

小柴胡汤及其加减方抗恶性肿瘤研究进展

刘彦华

黑龙江中医药大学 150006

〔摘要〕 本文基于中医“阴阳理论”及西医药理研究, 查阅近十年相关文献, 归纳了小柴胡汤对不同部位恶性肿瘤及其并发症的作用机制和临床疗效, 对小柴胡汤及其加减方在抗恶性肿瘤领域的应用做一简要综述, 为未来的研究提供更多思路。

〔关键词〕 小柴胡汤; 恶性肿瘤; 综述; 研究进展

〔中图分类号〕 R73

〔文献标识码〕 A

〔文章编号〕 2095-7165 (2022) 06-170-02

仲景《伤寒论》中, 小柴胡汤由柴胡、黄芩、半夏、生姜、人参、炙甘草、大枣七药组成, 可作用于五脏六腑的调节。柴胡疏肝, 黄芩利胆, 半夏降胃, 生姜发表, 人参大补五脏元气、扶正祛邪, 大枣、炙甘草补中焦、健脾气, 甘甜以壮实体魄、益力生肌。小柴胡汤有和解少阳之功, 为中医治疗伤寒少阳证之代表方剂, 临床上广泛应用于循环系统疾病, 近年来也拓展应用于肿瘤专科, 协同放化疗抗肿瘤、防治放化疗毒副作用及介入治疗副反应、防治肿瘤并发症等。临床研究、药理作用及相关机制明确。本文对近十年来小柴胡汤及其加减方在临床上抗恶性肿瘤的应用及药理研究进行总结。

1 小柴胡汤抗癌的中医理论

小柴胡汤主邪居少阳之证, 内可畅情志, 外可解寒热。《伤寒论》中指出, 少阳于半表半里, 是太阳病传入阳明的枢纽, 也是三阳病传入三阴病的枢纽, 处于气机升降的关键位置。癌症总属本虚标实, 本虚扶固正气当以调气为主^[1]。故取小柴胡汤疏解内外上下气机、条畅三焦阳气枢机之效, 枢机调达则可促进和调节五脏六腑之新陈代谢, 气机调、阴阳和则百病不生。

2 临床应用

2.1 肺癌

肺癌起源于支气管黏膜或腺体, 中医属“肺积、息贲、肺花”等范畴。一般认为其中医病机为正气不足、邪毒侵袭, 日久化痰、化瘀、生毒, 胶结于肺。

赵怡^[2]等基于网络药理学构建小柴胡汤抗肺癌“活性成分-靶点-通路”网络, 结果表明小柴胡汤具有抑制肿瘤血管生成、诱导肺癌 A549 细胞凋亡的作用。唐婷婷^[3]等对小柴胡汤辅助化疗治疗晚期肺癌的临床观察中, 将 112 例研究对象随机平分成两组, 对照组施以单纯化疗, 观察组予小柴胡汤辅助治疗。治疗两个疗程后, 观察组的有效率 (46.43%)、疾病控制率 (78.57%) 均显著高于对照组 ($P < 0.05$), 结果有明显统计学意义, 表明小柴胡汤有助于提高化疗的治疗效果, 且方中半夏有减轻化疗消化道反应之功效, 从而降低化疗的副作用。

2.2 乳腺癌

乳腺癌是一种多见于女性患者的上皮性恶性肿瘤, 发生于乳腺终末导管。中医谓之“乳岩”, 中医学认为乳岩之病机涉及内因和外因, 内因为主。外因主要为风寒、火毒、湿邪侵袭; 内因多责之肝失疏泻, 气滞、痰凝、血瘀滞于乳络, 日久气血不行、脏腑亏损。

黄小龙^[4]等将 96 例原发性晚期乳腺癌病例以随机数字

表法均分为对照组和观察组, 结果显示化疗后, 两组免疫功能均受损, 但观察组的 T 细胞亚群及免疫球蛋白水平除 CD8 + 外均高于对照组, 两组肿瘤标志物水平均有降低, 且观察组各指标低于对照组。以上数据结果提示小柴胡汤可有效辅助化疗疗效, 减轻患者的免疫损伤。刘宝义^[5]将晚期乳腺癌患者随机分为各 66 例的两组, 对照组予常规化疗方案, 观察组辅以小柴胡汤。3 个月的治疗周期后, 经统计软件处理 ($P < 0.05$), 观察组的总有效率 (59.09%) 明显高于对照组 (40.91%)。结果证实, 小柴胡汤辅化疗可有效改善晚期乳腺癌患者的症状, 提升疗效。

2.3 肝癌

肝癌由肝细胞或肝内胆管上皮细胞发生, 死亡率居恶性肿瘤第二, 其病因尚不明确。中医将肝癌归于“黄疸”、“臌胀”、“积聚”等范畴, 核心病机为少阳气机阻滞, 兼见痰、湿、瘀、毒, 总属本虚标实。小柴胡汤以疏肝利胆之柴胡为君, 小剂量服用升提中气, 中剂量解郁疏肝, 大剂量解表发汗。后世医家郑钦安认为小柴胡汤是枢机调和之方, 可条达少阳之木气。小柴胡汤之于肝癌患者, 有如枯木逢春。

田颖颖^[6]等将 114 例原发性肝癌患者随机分为两组, 57 例对照组予 TACE, 57 例研究组基于对照组辅以小柴胡汤。治疗 3 个月后, 比较治疗前后的甲胎蛋白水平, 经统计处理 ($P < 0.05$): 研究组总有效率 (96.49%) 明显优于对照组总有效率 (84.21%), 证明小柴胡汤联合 TACE 对肝癌患者有良好的效果。章红燕^[7]等建立 30 只肝癌小鼠模型, 并随机将其均分为 6 组, 通过对比分析各组用药前后的各项指标水平差异, 结果表明一定剂量的小柴胡汤对小鼠癌细胞的生长有抑制作用, 并且可以改善其免疫水平, 减少癌细胞对肝脏的损害, 中、高剂量的小柴胡汤效果更明显。

2.4 胰腺癌

胰腺癌主要起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞, 中医常将其归纳为“积聚”、“腹痛”、“伏梁”等, 病机多与脏腑功能失调相关。小柴胡汤可除脏腑邪毒之气, 令五脏六腑和, 兼和胃气, 正所谓“得胃气则生, 失胃气则死”。

姜峰^[8]等治疗胰腺癌 60 例, 随机分为 2 组, 化疗组予吉西他滨, 治疗组在化疗组基础上联合小柴胡汤, 2 个疗程后, 数据分析显示联合组患者的生活质量评分更高。董芸^[9]对比治疗 80 例胰腺癌患者的临床观察, 同样证实了小柴胡汤联合吉西他滨临床治疗效果优于单药化疗方案。

3 总结

(下转第 172 页)

贾立群教授^[15]从“行气活血，通络解毒”立法，选取桂枝、红花、当归、老鹳草、川芎等药物组成通络散煎汤外洗，辩证分为虚寒瘀阻、湿热毒结、血虚风燥三个证型，随证加减治疗手足综合征。并选取 30 名患者入组，结果：治愈 7 例，有效 21 例，无效 2 例，治愈率为 23.3%，有效率为 70%，总有效率 93.3%。治疗过程中，无皮疹，水肿脱屑等过敏反应，安全性好。

毕炜从“痹症”入手，扶正兼以解毒化瘀，方选黄芪生脉散，并观察了 60 例口服希罗达的患者，随机分为对照组和治疗组，治疗组在口服希罗达的基础上服用黄芪生脉散合四物汤，结果治疗组 HFS 发生率为 36.7%，明显低于对照组的 63.3%。提示黄芪生脉散合四物汤防治 HFS 有效^[16]。

李晓晨^[17]从“血虚夹瘀”来辨证治疗手足综合征，以加味桃红四物汤为主方治疗单药卡培他滨或含卡培他滨的化疗方案所致的手足综合征。并对手足部的红斑水肿、干燥脱屑、灼热瘙痒等症状来分析疗效，治疗组明显高于对照组，且治疗后的 KPS 评分治疗组明显高于对照组，在中医症候方面的改变治疗组血虚兼血瘀症状改善明显。

5 结语

综上所述，卡培他滨等化疗药物引起的手足综合征虽然不足以影响到患者的生命，但是严重影响到患者的生存质量和化疗的效果。目前，手足综合征的机理尚未完全阐明，临床医生在对患者进行化疗的过程中，尤其是口服希罗达、索拉菲尼等容易诱发手足综合征的药物，要严格把握剂量。此外，还应该对患者进行手足综合征自我管理的教育，一旦出现手足综合征的表现，应立即减量或者终止化疗^[18]。研究表明，中医中药在预防手足综合征，降低手足综合征发生率方面，有确切作用，应该进一步研究，从而发挥中医药的优势。然而，中医药也存在着缺乏大样本，多中心的数据支持，以及中医药在防治手足综合征方面的机理研究。

【参考文献】

- [1] 贺卫国, 赵施竹. 卡培他滨相关手足综合征的机制探讨[J]. 中国医药导报, 2021, 8(7): 156-157.
- [2] Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J, et al. Xeloda Colorectal Cancer Study Group: Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic

colorectal cancer: results of a large phase III study[J]. J Clin Oncol, 2021, 19(21): 4097-4106.

[3] Wheeler H E, González-Neira A, Pita G, et al. Identification of genetic variants associated with capecitabine-induced hand-foot syndrome through integration of patient and cell line genomic analyses[J]. Pharmacogenetics and genomics, 2014, 24(5): 231-237.

[4] Yamamoto S, Shimizu S, Kiyonaka S, et al. TRPM2-mediated Ca²⁺ influx induces chemokine production in monocytes that aggravates inflammatory neutrophil infiltration[J]. Nature medicine, 2018, 14(7): 738-747.

[5] Stubblefield M D, Custodio C M, Kaufmann P, et al. Small-fiber neuropathy associated with capecitabine (Xeloda)-induced hand-foot syndrome: A case report[J]. Journal of clinical neuromuscular disease, 2016, 7(3): 128-132.

[6] Miller K K, Gorcey L, McLellan B N. Chemotherapy-induced hand-foot syndrome and nail changes: A review of clinical presentation, etiology, pathogenesis, and management[J]. Journal of the American Academy of Dermatology, 2014.

[7] Zhang R X, Wu X J, Wan D S, et al. Celecoxib can prevent capecitabine-related hand-foot syndrome in stage II and III colorectal cancer patients: result of a single-center, prospective randomized phase III trial[J]. Annals of oncology, 2022, 23(5): 1348-1353.

[8] Mangili G, Petrone M, Gentile C, et al. Prevention strategies in palmar-plantar erythrodysesthesia onset: the role of regional cooling[J]. Gynecologic oncology, 2018, 108(2): 332-335.

[9] 张水华, 梅其柄, 等. 化疗药物诱导的手足综合征[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 14(2): 201-213

[10] Idris Yucel & Gonullu Guzin. Topical henna for capecitabine induced hand-foot syndrome[J] Invest New Drugs (2018) 26:189-192

[11] Nagore E, Insa A, Sanmartín O. Antineoplastic Therapy—Induced Palmar Plantar Erythrodysesthesia (‘Hand-Foot’) Syndrome[J]. American journal of clinical dermatology, 2020, 1(4): 225-234.

(上接第 170 页)

目前，小柴胡汤加减在抗肿瘤治疗中显现出良好的疗效，协同放化疗治疗效果尤为突出。通过上述研究可以发现，小柴胡汤的临床研究主要集中于肝癌、肺癌、乳腺癌和胰腺癌的中西医结合治疗，对其他肿瘤疾病研究较少；其药理作用机制较为明确，但对中医证候理论研究较少。相信今后，随着小柴胡汤抗肿瘤临床经验及试验的增加，能更好的显现此方的抗肿瘤能力。

【参考文献】

- [1] 吴峰, 王瑞平, 陈雪. 小柴胡汤抗肿瘤机制研究进展[J]. 中医药导报, 2019, 25(02): 70-72+85.
- [2] 赵怡, 陈美琪, 郝书婷, 乔婷婷, 游嘉欢, 翟菲, 梁建坤, 项荣武. 基于网络药理学探讨小柴胡汤抗肺癌作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(09): 208-214.
- [3] 唐婷婷, 施贝德, 陈小会, 周晖, 田国燕, 章亮, 顾磊. 小柴胡汤辅助化疗对晚期肺癌患者炎症因子与免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(07): 1759-1761.

影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(07): 1759-1761.

[4] 黄小龙, 王伟, 木海鸥. 小柴胡汤联合化疗对晚期乳腺癌患者免疫功能及血清肿瘤标志物的影响[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(21): 2619-2621+2625.

[5] 刘宝义. 小柴胡汤辅助化疗治疗晚期乳腺癌的近期疗效观察[J]. 中国医药指南, 2019, 17(02): 148.

[6] 田颖颖, 田宝睿, 李冠贞, 王传奎. 小柴胡汤联合经导管动脉栓塞化疗治疗原发性肝癌的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2019, 27(12): 63-64.

[7] 章红燕, 何福根, 姜建伟. 小柴胡汤对 H22 肝癌小鼠癌细胞的增殖抑制作用及其作用机制研究[J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(06): 1386-1388.

[8] 姜峰, 姜燕, 张洪燕. 小柴胡汤联合吉西他滨化疗治疗晚期胰腺癌的疗效观察[J]. 大医生, 2017, 2(09): 77-78.

[9] 董芸. 小柴胡汤联合吉西他滨化疗治疗晚期胰腺癌的效果及对生活质量影响分析[J]. 科技风, 2019(35): 230.