

经方乌梅丸治疗恶性肿瘤摘要

王 熙^{1,2} 张莹雯^{1,3}(1. 湖北中医药大学中医临床学院, 湖北武汉 430061; 2. 武汉市中医医院, 湖北武汉 430014;
3. 武汉大学中南医院, 湖北武汉 430071)

摘 要 恶性肿瘤为临床慢性难治性疾病, 目前中医药治疗多遵从传统的扶正祛邪原则, 然而通过干预肿瘤患者寒热失调、阴阳失和的状态控制肿瘤发展, 同样值得重视和思考。厥阴病与恶性肿瘤的形成与转移存在一定联系, 乌梅丸作为厥阴病的主方可通过重塑阖机、调和阴阳, 温补肝脏、变理阴阳, 畅达气机、平和阴阳抑制肿瘤发展, 改善肿瘤患者的临床症状。临床应用可从厥阴病的主证、病机、欲解时角度着手, 并灵活加减。附验案3则以佐证。

关键词 恶性肿瘤; 乌梅丸; 厥阴病; 机理分析

基金项目 湖北省卫生健康委员会中医科研项目(ZY2019M072); 武汉市卫生健康委员会面上重点科研项目(WZ21A09); 武汉市卫生健康委员会中青年医学骨干人才培养工程(武卫通[2020]55号)

乌梅丸出自《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》, 其主要功效为寒热并用、清上温下, 主治“蛔厥”。近年来, 本方在治疗溃疡性结肠炎、肠易激综合征、慢性萎缩性胃炎及妇科、皮肤科疑难疾病等各种慢性难治性疾病方面的研究多有报道^[1-5], 在治疗肿瘤及其相关病症方面的应用报道亦不在少数^[6]。笔者临床常运用本方加减干预恶性肿瘤及其相关病症, 取得满意疗效, 现将其治疗机理及运用规律总结如下, 以为临床治疗恶性肿瘤拓宽思路。

1 厥阴病与恶性肿瘤的关系

《素问·至真要大论》中首论厥阴为“两阴交尽也”, 意为两阴交尽, 一阳初生之经。另《素问·阴阳离合论》从三阴开合枢角度指出“厥阴为阖”, 刘力红教授认为此处之阖, 应为阖阴气, 即阴气逐渐消潜、阳气逐渐复升之意, 厥阴阖的作用即为“阖机”, 阖机不调则阴阳序贯相交之稳态遭到破坏, 不相协调, 不相顺接^[7], 因而出现或寒厥, 或热厥, 或阴阳错杂、寒热并见的症状, 《伤寒论》原文326条厥阴病提纲即是寒热错杂证的具体表现。恶性肿瘤可归属于中医学“岩证”“积聚”“癥瘕”等范畴, 其病因病机尚无统一认识, 特征及临床症状也因肿瘤类型而表现为多样化, 甚至同一肿瘤不同病理类型其临床特征也会存在一定差异, 但大多数学者仍认同肿瘤是全身属虚、局部为实的一类疾病^[8]。虚则为正气虚, 实则为痰、瘀、热、毒邪混杂。李忠教授认为肿瘤常表现为阴阳乖违和寒热错杂, 患者机体内同时存在

截然相反的病理现象, 这与厥阴病的特点相合, 由此提出肿瘤的根本病位应在厥阴, 同时, 阴阳气不相顺接影响细胞的分化成熟, 从而导致肿瘤细胞即“癌毒”的产生, 并使其无限增殖, 因此提出临床治疗肿瘤的大法应为寒温并用、通调阴阳^[9]。笔者认为, 从刘力红教授解释的开合枢气化角度来看, 阖机不调而阴气消潜不足、阳气复升不及同样可导致阴过度成形而阳化气不及, 形成机体内异形之物, 并且随着此平衡稳态的不断破坏, 癌瘤持续生长失控。亦有学者根据《内经》“厥阴之上, 风气主之”理论及肿瘤转移“内风”学说, 推断恶性肿瘤转移的相关病机为厥阴风动挟痰、瘀毒流窜^[10]。

2 乌梅丸治疗肿瘤机理分析

2.1 重塑阖机, 调和阴阳 乌梅丸为厥阴病之主方, 柯韵伯评价其“寒热并用, 攻补兼施, 通理气血, 调和三焦, 为平治厥阴之主方”^[11]。笔者认为, 乌梅丸调和阴阳之功效可从《内经》“阳化气, 阴成形”理论考虑。阴之消潜收敛不足即是阴成形太过, 故而生长失序形成“死肌”“恶肉”, 脏腑阳气升发不足, 痰瘀毒等病理产物内生, 阳化气不足与阴成形太过相互影响, 即是阴阳失和, 进一步加剧恶性肿瘤生长。乌梅丸突出地体现了调理阖机的功效, 通过主药乌梅味酸而主合, 配黄连、黄柏以苦泻坚阴、收纳阴气, 干姜、细辛、当归、附子、花椒、桂枝辛温大热使阳气升复, 共助厥阴阳复阴阖, 从整体上恢复厥阴阖机。因此, 乌梅丸治疗肿瘤的途径是调和阴阳, 使机体恢

复“阳化气，阴成形”之平衡。

2.2 温补肝脏，燮理阴阳 国医大师李士懋认为，厥阴病的本质是肝阳虚导致的寒热错杂证，其主方为乌梅丸，治疗亦应在温补肝脏的基础上寒温并用，燮理阴阳。李老认为乌梅丸中附子、桂枝、干姜、花椒、细辛皆具辛温之性以温肝阳、助“肝用”；乌梅、当归酸以入肝而补“肝体”；人参补五脏六腑之气以益“肝气”；黄连、黄柏泻肝阳虚不得升发所致之相火郁热。故全方于补肝的基础上，寒热并调，燮理阴阳。同时，李老根据多年临床经验明确提出了乌梅丸的应用指征：脉弦按之减即为肝阳馁弱之脉，同时临床症状具备由肝阳虚所引发的一二症，如精神萎靡、易惊善虑、头痛头晕、吐利呕恶、食少泛酸等，即可用乌梅丸加减以治之^[12]。笔者临床常参考李老应用乌梅丸经验治疗胰腺癌、肝癌、胃癌等消化道肿瘤并取得一定疗效，考虑与消化道肿瘤多表现为肝阳虚寒热错杂证有关，肝阳馁弱则见乏力、纳差、腹胀、腹泻等脏寒证，阳郁化火则见口干、口渴、吐酸、便秘等郁热证。其中，胰腺癌上腹饱胀不适、腹痛、食欲下降等症状与乌梅丸证最为相似，且胰腺癌具有易出现肝转移的特性，临床如能通过辨证灵活加减应用可明显缓解患者不适症状，延缓病情发展。

2.3 畅达气机，平和阴阳 气是构成人体的基本元素，气化是气、血、精、津液之间相互转化的原动力，机体正常生理功能的维系，有赖于气规律性的升降出入运动。如因各种原因出现气化失常，机体则会出现气滞、气郁、气逆等病理状态，气、血、精、津液的生成输布就会发生异常，体内出现湿、热、瘀、毒等病理产物，进而出现微环境失调，导致各种疾病发生，包括恶性肿瘤。花宝金教授认为六淫、七情、饮食等因素导致的气化失常才是肿瘤产生的先决条件，因此提出“调气”以至平和应是防癌治癌的重要着眼点^[13]。彭子益在其《圆运动的古中医学》^[14]中提出：“乌梅丸中附子、蜀椒、细辛温水寒而培木气之根，黄连、黄柏清火热以保木气之津，桂枝、当归温木气以息风气，人参、干姜以温中而补土，乌梅则大生木液而补木气，水温火清，木和土复，阴阳平和，运动复圆。”从乌梅丸药物性味来看，乌梅味酸，与味苦之黄连、黄柏相伍则“酸苦涌泄为阴”，附子、干姜、花椒、细辛、桂枝相合则“辛甘发散为阳”，人参、蜂蜜之甘则补中调和药性，全方通过辛开、苦降、调中以平和阴阳，畅达气机。临床研究证实“调理气机法”对肺癌患者的治疗，尤其是在改善症状方面有明显效果，并且此法对身心症状、呼吸系统症状的改善优于临床常用的“扶正抗癌法”^[15]。乌梅丸为治疗厥阴病之主方，暗含调

畅气机、平和阴阳、破除寒热格拒之意，对晚期肿瘤患者因脏腑气血阴阳失调、阴阳不相顺接、气机升降乖戾而出现的诸症大有用武之地。

3 验案举隅

方证对应即“有是证用是方”。“方”是方剂，是治疗的主要手段措施；“证”是证据，是诊断的依据凭证。近代伤寒大家刘渡舟先生在其《方证相对论》一文中提出：方证是学习伤寒论的关键，只有先抓住主证才能突出辨证的特点^[16]。从厥阴病机角度分析，厥阴为两阴交尽、由阴出阳阶段，若阴阳气不相顺接则阳气难出，无法通达弥漫于人体上下内外、五脏六腑、四肢百骸，人体气机升降出入便不能保持如环无端的状态，因而化生痰湿、瘀毒等病理产物，郁久成积。因此，“阴阳气不相顺接”即阴阳失和应为肿瘤发生的关键病机^[17]。厥阴者，阴之极也，寓意两阴交尽，一阳初生，与之对应的时象为冬至一阳生，在一日之时则为凌晨1~3时，《伤寒论》曰：“厥阴病欲解时，从丑至卯上。”顾植山教授认为“六经病欲解时”体现了辨证的时空方位性，“欲解时”应理解为“相关时”^[18]，因此临床各种疑难杂症，但见在凌晨1~3时出现或加重，皆可选择乌梅丸^[19]。笔者于临床分别依据厥阴病主证、厥阴病病机及厥阴病欲解时进行辨证，酌情选用乌梅丸为主方治疗肿瘤相关病症，取得较好疗效，现各举1则验案介绍如下。

3.1 辨厥阴病主证

案1.吴某，女，68岁。2017年11月24日初诊。

主诉：胰腺癌综合治疗后半年，上腹隐痛1个月。患者2017年6月因“血糖控制不佳”至当地医院就诊，查血CA199>700 U/mL，上腹部CT示：胰腺体部占位伴远端胰管扩张，考虑肿瘤性病变。后于2017年7月、9月行2个周期吉西他滨化疗，期间出现Ⅱ°骨髓抑制，予对症治疗后好转。2017年10月至11月行胰腺病灶放疗。刻下：患者中上腹隐痛不适，夜间尤甚，口苦、口干，喜热饮，时有反胃，无腹泻，无恶心、呕吐，入睡困难，纳食不振，大便干，小便清长量多。舌暗红、苔薄白，左关脉弦弱。西医诊断：胰腺癌放化疗后；中医诊断：腹痛（上热下寒、气郁血滞证）。治以清上温下、行气化痰、通络止痛。予乌梅丸合金铃子散加减。处方：

乌梅30g，黄连6g，黄柏6g，熟附片6g，桂枝6g，细辛3g，花椒6g，干姜6g，当归10g，党参10g，川楝子10g，延胡索10g，丹参10g，肿节风10g。7剂。每日1剂，水煎，早晚分服。

2017年12月1日二诊：患者诸症改善，腹痛、反胃减轻，口干明显缓解，大便仍数日一解。故在初诊

方基础上加肉苁蓉 10 g、白术 30 g, 继服 7 剂。

患者病情控制可, 生活质量明显提高, 门诊坚持中医药治疗, 随访 1 年后终因病情进展去世。

按:《伤寒论》厥阴病提纲:“厥阴之为病, 消渴, 气上撞心, 心中疼热, 饥而不欲食, 食则吐衄, 下之利不止。”本案患者上腹部疼痛不适(心中疼热)、口干(消渴)、反胃(气上撞心)、纳食不振(饥而不欲食)均属厥阴病主证范畴。厥阴主风木, 内寄相火, 喜条达而恶抑郁, 邪犯厥阴则木郁化火, 在上见口干、口苦; 人体胰腺又深居胃之后方, 郁火上灼胃脘故见上腹隐痛; 木郁土虚则饥不欲食; 肝阳郁遏不得升发, 阳气不得舒布, 则见喜热饮而小便清长等寒证。故处方从厥阴病主证入手, 选取乌梅丸为主方, 寒温并用、清上温下。方中重用酸收之乌梅补肝体以制肝用, 疏风木之郁结; 黄连、黄柏苦寒以泻郁热; 附片、桂枝、细辛、花椒、干姜辛温以复肝阳; 当归养肝血以滋肝体; 党参培土以御木郁; 金铃子散(川楝子、延胡索)为治疗气郁血滞而致诸痛的常用验方, 不仅具有抗炎、镇痛的药理作用, 还可能具有显著的抗癌功效^[20], 恶性肿瘤终属难治顽疾, 故稍佐之以增强理气活血止痛之功。二诊时患者诸症减轻, 仍大便难解, 考虑阳气舒布不及, 加肉苁蓉补肾助阳润肠、白术运化脾阳, 同时二者又可缓乌梅涩肠之性, 因而取得良好疗效。

3.2 辨厥阴病病机

案 2. 张某, 女, 62 岁。2018 年 8 月 12 日初诊。

主诉: 宫颈鳞癌放疗后近 1 年, 间断便血半年。患者 2017 年 9 月因阴道出血至当地医院就诊, 行相关检查后诊断为“宫颈鳞癌ⅢB 期”, 自 2017 年 9 月起行 4 个周期化疗, 2017 年 12 月始行放疗及腔内后装放疗(剂量不详), 放疗于 2018 年 1 月结束。术后即出现腹痛、腹泻伴便血, 行肠镜等相关检查后考虑为“放射性肠炎”。刻下: 患者神清, 精神尚可, 口干欲饮, 小腹部冷痛, 无腹胀, 无阴道出血等, 大便次数多伴出血, 肛门灼热不适, 小便黄伴尿急, 纳食不振, 夜寐欠安, 舌红、苔薄微黄, 脉弦涩。西医诊断: 宫颈癌放疗后, 放射性肠炎; 中医诊断: 泄泻(湿热下注证)。治以清热燥湿、升清止泻。予葛根芩连汤合芍药甘草汤加减。处方:

葛根 24 g, 黄芩 12 g, 黄连 6 g, 白芍 15 g, 生甘草 6 g, 侧柏叶 9 g。7 剂。每日 1 剂, 水煎, 早晚分服。

2018 年 8 月 19 日二诊: 患者诉肛门灼热、便血等症状有所缓解, 但仍见大便次数多, 6~7 次/d, 不成形, 仍觉口干, 时时欲饮, 小腹冷痛。予乌梅丸加减。处方: 乌梅 50 g, 黄连 10 g, 黄柏 10 g, 黄芩炭 10 g, 熟附片 3 g, 桂枝 3 g, 细辛 3 g, 花椒 6 g, 干姜 3 g, 当归

10 g, 党参 10 g, 仙鹤草 30 g, 红藤 10 g。7 剂。每日 1 剂, 水煎, 早晚分服。

2018 年 8 月 26 日三诊: 患者腹痛、口干明显减轻, 大便次数减至 2~3 次/d, 3~4 d 间断出现少量便血。

后守上方治疗 1 个月, 症状基本消失。患者至今健在, 定期随访, 复查宫颈癌相关指标均在正常范围。

按: 患者初诊时诊断为放射性肠炎, 考虑放射线属中医学“热毒之邪”, 故按常规清热燥湿思路治疗, 但效果并不理想。二诊时从病机考虑, 口干欲饮、肛门灼热、小便黄伴尿急为“热”, 小腹冷痛为“寒”, 与厥阴病乌梅丸证寒热失调、阴阳失和之病机相符, 而腹泻仅为恶性肿瘤及放化疗导致的气机紊乱、阴阳失和的症候之一, 与单纯的湿热下注型肠炎有所区别, 应辨为阴阳失和、寒热错杂, 故改以乌梅丸为主方。方中重用乌梅取其酸收涩肠之性; 黄芩炭炒以增强清热燥湿、凉血止血之力, 细辛、花椒辛温以散寒温脏止痛, 稍佐附片、干姜、桂枝温中散寒, 各药共奏辛开苦降、寒热并用之功; 红藤味苦性平, 能解毒消痈、活血止痛、祛风除湿, 仙鹤草别名脱力草, 尤善收敛止血、止痢、补虚, 现代药理研究表明二药除有止血抗炎的作用外, 尚具有一定的抗肿瘤功效^[21-22], 因此在辨证选取乌梅丸为主方的基础上, 辨病应用此二药以解毒祛瘀、补虚止血, 终获良效。放射性直肠炎(肠癖)中医诊疗专家共识也将乌梅丸列为其中寒热错杂证的主方^[23]。

3.3 辨厥阴病欲解时

案 3. 徐某, 女, 55 岁。2019 年 2 月 13 日初诊。

主诉: 宫颈鳞癌术后 1 月余, 反复失眠 2 周。患者神清, 精神欠佳, 无腹痛及阴道出血, 口干欲饮, 口舌反复生疮, 心烦, 睡眠不佳, 眠浅, 每日凌晨 1~2 时易醒, 自觉下肢畏冷, 大便尚可, 夜间小便频, 纳食一般, 舌红、苔薄少津, 脉弦涩, 左关脉沉取弱。西医诊断: 宫颈癌术后, 失眠; 中医诊断: 不寐(阴阳失和、阳郁内热证)。治以温肝解郁、调和阴阳。方用乌梅丸加减。处方:

乌梅 20 g, 黄连 10 g, 黄柏 10 g, 熟附片 9 g, 桂枝 6 g, 细辛 3 g, 花椒 6 g, 干姜 6 g, 当归 10 g, 党参 10 g, 郁金 9 g。7 剂。每日 1 剂, 水煎, 早晚分服。

2019 年 2 月 20 日二诊: 患者诸症明显改善, 自觉下肢较前温热, 能连续睡 5 h 以上。

后患者开始行术后辅助化疗, 一直于门诊复诊, 病情稳定。

按: 该患者本因肿瘤及手术后机体出现厥阴病之阳郁内热、阴阳失和状态, 肝阳郁则肝失条达, 郁

而不畅,甚至化火,《黄帝内经·病机十九条》云:“诸逆冲上,皆属于火”,故症见口干心烦、口舌生疮,“诸厥固泄,皆属于下”,阳郁不达同时又可见下肢畏冷、夜间尿频,出现厥阴病上热下寒的典型症状。《灵枢·口问》曰:“阳气尽,阴气盛,则目瞑;阴气尽而阳气盛,则寤矣。”由此可见不寐证的中医病机总属阴阳不交、阴阳失和,邪气阻碍阴阳的交合致阳不入阴则不寐。本案患者每日定时于凌晨1~2时易醒,受顾植山教授厥阴病欲解时理论启发,处以乌梅丸加减温肝清郁热、调和阴阳,加郁金解郁安神,全方酸苦涌泄以合,酸辛疏导以开,辛开苦降调整人体全身气机,促使阴阳趋于平衡,恢复厥阴之常态,则诸症得以缓解。

4 结语

综上所述,恶性肿瘤属于临床复杂难治性疾病,中医药治疗恶性肿瘤临床多沿用扶正祛邪的理念,主张以脏腑、八纲辨证治疗,而伤寒六经辨证思想应用得当亦可取得显著疗效。厥阴病从病位、病机、主证等多维度与恶性肿瘤多因素交互致病、易侵袭转移的特点有着潜在联系,如能更多地引入现代研究方法将大大增强其理论依据。乌梅丸是厥阴病的主方,将其应用于恶性肿瘤及其相关疾病的治疗,能有效控制病情,缓解患者不适症状,提高生活质量,临床应以阴阳为基本大纲,辨清寒热主次,灵活调整应用。如案1中患者寒证更突出,因此加重了方中辛温药的用量;而案2中患者热证较明显,故较原方中黄连、黄柏的剂量有所增加。虽然厥阴病与肿瘤可能存在一定联系,但辨证论治仍是中医临床的核心思想,在使用乌梅丸治疗肿瘤及其相关病症时仍应辨明患者病情是否与乌梅丸证的病机、主证、欲解时等特征相符,切不可生搬硬套、刻舟求剑。乌梅丸治疗肿瘤的取效提示我们,中医药治疗肿瘤除了扶正祛邪,同时也应重视调节人体阴阳与气机,笔者认为其客观机制可能与改变患者肿瘤微环境有关,值得深入研究。

参考文献

- [1] 马军,韩棉梅,宋雨鸿.乌梅丸联合中药敷贴治疗寒热错杂型肠易激综合征疗效及对Th1/Th2细胞因子的影响[J].陕西中医,2017,38(2):156.
- [2] 朱子奇,聂平平,陈亮,等.“乌梅丸”治疗慢性萎缩性胃炎以及对血清PG I、PG II水平的影响[J].海峡药学,2017,29(2):201.
- [3] 李双林.乌梅丸治疗糠秕孢子毛囊炎36例[J].河南中医,2017,37(3):393.
- [4] 王家平,周文涛,顾仁艳,等.乌梅丸加减方治疗溃疡性结肠炎的疗效观察[J].时珍国医国药,2016,27(4):902.
- [5] 谷凌云,杜丽,查青山.乌梅丸治疗妇科病临证心得[J].四川中医,2015,33(3):145.
- [6] 金虹,庞雪莹,刘小外,等.乌梅丸治疗恶性肿瘤的研究进展[J].实用临床医药杂志,2021,25(8):129.
- [7] 刘力红,陈治恒.论开合枢机理在《伤寒论》中的运用[J].广西中医药,1992,15(1):29.
- [8] 王学谦,邹剑铭,张英,等.林洪生扶正祛邪法治疗恶性肿瘤学术思想初探[J].北京中医药,2015,34(9):697.
- [9] 李忠,白桦.从厥阴辨治恶性肿瘤的临证思考[J].南京中医药大学学报,2007,23(6):353.
- [10] 杨海燕,王萍.试论厥阴风动挟痰瘀毒流窜是肿瘤转移的相关病机[J].中医临床研究,2014,6(26):52.
- [11] 程门雪,柯韵伯,何时希.程批伤寒论注(选载一)[J].安徽中医学院学报,1987,6(3):13.
- [12] 李士懋,田淑霄.中医临证一得集[M].北京:人民卫生出版社,2008:376.
- [13] 耿良,范敬,高启龙,等.中医气化学说在肿瘤防治中的意义[J].中医研究,2016,29(6):1.
- [14] 彭子益,著.严芳,主编.圆运动的古中医学:重校合订本[M].台北:大展出版社,2020:29.
- [15] 殷东风,田奎正,高宏,等.中医“调理气机”法对肺癌患者症状改善作用的临床研究[J].中国中医基础医学杂志,2011,17(10):1119.
- [16] 刘渡舟.方证相对论[J].北京中医药大学学报,1996,19(1):3.
- [17] 祁烁,陈信义,董青,等.中医肿瘤病机再思考[J].中医学报,2018,33(3):345.
- [18] 吴同玉,叶桂华,陈美芳,等.从“六经病欲解时”浅谈中医辨证的时空性[J].中华中医药杂志,2019,34(4):1524.
- [19] 叶新翠,李玲.跟师顾植山学用乌梅丸[J].中国中医药现代远程教育,2016,14(15):71.
- [20] 郑雅,王博龙,邹盛勤.金铃子散作用机制的网络药理学分析[J].中药新药与临床药理,2019,30(10):1211.
- [21] 陈红,王维.红藤提取物联合5-氟尿嘧啶抑制肝癌细胞生长作用及机制研究[J].中草药,2019,50(9):2115.
- [22] 朱源,黄思瑜,王珏,等.仙鹤草的抗肿瘤作用机制及临床应用综述[J].世界科学技术-中医药现代化,2018,20(12):2196.
- [23] 中华中医药学会肿瘤分会.放射性直肠炎(肠潴)中医诊疗专家共识(2017版)[J].中医杂志,2018,59(8):717.

第一作者:王熙(1982—),男,医学博士,主治医师,研究方向:中西医结合防治恶性肿瘤。

通讯作者:张莹雯,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。hhao3838@sina.com

收稿日期:2021-05-03

编辑:吴宁 张硕秋