

肝脾同调法分期辨治胰腺癌思路摘要

阮帅 舒鹏

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 胰腺癌的病机以脾虚寒热不调为本, 肝郁胆腑毒侵为标。脾虚肝郁、虚实夹杂是胰腺癌的重要病机, 其病理特点以瘀毒为患。治疗胰腺癌强调肝脾同调, 健脾平调寒热扶正为本, 辅以疏肝利胆通腑治标。临证时应病证合参, 根据胰腺癌初期、中期和终末期不同的临床特点, 分期论治; 针对胰腺癌“瘀毒”的病理特点, 适当运用解毒化瘀及虫类药物提高临床疗效。附验案1则以佐证。

关键词 胰腺癌; 脾虚肝郁; 分期论治; 疏肝健脾; 肝脾同调

基金项目 国家自然科学基金面上项目(81673918)

胰腺癌是消化道恶性肿瘤之一。2018年国家癌症中心发布的癌症数据显示: 中国659 732例恶性肿瘤患者中, 胰腺癌患者有17 823例, 发病率在所有恶性肿瘤中排第10位, 死亡率在所有恶性肿瘤中位列第5, 且呈逐年恶化的趋势^[1]。由于胰腺生理的特殊性, 胰腺癌病位深, 早期诊断难度高, 临床以晚期较为多见。患者在手术及放化疗后, 5年生存率低, 复发转移率高, 且预后差^[2], 因此是临床亟待解决的棘手病症。中医认为, 肝主疏泄, 调畅气机, 疏利胆汁、胰液于肠, 以助饮食消化, 化生气血, 供给后天之本。若肝失疏泄, 胆汁及胰液不能正常分泌和排泄, 则会影响脾胃运化功能, 即木克土, 谓之相乘, 也称之为“肝郁乘脾”。同样, 脾失健运, 水谷精微无法濡养肝胆, 也会导致肝的疏泄功能失常, 土反克木, 即土侮

木, 也称之为“土壅木郁”。由此可见, 肝脾失调可能影响胰腺正常生理功能, 给癌毒以可乘之机, 当以肝脾同调为法治之, 以健脾为本, 疏肝为要, 标本兼顾, 扶正祛邪, 试分析如下。

1 胰腺癌病名溯源

胰腺癌可归属于中医学“脾积”“心积”范畴^[3]。《难经·五十六难》^[4]曰: “心之积, 名曰伏梁, 起脐上, 大如臂, 上至心下。久不愈, 令人病烦心……脾之积, 名曰痞气, 在胃脘, 覆大如盘。久不愈, 令人四肢不收, 发黄疸, 饮食不为肌肤。”《素问·腹中论》^[5]曰: “病有少腹盛, 上下左右皆有根……病名曰伏梁……裹大脓血, 居肠胃之外, 不可治, 治之每切按之致死。”《难经》所述之“伏梁”与胰腺解剖学部位大致相符, 且胰腺癌患者临床多见腹胀、胸肋疼痛、黄疸、

- [13] 曲森, 唐启盛, 孙文军, 等. “神、魂、魄”理论在精神疾病辨治中的应用[J]. 北京中医药大学学报, 2013, 36(7): 437.
- [14] 肖黄满, 尚海涛, 张静宇, 等. 加味大柴胡汤对梗阻性黄疸大鼠肝损伤及JNK、Bcl-2表达的影响[J]. 天津医药, 2020, 48(9): 834.
- [15] 张明发, 沈雅琴. 苍术抗微生物药理作用的研究进展[J]. 抗感染药学, 2016, 13(4): 721.
- [16] 冉云, 李玲, 胡世平. 胡世平治疗岭南地区脾胃病经验介绍[J]. 新中医, 2019, 51(4): 308.
- [17] 谭从娥, 王米渠. 肾阳虚证免疫功能相关基因筛选及其表达分析[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2731.
- [18] 马莹慧, 王艺璇, 刘雪, 等. 丹参药理活性研究进展[J]. 吉林医药学院学报, 2019, 40(6): 440.

- [19] 金欢欢. 姜黄素调控细胞衰老抗肝纤维化的机理研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018: 79.
- [20] 陆雅丽, 李美位, 杨静, 等. 叶下珠抗菌抗病毒研究进展[J]. 科技视界, 2020(23): 125.
- [21] 刘雯, 李峰, 张美玲, 等. 叶下珠抗病毒抗癌等药用活性和质量标准研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2016, 18(9): 120.

第一作者: 苏晓鹏(1993—), 男, 博士研究生在读, 研究方向: 中医治疗肝病、肿瘤的临床研究。

通讯作者: 胡世平, 医学博士, 主任中医师, 教授, 博士研究生导师。742205394@qq.com

修回日期: 2021-07-19

编辑: 傅如海

鼓胀等,属中医肝胆疾病;《素问》指出了此类病症的严重程度。

2 病机责之脾虚肝郁

2.1 脾虚寒热不调为本 “正气存内,邪不可干。”正气是机体抵御外来邪气的能力,由先后天之本化生而来。《脾胃论》言:“内伤脾胃,百病由生。”脾气亏虚则后天之本难以维系,久之脏腑功能衰退,气血阴阳失衡导致癌毒内侵,肝胆郁滞,发为胰腺癌。胰腺癌发生发展的全过程,其病机无不体现脾虚的特点。胰腺癌最多见的症状为食欲不振,其次有恶心、呕吐,亦见腹泻甚至黑便。平素脾胃虚弱或病后中气不足,以致脾失健运、胃失受纳,故见胃脘痞闷、食欲不振、恶心、呕吐等症。临证见寒热不调的患者,多以虚证为主,脾虚故水谷难以运化,后天失养,继生虚寒,见食欲不振、口淡、腹中冷痛、大便稀薄泻下不消化食物;或继生虚热,见口干舌燥、潮热盗汗、心烦不寐。总之,脾虚寒热不调是胰腺癌发生、发展的根本,贯穿疾病发展始终。

2.2 肝郁胆腑毒侵为标 胰腺癌常见黄疸、持续性腹痛等邪实症状,这与肝郁胆腑毒侵密切相关。当癌毒侵袭机体,往往气机郁结,导致肝失疏泄,胆汁、胰液无法正常分泌排泄,因此口苦、黄疸、厌食油腻、腹胀、腹痛等症通常伴随疾病进展不断加重。国医大师周仲瑛教授认为癌毒属毒邪之一,是在内外多种因素作用下,在人体脏腑功能失调基础上产生的一种对人体有明显伤害性的特异性致病因子。它具有显著区别于一般邪气的致病特点,即猛烈性、顽固性、流窜性、隐匿性、损正性等^[6]。因此癌毒侵袭是胰腺癌发病的病理基础,由此导致的肝气郁滞、肝胆失于疏泄又是胰腺癌发生、发展的重要病机。

3 肝脾同调,分期论治

3.1 健脾疏肝,标本兼顾

3.1.1 健脾为本,助生气血 全国名中医刘沈林教授曾提出消化道肿瘤的治则应以健脾为要。胰腺癌病机以脾虚为本,健脾则为治疗的根本大法^[7]。脾气充盈则气血化生充足,临证可以《太平惠民和剂局方》中益气健脾的代表方参苓白术散为基本方。此方在四君子汤的基础上加味,由人参、茯苓、白术、白扁豆、陈皮、山药、莲子肉、砂仁、薏苡仁、桔梗、大枣、甘草12味药组成,具有健脾益气、和胃渗湿的功效。原书记载其主治:“脾胃虚弱,饮食不进,多困少力,中满痞噎,心忪气喘,呕吐泄泻及伤寒咳噫。”方中人参、白术、茯苓健脾助运、扶助正气,共为君药;山药、莲子肉补脾,共为臣药,莲子肉兼能收涩,对于胰腺癌患者因脾虚所导致的腹泻症状可以起到改善作用;白

扁豆、薏苡仁为佐,加强君药、臣药和中祛湿之功,现代药理学研究发现薏苡仁具有提高机体免疫功能、抑制血管生成及胰腺癌细胞增殖等多种功效^[8];砂仁醒脾和胃、行气通滞,与桔梗共用,亦为佐药,可缓解胰腺癌患者食欲不振、腹胀不舒症状;“国老”炙甘草与大枣共奏健脾和中、调和诸药之效,为使药。全方平调寒热。若患者中焦虚寒,症见腹部隐痛绵绵不休,喜温喜按,受凉以后疼痛加重,纳食不香,神疲乏力,手足不温,大便溏薄等,可加用干姜、肉桂、附子以温煦脾土;若阴虚火旺,症见口干唇燥、腹中嘈杂、干呕、饮食减少或吞咽不利、大便干结,舌红、少苔,或舌光、干绛,脉细数等可加用百合、知母、麦冬、鳖甲滋阴清虚热。此外,由于胰腺癌恶性程度高,遣方用药时针对其侵袭性强的特点可选择添加三棱、莪术、山慈菇、半枝莲等抗癌中药,在全方健脾益气的基础上增强行气化瘀解毒、抗复发转移的效果。

3.1.2 疏肝为要,利胆通腑 结合胰腺癌脾虚肝郁的根本病机,肝郁胆腑毒侵为胰腺癌发病之标,健脾的同时应疏肝行气、利胆通腑。临证时,辨明胆腑湿毒、热毒偏重,可予清热化湿、开郁解毒。若胆腑湿毒偏盛,症见周身乏力困重、渴喜热饮、胸闷脘痞、腹胀便溏,舌胖、苔厚腻,脉濡缓,可以茵陈五苓散为基本方利湿清热;若胆腑热毒偏盛,症见身热口苦、汗出黏腻、心烦不寐、便溏不爽,舌红、苔黄腻,脉濡数,可以大柴胡汤打底,内泻热结、解毒祛湿。还可加抗癌解毒药白花蛇舌草、石见穿、八月札等祛除癌毒,配以红花、川芎、乳香、郁金、佛手等行气化瘀之品以祛除沉积体内的瘀毒,辅以海藻、浙贝母、夏枯草、地龙、僵蚕等软坚散结、化痰通络以抑制胰腺癌进展。

3.2 分期辨治,精准立法 国医大师周仲瑛教授认为胰腺癌证属虚实夹杂,不同疾病阶段病机亦不同,故当分期辨证施治,同时强调胰腺癌患者多伴虚证,用药不宜峻猛,祛邪不可伤正。

3.2.1 邪盛势急当缓急通降、解毒祛邪 胰腺癌初期,邪毒较盛,病症特异性虽不强,但病情进展迅速,胆腑内湿、热、痰、毒相互搏结,发为实证,多见腹痛、黄疸等消化系统症状。患者此时正气不虚,病起通常势急,治疗以抗癌解毒、软坚散结、通腑祛邪为主。若见面色鲜黄、发热、口干口苦、心烦、二便秘结,舌红、苔黄腻,脉弦数者,此为湿热熏灼,困遏胆腑,胆汁不循胆道而外溢,治疗当用制大黄、茵陈、黄芩、金钱草、海金沙利胆退黄解毒,猪苓、车前子清热利水渗湿。在此基础上,可灵活使用虫类药,如守宫破结通络治风、蜈蚣清热解毒开瘀、土鳖虫消癥破坚定痛,取其针对顽疾有加强解毒祛邪之功。

3.2.2 正虚邪恋当攻补兼施、行气活血 胰腺癌中期,部分患者此时已明确诊断,或行手术,或行放疗等攻邪措施,患者脏腑功能失调,邪正交争,虚实夹杂,病情较重。临证常见胁肋部疼痛不舒、胃纳差、大便稀溏或排便习惯改变、腹中如有结块或胀或痛等临床症状,舌淡苔腻,边有齿痕,脉弦。此为肝郁脾虚、气滞血瘀,导致体内形成癥瘕,当治以健脾养肝、和胃利胆、行气活血之法,攻补兼施,调理脏腑。药用生黄芪、党参、茯苓、炒白术、淮山药健脾益气、运化水湿;柴胡、白芍、香附疏肝解郁、柔肝缓急;紫苏梗、枳壳、陈皮、木香行气导滞、理气宽中;丹参、延胡索、生蒲黄、五灵脂活血散瘀止痛;三棱、莪术、石见穿化瘀消积。

3.2.3 虚羸少气当补益气血、调和阴阳 胰腺癌终末期,癌毒走注,正气耗伤,证见气血不足、阴阳两虚。患者通常体形消瘦,面色萎黄,精神不振,情绪低落,自觉乏力纳差,脘腹痞胀,上腹疼痛阵作或持续不解,心悸少寐,或伴眩晕耳鸣,畏寒,易出虚汗,手足心发热,二便不调,舌淡、苔少,脉濡细缓。此时患者气虚血少、寒热不调、阴阳失衡,治当益气补血、平调寒热、调和阴阳。药用生黄芪、防风益气固表;党参、白术、茯苓、炙甘草健脾助运;当归、熟地黄、白芍、川芎补血养血;黄芩清上退热、干姜和胃温中,寒热并用,辛开苦降;半夏乃调和阴阳之要药,邹润安先生在《本经疏证》中言:“半夏可使人身正气由阳入阴,是治阴邪窃踞阳位之要药”,因此方中必不可少;加以冬虫夏草、补骨脂、杜仲温阳,黄精、枸杞子、鳖甲滋阴,以扶正补虚、调和阴阳。周仲瑛教授治疗此期胰腺癌以益气养阴、健脾开胃之品为主^[9]。

3.3 活用虫药,祛除顽邪 虫类药物乃血肉有情之品,在恶性肿瘤的诊疗中常可发挥独特功效。现代药理学研究发现,虫类药物可以通过诱导胰腺癌细胞凋亡、抑制胰腺癌细胞增殖、抗新生血管生成、提高机体免疫力等途径达到抗癌、防止复发转移的目的^[10]。温病大家叶天士认为虫类药物“飞者升,走者降,有血者入血,无血者行气,灵动迅速,以搜剔络中混处之邪”^[11]。近代医家朱良春在其所著《虫类药的应用》一书中言:“虫类药物有特殊的破积化瘀作用。”临床治疗胰腺癌常用僵蚕、守宫、地龙、蜈蚣、全蝎等辨证配伍^[12]。蜈蚣、全蝎搜风攻毒、通络散结,地龙活血祛瘀消积,僵蚕化痰散结止痛,疗效相对普通草药更佳,对于胰腺癌胆腑毒侵、癌肿结块可起到解毒疏泄、消积缓急的良好效果。此外,蛤蚧补肾益肺,鳖甲胶滋养肾阴,阿胶充盛气血,常用于扶助正气,适用于晚期阴阳失调的患者。但也应当注意,虫类药物

毒副作用较草药猛烈,临证时需要根据药典规定及患者病情慎重使用,应从小剂量开始用起,依据患者服药后的反应进行加减,最多不宜超过5g,且虫类药物药味不宜过多,一般选用二三味^[13]。

4 验案举隅

程某,男,51岁。2017年3月9日初诊。

主诉:腹泻持续2个月,加重1周。患者因“腹胀伴大便不成形4月余”于2016年3月至江苏省人民医院就诊,行PET-CT检查后确诊胰腺体部癌,于2016年7月18日行胰十二指肠切除术。术后病理示:胰腺(与胆总管相连处)中分化腺癌(1.6 cm×1.0 cm×0.7 cm),部分为黏液腺癌,癌组织浸润至周围脂肪组织,见神经累及,胆总管切缘、胰腺切缘、胃切缘、十二指肠切缘、十二指肠乳头未见癌浸润。术后予吉西他滨+替吉奥化疗6个周期,后因明显消化功能紊乱停止化疗。近2个月来患者自觉口苦,胃纳差,暖气频,腹胀便溏于午后晚间较甚,情志不畅。刻下:不欲饮食,暖气频频,腹胀腹痛,便后缓解,大便日行3~4次,不成形,畏寒,无恶心呕吐、噯腐吞酸,望之面白、形体消瘦。舌质紫、欠润、苔少,边有齿痕,脉弦细。西医诊断:胰腺恶性肿瘤术后、化疗后;中医诊断:胰腺癌(脾肾虚寒,肝郁毒侵)。治以温补脾肾、疏肝祛邪。予参苓白术散化裁。处方:

生黄芪30g,白芍15g,党参15g,茯苓15g,炒白术20g,淮山药15g,白扁豆10g,防风10g,陈皮6g,半夏10g,枳壳10g,浙贝母10g,海螵蛸20g(先煎),醋柴胡6g,守宫3g,三棱20g,莪术20g,土鳖虫5g,五灵脂10g(包),生蒲黄10g(包),炮姜5g,肉桂3g,鸡内金10g,炒麦芽15g,炒谷芽15g,焦山楂12g,焦六神曲12g,炙甘草5g。14剂。每日1剂,水煎后冲入三七粉3g,偏热送服,早晚饭后半小时温服。

2017年3月23日二诊:自诉腹泻好转,大便日行1~2次,较前成形。胃纳增多,暖气缓解,但仍觉乏力,手足不温,左上腹胀气明显。舌质淡、苔薄白,脉细。原方去炮姜,加紫苏梗10g、制附片10g、干姜10g、仙鹤草30g、当归10g,14剂,水煎后冲入三七粉3g,服法同前。

2017年4月13日三诊:患者诸症好转,精神体力好,食欲佳,自觉无明显不适,二便调,偶见暖气、泛酸。舌质淡红、苔薄白,脉弦。予二诊方加紫丹参10g、淡吴茱萸3g,14剂,水煎后冲入三七粉3g,服法同前,同时加用中成药贞芪扶正胶囊以提高机体免疫力。

后患者定期随诊,调治2年余,诸症平稳,生活质量高,无明显不适,可自主活动。

按:该患者初次就诊时已行手术并接受多次化疗。我们认为患者处于疾病中期,整体属虚实夹杂,证属癌毒内侵、肝气郁结、脾气不足、肾阳亏虚,当以健脾为本,兼以温补肾阳,辅以疏肝行气、解毒祛邪。方中生黄芪、防风、白术、党参、茯苓、山药、白扁豆可健脾益气、渗湿止泻,增强脾胃运化水谷精微的能力;黄芪、防风、白术组成玉屏风散可益气固表,提高机体免疫力以抵抗外邪;炮姜、肉桂温中散寒、温补肾阳;白芍、醋柴胡柔肝缓急、疏肝解郁;土鳖虫、守宫为虫类药,配合三棱、莪术可攻坚破瘀、解毒抗癌,增强祛邪之效;陈皮、半夏、枳壳、浙贝母行气宽中、化痰消痞散结;生蒲黄、五灵脂、三七粉活血散瘀定痛;海螵蛸收湿敛疮止泻;炒谷芽、炒麦芽、焦山楂、焦六神曲开胃和胃、消食助运。诸药相合,共奏疏肝行气活血、补气温养肝肾、解毒抗癌、扶正祛邪之功。二诊时,患者腹泻较前有所好转,便次减少,大便成形,中焦虚寒较前缓解,但手足不温,故改原方中炮姜为干姜,添加制附片,继续温补脾肾;左上腹胀气明显,予紫苏梗增强行气宽中之效,缓解腹胀,帮助消化;感乏力则予仙鹤草、当归补虚养血,助生气力。三诊时,患者精神体力好转明显,偶见暖气泛酸,予二诊方加淡吴茱萸,此药性热祛寒,功能制酸止痛,兼有疏肝解郁、降逆止呕之效,可改善患者脾阳亏虚、肝胃不和之证。

5 结语

胰腺癌隐匿性强、恶性程度高,早期难以被发现,临床确诊时通常以中晚期居多,死亡率也偏高。目前西医治疗主要以手术、化疗为主,其中根治性(R0)切除是治疗胰腺癌最有效的方法。无法手术的患者,根据个体差异,通常进行吉西他滨、氟尿嘧啶类以及白蛋白紫杉醇等单药或二药、三药联合化疗。近年来,靶向及免疫治疗研究成果颇丰,PARP抑制剂^[14]及帕博利珠单抗^[15]也被应用于符合相应条件的胰腺癌治疗中。

中医药配合治疗胰腺癌可以改善患者症状,减少化疗或其他治疗的毒副反应,达到缩瘤减毒、降低复发转移率的目的。胰腺癌治疗虽然棘手,但是病性总属虚实夹杂,基本病机为脾虚肝郁,治疗可以肝脾同调为法,健脾平调寒热以扶正,疏肝利胆通腑以祛邪,辅以行气化痰、软坚散结之品,化痰通络、解毒消癥,临证还可灵活选用虫类药以加强祛邪之功。中医药个体化诊疗,病证结合,分期论治,平和用药,祛邪不伤正,临床疗效显著。在手术、化疗、放疗、

靶向及免疫药物治疗的基础上加用中医药治疗胰腺癌,能够有效减轻肿瘤负荷,抑制病情进展,甚至控制病情逐渐转佳,是未来胰腺癌诊疗的重要研究方向,值得深入思考,不断讨论、总结。

参考文献

- [1] ZENG H M, CHEN W Q, ZHENG R S, et al. Changing cancer survival in China during 2003-15: a pooled analysis of 17 population-based cancer registries[J]. Lancet Glob Health, 2018, 6 (5): e555.
- [2] 李建刚, 徐新建, 王喜艳, 等. 胰腺癌转移、复发的病理组织学原因分析[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 34 (6): 602.
- [3] 蒋里, 简婕, 王世东, 等. 胰腺疾病中医病名考辨[J]. 北京中医药, 2020, 39 (8): 777.
- [4] 秦越人. 难经[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 1996: 39.
- [5] 佚名. 素问[M]. 何文彬, 谭一松, 主编. 北京: 中国医药科技出版社, 1985: 228.
- [6] 程海波, 吴勉华, 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (6): 866.
- [7] 薛恬, 李焯, 刘沈林. 刘沈林运用健脾法辨治消化道恶性肿瘤临床经验[J]. 江苏中医药, 2015, 47 (3): 21.
- [8] 梁欣妍, 丁筑红. 薏苡仁油对消化系统肿瘤的药理作用及临床应用[J]. 实用医学杂志, 2017, 33 (1): 159.
- [9] 孙为. 基于数据挖掘的周仲瑛教授辨治胰腺癌病机证治研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2017.
- [10] 潘宏宇, 陈培丰. 虫类药抗肿瘤作用研究现状[J]. 浙江中西医结合杂志, 2017, 27 (4): 352.
- [11] 陆鑫熠, 任建琳, 吕祥, 等. 基于“络病学说”分析虫类药在肿瘤患者治疗中的应用[J]. 世界中医药, 2020, 15 (6): 938.
- [12] 徐凯. 攻补兼施 善用虫药治肿瘤[N]. 中国中医药报, 2013-05-02 (4).
- [13] 舒鹏, 王瑞平, 刘沈林. 刘沈林治疗消化道肿瘤的经验[J]. 江苏中医药, 2012, 44 (12): 13.
- [14] WADDELL N, PAJIC M, PATCH A M, et al. Whole genomes redefine the mutational landscape of pancreatic cancer[J]. Nature, 2015, 518 (7540): 495.
- [15] LE D T, DURHAM J N, SMITH K N, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade[J]. Science, 2017, 357 (6349): 409.

第一作者: 阮帅(1996—), 女, 硕士研究生在读, 肿瘤内科学专业。

通讯作者: 舒鹏, 医学博士, 主任中医师, 博士研究生导师. shupengsp@163.com

修回日期: 2021-08-11

编辑: 吴宁 张硕秋