

· 学术探讨 ·

毒药治病之从“毒”治癌

钱 祥¹ 邓德厚² 张爱琴³ 刘鲁明⁴

摘要 本文针对含有一定毒性的中药治疗癌症进行阐述。笔者认为使用“毒药”治疗癌症晚期患者,对其生存和预后都有非常重要的作用,尤其是伴有转移的患者。灵活地运用中医学理论,客观地认识中药的毒性,熟悉毒性中药品种及所含毒性成分,掌握其用法用量及注意事项,针对不同患者个体化规范化治疗,可预防毒性中药中毒事件的发生。笔者从 4 个层面去认识毒药治癌的可行性,并从肠道菌群的角度去展望毒药治癌的规范化使用。

关键词 毒药;癌症;理论;临床应用;肠道菌群

Toxic Chinese Medicines for Cancer QIAN Xiang¹, DENG De-hou², ZHANG Ai-qin³, and LIU Lu-ming⁴ 1 Department of Chinese Medicine, Cancer Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou (310053); 2 Department of Integrative Medicine, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou (310022); 3 Department of Chinese Medicine Medical Center, Zhejiang Cancer Hospital, Hangzhou (310022); 4 Department of Integrative Medicine, Shanghai Cancer Hospital, Shanghai (200433)

ABSTRACT The main idea of this paper is to clarify treatment of toxic Chinese medicines for cancer patients. Toxic Chinese medicines play important roles in survival and prognosis of cancer patients, especially for metastatic patients. The poisoning incidents of toxic Chinese medicines can be preventable and avoidable provided that toxic ingredients contained in Chinese medicines are well mastered, the dosages of those toxic medicines are controlled, standardized and individualized treatments are targeted at different patients. From the point of intestinal flora, authors looked forward to future standardized use of toxic Chinese medicines for cancer patients.

KEYWORDS toxic Chinese medicines; cancer; theory; clinical application; intestinal flora

中药中“毒”的含义主要指治病的药物的毒性和偏性,明·张景岳《类经·疾病类·五脏病气法时》^[1]曰:“药以治病,因毒为能,所谓毒者,以气味之有偏也。盖气味之正者,谷食之属是也,所以养人之正气;其味之偏者,药饵之属是也,所以祛人邪气,其为故也。正以人之为病,病在阴阳偏盛,而欲救其偏,则惟气味偏盛者能之,正者不及也”。金·张从正《儒门事亲》^[2]又称药物致病(即不良反应)为“药邪”,亦称药毒。在本文中所提及的毒药主要指含有一定毒性能引起人体不良反应的药物。《素问·五常政大论》^[3]曰

“大毒治病,十去其六;常毒治病,十去其七;小毒治病,十去其八;无毒治病,十去其九;谷肉果菜,食养尽之,无使过之,伤其正也。”意思是毒性大的药物治病,只能用到病邪去除十分之六,就应停药;用一般毒性的药物,只能用到病邪去除十分之七,就应停药;用毒性小的药物,病邪去除十分之八,就应停药;即便是无毒的药物,也不过用到病邪去除十分之九,就应停药。之后可用食物进行调养,以逐渐康复。用药过度,则徒伤正气。昔有刘禹锡,病愈后以为那是灵丹妙药,不遵医嘱,过量服之,遂生大毒,醒悟而写下《鉴药》,以示教训。然而,对于癌症这样的慢性疾病,毒药治病如何“中病即止”,如何个体化规范化治疗,又如何去评判毒药与人体的相互作用呢?

1 癌毒论及其指导意义

全国著名老中医周仲瑛教授认为癌邪为患,必夹毒伤人,“癌毒”是在内外多种致病因素作用下,人体脏腑功能失调产生的一种对人体有明显伤害作用的

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No.81373894)

作者单位:1.浙江中医药大学附属肿瘤医院中医科(杭州 310053);2.浙江省肿瘤医院中西医结合科(杭州 310022);3.浙江省肿瘤医院名中医馆(杭州 310022);4.上海肿瘤医院中西医结合科(上海 200433)

通讯作者:张爱琴, Tel:0571-88122245, E-mail:zhanghaojian-bb@163.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20170428.114

毒邪,是导致肿瘤发生的一种特异性致病因子^[4]。癌毒具有增生性、浸润性、复发性、流注性等特性。历代医家及民间流传许多治疗癌症的方法及药物,大都以攻毒祛邪为目的。周老认为“肿瘤非常病,用药非常药”。周老在治疗肺癌时习用一些抗癌解毒药物,其中有一些并不为目前临床所常用,而周老对其运用多年,实为其用药精华之所在。其常用抗癌解毒药如冬凌草、肿节风、僵蚕、蜈蚣、露蜂房、红豆杉、白花蛇舌草、半枝莲、白毛夏枯草、山慈菇、泽漆、山豆根、龙葵、漏芦、猫爪草等^[5]。而经过现代药理学的鉴定,这些药物中不少药物都是存在一定的药物毒性的。由此可见,在癌毒的治疗中,“以毒攻毒”法的合理使用并不会造成患者的毒副作用,相反,对于攻毒祛邪来说,“毒药”的使用是具有必要性的。

因为癌毒病情顽固,病期漫长,故大多癌症患者需要长期服药后才能停药,“中病即止”的观点在癌症的治疗中更加考验医生,这取决于医生对疾病的正确认识。如果只是透过影像学的诊断或者肿瘤标志物的判断就认为疾病已经痊愈或者完全缓解,那么很有可能造成疾病的复发。应该跳出传统疾病治疗的惯性思维,用全新的角度和思维去认识癌症,周老的癌毒论提供了全新的视角。但是,毒药治病并非说是单纯地用大剂量的毒药去攻克癌毒,而是在合理的药物剂量范围内,选择适合某种癌毒的中药去克制癌毒。这是让临床医师走出中药使用的误区,不要过度惧怕毒性,比如一些临床医师在开中药时只开性情温和的药,有点毒性的药尽量回避或用量很少,毒性较大者基本不开,为的是不出事故和纠纷,只图稳妥。

2 客观认识中药的毒性

中医药有其独特的理论体系和理法方药,中药之作用是包括多种毒性成分在内的多成分协同作用的结果^[6]。古人早已对其毒性有深刻认识,并通过严格炮制、配伍等方法进行减毒增效。通过整体观念和辨证论治,因时、因地、因人制宜,制定出配伍严密的方药即可趋利避害,以毒攻毒,从而达到治疗作用,甚至可获得意想不到的良好效果。因此,须从中医学角度来完整审视和阐明中药的毒性。

现代医学之毒理学是用中毒剂量、半数致死量以及最大耐受剂量等指标来评估药物的毒性,但仅适合于某一个化学成分明确的药物,且通常为常量^[7]。而中医理论强调中药之偏性(寒热温凉、四气五味)和证的关系,即有病则病当之,反之无病则体当之。在无病邪存在或本来阴阳平衡的状态下,中药的偏性作用于人体则可能表现为毒性,“承则为

治,亢则为害”。

3 以毒攻毒治癌症的依据

对于癌症应用毒性中药,见于宋代东轩居士《卫济宝书·痈疽五发篇》^[8]:“一日癌,癌疾初发者却无头绪,只是肉热痛。过一七或二七,忽然紫赤微肿,渐不疼痛,迤迤软熟紫赤色,只是不破。宜下大车螯散取之。然后服排脓、败毒、托里、内补等散。破后用麝香膏贴之。五积丸散,疏风和气。”其中提到应用败毒之剂以治癌疾。其后又曰“痈疽之疾,如山源之水,一夕暴涨,非决其要会,支之大渠,使杀其势,则横潦为灾。猛烈之疾,以猛烈之药,此所谓以毒攻毒也。”“以毒攻毒”非“虫药”、“毒药”莫属,直接攻毒,直达病所。对热毒、痰毒、瘀毒等,给予清热解毒、化瘀解毒、化痰解毒等治疗。常用八角莲、石上柏、生半夏、天南星、莪术、三棱、水蛭、虻虫、穿山甲、全蝎、蜈蚣、干蟾皮、露蜂房、乌梢蛇、白花蛇、半枝莲、白花蛇舌草、苦参等^[9]。

治癌以毒攻毒,是因为这类有毒药物对癌细胞具有一定的细胞毒作用。实验研究证实,野百合中的野百合碱能通过抑制去氧核糖核酸 DNA 合成而杀死癌细胞^[10];斑蝥及其衍生物可通过多个靶点抑制 Hela 细胞、胆囊癌细胞等癌细胞的代谢,且斑蝥素类制剂已广泛应用于肿瘤治疗中^[11]。蓖麻子能促使肝癌细胞大量溶解、坏死,其在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常肿瘤细胞也有破坏作用,但经炮制之后毒性减低,并保留其抗癌作用^[12]。此外,石蒜的抗肿瘤有效成分为石蒜碱衍生物即石蒜碱内胺盐,其制剂中带正电荷的季胺盐可与有明显的负电荷性的肿瘤细胞表面相结合,而其带负电荷的酚离子基则便于进入带正电荷的肿瘤细胞内部,从而发挥其抗癌作用^[13]。在治疗癌症中应用某些有毒中草药是有科学依据的,这些毒性药物经炮制及改性后使用也是安全的。

药物的有效浓度和它的毒性浓度之间是存在一个临界点的,当药物的某种成分达到某种浓度后,即可发挥它的有效作用,而浓度继续累加则会发生毒副作用。临床医生要非常清楚药物会产生的毒副作用,比如黄药子会产生肝脏损害,不仅要谨慎地使用它,并且让患者定期检测肝功能也是十分必要的。哪些药物会产生肝脏损害,哪些药物会产生肾脏损害或者是心脏毒性,都要了熟于心。“大毒治病,十去其六”,攻伐太过则会损伤正气,个体化规范化治疗是我们对毒药治癌提出的新标准。

4 肠道菌群的作用

同样作为慢性疾病,中医学对于糖尿病已经有了比较丰富的认识,对糖尿病的治疗也有比较健全的理

论基础和体系。可喜的是,近年来我国科研人员对 2 型糖尿病的研究又取得了突破性的进展。通过现代科学研究,已经发现 2 型糖尿病患者的肠道菌群与正常人群是存在特异性差异的^[14]。仝小林等^[15]发现“葛根芩连汤”可通过改变肠道菌群治疗 2 型糖尿病,其主要是通过产生一种具有消炎作用的、可产生丁酸盐的有益菌。Xu J 等^[16]研究表明肠道微生物能够调节中药的生物利用度,比如从黄芩中提取的黄芩苷首先被肠菌群水解,在肠道内形成的糖苷配基,其次是吸收和随后形成共轭黄芩苷。把治疗糖尿病的中药分别作用于 2 型糖尿病患者(实验组)的肠道菌群与正常人群(对照组)的菌群之后,通过 UPLC/QTOF-MS 技术检测发现实验组的菌群经过代谢反应,产生了更多抗糖尿病的有效成分,而其中某种成分是对照组所没有的,这从很大程度上解释了中药作用于人体后的某种工作机制。

从以上的实验,可以推断出肠道菌群其实是人体中一个非常重要的生物系统,也是中药作用的一个重要靶点。一方面,肠道菌群将中药前体转变为活性药物方面起着重要作用,这些细菌能够使不能吸收的、无生物效应的中药成分通过代谢变成具有治疗作用新的成分。另一方面,中药能促进对人体有益微生物的生长,抑制有害微生物并不断调节失衡的肠道生态系统。

癌症是多因素所造成的一种全身性疾病,癌毒也会流窜到胃肠道,改变胃肠道的整体环境,癌症患者的肠道菌群相对于健康人群而言也发生了相应的改变。在用毒药治病的过程中,经过肠道菌群的作用,将会产生以下效应:一方面,菌群吸收部分毒药后,通过代谢产生了更多的抗毒成分,攻击癌症的原发灶和转移灶。另一方面,菌群又会产生一些相应的保护成分,减弱这些毒性成分对全身脏器的毒副作用(肠道菌群可以通过食物生成保护性代谢产物,且其具有类似生物降解功能,可以对摄入的毒性物质进行解毒^[17])。这是从一个全新的角度去理解中药的增效解毒功能。此外,中药也会改善癌症患者的肠道菌群系统,产生更多的有益菌,从整体上改善人体的微环境。

鉴于平时所做的药理学实验是排除了肠道菌群所产生的生物效应,所以对于毒药治病这一领域的发展还有很多值得研究的地方。随着人类微生物组计划的进一步展开,将进一步了解中药作用于人体的工作机制,从而更好地指导临床对中药的规范化使用。

参 考 文 献

- [1] 明·张介宾. 类经[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1997:210.
- [2] 钱超尘. 张子和研究集成[M]. 北京: 中医古籍出版社, 2006: 342-344.
- [3] 穆俊霞. 素问[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2011:123.
- [4] 张成铭, 周仲瑛. 论复法大方在治疗恶性肿瘤中的临床运用[J]. 湖南中医药导报, 2004, 10(5): 1-6.
- [5] 郭建辉, 王志英. 周仲瑛从癌毒论治肺癌学术思想举要[J]. 辽宁中医杂志, 2012(03): 410-411.
- [6] 孙利民. 从“大毒治病, 十去其六”谈中药毒性[J]. 中医杂志, 2009, 50(9): 858-859.
- [7] 周立国. 药物毒理学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2009:17-21.
- [8] 宋·东轩居士. 卫济宝书[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956:16.
- [9] 孙韬, 左明焕, 胡凯文. 癌毒与恶性肿瘤[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(2): 261-263.
- [10] Homma N, Morio Y, Takahashi H, et al. Genistein, a phytoestrogen, attenuates monocrotaline induced pulmonary hypertension[J]. Respiration, 2006, 37(1): 105-112.
- [11] 周季兰, 姚玮艳, 袁耀宗. 斑蝥素及其衍生物的研究进展[J]. 上海医学, 2007, 30(4): 294-296.
- [12] 杨光义, 叶方, 王刚, 等. 蓖麻子药效成分分离纯化和药理作用研究概述[J]. 中国药师, 2011, 14(4): 552-554.
- [13] 郑虎. 药物化学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 231.
- [14] Qin JJ, Li YR, Cai ZM, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes[J]. Nature, 2014, 490(7418): 55-60.
- [15] Xu J, Lian FM, Zhao LH, et al. Structural modulation of gut microbiota during alleviation of type 2 diabetes with a Chinese herbal formula[J]. ISME, 2015, 9(3): 552-562.
- [16] Xu J, Zhao M, Qian D, et al. Comparative metabolism of *Radix Scutellariae* Extract by intestinal bacteria from normal and type 2 diabetic mice *in vitro* [J]. J Ethnopharmacol, 2014, 153(2): 368-374.
- [17] Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, et al. The human microbiome project [J]. Nature, 2007, 449(7164): 804-810.

(收稿:2015-01-01 修回:2017-03-29)

责任编辑:段碧芳
英文责编:张晶晶