

外治癌痛中药的药性分析

董昌盛¹, 王菊勇^{1*}, 许玲¹, 张瑞新², 劳力行²

(1. 上海中医药大学附属龙华医院中医肿瘤研究所, 上海 200032;
2. 美国马里兰大学医学院结合医学中心, 马里兰州 21207-6697)

[摘要] 分析中医外治癌痛常用中药的药性, 探讨用药趋势。检索 1980 年 1 月~2011 年 12 月年在国内医学期刊公开发表的中医外治法治疗癌性疼痛的临床研究文献, 统计分析常用中药和药性的频次和频率。结果表明: 中药外治癌痛的药物主要为活血化瘀和解毒止痛药, 药性多温, 味多辛, 主要归肝经, 大多无毒。癌痛外治应考虑行气活血化瘀、解毒止痛的治疗方法, 注意辛味药辛香走窜的药理作用, 要酌情选用归肝经的药物, 并注意中药毒性, 确保用药安全。

[关键词] 癌性疼痛; 外治法; 中药; 药性

[中图分类号] R285 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0316-05

Chinese Herbal Medicine Analysis of External Treatment for Cancer Pain

DONG Chang-sheng¹, WANG Ju-yong^{1*}, XU Ling¹, ZHANG Rui-xin², LAO Li-xing²

(1. Longhua Hospital Cancer Institute Affiliated to Shanghai University
of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2. Center for Integrative Medicine, University of Maryland, Maryland 21207-6697, USA)

[收稿日期] 20111223(009)

[基金项目] 中美(NIH)国际合作项目(1R03TW008375-01A1); 国家自然科学基金项目(81173225)

[第一作者] 董昌盛, 硕士, Tel: 021-64382321, E-mail: dongchangsheng2010@163.com

[通讯作者] *王菊勇, 博士, 副研究员, Tel: 2320-64385700, E-mail: wangjiuyong1@126.com

- [7] 李茹柳, 陈艳芬, 陈蔚文. 左金丸方证相应动物模型建立的回顾及其方证研究的意义[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3): 236.
- [8] 山丽梅, 赵艳玲, 孔维军, 等. 大鼠胃热证动物模型的建立[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(2): 30.
- [9] 赵艳玲, 史文丽, 山丽梅, 等. 左金丸及其类方对胃寒证大鼠的影响(II)[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(12): 62.
- [10] 陈继婷, 王俊霞. 大建中汤对脾阳虚疼痛大鼠模型血中 NO β -EP 影响的实验研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(12): 170.
- [11] 刘茜, 周永学, 王斌, 等. 小建中汤对脾胃虚寒大鼠 IL-6、GAS 水平的影响[J]. 陕西中医, 2011, 32(3): 368.
- [12] 唐汉庆, 张文通, 卢阿娜, 等. 附子理中丸对脾阳虚证大鼠骨骼肌能荷影响的实验研究[J]. 中国药师, 2010, 13(12): 1691.
- [13] 江月斐, 李奕祺, 吕冠华, 等. 苓桂术甘汤对脾阳虚泄泻大鼠水通道蛋白 3 表达的影响[J]. 福建中医学院学报, 2009, 19(1): 3.
- [14] 沈科书, 董宇翔, 沈英宇, 等. 温胃饮对脾胃虚寒型胃溃疡大鼠内分泌水平影响的实验研究[J]. 吉林中医药, 2007, 27(12): 59.
- [15] 田在善, 李东华, 沈长虹, 等. 大承气汤对肠源性内毒素血症模型大鼠肝、肺、肾损害保护作用的病理学观察[J]. 天津中医, 1998, 15(1): 34.
- [16] 赖名慧, 刘友章, 符路娣. 加味四妙散治疗多发性肌炎湿热证的实验研究[J]. 中国中医药杂志, 2009, 24(7): 932.
- [17] 刘健. 白虎汤加減灌肠对温病气分热证家兔内毒素清除作用研究[J]. 山西中医, 2009, 25(7): 48.
- [18] 李艳彦, 白赞, 郭海龙, 等. 大鼠气虚冻伤模型的建立及黄芪桂枝五物汤和桂枝汤作用研究[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2313.
- [19] 成秀梅, 杜惠兰, 李丹. 寒凝血瘀证动物模型的创建[J]. 中国中医基础医学杂志, 2005, 11(8): 604.

[责任编辑 邹晓翠]

[Abstract] Objective: Analysis the Chinese herbal nature of common external treatment herbals, investigate the trend of medication. **Method:** Retrieval the clinical research of treating cancer pain with Traditional Chinese Herbs which published on domestic periodicals from 1/1980 to 12/2011, Statistics the frequency and ratio of drugs and its nature. **Result:** The principal activating blood and resolving stasis drug and detoxification and analgesia herbal drug are the main external treatment herbs, the TCM generally with warm property, the TCM common tastes acrid, common Channel distributions of Traditional Chinese Herbs is liver meridian, most of Traditional Chinese Herbs is non-toxic. **Conclusion:** The external treatment of cancer pain should be considered activating blood and resolving stasis and detoxification and analgesia, pay attention to pungent and fragrant of acrid herbs, the treatment of cancer pain may choose liver meridian herbs, we should pay attention to the toxicity of Traditional Chinese Herbs for medication safety.

[Key words] cancer pain; external treatment; Chinese herbal; drug nature

疼痛是临床常见的症状之一,疼痛定义为“与实际或潜在的组织损伤或类似损伤相关联的感觉和情绪体验”^[1-2]。约1/4新诊断恶性肿瘤患者、1/3正在接受治疗的患者以及3/4晚期肿瘤患者合并疼痛^[3-5]。癌性疼痛严重威胁患者的生活质量,减轻疼痛已成为提高肿瘤患者生活质量的重要研究内容之一^[6-7]。

目前药物是治疗癌痛的有效措施,三阶梯止痛疗法作用速度快、止痛力强,但长期服用阿片类药物效果欠佳且易产生如便秘、恶心、运动和认知障碍、呼吸抑制、依赖性等副作用^[8]。与阿片类药物一起使用的辅助性镇痛药对治疗癌痛有利,但还没有得到充分利用。中医学以其独特的理论体系在治疗癌痛领域发挥了重要作用^[9],如何结合现代科技,充分挖掘中药镇痛的经验,提高中药镇痛疗效至关重要。本文总结1980年1月-2011年12月公开发表的有关外治中药治疗癌痛的论文,在中医药理论指导下分析其用药特点,探讨使用较高频次中药的药性趋势,为进一步研究癌痛外治中药有效复方提供依据。

1 资料与方法

1.1 文献数据来源 以中国期刊全文数据库(CNKI)、中国生物医学文献数据库(Sinomed)、维普中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库为检索工具,以计算机检索为主,配合手工检索。检索词为癌痛/癌性疼痛/癌症疼痛、中医外治法/中医外治/外治法;检索年限为1980年1月—2011年12月。

1.2 文献纳入标准 国内医学期刊公开发表的中医外治法治疗癌性疼痛的临床研究文献,根据《中药学》对中医外治法治疗癌性疼痛中的药性分类^[10],并参考作者在文献内对药物药性的描述。

1.3 文献排除标准 非外治中药和非癌性疼痛研究文献、综述、病例报告;无具体中药处方只有方名的文献、无具体临床病例的个人经验介绍、重复文献。

1.4 评价方法 统计总体用药的频次、频率,根据中药药性四气的寒、凉、热、温进行统计,分析频次和频率;根据中药药性五味之酸、苦、甘、辛、咸进行统计,分析频次和频率;根据中药归经的分类统计频次和频率;根据中药毒性的分类统计频次和频率。

1.5 统计方法 先阅读文献,摘录符合条件的方剂和中药资料,然后将资料逐项输入Excel 2003表格,实行一人输入,一人核对。对得出的数据按照评价方法进行分类统计描述,计算相应的构成比。

2 结果

2.1 检索结果 共检索到331篇文献,纳入用药分析的文献共有151篇涉及151个方剂,总用药次数1285次,剔除重复的中药,共涉及247味中药。其中用药次数占前3位的药物分别是冰片、乳香和没药,冰片用药次数最多,频次为85次,频率为55.92%,其次为乳香、没药,频次分别为62次和59次,频率依次为40.79%,38.82%。

2.2 总体评估情况 使用频次 ≥ 7 次的药物共44味,其中频次最高者为冰片,其频次为85次,其次为乳香、没药,频次为62次和59次,使用频次为7次的药物共有5味,分别为姜黄、洋金花、穿山甲、鼠妇和甘遂。药物按照频次由高到低的顺序(名次)依次为:冰片、乳香、没药、生川乌、蟾酥、血竭、莪术、延胡索、生马钱子、红花、蜈蚣、麝香、大黄、细辛、生草乌、生南星、全蝎、丹参、三七、山慈菇、丁香、七叶一枝花、土鳖虫、生附子、川芎、三棱、雄黄、薄荷、黄药子、白花蛇舌草、生半夏、白芥子、乌药、制马钱子、当归、赤芍、皂刺、白芷、木鳖子、姜黄、洋金花、穿山甲、鼠妇、甘遂。具体的频次和频率分布见图1及图2。

2.3 四气分布 使用频次 ≥ 7 的中药(共44味)按照四气的温、热、凉、寒统计相应的的分布频次和频率,频次依次为温性22次,热性2次,凉性4次,寒性7次;频率依次为温性50.00%,热性4.55%,凉性9.09%,寒性15.91%;温性在四气所占比例最高,频率为50.00%,大热在四气所占比例最低,频率为2.27%,具体频次及频率见表1。

表1 使用频率较高中药(≥ 7)的四气分布

四气	频次	频率/%
温	22	50.00
热	2	4.55
大热	1	2.27
平	4	9.09
凉	4	9.09
微寒	4	9.09
寒	7	15.91

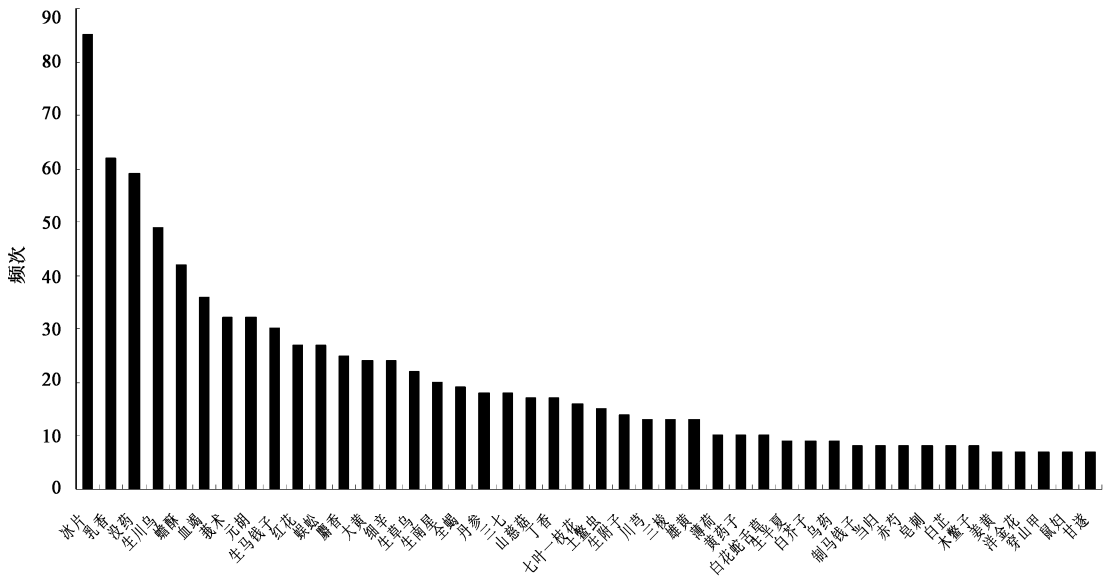


图 1 44 味中药的频次

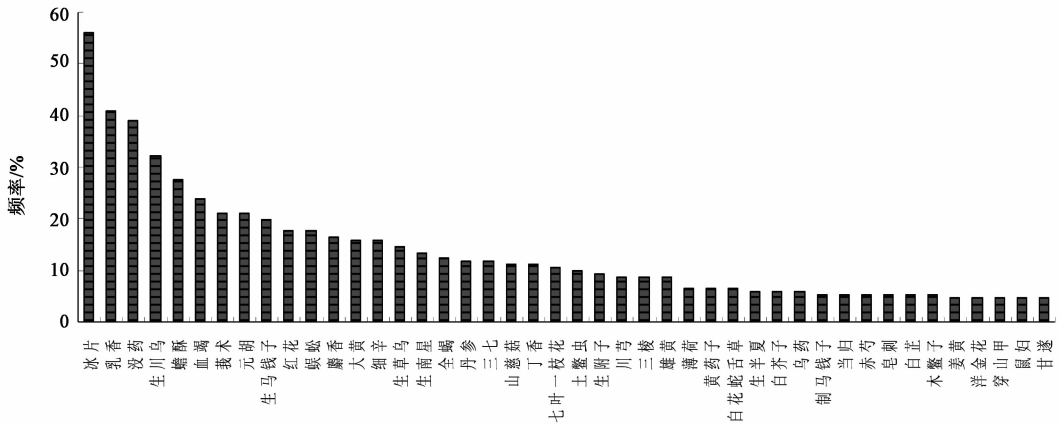


图 2 44 味中药的频率

2.4 五味分布 使用频次 ≥ 7 的中药 (共 44 味) 按照五味的酸、苦、甘、辛、咸统计相应的分布频次和频率, 频次依次为酸味 1 次, 苦味 19 次, 甘味 5 次, 辛味 28, 咸味 3 次; 频率依次为酸味 2.27%, 苦味 43.18%, 甘味 11.36%, 辛味 63.64%, 咸味 6.82%; 辛味在五味中所占比例最高, 频率为 63.64%, 酸在五味中所占比例最低, 频率为 2.27%, 具体频次及频率见表 2。

表 2 使用频次较高中药 (≥ 7) 的五味分布

五味	频次	频率/%
酸	1	2.27
微苦	2	4.55
苦	19	43.18
微甘	1	2.27
甘	5	11.36
微辛	1	2.27
辛	28	63.64
咸	3	6.82

2.5 归经分布 使用频次 ≥ 7 的中药 (共 44 味) 按照归经的肝、心、脾、肺、肾统计相应的分布频次和频率, 频次依次

为肝经 30 次, 心经 14 次, 脾经 20 次, 肺经 12 次, 肾经 7 次; 频率依次为肝经 68.18%, 心经 31.82%, 脾经 45.45%, 肺经 27.27%, 肾经 15.91%。肝经在归经所占比例最高, 频率为 68.18%, 膀胱经在归经所占比例最低, 频率为 2.27%, 具体分布频次及频率见表 3。

表 3 使用频率较高中药 (≥ 7) 归经分布

归经	频次	频率/%
肝	30	68.18
心	14	31.82
脾	20	45.45
肺	12	27.27
肾	7	15.91
胃	12	27.27
大肠	6	13.64
心包	3	6.82
膀胱	1	2.27

2.6 毒性分布 使用频次 ≥ 7 的中药 (共 44 味) 按照毒性的无毒、有毒、小毒、大毒统计相应的分布频次和频率, 频次依次为无毒 27 次, 有毒 10 次, 小毒 3 次, 大毒 4 次; 频率

依次为无毒 61.36%,有毒 22.73%,小毒 6.82%,大毒 9.09%。

毒性中无毒所占比例最高,频率为 61.36%,小毒所占比例最低,频率为 6.82%,具体分布频次及频率见表 4 及图 3。

表 4 使用频次较高中药(≥ 7)的毒性分布

毒性	频次	频率/%
无毒	27	61.36
有毒	10	22.73
小毒	3	6.82
大毒	4	9.09

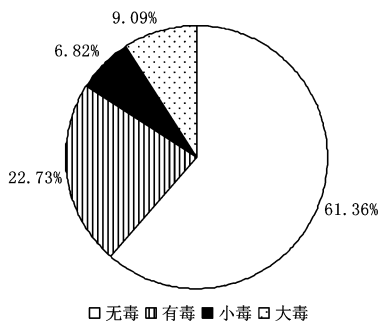


图 3 使用频次较高中药(≥ 7)的毒性频率

3 讨论

目前中药的定义为:凡是在中医理论体系指导下,用于防治疾病的药物,统称为中药^[11]。癌痛的表现,或以实为主,或以虚为主,常虚实夹杂,治疗中要根据虚与实不同程度,攻补并举,虚实兼顾。在临床上中医治疗癌痛的内服用药,大多采用补虚泻实的方法进行治疗,达到平衡阴阳而止痛的目的。本文研究表明,中医外治法治疗癌痛主要通过祛邪以止痛,用药主要集中在行气活血,化痰止痛类中药。

本文通过对 151 篇文献进行统计分析,探讨出中医外治癌痛的基本趋势,研究表明中医外治癌痛使用频次最高的中药为冰片,其次为乳香和没药。冰片性走窜,能使诸窍之不利通,经络之壅塞开,可除癥瘕积聚和经络壅遏之痛,外用具有清热止痛之功。李时珍在《本草纲目》上记载:“疗喉痹、脑痛、齿痛、伤寒舌出、小儿痘陷。通诸窍,散郁火”,可见冰片的止痛作用。冰片辛、苦、微寒,芳香走窍、通经透气、透皮作用强,局部外用有温和的止痛效果,可使肢体局部肿胀、疼痛迅速消失^[12-13]。现代药理研究表明,冰片具有本身透皮吸收及促进其他药物的透皮吸收作用^[14]。程怡等^[15]报告冰片在不同的溶剂中具有不同的透皮速率,细胞间脂质通道是冰片渗透的重要途径,而皮肤的水合增强亦可促进冰片的渗透。冰片的有效成分包括龙脑和异龙脑,龙脑是一种有效的透皮促进剂,对皮质激素、去角质剂、抗增生药等多种皮肤外用药物都有促透作用^[16]。乳香、没药的使用频次分别为第二和第三,《本草纲目》曰:“乳香活血,没药散血,皆能止痛消肿生肌,故二药每每相兼而用。”《医学衷中参西录》记载:“乳香、没药,二药并用,为宣通脏腑、流通经络之要药,故凡心胃肺腑肢体关节诸疼痛皆能治之。”二药共奏活血化瘀、

行气止痛之功。

徐洄溪曰:“凡药之用,或取其气,或取其味……或取其所生之时,或取其所生之地,各以其所偏盛而即资之疗疾,故能补偏救弊、调和脏腑”,表明中药的药性对正确应用中药治疗癌痛理论及临床具有一定的指导意义。四气中温性药在外治癌痛中药使用最多,血得温则行,遇寒则凝。温性药能够温经通络,活血化瘀,对于由寒邪所引起的癌痛具有治疗作用。此外,四气的寒性药使用也较多,说明癌痛的病机并非寒凝血滞这一单独病机,还有热毒的因素存在,结合肿瘤的发病原因,热毒即为癌毒。通过四气的分析可以进一步认识癌痛的病机与毒和瘀有关,且多寒热错杂。

五味包括酸、苦、甘、辛、咸,辛味药能行、能散,具有发散、行气活血的作用,疏肝行气药、活血化瘀药多具有辛味,故辛味药多用于治疗气机不畅和血脉阻滞之证。《素问·举痛论》曰:“经脉流行不止,环周不休,客于脉外则血少,客于脉中则血不通,故卒然而痛。”癌痛的病机主要为不通则痛和不荣则痛二类,外治癌痛中药多用辛味,辛味药为 63.64%,说明癌痛以不通则痛的情况为多,辛味药能够行气散瘀,通络止痛。甘味药的使用频率为 13.64%,甘味药能补、能和、能缓,具有补益和缓急止痛的功效,可以解决不荣则痛的情况。不通则痛主要是实证,不荣则痛多为虚证,二者不可截然区分,癌痛多表现为本虚标实、虚实错杂,临床上外治癌痛常常辛味药和甘味药同用,符合癌痛虚实夹杂的复杂证候之本质。

归经是指药物对机体某部分的选择性作用,即某药对某些脏腑经络有特殊的亲合作用^[17]。现代研究认为归经与中药有效成分在体内的分布,与受体学说、中药微量元素、中药药理等均有密切关系^[18]。施氏^[19]等人通过对 32 种中药归经情况及其与药物体内代谢过程的关系进行分析,提出无论是药物动力学的总体情况,还是吸收、分布、排泄各个环节,均与该药的归经密切相关,经相关系数(r)统计法处理,相关性十分显著($P < 0.01$)。提示药物在相应脏腑或脏腑系统的血药浓度,直接反映了药物归经的具体情况。随着生物科技的发展靶向治疗成为肿瘤的一个最新疗法,靶向治疗药物有针对性地瞄准预期的靶位,而不伤及其他正常细胞、组织或器官^[20],中药的归经理论与分子靶向治疗有着相似和相同的特点^[21]。中药外治癌痛的主要药物大多归肝经,频率为 68.18%。肝主疏泄,具有疏通、畅达全身气机的作用,主要表现为促进血液与津液的运行输布,气行则血行,气滞日久则血瘀。此外,活血化瘀药大多归肝经。归肝经的药物多具有行气止痛和化痰止痛的双重作用,这说明治疗癌痛与肝脏关系密切。

随着人类对中药认识的逐步加深,中药毒性越来越受到关注。中医外治癌痛使用频次较高的中药(≥ 7 次)中,具有毒性的药物占 38.64%,这是一个较大的比例。以马钱子为例,生马钱子和制马钱子用药频次共计 38 次,即在 151 个外用方剂中有 38 个运用了马钱子,使用频率为 25.17%。马钱子具有消肿散结、通络止痛之功,为止痛之佳品,故张锡纯在

《医学衷中参西录》谓其“开通经络,透达关节之功远胜于它药”,故其临床应用近千年不衰。马钱子有大毒,李中立在《本草原始》中曰:“马中其毒,则麻木抽搐而死;狗中其毒,则苦痛断肠而死;若误服之,令人四肢拘挛。”《本草经疏》谓:“气血虚弱、脾胃不实者,慎勿用之。”其所含毒性成分能被皮肤吸收,故外用亦不宜大面积涂敷^[22]。因此,不可忽视有毒中药的毒性,特别对于肿瘤疼痛患者,正气多虚,本虚标实,使用毒性药物时,即使是外用,也要严格控制其用量及用药时间,保证用药安全。

中医内服法治疗癌痛的药物主要为活血化瘀、清热解暑、行气通络药和补虚止痛药,癌痛的外治药与内服药既有一定的交集,又有其不同之处。本研究表明中药外治癌痛的药物主要为行气活血药和解毒止痛药,药性多温,味多辛,主要归肝经,大多无毒。由此可以佐证癌痛的病机为不通则痛和不荣则痛,多虚实相兼、寒热错杂,本质为本虚标实,治疗癌痛要酌情选用归肝经的药物,并注意中药毒性,确保用药安全。外用与内服的区别主要在于吸收方式的不同,辛味药性走窜,能够开腠理,能行、能散,使得外用透皮以及扩散吸收的过程缩短,从而达到提高镇痛效果的目的。现代医学认为癌性疼痛是一种机制独特而又复杂的慢性疼痛,其发生与外周传入神经敏化和中枢敏化相关,在癌痛发生的早期,以炎症细胞、肿瘤细胞产生的致痛物质以及破骨细胞的持续活化所致的初级传入神经敏化为主;在癌痛晚期,肿瘤增殖引起的神经压迫与损伤参与了癌痛的过程^[23]。此外,癌痛的发生还与骨质破坏有关。治疗癌痛的西药主要包括非类固醇类抗炎药、阿片类药物、双磷酸盐类药物和其他正在研发的药物。探讨癌痛产生和药物治疗的机制对临床具有重大意义,中医药治疗癌痛效果值得肯定,且有持续性、无成瘾性和无耐药性等特点^[24],但中医药治疗癌痛的作用机制研究仍比较滞后。诠释中药药性的科学内涵是中药现代化的关键环节,在中医药理论指导下进一步研究,不断引入其他学科的先进的理念、技术与方法,用现代的语言揭示药性的本质,开发出新型的中药制剂,将会使中医药治疗癌痛的疗效及其科学性得到进一步认可,扩大止痛药物的可选范围,使患者获益。

[参考文献]

[1] Merskey, Harold (Ed). Classification of chronic pain; Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms [J]. Pain, 1986, 3 (Suppl): 226.

[2] Vallejo R, Barkin R L, Wang V C. Pharmacology of opioids in the treatment of chronic pain syndromes [J]. Pain Physician, 2011, 14 (4): E343.

[3] Gohen L C, Easely M K, Ellis C, et al. Cancer pain management and the JCAHO's pain stanpain standards: an institutional challenge [J]. J Pain Symptom Manage. 2003, 25: 519.

[4] Coudas L C, Bloch R, Gialeli G M, et al. The epidemiology of cancer pain [J]. Cancer Invest, 2005, 23: 182.

[5] Svendsen K B, Andersen S, Arnason S, et al. Break through pain in malignant and non-malignant diseases; a review of prevalence, characteristics and mechanisms [J]. Eur J Pain, 2005, 9: 195.

[6] Judith A Paice, Betty Ferrell. The management of cancer pain [J]. CA Cancer J Clin 2011, 61 (3): 157.

[7] Thapa D, Rastoqi V, Ahujia V. Cancer pain management-current status [J]. J Anaesthesiol Clin Pharmacol, 2011, 27 (2): 162.

[8] Wendy M Walwyn, Karen A Miotto, Christopher J Evans. Opioid pharmaceuticals and addiction; The issues, and research directions seeking solutions [J]. Drug Alcohol Depend, 2010, 108 (3): 156.

[9] 王菊勇,董昌盛,许玲,等. 中药治疗癌痛临床随机对照实验文献的质量评价 [J]. 上海中医药大学学报, 2011, 25 (5): 34.

[10] 高学敏. 中药学 [M]. 7 版. 北京: 中国中医药出版社, 2002: 21.

[11] 张董喆, 张宾, 孙曙光. 中药的现代化离不开中医药理论 [J]. 中医药管理杂志, 2008, 16 (3): 192.

[12] 李忠, 贾玫. 癌性疼痛的中西医结合治疗 [J]. 中国临床医生, 2010, 38 (4): 6.

[13] 刘舜尧. 阿冰散治疗软组织损伤 110 例 [J]. 中医外治杂志, 2008, 17 (6): 59.

[14] 周杰, 田燕丽, 孙慧芳. 中药外敷治疗输液致局部胀痛 40 例 [J]. 中国民间疗法, 2009, 17 (7): 19.

[15] 李东晓, 邓文龙. 冰片促透作用研究进展 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23 (1): 87.

[16] 程怡, 虞金保. 冰片在不同溶剂载体中透皮速率的动力学特征 [J]. 中草药, 2000, 31 (8): 607.

[17] 杨瑶瑶, 鲍艳举, 花宝金, 等. 中医外治法治疗癌性疼痛的药物分析 [J]. 中国中医药信息杂志, 2010, 17 (5): 94.

[18] 杨大坚. 中药归经理论的形成及在方剂靶向疗效中的作用 [J]. 中医药学刊, 2005, 23 (9): 1708.

[19] 施怀生, 冯俊婵, 赵怡蕊, 等. 试论中药归经理论及其与体内代谢过程的关系 [J]. 山西中医, 1996, 12 (6): 32.

[20] 李岩, 马洁. 肿瘤分子靶向治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1.

[21] 王刚, 叶光华. 中药归经与肿瘤靶向治疗 [J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18 (26): 3257.

[22] 吴昌枝. 马钱子炮制前后毒性分析及临床应用 [J]. 实用中医药杂志, 2008, 24 (8): 538.

[23] 王妙苗, 王杰军. 癌痛的发生机制及其相关药物治疗的研究现状 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2011, 16 (7): 662.

[24] 王菊勇, 许玲, 张瑞新, 等. 癌痛的中医药治疗 [J]. 中西医结合学报, 2011, 9 (2): 129.

[责任编辑 邹晓翠]