

从“有故无殒”探析有毒中药在抗肿瘤治疗中的应用[△]

谭思雨^{1,2*}, 杨国旺^{2#} (1. 北京中医药大学临床医学院, 北京 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院肿瘤科, 北京 100010)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)06-0641-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.06.001

摘要 经过历代医家科学实验和临床实践的反复验证,有毒中药抗肿瘤治疗取得了一定的成效。基于“有故无殒”理论探讨有毒中药的合理利用,认为恶性肿瘤的发生发展基于脏腑功能失调,夹以气滞血瘀痰毒,正虚邪盛。治疗方面应在辨证论治的基础上以毒攻毒,兼顾毒性与药性,以平为期,中病即止。“有故无殒”为合理应用有毒中药抗肿瘤的中医论治提供了思路。

关键词 肿瘤; 有毒中药; 有故无殒; 合理用药

Application of Poisonous Chinese Materia Medica in Anti-Tumor Therapy from the Perspective of “Medicine Leads to No Damage in Sick Condition”[△]

TAN Siyu^{1,2}, YANG Guowang² (1. College of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Dept. of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 100010, China)

ABSTRACT After repeated verifications in scientific experiments and clinical practice by successive generations of clinicians, the anti-tumor treatment of poisonous Chinese materia medica has achieved certain results. To discuss the rational use of poisonous Chinese materia medica from the perspective of “medicine leads to no damage in sick condition”, it is believed that the pathogenesis of tumor includes visceral transformation disorder, stagnation of Qi, blood stasis and toxin interlock, deficient healthy and excessive pathogenic Qi. Treatment should be based on the identification and treatment of toxins, taking into account both toxicity and medicinal properties, and using a peaceful approach to treat the disease. “Medicine leads to no damage in sick condition” provides ideas for the rational application of poisonous Chinese materia medica in the Chinese medical treatment of anti-tumors.

KEYWORDS Tumor; Poisonous Chinese materia medica; Medicine leads to no damage in sick condition; Rational drug use

目前,我国恶性肿瘤的发病率和病死率均高于全球平均水平,恶性肿瘤已成为严重威胁我国居民健康的主要疾病之一^[1-2]。中医药历史源远流长,历代医家守正创新,传承发展中医抗肿瘤治疗体系,有毒中药抗肿瘤治疗取得了一定的成效。《素问·六元正经大论》中提出“有故无殒”的理论,指导着有毒中药抗肿瘤治疗的科学应用。本文将基于“有故无殒”的中医理论,通过诠释其本义,初步对有毒中药抗肿瘤治疗的临床应用进行探讨。

1 “有故无殒”的涵义

《素问·六元正纪大论》记载,“黄帝问曰:妇人重身,毒之

何如?岐伯曰:有故无殒,亦无殒也……大积大聚,其可犯也,衰其大半而止,过者死”。古代对“有故无殒”的解释,明代医家张景岳在《类经》中述:“大积大聚之故,有是故而用是药,所谓有病则病受之。”唐代医家王冰注:“故,谓有大坚癥瘕,痛甚不堪,则治以破积愈癥之药。是谓不救必乃尽死,救之盖存其大也,虽服毒不死也。”1996年出版的《中医名词术语精华辞典》^[3]中将“有故无殒”解释为“治疗学术语,系一种用药法则。故,缘故。殒,死亡。指临床用药时,虽药性峻猛,只要有相应病证,药证相符,就不会出现危险”。“有故无殒”提出妊娠期妇女有疾,在辨证施治的基础上可使用药物,即便是应用有毒药物也无性命之虞。经过古代医家对其理论的剖析及实践检验,“有故无殒”已经逐渐演变为临证用药原则,丰富了肿瘤患者的中医临床诊疗。在使用有毒中药的时候,需斟酌权衡,有毒之药若是施治精准即可事半功倍,如果用药不当难免贻害无穷。

△ 基金项目:国家重点研发计划项目(No. 2018YFC1705101)

* 硕士研究生。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: mtan2018@163.com

通信作者:主任医师,教授。研究方向:中西医结合治疗肿瘤。E-mail: guowangyang@sina.com

2 “有故无殒”切合肿瘤的病因病机

明末清初医家李中梓在《内经知要》中解释“有故无殒”：“有孕曰重生。毒之。用毒药也。故者，如下文大积大聚之故。有是故而用是药，所谓有病则病当之，故孕妇不殒，胎亦不殒也。”强调了诊疗上要明确病因病机，对症下药，有故则故受之，于机体无殆。肿瘤病因病机复杂，诊疗也具有其特殊性。国医大师周仲瑛教授阐明癌毒是在脏腑功能失调、气血郁滞的基础上，受内外多种因素诱导而成，是导致恶性肿瘤发生、发展的一类特异性致病因子^[4]。徐荷芬教授认为癌毒是重要病理因素，癌毒内盛致使正虚更甚，最终导致正气溃散，癌毒流散、转移，在治疗上需要“解毒”^[5]。近10年的文献挖掘，发现中医“癌毒”本质包括易伤正气、其性沉伏、发病猛烈、其性善行、易与痰瘀凝结^[6]。综各家所言，肿瘤的发生发展是基于脏腑功能失调，夹以气滞血瘀痰凝，导致正虚邪盛。“有故无殒”正合肿瘤的病因病机，进一步阐释了抗肿瘤治疗虽药性峻烈，然机体阴阳失衡，病之所趋，亦有病当之，并无损正之虞。

3 “有故无殒”指导有毒中药的临床应用

《周礼》记载：“医师掌医之政令，聚毒药以供医事。”唐代医家王冰言：“能攻其病则谓之毒药”。古代很长一段时间药毒一体，直至《神农本草经》将中药划分为有毒、无毒。目前，有毒中药分级的依据多来源于历代本草经验以及中药古籍，《中华本草》将毒性中药分为“大毒”“有毒”和“小毒”3类；2000年版至2020年版《中华人民共和国药典》的分级标准一致，分为“有大毒”“有毒”和“有小毒”3类^[7]。中药毒性分为广义和狭义，广义的毒指药物的偏性，而狭义的毒指中药对机体的不良反应，“有故无殒”所提及的毒即指狭义的毒性，强调药证对应，即使妊娠期应用有毒中药也不会流产^[8]。肿瘤病势笃重，病因多端。《医学正传》言：“外有大毒之疾，必用大毒之药以攻之。”针对顽瘕痼疾，因势利导，辨证用药可直达病所。取药毒、攻邪毒正是中医辨证治疗的精髓，药理研究和临床探索也证实有毒中药抗肿瘤确有疗效^[9]。

3.1 以毒攻毒，以偏纠偏

《类经》中阐述：“药以治病，因毒为能，所谓毒者，因气味之偏也。”说明具有治疗作用的药物往往也具有偏性，治疗的过程就是以药物的偏性纠正人体的偏性，达到以毒攻毒、以偏纠偏的目的。考虑癌毒猛烈顽固，患者正气强盛，则非攻不克，临床上常借以药毒性峻力猛的特点以攻顽除坚^[10]。陈树泉运用大剂量半夏(30 g)为主药治疗恶性肿瘤^[11]。有研究对91例放化疗后的鼻咽癌患者使用含蜈蚣的复方煎剂维持治疗，周期性使用大剂量生南星，未观察到明显不良反应^[12]。研究结果显示，雷公藤甲素诱导细胞凋亡以抗肿瘤，且雷公藤甲素在病理状态下小鼠中的肝毒性反应比正常生理状态下的肝毒性反应要轻^[13]。恶性肿瘤毒邪痼结，其发生发展非一日而成，“有故无殒”理论具有安全性意义，指导有毒中药抗肿瘤治疗。现代药理学研究验证，有毒中药的相关成分可能通过诱导正常细胞凋亡产生毒性，但同时有毒中药也诱导肿瘤细胞

凋亡从而抑制肿瘤增殖，进一步产生抗肿瘤活性^[14]。

3.2 毒效相彰，效专力宏

《本草乘雅半偈》有言：“毒药攻病，不得不下毒手，亦不得轻下毒手。”药物有效成分的毒性可能与其药性相关，故应用有毒中药当辩证看待其毒性和药性。药物毒性的大小、性味的偏盛，在很大程度上影响甚至决定着疾病的治疗效果^[15]。“病大药大，病毒药毒”，火神派运用大剂量附子治疗实寒证或阳虚重症，439首火神派名家处方统计结果显示，附子平均剂量为45.78 g^[16]。数据分析结果显示，细辛的药性决定了其毒性与效能兼存，明确其用药指征对于临床合理用药有着重要的意义^[17]。实验结果证实，砒霜中的毒性成分三氧化二砷可以诱导早幼粒白血病细胞凋亡^[18]；蜈蚣提取物对多种肿瘤细胞系具有细胞毒性^[19]；蟾蜍提取物华蟾素具有广谱细胞毒性，可抑制多种恶性肿瘤细胞增殖^[20]。临证时需考虑毒性药物的炮制方法、配伍组方等，知药善任。动物实验结果表明，生甘遂、醋甘遂及其提取物对癌性腹水模型大鼠的损伤均可起到缓解的作用，且甘遂醋炙后毒性较生甘遂低^[21]。有毒半夏的多糖提取物可以抑制肿瘤细胞增殖^[22]；半夏配伍生姜不仅可以减毒，而且可协同促进肿瘤细胞凋亡^[23]。在不同的病理(病证)状态下，部分中药的毒性成分与药效成分可以发生转换，影响有毒中药“毒与效”的因素很多，包括药物因素、机体的状态和临床应用的方法^[24]。“有故无殒”体现有毒中药“毒与效”之间的关系，不能孤立地一分为二地看待药物有无毒性，临证据病定治，效专力宏。

3.3 以平为期，中病即止

《素问·五常政大论》云：“大毒治病，十去其六，常毒治病，十去其七。”《杂病广要·积聚》言：“以大毒之剂攻之，积不能除，反伤正气，终难治也，医者不可不慎。”毒性药物可治病亦能致病，临证应用有毒中药不得不慎重，现阶段对肿瘤治疗的认识已经从“根除肿瘤”逐渐转变为“带瘤生存”，即控制肿瘤发展、提高生活质量和延长总生存期为抗恶性肿瘤治疗的终极目标^[25]。充分理解“有故无殒”理论，应看到其后的“衰其大半而止”，断不可一味猛攻，使用解毒类抗肿瘤药应顾护正气，兼顾祛邪与扶正^[26]。国医大师刘嘉湘认为治疗恶性肿瘤往往采用攻毒祛邪类药物，其中多为峻烈有毒之品，提出以祛邪不伤正为度^[27]。《圣济总录》言：“然毒药攻邪，不必过剂，过则反伤正气。”不同用量中药作用于不同反应性人体时的药效存在一定的差异，不同反应性的人体呈现不同类型的病证，中药对不同性质病证的量效曲线是不同的^[28]。恶性肿瘤作为慢性疾病，其治疗是有一定过程的，如何选择有毒中药应用的终点是一个关键。“衰其大半而止”是评价“有故无殒”理论治疗效果的重要法度。

3.4 药证相应，贯穿始终

宋代医家唐慎微在《重修政和经史证类备用本草》中有言：“凡服药多少……缘人气有虚实，年有老少，病有新久，药有多毒少毒，更在逐事斟量”。清代医家周学海在《读医随笔》中曰：“治病者当求各病专本，而对治之，方称精切。”肿瘤症状纷繁复杂，病情变化多端，已有研究发现肿瘤进展中辩证施治

的分子基础^[29]。药证相应,对“故”下药,应根据患者的特点调整用药方案,保障有毒中药使用的安全性。实验结果验证,何首乌的肝毒性与中医不同证候存在一定的关联性,对证使用时较为安全,而药不对证时,导致肝损伤的风险增加^[30]。细辛对证用于大鼠时主要体现的是治疗作用,不体现肾毒性^[31]。莪术对正常和血瘀证小鼠子代神经发育的毒性存在差异,对正常小鼠的毒性作用较血瘀证小鼠明显^[32]。肿瘤治疗要整体看待药物与机体之间的关系,“有是证,用是药”,既要考虑病例的特点、病理状态下机体的耐受程度,又要兼顾药效与毒效的平衡。“有故无殒”理念不是打破用药限制,而是以辨证论治为前提,将所故对所治,所治选所药,充分发挥药物的治疗效果,减轻对机体的不良反应,科学应用有毒中药合理抗肿瘤治疗。

4 小结

中医药在防治恶性肿瘤方面具有一定的优势,有毒中药抗肿瘤治疗的临床应用十分广泛。很多有毒中药都有较强的抗恶性肿瘤活性,有动物药、金石矿物药和植物药,包括蟾酥、全蝎、砒石、雄黄、雷公藤和香加皮等^[33]。近10年来,有毒中药在药物新剂型的开发、复合物的制备以及单体的结构化修饰方面取得了令人瞩目的成果^[34]。但毒性药物在诸多不良反应/不良事件的冲击下,其发展遇到了瓶颈,提高中药的有效性,保证临床用药的安全性是关键^[35]。提示临床用药中掌握药品的应用规范,辨证施治,合理调配的重要性。“有故无殒”旨在以人为本,探索治疗过程中的有效性,本文基于“有故无殒”理论探讨了有毒中药在适宜的范围内进行抗肿瘤治疗,进一步丰富了中医辨证治疗恶性肿瘤的理论及治法。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 曹毛毛, 陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(3): 145-149.
- [3] 李经纬, 余瀛鳌, 蔡景峰. 中医名词术语精华辞典[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1996: 307.
- [4] 程海波, 周仲瑛. 癌毒病机科学内涵的现代诠释[J]. 南京中医药大学学报, 2021, 37(5): 637-641.
- [5] 马继恒, 霍介格, 胡灿红, 等. 徐荷芬教授治疗中晚期胃癌的经验探析[J]. 中国医药导报, 2021, 18(20): 128-131.
- [6] 刘声, 王笑民, 杨霖, 等. 浅析中医“癌毒”本质[J]. 中医学报, 2018, 33(10): 1827-1830.
- [7] 徐麟, 颜冬梅, 聂鹤云, 等. 基于2020年版中国药典毒性药材标准现状对中药毒性分级标准的思考与探讨[J]. 中药材, 2021(5): 1039-1043.
- [8] 胥夜杭, 王尔亮, 朱诗国, 等. “有故无殒”的内涵与外延探析[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(4): 44-47.
- [9] 黄越燕, 周吉芳, 徐佳颖. 有毒中药抗肿瘤作用的研究进展[J]. 山东医药, 2017, 57(2): 108-112.
- [10] 王俊壹, 程海波. 清热解毒法与以毒攻毒法在肿瘤治疗中的应用[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(8): 3417-3419.
- [11] 王丽霞, 陈树泉. 陈树泉应用大剂量半夏治疗肿瘤经验[J]. 中

- 医临床研究, 2018, 10(27): 96-98.
- [12] 黄圆圆, 权琦, 陈平, 等. 鼻咽癌患者91例放疗后应用中药维持治疗的安全性报告[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8): 3902-3905.
- [13] 张天娇. 基于“有故无殒”理论评价雷公藤甲素对荷瘤小鼠的肝毒性反应[D]. 北京: 北京中医药大学, 2017.
- [14] 谢欣, 吴玉玲, 李想, 等. 有毒中药调控凋亡通路抑制肿瘤细胞增殖[J]. 中药与临床, 2021, 12(5): 71-74, 88.
- [15] 张惜燕, 李翠娟, 胡勇, 等. “有故无殒, 亦无殒”理论内涵及拓展应用[J]. 河南中医, 2021, 41(8): 1142-1146.
- [16] 王维, 李志红, 赵晓东, 等. 火神派名家用药规律分析[J]. 河南中医, 2021, 41(12): 1907-1911.
- [17] 李扬. 基于“毒-效-证”相关性的细辛用药规律探析[J]. 中医药临床杂志, 2018, 30(9): 1627-1629.
- [18] PAN C Y, ZHU D H, ZHUO J J, et al. Role of signal regulatory protein α in arsenic trioxide-induced promyelocytic leukemia cell apoptosis[J]. Sci Rep, 2016, 6: 23710.
- [19] DING D, GUO Y R, WU R L, et al. Two new isoquinoline alkaloids from *Scolopendra subspinipes mutilans* induce cell cycle arrest and apoptosis in human glioma cancer U87 cells [J]. Fitoterapia, 2016, 110: 103-109.
- [20] ZHANG G X, WANG C, SUN M, et al. Cinobufagin inhibits tumor growth by inducing intrinsic apoptosis through AKT signaling pathway in human nonsmall cell lung cancer cells [J]. Oncotarget, 2016, 7(20): 28935-28946.
- [21] 张桥, 曹亮亮, 楼建伟, 等. 甘遂醋炙对正常及瘤性腹水模型大鼠毒性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(17): 1-6.
- [22] LI Y, LI D J, CHEN J, et al. A polysaccharide from *Pinellia ternata* inhibits cell proliferation and metastasis in human cholangiocarcinoma cells by targeting of Cdc42 and 67kDa Laminin Receptor (LR) [J]. Int J Biol Macromol, 2016, 93(Pt A): 520-525.
- [23] 夏雷, 李梦皎, 李媛, 等. 半夏生姜对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡的影响[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 1810-1812.
- [24] 彭成, 肖小河, 李梢, 等. 中药“毒与效”整合分析的研究进展和前沿分析[J]. 中国科学基金, 2017, 31(2): 176-183.
- [25] 俞淑娟, 曾普华, 郜文辉, 等. 中医药如何打破肿瘤细胞代谢平衡而实现“带瘤生存”的理论初探[J]. 辽宁中医杂志, 2021, 48(1): 69-72.
- [26] 谭兆峰, 张传龙, 宋永蕾, 等. 从“有故无殒, 亦无殒也”论攻补法在肿瘤疾病中的应用[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(1): 77-80.
- [27] 田建辉, 刘嘉湘. 刘嘉湘恶性肿瘤攻邪法度探讨[J]. 中医杂志, 2017, 58(2): 104-107.
- [28] 傅延龄. 中药量效关系核心科学问题及其研究思路[J]. 北京中医药, 2016, 35(6): 513-516.
- [29] WANG F J, WANG P, CHEN L Y, et al. TAM infiltration differences in “Tumor-First” and “ZHENG-First” models and the underlying inflammatory molecular mechanism in pancreatic cancer [J]. Integr Cancer Ther, 2018, 17(3): 707-716.
- [30] 王丽平, 罗文佳, 欧莉, 等. “有故无殒”理论指导下基于肝细胞 Bax/Bcl-2 凋亡通路的何首乌“毒-证”机制研究[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(6): 82-87.

(下转第 647 页)