



DOI: 10.3969/j.issn.2095-1264.2022.01.04

文章编号: 2095-1264(2022)01-0023-05

从青蒿鳖甲汤组方探讨癌性发热的治疗[★]

田昊¹, 龚红卫^{1,2*}, 李成银², 吴坚伟¹, 杨星¹, 曾悦¹

(¹湖北中医药大学, 湖北武汉, 430061; ²湖北省中医院肿瘤科, 湖北武汉, 430061)

摘要:癌性发热是一种在恶性肿瘤进展期患者中常见的并发症,是指由肿瘤疾病本身引起的与感染无关的发热。西医多对症处理,抗感染治疗一般无效。中医多辨证论治,其中阴虚发热型最为常见,青蒿鳖甲汤对于癌性发热的此类证型疗效颇佳。本文基于中医理论及现代药理学知识,分析青蒿鳖甲汤的组方,探讨癌性发热清热与养阴并重的治疗思路。

关键词:青蒿鳖甲汤;癌性发热;药理学;清热;养阴;辨证论治

中图分类号: R730.6 **文献标识码:** A

Discussion on the treatment of cancerous fever from the prescription of Qinghao Biejia decoction[★]

TIAN Hao¹, GONG Hongwei^{1,2*}, LI Chengyin², WU Jianwei¹, YANG Xing¹, ZENG Yue¹

(¹Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430061, China; ²Department of Oncology,

Hubei Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan, Hubei, 430061, China)

Abstract: Cancerous fever is a common complication in patients with advanced malignant tumor. It is caused by the tumor disease itself, but having no relation with the infection. Generally, it is symptomatically treated in Western medicine, but anti-infective treatment is usually ineffective. Traditional Chinese medicine usually takes the treatment based on syndrome differentiation, and considers most cancerous fever as the Yin deficiency fever. Qinghao Biejia decoction has a good effect on this type of cancer fever. Based on the theory of traditional Chinese medicine and the knowledge of modern pharmacology, this paper analyzed the prescription of Qinghao Biejia decoction and discussed on the treatment of cancerous fever with equal emphasis on clearing heat and nourishing Yin.

Keywords: Qinghao Biejia decoction; Cancerous fever; Pharmacology; Clearing heat; Nourishing Yin; Treatment based on syndrome differentiation

前言

青蒿鳖甲汤最早出现于清代著名温病学家吴鞠通所著《温病条辨》一书中,其组方为青蒿、鳖甲配伍生地黄、知母,佐以牡丹皮。本方养阴与透邪并行,具有清透伏阴之热的功效。癌性发热在恶性肿瘤的并发症中颇为常见,一般与感染因素无关,其病情缠绵反复,极易耗伤患者精气,对患者的生

活质量影响较大,多数患者骨蒸、潮热、盗汗明显,低热缠绵不退,中医辨证多属阴虚发热。临幊上使用青蒿鳖甲汤治疗阴虚发热型癌性发热,方药对证,多有良效,因此,本方在阴虚发热型癌性发热的治疗中被广泛应用。

1 青蒿鳖甲汤的组方意义

1.1 鳖甲、青蒿“先入后出”共为君药 在方剂中首

*基金项目:国家中医药管理局基金项目(2019XZZX-ZL002)。

作者简介:田昊,男,硕士研究生,规培医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病。

*通信作者:龚红卫,男,硕士,主任医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤疾病。

选对主症或主病的治疗起最主要作用的药物,谓之君药。本方中鳖甲与青蒿配伍共为君药。青蒿芳香而辛苦寒,可透络清热,从而引邪外出;鳖甲性微寒而味咸,属阴,有退热除蒸、潜阳滋阴之效。鳖甲领青蒿能直入阴分,青蒿领鳖甲可出阳分,透热与养阴并行,使得阴分伏热得以外达,内清而外透,有先入后出之妙。青蒿的活性成分青蒿素目前被广泛应用于疟疾的治疗,现代药理学研究发现青蒿素及其衍生物还有抑制血管生成以及诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[1,2]。鳖甲的主要活性成分内含鳖甲多糖、肽类、骨胶原,以及十余种氨基酸和微量元素^[3]。研究表明,鳖甲中的有效成分在一定程度上可以促进肝细胞修复和再生、抗肿瘤,以及提高机体非特异性免疫水平。同时,青蒿-鳖甲复方还具有调节变态反应性炎症和自身免疫的作用,对多种致病菌均有不同程度的抑杀作用,可同时作用于多系统,从而进行体温调节^[4]。

1.2 生地黄、知母滋阴凉血为臣药 除君药外,仍需配伍一类药来加强或辅助君药的治疗作用,谓之臣药。本方中生地黄与知母二药共助君药养阴退虚热,为臣药。生地黄性甘寒,有生津清热、凉血滋阴之功;知母性寒而苦甘,行滋阴润燥、清热泻火之效。生地黄中富含多种糖类、氨基酸以及环烯醚萜苷等^[5]。现代药理学研究发现,地黄的有效成分梓醇有明显的抗肿瘤作用,其作用机制与竞争性结合耐热性 DNA 聚合酶的作用靶点有关^[6]。地黄水苏糖不仅对环磷酰胺的抗肿瘤作用有明显的辅助功效,而且体外研究还发现其对肿瘤细胞 HepG-2 和 SGC-7901 的抑制作用较为明显^[7]。生地黄水煎液对外周血白细胞数有升高作用,同时还能促进造血,并发挥抗氧化、抗衰老、免疫兴奋、降血糖、抗肿瘤的作用^[8]。知母的主要活性成分有皂苷类、黄酮类、多糖类、有机酸类等,药理学研究发现,这些活性成分具有消炎抗菌、抗氧化、抗病毒、抗肿瘤等多种作用^[9]。知母皂苷 A III 有明显的抑制肿瘤生长作用,知母皂苷 B II 可显著抑制胃癌细胞的增殖活性^[10]。同时,知母中的芒果苷还有明显的抗氧化作用^[11]。翁丽丽等^[12]研究发现,知母还具有抗炎、解热等作用。此外,有研究表明,知母对机体基础代谢中产热的酶有抑制作用,从而达到降低内热的作用^[13]。

1.3 牡丹皮凉血活血为佐药 为加强君药、臣药的治疗作用,监制其毒性与峻烈之性,或为治疗次要

症状,方剂中常配伍一类药物,谓之佐药。本方中以牡丹皮为佐药,牡丹皮微寒而性苦辛,可活血凉血,清热祛瘀,泻阴中之伏火,加强青蒿清热透络之效。牡丹皮的主要活性成分是丹皮酚,药理学研究发现其具有抗菌消炎、抗氧化、增强免疫力及抗肿瘤等作用^[14]。另有研究发现,丹皮酚对肿瘤细胞的增殖和迁移有明显的抑制作用^[15],为增强其抗肿瘤功效,还可采用纳米粒子作为药物载体^[16]。

青蒿鳖甲汤证,其病机无外乎阴液已伤,病邪深伏于阴分,热自阴分而来,制方精巧,辨证精妙,症见夜热早凉、热退无汗、舌红苔少、脉细数等。方中青蒿、鳖甲为君,清透与滋阴并行,生地、知母为臣,助鳖甲养阴生津之功,在青蒿透邪同时得以顾护阴液,又配以牡丹皮,既可使阴分之伏邪得以清透,又可使血中之伏热得以内清,标本兼顾,使得邪去而正气不伤,养阴又不至闭门流寇,共成滋阴清热、透邪外出之效^[3,13]。综合青蒿鳖甲汤组方中单药的药理分析,不难发现,其组方有抗菌消炎、增强免疫力、抗氧化、抗肿瘤以及调控体温的作用。还有研究指出,青蒿鳖甲汤复方可通过上调 CD15 以及下调 CD13、CD14、CD33、CD34 改善粒细胞分化、同时抑制恶性克隆,以达到退热的功效^[17]。

2 癌性发热的病机及病理研究

中医学将癌性发热归于“内伤发热”范畴,有虚实之分。癌病的产生,主因为津液气血输布失常,脏腑机体功能失调,从而产生气滞、血瘀、痰凝、毒聚等病理性产物,蕴结机体,久结成积而成的一类恶性疾病。癌性肿块属于“有形之邪”,会阻碍气机与血脉运行,引起体内正邪抗争,郁而化热,属于实热;癌性肿块在机体内恣意生长,不循节制,极易耗伤机体气血,从而导致气血阴阳俱虚,引起虚性发热。与此同时,现代医学针对肿瘤的放化疗、手术等治疗手段也易耗气伤阴,引起阴虚发热。《证治汇补·阴虚发热》记载“阴血既伤,阳气独盛,发热不止,向晚更甚”。燕晓茹等^[18]认为,癌性发热所有证型中最为常见的是阴虚证,肿瘤本身及其治疗方法均会引起精血津液等阴分的耗伤。阴虚型发热的典型表现为午后或夜间低热、盗汗、手足心热、烦躁、舌红、苔少、脉细等,治宜滋阴养血清热。中医治外感热病常采取发散、清热之法,但癌性发热的病机与外感发热有所不同,其常处于阴液已伤、正邪交争、病邪缠绵不去的状态,具有病程较长,反复

不愈的特点,若只顾发散、清热,使用大量发散、苦寒之品,则会损伤脾胃、耗伤气阴。因此,治疗癌性发热应采取养阴与清热并重之法,从而达到扶正与驱邪兼顾的效果,使得驱邪而不伤正,护阴而不留邪。这也正符合青蒿鳖甲汤的组方意义。

现代医学对于癌性发热的产生机制尚无明确的认识。王志清等^[19]认为,肿瘤组织本身血供不佳,容易发生液化、坏死以及肿瘤细胞代谢产物被吸收,刺激体温调节中枢,从而引起发热。也有学者认为,癌性发热可能是肿瘤细胞释放的抗原物质引起的免疫反应,或肿瘤细胞自身产生的内源性致热因子引起,以及部分肿瘤组织产生的异位激素引起的各种炎性反应;还有研究发现,某些肿瘤细胞可促进前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2)的合成,PGE2 升高可诱导环氧化酶 2(cyclooxygenase 2, COX-2)的调节和表达,从而引起发热^[20-22]。Lin 等^[23]通过收集中医治疗癌性发热的文献对药物药性构成进行分析,发现癌性发热的治疗以清热药和补虚药为主,这与滋阴、清透并重的青蒿鳖甲汤组方不谋而合。因此,目前已有不少学者开展了青蒿鳖甲汤治疗癌性发热的临床研究。

3 青蒿鳖甲汤治疗癌性发热的临床研究

赵波^[24]将 170 例癌性发热患者随机分为两组,研究组 85 例,给予青蒿鳖甲汤加减口服,对照组 85 例给予布洛芬缓释胶囊口服,结果显示,研究组总有效率为 90.59%,明显高于对照组的 77.65%;白细胞计数下降也优于对照组;研究组治疗满意度为 95.29%,显著高于对照组的 84.71%;研究组不良反应发生率仅 1.18%,明显低于对照组的 8.24%。其结果表明,青蒿鳖甲汤加减相比口服布洛芬缓释胶囊对癌性发热的治疗效果更佳,降低白细胞水平更有效,不良反应较少,并可提高患者的生活质量,患者满意度更高。刘强等^[25]纳入 100 例晚期肺癌癌性发热患者,对照组给予乙酰氨基酚片口服,观察组在对照组的基础上联合加味青蒿鳖甲汤口服,结果显示,观察组治疗总有效率为 98%,明显高于对照组的 70%,观察组各项生活质量评分也明显高于对照组,证实加味青蒿鳖甲汤对晚期肺癌癌性发热确有显著治疗效果。周益萍^[26]将 49 例癌性发热患者随机分为两组,研究组 25 例,给予青蒿鳖甲汤加减口服,对照组 24 例,给予吲哚美辛栓纳肛,结果显示,研究组显效 12 例、有效 10 例,总有效率为 88.00%,

对照组显效 11 例、有效 4 例,总有效率为 62.50%,研究组疗效显著高于对照组,且研究组未发生不良反应,表明与吲哚美辛栓相比,青蒿鳖甲汤加减对癌性发热疗效确切,且安全性更高。壮雨雯等^[13]通过收集青蒿鳖甲汤治疗阴虚内热型癌性发热的临床研究和经验分析文献,发现该方配伍得当,针对性强,具有确切的临床疗效,因而在阴虚内热型癌性发热的治疗中被广泛应用。

贾彦焘教授对癌因性发热的临床治疗颇有经验,认为恶性肿瘤易损伤机体,导致阴液耗伤,致使阴虚不能敛阳,虚阳外浮故发热,治疗应透热兼养阴益气,青蒿鳖甲汤清热与养阴并重,临床随症加减运用,对治疗癌因性发热有显著疗效^[27]。综合多位学者的临床研究,青蒿鳖甲汤对癌性发热具有较为明显和确切的疗效,不良反应发生率较低,安全性较高,并可明显提高患者的生活质量,患者满意度较高,特别是对于中医辨证为阴虚型的患者,不妨大胆一试。

4 结语和展望

癌性发热被认为与感染因素无关,是常见的恶性肿瘤并发症。同时,恶性肿瘤患者的免疫力水平较常人低,易遭受各种感染,从而引起感染性的发热。国外有学者发现,血清降钙素原(procalcitonin, PCT)水平升高不仅见于感染因素,也可见于肿瘤引起的非感染性发热^[28-29],导致临床对癌性发热与感染所致发热的鉴别和治疗较为困难。针对癌性发热的治疗,西医主要采用物理降温、非甾体类抗炎药、激素等对症支持治疗,但药物的副作用较大,疗效不佳且易反复,无法达到预期目标。因此,很多学者将研究方向转向传统医学,以求从古老中医中汲取灵感,发现更佳的治疗方法。中医药治疗癌性发热具有疗效好、复发率低的特点。临床发现,阴虚发热是癌性发热最常见的类型,青蒿鳖甲汤具有益气养阴、清热除烦、凉血解毒的功效。现代药理学研究发现,青蒿鳖甲汤具有抗肿瘤及调控体温的作用。多项临床研究表明,青蒿鳖甲汤加减对进展期肿瘤患者癌性发热的疗效确切,值得临床推广。

青蒿鳖甲汤对证阴虚发热型癌性发热,在其实际应用中还应注意因证施治、随证加减。若盗汗较重,治宜固表止汗,可摒弃青蒿,加生牡蛎、浮小麦及麻黄根;若阴虚较甚,治宜滋养阴精,可加用玉竹、石斛、沙参及麦门冬等;若兼见失眠,治宜养心

安神,可加夜交藤、酸枣仁及远志等;若兼见气虚,症见头晕倦怠、气短乏力者,治宜补气养阴,可佐以麦门冬、五味子、太子参等。若在临床治疗时遇到其他证型,应注意选取合适方药,如可用补中益气汤加减治疗气虚血亏型癌性发热^[30],血府逐瘀汤加减治疗气滞血瘀型癌性发热^[31],小柴胡汤加减治疗肝经郁热型癌性发热^[32]等。治疗中亦应积极采用中西医结合疗法,急性期使用西药紧急退热,同时采用中医辨证,对证施治,阴虚则补其阴,气虚则补其气,肝郁则疏其肝,血瘀则行气活血,湿热则清热利湿,探寻病因,审其病机,使阴平阳秘热邪去。同时,治疗时注意中医辨证是关键,所谓失之毫厘,差之千里。这对临床医者也给予了更多启示,不可拘泥一法,急则治其标,缓则治其本,治病求于本,以患者为本,不必强求机械的中西医结合,但求适用于病患。

参考文献

- [1] EFFERTH T. From ancient herb to modern drug: *Artemisia annua* and artemisinin for cancer therapy [J]. Semin Cancer Biol, 2017, 46: 65–83. DOI: 10.1016/j.semcaner.2017.02.009.
- [2] KOOY FVAN DER, SULLIVAN S E. The complexity of medicinal plants: The traditional *Artemisia annua* formulation, current status and future perspectives [J]. J Ethnopharmacol, 2013, 150(1): 1–13. DOI: 10.1016/j.jep.2013.08.021.
- [3] 王佳雯,翟永松,王满元,等.《温病条辨》青蒿鳖甲汤现代药理及临床应用研究进展[J].实用中医内科杂志,2016,30(7): 95–98. DOI: 10.13729/j.issn.1671-7813.2016.07.38.
- [4] 崔瑾,吕颖捷.鳖甲及其配伍药对现代药理学研究与临床应用述评[J].中医药学报,2018,46(3): 114–116. DOI: 10.19664/j.cnki.1002-2392.180098.
- [5] 刘卫欣,卢宛伟,杜海涛,等.地黄及其活性成分药理作用研究进展[J].国际药学研究杂志,2009,36(4): 277–280. DOI: 10.13220/j.cnki.jipr.2009.04.001.
- [6] PUNGITOREC R, AYUB M J, BORKOWSKI E J, et al. Inhibition of Taq DNA polymerase by catalpol [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2004, 50(6): 767–772.
- [7] 贾绍华,张道勇,刘冰洁.地黄不同炮制品中水苏糖含量比较及其水苏糖抗肿瘤活性的研究[J].黑龙江医药,2012, 25(4): 511–514. DOI: 10.14035/j.cnki.hljyy.2012.04.021.
- [8] 郭琳,苗明三.生(鲜)地黄的化学、药理与应用特点[J].中医学报,2014, 29(3): 375–377. DOI: 10.16368/j.issn.1674-8999.2014.03.045.
- [9] 张亚楠,王帅,包永睿,等.知母不同药用部位体外抗肿瘤、抗炎及抗氧化的作用研究[J].世界科学技术—中医药现代化,2019, 21(3): 424–430. DOI: 10.11842/wst.2019.03.015.
- [10] 冯菲.知母的药理作用研究进展[J].中医临床研究,2017, 9(12): 133, 137. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7860.2017.12.063.
- [11] LEE H J, LI H, CHANG H R, et al. (−)-Nyasol, isolated from *Anemarrhena asphodeloides* suppresses neuroinflammatory response through the inhibition of I-κBα degradation in LPS-stimulated BV-2 microglial cells [J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2013, 28(5): 954–959. DOI: 10.3109/14756366.2012.697057.
- [12] 翁丽丽,陈丽,宿莹,等.知母化学成分和药理作用[J].吉林中医药,2018, 38(1): 90–92. DOI: 10.13463/j.cnki.jlzyy.2018.01.026.
- [13] 壮雨雯,吴存恩,赵智明,等.浅议青蒿鳖甲汤在阴虚内热型癌性发热治疗中的运用[J].中华中医药杂志,2018, 33(10): 4666–4669.
- [14] 蒋丽丽,张彦龙,王春杰,等.牡丹皮中有效成分丹皮酚的药理活性研究进展[J].现代诊断与治疗,2016, 27(22): 4223–4224. DOI: 10.3969/j.issn.1001-8174.2016.22.014.
- [15] LYU Z K, LI C L, JIN Y, et al. Paeonol exerts potential activities to inhibit the growth, migration and invasion of human gastric cancer BGC823 cells via downregulating MMP-2 and MMP-9 [J]. Mol Med Rep, 2017, 16(5): 7513–7519. DOI: 10.3892/mmr.2017.7576.
- [16] CHEN C, JIA F, HOU Z, et al. Delivery of paeonol by nanoparticles enhances its *in vitro* and *in vivo* antitumor effects [J]. Int J Nanomedicine, 2017, 12: 6605–6616. DOI: 10.2147/ijn.s143938.
- [17] ZHANG Y, QIAN L L, SHEN J P, et al. Effect of Chinese medicine treatment based on pattern identification on cellular immunophenotype of myelodysplastic syndrome [J]. Chin J Integr Med, 2017, 23(6): 469–473. DOI: 10.1007/s11655-016-2276-9.
- [18] 燕晓茹,张培彤.癌性发热的中医辨治临床研究进展[J].中医药导报,2018, 24(1): 72–74. DOI: 10.13862/j.cnki.cn43-1446/r.2018.01.023.
- [19] 王志清,孙雪梅.中西医学在淋巴瘤发热问题上的趋同性探讨[J].医学与哲学,2018, 39(24): 81–82 DOI: 10.12014/j.issn.1002-0772.2018.12b.23.
- [20] YAMAGATA K, MATSUMURA K, INOUE W, et al. Coexpression of microsomal-type prostaglandin E synthase with cyclooxygenase-2 in brain endothelial cells of rats during endotoxin-induced fever [J]. J Neurosci, 2001, 21(8): 2669–2677. DOI: 10.1523/jneurosci.21-08-02669.2001.
- [21] DEININGER M H, SCHLUESENER H J. Cyclooxygenases-1 and -2 are differentially localized to microglia and endothelium in rat EAE and glioma [J]. J Neuroimmunol, 1999, 95(1/2): 202–208. DOI: 10.1016/s0165-5728(98)00257-4.
- [22] LI S, WANG Y, MATSUMURA K, et al. The febrile response to lipopolysaccharide is blocked in cyclooxygenase-2(−/−) mice but not in cyclooxygenase-1(−/−) mice [J]. Brain Res, 1999, 825(1/2): 86–94. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01225-1.
- [23] LIN Z X, CHEN J F, GUO Y. Analysis on traditional Chinese medicine prescriptions treating cancerous fever based on grey screening method combined with multivariate analysis method and discovery of new prescriptions [J]. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi, 2019, 44(13): 2849–2857. DOI: 10.19540/j.cnki.cjcm.20190514.501.
- [24] 赵波.青蒿鳖甲汤加减治疗癌性发热临床效果观察[J].临床合理用药杂志,2019, 12(7): 7–8, 10. DOI: 10.15887/j.cnki.13-1389/r.2019.07.004.
- [25] 刘强,李茵茵,梁秋,等.加味青蒿鳖甲汤治疗晚期肺癌癌性发热的疗效观察[J].四川中医,2018, 36(2): 95–97.
- [26] 周益萍.青蒿鳖甲汤加减治疗癌性发热临床疗效分析[J].中国卫生标准管理,2016, 7(36): 112–113. DOI: 10.3969/j.issn.1674-9316.2016.36.065.
- [27] 陈秀云,贾彦焘.贾彦焘运用青蒿鳖甲汤治疗癌性发热经验[J].湖南中医杂志,2017, 33(12): 36–37. DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2017.12.016.

- [28] CHAFTARI A M, HACHEM R, REITZEL R, et al. Role of procalcitonin and interleukin-6 in predicting cancer, and its progression independent of infection [J]. PLoS One, 2015, 10(7): e0130999. DOI: 10.1371/journal.pone.0130999.
- [29] PATOUT M, SALAÜN M, BRUNEL V, et al. Diagnostic and prognostic value of serum procalcitonin concentrations in primary lung cancers [J]. Clin Biochem, 2014, 47(18): 263–267. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.09.002.
- [30] 郑跃辉, 张海鸽. 补中益气汤治疗气虚血亏型癌性发热的临床研究 [J]. 中国老年保健医学, 2018, 16(1): 40–41, 44. DOI: 10.3969/j.issn.1672–2671.2018.01.014.
- [31] 张洁, 李建波, 张莉. 血府逐瘀汤加减治疗癌性发热的临床观察 [J]. 中国药师, 2018, 21(1): 112–114. DOI: 10.3969/j.issn.1008–049X.2018.01.027.
- [32] 陈永和. 小柴胡汤加减治疗癌性发热的临床效果评价[J]. 中国医药指南, 2019, 17(16): 174–175. DOI: 10.15912/j.cnki.gocm.2019.16.133.

收稿日期: 2020-12-23 校稿: 李征 于静

本文引用格式: 田昊, 龚红卫, 李成银, 等. 从青蒿鳖甲汤组方探讨癌性发热的治疗 [J]. 肿瘤药学, 2022, 12(1): 23–27. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.01.04.

Cite this article as: TIAN Hao, GONG Hongwei, LI Chengyin, et al. Discussion on the treatment of cancerous fever from the prescription of Qing-hao Biejia decoction[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2022, 12(1): 23–27. DOI: 10.3969/j.issn.2095–1264.2022.01.04.