参治疗胆道癌,结果显示,患者临床症状得到显著改善,靶向药物毒副作用发生率降低。相关实验发现^[13],乌梅丸可通过多个成分及靶点,促进肿瘤细胞凋亡、减少肿瘤坏死因子 α 的分泌,提高机体免疫力。张然等^[15]研究显示,加

味乌梅丸可减弱癌细胞的体外迁移及侵袭力,其作用机制与结肠癌模型小鼠 Wnt、JNK 的表达受到抑制有关。Ma N X 等^[16]观察了体内外实验中乌梅丸对胃癌细胞的影响,结果表明,乌梅丸可能借助 Cox-2、PGE2-PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin 信号通路,从而发挥抑制肿瘤侵袭和转移的作用。

5 总结

晚期食管癌寒热错杂,究其基本病机为阴阳不相顺接。临证当谨守病机,以乌梅丸辛开苦降、寒热同调、收散并行,使气机升降有序、脏腑阴阳调和,机体恢复阳自阴出、阴阳顺接的生理状态。则虽为疾病终末期,沉痾痼疾尤可起。

参考文献:

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2018, 47(3): 1107-1110.
[2] 郑荣寿, 孙可欣, 张思维, 等. 2015年中国恶性肿瘤流行情况分析 [J]. 中华肿瘤杂志 2019, 41(1): 19-28.
[3] 李变云, 付方现, 王振海, 等. 2005—2016年林州市食管癌死亡趋势分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志 2020, 27(18): 1443-1447.
[4] 周家琛, 郑荣寿, 张思维, 等. 2000—2015年中国肿瘤登记地区食管癌发病及年龄变化趋势 [J]. 中华肿瘤防治杂志 2020, 27(18): 1437-1442.
[5] ZHANG X, JIA J, LU M, et al. Nimotuzumab plus paclitaxel and cisplatin as a 1st-Line treatment for esophageal cancer: longterm follow-up of a phase II study [J]. J Cancer 2019, 10(6): 1409-1416.
[6] 郝玲瑜, 杜芳, 翟凤玉, 等. PD-1/PD-L1 在食管癌中的研究进展 [J]. 肿瘤基础与临床 2019, 32(4): 365-368.

[7] HUANG J, XU J, CHEN Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study [J]. Lancet Oncol, 2020, 21(6): 832-842.
[8] 李迎霖, 司富春. 从厥阴论治肿瘤的思路 [J]. 河南中医 2008, 28(12): 101-102.
[9] 初世荣. 乌梅丸加减治疗胃癌 45 例疗效观察 [J]. 中医临床研究 2018, 10(34): 5-9.
[10] 张凌云. “乌梅丸”加减预防结肠腺瘤术后复发及癌变的临床疗效观察 [D]. 南京: 南京中医药大学 2017.
[11] 黄金昶, 徐林. 加味乌梅丸治疗胰腺癌 21 例疗效观察 [J]. 中国临床医生 2012, 40(11): 52-55.
[12] 唐冠豪. 加味乌梅丸方联合阿法替尼参与 40 例晚期胆道癌真实诊疗分析 [D]. 合肥: 安徽中医药大学 2019.
[13] 夏霖, 苏丽, 张梅. 乌梅丸治疗晚期胆道恶性肿瘤的可行性分析 [J]. 中国实验方剂学杂志 2021, 27(1): 229-234.
[14] 王萍, 杨海燕. 厥阴病主方乌梅丸论治恶性肿瘤的研究现状 [J]. 中医药信息 2020, 37(3): 112-115.
[15] 张然, 李素娟, 陈正彦, 等. 基于 Wnt 通路加味乌梅丸对结肠癌的抑制机制 [J]. 世界中医药 2018, 13(8): 1972-1975.
[16] MA N X, SUN W, WU J, et al. Compound Wumei powder inhibits the invasion and metastasis of gastric cancer via cox-2/PGE2-PI3K/AKT/GSK3 β / β -catenin signaling pathway [J]. Evid Based Complement Alternat Med 2017, 26(11): 3039-3041.

收稿日期: 2021-06-08

作者简介: 段海瑞(1994-), 女, 河南三门峡人, 硕士研究生, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤的临床研究。

通信作者: 刘培民(1973-), 男, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中医药防治恶性肿瘤的临床研究。E-mail: lpm2020@163.com

编辑: 孙铮