

郑秋惠因地制宜论治高海拔地区 化疗所致恶心呕吐之经验

杨明珠 孙芳 王淑萍 王法林 贾小军 王燕虎 李清梅

(青海省中医院, 青海西宁 810000)

指导: 郑秋惠

摘要 化疗所致恶心呕吐是化疗常见的副作用, 其发病原因尚不完全明确, 使用西药干预疗效常不理想。郑秋惠主任医师提出高海拔地区化疗所致恶心呕吐的治疗应注重因地制宜, 病机以气虚血瘀、脾肾阳虚、肝胃不和为主, 治疗当益气活血、温补脾肾、疏肝和胃, 每获良效。附验案3则以佐证。

关键词 因地制宜; 恶性肿瘤; 化疗; 化疗副反应; 恶心呕吐; 郑秋惠; 名医经验

基金项目 青海省科技厅应用基础研究项目(2019-ZJ-7089)

近年来随着恶性肿瘤发病机制研究的深入, 治疗手段也逐渐多元化, 免疫、靶向、内分泌治疗等多种疗法盛行, 而化疗仍是恶性肿瘤治疗的基石, 常常与其他疗法联用, 但化疗后产生的副反应也不容忽视^[1]。化疗所致恶心呕吐(chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)为肿瘤患者化疗后最常见的不良反应之一, 轻者表现为食欲下降、腹胀纳呆、便秘, 严重者出现恶心呕吐、厌食、腹痛腹泻, 导致机体的耐受能力降低, 甚至营养代谢紊乱、酸碱平衡失调而致病情恶化, 患者因此而延迟或拒绝化疗, 从而不利于肿瘤病情控制。

郑秋惠主任医师是青海省名中医, 从事中西医结合肿瘤临床及科研工作30余年, 对高海拔地区化疗所致恶心呕吐有较丰富的治疗经验与独到见解, 现将郑师因地制宜治疗高海拔地区化疗所致恶心呕吐的经验介绍如下。

1 高海拔与CINV发病的关系

《素问·异法方宜论》中论述了五方地域的地理环境、气候变化、民风习俗、饮食习惯对人体体质的影响, 如东方之人“食鱼而嗜咸”, 南方之人“嗜酸而食脂”, 西方之人“不衣而褐荐, 华食而脂肥”, 北方之人“乐野处而乳食”, 中央之人“食杂而不劳”, 说明人在不同的地理环境下, 因气候条件、生活习惯、饮食因素等影响而形成不同的体质^[2], 故治疗当因地制宜。高海拔地区因为缺氧, 海拔高、气候冷, 人群嗜食牛羊肉及辛辣之品, 其体质不同于平原地区的人

群, 易偏于气虚质、血瘀质、湿热质。孙鑫等^[3]对青海省高原地区大通回族土族自治县常住居民人群中体质调查发现, 偏颇质中气虚质、血瘀质、湿热质人群占多数。

青海省位于青藏高原东北部, 属于高海拔地区, 寒冷、缺氧、干燥是高原主要的气候特点, 低温度、低湿度、低气压、强太阳辐射等高原环境对机体的影响因素及其机制是目前的主要研究领域, 其对人体的影响是广泛而非特异性的^[4]。其中缺氧是造成高原病的主要气候原因, 人体血流速度随海拔的升高而减慢, 血流变学发生了“浓”“黏”“聚”等一系列变化, 导致微循环血流发生障碍, 因此造成组织细胞的物质和气体交换不足, 久之高原人群的身体由生理代偿进入病理过程, 人体胃肠运化功能同样发生紊乱, 造成水谷精微物质不能正常输布^[5], 出现恶心呕吐、纳呆食少、腹胀便秘等一系列症状。高海拔缺氧与化疗药物刺激, 使高原肿瘤化疗病人CINV的发生率及严重程度均高于平原地区。

1.1 宗气亏虚, 血行瘀滞 人一身之气由先天元气与后天宗气结合而成。元气由肾藏之先天之精所化生, 是生命活动的原动力, 宗气是由肺从自然界吸入的清气和脾胃从饮食物中运化生成的水谷精气组成。元气与宗气互相资助, 借三焦为通道, 元气自下而上运行, 散布于胸中, 以助后天之宗气, 宗气自上而下分布, 蓄积于脐下丹田, 以资先天元气。因此一身之气的盛衰, 主要取决于宗气的生成, 而宗气的

生成,又取决于脾、肺两脏的功能是否正常及清气、饮食营养是否充足。一身之气的不足,即所谓气虚,在先天主要责之于肾,在后天主要责之于肺脾。《素问·举痛论》载:“余知百病生于气也”,郑师认为高原缺氧,人呼吸之清气不足,首先伤及宗气,宗气影响呼吸功能,久居高原,长期清气不足易伤及肺气,肺肾同源,气根于肾而藏于肺,肺司呼吸与肾主纳气都跟呼吸功能密切相关,日久由肺及肾,间接导致肾气虚衰。肾气虚衰,肾之气化和温煦功能失常,脾之运化需赖肾气的气化和肾阳的温煦才能维持其生理功能,故脾胃运化受影响,致使高海拔地区肿瘤化疗患者会出现恶心呕吐、腹胀纳差、气短乏力等症状。

气为血之帅,血为气之母,气血相互滋生,相互为用。肿瘤化疗患者一身之气皆虚,气之推动、温煦、气化功能减弱,加之寒邪伤阳则津液精血的运行缓慢甚至停滞,易于形成瘀血,宗气助心脉之气血运行,宗气不足也会产生血行瘀滞的病理变化。血行滞涩而成瘀,有形之邪又会阻碍气机升降,形成恶性循环,胃气不降则致恶心、呕吐。郑师认为肿瘤产生的本质为体内正气亏虚,而化疗药物大多为有毒之物,进入人体后会助湿生热,湿、热、瘀胶结,脾胃运化受阻,气机升降功能失常,导致恶心、呕吐。

1.2 脾肾阳虚,寒热错杂 脾主运化水谷精微,化生气血,为后天之本;肾藏先天之精,是生命之本原,为先天之本。先天温养后天,后天培补先天,则脾肾健旺充盛,身体方能健康。脾运化水液,须赖肾气的气化及肾阳的温煦;肾主水液代谢,又赖脾气及脾阳的协助和制约,脾肾两脏协同调节,共司水液代谢的协调平衡。

《黄帝内经·素问》言:“阴盛则阳病”,高海拔地区由于气候寒冷,易损伤人体阳气,人之元阳、先天本已不足,寒湿之邪内生,阳气受损,后天更易亏损,致脾胃升降功能失常。《圣济总录》^[6]言:“若脾胃虚冷,水谷不化,则阴阳否隔,三焦不调,浊阴之气不能下行,奔冲于上,故发为呕吐。”人身之阳有亏而无满,肾阳亏虚,命门火衰无以温煦脾胃,脾阳亏虚,脾胃运化失司,水湿难以运化,湿困脾胃则更影响脾胃功能。郑师认为化疗药物为辛热峻烈攻邪之品,在杀灭体内癌毒的同时也会伤及中焦,损伤脾胃,若患者平素脾胃虚寒,化疗药物进入体内后易助湿生热,湿热内生,脾胃运化受阻,脾胃脏腑相连,最易同病,胃属阳,脾属阴,“阳道实,阴道虚”,胃多实热证,脾多虚寒证,故脾胃同病常表现为寒热错杂证候^[7],致使高海拔地区肿瘤化疗患者更易发生CINV。

1.3 肝失疏泄,胃气上逆 厥阴与肝经密切相关,肝疏泄太过横逆犯胃,亦使胃气阻滞,不通则痛,则出现胃脘胀痛连及胁部、胸闷喜叹息、情志不遂、吞酸暖气等。《素问·灵兰秘典论》记载:“肝者,将军之官,谋虑出焉……胆者,中正之官,决断出焉”,肝胆主人之情志决断。肝主疏泄,性喜调达,可调节脾胃气机升降,肿瘤患者长期因紧张焦虑等不良情绪造成肝气郁结,情志不畅,木不疏土,气机阻滞则胃失和降,《类证治裁》^[8]提及“呕吐症,胃气失降使然也,而多由肝逆冲胃致之”。肝气横逆犯胃,胃失和降,加之化疗药物中伤脾胃,导致气机升降失调,从而发生CINV。郑师认为高原患者宗气不足,脾胃功能虚弱,脾胃运化乏力,脾反侮肝,容易发生CINV,也有患者因既往化疗后呕吐控制不佳,心生畏惧,更易发生CINV。

2 因地制宜论治CINV

2.1 益气活血,改善缺氧 青海地区具有缺氧、寒冷等气候特点,影响当地居民的体质,使其多具气虚血瘀体质,郑师认为当注重使用益气活血和抗缺氧之品。若患者以肺脾气虚为主,可使用人参、红景天,二药均有抗缺氧作用^[9-10],人参补肺健脾,红景天益气活血,两药相合补而不滞;若患者以肾阳亏虚为主,可使用淫羊藿温肾助阳,改善缺氧^[11];若瘀滞明显时,可加用麝香、全蝎、蜈蚣等血肉有情之品以活血祛瘀,虫类药配合红景天、人参对久病入络、病属顽固性呕吐者,具有独特疗效。

2.2 温补脾肾,寒温并用 对于脾肾阳虚伴有呕吐而食不得下、食欲不振、腹痛便溏、四肢厥逆表现的肿瘤化疗患者,其中四肢厥逆之表现与化疗后周围神经病变症状十分相似。《伤寒论》言:“自利不渴者,属太阴,以其脏有寒故也,当温之,宜服四逆辈”,当他们发生CINV时,郑师多选用理中汤或四逆汤治疗。理中汤药物组成:人参、白术、炙甘草、干姜,四逆汤药物组成:制附子、干姜、炙甘草。就治疗CINV而言,两方皆以干姜温中散寒而降逆止呕,附子温肾助阳,兼暖脾土,白术健脾,炙甘草调和。若肾阳亏虚严重者,可加用仙茅助阳化气,少量肉桂引火归元、平冲降逆;若阳损及阴者,可加用枸杞子滋阴益肾,达到“阳得阴助而生化无穷”之效;若湿浊内生者,可使用半夏、白豆蔻以燥湿化痰、降逆止呕,药理研究表明,半夏、白豆蔻可从中枢神经系统发挥止呕作用^[12-13]。

从六经角度而言,病在厥阴,则易出现肝胃不和、寒热错杂之呕,郑师认为当治以寒温并用、辛开苦降,以调理脾胃功能,予干姜黄芩黄连人参汤主之。《伤寒论》有言:“伤寒本自寒下,医复吐下之,寒

格更逆吐下,若食入口即吐,干姜黄芩黄连人参汤主之。”方中干姜辛热,温补脾胃、开通阴寒,通阳降逆而止吐逆;黄连、黄芩味苦,泄阳祛热、清热燥湿;人参补益中气。

2.3 疏肝和胃,病证结合 郑师认为CINV多因肝失疏泄、胃失和降,故当疏利肝胆、降逆和胃,常用四逆散加减。方中取柴胡入肝胆经,疏肝解郁为君药;白芍敛阴养血柔肝为臣,与柴胡合用,以补养肝血、调达肝气,可使柴胡升散而无耗伤阴血之弊;佐以枳实理气消积,与白芍相配,能降逆和胃;使以甘草调和诸药、益脾和中。

郑师认为,肿瘤化疗患者CINV临床除恶心呕吐外,兼症多变,可根据不同兼症选方用药。若肝胃不和伴痰热内扰,可用黄连温胆汤以燥湿化痰、降逆止呕;若化疗药物伤及胃阴时,可用橘皮竹茹汤以清热和胃、除烦止呕;若热象明显,可用左金丸清泻肝火以止呕;若表现为呕不止,伴有大便不解,可用大柴胡汤和解少阳、通下里实;若表现为发热微恶寒,四肢关节疼痛,出现轻微的呕吐,并感心下苦满,可用柴胡桂枝汤和解少阳、调和营卫;若表现为干呕或呕吐,伴口苦、心下痞满、肠鸣下利、舌苔黄、脉弦,可用半夏泻心汤平调寒热、消痞散结。

因肝失疏泄,故肿瘤患者恶心呕吐的同时常伴焦虑抑郁不寐等情绪问题,情绪的疏导也非常重要。若伴有思虑成疾、失眠者,郑师常用归脾汤补益气血、健脾养心;若伴有精神恍惚、常欲哭者,可用甘麦大枣汤养心安神、和中缓急;若伴有心烦喜呕、默默不欲饮食、口苦者,可用小柴胡汤舒肝和胃、和解少阳;若伴有失眠噩梦者,可用磁石、生龙骨、生牡蛎重镇安神;若伴有心神不宁者,可用合欢花、合欢皮宁心安神。

3 验案举隅

案1.高某,男,62岁。2021年5月24日初诊。

主诉:间断胸闷气短、声音嘶哑、纳差6个月,加重伴恶心呕吐1周。患者于6个月前出现胸闷气短、声音嘶哑、纳差,体重减轻5 kg,无恶心呕吐,无腹胀便秘。就诊于青海大学附属医院,查胸部增强CT:肺癌,病理活检:肺腺癌,后行DP方案化疗6个周期,每次化疗后出现恶心呕吐。1周前化疗所致恶心呕吐严重,纳呆厌食,腹胀,予盐酸昂丹司琼注射液等药物治疗后缓解不明显,遂来求诊。刻下:恶心,时有呕吐,纳差,胸闷气短,乏力,无咳嗽咳痰,畏寒肢冷,二便可,眠可,舌红苔白腻,脉滑数。西医诊断:化疗所致恶心呕吐;中医诊断:呕吐(太阴少阴合病)。治

以泻肺补肾、益气健脾。予理中汤合葶苈大枣泻肺汤加减。处方:

生晒参20 g,炒白术30 g,干姜10 g,红景天15 g,生黄芪30 g,茯苓30 g,葶苈子30 g,大枣10 g,淫羊藿30 g,鹿角霜20 g,鸡内金30 g,生甘草10 g。7剂。水煎,每日1剂,分2次服。

1周后复诊,患者未出现恶心呕吐,胸闷气短稍好转,仍有乏力、畏寒,纳眠二便可。门诊随访,继续予初诊方加减用药,畏寒逐渐好转。每于化疗前来求诊,服药期间化疗后未呕吐。

按:本案患者为太阴少阴合病,使用理中汤温中止呕,葶苈子、大枣泻肺平喘,红景天通脉平喘,生黄芪益气健脾,茯苓健脾化湿,淫羊藿、鹿角霜健脾温肾助阳,鸡内金健脾开胃祛瘀。方中红景天、生晒参、淫羊藿都有抗缺氧作用,乃因地制宜的用药体现。

案2.李某,男,48岁。2021年8月26日初诊。

主诉:餐后腹胀4个月,加重伴恶心2周。患者于2021年1月无明显诱因出现餐后持续性腹胀,无呕血、黑便、发热、寒战、黄疸。于外院就诊,胃镜检查示:胃角可见巨大溃疡性新生物;病理活检示:符合低分化腺癌,部分为印界细胞癌;全腹+胸部CT示:胃腔充盈稍欠佳,远端胃壁稍增厚,最厚处约1.3 cm,黏膜面局部稍模糊,局部溃疡形成可能,肝胃韧带、门腔间隙、腹主动脉级肠系膜上动脉旁淋巴结增多、部分稍增大,局部脂肪间隙密度增高,考虑为胃肿瘤性病变,伴淋巴结转移可能。肺左下叶前内基底段直径约0.6 cm结节,性质待排。后行胃癌根治术,术后行3次化疗。平素感口干、口苦、畏寒怕冷、手足心热,近2周化疗后出现恶心,偶有呕吐,乏力,食欲不振,夜眠可,二便可,近1个月体重下降约2.5 kg。舌淡红边有齿痕、苔薄黄腻,脉沉细。西医诊断:化疗所致恶心呕吐;中医诊断:呕吐(太阴厥阴少阴合病)。治以温补脾肾、和胃利胆。予四逆汤合黄连温胆汤加减。处方:

附子20 g,干姜10 g,黄连6 g,陈皮10 g,柴胡10 g,郁金10 g,枳实10 g,竹茹10 g,党参20 g,茯苓30 g,淫羊藿30 g,炒山楂30 g,炙甘草10 g,刀豆60 g,莪术20 g。7剂。水煎,每日1剂,分2次服。

1周后复诊,患者偶有恶心,无呕吐,口干口苦好转,仍有乏力、纳差,舌淡红、苔白腻,脉沉细。继予初诊方加减用药,未再出现恶心。后门诊随访,坚持以初诊方加减用药,每次化疗所致恶心呕吐症状均较轻,不影响饮食生活,定期复查未见异常。

按:本案患者为三阴合病,方中四逆汤以温阳止呕为主,《伤寒论》言:“自利不渴者,属太阴,以其脏有寒故也,当温之,宜服四逆辈”,适用于高海拔地区伴有食欲不振、乏力、畏寒的肿瘤化疗患者。同时予黄连温胆汤理气化痰、和胃降逆,党参、茯苓益气健脾,柴胡、郁金疏肝理气,淫羊藿补肾助阳,刀豆、莪术具有抗肿瘤功效,炒山楂健胃消食。全方共奏温补脾肾、降逆止呕之效。

案3.孙某,男,45岁。2021年8月2日初诊。

主诉:间断反酸烧心10年,加重伴干呕1周。患者于2011年起常于进食粗粮或酸性食物后出现反酸、烧心,偶感腹胀,无腹痛,无恶心呕吐,无食欲不振,无吞咽困难,未就诊,后症状逐渐加重。2021年6月阵发上腹部钝痛,于外院行胃镜提示:慢性萎缩性胃炎,胃体中上段后壁溃疡病变待查;活检示:(胃体)腺癌,伴腺上皮中度肠上皮化生;免疫组化结果:CK(-),Syn(-),CgA(-),CD56(-),P40(-),CEA(+),KI-67(约70%);全腹+盆腔CT示:胃小弯溃疡、胃壁增厚,肝胃间隙见增大淋巴结,考虑肿瘤性病变,请结合内镜检查。后诊断为“胃恶性肿瘤”,患者拒绝手术治疗,遂来我院以求中医治疗。患者平素性格急躁,1周前化疗后出现干呕、口苦,时有胃部刺痛,急躁时加重,周身疲乏无力,纳差,夜寐不安,大便溏,小便正常,近1个月体重下降约2 kg,舌红、苔薄黄,脉弦细。西医诊断:化疗所致恶心呕吐;中医诊断:呕吐(肝胃不和、寒热错杂证)。治以疏肝和胃、辛开苦降。予干姜黄芩黄连汤加減。处方:

法半夏15 g,黄芩10 g,黄连6 g,干姜10 g,柴胡10 g,陈皮10 g,白芍30 g,人参15 g,茯苓20 g,砂仁6 g,白豆蔻10 g,五灵脂15 g,鸡内金30 g,生甘草6 g,藤梨根10 g,合欢花15 g。7剂。水煎,每日1剂,分2次服。

2021年8月9日复诊:患者干呕明显改善,口苦、胃痛减轻,仍有乏力、纳差,舌红、苔薄白,脉弦细。予初诊方去合欢花,加全蝎粉6 g(冲服)、郁金10 g,7剂。

后继予此方加減用药,未再出现干呕,现定期门诊复诊,一般状况良好。

按:本案患者平素脾气暴躁,加之口苦明显,是肝胃不和之证,从六经辨证而言,属厥阴阳明合病。“伤寒本自寒下,医复吐下之,寒格更逆吐下,若食入口即吐,干姜黄芩黄连人参汤主之”,本方适用于多次化疗后,体质以虚寒为主,伴有泄泻的上热下寒证肿瘤患者,即胃中有热,脾中有寒,寒热错杂,中土

格拒之证。刘渡舟在《伤寒论十四讲》中也曾指出干姜黄芩黄连汤能够调和阴阳,使寒热错杂之证得以和解,且功在治呕。四君子汤补太阴脾虚、益气健脾,二陈汤、砂仁、白豆蔻理气和中、化湿降逆,藤梨根清热解毒、抗肿瘤,合欢花舒郁理气、宁心安神,对于久病入络、病邪深伏、病属顽疾者,加用全蝎以攻毒散结。全方以和胃降逆、疏肝理气为主,佐以少量清热解毒、抗肿瘤药,共奏和胃降逆、疏利肝胆之功。

4 结语

高海拔地区肿瘤患者体质多为气虚质、血瘀质、湿热质,CINV发生率较高,郑师治疗时因地制宜,适时而变,以人为本,认为其脏腑辨证可从脾、肾、肝着眼,配合六经辨证,临床用药以经方化裁组合应用,辨病与辨证相结合,故可取良效。

参考文献

- [1] 张百红,岳红云.肿瘤化疗药物10年[J].现代肿瘤医学,2019,27(1):175.
- [2] 张俊智,姚艳丽,林泉营,等.中医气理论与生物性探讨[C]//中国中药杂志2015/专集:基层医疗机构从业人员科技论文写作培训会议论文集.2016:1283.
- [3] 孙鑫,钱会南,蔡舒婷,等.青海省高原多民族地区人群中中医体质类型调查分析[J].西部中医药,2018,31(3):71.
- [4] 张秋梅.高原低氧对机体整体的影响及适应性分析[J].中外医疗,2018,37(11):187.
- [5] 郑秋惠,陈卫国,王法林,等.健脾益肾中药对晚期胃癌化疗患者的辅助疗效观察[J].四川中医,2012,30(3):73.
- [6] 赵佑.圣济总录[M].北京:中国中医药出版社,2018:1450.
- [7] 王艺霖,刘志龙.《伤寒论》寒热并用法举隅[J].光明中医,2021,36(11):1783.
- [8] 林珮琴.类证治裁[M].北京:人民卫生出版社,2005:157.
- [9] 查玉杰,曹丽睿,罗芬,等.人参皂苷Rg1对高原急性缺氧大鼠肺组织损伤的预防作用[J].生命科学研究,2022,26(2):139.
- [10] 王瑞华,贾梅,杨红霞,等.红景天对短期进驻高海拔人群的消化系统症状的防治作用[J].中华消化病与影像杂志(电子版),2015,5(3):4.
- [11] 李铭铭,熊乙林,罗云梅,等.淫羊藿苷抗缺氧诱导小鼠肺动脉高压的作用[J].中国新药与临床杂志,2020,39(4):235.
- [12] 黄凤英,高健美,樊其海.半夏药理作用及其毒性研究进展[J].天然产物研究与开发,2020,32(10):1773.
- [13] 于一.豆蔻对水貂呕吐模型的治疗作用[D].青岛:青岛大学,2012.

第一作者:杨明珠(1992—),女,医学硕士,住院医师,血液肿瘤专业。yangmingzhu1895@163.com

收稿日期:2021-12-06

编辑:傅如海