

清热解毒法的作用机制及其在造血细胞恶性增生性疾病中的应用

★ 刘育明 (江西省安福县人民医院急诊科 安福 343200)

摘要:清热解毒类中药能杀灭病原微生物、拮抗内毒素、消除多种炎性细胞因子以及调整机体的免疫力从而消除热毒症状;通过其抗肿瘤作用从而抑制恶性增生,对血液系肿瘤性疾病如白血病、骨髓增生异常综合征以及多发性骨髓瘤等的治疗有良好作用。

关键词:清热解毒;作用机制;恶性增生;综述

中图分类号:R 24 **文献标识码:**A

随着现代医学科学技术的迅速发展,对血液病的研究已深入到免疫学、遗传学和分子生物学等微观领域。血液系统许多疾病的发病机制涉及到造血细胞分子结构的异常改变,确切的病因及发病机制尚不明了。治疗上,西医的放化疗虽然有效,但绝大多数只能取得一段时期的缓解,难以根治。这些疗法在治疗疾病的同时亦给患者带来严重的毒副作用,甚至严重损害患者的免疫功能。中医学数千年的发展史,蕴藏了丰富的辨证论治经验。中医药目前虽然亦不能治愈恶性增生性疾病,但在减轻放化疗的毒副作用、改善患者生存质量、延长生存期等方面有其独特的作用。在临床上,许多造血细胞异常克隆增生性疾病病程中的某些阶段可表现出热毒的证型,属于中医温病的范畴,可应用清热解毒法治疗。因而清热解毒法治疗异常克隆增生性疾病日益受到重视,其作用机制亦进行了多方研究。

1 对热毒的认识

1.1 热毒的概念 中医学认为病性重笃,病势急骤,损伤广泛者多有毒,病性缠绵顽固常蕴毒。所谓毒邪,是一种广泛存在且致病力较一般邪气尤为猛烈之邪,可从外直接侵袭人体,或兼夹时邪侵袭,或与体内湿、痰、瘀等病理性产物相兼为患。六气皆从火化,火热炽盛者多化毒,故热毒易相兼为患。毒有内外之分,外毒主要随六淫外邪侵入。《素问·五常政大论》王冰注曰:“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所也为。”《成方便读》云:“毒者,火邪之盛也。”内毒,指内生之毒,主要是脏腑功能紊乱,阴阳气血失调,使机体内的生理及病理产物不能及时排出,造成偏盛或郁结不解而化生火毒。内毒多在疾病过程中产生,又是新的致病因素。如金元四大家之一刘河间曰:“凡世俗所谓阳毒诸证,皆阳热亢盛之证。”清代喻嘉言曰:“内因者,醇酒厚味之热毒郁怒横结之火毒”^[1]。李氏^[2]等研究认为:中医清热解毒所解之毒不仅包括外源性之毒——细菌、病毒和内毒素,也包括内源性之毒——自由基、炎性细胞因子。

外源性致病因素作用于机体,造成组织细胞的损伤,激活中性粒细胞和巨噬细胞等炎细胞,释放出一系列炎细胞因子如肿瘤坏死因子(TNF- α)、白介素 IL-1 β 、型干扰素(IFN- α 、IFN- β)、白介素 IL-6、血管活性胺以及花生四烯酸的代谢产物等进一步损伤组织细胞,表现出红、肿、热、痛以及全身症状等的热毒现象。大量组织细胞破坏后的分解产物也是热毒现象形成的主要原因。

1.2 热毒的证候表现 外感疫毒之邪侵袭人体而不能及时排出或与体内病理因素郁结化火生毒,表现出一派火热炽盛之象。因机体禀赋的不同及病邪兼夹之别以及邪毒浅深各异,又表现出不同的证候类型:(1)外感温热。多见于病程的初期,以风热证候较为突出,属于卫分证。证见:恶寒发热,头痛咽痛,咳嗽,口舌生疮,便干尿黄,苔黄脉数。(2)热毒炽盛。多见于疾病的发展,由表入里,热邪入气分。证见:壮热汗出,汗出热不解,口渴引饮,咳喘气急,大便干燥,舌红、苔黄,脉洪大而数。(3)热伤营血。见于病情进一步发展,由气分入营血,亦可由热毒之邪直犯营血所致,耗血动血,迫血妄行。证见:身热夜甚,口渴不甚,皮肤斑疹隐隐,并见衄血,尿血,便血,舌红绛无苔,脉细数。(4)热毒夹湿。由疫毒之邪由中焦脾胃下传肝肾。证见:发热缠绵,体倦无力,脘痞腹胀,恶心呕吐,黄疸,舌红,苔黄厚腻,脉濡数。(5)阴虚火旺。见于疾病的后期,真阴耗损,阴虚生内热。证见:潮热盗汗,手足心热,心烦颧红,常伴鼻衄,齿衄,皮肤瘀斑,紫红而暗,舌红无苔,脉细数。

2 清热解毒药的作用机制

综《内经》:“热者寒之,温者清之”之意,温热病证治以寒凉。清热解毒药药性大多苦寒,苦能降泄,寒凉清热,其作用机制有如下方面:

2.1 祛邪的功能 李氏^[2]等研究表明清热解毒中药具有:(1)抗菌作用,体外实验对多种革兰阳/阴性杆菌有一定的抑制作用,体内实验对大肠杆菌感染有明显的防御作用。(2)

抗病毒作用,体内外实验对流感病毒、呼吸道合胞病毒及 HIV 病毒等都有抑制作用。(3)降低炎细胞因子的功能,能降低 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、NO、血小板活化因子(PAF)水平并对 TNF- α 转换酶(TACE)mRNA 的高效表达有抑制作用。(4)抗自由基作用,能提高 SOD、过氧化物谷胱甘肽酶(GSH-Px)水平,降低过氧化脂质(LOP)、黄嘌呤氧化酶(XOD)水平。

此外,尚具有抗内毒素的作用。张氏^[3]研究认为有:单味中药及其复方通过对内毒素结构的直接破坏使其生物学活性及免疫源性减弱或消失,或通过增强机体免疫吞噬能力来提高对内毒素的清除能力,还可通过加速内毒素的排泄来减轻和防止肠源性内毒素血症,同时通过不同程度地拮抗内毒素及其诱发的炎性介质对机体的损伤等多方面的作用。

2.2 “扶正”的功能 李氏^[2]等研究表明清热解毒药具有:(1)增强机体免疫功能,能增强特异性和非特异性免疫功能。(2)能保护细胞器功能。(3)能保护细胞钙稳态。周氏^[4]等研究亦表明清热解毒药具有明显增强巨噬的吞噬功能,提高特异性和非特异性免疫能力。高氏^[5]等研究表明清热解毒药能增加淋巴细胞的转化率,增强淋巴细胞对外源性刺激的反应能力;能有效地作用于免疫系统,通过多种途径完成复杂的免疫调节过程。

2.3 解热作用 许多清热解毒中药具有良好解热作用。其作用机制一般是通过杀灭病原微生物、消除病原微生物所产生的毒素以及中性粒细胞等产生的白介素等致热性炎细胞因子而起作用。

2.4 抗肿瘤作用 (1)直接的抗肿瘤作用。某些清热解毒中药具有的抗癌活性,如白花蛇舌草可使癌细胞的核分裂象,特别是有丝分裂象受到显著的抑制,使癌组织变性坏死。体外实验对不同类型的白血病的肿瘤细胞、吉田肉瘤、艾氏腹水癌、肝癌细胞有一定的抑制作用^[6]。(2)诱导肿瘤细胞的凋亡。陈氏^[7]研究表明清热解毒中药具有诱导肿瘤细胞的凋亡,影响细胞周期向 G2M 期的转变过程,将肿瘤细胞主要阻滞在 G1 期,从而减少进入 G2M 期的细胞数目,抑制有丝分裂增殖并致其凋亡。于氏^[8]等研究表明:益气养阴清热解毒中药的作用机理主要是作用于细胞的 DNA 合成后期以及有丝分裂期,抑制白血病细胞的生长代谢,并可使受影响的白血病细胞快速凋亡。(3)阻断致癌物防突变。夏枯草、山豆根、白鲜皮等具有对诱发小鼠胃鳞状上皮癌前病变及癌变有明显抑制作用。红藤、拔毒、野葡萄根、漏芦等能阻断细胞在致癌物质作用下发生突变^[9]。(4)逆转肿瘤细胞的耐药性。李氏等^[10]研究发现苦参的主要成分苦参碱能够降低糖粘蛋白 P170 和肺耐药蛋白 LRP 表达,抑制化疗药物经跨膜蛋白及囊泡和泡吐途径排出细胞,增强化疗药物细胞毒性作用,抑制 TOPOII 活性,降低其对耐药细胞 DNA 的修复能力从而干预肿瘤获得性多药耐药的产生。

2.5 对造血系统的作用 高氏^[11]等研究表明清热解毒药具有对骨髓粒系造血细胞(CFU-G)和红系造血细胞(BFU-E、CFU-E)具有显著的促进增殖作用,同时可促进小鼠肺组织产生集落刺激因子(CSFs)能力。马氏^[12]等研究亦表明清

热解毒药具有诱导机体产生内源性 G-CSF 的作用。

总之,清热解毒类中药能杀灭病原微生物、拮抗内毒素、消除多种炎细胞因子以及调整机体的免疫力从而消除热毒症状;通过其抗肿瘤作用从而抑制恶性增生。

3 清热解毒药在造血系肿瘤性疾病中的应用

3.1 在治疗白血病中的运用 张氏^[13]等运用益气清热解毒中药红参、黄芪、青黛、蒲公英、黄连、连翘治疗气虚热毒炽盛型早幼粒细胞白血病 30 例,27 例完全缓解,缓解率达 90%。罗氏^[14]根据急性白血病的发病特点,分为瘟毒内蕴、痰湿瘀阻、正气虚衰三型。对瘟毒内蕴型,治用生石膏、知母、水牛角、生地黄、丹皮、赤芍、黄连、黄芩、栀子、生大黄、仙鹤草、茜草、生甘草等。霍氏^[15]治疗急性白血病 146 例,分为:(1)温热湿热型。(2)阴虚内热型。(3)气血两虚。对温热湿热型,用金银花、连翘、蒲公英、桑叶、生地黄、生石膏、大青叶、车前草、薏苡仁、黄药子、冬葵子、莪术、白花蛇舌草;对阴虚内热型,用生石膏、生地黄、知母、牡丹皮、银花、板蓝根、地骨皮、银柴胡、山豆根、赤白芍、玄参、白花蛇舌草。联合化疗采用羟基脲方案,治疗结果:完全缓解 75 例,部分缓解 28 例,未缓解 43 例。卢氏^[16]治疗气阴两虚、热毒炽盛型慢粒,药用党参、黄芪、白芍、苦参、生地、炙甘草、大黄、紫花地丁、蒲公英、知母、鸡内金、神曲。孙氏^[17]治疗阴虚内热,热毒蕴伏血分慢粒,药用鲜生地 100 g。鲜小蓟、鲜公英各 400 g。滕氏^[18]研究了清热解毒(银花、草河车、七叶一枝枝、冰球子、黄药子、生甘草)、清热凉血(蒲公英、天葵子、水牛角、生地、丹皮、赤芍)、清热化痰(夏枯草、海藻、象贝、青皮)、清热活血(草河车、半枝莲、桃仁、红花、丹参)、清热凉血益气补肾(银花、草河车、冰球子、水牛角、生地、六神丸、人参、肉苁蓉、仙灵脾、菟丝子、天门冬)方药对移植性淋巴细胞白血病的影响,发现 5 个给药组动物荷瘤重平均值均低于对照组,其中清热凉血益气补肾组平均瘤重最轻,其次为清热凉血组,抑瘤率均大于 30%,与对照组有显著差异。

3.2 在骨髓增生异常综合征(MDS)治疗中的应用 周氏^[19]治疗热毒炽盛型 MDS,药用广角、生地、牡丹皮、玄参、麦冬、生石膏、知母、银花、连翘、蒲公英、黄连、黄芩、青黛、半枝莲、白花蛇舌草。杨氏^[20]等在辨证论治的基础上均加用有抗癌清热解毒中药,如蛇舌草、半枝莲、虎杖、龙葵等。中西结合治疗 19 例,将本病辨证分为四型:热毒炽盛用犀角地黄汤、湿热内盛用茵陈四苓汤、气阴两亏用生脉散合六味丸、肝肾阴虚大补阴煎,配合康力龙、维甲酸、小剂量 Ara-C。缓解 2 例,明显进步 2 例,进步 8 例,无效 5 例。成氏^[21]等中西医结合治疗 10 例,将本病辨证分为三型:气血两虚以补气血为生,佐温肾滋阴,用归脾丸合八珍汤;热毒痰瘀以清热解毒、凉血化痰,用犀角地黄汤合化斑汤合消瘰丸;肝肾阴虚以益气养阴清热,用人参养荣汤合青蒿鳖甲汤,稳定 5 例。郭氏^[22]等以中药益髓康为主治疗 20 例(RA17 例,AREB2 例、RAEB1 例),中药益髓康益气养阴活血、清热解毒,主要成分为黄芪、黄精、黄药子、当归、紫草、白术、茯苓、坤草、蚤休、苦参等,部分病例加用西药。结果基本缓解 4 例、明显进步 5 例,进步 6 例,无效 5 例。其中 17 例 RA 基本缓解 4 例、明显

进步5例,进步6例,无效2例。

3.3 在多发骨髓瘤(MM)治疗中的应用 张氏^[23]等治疗热毒炽盛型MM,药用鲜生地、炒丹皮、赤芍、银花、连翘、甘中黄、大青叶、知母、全瓜蒌、白茅根、凉膈散等。张氏^[24]治疗热毒蕴结,瘀血阻络型MM 1例,药用金银花、连翘、牡丹皮、生地黄、白花蛇舌草、半枝莲、土鳖虫、虎杖、甘草等为主随症加减,取得治愈,经追踪观察4年,未见复发。刘氏^[25]运用清热解毒、活血化瘀法治疗MM,药用仙鹤草、白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、喜树根、败酱草、蛇莓、白毛藤、大青叶、京三棱、蓬莪术、赤芍、红花、薏苡仁、蛇六谷等加减。严氏^[26]治疗18例MM,分为三型,气血两虚,治以气血双补;肝肾阴虚,治以滋补肝肾;瘀热阻,治则清热化痰、活血通络,并在此基础上加用白花蛇舌草、半枝莲、山慈姑等,统计总有效率为72%,中数生存期31个月。

4 结语与展望

随着工业发展所带来的环境污染,肿瘤性疾病的发病出现逐渐增高的趋势,血液系恶性增生如白血病等的发病率亦相应增高。以清热解毒中药为主辨证施治配合西药化疗治疗肿瘤性疾病,取得了优于单纯用西药的疗效。近年来,运用清热解毒为主治疗恶性血液病已积累了许多有效经验,有待进一步总结;对有效方剂及单味药的筛选尚需深入研究,其作用机制亦需深入探讨,从而为中西医结合治疗恶性血液病开辟出一条有效的新途径。

参考文献

- [1] 怀君. 清热解毒法治疗类风湿关节炎的机制探讨[J]. 广西中医药, 2003, 26(1): 47.
- [2] 李鸣真, 叶望云, 陆付耳. 中医“清热解毒法”实质的研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2000, 10(8): 449.
- [3] 张霞. 清热解毒中药抗内毒素研究[J]. 天津中医, 1999, 16(1): 43.
- [4] 周可军, 庄严. 清热解毒液对免疫功能的影响[J]. 河南中医, 1997, 17(5): 280.
- [5] 高素君, 王冠军, 刘大同. 清热解毒中药对小鼠免疫功能的调节作用[J]. 中国老年学杂志, 1999, 19(4): 241.
- [6] 翁维良. 成书亭临床中药学[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1994: 483.
- [7] 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.

- [8] 于志峰, 戴锡孟, 戴锡珍. 益气养阴清热解毒法治疗微小残留白血病的凋亡机制研究[J]. 天津中医, 2001, 18(4): 29.
- [9] 李忠. 临床中医肿瘤学[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2002: 30.
- [10] 李贵海, 孙附军, 王学荣, 等. 苦参碱逆转小鼠 S-180 肿瘤细胞获得性多药耐药基因相关表达产物过度表达的研究[J]. 中药材, 2006, 29(1): 40-42.
- [11] 高素君, 王冠军, 李薇, 等. 解毒生血法对造血系统促进作用的实验研究[J]. 白求恩医科大学学报, 1996, 22(1): 154.
- [12] 马凤蓉, 潘菊芬, 丁洁, 等. 清热解毒药物清除对内源性集落刺激因子的诱生作用[J]. 中国免疫学杂志, 1996, 12(3): 167.
- [13] 张永志, 刘海林. 益气清热毒法治疗急性早幼粒细胞白血病30例疗效分析[J]. 中医研究中医药研究, 2000, 10(3): 5.
- [14] 罗素素. 中西医结合治疗急性非淋巴细胞白血病75例[J]. 中医杂志, 1991, (5): 34.
- [15] 李富生. 常见病中医临床进展[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1991, 358-359, 366.
- [16] 陈可冀. 中医学临床实验案例[M]. 北京: 新世界出版社, 外文出版社, 1994, 248-251.
- [17] 孙一民. 临证医案医方[M]. 郑州: 河南科学技术出版社, 1981: 18-21.
- [18] 滕颖. 清热药对移植性淋巴细胞白血病的影响[J]. 上海中医药杂志, 1992, 3: 47.
- [19] 周霭祥. MDS的中医辨证分型治疗[S]. 第三届全国中西医结合血液病学术会议汇编, 1991: 52.
- [20] 杨养贤. 中西医结合治疗 MDS19 例临床分析[J]. 西安医科大学学报, 1995, 16(1): 94.
- [21] 成诗君, 王明海, 陈忠仁, 等. 中西医结合治疗白血病前期(骨髓增生异常综合症)10例报告[J]. 贵阳中医学院学报, 1990, (2): 20.
- [22] 郭培京. 中药益髓康为主治疗骨髓增生异常综合征临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 1995, 15(2): 74.
- [23] 张镜人, 郑春秀, 石玉先, 等. 中西医结合治疗多发性骨髓瘤的初步探讨[J]. 中医杂志, 1981, (5): 26-29.
- [24] 张立平. 中西医结合治疗多发性骨髓瘤1例[J]. 云南中医药杂志, 1996, 17(4): 40-41.
- [25] 刘辅振, 李文采. 化疗配合中药治疗多发性骨髓瘤10例疗效观察[J]. 中西医结合杂志, 1987, 7(12): 742-743.
- [26] 严鲁萍. 中西医结合治疗多发性骨髓瘤18例[J]. 贵阳中医学院学报, 1995, 17(3): 39-40.

(收稿日期: 2007-09-11)

新专栏征稿

《江西中医学院学报》(双月刊)已全面改版, 以下重点栏目面向全国征稿:

● **理论研究** 对中医重大理论问题进行专题论述。讨论专题有: 中医水理论、火理论研究、体质学说研究、梦理论研究、病证理论研究。

● **百家争鸣** 旨在打破中医学学术界的沉闷局面, 对中医药事业发展的重大问题展开讨论争鸣。争鸣要求坚持良好的学术道德, 敢说真话, 敢亮观点。争鸣的主要内容有: 中医教育反思、中医科研走向、中医发展前景、中西医结合前景、新时期中医的生存模式等。

● **中医文化研究** 主要反映中医与古代哲学、古代社会政治经济、人文地理等文化形态的研究成果以及五运六气研究、生命学说研究的最新动态。

● **道教医学研究** 包括道教医药文献研究、道教医药人物研究、道教医药史研究、道教医学理论研究、道教医学方药研究、道教医学养生研究等, 要求观点正确, 不违背国家宗教政策。

欢迎广大作者踊跃投稿。