

• 综 述 •

疏肝理气法防治肿瘤转移的作用及分子机制探讨

刘 瑞 李 杰* 张玉人

中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京市西城区广安门内大街北线阁 5 号,100053)

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81072802,81072970)

* 通讯作者:drjieli2007@gmail.com,010(88001500)

[摘 要] 气机失调是导致肿瘤发生的重要病机之一。肝性条达,主疏泄,其在调节全身气机方面占有重要作用。肝郁气滞证型是肿瘤患者常伴有的临床证型,疏肝理气方药在治疗多种恶性肿瘤中显示出了改善症状、提高生活质量及延长生存期方面的作用,其分子机制与重塑肿瘤免疫编辑过程、调控基因表达以及诱导细胞凋亡等方面有关。疏肝理气法作为治疗肿瘤的基本法则,应受到重视。

[关键词] 疏肝理气;恶性肿瘤;基因表达;端粒酶活性;分子机制

随着生物医学模式向生物—心理—社会医学模式的转变,精神、心理因素与癌症的关系逐渐引起医学界的广泛重视。中医学认为,精神、心理因素即情志因素在疾病发生发展中起着重要的作用,其与肝的生理特性密切相关。我们在临床实践中体会到,肝郁气滞是肿瘤患者常伴有的临床证型,疏肝理气法也成为了我们临床常用的治疗法则之一。本文结合我科的临床及基础研究情况从疏肝理气角度对其在防治肿瘤中的理论基础、临床应用及作用机制等方面予以阐述,为临床应用提供借鉴。

1 疏肝理气法治疗肿瘤的理论基础

纵观古今文献,七情(情志因素)太过或者不及均会引起气机的紊乱或损伤脏腑功能,从而参与肿瘤的发生、发展及转归,而情志因素与肝的关系最为密切。肝性喜条达而恶抑郁、主疏泄的生理特性的正常与否是决定五脏六腑气机条畅的重要因素,正如王孟英所言:“七情之病,必从肝起”,他在《读医随笔》中说:“凡脏腑十二经之气化,皆必藉肝胆之气以鼓舞之,始能调畅而不病”。

1.1 肝郁气滞为基础证型合并其他脏腑病变是肿瘤证型分布的重要特点之一

肿瘤患者中抑郁症发病率国外为 3.7%~58%,国内为 25%~75%,甚至有学者认为,几乎 90% 的癌症患者长期遭受抑郁的困扰^[1]。临床研究表明,肝郁气滞证型的标志性症状是:腹胀痛、胁痛、月经不调、抑郁(包括情绪低落、兴趣减低、喜静少言、缄默不语、悲观、思维迟缓、思想苦闷、缺乏主动

性、自责自罪等)、胁胀、乳房发胀等^[2],而这些症状和肿瘤抑郁症的症状大致相同。在抑郁症研究中,肝郁气滞证型及其变生的证型(包括肝郁脾虚证、肝郁痰阻证)位居第一位,气机郁滞是抑郁症的主要病机,而肝郁气滞证型则是贯穿整个病程的基本中医证型^[3],这些研究为肿瘤肝郁气滞证型提供了流行病学证据,可以认为,肿瘤肝郁气滞证型在肿瘤抑郁症中表现尤为突出。因而在理论上,肿瘤抑郁症初期常以肝郁气滞为基本证型,若得不到有效控制,常发展为肝郁脾虚、肝郁痰阻、肝郁肾虚等证型,这些证型也进一步表现了肿瘤正是由实证向虚证转变的过程,最终形成虚实夹杂的病理基础,表现出来的症状则更为复杂,其病情程度则更重,显示了肿瘤在发生发展中证型的一般演变规律。

1.2 疏肝理气法应协同其他治法作为全程介入治疗肿瘤的基本方法,灵活恰当配合其他治法是治疗肿瘤的关键

恶性肿瘤的病因病机复杂,大致可概括为气、血、痰、瘀、毒、虚 6 个方面。其中气机的失调是产生痰、湿、瘀、毒等病理因素的基础,这些病理因素又进一步加重气机运行不畅,如此恶性循环将加重肿瘤的发展。钱伯文认为,治疗肿瘤首先要重视调理气机,并认为其是治疗肿瘤的根本方法^[4],而调理气机首先要以疏肝理气为主,同时根据上述病理产物配合其他治法,如气滞兼血瘀者,可配活血化瘀药;气滞痰凝者可配化痰散结药;气滞兼毒蕴,可根据病种配伍抗癌解毒药。气机失调反映在脏腑也常常先以

肝气郁结为基础,病理上肝郁气滞日久又影响其他脏腑,如木郁克土,痰湿乃生;肝郁化火,下可劫肾阴(子盗母气),上可扰心神(母病及子)等,加之各种临床症状或者疾病本身导致的情志抑郁也影响着脏腑功能气机,并且这一过程常常伴随疾病的始终。因而我们认为,疏肝理气法应全程介入并配合其他法则治疗肿瘤,这样可使患者最大程度上获益。除遵循中医治疗肿瘤辨证论治的基本原则及注重辨病与辨证相结合、整体与局部相结合的原则外,对于如何恰当的运用目前已知的治法治则应作为今后临床研究的重点之一。

2 疏肝理气治则在肿瘤防治临床实践中的应用

长期的临床实践表明,肿瘤患者的情志失调(长期忧郁、脾气急躁等)普遍存在,这不仅与肿瘤的发生及复发转移有着密切的联系,而且严重影响肿瘤患者的生活质量及生存期。临床应用疏肝理气法(基本方剂常选用柴胡疏肝散、逍遥散、四逆散、越鞠丸、金铃子散等加减)治疗多种肿瘤,在改善症状、提高生存质量、延长生存期方面都取得了一定的疗效。

2.1 肝癌治疗

有研究认为,脾虚肝郁是肝癌的基本病机,治疗上以疏肝健脾、调理气机为法则^[5],并根据这一理论证实疏肝健脾中药(柴胡、八月札、当归、党参、白芍、茯苓、黄芪、鸡内金等)配合化学药物动脉灌注、介入治疗前使用,能改善患者的近期与远期疗效,在生活质量、免疫功能、血凝状况、临床症状、保护肝功能及骨髓功能、降低血清甲胎蛋白(AFP)及提高生存率等方面均有较好疗效^[6]。根据“肝肾同源”理论采用疏肝补肾法(柴胡、郁金、川芎、香附、佛手、山茱萸、枸杞子、何首乌、桑寄生、淫羊藿、蜈蚣、甘草)治疗81例患者临床症状明显改善,从而达到延长生存期的目的^[7]。

2.2 胃癌治疗

钱伯文认为,肝气郁结引起的气机失调是胃癌的重要病理因素,并指出长期的情志抑郁不舒、肝气郁滞,导致的脾胃气机不畅贯穿于胃癌的早、中、晚各期^[8],进而导致血瘀、痰凝等一系列病理变化,因而认为,理气疏肝、调畅气机应贯穿于胃癌治疗的始终。临床上我们除选用常用的疏肝理气的基本方剂外,具体运用时还注意选择一些入肝经或归脾胃经的药物,如枳壳、陈皮、八月札、绿萼梅、佛手、郁金、合欢皮、柴胡、延胡索、大腹皮、木香、砂仁、香附等,还要根据病情兼挟的不同,恰当配合活血化瘀法(药

物常选:莪术、赤芍、皂角刺、桃仁、苏木等)、化痰软坚法(药物选:半夏、瓦楞子、浙贝母、川贝母等)和胃消食法(药物常选:鸡内金、莱菔子、谷芽等)等处方用药,并注意补气的配合使用。

2.3 乳腺癌治疗

经脉辨证是乳腺癌治疗的一大特点,乳头属足厥阴肝经,乳房属足阳明胃经,从经脉辨证来看,乳腺癌是由肝气郁结,致经络失和、凝结而成。临床用药方面常根据其“肝气郁结、冲任失调”的基本病机,方剂常选用柴胡疏肝散或逍遥散加减。如徐力等^[9]通过以逍遥散为基础配伍的疏肝化瘀解毒方剂(柴胡、当归、白芍、白术、茯苓、太子参、薏苡仁、山慈菇、瓜蒌、王不留行、莪术、龙葵等)联合TE方案治疗乳腺癌,在改善临床常见症状和卡氏评分方面均优于单纯化疗组。我们在治疗乳腺癌方面特别注重疏肝理气治法配合活血化瘀、健脾和胃等法则,如常用柴胡疏肝散配合六君子汤,同时常加用现代医学研究证实具有抗癌作用的中药,如(炙)穿山甲、蒲公英、仙鹤草、半枝莲、瓜蒌、金银花、玄参、山慈菇、水红仙子、丝瓜络、徐长卿等,每每收到很好的疗效。

另外,疏肝理气法在治疗其他肿瘤方面也显示了一定的优势,如治疗甲状腺肿瘤(常选用海藻玉壶汤或通气散坚丸)、肺癌(常选用柴胡疏肝散合血府逐瘀汤或者桃红四物汤)等可减小甲状腺瘤体、改善生存质量、延长生存期^[10-11]。

3 疏肝理气法防治肿瘤的作用机制研究

近年来发表的文献中,疏肝理气方药的作用机制主要体现在:机体免疫功能调节、调控基因及蛋白表达、诱导细胞凋亡及抑制端粒酶活性、抑制肿瘤转移等方面。

3.1 疏肝理气法在肿瘤免疫编辑重塑的过程中起着重要作用

肿瘤免疫编辑的提出为中医药免疫调节作用提供了新的理论依据,其包括3个过程:清除期(肿瘤的免疫监视过程)、平衡期(免疫重塑期)和逃逸期。我科在与美国国立癌症研究所(NCI)进行的中药对荷瘤机体免疫调节的细胞和分子机制合作研究中已经证明:中药具有重塑肿瘤免疫编辑过程的作用^[12]。

3.1.1 调节T淋巴细胞及其相关细胞因子 近年来的研究显示,疏肝理气方药可通过调节T细胞相关细胞因子以调整免疫功能,从而发挥免疫监视作用,而免疫监视作用是肿瘤免疫编辑过程重塑的重

要前提。 γ 干扰素 (IFN- γ)、白细胞介素 2 (IL-2) 和白细胞介素 4 (IL-4) 分别是 Th1 和 Th2 细胞的特征性分泌因子, Th1 或 Th2 生理条件下, 机体 Th1 细胞和 Th2 细胞处于“阴阳消长”的动态平衡状态, 若平衡失调将引起 Th1/Th2 的偏移。如在单纯肝气郁结大鼠模型中, IL-4 mRNA 表达下降 ($P < 0.05$), IFN- γ mRNA 表达升高 ($P < 0.05$), Th 细胞主要向 Th1 偏移^[13], 而在肿瘤模型中, IFN- γ 及 IL-2 能力下降显著, Th2 产生的细胞因子相对增多, T 淋巴细胞增殖能力显著降低, Th 细胞主要向 Th2 偏移。调控信号蛋白—蛋白激酶 C (PKC) 的表达对 Th 细胞分化也具有重要作用, 在肝郁模型中, T 细胞的蛋白激酶 C 信使 RNA (PKC mRNA) 表达明显升高^[14]。实验证明, 柴胡疏肝散加减治疗均可调节 IFN- γ 、IL-4、IL-2 以及 PKC mRNA 的表达, 进而使 Th1/Th2 细胞因子恢复平衡状态, 并且 T 淋巴细胞转化增殖能力明显改善, 从而发挥免疫平衡作用。

3.1.2 激活单核巨噬细胞及天然杀伤 (NK) 细胞活性 单核巨噬细胞与 NK 细胞均可通过其特有的功能发挥抗肿瘤效应, 如启动获得性免疫应答、释放杀伤介质、抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用等, 二者虽然不经活化均可发挥抗肿瘤作用, 但作用较弱, 若经激活后, 其杀瘤谱和杀伤效率大幅度提高。2003 年 Cui 等^[15]报道了一种以中性粒细胞、单核/巨噬细胞和 NK 细胞为主发挥抗肿瘤作用的天然抵御肿瘤能力的小鼠, 更加稳定了天然免疫在抗肿瘤中的地位。

据文献报道, 荷瘤小鼠施加肝郁脾虚模型会导致巨噬细胞吞噬能力、杀瘤能力、一氧化氮 (NO) 含量 (与肝郁脾虚组、肿瘤组相比) 明显下降, 同时使用疏肝健脾方药 [柴胡、白术、枳实、(炙) 黄芪、白芍、党参、炙甘草] 可有不同程度的正性调节作用: 包括瘤重、瘤指数显著降低, 腹腔巨噬细胞吞噬能力、杀伤瘤细胞能力和产生 NO 的能力均明显改善^[16]。也有研究者通过建立 3 种肿瘤株荷瘤鼠 (H22 肝癌株、S180 腹水瘤株及 Lewis 肺癌株) 模型证实, 单纯疏肝理气药 (柴胡、香附、郁金、陈皮、枳壳、青皮、八月札) 可抑制肿瘤生长及延长肿瘤潜伏期 (通过具有杀伤功能的淋巴细胞, 包括 NK 及抗体依赖的细胞介导的细胞毒性作用的效应细胞) 及对吞噬细胞活化、NK 细胞的活性、T 细胞、B 细胞的功能都有增强作用^[17]。

3.1.3 对髓系衍生的抑制性细胞 (MDSC) 的调节

作用 MDSC 是一群在体内聚积具有多方向分化潜能和免疫抑制功能的未成熟髓系细胞群, 包括未成熟树突状细胞、巨噬细胞和其他早期分化阶段的髓系细胞, 并具有异源性、可塑性的特点, 与肿瘤免疫逃逸密切相关, 其免疫抑制机制主要通过精氨酸酶 1、一氧化氮合成酶、替代活化的巨噬细胞发挥免疫抑制作用^[18]。我们在 NCI 分子免疫调节实验室的研究显示, 部分扶正中药可以明显降低荷瘤小鼠体内的 MDSC 的聚集^[12], 在后期国内试验中进一步证实, 扶正解郁中药可以抑制抑郁型荷瘤小鼠 MDSC 的增殖, 降低 MDSC 相关免疫抑制相关活性物质 (如 NO、白细胞介素 6 等) 的表达。由于 MDSC 所包含的细胞亚群及其相应功能不尽相同, 以及 MDSC 的产生、分化以及迁移的过程复杂, 中药对 MDSC 及其相关因子的作用及其相关机制需要进一步明确。

3.1.4 免疫抑制酸性蛋白 (IAP) 联合 CD4/CD8 可作为检测肝郁气滞证型的指标 IAP 在决定肿瘤治疗及判断预后方面有着重要的参考价值。同时大量研究证明, 动态观察 IAP 的变化可用来评价肿瘤的治疗效果及预后。李荣等^[19]通过检测 65 例肿瘤抑郁患者的 IAP、NK、T 细胞亚群等指标与抑郁之间的关系, 结果显示, 肿瘤抑郁患者血清的 IAP 水平明显高于非抑郁组, 且 IAP 与 CD4、CD4/CD8 的关系密切, IAP 升高的同时 CD4 下降。因而把 IAP 作为判断肿瘤患者肝郁气滞证型预后指标的一个切入点, 值得深入研究。

3.2 健脾理气法防治肿瘤转移的研究为疏肝理气法的作用机制提供依据

转移是恶性肿瘤的重要特征, 中医认为, 正气内虚是肿瘤转移的内在本质, 余毒未尽是转移发生的关键因素。现代医学认为, 血管内皮生长因子 (VEGF)、基质金属蛋白酶 (MMPs) 及血清微量 DNA 与肿瘤转移有关。遵“见肝之病, 知肝传脾, 当先实脾”的原则, 复旦大学附属肿瘤医院通过建立肝转移模型 (W₂₅₆ 癌肉瘤细胞株、HCCLM3 癌细胞、B16 黑色素瘤接种) 对健脾理气汤 (党参、白术、茯苓、八月札、枳壳等) 的抗转移机制进行了研究, 认为健脾理气汤干预肝转移的机制与降低肝癌血清中的 VEGF 含量、血清微量 DNA 以及可调控 MMP1、MMP2、nm23 有关^[20-23]。

3.3 调控基因及蛋白表达

肿瘤产生及转移本质上是一种基因病。中医药

治疗疾病的优势在于调节基因的表达和基因产物的功能,而不是改变与纠正基因的结构。实验证明,疏肝理气中药可调控基因的表达。①肝癌方面,实验结果显示,加味逍遥散可通过调节 Ki-67 的表达来发挥显著地抑癌作用^[24]。郑东升等^[25]通过建立小鼠 H22 肝癌模型,证明健脾疏肝活血方下调细胞间黏附分子-1(ICAM-1)的基因表达是治疗肝癌的分子机制之一。②乳腺癌方面,除实验研究证明基本方剂逍遥散可直接杀伤 MCF-7 外^[26],王成鑫等^[27]通过体外实验证明,自拟方疏肝舒乳颗粒(柴胡、当归、丹参、黄芪、延胡索、海藻、王不留行)不仅对 MCF-7 乳腺癌细胞有明显的毒杀作用,起效机制也与抗突变、抗有丝分裂作用有关,可导致 DNA 链断裂,从而达到干扰基因转录而产生抗癌作用。

3.4 诱导细胞凋亡及抑制端粒酶活性

细胞凋亡机制异常在肿瘤发病机制中具有重要的作用。中药有效成分和复方对诱导肿瘤细胞凋亡及其信号传导机制已有了一定的研究,而中药对端粒酶活性的影响也已成为中药抗肿瘤的热点之一。其中复方研究主要根据临床治则包括扶正培本、健脾理气、化痰散结、清热解毒、攻毒散结、疏肝理气等制定的方药均可不同程度的诱导肿瘤细胞凋亡。其中以疏肝理气为基本法则的方药中,逍遥散可诱导胃癌(MGC-803)细胞出现典型的凋亡形态学变化,且呈明显的时间、剂量依赖性^[28];四逆散可降低 Bax 蛋白的表达^[29]。其他实验证实,健脾理气方药可诱导肝癌细胞凋亡及抑制肿瘤细胞端粒酶活性,并上调肿瘤细胞 Bax 基因蛋白表达;消痰解郁方药可上调 Bcl-2、磷酸化细胞外信号调节蛋白激酶蛋白的表达及 Bcl-2 mRNA 表达^[30-31]。

中医药(包括疏肝理气法)从分子生物学水平上研究情志与肿瘤的关系可借鉴抑郁症与肿瘤的分子机制研究。目前认为,其作用机制与神经-内分泌-免疫调节网络的改变、心理应激及疼痛应激、肿瘤血管生成有关的细胞因子、DNA 氧化损伤及修复机制等等均有着一定的联系^[24],由于社会心理因素非常复杂,癌症相关性情志因素的具体发生机制需要深入研究。

4 小结

大量的临床实践证明,在肿瘤治疗过程中,以辨证论治为基本原则,恰当地运用疏肝理气药,往往可以收到较好的临床疗效。实验研究也证明,疏肝理气药在预防肿瘤发生及复发转移方面均有较好的作

用。相信随着临床试验的深入及实验技术的发展,疏肝理气法在肿瘤治疗中将会发挥更大的作用。

参考文献

- [1] 吴俊兰,肖菊香. 癌症相关性抑郁的发生机制[J]. 现代肿瘤医学,2011,19(2):380-382.
- [2] 付强,郭春莉,张启明. 基于近现代医案对肝郁气滞证候疗效的标志性症状研究[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(2):29-30.
- [3] 杨玉兴,修丽娟,魏品康. 肿瘤抑郁症中医临床研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(2):103-105.
- [4] 朱国福,钱力兰. 钱伯文教授治疗恶性肿瘤经验总结[J]. 国医论坛,1998,13(4):25-26.
- [5] 孟宪斌,张宁,罗晓炜,等. 扶正祛邪和疏肝理气治疗原发性肝癌[J]. 肿瘤防治杂志,2000,7(1):103.
- [6] 迟惠昌,胡凤山,韩冬,等. 疏肝健脾中药配合化学药物动脉灌注治疗中晚期原发性肝癌疗效观察[J]. 中国中医药信息杂志,2010,17(6):16-18.
- [7] 许继平,朱晓旦. 疏肝补肾治疗肝癌的临床观察[J]. 中医杂志,1993,34(7):407-408.
- [8] 金岚. 钱伯文治疗胃癌学术思想探析[J]. 上海中医药杂志,1990,(10):7-9.
- [9] 徐力,龚蔚. 疏肝化痰解毒方联合 TE 方案治疗乳腺癌 15 例[J]. 南京中医药大学学报,2008,24(1):66-67.
- [10] 姬云海. 理气消瘿汤治疗甲状腺腺瘤 58 例[J]. 北京中医,1994,(1):40.
- [11] 张书林,武文玉. 理气解郁法治疗肺癌 42 例[J]. 辽宁中医杂志,1991,(2):27-28.
- [12] 李杰,林洪生,王晓瞳,等. 中医药对肿瘤免疫编辑过程重塑的分子机制研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2009,11(5):747-752.
- [13] 杨冬花,郑爱华. 肝气郁结证模型大鼠 Th1/Th2 细胞因子变化及柴胡疏肝散的干预作用[J]. 湖南中医学院学报,2003,23(5):4-7.
- [14] 郑爱华,蔡光先,胡学军. 柴胡疏肝散、四君子汤对肝郁、脾虚病人 Th 细胞分化信号蛋白 PKC 表达的影响[J]. 贵阳中医学院学报,2003,25(4):14-17.
- [15] Cui Z, Willingham MC, Hicks AM, et al. Spontaneous regression of advanced cancer: identification of a unique genetically determined, age-dependent trait in mice[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2003,100(11):6682-6687.
- [16] 彭桂英,王庆国. 疏肝健脾方药对肝郁脾虚证荷瘤小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2003,10(2):29-31.
- [17] 倪红梅. 理气药治疗肝癌作用及机理实验研究[J]. 山西中医,2002,18(1):47-49.
- [18] 谢伟,朱波. 髓系衍生抑制性细胞与肿瘤免疫耐受[J]. 免疫学杂志,2010,26(9):816-818.

“十八反”药理毒理研究述评

李 超 樊巧玲*

南京中医药大学基础医学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道 138 号 111 信箱, 210046)

* 通讯作者: fql9989@yahoo. com. cn, 13813818558

[摘 要] 针对“十八反”中涉及的反药对的药理毒理研究进行了概述和评析。

[关键词] 十八反; 药理毒理; 中药

古今临床文献中, 有关“本草明言十八反, 半蒺贝藜及攻乌, 藻戟遂芫俱战草, 诸参辛芍叛藜芦”(“十八反”)中相反药物同用的案例屡见不鲜, 未见有明显的毒副作用或显示出良好的临床疗效。兹对近年来有关相反药对的药理毒理研究结果作一概述与分析。

1 “半蒺贝藜及攻乌”

1.1 半夏合乌头(附子)

研究发现, 生附片、黑附片与生半夏、法半夏单煎或 1:1 混合煎液, 对离体蛙心的心脏收缩幅度和心率均无明显影响^[1]。但另有研究表明, 二药合用后制附子的降压、强心作用有所降低^[2], 法半夏可抑制黑附片、制川乌、制草乌对离体蛙心的收缩力, 改变其对小鼠心电图的影响, 但以上述煎液灌胃给予小鼠, 在急性毒性试验中未见毒性反应加重^[3]。制川乌与姜半夏 2:1 配伍, 8g 生药/kg 剂量可明显抑制饲喂甲状腺粉所致阳盛动物的耐高温能力, 而对处于同样高温条件下的正常健康动物耐高温能力的

影响较之病理模型为小, 认为在特定病理生理条件下显示出毒性增强, 可能为“十八反”的毒效特点^[4]。我们认为今后的相关研究如果结合中医的证候模型开展, 将更有中医学术价值与实际意义。

1.2 瓜蒌合乌头(附子)

制川乌与全瓜蒌合用较分别单用时毒性有所增加, 但仍符合药物安全试验的要求和规定^[5]。全瓜蒌与制川乌合用可减轻川乌对离体蛙心的抑制, 提高多数小鼠的痛阈^[6]。另外, 两者的合煎剂灌胃给予小鼠, 给药动物只在短时间内出现不适反应, 很快恢复正常活动, 72h 内无死亡^[7]。我们认为进一步增设参考指标和其他类型的病理模型, 更有助于其毒性的研究, 使结论更具说服力。

1.3 贝母合乌头(附子)

研究发现, 生附片与不同品种的贝母合用, 效果较生附片单用不一: 与浙贝合用明显减弱了对健康小鼠的降体温作用; 与浙贝或松贝合用增强了对抗安痛定致大鼠体温降低的作用; 与松贝合用增强了

- [19]李荣, 王杰军, 钱建新, 等. 肿瘤患者血清 IAP、T 细胞亚群和 NK 与抑郁之间的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(3): 335—337.
- [20]陈震, 宋明志, 程琳. 健脾理气中药抗肿瘤肝转移及其机理初步研究[J]. 中国临床医学, 2002, 9(1): 46—48.
- [21]陈颖, 陈震, 屠红, 等. 健脾理气中药对荷 B16 黑色素瘤小鼠肝转移的干预作用[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(10): 79—82.
- [22]成文武, 薛琼. 健脾理气汤对裸鼠人肝癌高转移模型的影响[J]. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(6): 460—461.
- [23]陈震, 程琳. 健脾理气中药上调 nm23 表达[J]. 中国癌症杂志, 2002, 12(2): 25—27.
- [24]姚华, 张华, 杨悦. 加味逍遥散与化疗药结合抗裸鼠移植性肝癌的实验研究[J]. 实用肿瘤学杂志, 2006, 20(6): 532—533.
- [25]郑东升, 郑小伟, 张永军. 健脾疏肝活血方对 H22 肝癌小鼠 ICAM-1 基因表达的影响[J]. 中华中医药杂志,

2010, 25(1): 138—140.

- [26]王迪, 张虹, 付士波, 等. 逍遥散对乳腺癌细胞抑制作用实验研究[J]. 中医药学刊, 2006, 24(4): 643—644.
- [27]王成鑫, 王翠兰, 赵晓玲, 等. 疏肝舒乳颗粒对人乳腺癌 MCF-7 细胞的毒杀作用研究[J]. 时珍国医国药, 2006, 17(5): 717—718.
- [28]巩稳定, 梁钢, 王书文. 逍遥散诱导胃癌细胞凋亡实验研究[J]. 西北药学杂志, 2001, 16(6): 256—257.
- [29]王东强, 史丽萍. 四逆散对肝损害细胞 bax 基因表达的影响[J]. 天津中医药, 2005, 22(2): 155—157.
- [30]修丽娟, 魏品康, 林晖明, 等. 消痰解郁方对慢性应激荷瘤大鼠行为的影响及其机制[J]. 中西医结合学报, 2010, 8(2): 138—144.
- [31]周振华, 于尔辛. 健脾理气方对小鼠 HAC 肝癌细胞凋亡和 bax 基因蛋白表达影响的实验研究[J]. 中国中西医结合脾胃杂志, 2000, 8(2): 78—79, 82.

(收稿日期: 2011—10—13; 修回日期: 2012—02—21)

[编辑: 侯建春]