

中药蛇六谷在胰腺癌治疗中的应用探究

许飞¹ 李学军² 张强强¹

(1. 安徽凤阳县人民医院, 安徽 凤阳 233100; 2. 安徽中医药大学第二附属医院, 安徽 合肥 230000)

摘要:胰腺癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一, 研究发现其发病率、死亡率呈逐年上升的趋势, 严重威胁着人们的生命健康, 目前西医以放疗、化疗、手术、分子靶向治疗等主要途径, 但疗效往往欠理想。反观传统中医药, 在治疗胰腺癌上有着独特的优势, 临床运用越来越广泛。其中, 中药蛇六谷是临床常用的抗肿瘤药材之一, 蛇六谷主要通过抑制胰腺癌的肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、增强机体细胞免疫等方面达到抗肿瘤的作用, 在提高患者生存期的同时, 也改善了患者的生活质量, 体现了中医药在治疗胰腺癌中的特色与优势, 值得临床推广运用。

关键词:蛇六谷; 中药; 胰腺癌; 临床应用; 探究

中图分类号: R282. 71 文献标识码: A 文章编号: 2096-1340 (2022) 01-0132-05

DOI: 10. 13424/j. cnki. jsctcm. 2022. 01. 029

Application of Sheliugu in Treatment of Pancreatic Cancer

XU Fei¹ LI Xuejun² ZHANG Qiangqiang¹

(1. Anhui Fengyang County People's Hospital, Anhui Fengyang 233100, China; 2. The Second Affiliated Hospital of Anhui University of Traditional Chinese medicine, Hefei 230000, China)

Abstract: Pancreatic cancer is one of the most common malignant tumors in digestive system. The incidence rate and mortality rate of pancreatic cancer are increasing year by year, which seriously threatens people's life and health. At present, western medicine is mainly treated by radiotherapy, chemotherapy, surgery and molecular targeted therapy, but its curative effect is not satisfactory. In contrast, traditional Chinese medicine has unique advantages in the treatment of pancreatic cancer, and its clinical application is more and more extensive. Among them, Sheliugu is one of the commonly used anti-tumor herbs in clinic. Sheliugu plays an important role in inhibiting tumor cell proliferation, inducing apoptosis and enhancing cellular immunity. It improves the survival time of patients and improves the quality of life of patients. It reflects the characteristics and advantages of traditional Chinese medicine in the treatment of pancreatic cancer. It is worthy of clinical application.

Key words: Sheliugu; Traditional Chinese medicine; Pancreatic cancer; Clinical application; Exploration

胰腺癌 (Pancreatic cancer, PC) 是一种主要起源于胰腺导管上皮及腺泡细胞的消化科常见肿瘤之一, 对于其发病的具体原因目前尚不清楚, 但有研究报道显示, PC 的发生与吸烟、饮酒、2 型糖尿病及遗传等有关^[1]。由于 PC 起病常隐匿, 且进展十分迅速, 故患者确诊时已至中晚期, 预后欠佳^[2]。据流行病学研究发现, 我国 PC 发病率占全部恶性肿瘤的第 8 名, 其中 5 年生存率大约为

7. 2%^[3], 全球的 PC 患者 5 年生存率范围大约在 5% ~ 15%^[4]。目前西方医学主流治疗方案以放射治疗、化学治疗、手术治疗、分子的靶向治疗、基因治疗以及生物免疫治疗等途径为主^[5]。但由于大多数患者确诊时已错过了最佳的手术期, 故而手术治疗机会较低, 且效果也不佳^[6]。胰腺组织对放疗欠敏感, 对于手术后以及保守治疗的 PC 患者其疗效往往事与愿违^[7], 同时个别患者还存在

耐药性的情况出现^[5]。近年来国家大力发展中医药事业,中药广泛运用于临床,中医中药在治疗肿瘤性疾病如 PC 方面发挥了重要作用。中药蛇六谷其性寒而有毒,味辛、苦,归脾、肺、肝诸经,具有清热解毒、行瘀消肿、软坚散结等功效,广泛运用于肿瘤性疾病的治疗,且临床效果佳^[8]。故本文拟从中药蛇六谷的抗肿瘤作用方面来探究其对 PC 的治疗作用,以期对临床工作者提供一定的理论指导。

1 蛇六谷历史源流

蛇六谷又名魔芋,是天南星科多年生草本植物魔芋和华东魔芋的干燥块茎^[9],主要产地位于上海、浙江等地区。其味辛而苦,性寒,有毒,有清热解毒、行瘀消肿、软坚散结之功^[10]。以蛇六谷命名的首载于《浙江农药志》,而历史上蛇六谷又名蒟蒻、蒟头,首载于宋朝《开宝本草》,云“蒟头(即蛇六谷)生吴、蜀,叶似由跋、半夏,根大如碗,生阴地”,讲述了该药的原产地、形状。同时也记载了该药的主治疾病、用法以及煎药方法,如“主痈肿风毒,摩敷肿上。捣碎以灰汁煮成饼,五味调和为茹食,主消渴。”其后,宋书《类证本草》记载了它的性味、有毒性、主治疾病以及具体用法,如“味辛,寒,有毒。痈肿风毒,摩敷肿上”。明代李时珍在《本草纲目》中也有相关记载,云:“蒟蒻出蜀中,施州亦有之,呼为鬼头,闽中人亦种之。宜树阴下掘坑积粪,春时生苗,至五月移之,长一二尺,与南星苗相似,但多斑点。”在药物采摘时间、处理、煎药等方面也提出了自己的观点,云:“秋后采根,须净擦,或捣,或片段,以酽灰汁煮十余沸,以水淘洗,换水更煮五六遍,即成冻子,切片,以苦酒五味淹食,不以灰汁则不成也、切作细丝,沸汤沟过,五味调食,状如水母丝。”

2 蛇六谷的现代研究

现代药理研究发现,蛇六谷由 50% ~ 60% 魔芋葡甘露聚糖(KGM)、20% ~ 30% 淀粉、2% ~ 5% 纤维素、5% ~ 10% 粗脂肪、3% ~ 5% 可溶性糖以及 3% ~ 5% 的灰粉等组成^[11],而 KGM 是其主要组分,同时也是起到抗肿瘤作用的重要组分^[12]。李赛等^[13]通过有效方法制成蛇六谷提取物(TuAKe),发现 TuAKe 通过下调细胞周期蛋白 E1(cyclin E1)和周期蛋白依赖性激酶 2 的表达(两

者皆是促成肿瘤发生的主要因素之一),部分阻滞 K562 细胞从 G2/M 进入 S 期,抑制 K562 细胞增殖,同时可诱导 K562 细胞分化,促使其向正常细胞分化。陈培丰^[14]通过将蛇六谷胃饲荷瘤小鼠,发现蛇六谷主要通过影响肿瘤细胞由 S 期向 G2M 期的转变达到阻止其增殖的目的。同时还发现随着蛇六谷剂量的增加可诱导肿瘤细胞的凋亡,具有明显的剂量依耐性。常中飞等^[15]为了探究蛇六谷的抗肿瘤有效组分,将草药蛇六谷成分分离产生的物质蛇六谷石油醚萃取物、醇提物、醋酸乙酯萃取物以及水提物等,运用到体外抗肿瘤实验中,结果发现蛇六谷醋酸乙酯萃取物、石油醚萃取物具有较好的抗肿瘤作用。何亚娟等^[16]为探究魔芋(即蛇六谷)的抗肿瘤作用,将胃艾氏腹水瘤(EAC)小鼠分为 5 组实验组和 1 组盐水对照组,5 组实验组中除 1 组灌胃环磷酰胺外,其他 4 组分别灌胃魔芋精粉、魔芋灰粉、魔芋煎剂。结果发现灌胃魔芋的实验组 EAC 小鼠其抑制瘤体生长速度、延长生存期、免疫力的改善等方面优于其他组($P < 0.05$)。说明魔芋通过提高机体免疫力达到控制瘤体生长,延长了 EAC 小鼠的寿命。众所周知,Notch 信号通路调控着细胞的分化、增殖、以及凋亡^[17]。在生理情况下,胰腺组织无 Notch 信号的表达,而在 PC 的组织中 Notch 信号异常表达^[18]。反应 Notch 信号表达的正是 Hes-1 基因和 Hey-1 基因^[19]。有研究显示将清胰化积方(方药组成:蛇六谷、白花蛇舌草各 15 g,绞股蓝、半枝莲各 30 g,白豆蔻 3 g 等,其中蛇六谷为臣药)制成水提取物作用于 PC 裸鼠,结果发现该水提取物抑制了 Hes-1 和 Hey-1 的表达,进而阻止了 PC 的 SW1990 细胞、PANC-1 细胞(二者皆是人体胰腺癌细胞)的增殖,并且随着剂量的增加其抑制效果越好^[20],还发现随着 PC 肿瘤细胞如 SW1990 细胞的抑制程度增加,有相关基因表达下调,其中 Ski 最明显,而 Ski 的不同表达反应的是清胰化积方对 PC 适用性(Ski 表达越高,疗效越好)^[21],故而由此可知,这为清胰化积方能有效运用于临床提供了实验性的证据。

据历史记载蛇六谷具有一定的毒性,如《开宝本草》中记载:“生蒟头(即蛇六谷),戟人喉出血”。指出了蛇六谷生品服用可刺激人的口腔,严

重者可使咽喉出血。但并未记载是否对机体其他部位产生毒性作用。故现代药理对此作了一定的研究,如王奇等^[22]为探究蛇六谷是否对血细胞产生毒性作用,将蛇六谷中的乙烯醇提取物作用于建模小鼠,结果发现并未对小鼠血细胞产生不利影响。但这只是对蛇六谷的某个提取物做的研究,至于蛇六谷其他成分是否对机体产生毒性作用,还有待于进一步研究。对于蛇六谷产生的口腔刺激性,有研究发现可通过久煎的方法予以降低,并发现煎煮时间60分钟往往最好^[23]。

3 蛇六谷治疗 PC 的临床运用

3.1 中医对 PC 的认识 关于 PC 的病名,遍查中医古籍,皆无相应的名称,但根据患者的症状及体征,现多将其归属于“积聚”“腹痛”“胁痛”“伏梁”等范畴。其中,“积聚”是我国古人对肿瘤性疾病的总称尤其是人体腹部的肿瘤,PC 毋庸置疑当归于此。另有《素问·腹中论》记载:“病有少腹盛,上下左右皆有根……病名伏梁……裹大脓血,居肠胃之外。”《难经·五十六难》有云:“心之积名曰伏梁,起脐上,大如臂,上至心下。久不愈,令人病烦心。”二者皆指出伏梁病名,根据记载描述,发现和现今的中上腹脏器肝脏、胰腺等部位相符合^[24]。

对于 PC 的病因病机认识古人早已指出,如《难经·五十五难》有云:“故积者,五脏所生;聚者,六腑所成也。”《景岳全书》曰:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”二者皆说明了积聚的产生多与内在脏腑有关尤其是脾肾两脏如脾肾两虚,正如《医述》所述“壮人无积,虚人则有之”^[25]。脏腑功能失调,外邪易感,更加剧积聚的产生,如《诸病源候论》中记载:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受于风邪,搏于脏腑之气所为也。”故而由此可知,PC 多为本虚标实,虚实夹杂之证。现代医家结合自己的经验也将古人的论述不断拓展、创新,如马科教授^[26]提出凡素体虚弱、情志失调、饮食偏嗜等均可使脏腑功能失调致本病,认为本病以正气亏虚为本,邪毒犯肝、脾、胰为标的虚实夹杂之病。李佩文教授^[27]认为本病的病位在胰,同时与脾、胃、肝等密切相关,认为先天禀赋不足或后天失养,脏腑功能减弱、感受外邪、饮食不节、情志不遂等,导致气滞血瘀,痰瘀互结而致 PC,

提出脾虚湿热是该病的病机核心。孙润菲等^[28]总结归纳国医大师刘嘉湘对 PC 的认识,刘老认为本病的发生与肝、脾二脏有关,在饮食、外感、情志因素作用下,导致湿热、瘀毒、正虚,故认为中焦脾虚是其本,湿热、瘀毒郁结于内是其标,肝郁脾虚是其根本病机。张培彤教授^[29]根据多年临床经验认为 PC 发病之根本在于脾胃亏虚、气机不畅,进而导致湿(痰)、热、瘀、毒等病理性产物的产生,进而作用于机体而为 PC,故 PC 患者常表现为总体虚、局部实的虚实夹杂之证,因而张教授提出“扶正为本,攻邪为标”的治疗法则,且临床治疗效果佳。

综上所述,PC 的发生其本在于脏腑功能失调,尤指肝、脾二脏,邪实主要在湿在瘀在毒。因此临证治疗时常予以疏肝健脾,行气活血,祛湿解毒为主要治疗大法^[30-31]。

3.2 临床运用 蛇六谷作为临床抗肿瘤中草药之一,现如今广泛运用于临床,尤其在其主产地浙、沪,并且取得了很好地治疗效果。如钱祥等^[32]在治疗 PC 晚期患者时,运用蛇六谷首次剂量10 g,如无不良反应循序渐进加至最大剂量60 g,后调至最小剂量(以防副作用的产生)。后发现可抑制癌肿的生长,同时发现部分癌肿相比以前有所缩小,减少了对周围组织的压迫,并且也有一定的抑制癌肿的转移作用。张士舜教授^[33]在治疗 PC 时常选取蛇六谷、雷公藤、重楼、白英、藤梨根等中草药,其中尤其重视蛇六谷的运用,常以蛇六谷为君药,在剂量上多以30 g(先煎)为主,发现部分患者可曾至80 g而无不适。结果发现蛇六谷可降低 PC 肿瘤标志物 CA199,这为防治 PC 提供了很好的指导作用。王振东等^[34]将收集的中晚期 PC 患者,按照统计学的方法随机分为对照组和观察组,各33例,两组患者均采用动脉灌注化疗或全身化疗联合适形放疗的形式治疗,观察组额外加服清胰化积方(方药组成:蛇六谷、绞股蓝各15 g,半枝莲、白花蛇舌草各30 g,灵芝、薏苡仁各20 g,豆蔻6 g等,其中蛇六谷为君药),并可随症加减。疗程结束后发现观察组的 PC 控制率为60.61%高于对照组的36.36% ($P < 0.05$),同时 $CD3^+$ 、 $CD3^+ + CD4^+$ 、 $CD4^+ / CD8^+$ 的改善情况优于对照组 ($P < 0.05$),提高了患者的免疫力,并且在生存期的延长、不良反应的降低等方面也优于对照组。刘嘉

湘教授在治疗肝郁气滞证 PC 患者时,常在柴胡疏肝散的基础上加蛇六谷、山慈菇、白花蛇舌草等中草药^[35]。费园等^[36]跟师刘鲁明教授,发现刘老对治疗胰腺癌有着自己的看法,认为 PC 乃湿、热、毒三者共同作用于机体而发,自制经验方清胰化积方,方药组成:蛇六谷 15 g,半枝莲、绞股蓝、白花蛇舌草各 30 g,太子参、白术、薏苡仁各 10 g,白蔻仁 5 g 等,其中刘老重用蛇六谷、白花蛇舌草为君药,切中 PC 湿、热、毒之根本病机,效果理想。沈晔华等^[37]将收治的 134 例晚期 PC 患者,按照统计学的方法随机分为治疗组(64 例)、对照组(70 例),两组患者均予以放、化疗,其中治疗组加服院内自制方剂清胰化积方,方药组成:蛇六谷、绞股蓝各 15 g,白花蛇舌草、半枝莲各 30 g,灵芝、薏苡仁各 20 g,豆蔻 6 g 等,其中蛇六谷为君,同时可随证加减,而对照组则根据辨证后加服相关中药,结果治疗组 PC 患者其 0.5 年、1 年、3 年、5 年的生存率分别为 60.9%、25.0%、14.1%、8.4%,其中中位生存期 7.6 个月,而对照组 PC 患者 0.5 年、5 年、3 年、5 年的生存率为 35.7%、10.0%、2.9%、0,其中中位生存期 4.2 个月,差异具有明显统计学意义($P < 0.001$),这说明了清胰化积方联合西药治疗对晚期 PC 患者具有延长其生存期的作用。

由此可知,上述各医家将中药蛇六谷运用于 PC 的治疗中,显示了蛇六谷在抗肿瘤过程中具有重要作用。

4 结语

近年来,中药蛇六谷运用于 PC 的治疗中十分广泛,并取得了理想的治疗效果,延长了患者的生存期,提高了生活质量,深得广大临床工作者推崇,充分体现了中医药在治疗 PC 中的特色和优势。但也有欠缺之处:①在 PC 的临床治疗中,蛇六谷多与其他中草药配伍应用,且目前大部分为单一性的蛇六谷某个组分的实验性研究,所以欠说服力;②对于蛇六谷应用于 PC 的观察样本量多为小样本,临床研究欠深入,同时部分设计欠严谨,一些仅为个人临床经验总结,故参考价值有待观察;③在进行相关动物实验时,PC 患者肿瘤细胞的变化很难因为部分动物实验真实的表现出来,同时中医治疗疾病时常以辨证论治、整体观念为主,而建模动物无法进行中医辨证,这有悖于传统

中医治病开方理念;④中药蛇六谷的化学成分十分复杂,对 PC 发挥作用的相关靶点以及分子机制的研究十分之少,缺乏必要的理论支持。为此,应将现代科技与传统中医思想相结合,对蛇六谷以及与其他中草药相配伍产生的药理作用进行深入研究,尤其是在如何诱导 PC 肿瘤细胞凋亡、作用靶点和分子机制方面,以揭示其治疗 PC 的本质,进而为其临床应用提供实验支撑;同时应以科学的精神进行大样本的临床研究,进一步证明蛇六谷对 PC 的疗效。

参考文献

- [1] 赵素月,朱克祥,李文军.微生物与胰腺癌致病机制研究进展[J].中国普外基础与临床杂志,2020,27(8):5.
- [2] 王子晗,马晓璇,孙鹏,等.表观扩散系数在胰腺癌放疗疗效定量评价中的应用[J].基础医学与临床,2020,40(6):817-821.
- [3] Zeng H, Chen W, Zheng R, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries [J]. Lancet Global Health, 2018, 6(5): 555-567.
- [4] 姜菊玲,刘瑞,花宝金.《内经》“杂合以治”在胰腺癌辨治中的应用[J].吉林中医药,2019,39(11):1409-1412.
- [5] 吴四智,史玉聪,陈孝银.中医对胰腺癌的认识及中医药干预胰腺癌刍议[J].辽宁中医杂志,2019,46(3):503-505.
- [6] 霍文萍,金洪传.晚期胰腺癌内科治疗进展[J].临床荟萃,2020,35(8):761-765.
- [7] 樊逸夫,张慧卿,陈明骏,等.中医药在胰腺癌多学科综合治疗模式中的应用探究[J].中医药导报,2019,25(15):68-70.
- [8] 邹温园,戈欣,范小秋,等.蛇六谷抗肿瘤的临床应用与作用机制[J].世界中医药,2019,14(7):1911-1914.
- [9] 王奇,姜建伟,章红燕.蛇六谷抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J].山东中医药大学学报,2016,40(3):291-293.
- [10] 杨柳,姚静,杨彦坤,等.中药蛇六谷两种药用基原鉴别研究[J].时珍国医国药,2017,28(11):2674-2676.
- [11] 钱祥,邓德厚,张爱琴,等.大剂量蛇六谷治疗胰腺癌临床体会[J].中医杂志,2015,56(1):75-76,82.
- [12] 邓丹丹,潘立群.蛇六谷在三阴性乳腺癌治疗中的应用[J].中医学报,2018,33(4):541-544.
- [13] 李赛,潘磊,高瑞兰,等.蛇六谷提取物抑制 K562 细胞增殖并诱导分化的作用[J].中国病理生理杂志,

- 2019,35(4):592-596.
- [14] 陈培丰. 清热解毒法诱导肿瘤细胞凋亡的研究[J]. 浙江中医学院学报,2003,27(1):12-15.
- [15] 常中飞,陈培丰,胡秀敏. 蛇六谷提取物抗肿瘤活性筛选及初步化学成分分析[J]. 时珍国医国药,2012,23(3):580-581.
- [16] 何亚娟,李久香,原俊. 魔芋对艾氏腹水瘤(EAC)抑制作用的研究[J]. 肿瘤防治研究,2000,28(3):197-198,200.
- [17] Freddy, Radtke, Kenneth, et al. The role of Notch in tumorigenesis: oncogene or tumour suppressor? [J]. Nature Reviews Cancer,2003,3(10):756-767.
- [18] Mullendore ME, Koorstra JB, Li YM, et al. Ligand-dependent Notch signaling is involved in tumor initiation and tumor maintenance in pancreatic cancer [J]. Clinica Cancer Research,2009,15(7):2291-2301.
- [19] Iso T, Kedes L, Hamamori Y. HES and HERP families: multiple effectors of the Notch signaling pathway [J]. Journal of Cellular Physiology,2003,194(3):237-255.
- [20] 邹温园,戈欣,范小秋,等. 蛇六谷抗肿瘤的临床应用与作用机制[J]. 世界中医药,2019,14(7):1911-1914.
- [21] 刘鲁明. 中西医结合治疗胰腺癌的机遇与挑战[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(1):18-20.
- [22] 王奇,章红燕,姜志明. 蛇六谷乙醇提取物对小鼠血细胞的毒性的初步研究[J]. 中国中西医结合消化杂志,2016,24(7):512-514.
- [23] 杨柳,倪艳,姚静,等. 蛇六谷的基原考证、抗肿瘤作用及临床应用研究进展[J]. 中国药房,2016,27(34):4876-4879.
- [24] 韩俊,谢安卫,刘利红. 清胰化积汤联合动脉灌注化疗治疗中晚期胰腺癌[J]. 中医学报,2018,33(7):1165-1169.
- [25] 夏宁俊,王国方,田永立. 胰腺癌常用中医治法探讨[J]. 中医学报,2018,33(1):30-33.
- [26] 夏淑敏,马科,林莹,等. 马科运用扶正祛邪法治疗胰腺癌经验[J]. 湖南中医杂志,2019,35(12):26-27.
- [27] 张稚淳,贾梦冉,田劭丹,等. 李佩文教授治疗胰腺癌经验探讨[J]. 天津中医药,2019,36(12):1160-1162.
- [28] 孙润菲,孙明瑜. 国医大师刘嘉湘治疗胰腺癌学术经验[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(4):33-36.
- [29] 吴超勇,王苗苗,张培彤,等. 张培彤治疗胰腺癌的临用规律[J]. 中医学报,2019,34(9):1889-1892.
- [30] 肖雅瑜,曾普华,郜文辉,等. 曾普华教授辨治胰腺癌特色探析[J]. 陕西中医,2020,41(5):667-669,681.
- [31] 王卫国,黎斌怡. 蒋士卿教授调理脾胃治疗胰腺癌经验[J]. 中医研究,2020,33(2):37-39.
- [32] 钱祥,邓德厚,张爱琴,等. 大剂量蛇六谷治疗胰腺癌临床体会[J]. 中医杂志,2015,56(1):75-76,82.
- [33] 李雪松,袁素. 张士舜教授治疗肿瘤标志物增高经验[J]. 中医学报,2017,32(11):2058-2059.
- [34] 王振东,唐建荣,李大威. 清胰化积方对中晚期胰腺癌患者生存期及细胞免疫功能的影响[J]. 世界中西医结合杂志,2018,13(7):984-988.
- [35] 朱才琴,丁尧光,刘嘉湘. 刘嘉湘中医药治疗胰腺癌心得体会[J]. 内蒙古中医药,2013,32(33):41-42.
- [36] 费园,祁琪,刘鲁明. 刘鲁明教授清胰化积方加味治疗晚期胆囊癌经验[J]. 内蒙古中医药,2018,37(1):1-3.
- [37] 沈晔华,刘鲁明,孟志强,等. 清胰化积方为主综合治疗晚期胰腺癌64例生存分析[J]. 中医杂志,2009,50(1):39-42.

(收稿日期:2020-07-27 编辑:方亚利)