

霍介格基于络病理论辨治化疗致周围神经病变经验

宋紫薇

(南京中医药大学第三临床医学院, 江苏南京 210023)

指导: 霍介格

摘要 化疗致周围神经病变(CIPN)是临床抗肿瘤药物常见的剂量限制性毒性反应,目前尚无有效治疗方案。霍介格教授总结多年临床经验,认为CIPN是患者接受化疗药物攻伐后,正气不足,营卫不和,加之癌毒、痰湿、瘀血、药毒等病理因素瘀滞络脉所致,并基于络病理论,提出络脉虚滞是CIPN的核心病机。在治疗方面,霍师注重以通为用,兼以健脾化痰、温经散寒、解毒散结,并配合虫类药搜风剔络,疗效颇佳。附验案1则以佐证。

关键词 化疗;周围神经病变;络病理论;霍介格;名医经验;验案

基金项目 江苏省重点研发计划项目(BE2019767)

化疗所致周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是抗肿瘤药物最常见的副作用之一,临床表现为典型的“手套-袜样”分布,以麻木、疼痛、感觉丧失等症状为主,可伴有精细运动协调障碍。CIPN的发生与化疗药物的选择、剂量强度、输液持续时间及累积剂量等因素有关,约68%的患者在化疗后第1个月出现,30%的患者化疗6个月后仍有症状^[1],严重影响了患者的生活质量,且目前尚无有效治疗药物^[2]。CIPN可归属于中医学“痿证”“痹证”等范畴,常与络病共议,中医药治疗CIPN具有一定的优势。霍介格教授为江苏省名中医、江苏省老中医药专家学术经验继承工作指导老师,长期从事肿瘤相关临床工作,治疗CIPN经验丰富。基于络病理论,霍师提出络脉虚滞为CIPN的核心病机,治疗上应以通为用。笔者待诊在侧,观其用药极具特色,收获颇丰,现整理如下。

1 络病理论概述

络脉的概念首见于《黄帝内经》,《灵枢·脉度》言:“经脉为里,支而横者为络,络之别者为孙。”脉道可细分为经与络,两者纵横交错,共同构建了遍布人体的庞大网络,如《类经》所言:“经即大地之江河,络乃原野之百川。”络脉又可分为别络、浮络、孙络,内及脏腑官窍,外达周身肌腠,是交通机体内外的重要枢纽,可灌渗周身气血,营养四肢百骸,如《灵枢·本脏》曰:“经脉者,所以行血气而营阴阳,濡筋骨,利关节也。”至汉代,张仲景首创络病证治先河,提出活血化瘀通络之法,并创鳖甲煎丸、大黄

蟅虫丸等通络名方。清代叶天士提出的“久病入络”理论,进一步完善了络病理论的基本框架。叶氏在《临证指南医案》中指出:“初病气结在经,久则血伤入络”,揭示了络病发展由气至血、由表及里、由浅入深的规律,其创立的络虚通补、辛味通络、虫类通络等法,使治络之法更为系统完善。

2 络脉虚滞为CIPN核心病机

CIPN以肢体麻木、疼痛、感觉障碍等为主要表现,具有病程缠绵、顽固难愈等特点,这与络脉病变有诸多相似之处,可认为CIPN归属于络病范畴^[3]。结合络病理论,霍师认为络脉虚滞为CIPN的核心病机。

2.1 CIPN之络虚不荣 络脉具有灌渗气血、沟通营卫的作用,气血阴阳是其发挥生理功能的基础。若气血充盈,则络脉灌渗输布正常,五脏百骸得以充养;若气血亏虚,则络脉虚而不荣,五脏六腑亦失其养。肿瘤患者机体虚衰,正气不足,无力祛邪抗癌。经过化疗药物治疗后,正气进一步耗伤,无以充养络脉,络脉空虚,四末失荣而致病。脏腑百骸不得络脉气血荣养,阳气化生无源,可出现四末麻木,遇冷加重,或身倦恶寒等症。

2.2 CIPN之络滞不和 络病的发生发展与营卫不和密切相关^[4]。《伤寒论·辨脉法》云:“荣卫不通,血凝不流。”营卫作为气血流通之体,行于络而通达周身,维持人体正常能量转化及物质代谢;络脉遍布四末,作为枢纽,输布贯通营卫之气,为机体气化活动提供了必要条件。外感六淫、内伤七情、毒损脉络、

劳逸失度等均可导致营卫功能障碍^[5]。CIPN患者内生癌毒滞络,外受阴寒药毒阻络,营卫不和则气、血、津液运行转化障碍,进而产生痰湿、瘀血、毒邪等病理产物。痰瘀互结,阻滞络脉,毒邪蕴结,损伤络道,几种病理产物与癌毒、药寒之毒相互胶着,进一步耗伤营血,成为络病继发致病因素,最终形成痰瘀毒互结、络脉受损的恶性循环。

2.3 CIPN之虚滞转化 络脉从经脉别出,逐层细化,通行周身气血,具有易虚易滞的病理特点。CIPN病程缠绵,初起患者气血不足,络脉空虚不荣,可出现四末麻木不仁、感觉迟钝等表现。“最虚之处,便是容邪之处”,络虚至极,则因虚致实,导致营卫功能失调,产生痰瘀毒等病理因素阻滞络脉,出现肢端刺痛、烧灼感等表现。络滞血行不畅,影响机体正常气化活动,又可导致机体进一步衰败,且药毒、癌毒、痰湿、瘀毒等病理产物再度耗伤正气,形成络愈虚、邪愈滞的恶性循环。

络虚不荣是CIPN发病的基础,络滞不和是CIPN发病的关键,“虚”与“滞”二者相互转化、互为因果,共同贯穿CIPN的全过程。

3 以通为用辨治CIPN

3.1 健脾化痰,荣脉通络 化疗药物在发挥抗肿瘤作用的同时,亦会伤及脾胃,致使患者脾虚运化无力,不能腐熟水谷,进而气血生化无源,络脉空虚,发为CIPN,出现四肢痿软无力、神疲乏力、恶心呕吐、食欲不振、舌淡、苔薄白等表现。霍师常以四君子汤加减,健脾益气,顾护中焦,荣养络脉,并配合炒麦芽、炒谷芽或焦山楂、焦六神曲开胃消积,缓解患者食欲不振等症状。在顾护患者正气的同时,亦应兼顾络脉易瘀易滞的特点,根据患者痰、湿、瘀偏重,采用化痰、燥湿、祛瘀等治法以通络。若患者痰湿偏重,表现为肢端麻木或伴有疼痛、身倦乏力、大便溏泄、舌质淡胖或边有齿痕、脉弦滑,可加用陈皮、姜半夏健脾燥湿,炒薏苡仁、白扁豆化湿止泻。若患者瘀血偏重,表现为肢端麻木刺痛或皮肤干燥脱屑、舌质紫黯、舌有瘀点、脉涩,可加用赤芍、桃仁、川芎、红花、片姜黄等活血化痰。

3.2 温经散寒,行滞通络 痰浊瘀血皆为阴邪,化疗药物亦多为大寒之品,单用化痰或活血之法恐难以祛除积滞于络脉的阴寒邪气,从而导致病情缠绵反复,难以痊愈。霍师主张在治疗CIPN时加入温经散寒之品,振奋周身阳气,通过阳气的温煦作用,推动气血运行,达到行滞通络的目的。若患者临床症见手足麻木,四末冷,或伴有疼痛,遇风

加重,得温则缓,舌质黯,脉微而紧,霍师常选用黄芪桂枝五物汤加减,益气温经、行滞通络。通过黄芪、桂枝之甘温,通达阳气于四末,缓散络中积滞之寒邪,并加赤芍,增强活血散瘀之效,使邪去不留瘀。我们前期纳入60例肠癌根治术后行辅助化疗的患者,随机分为黄芪桂枝五物汤实验组及安慰剂对照组,结果显示口服黄芪桂枝五物汤可显著减轻CIPN发生程度^[6]。若患者寒邪深重,临床症见手足冷痛,遇寒加重,妇女可见经行腹痛、月经量少,舌紫黯,脉细涩,可选用当归四逆汤加减,温阳通络、散寒宣痹。当归、白芍养血和营,荣络而通络;桂枝、细辛散寒止痛、温阳通络;通草畅气血、通利行滞;配合大枣、甘草健脾养血、调和诸药。全方共奏温经通络之功。另外,在运用温通药物时,可适量加入柴胡、桔梗、枳实、陈皮等调畅气机,达到补而不滞的目的。

3.3 解毒散结,化滞通络 癌毒在肿瘤的发生发展中起着至关重要的作用。霍师在CIPN的治疗中,将抗癌解毒贯穿于全程,常用白花蛇舌草、藤梨根、猫爪草、冬凌草、泽漆、山慈菇等解毒散结,清解久滞络脉之癌毒,通利四末,抑制病情进一步发展。此外,霍师亦擅长运用虫类药物以毒攻毒。络脉病邪易入难出,而虫类药物走窜之性颇佳,可搜风剔络、攻毒散结,使伏于络脉之邪得以消散,如叶天士所言:“搜剔经络之风湿痰瘀莫如虫类,藉虫蚁血中搜逐,以攻通邪结。”同时,虫类药物亦有通络止痛之效,如全蝎、蜈蚣、地龙、僵蚕等在CIPN的治疗中应用广泛,能使患者气血宣通,络脉得畅,从而缓解肢麻疼痛的症状。现代研究表明,全蝎提取物不仅具有镇痛功效,还可通过诱导细胞凋亡、抑制癌细胞增殖、调控离子通道等机制达到抗肿瘤目的^[7]。在运用虫类药物时,霍师强调应注意虫类药有小毒,药性较强,应量少而专,中病即止,不可久用。

4 验案举隅

周某,女,59岁。2021年10月21日初诊。

主诉:四肢麻木半年余。患者2015年2月16日确诊为胰腺癌,2015年2月27日于江苏省苏北人民医院行“胰-十二指肠切除术”,术后予“吉西他滨+奥沙利铂”化疗4个周期。2021年3月患者复查腹部CT,发现胰腺体部占位,考虑复发。又于2021年4月起行“奥沙利铂+卡培他滨”方案化疗,期间出现四肢麻木感。2021年8月至9月行胰腺病灶放疗。目前口服“替吉奥”维持治疗。现患者四肢麻木感明显,为寻求中医治疗,至江苏省中西医结合医院肿瘤

科门诊就诊。刻下：四肢麻木，遇寒则甚，身倦恶寒，纳谷不馨，夜寐一般，口稍干，舌质红有裂纹、苔薄少，脉细。西医诊断：胰腺癌放化疗后；周围神经病变。中医诊断：痹证（瘀毒阻络、络伤失荣）。治以温经通络、养阴益气、解毒散结。予黄芪桂枝五物汤合乌梅丸加减。处方：

黄芪15g，桂枝6g，赤芍10g，陈皮6g，太子参15g，白术15g，麦冬10g，蜀羊泉15g，厚朴6g，炙甘草3g，冬凌草15g，乌梅15g，花椒3g，黄连3g，石打穿20g，鸡内金15g，白花蛇舌草15g。14剂。每日1剂，水煎，早晚分服。

2021年11月4日二诊：患者自诉肢麻减轻，纳谷改善，口不干，大便正常，仍有胃脘部冷感，舌质稍红、苔薄少，脉细。予初诊方去麦冬，加干姜6g、香附6g，14剂。

2021年11月18日三诊：患者连续服药2周后，四肢麻木明显缓解，胃脘冷感已除，偶有便溏，纳谷可，夜寐安，舌质红、苔薄少，脉濡。予二诊方去花椒，加山药20g、炒薏苡仁20g、柴胡6g、八月札10g，14剂。

后患者定期至门诊复诊，继以三诊方随症加减，病情稳定。

按：本案患者胰腺癌复发，目前口服化疗药物维持治疗，其基本病机为瘀毒阻络、络伤失荣，病性属本虚标实。患者因长期化疗导致药毒积滞络脉，络道不畅则瘀毒内生，进一步痹阻络脉，故见四肢麻木不仁；化疗药物多为大寒之品，与痰瘀毒等阴邪共同阻滞络道，耗伤机体阳气，故见恶寒，若外受寒邪侵袭，络道痹阻加重，则可见麻木更甚；瘀毒阻络日久，气血津液运行障碍，络虚失荣，脾失其养，运化无力，故见纳谷不馨、身倦乏力；络虚津液不能上承，故见口干；舌质红有裂纹、苔薄少、脉细，均为络伤失荣、气阴亏虚之象。故治以温经通络、养阴益气、解毒散结。方选黄芪桂枝五物汤合乌梅丸为基本方。方中黄芪、桂枝温经益气，和血通络，配合赤芍活血不留瘀，共奏温散药毒通痹之功；乌梅敛阴补血，花椒温阳祛寒，二药合用共复肝络阳气；少佐黄连调其寒热，防止温复太过；太子参、白术健脾益气以荣络；陈皮、厚朴燥湿化痰以通络；鸡内金消积开胃，助通脾络；麦冬养阴生津、补益胃络；考虑到本病虚实夹杂的特点，辅以蜀羊泉、石打穿、白花蛇舌草、冬凌草清热解毒抗癌，并佐少量炙甘草调和诸药。全方消补兼施，共奏荣通络脉之功，使诸症得缓。二诊时，患者四肢麻木减轻，口干已除，故去麦冬。患者仍有胃

脘冷感，考虑脾络阳气未复，加用干姜温中散寒，回阳通络；加用香附理气宽中，疏肝通络以和胃。三诊时，患者四肢麻木明显缓解，胃脘冷感已除，故去辛燥之花椒，防止久用伤阴。患者偶有便溏，为化疗药物损伤脾络所致，故加用山药、炒薏苡仁健脾止泻，辅以柴胡、八月札疏肝理气和胃。治疗过程中，霍师以络病理论为基础，根据病情虚实侧重，选取温经通络药，酌加清热抗癌药，使全方攻补并用，寒热兼施，疗效显著。

5 结语

CIPN是化疗常见副反应，目前西医尚缺乏有效治疗方法，而中医药在防治本病方面具有一定的优势。霍师认为CIPN是肿瘤患者正气亏虚、气血不足的同时，癌毒、痰湿、瘀血、药毒等病理产物胶结成毒、瘀滞络脉、损伤络道而形成，核心病机为络脉虚滞。治疗上，霍师以通为用，根据患者临床症状，配合健脾化痰、温经散寒、解毒散结等治法，处方用药时灵活运用虫类药物，屡收良效，为CIPN的治疗提供了新的思路。

参考文献

- [1] SERETNY M, CURRIE G L, SENA E S, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. Pain, 2014, 155 (12): 2461.
- [2] LOPRINZI C L, LACCHETTI C, BLEEKER J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update[J]. J Clin Oncol, 2020, 38 (28): 3325.
- [3] 赵燕. 基于络病理论探讨手足综合征的诊疗[J]. 中医临床杂志, 2020, 32 (12): 2202.
- [4] 吴以岭, 魏聪, 贾振华, 等. 络病学说的核心理论——营卫承制调平[J]. 中医杂志, 2013, 54 (1): 3.
- [5] 袁国强, 吴以岭, 贾振华, 等. 络络病变病因与发病机制探讨[J]. 中医杂志, 2012, 53 (2): 91.
- [6] 马骏, 魏国利, 朱梁军, 等. 加味黄芪桂枝五物汤防治奥沙利铂神经毒性多中心、随机、双盲、对照临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21 (7): 1495.
- [7] 任小瑞, 张恩欣, 吴红洁. 中药全蝎抗肿瘤的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39 (11): 90.

第一作者：宋紫薇（1997—），女，硕士研究生在读，中医内科学专业。

通讯作者：霍介格，医学博士，主任中医师，博士研究生导师。Huojiege@jstcm.com

收稿日期：2022-03-04

编辑：吴宁 张硕秋