

加味消瘤丹治疗恶性肿瘤骨转移经验

张维骏^{*}, 刘润兰, 崔长虹, 王艳

山西中医药大学傅山医学体系研究所, 山西省晋中市山西高校园区大学街 121 号, 030619

摘要 恶性肿瘤骨转移临床症状复杂危重, 中医药的疗效正逐步得到认可。《洞天奥旨》所载方剂消瘤丹具有益气健脾、化痰散结之效, 临证加以补肾壮骨之品, 而成加味消瘤丹。分别从中、西医角度分析方药组成及功效特点, 论证了该基本方脾肾双补、化痰散结、消积抗癌的合理性和可行性。结合骨转移虚、痰、瘀、毒之病因病机特点, 分为脾肾阳虚、肝肾阴虚、气血亏虚、气滞血瘀、痰湿蕴毒证, 临证采用加味消瘤丹化裁治疗恶性肿瘤骨转移, 疗效确切。

关键词 骨转移; 恶性肿瘤; 消瘤丹; 洞天奥旨; 益肾健脾; 化痰散结

恶性肿瘤骨转移是某些原发于骨组织以外的恶性肿瘤经血行转移至骨组织引起的以骨损害、疼痛为主要表现的疾病。肿瘤骨转移属于中医学“骨瘤”“胫阴疽”“肉瘤”“石榴疽”等范畴^[1]。恶性肿瘤晚期常出现的骨转移部位以脊椎和骨盆为多, 其次是肋骨和四肢骨等邻近中心的部位。因该病的复杂性, 目前倾向于多学科交叉综合治疗, 中医药的疗效正逐步得到认可, 相关理论及实践研究也日益增多。本课题组在临床中发现, 以《洞天奥旨》消瘤丹加味辨证治疗恶性肿瘤骨转移疗效肯定。现将我们临证采用加味消瘤丹治疗恶性肿瘤骨转移的体会总结如下。

1 加味消瘤丹之方义解析

关于《洞天奥旨》的作者, 何高民认为陈士铎撰述等书原作者为傅氏^[2]。耿鉴庭断定陈书之大部分实以傅氏草稿为蓝本^[3]。当然亦有意见相反的说法, 且尚无更充分证据, 但二者在理论体系上是一脉相承的, 故为研习方便, 将之暂定名为“傅青主医学体系”^[4]。在此体系中, 《洞天奥旨》是一个重要组成部分, 所载“消瘤丹”的独特功效值得深入挖掘。《洞天奥旨》又名《外科秘录》, 共十六卷, 卷十一所传“消瘤丹”, 言之“仲景公传, 可消诸瘤”。消瘤丹药物组成如下“白术三两, 茯苓十两, 人参三两, 陈皮三钱, 生甘草一两, 薏

苡仁五两, 芡实五两, 泽泻五两, 半夏五两, 各为末, 米饭为丸, 常服自消”^[5]。

我们临证以消瘤丹加骨碎补、淫羊藿、熟地黄为基础方, 命名为“加味消瘤丹”, 再随症加减以获全功。加味消瘤丹药物组成: 白术、茯苓、人参、陈皮、甘草、薏苡仁、芡实、泽泻、半夏、骨碎补、淫羊藿、熟地黄。本方配伍特点为: 四君子汤加二陈汤即六君子汤, 意在补脾益气而不碍邪, 行气化滞而不伤正, 使脾气充而运化复健, 湿浊去而痰浊渐消; 另以骨碎补、淫羊藿、熟地黄补肾之阴阳。全方以益气健脾加补肾壮骨之品配伍燥湿化痰之药, 补泻兼施, 标本并治。一方面, 甘温补脾, 助运化之功, 可杜生痰之源; 另一方面, 燥湿化痰, 除中焦之湿, 又能助脾运之复。二者相辅相成, 共奏益气健脾、燥湿化痰之功。

四君子汤为益气健脾专方, 陈皮、半夏为燥湿化痰要药, 合而成方, 主治脾胃气虚兼有痰湿内蕴。六君子汤始见于《医学正传》, 由四君子汤加半夏、陈皮而成, 主治证候原书仅以“痰挟气虚发呃”概之。薛己在《外科发挥》中对其作了进一步的补充“一切脾胃不健, 或胸膈不利, 饮食少思, 或作呕, 或食不化, 或膨胀, 大便不实, 面色萎黄, 四肢倦怠”, 明确指出本方为治疗“一切脾胃不健”而设。肿瘤在中医古籍中常称为“积”, “养正积自除, ……令真气实, 胃气强, 积自消矣”^[6]。路志正教授所倡导的中医临证之六法十八字方针中, 居首位者为“持中央”, 将顾护中

基金项目: 山西省科技厅自然科学基金(201801D121359); 山西中医药大学教学改革创新项目(2019010)

* 通讯作者: galenzwj@163.com, 18610545568

焦脾胃提到最重要的位置,“久病不愈从脾治,上下交损取其中”,这是对“持中央”法的深刻解释^[7]。骨转移大多见于恶性肿瘤中晚期患者,中医学将其归属“虚劳”范畴,表现为脾胃气虚,痰湿内生,久病及肾,阴阳俱虚。《洞天奥旨》中消瘤丹有“可消诸瘤”的记载。现代研究证明,六君子汤对于前列腺癌、乳腺癌、实体瘤等癌症显示出潜在的治疗作用^[8],此方还有增强免疫功能、抗肿瘤、保护脏器免受有害毒物损伤的作用^[9]。

2 加味消瘤丹方药古今释义

以下从中西汇通的角度分析“加味消瘤丹”的药物功效及主治特点。

《神农本草经》谓白术“味苦,温。主风寒湿痹,死肌,痂,止汗,除热消食”。现代研究证明,白术在抗肿瘤自发性转移方面具有显著优势^[10],其抑瘤效果可能与其具有增强机体免疫力和降低肿瘤细胞毒性有关^[11]。

《神农本草经》谓茯苓“味甘,平。主胸胁逆气,忧恚惊邪恐悸,心下结痛,寒热烦满,咳逆,口焦舌干,利小便”。茯苓补而不峻,利而不猛,既可扶正,又可祛邪^[12]。20 世纪 50 年代发现真菌多糖有明显的抗肿瘤生长活性,其中茯苓多糖在体内外抗肿瘤实验中均表现出抗肿瘤活性^[13]。

《神农本草经》谓人参“味甘,微寒。主补五脏,安精神,止惊悸,除邪气,明目,开心益智”。研究表明,人参及其活性组分具有一定的抗癌功能和其他的药理活性^[14],并且已被广泛用于治疗各种糖尿病、心血管疾病、癌症,人参皂苷 Rg-3 等具有抗血管新生、抗癌转移、抗癌转移等作用^[15]。

《神农本草经》谓半夏“辛,平。主伤寒寒热,心下坚,下气,咽喉肿痛,头眩胸胀,咳逆,肠鸣,止汗”。实验研究^[16]表明,半夏蛋白对体外培养肝癌细胞增殖有较好的抑制作用,并呈现显著的量效关系。

《神农本草经》谓陈皮“味辛,温。主胸中瘕热、逆气,利水谷,久服去臭,下气”;《日华子本草》曰其可“消痰止嗽,破癥瘕痞”。瘕瘕痞,泛指腹腔内肿物,包括胃、肝、胆、胰、脾、盆腔与腹膜后之肿物,网膜及淋巴结等肿瘤。近年来国外学者发现,陈皮等芸香科植物中所含的多甲氧基黄酮类成分具有抗肿瘤作用^[17]。

《神农本草经》谓甘草“味甘,平。主五脏六

府寒热邪气,坚筋骨,长肌肉,倍力,金疮肿,解毒”。《中华人民共和国药典(一部)》指出甘草“归心、肺、脾、胃经。补脾益气,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和诸药”^[18]。甘草黄酮类成分是甘草抗肿瘤的活性成分^[19-20],可诱导肿瘤细胞凋亡^[21-22]。另外,甘草中异黄酮类化合物具有植物雌激素活性,可以抑制乳腺癌细胞、前列腺癌细胞的增殖^[23]。

《神农本草经》谓薏苡仁“味甘,微寒。主筋急拘挛,不可屈伸,风湿痹,下气”。从 20 世纪 60 年代开始,中外学者展开了对薏苡仁的抗肿瘤研究^[24]。薏苡仁能增加 T 细胞和 NK 细胞的抗癌活性^[25]。

《神农本草经》谓芡实“味甘,平,主湿痹腰脊膝痛,补中除暴疾,益精气,强志,令耳目聪明”。李忠等以《素问·至真要大论篇》记载的“散者收之”理论为依据,提出肿瘤“耗散病机假说”,指出癌毒易于耗散正气、易于扩散^[26],应采用具有收敛、固摄作用的中药固摄正气及癌毒,防止或减少癌毒的扩散与转移^[27]。芡实药性平和,为功效突出的固摄药之选。

《神农本草经》谓泽泻“味甘,寒。主风寒湿痹,乳难,消水,养五脏,益气力,肥健”。研究^[28]表明,泽泻中所含的三萜类物质,其结构和生物活性都接近于已被证明具有确切抗癌效果的人参皂苷,是一种潜在的、具有良好应用前景的抗癌药物。泽泻醇提取物可使肺内形成的转移瘤灶数显著减少,提示泽泻具有较强的抗恶性肿瘤转移作用^[29]。

《日华子本草》谓骨碎补“平。治恶疮,蚀烂肉,杀虫”;《开宝本草》云其“主破血,止血,补伤折”。现代研究表明,骨碎补提取物可以促进骨生成,增加骨密度^[30],抑制骨量丢失^[31]。除可以促进成骨细胞生长外,骨碎补还参与激活细胞免疫和体液免疫^[32]。骨碎补总黄酮还具有一定的镇痛作用^[33]。

《神农本草经》谓淫羊藿“主阴痿绝伤,茎中痛。利小便,益气力,强志”。现代药理研究^[34]证明,淫羊藿的有效成分可以抑制破骨细胞的活化,促进成骨细胞的分化。淫羊藿总黄酮能有效抑制原发性骨质疏松症患者骨密度降低^[35]。

《神农本草经》谓地黄“味甘,寒。主折跌绝筋,伤中,逐血痹,填骨髓,长肌肉,作汤,除寒热积聚,除痹”。熟地黄提取物能够提高成骨细胞的增殖,使破骨细胞的生成受到抑制,通过调整多

种神经内分泌指标来增加骨钙、骨磷含量,修复骨结构,使骨密度得以提高^[8]。

3 加味消瘤丹之方证化裁

恶性肿瘤骨转移的病机特点可总结为虚、痰、瘀、毒四个方面,病机可概括为土德不厚、运化失权,肾虚髓空、毒邪内侵。脾胃者,仓廪之官,后天之本,运化水谷精微以充养周身,脾土虚则痰湿内生,阻滞气机,湿浊下注,乘袭阴位;气血内耗,久病及肾,下元亏损,肾精不足,终致骨髓空虚。“至虚有盛候,大实有羸状”,邪之所凑,其气必虚,至虚之处,便为容邪之所;正虚生痰瘀,痰瘀蕴毒,虚风内动,相火浮游,裹挟痰、瘀、毒等流窜周身,向骨骼流注转移。故而,骨转移的病因病机主要责之脾肾阳虚、肝肾阴虚、气血亏虚、气滞血瘀、痰湿蕴毒 5 个方面,其中脾肾阳虚和痰湿凝聚蕴毒是主要矛盾。以加味消瘤丹为基本方,根据不同分型加减化裁。1) 阳虚痰凝型。此证型最为常见。《素问·阴阳应象大论篇》云:“阳化气,阴成形”,指出了阳气不足,阴邪内生。《灵枢·百病始生》曰“积之始生,得寒乃生”;“温气不行,凝血蕴里而不散,津液涩渗,著而不去,而积成矣”,指出肿瘤形成的重要原因在于阳气不足,痰湿内生。症见局部冷痛,呈持续性,疼痛隐隐,痛处固定,面色^㿅白,形体消瘦,畏寒肢冷,口淡不渴,夜尿频多,舌体胖、质淡、苔薄白,脉沉迟或细弱。可配合阳和汤加减。2) 阴虚风动型。症见局部胀痛,为隐痛性质,疼痛间歇,痛无定处,局部皮色暗红,形体消瘦,面色少华或颧红,五心烦热或低热,胁痛,口苦,腰膝酸软,失眠盗汗,舌体瘦、质红绛、少苔或无苔,脉弦细或脉细数。可配合大定风珠或三甲复脉汤加减。3) 气血亏虚型。症见局部隐痛,疼痛间歇,面色萎黄,形体消瘦,倦怠乏力,食少纳差,低热,自汗,舌体中等、质淡、苔薄白,脉沉细或脉虚弱。可配合八珍汤或十全大补丸加减。4) 气滞血瘀型。症见气滞明显者,局部胀痛,疼痛持续,痛处不定;瘀血明显者,局部刺痛,痛处固定,面色晦暗,胸、胁痛或院腹胀痛,烦躁易怒,局部皮色青紫,皮肤瘀斑,肌肤甲错,两目暗黑,舌体中等或胖、质紫暗、有瘀斑瘀点、苔薄白、舌下络脉瘀曲,脉涩或脉弦细。可配合四逆散合血府逐瘀汤,或合大黄蟅虫丸加减。5) 痰湿蕴毒型。症见局部胀痛,呈持续性,面浮肢肿,肢体困重,动作迟

缓,倦怠乏力,恶心呕吐,食少纳差,口淡不渴,胸闷,大便不实,舌体胖有齿痕、质淡白或淡红,苔白厚腻,脉沉或脉滑。可配合《医钞类编》之半夏南星白附丸、三仁汤加减。

4 典型验案

患者,女,53 岁,2018 年 4 月 29 日初诊。主诉:项背强痛 4 个月余,伴见颈部左侧肿物。左肺腺癌术后 2 年,行 CT 常规复查,于 8 个月前发现颈部左侧淋巴结转移,4 个月前发现胸椎 T1、T2 骨转移。行化疗(TAC 方案,阿霉素+环磷酰胺+多西他赛)8 次,放疗(6Mv-X 射线,剂量 5000 cGy/25 次/5 周)25 次,效果不明显。刻下症见:项背强痛时作,烦躁,时有潮热,乏力,口和,纳可,小便正常,大便易溏,寐安,舌体胖、质淡红、苔薄白,脉沉细滑、尺弱。查体:T1、T2 胸椎棘突处压痛(+++),叩痛(+++),左侧颈部可扪及多个肿大淋巴结,其大者约 2 cm × 3 cm,移动度差,坚硬如石,部分融合,边界不清,压痛(-)。癌胚抗原(CEA):65.9 ng/ml。西医诊断:左肺腺癌,T1、T2 骨转移,颈淋巴结转移。中医诊断:肺积,虚劳,骨瘤。辨证:脾肾虚衰,痰瘀互结。治则:补益肾气,健脾祛湿,化痰散结,活血化瘀。处方予加味消瘤丹:熟地黄 30 g,淫羊藿 15 g,骨碎补 15 g,人参 6 g,麸炒白术 15 g,茯苓 30 g,炙甘草 6 g,法半夏 10 g,陈皮 10 g,薏苡仁 30 g,芡实 15 g,泽泻 15 g,山慈菇 10 g,天葵子 10 g,夏枯草 15 g,葛根 30 g,天花粉 15 g,知母 6 g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2018 年 5 月 14 日二诊:项背强痛有减,烦躁潮热减轻,纳可,二便调,舌体胖、边有齿痕、质淡红、苔薄白,脉沉细滑、尺弱。查 CEA:58.3 ng/ml。初诊方骨碎补增量至 20 g,淫羊藿增量至 20 g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2018 年 5 月 28 日三诊:项背强痛继减,烦躁潮热亦轻,纳可,二便调,舌体胖、质淡红、苔薄白,脉沉细滑、尺弱。二诊方骨碎补增量至 30 g,加透骨草 15 g。28 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2018 年 6 月 28 日四诊:项背强痛、烦躁潮热消失,纳可,二便调,舌体胖、质淡红、苔薄白,脉沉细滑、尺弱。复查 CEA:50.1 ng/ml。三诊方去知母。28 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2018 年 7 月 28 日五诊: 颈部淋巴结渐趋缩小, CEA: 37.3 ng/ml, 无特殊不适。舌体胖、质淡红、苔薄白, 脉弦细滑。三诊方加杜仲 15 g, 28 剂, 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服。

2018 年 8 月 28 日六诊: 无特殊不适, CEA: 25.6 ng/ml。舌体胖、质淡红、苔薄白, 脉弦细滑。继守五诊方 56 剂, 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服。

2018 年 10 月 28 日七诊: CEA: 18.3 ng/ml, CT 检查提示胸椎 T2 转移灶已消失, T1 未见明显变化, 颈淋巴结明显缩小, 余处检查均无异常, 舌脉如前。五诊方加仙鹤草 15 g, 骨碎补增至 40 g, 继服 56 剂, 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服。

2018 年 12 月 28 日八诊: CEA: 10.3 ng/ml, 纳可便调, 寐安, 左颈侧淋巴结扪之如绿豆大, 明显减小。七诊方加灵芝 15 g, 骨碎补增至 50 g, 每日 1 剂, 水煎分早晚两次口服, 继服 3 个月。

2019 年 4 月 20 日九诊: CEA: 4.3 ng/ml, 已在正常范围。CT 检查提示 T1、T2 密度均匀, 无骨转移迹象, 其余理化检查均未见异常。将八诊方制成水丸, 每次 6 g, 每天 2 次, 继续巩固治疗 3 个月, 并嘱按时复诊检查。

按语: 本例患者属于典型肺腺癌骨转移, 证属脾肾虚衰, 痰瘀互结。治以加味消瘤丹益肾、健脾、化痰、活血、消积, 另加清热解毒、化痰散结之品。前三诊, 以熟地黄、淫羊藿、知母平补肾之阴阳, 清退虚热, 尤以骨碎补补肾止痛、降浮火、强筋骨, 故烦躁潮热消失, 兼以葛根解膀胱经之邪, 引补肾壮骨之品直达病所, 其项背痛渐减至无。故四诊去苦寒滑肠之知母, 之后病情渐趋平稳, 赖山慈菇、夏枯草、天葵子、天花粉化痰散结之效, 颈部淋巴结渐趋缩小。直至第七诊, CT 检查提示胸椎 T2 转移灶已消失, 补肾健脾壮骨之效已得实证。遂逐步增量骨碎补, 佐以补虚强壮、抗癌解毒功效的仙鹤草, 以助前功。终至左颈侧淋巴结缩小恢复正常, CT 检查提示胸椎 T1、T2 密度均匀、无骨转移迹象, 并且 CEA 值也逐渐降至正常水平。《本草拾遗》言: 山慈菇“主痛肿疮痍, 瘰癧结核等, 醋磨敷之, 亦除肝”, 在临床上常将其用于抗肿瘤, 多以复方入药, 效果良好^[37-38]。现代药理研究^[39]表明, 夏枯草对多种肿瘤细胞均存在抑制作用。已证实天葵子素对于宫颈癌、胃癌、乳腺癌、白血病和肝癌肿瘤细胞株有明显的细胞毒活性^[40]。《神农本草经》载“天花粉性味甘、微

苦、微寒, 归肺、胃经, 具有清热生津、消肿排脓的功效。”现代研究^[41]表明, 天花粉的有效成分天花粉蛋白具有抗人类免疫缺陷病毒、免疫调节及抗肿瘤等多种生物活性。骨碎补在本例患者中的运用均达到了长期和大剂量, 补肾壮骨作用得到充分体现, 且未见任何不良反应。有研究^[42]证明, 骨碎补总黄酮急性毒性实验未显示毒性作用, 预期临床应用安全性良好, 其量效关系为正相关。

CEA 测定是一种胚胎性肿瘤标志物, 肺腺癌细胞可直接生成 CEA^[43], 其升高程度与癌细胞数量直接相关^[44]。肺癌检测中 CEA 的灵敏度为 35% ~ 77%^[45], CEA 与肿瘤分期、治疗效果密切相关, 是肿瘤外侵与转移的重要标志物。本例患者在发现骨转移后 CEA 出现异常升高, 治疗过程中随着病情好转又逐渐降低至正常。我们认为, 恶性肿瘤骨转移机制为正气耗伤, 积之始成, 肾元虚损, 骨失所养, 内风云起, 癌毒乘虚传舍于骨。临证使用加味消瘤丹, 符合健脾益肾、消积壮骨的法理, 较快减轻或消除临床症状, 并可减少化疗、放疗的副作用, 扶助正气, 延长寿命, 提高生活质量。

参考文献

- [1] 刘征宇. 古代中医治疗骨肿瘤的历史考察 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(3): 251-252.
- [2] 何高民. 《傅青主女科》是托名傅氏的“伪书”吗? [J]. 陕西中医, 1983(5): 4-7.
- [3] 耿鉴庭. 傅青主先生医学著作考证(续) [J]. 上海中医药杂志, 1958(3): 44-48.
- [4] 张维骏, 刘润兰, 崔长虹. 《辨证奇闻》消串丹加减治疗淋巴瘤的临证经验 [J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(2): 153-156.
- [5] 陈士铎. 洞天奥旨 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 1991: 149.
- [6] 罗天益. 罗天益医学全书 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2015: 123.
- [7] 张维骏, 刘喜明, 刘润兰. 路志正“调升降”学术思想探源 [J]. 中医杂志, 2012, 53(22): 1905-1908.
- [8] 孙亮, 戴逸飞, 陆雪秋, 等. 基于系统药理方法挖掘六君子汤的关键靶点与治疗疾病 [J]. 环球中医药, 2018, 11(2): 216-222.
- [9] 沈映君. 中药药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000: 958.
- [10] 阎克里, 朱秀卿, 刘芳芳, 等. 分解前后白术挥发油对细胞凋亡及细胞周期影响的研究 [J]. 中国药物与临床, 2011, 11(12): 1372-1375.
- [11] 胡爱群. 中西医结合治疗 60 例胃肠道肿瘤的临床研究 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(12): 72-73.

- [2] 罗大伦.《神农本草经》里的中药智慧:茯苓[J].食品与健康,2012(9):36-35.
- [3] HUANG Q, JIN Y, ZHANG L, et al. Structure, molecular size and antitumor activities of polysaccharides from *Poria cocos* mycelia produced in fermenter[J]. Carbohydr Polym, 2007, 70(3):324-333.
- [4] 明艳林,郑志忠,陈良华,等. 20-O-β-D-吡喃葡萄糖苷-20(S)-原人参二醇对抗肝癌药物的增敏作用研究[J].中草药,2010,41(6):935-938.
- [5] 任非,马俊义,任晓丹,等. 人参抗癌活性研究进展[J].河北中医药学报,2005,20(1):39-41.
- [6] 黄必胜. 半夏蛋白对人肝癌细胞 Bel-7402 生长抑制作用的研究[J].湖北中医杂志,2007,28(5):11-12.
- [7] 钱士辉,王岱先,亢寿海,等. 陈皮提取物体外抗肿瘤作用的研究[J].中药材,2003,26(10):744-745.
- [8] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2010:80-81.
- [9] 张明发,沈雅琴. 甘草粗提物及其黄酮类成分的抗肿瘤作用[J].现代药物与临床,2010,25(2):124-129.
- [10] SINGH P, JAIN A, KAUR G. Impact of hypoglycemia and diabetes on CNS: correlation of mitochondrial oxidative stress with DNA damage[J]. Mol Cell Biochem, 2004, 260(1/2):153-159.
- [11] 赵世元,农智新,钟振国,等. 甘草总黄酮体内抗肿瘤作用及其机制的初步研究[J].广西医学,2006,28(10):1496-1499.
- [12] 吴碧华,杨得本,龙存国,等. 甘草总黄酮的体外抗氧化作用[J].中医临床康复,2004,8(36):8262-8263.
- [13] KOO J, CABARCAS-PETROSKI S, PETRIE JL, et al. Induction of proto-oncogene BRF2 in breast cancer cells by the dietary soybean isoflavone daidzein[J]. BMC Cancer, 2015, 15(1):1-11.
- [14] ZHANG JM, YANG JS, ZHAO YJ, et al. Progress report in chemical constituents and pharmacological activities of *Coix* [J]. Chin Pharm J, 2002, 37(1):8-11.
- [15] SHIH CK, CHIANG WC, KUO ML. Effects of adlay on azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats[J]. Food Chem Toxicol, 2004, 42(8):1339-1347.
- [16] 李忠,刘丹,刘杰,等. 肿瘤中医“耗散病机假说”的建立和固摄法的提出[J].南京中医药大学学报,2006,22(3):140-142.
- [17] 张健,李忠,王沛. 固摄法的提出与恶性肿瘤的中医治疗探讨[J].中国医药学报,1997,12(6):12-14.
- [18] CHEN HW, HSU MJ, CHIEN CT, et al. Effect of Alisol B acetate, a plant triterpene, on apoptosis in vascular smooth muscle cells and lymphocytes[J]. Eur J Pharmacol, 2001, 419(2/3):127-138.
- [19] 马兵,项阳,李涛,等. 泽泻对 Lewis 肺癌自发性转移的抑制作用及其机制研究[J].中草药,2003,34(8):743-746.
- [20] KANAKIS I, KOUSIDOU OCH, KARAMANOS NK. In vitro and in vivo antiresorptive effects of bisphosphonates in metastatic bone disease[J]. In Vivo, 2005, 19(1):311-318.
- [21] JEONQ JC, LEE JW, YOON CH, et al. Inhibitory activity of *Drynariae* rhizoma extracts on cathepsin having bone resorption activity[J]. Immunopharmacol Immunotoxicol, 2004, 26(3):373-385.
- [22] JEONQ JC, LEE JW, YOON CH, et al. Effects of *Drynariae* rhizoma on the proliferation of human bone cells and the immunomodulatory activity[J]. Pharmacol Res, 2005, 51(2):125-136.
- [23] 刘剑刚,谢雁鸣,赵晋宁,等. 骨碎补总黄酮胶囊对实验性骨质疏松症和镇痛作用的影响[J].中国实验方剂学杂志,2004,10(5):31-34.
- [24] 黄明炜,廖勇敢. 淫羊藿总黄酮调节骨代谢作用及药理机制的研究新进展[J].中国骨质疏松杂志,2014,20(4):452-456.
- [25] 曾炎辉,张泽玫,林永城,等. 绝经后骨质疏松症患者骨代谢生化指标检测及淫羊藿作用初探[J].国际医药卫生导报,2005,11(6):24-26.
- [26] 张梅玲,卫泽武,郑笛. 中药治疗骨质疏松症机理研究进展[J].中国中医药科技,2005,12(6):413-414.
- [27] 郑伟达. 国家级抗癌新药慈丹胶囊抗肿瘤作用研究概况[J].光明中医,2004,19(6):73.
- [28] 陈焕朝,贺兰湘,高小海,等. 龙泉复方制剂的抑瘤作用及其作用机制[J].肿瘤防治研究,2006,33(4):255-257.
- [29] FENG L, AU-YEUNG W, XU YH, et al. Oleanolic acid from *Prunella vulgaris* L. induces SPC-A-1 cell line apoptosis via regulation of Bax, Bad and Bcl-2 expression[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2011, 12(2):403-408.
- [30] 徐冉,肖海涛,王建塔,等. 天葵化学成分及其药理作用研究进展[J].天然产物研究与开发,2014,26(7):1154-1159,1092.
- [31] 杨玉,张蕾,周海祥,等. 天花粉蛋白抗肿瘤机制研究进展[J].中医学报,2017,32(5):730-732.
- [32] 赵晋宁,谢雁鸣,张文军,等. 骨碎补总黄酮急性毒性实验[J].医药导报,2005,24(1):12-14.
- [33] 孔宪涛. 肿瘤特异抗原和相关抗原的研究现状及检测[J].中华检验杂志,2000,23(1):55.
- [34] 刘春,范卫华. 肺癌肿瘤标志物[J].山东医药,2006,46(11):65.
- [35] SHOJI F, YOSHINO I, YANO T, et al. Serum carcino-embryonic level is associated with epidermal growth factor receptor mutations in recurrent lung adenocarcinomas[J]. Cancer, 2007, 110(12):2793.

(收稿日期:2019-10-20;修回日期:2020-04-02)

编辑:侯建春