

大柴胡汤在消化系统肿瘤中的研究进展

朱燃培, 桑天庆, 谢辉, 孙婷婷, 屈浩然, 李闪闪, 郑玉玲*
(河南中医药大学, 郑州 450046)

[摘要] 大柴胡汤出自《伤寒论》,功在和解少阳,内泻热结,张仲景先师专为少阳阳明合病所设,近年来广泛用于各种消化系统疾病,尤其是消化系统恶性肿瘤的治疗中,收效良好。该文检索整理近20年文献,从基础方证探析、临床研究、机制研究3方面总结大柴胡汤在消化系统肿瘤中的应用,发现该方基础方证具有少阳阳明蕴含消化系统之象、表里双解以成畅内达外之势、以通立法顺应六腑和降之性等特点。在临床研究中,一可直接治疗肝癌、胰腺癌、肠癌、胃癌、胆囊癌等消化系统肿瘤;二可缓解癌性发热、恶性梗阻性黄疸、大便秘结等消化系统肿瘤常见并发症;三可减轻消化系统肿瘤西医治疗的不良反应如栓塞后综合征、化疗不良反应、术后不全梗阻等,单用即可收效,在减轻临床症状、改善晚期患者预后、延长生存时间上,疗效确切,且安全无毒,适合肿瘤患者长期服用。在机制研究中,大柴胡汤具有促进肿瘤细胞凋亡、抑制肿瘤细胞增殖,抗炎、减轻炎症损伤,改善肝功能等机制,作用明确,机制清晰,证实了大柴胡汤的抗肿瘤作用。通过以上3部分,全面阐述了大柴胡汤在消化系统肿瘤中的研究现状,并针对目前的研究提出了不足与改进,以期为该方在消化系统肿瘤中的应用、肿瘤中西医结合治疗模式的构建、肿瘤药物的研发提供参考和借鉴。

[关键词] 大柴胡汤; 消化系统肿瘤; 研究进展; 中医药; 综述

[中图分类号] R2-0;R22;R242;R287;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2024)12-0251-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20232321

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20231019.1644.004>

[网络出版日期] 2023-10-20 11:46:28

Da Chaihutang Treats Digestive System Tumors: A Review

ZHU Ranpei, SANG Tianqing, XIE Hui, SUN Tingting, QU Haoran, LI Shanshan, ZHENG Yuling*
(Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] Da Chaihutang from the *Treatise on Febrile Disease (Shanghanlun)* has the function of harmonizing lesser Yang and discharging internal heat. It is formulated by ZHANG Zhongjing for the concurrent diseases of lesser Yang and Yang brightness and has been widely used in the treatment of digestive system diseases, especially malignant tumors. By review of the articles published in the last 20 years, this paper summarizes the application of Da Chaihutang in treating digestive system tumors from syndrome analysis, clinical research, and mechanism research. Da Chaihutang can treat the syndrome involving lesser Yang and Yang brightness in the digestive system, release interior and exterior to expel pathogen, and remove obstruction by conforming to the descending nature of the six fu-organs. In clinical practice, Da Chaihutang can directly treat digestive system malignant tumors such as liver cancer, pancreatic cancer, intestinal cancer, gastric cancer, and gallbladder cancer. In addition, it can relieve common complications of digestive system malignant tumors, such as cancerous fever, malignant obstructive jaundice, and constipation. Moreover, it can alleviate the adverse reactions caused by Western medical treatment, such as post-embolization syndrome, side effects of

[收稿日期] 2023-07-21

[基金项目] 全国名老中医药专家传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]75号);全国名中医传承工作室建设项目(国中医药人教函[2022]245号)

[第一作者] 朱燃培,在读博士,从事中医药防治肿瘤疾病的研究,E-mail:zrp18614981907@163.com

[通信作者] * 郑玉玲,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事中医药防治肿瘤疾病的研究,E-mail:zhengyl@hactcm.edu.cn

chemotherapy, and incomplete postoperative obstruction. Da Chaihutang is effective when used alone as it can relieve clinical symptoms, improve prognosis, and prolong survival of advanced patients and is safe and non-toxic, suitable for long-term use by tumor patients. Regarding the mechanism, Da Chaihutang can promote the apoptosis and inhibit the proliferation of tumor cells, reduce inflammation and inflammatory injury, and improve the liver function. The clear effect and mechanism confirms the anti-tumor effect of Da Chaihutang. This paper comprehensively describes the current research status of Da Chaihutang in the treatment of digestive system tumors and puts forward the deficiencies and improvement measures for the current research, aiming to provide reference for the application of this formula in treating digestive system tumors, the establishment of Chinese and Western medicine treatment schemes of tumors, and the research and development of anti-tumor drugs.

[Keywords] Da Chaihutang; digestive system tumors; research progress; traditional Chinese medicine; review

消化系统肿瘤包含肝癌、胃癌、结直肠癌、胰腺癌等,具有发病率高、侵袭性强、预后差等特点^[1],是我国肿瘤相关死亡的主要原因,分别居我国癌症死亡病因第2、3、5、6位^[2],严重危害人民健康,给国家和社会带来了巨大负担。近年来,手术方式的改进、免疫新药的研发、靶向药物的更新换代对降低肿瘤病死率做出一定贡献^[1,3],但术后并发症、免疫不良反应及药物耐药也是临床不得不面对的难题^[4],探索新的肿瘤治疗模式是当今肿瘤防治工作的重点。祖国传统医学在肿瘤辅助治疗中的减毒增效、预防复发转移、巩固疗效等作用已得到证实,特别是经方、古方,广泛应用于肿瘤治疗中,历久不衰^[5]。经方是传统医学的宝库,探究经方抗肿瘤机制,明晰经方干预模式,是经方继承发展的思路,也是未来肿瘤防治的重点^[6-7]。

大柴胡汤出自《伤寒论》,由柴胡、黄芩、芍药、半夏、大黄、枳实、生姜、大枣等8味药组成,具有和解少阳,内泻热结之功,仲景先师专为少阳阳明合病所设。近现代研究发现,大柴胡汤具有保肝利胆、抗炎、降脂降糖、抗肿瘤、增强免疫等药理作用^[8],广泛应用于消化系统疾病如胰腺炎、胃溃疡、肠梗阻、肝胆疾病及消化系统肿瘤^[9],均收到满意疗效,尤其在消化肿瘤的辅助治疗中,疗效明确,价格低廉,安全性高,深受临床医家推崇^[10]。本文通过检索中国知网(CNKI)、万方(Wanfang Data)、维普(VIP)、PubMed等数据库建库以来至2023年6月30日大柴胡汤治疗消化系统肿瘤的相关文献,对该方在消化系统肿瘤中的应用概况及相关机制作一综述,以期为本方的进一步研究及肿瘤治疗新模式开展提供相关依据。

1 大柴胡汤基础方证探析

1.1 少阳阳明蕴含消化系统之象 仲景先师关于大柴胡汤条文的论述,部位不离“心下”,如“心中痞硬”“心下满痛”“心下急”等,结合西医解剖学,即剑突下左右季肋部,其下有肝脾胆胃肠胰等^[11],乃人体消化系统之核心脏器。本方核心病机为少阳阳明合病,少阳者,肝胆是也;阳明者,胃肠是也。四脏位处中焦,上接食管,以盛仓廩、泌精汁、运化精微,下连魄门、以输糟粕、传化物,承接上下,司气机升降,是水谷运化吸收之关键。可见本方所设之病机,包含消化系统核心脏器,已自成消化系统之象。

1.2 表里双解以成畅内达外之势 本方治法着眼点有二:一重和解,少阳枢机,居半表半里,其有邪者,当和解以达之,方中柴胡、黄芩之配,疏利气机兼清解郁热,引邪气外达以解表;一重泻实,阳明胃肠,水谷之海,易满易实,其有邪者,当降泻以畅之,本方大黄、枳实相配,含承气汤之义,泻实兼行气通腑,使内壅之实邪通降以畅里。内外之邪俱可解,气机和畅,平衡自复。

1.3 以通立法顺应六腑和降之性 消化道形态中空,以通为用,以降为和,类同六腑,消化肿瘤病人临证可见恶心呕吐、大便不通、心下硬满等气机冲逆、腑气壅塞之证,治疗自当顺其生理特性^[12]。大柴胡汤以“通”立法,秉六腑之特质,方中半夏、生姜相配,和中降下以复逆气,乃气机之“通”;大黄、枳实相伍,荡涤泻下以除壅滞,乃腑实之“通”;在“通”之余,引邪下趋,给邪气一出路,如此邪去正复,病体自安。

2 大柴胡汤在消化系统肿瘤中的临床研究

2.1 直接治疗消化系统肿瘤

2.1.1 肝癌 张春红等^[13]以大柴胡汤本源剂量治

疗17例Ⅲ、Ⅳ期乙型肝炎相关性肝癌患者,以治疗前后中医证候积分和主症改善情况作为疗效判定标准,中药组有效率达88.24%,且治疗期间未出现肝肾损伤和不良反应,中药组患者治疗后中位生存期为10个月,最长生存期达20月余,认为大柴胡汤可改善乙型肝炎肝癌患者临床症状、改善预后、延长生存期,且无不良反应。王克穷教授认为原发性肝癌是以肝郁气滞血瘀为病理中心,缓慢进展的最终结果,凡符合少阳阳明合病、气滞血瘀化热的病机,具有心下满痛、胸胁苦满、腹力偏强等腹诊特点的肝癌患者均可用之;以大柴胡汤治疗辨证属少阳阳明合病的巨块型肝癌患者1例,7剂起效,13剂大有好转,2月后心下满痛等不适消失,随访2年,病灶稳定,生活质量可^[14]。闫京涛等^[15]宗大柴胡汤为仲景群方开郁泻火第一方,以本方加减治疗晚期肝癌属肝热血瘀型老年患者1例,期间未行手术、化疗、栓塞等西医治疗,单纯以大柴胡汤加减,纯中医治疗维持9月余,期间患者各症状改善,生活质量可,生存时间也得到了延长。邬晓东^[12]认为大柴胡汤以“通利”为急务,又疏泄肝脾,符合消化系统通降之特性,可用治多种消化系统肿瘤,临证以本方联合小金片治疗原发性肝癌患者1例,14剂收效,服用6月后,甲胎蛋白(AFP)转阴,病灶缩小(由5.0 cm×5.2 cm至4.0 cm×4.1 cm),后坚持服用3年余,病情稳定。

2.1.2 胰腺癌 胰腺癌早期症状不典型,发现时多已进展到中晚期,疗效及预后极差,被称为癌中之王^[16],临床主要表现为痞、满、燥、实、闭、瘕块等中焦气机失调征象^[17],治疗宜通降调气为主,大柴胡汤攻下通里、斡旋气机,贴合胰腺癌病机。张婷素等^[18]以常规抗肿瘤治疗为对照组,治疗组加用大柴胡汤,治疗胰腺癌术后患者46例,治疗组长期服用此方,直至失访、随访结束或死亡,结果在生活质量方面,治疗组KPS评分提高率较高(治疗组63.04%,29/46例;对照组25.58%,11/43例);在预后方面,随访1年半,治疗组中位生存期更长(治疗组13.5月,对照组8.5月),差异有统计学意义。梁心愿^[19]以“吉西他滨+替吉奥”化疗方案为对照组,治疗组联合大柴胡汤免煎颗粒,治疗Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌患者71例,结果治疗组中医证候疗效总有效率、体力状况改善均优于对照组,且差异具有统计学意义,在实体瘤疗效、糖类抗原199(CA199)水平、不良反应发生率等方面也略优于单用化疗组,证实了大柴胡汤可减轻中晚期胰腺癌患者临床症状、提高体力状

况和生活质量。在中医个案研究中,黄飞等^[20]以“调和肝胆、清热利湿”为法,应用大柴胡汤合自拟散结通胶囊治疗辨证分型为湿热瘀阻肝胆型胰腺癌肝转移患者1例,随证加减服用6月余,病情稳定,症状好转,体力增加,复查腹部CT转移灶较前减少,后续服本方,随访2月余,未见复发征象。丁洪刚等^[21]认为胰腺与肝胆脾胃四脏关联紧密,胰腺癌临床表现既有湿热蕴蒸肝胆之因,又有阳明腑实之象,符合大柴胡汤基础方证,临证以本方联合替吉奥治疗Ⅳ期胰腺癌患者1例,21剂后精神好转,大便通畅,腹胀腹痛减轻,纳食增加,续服2月余,诸症持续减轻,复查原发病灶较前缩小(由40 mm×50 mm×54 mm至31 mm×37 mm×43 mm),后一直服用本方加减,随访半年余病情稳定,经中西医结合治疗,达到了“带瘤生存”的目的。

2.1.3 肠癌 杜怀棠教授认为大肠癌核心病机为气机失调,毒结留滞,基于“六腑以通为用”理论,治疗当以调气、通腑为主,大柴胡汤两功兼具,加减化裁后可应用于大肠癌早期、术后、放化疗后等多个阶段。临证以本方加减治疗结肠癌术后辨证为气机不畅、积滞内结型患者1例,服药1月余,大便通畅、乏力好转,后坚持服药,随访半年,一般情况可,病情稳定未复发^[22-23]。李鹏耀^[24]基于“五脏别通一肝与大肠通”理论,认为大肠癌属六腑之实,有碍肝气疏泄,大柴胡汤荡涤瘀积兼疏肝气,协调肝与大肠,可防止肠癌肝转移,有未病先防之意。饶和平等^[25]以本方治疗结肠癌术后腹部胀满疼痛,5剂后诸症悉解,半月余病情稳定。胡燕勤等^[26]以大柴胡汤联合FOLFIRI方案治疗晚期大肠癌52例,对照组单用化疗,治疗4个月,以《实体瘤治疗疗效评价标准》评估临床疗效,治疗组总有效率(治疗组59.62%,31/52例;对照组28.85%,15/52例)、无进展生存期(PFS)显著优于对照组[治疗组(9.46±1.43),对照组(6.37±1.24)],且外周血循环肿瘤细胞(CTC)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)等标志物水平显著降低,免疫学CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平上调,不良反应发生率降低,证实了本方联合化疗的确切疗效。

2.1.4 其他消化系统肿瘤 王克穷教授认为大柴胡汤病位不离“心下”,而中医学“心下”涉及部位包括肝、胆、胃、胰腺、肠等,凡上腹部恶性肿瘤,具备大柴胡汤“心下满痛”“心下急”等症状体征者均可应用;临证治疗胃癌伴头痛、恶心呕吐、心下满痛、大便不通者,原方1剂收效,大便已通,10例诸症好

转;治疗晚期胆囊癌肝转移者,以本方合十全大补汤联合西黄胶囊纯中医治疗,4剂起效,症状好转,续服本方加减,病情稳定4月余^[27]。杨世红等^[28]认为胆为中清之腑,肝胆相连,故胆囊疾患,多累及肝脏,最终致肝胆气滞,湿热蕴结,以大柴胡汤和解泻热,多获良效;临证以本方治疗胆囊癌术后寒战、腹痛腹胀患者,5剂后诸症减轻,加减续服1月余,症状消退,诸症稳定。国医大师潘敏求认为瘀、毒、虚是胆囊癌主要病理因素,临证主张清、消、补三法治之,以本方合大黄廑虫丸治疗肝气郁结型胆囊癌患者,收效良好^[29]。赵景芳教授基于“六腑以通为用”,认为胆道肿瘤的治疗当以利胆通腑为主,临证应用大柴胡汤治疗晚期胆管癌多发转移,14剂后患者发热、腹胀明显改善,胆汁引流通畅,病情稳定^[30]。

综上,大柴胡汤可用于肝癌、胰腺癌、肠癌、胃癌、胆囊癌、胆管癌等消化系统肿瘤的治疗中,无论是单用本方纯中医维持治疗,还是联合小金片、西黄胶囊、大黄廑虫丸等成药制剂,甚或联合替吉奥等化疗药物,只要方证相应,均可长期应用,在控制病情、改善症状、提高生活质量、延长生存时间上均收到满意疗效,尤其是对晚期患者的维持治疗,意义重大。

2.2 缓解消化系统肿瘤相关并发症

2.2.1 癌性发热

癌性发热属于中医学中“内伤发热”范畴^[31],多见于中晚期癌症患者,其中尤以肺癌与晚期消化系统肿瘤为主^[32]。临床主要表现为低热,同时具备少阳枢机不利而致的“潮热”“郁热”“往来寒热”“发作有时”等特点,伤寒柴胡类方调达枢机是治疗此类发热的主要方药^[33]。汤岳龙^[34]以大柴胡汤原方浓缩汤剂治疗11例乳腺癌术前化疗引起的亚急性发热患者,服药1周后,有效率达90.9%(10/11例),效果良好。潘杏等^[35]将晚期消化道肿瘤癌性发热分为气虚阴虚、湿热内盛、情志抑郁三型,以大柴胡汤加减为治疗组,基础物理降温为对照组,治疗患者43例,疗程为1周,结果治疗组有效率95.4%(21/22例),对照组仅71.4%(15/21例),且治疗组治疗期间的体温回升次数、焦虑评分、不良反应发生率显著优于对照组,均具有统计学意义。张辉等^[36]以大柴胡汤加减为治疗组,对照组为物理降温或地塞米松肌肉注射,治疗中晚期消化道恶性肿瘤伴发热患者60例,治疗时间7d,结果治疗组总有效率显著高于对照组(治疗组80%,24/30例;对照组66.67%,20/30例),且KPS评分、焦虑

状态改善情况均优于对照组。万利琴等^[37]同样以大柴胡汤加减作为治疗组,对照组给予对症处理,治疗晚期消化道肿瘤癌性发热患者72例,7d为一疗程,治疗结束后实验组有效率明显优于对照组(治疗组94.44%,34/36例;对照组69.44%,25/36例),且治疗组血清白细胞介素-1 β (IL-1 β)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)等因子水平显著下降,证实了本方可以抑制炎症介质释放,有效治疗癌性发热。李宗宪等^[38]以本方联合茵陈蒿汤治疗中医辨证为肝胆湿热型消化系统癌性发热患者50例,疗程为2周,总有效率达90%。

在中医临证个案中,任秦有教授认为消化道肿瘤癌性发热者,病机为虚体受邪,停于半表半里,情绪变动为其诱因,多属少阳阳明经病,大柴胡汤和解表里,开宣中焦之湿热,下阳明之腑实,为癌性发热基本处方,临证以大柴胡汤治疗原发性肝癌发热患者1例,遵循原方煎服方法,7剂后体温正常,大便通畅^[39]。郝腾腾等^[40]以本方治疗中医辨证为少阳阳明证的原发性肝癌发热患者1例,14剂后体温正常,胁肋胀痛等体征好转,续服7剂,诸症好转。

大柴胡汤在治疗消化系统肿瘤癌性发热中,疗效明确,弥补了西药易反复、不良反应多等弊端,多7剂收效,起效快,无明显不良反应,应用安全性较高,并且对患者焦虑状态的改善也有一定作用,价格低廉,患者接受度高。需要注意的是,大柴胡汤治疗癌性发热时,柴胡多用至35~40g,遵守原方去滓再煎的方法,疗效更佳。

2.2.2 恶性梗阻性黄疸

恶性梗阻性黄疸(MOJ)是由于肿瘤压迫、侵犯胆道,造成胆道阻塞、胆汁排泄异常,临床表现为身黄、目黄、小便黄、肝功能异常等,是胰腺、肝、胆管、胆囊、壶腹部等消化道晚期恶性肿瘤的常见并发症,手术为MOJ主要治疗手段,但80%患者诊断时已丧失手术机会,临床预后较差^[41],改善MOJ对患者预后意义重大。MOJ属于中医学中“黄疸”诸证,核心病机为湿热郁蒸,瘀热互结,治疗当重清热解郁、疏肝利胆,大柴胡汤荡涤湿热,健脾疏肝利胆,既具小柴胡汤运转肝胆枢机之用,又入血分,推陈致新,疏解通降,标本兼调,为本证基本处方^[42]。毛能^[43]应用大柴胡汤联合经皮肝穿刺胆道引流术(PTCD)治疗胃癌根治术后梗阻性黄疸患者16例,1周后,总有效率93.75%,患者血液生化指标天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)改善情况明显优于单用PTCD者,推测大柴

胡汤可促进肝细胞再生,恢复肝功能,有益于患者临床恢复。王鑫等^[44]以本方联合化疗和PTCD治疗晚期胆道肿瘤合并MOJ患者30例,2周期后,治疗组疾病控制率(DCR)与客观缓解率(ORR)均优于西医对照组,肝功能改善情况更显著,证实大柴胡汤可促进胆汁排泄、保护肝脏功能,有效改善MOJ,并可减轻化疗不良反应。有研究以大柴胡汤水煎剂联合常规对症治疗方案救治肝癌MOJ患者,疗程2~3个月,患者黄疸症状明显缓解,肝功指标改善程度优于常规治疗,且患者平均生存时间延长,预后大有改善^[45-46]。孔素花等^[47]应用大柴胡汤联合经内镜逆行胰胆管造影(ERCP)胆道支架术治疗胰腺癌合并MOJ患者33例,术后第2天服药,6d为一疗程,对照组未服中药,结果表明大柴胡汤具有显著增效作用,治疗组AST、ALT、TBIL、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -GGT)明显改善,患者整体状况优于对照组,均有统计学意义,证实了中西医结合的明确疗效。

在中医临证中,吴煜教授认为MOJ为癥瘕积聚肝胆,疏泄失司所致,治疗当疏肝健脾通腑,利胆退黄除湿,多选用柴胡剂治疗,其中首推大柴胡汤,临证以大柴胡汤加减治疗肝癌、胰腺癌、胆管癌、结肠癌肝转移等消化肿瘤继发MOJ患者,收效良好,大多14剂黄疸减轻,症状好转,续服1~2月,黄疸消退,肝功改善,长期服药者,也可达到稳定状态^[48-49]。李宝勤^[50]认为胆腑以通降为顺,内外因素影响肝胆疏泄,致胆气不通,均可引发黄疸,临证以大柴胡汤纯中医治疗胰头癌并发黄疸患者1例,14剂后诸症好转,胆红素由 $230.5 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 降至 $28.2 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。方文岩等^[51]认为本方具备泻实之功,可泻阳明热结,又除少阳邪热,贴合MOJ腑实不通,热邪蕴结之病机,临证以大柴胡汤治疗胆囊癌并发梗阻黄疸者1例,辨证为热郁少阳、胃肠积热型,5剂胁痛减轻,黄染渐退,续服5剂,症状完全消失,血常规指标恢复正常,复查超声胆囊肿块减小。

综上,在MOJ的治疗中,大柴胡汤联合PTCD、ERCP、化疗等,在增加退黄疗效、改善临床症状、减轻西医治疗不良反应、促进肝功恢复上均表现良好,体现出中西医结合的优势;即使单用本方,也具备退黄、缓解症状之功,对晚期、终末期、无法承受手术的患者,起到了改善预后、延长生存时间的作用。

2.2.3 大便秘结 “大肠者,传导之官,变化出焉”,糟粕的排出与肠腑关系密切,而大肠功能的正常行

使与肝胆疏泄、脾之运化、胃腑和降密不可分^[52]。对于消化系统肿瘤,其一,瘤体乃一实质肿块,阻滞气机,即使经过手术切除,肿块易除,气机难复;其二,肿瘤的化疗、靶向、放射治疗等直接损伤消化系统,致脾胃不和、胃气上逆、腑气不通,发为便秘^[53]。西医治疗便秘之法虽短期起效,但停药易复发,长期应用可致电解质紊乱,加重消化系统失衡^[54],中药方剂大柴胡汤推陈除新,荡涤泻下,安全无毒,可作为本证治疗方药。徐伟兵等^[55]以大柴胡汤保留灌肠为治疗组,对照组为开塞露,2疗程后,治疗组总有效率更佳(治疗组80%,20/25例;对照组52%,13/25例),评分改善更明显。有研究均以大柴胡汤水煎剂作为治疗组,对照组口服聚乙二醇电解质散剂,20d治疗结束后,中药组有效率均高达90%,显著优于治疗组^[56-57]。综上,大柴胡汤在治疗便秘中,无论是口服汤剂,还是外用灌肠,均收到满意疗效,作用持久,效果显著,长期应用更具优势,可作为消化系统肿瘤便秘治疗的基本方药。

2.3 减轻消化系统肿瘤西医治疗不良反应

2.3.1 减轻栓塞后综合征 随着肿瘤诊治技术的发展,介入治疗学在肿瘤的治疗地位日益突显,成为肿瘤非手术治疗的主要方式^[58]。相关研究表明对于消化系统肿瘤,介入治疗较全身化疗效果更理想^[59],如经肝动脉化疗栓塞术(TACE)是肝癌无法手术患者的主要治疗手段^[60-61],但栓塞后综合征的出现,降低了患者治疗遵从性,不利于疾病恢复^[62]。中医学认为栓塞后综合征核心病机为药毒直中、肝脾受损、湿热毒聚、腑气不通,中医药防治具有一定优势,其中尤以大柴胡汤为主^[63]。苏新华等^[64]单用大柴胡汤治疗肝癌TACE术后患者66例,术后不良反应发生率明显减少。杨海宁等^[65]以大柴胡汤合香砂六君子加减颗粒剂联合TACE治疗原发性肝癌患者62例,对照组单用TACE,服药7d后,治疗组栓塞综合征发病率明显降低(治疗组73.8%,45/61例;对照组82.8%,48/58例),且发生的程度较轻,证候积分降低明显,术后恢复时间更短。有研究以大柴胡汤合六君子汤加减,治疗肝癌TACE患者,自栓塞前两天服药,至术后1周,治疗组腹痛、发热、恶心呕吐等不良反应明显减少、程度较轻、持续时间缩短,患者预后明显改善^[66-68]。另有研究进行的临床研究也表明大柴胡汤可有效缓解TACE术后综合征,改善患者整体功能状态,提高患者治疗满意度^[69-70]。综上,大柴胡汤无论单用还是联合其它方药,对TACE术后综合征的预防和治疗均有一定疗效,明

显优于西医疗法,临床安全性较高,值得推广应用,虽然现有临床研究的癌种以肝癌为主,但其余消化系统肿瘤栓塞后综合征的核心病机未变,有是证用是方,大柴胡汤同样适用。

2.3.2 减轻化疗不良反应 化疗药毒直中,机体平衡失调,肝胆郁阻,内热积聚,中焦失和,枢机不利,可见恶心、呕吐、纳差、便秘等不良反应,中医药在防治化疗不良反应中具有明确优势^[71]。孟凡力^[72]以本方联合化疗治疗消化道恶性肿瘤22例,对照组未行中药干预,3周期化疗结束后,两组近期疗效相近(治疗组59.1%,13/22例;对照组52.4%,11/21例),但在生活质量改善方面,治疗组优势更加显著(治疗组63.7%,14/22例;对照组28.6%,6/21例),并且化疗不良反应也更轻。易小成^[73]相似的临床设计方案,共治疗消化道恶性肿瘤44例,治疗组临床疗效、KPS评分、不良反应发生率均显著优于单纯化疗组,患者预后得到明显改善,明确了大柴胡汤防治消化肿瘤化疗不良反应的确切疗效。弓晓霞^[74]以大柴胡汤加味水煎剂治疗化疗后迟发性呕吐患者78例,其中包含消化系统肿瘤,对照组为西药恩丹西酮,根据患者呕吐次数判断疗效,结果表明中药显效率显著优于西药(治疗组79.49%,62/78例;对照组38%,19/50例)。综上,大柴胡汤对消化系统肿瘤化疗后不良反应的预防和治疗,作用明确,无论是临床症状的改善还是生活质量、预后的提高都有疗效,安全性好,临床实用价值高,值得推广。

2.3.3 减轻术后不全梗阻 肠梗阻是消化系统肿瘤常见并发症,其中以结肠癌、胃癌、胰腺癌等下消化道肿瘤为主^[75],晚期患者多发,中位生存时间不足4个月,预后极差^[76],属于中医学中“肠结”范畴,乃痰、湿、瘀、毒、虚胶结所致,六腑以通为顺,治疗必以“通”字立法,大柴胡汤通腑降下、理气行滞,适用于此证。丁小龙等^[77]以本方联合常规西药治疗消化肿瘤术后不全梗阻40例,疗程为20d,治疗组有效率达95%。马慧芳等^[78]以大柴胡汤联合西医对症处理治疗下消化道肿瘤术后不完全性肠梗阻30例,对照组为西医治疗,10d后治疗组总有效率达96.6%(29/30例),优于对照组的86.7%(26/30例),且治疗组患者腹痛缓解程度、中医证候积分、肠道功能,KPS评分均得到显著改善,证实大柴胡汤在提高临床疗效方面较西医更具优势,可缩短胃肠功能恢复时间,促进患者恢复。

综上,在消化系统肿瘤的临床应用中,大柴胡

汤具有明显优势。其一,对肝癌、胰腺癌、肠癌等常见消化肿瘤的直接治疗作用,是晚期无法接受西药药物、手术治疗患者的主要选择,联合其他抗癌成药制剂,对晚期患者的维持治疗意义重大,是实现“带瘤生存”的核心治疗方式;其二,对消化系统肿瘤常见并发症癌性发热、恶性梗阻黄疸、大便秘结等的治疗,单用即可收效,联合常规西医治疗后,效果更佳,通过对常见并发症的治疗,明显减轻患者临床不适症状,有效改善了预后,对患者生存周期的延长大有裨益;其三,减轻消化肿瘤因西医手术、化疗、介入等产生的不良反应,无论是早中晚期患者,肿瘤西医疗法引起的种种不适,如术后梗阻、化疗后消化道反应、介入后栓塞综合征等,大柴胡汤均可起到预防和治疗作用,减轻患者治疗痛苦,对提高患者依从性、增强治疗效果、改善预后来讲,确是有效治疗手段。笔者认为,大柴胡汤组方特色契合消化系统特性,临床凡辨证为少阳阳明合病,邪热(肝热、湿热、郁热、瘀热、血热)内结、腑气壅塞之证患者,不拘消化系统癌种,不拘临床分期,不拘西医疗方式,均可应用,其应用方式当根据临床病情特点,可单独使用,也可联合西药或成药制剂,可内服,亦可灌肠,尤其是晚期患者,早期应用受益更大。笔者认为在消化肿瘤临床治疗中,大柴胡汤干预体现了中医特色,不失为肿瘤中西医结合治疗模式的选择,中医还有很多行之有效的经典方剂,积极发掘应用,并联合现代疗法,构建肿瘤治疗新模式将指日可待。

3 大柴胡汤在消化系统肿瘤中的机制研究

3.1 促进肿瘤细胞凋亡、抑制增殖 细胞异常增殖、凋亡是恶性肿瘤发生的重要因素,抑制增殖、促进凋亡是抗肿瘤治疗的基本思路^[79]。磷脂酰肌醇3-激酶/丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶(PI3K/Akt)通路与细胞增殖、分化、凋亡密切相关^[80],核转录因子- κ B(NF- κ B)可通过诱导抗凋亡基因,从而抑制凋亡^[81];B细胞淋巴瘤-2(Bcl-2)是研究较多的凋亡相关基因;胱天蛋白酶(Caspase)家族蛋白是凋亡的关键发起者、执行者,也是线粒体途径细胞凋亡的标志^[82]。p38丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)、信号转导和转录激活因子3(STAT3)可影响细胞增殖、侵袭等,在肿瘤细胞发生发展中作用重大^[83-84]。体外研究表明大柴胡汤可显著抑制肝癌Hepa1-6细胞、HepG2细胞恶性增殖,呈浓度和时间依赖性;可诱导HepG2细胞凋亡,电镜可见细胞形态明显变化,凋亡小体出现,相关凋亡蛋白去乙酰化酶3(Sirt3)、PI3K、

Akt、NF- κ B、Bcl-2下调,Caspase-3上调,线粒体膜电位降低,推测其促凋亡机制与调控 Sirt3 和 PI3K 依赖的线粒体途径有关^[85-86]。体内实验表明大柴胡汤可抑制原位肝癌小鼠模型发生发展,降低 STAT3、p38 MAPK 磷酸化表达水平,抑制模型小鼠 IL-6 mRNA 表达,呈浓度和时间依赖性,推测本方可通过调控 p38 MAPK/IL-6/STAT3 信号轴,抑制细胞增殖,从而控制肝癌进展^[86]。

3.2 发挥抗炎作用,减轻炎症损伤 长期、过度的炎症反应可诱发癌变,约 20% 的癌症被证实与慢性炎症有关^[87]。研究表明在炎症长期浸润下,炎性细胞可释放细胞因子、趋化因子、活性氧簇(ROS)、一氧化氮合酶(NOS)等炎性因子,引发 DNA 损伤、基因组稳定性改变、原癌基因突变等,从而诱发癌变^[88-90]。临床研究表明大柴胡汤可有效降低急性胰腺炎患者血清 IL-1 β 、IL-6 等炎性介质水平,对改善炎症状态,促进患者恢复^[91]。体外实验证实大柴胡汤可抑制脂多糖(LPS)诱导的炎症模型 NO 的释放,潜在机制与调节 MAPK、NF- κ B 信号通路,从而调节炎症反应有关^[92]。消化道肿瘤可合并食管炎、胃炎、胆囊炎、胰腺炎、肝炎等^[93],炎症与肿瘤相互影响,形成恶性循环,本方对炎症微环境的调理作用,改善了机体状态,避免了炎性浸润,对肿瘤的防治有积极意义。

3.3 改善肝功能,减轻肝损伤 化疗、靶向、免疫等抗肿瘤治疗在临床应用中极易引起肝脏损伤,消化系统恶性肿瘤并发症如 MOJ 等也可引发肝脏损伤,轻者表现为肝功异常,重者可发展为急性肝衰竭,预防肝损伤是提升药物疗效、降低肿瘤死亡率的重点^[94]。肖黄满等^[95]双重结扎大鼠胆总管构建梗阻性黄疸大鼠肝损伤模型,连续 10 d 灌服大柴胡汤加减水煎剂,结果与模型组相比,中药组血清 AST、ALT、TBIL 水平显著降低,大鼠肝脏损伤减轻,肝功能得到改善,随后又对大鼠肝脏组织进行标志物检测,中药组 c-Jun 氨基末端激酶(JNK)mRNA 蛋白表达水平减少,Bcl-2 mRNA 蛋白表达水平增高,推测大柴胡汤改善肝功的机制可能与调节 JNK/Bcl-2 信号通路,减少正常肝细胞凋亡、减轻氧化应激有关。李雪^[96]构建梗阻性黄疸老年大鼠模型,灌服大柴胡汤,结果类似,中药组肝功相关指标 ALT、AST 降低,肝脏损伤减轻,原位末端标记法(TUNEL)观察肝细胞凋亡率明显减少,推测大柴胡汤保护肝细胞、改善肝损伤的机制与减少正常肝细胞凋亡有关。

综上,国内外研究表明大柴胡汤在消化系统肿瘤的治疗中机制明确,笔者认为大柴胡汤对消化肿瘤的系列机制也恰是中医“治未病”理论的体现。一为“未病先防”,通过调节炎症微环境,减轻炎-癌转化,预防肿瘤发生;二为“即病防变”,通过调控肿瘤生物学行为,抑制肿瘤增殖、促进凋亡,延缓肿瘤进程;三为“病后防复”,通过改善肝脏功能,减轻肝脏损伤,保护肝细胞,可有效促进药物、营养物质的代谢利用,为机体提供良好休养环境,减少肿瘤复发。

4 小结

大柴胡汤具有明确的抗肿瘤作用,可直接治疗多种消化系统肿瘤、缓解消化肿瘤常见并发症、减轻消化肿瘤西医治疗不良反应,疗效明显,安全性高,机制明确,无论是联合用药还是单独用药,均可使患者临床受益。但目前研究仍存在不足之处:①临床研究中本方剂型、剂量差别较大,有水煎剂、颗粒剂,有本源剂量、常规剂量,虽然均有疗效,但缺少统一的量效标准,无法将疗效提升至最大限度,有待更多药理、药效、药物制剂研究,探讨本方最佳剂型;②临床应用证型不统一,不利于本方的大范围推广,如何联合现有研究资料,规范本方的适用证,或是形成相关的应用指南,对本方的全国推广和中药国际化均有帮助;③本方与西医治疗联合的疗效明显优于西医治疗,中西医结合模式值得推广,但中药何时干预?如何干预?仍需更细致的研究;④本方临床研究设计不够严谨,且个案研究较多,证据等级低,说服力不足,这也是目前中医药研究存在的主要问题,如何优化中医临床研究方案设计,增加研究可信力度?如何将现有个案研究进行整合,形成更高等级证据?值得每一位中医人思考与探索,也是中医未来推广规范的主要突破点;⑤本方的实验研究较少,且多以肝癌为主,缺少其它消化系统肿瘤的研究,现有基础研究存在机制单一、不深入的问题,后续有待深入探讨、设计更加详细、缜密、多样化的动物或细胞研究,挖掘潜在机制。综上,大柴胡汤可用于消化系统肿瘤的辅助治疗中,但现存的临床和实验问题,仍待后续探索。

[参考文献]

- [1] 马新平,韩双印. 消化系统恶性肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2022, 29(1): 80-85.
- [2] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解

- 读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [3] 魏永健, 吴永娜, 张磊, 等. CD44与消化系统肿瘤的关系及靶向治疗研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2021, 29(6): 1055-1058.
- [4] 齐瑞丽, 王华庆. 血管靶向药物联合PD-1/PD-L1抗体在消化系统肿瘤治疗中的研究进展[J]. 国际肿瘤学杂志, 2019, 46(12): 750-754.
- [5] 张悦, 林怡, 陶丽. 中医药逆转抗肿瘤药物耐药的机制探讨[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 183-189.
- [6] 李兵, 张林, 詹志来, 等. 经典名方历史衍变与关键信息考证的共性问题探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(1): 1-8.
- [7] 许博文, 张潇潇, 李杰, 等. 基于优势人群的肿瘤中医药防治疗效提升策略[J]. 中医杂志, 2022, 63(4): 318-322.
- [8] 宋小雪, 黄金凤, 田明, 等. 大柴胡汤的药理及临床应用[J]. 中医药学报, 2019, 47(4): 112-116.
- [9] 王美玲, 崔文成. 大柴胡汤治疗消化系统疾病应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(1): 163-166.
- [10] 王贺, 王镁. 基于调节肠道菌群探讨清热类方治疗糖尿病的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(3): 238-244.
- [11] 王阶, 赵涛, 熊兴江, 等. 丹红注射液治疗冠心病的作用机制与临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(24): 173-178.
- [12] 邬晓东. 大柴胡汤方证分析及治疗消化道恶性肿瘤的思路与体会[J]. 广州中医药大学学报, 2016, 33(6): 881-883.
- [13] 张春红, 王克穷, 朱小燕, 等. 王克穷运用大柴胡汤本源剂量治疗乙型肝炎相关性肝癌17例回顾性研究[J]. 河南中医, 2022, 42(4): 502-505.
- [14] 杨柳依, 王克穷, 王文敏, 等. 王克穷主任医师运用大柴胡汤治疗原发性肝癌经验体会[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(93): 246-247.
- [15] 闫京涛, 范宏宇, 李竹生. 大柴胡汤治疗肝热血瘀型肝癌经验体会[J]. 光明中医, 2020, 35(11): 1728-1730.
- [16] 陈宏森, 杨之雨, 蒋栋铭, 等. 2006—2020年中国20岁及以上人群胰腺癌死亡分析及趋势预测[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2023, 30(12): 699-707.
- [17] 邬晓东, 邹莹. 中医辨治胰腺癌的体会[J]. 光明中医, 2022, 37(6): 1067-1069.
- [18] 张婷素, 山广志. 大柴胡汤加味治疗胰腺癌术后46例[J]. 浙江中医杂志, 2011, 46(5): 341.
- [19] 梁心愿. 大柴胡汤基础方联合吉西他滨、替吉奥治疗Ⅲ、Ⅳ期胰腺癌的临床研究[D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [20] 黄飞, 黄衍强, 王永瑞. 大柴胡汤配合散结通胶囊治疗胰腺癌肝转移1例[J]. 亚太传统医药, 2009, 5(9): 64.
- [21] 丁洪刚, 罗丽霞, 谢静怡, 等. 大柴胡汤治疗胰腺癌临床体会[J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(2): 51-53.
- [22] 王静, 刘少玉, 齐文颖, 等. 杜怀棠教授“调气通腑”法治治疗大肠癌经验[J]. 环球中医药, 2021, 14(1): 106-108.
- [23] 邢玉亭, 王静, 刘少玉, 等. 杜怀棠教授应用大柴胡汤治疗大肠癌经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2020, 15(5): 860-862.
- [24] 李鹏耀. 大柴胡汤治疗大肠癌的猜想[J]. 中医临床研究, 2014, 6(32): 49-50.
- [25] 饶和平, 杨晓英. 经方治疗危急重症验案3则[J]. 国医论坛, 2006, 21(1): 5-6.
- [26] 胡燕勤, 黄贤亮, 姚林华. 大柴胡汤加减联合FOLFIRI化疗治疗晚期大肠癌的近期疗效及对外周血CTC、VEGF、免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, 49(12): 132-134.
- [27] 张振兴, 王克穷. 王克穷运用大柴胡汤治疗上腹部恶性肿瘤经验[J]. 浙江中西医结合杂志, 2011, 21(10): 692-693.
- [28] 杨世红, 郑嘉, 曲强. 柴胡类经方治疗急症体会[J]. 中国中医药现代远程教育, 2014, 12(14): 129-130.
- [29] 熊飞阳, 潘博, 唐蔚, 等. 国医大师潘敏求论治胆囊癌经验[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(2): 43-45.
- [30] 倪依群, 赵景芳. 肝胆肿瘤验案二则[J]. 山东中医杂志, 2015, 34(4): 307-308.
- [31] 张洁, 梁平, 李建波, 等. 青蒿鳖甲汤加减治疗癌性发热疗效及对NF- κ B p65蛋白、IL-6、IL-10、TNF- α 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2023, 41(5): 220-223.
- [32] 张晓妮. 癌性发热临床发病规律的挖掘[D]. 济南: 山东中医药大学, 2015.
- [33] 阳国彬, 刘松林, 刘玉芳. 基于“少阳为枢”理论探讨《伤寒论》柴胡类方治疗癌性发热[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5024-5027.
- [34] 汤岳龙. 癌症化疗后亚急性发热的汉方治疗[J]. 四川中医, 2002, 20(12): 40.
- [35] 潘杏, 张丽萍. 大柴胡汤加减治疗晚期消化道肿瘤癌性发热的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018, 11(33): 99-100.
- [36] 张辉, 田纪凤, 郑瑾, 等. 大柴胡汤治疗中晚期消化道肿瘤癌性发热临床观察[J]. 中国中医急症, 2017, 26(9): 1636-1638.
- [37] 万利琴, 钟迪. 大柴胡汤加减治疗晚期消化道肿瘤癌性发热对不良反应发生率的影响[J]. 内蒙古中医药, 2021, 40(2): 19-20.
- [38] 李宗宪, 丰建萍, 刘秀萍. 大柴胡汤合茵陈蒿汤加减

- 治疗癌性发热 50 例[J]. 湖南中医杂志, 2004, 20(3):47.
- [39] 张辉, 吴昊, 田纪凤, 等. 大柴胡汤“辨病”治疗消化道肿瘤癌性发热的经验体会[J]. 中国中医急症, 2017, 26(2):369-371.
- [40] 郝腾腾, 吴煜, 蔡琳琳, 等. 大柴胡汤辨证与辨病治疗肝癌体会[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(3): 125-127.
- [41] BOULAY B R, BIRG A. Malignant biliary obstruction: From palliation to treatment[J]. World J Gastrointest Oncol, 2016, 8(6):498-508.
- [42] 郑帅, 李忠廉. 大柴胡汤对梗阻性黄疸患者术后血清 TBIL, ALT, AST 的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(23):231-233.
- [43] 毛能. 大柴胡汤在胃癌根治术后梗阻性黄疸的应用及效果分析[J]. 时珍国医国药, 2013, 24(9):2173-2174.
- [44] 王鑫, 杜娟, 杨洋. 加味大柴胡汤联合化疗治疗晚期胆道肿瘤压迫引起的梗阻性黄疸的疗效观察[J]. 现代中医药, 2020, 40(3):83-87.
- [45] 刘满成. 加味大柴胡汤对肝癌合并阻塞性黄疸患者预后的影响[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(5): 44-46.
- [46] 费国新. 加味大柴胡汤辅助治疗原发性肝癌合并阻塞性黄疸的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2010, 32(9):36-37.
- [47] 孔素花, 刘红国, 田志新, 等. 大柴胡汤加减治疗急性恶性梗阻性黄疸临床疗效分析[J]. 河北中医学报, 2021, 36(3):24-27, 32.
- [48] 曲骞, 吴煜. 大柴胡汤加减治疗肿瘤梗阻性黄疸[J]. 中医杂志, 2017, 58(9):800-801, 808.
- [49] 曲骞, 吴煜. 四逆散联合大柴胡汤治疗肿瘤相关性黄疸验案 3 则[J]. 中医药导报, 2017, 23(21): 43-45.
- [50] 李宝勤. 经方治疗疑难杂证四则举隅[J]. 中医药学刊, 2005, 23(4):759-760.
- [51] 方文岩, 张琪, 卢成美. 论《伤寒论》大柴胡汤的临床应用[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(6):10-12.
- [52] 何友成, 骆云丰, 杨永升, 等. 杨春波治疗慢性便秘经验[J]. 中医杂志, 2021, 62(13):1113-1115, 1125.
- [53] 韩毅毅, 李杰. 李杰基于“魄门亦为五脏使”理论防治恶性肿瘤排便功能异常经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(11):1613-1615, 1630.
- [54] 曹方, 宋柏林. 小儿便秘的中医外治法应用研究[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10):5219-5222.
- [55] 徐伟兵, 徐基平, 郑超, 等. 加味大柴胡汤保留灌肠治疗原发性肝癌患者便秘 25 例临床观察[J]. 湖南中医杂志, 2019, 35(8):49-50.
- [56] 段靓钰, 李洪智, 温彩云. 加味大柴胡汤治疗恶性肿瘤化疗后便秘疗效观察[J]. 实用中医药杂志, 2018, 34(12):1437-1438.
- [57] 鱼麦侠, 陈捷. 加味大柴胡汤治疗恶性肿瘤化疗后便秘临床观察[J]. 陕西中医, 2017, 38(3):355-356.
- [58] 杨霖, 刘方伶, 吴岩, 等. 防风通圣散治疗原发性肝癌和结直肠癌术后肝转移介入栓塞后综合征的临床疗效观察[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(15): 103-109.
- [59] 李丹. 穴位按摩联合心理护理在消化系肿瘤患者介入治疗后胃肠道反应中的应用[J]. 中西医结合护理:中英文, 2020, 6(12):73-76.
- [60] 石芳毓, 娄丽丽, 谢吻, 等. 中药注射剂联合肝动脉插管栓塞化治疗肝癌的网状 Meta 分析[J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(10):180-187.
- [61] REIG M, FORNER A, RIMOLA J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update [J]. J Hepatol, 2022, 76(3):681-693.
- [62] HIROOKA M, HIRAOKA A, OCHI H, et al. Transcatheter arterial chemoembolization with or without radiofrequency ablation: Outcomes in patients with barcelona clinic liver cancer stage B hepatocellular carcinoma[J]. AJR Am J Roentgenol, 2018, 210(4):891-898.
- [63] 乔喜婷, 王克穷, 闫明亮, 等. 加味大柴胡汤治疗原发性肝癌患者 TACE 术后综合征的临床观察[J]. 中医药导报, 2016, 22(11):28-31.
- [64] 苏新华, 王勇. 大柴胡汤加味治疗肝癌介入栓塞后综合征 66 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2003, 35(7):28.
- [65] 杨海宁, 樊庆胜, 刘福全, 等. 中医调肝理脾法防治肝癌栓塞术后综合征的临床观察[J]. 中华介入放射学电子杂志, 2021, 9(1):20-24.
- [66] 张欣婷. 大柴胡汤合六君子汤加减治疗肝癌栓塞后综合征的临床效果[J]. 中国当代医药, 2019, 26(5): 89-91.
- [67] 王轶. 大柴胡汤合六君子汤加减防治肝癌栓塞后综合征的临床效果观察[J]. 中医临床研究, 2017, 9(30):119-120.
- [68] 韩冬, 徐咏梅, 于洁, 等. 大柴胡汤合六君子汤加减防治肝癌栓塞后综合征的临床研究[J]. 北京中医药, 2011, 30(11):842-843.
- [69] 王鑫, 杨洋, 杨兴武. 大柴胡汤治疗肝癌 TACE 术后综合征的疗效分析[J]. 陕西中医药大学学报, 2019, 42(1):130-133.
- [70] 乔喜婷, 王克穷, 闫明亮, 等. 加味大柴胡汤治疗原发性肝癌患者 TACE 术后综合征的临床观察[J]. 中

- 医药导报, 2016, 22(11): 28-31.
- [71] 侯桂兰, 芦柏震, 王春雷. 化疗药物所致消化系统毒副反应的中药防治[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(8): 1799-1801.
- [72] 孟凡力. 大柴胡汤联合化疗治疗恶性消化道肿瘤43例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2010, 29(3): 22-23.
- [73] 易小成. 加味大柴胡汤治疗癌症化疗患者的疗效与不良反应观察[J]. 当代医学, 2018, 24(3): 132-133.
- [74] 弓晓霞. 大柴胡汤加味治疗化疗致迟发性呕吐[J]. 湖北中医杂志, 2004, 26(12): 36.
- [75] DOLAN E A. Malignant bowel obstruction: A review of current treatment strategies[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2011, 28(8): 576-582.
- [76] ANTHONY T, BARON T, MERCADANTE S, et al. Report of the clinical protocol committee: Development of randomized trials for malignant bowel obstruction[J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 34(Suppl1): S49-S59.
- [77] 丁小龙, 马慧芳, 马永剑, 等. 加味大柴胡汤治疗下消化道肿瘤术后不完全性肠梗阻的临床疗效观察[J]. 糖尿病天地, 2019, 16(12): 45-46.
- [78] 马慧芳, 林泉营, 马永剑. 加味大柴胡汤治疗下消化道肿瘤术后不完全性肠梗阻临床观察[J]. 国医论坛, 2021, 36(4): 42-44.
- [79] 陈慕华, 刘小锋, 邢宝才. 拮抗凋亡转录因子与肿瘤增殖及凋亡[J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2021, 37(3): 310-315.
- [80] 李华, 王捷虹. PI3K/Akt通路调控结直肠癌机制及中医药治疗研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(13): 254-263.
- [81] SHI M D, LIAO Y C, SHIH Y W, et al. Nobiletin attenuates metastasis via both ERK and PI3K/Akt pathways in HGF-treated liver cancer HepG2 cells[J]. Phytomedicine, 2013, 20(8/9): 743-752.
- [82] ZHANG Y, ZHAO L, LI X, et al. V8, a newly synthetic flavonoid, induces apoptosis through ROS-mediated ER stress pathway in hepatocellular carcinoma[J]. Arch Toxicol, 2014, 88(1): 97-107.
- [83] MARTINEZ-LIMON A, JOAQUIN M, CABALLERO M, et al. The p38 pathway: From biology to cancer therapy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(6): 1913.
- [84] 丘佩容, 陈泽山, 朱文琳, 等. 中药对肝细胞癌相关信号通路的影响及潜在机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(23): 264-272.
- [85] 陆国辉, 李艳茹. 大柴胡汤含药血清通过Sirt3线粒体途径诱导人肝癌HepG2细胞凋亡的研究[J]. 中药药理与临床, 2014, 30(5): 17-21.
- [86] 乔曦, 许世豪, 王宇炜, 等. 大柴胡汤通过调控p38 MAPK/IL-6/STAT3信号通路抑制肝癌的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(16): 19-31.
- [87] 马玉, 李研, 骆亚莉, 等. 肿瘤坏死因子- α 在慢性炎症与肿瘤发生中的作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2022, 38(12): 1419-1423.
- [88] CAETANO M S, ZHANG H, CUMPIAN A M, et al. IL6 Blockade reprograms the lung tumor microenvironment to limit the development and progression of K-ras-mutant lung cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(11): 3189-3199.
- [89] KAWANISHI S, OHNISHI S, MA N, et al. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1808.
- [90] 彭孟凡, 李鸣, 苗晋鑫, 等. 基于“炎-癌转化”探讨炎症对肿瘤的影响及中医药干预作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2022, 28(22): 196-204.
- [91] 程晶. 大柴胡汤对肝郁气滞型急性胰腺炎患者血清IL-1 β 和IL-6的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2014.
- [92] 刘亚楠, 吕恬仪, 任越, 等. 大柴胡汤功效标志物的发现及其作用机制解析研究[J]. 中国中药杂志, 2022, 47(8): 2200-2210.
- [93] 刘鹏, 江晓涛, 聂课朝, 等. 肿瘤免疫细胞因子与慢性萎缩性胃炎“炎-癌转化”研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2022, 37(6): 3346-3351.
- [94] 张惠娟, 史祖宣, 赵兰芳, 等. 56例抗肿瘤药物致肝损伤临床特点分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(3): 574-578.
- [95] 肖黄满, 尚海涛, 张静宇, 等. 加味大柴胡汤对梗阻性黄疸大鼠肝损伤及JNK、Bcl-2表达的影响[J]. 天津医药, 2020, 48(9): 834-838.
- [96] 李雪. 加味大柴胡汤对梗阻性黄疸老年大鼠肝细胞凋亡的影响及其机制研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2019.

[责任编辑 张丰丰]