

# 经方辨治恶性肿瘤化疗毒副反应的体会

● 阳国彬<sup>1</sup> 刘玉芳<sup>2</sup>

**关键词** 经方 恶性肿瘤 化疗毒副反应

经方因其配伍严谨、用药精专,被后世誉为“众法之宗,群方之祖”,千百年来,历经临床实践检验,疗效卓著,备受医家厚爱。笔者在临床中灵活运用《伤寒论》、《金匱要略》经方治疗化疗所致的毒副反应,取得了良好疗效,现略举数例,以飨读者。

## 1 旋覆代赭汤治疗化疗顽固性呃逆

**病案** 李某,男,55岁。2011年6月12日初诊。因“肺癌化疗后,呃逆频作20余天”就诊。患者在某综合医院行化疗期间出现呃逆,始则1日2~3次,继而呃逆频作,影响进食、妨碍呼吸,先后经肌肉及足三里穴位注射654-2、甲氧氯普胺针,效果不佳。刻诊:呃逆连连,声短而频,不能自己,有时呕吐,浑身乏力,腹部胀满不适,纳呆反酸,心烦,夜寐不宁,大便干结难结,3~4日1行,舌质淡,苔薄白,脉弦细。中医诊断为呃逆,证属胃虚肝乘,胃失和降,胃气不降而上逆动膈。治宜镇肝降逆止呃。方用旋覆代

赭汤加减。处方:旋覆花30g(包煎),代赭石30g,生龙骨、煅牡蛎各30g(均先煎),党参15g,姜半夏15g,炒枣仁15g,川厚朴20g,大枣3枚,生姜3片。5剂,每日1剂,水煎服。服药2剂,呃逆明显改善,5剂后,呃逆已止。

**按** 临床癌症患者化疗后常常出现顽固性呃逆<sup>[1]</sup>,由于化疗药物损伤胃阴,耗伤中气,损及胃阳,使胃失和降而发生呃逆。

旋覆代赭汤出自《伤寒论》第161条:“伤寒发汗,若吐,若下,解后,心下痞硬,噎气不除者,旋覆代赭汤主之。”原方虽为伤寒病经汗、吐、下各法治疗后,胃气虚弱,不能自和,升降失调而致胃虚气逆证而设。但临床一切气机逆上不降者,均可师其法,随证加减而用之。方中旋覆花下气除痰,代赭石重剂而镇浮逆之气,生姜、姜半夏辛降以除痞逆之气;党参、大枣甘能缓中,补胃气之虚弱,共为佐药;甘草甘缓入胃,补虚安中为使药。胃虚得补,痞硬得散,逆气得降,浊降清升,诸症均除。在此基础上加用生龙骨、煅牡蛎质

重善降,助旋覆花、赭石降逆止呃;另加炒酸枣仁宁心安神,厚朴下气宽中,消积导滞,共用以改善诸症。

本例肺癌患者虽是化疗期间出现呃逆,但病机为胃虚痰阻、气逆不降,故用旋覆代赭汤加减降气化痰、益胃和中取效。

## 2 乌梅丸治疗化疗腹泻

**病案** 周某,男,56岁,2012年3月15日初诊。因“结肠癌化疗后,腹泻1月余”就诊。患者因结肠癌根治术后行“FOLFOX4”方案化疗2周期后,出现腹痛腹泻,痛则泻,泻后痛减,1日少则5~6次,多达10余次,渐呈稀水样便,在外院先后口服黄连素、泻立停、思密达、易蒙停等药均无效,患者痛苦不堪,对生活失去信心,遂由病友延至我处就诊。刻见:形体消瘦,面色萎黄,神疲乏力,口苦口干,舌质淡红,苔黄腻,脉弦细。中医诊断为泄泻,辨证属胃热肠寒,上实下虚。治宜清上温下、扶正止泻。方用乌梅丸加减:乌梅30g,细辛5g,干姜8g,黄连10g,乌附片10g(先煎),当归9g,黄柏10g,桂枝10g,党参10g,蜀椒10g,陈皮10g,白芍30g,炒白术

• 作者单位 1. 湖北中医药大学附属襄阳市中医医院肿瘤血液病科(441000); 2. 湖北中医药大学附属襄阳市中医医院妇产科(441000)

15g。5剂,每日1剂,水煎服。5天后复诊,患者诉腹泻次数明显减少,每日最多4~5次,大便基本成形,腹痛也减轻。效不更方,上方续服10剂,患者腹泻腹通消失。遂按疗程继行后续化疗。

**按** 乌梅丸出自《伤寒论》338条“伤寒,脉微而厥,至七八日肤冷,其人躁无暂安时者,此为藏厥,非蛭厥也。蛭厥者,其人当吐就,今病者静而复时烦者,此为藏寒,鱿上如其膈,故烦,须臾复止。得食而呕,又烦者,蛭闻食臭出,其人常自吐蛭。蛭厥者,乌梅丸主之。又主久利”。

本方重用乌梅之酸,配伍蜀椒、桂枝、附子、干姜、细辛之辛与黄连、黄柏之苦,且佐当归、人参以养血益气,祛邪而不伤正。被后世奉为治蛔祖方。柯韵伯指出“看厥阴诸证与本方相符,下之利不止,与又主久利句合,则乌梅丸为厥阴主方,非只为蛔厥之剂”。后世《医宗金鉴》、章虚谷等皆强调此方为厥阴正治之主方,符合本方的组方精神与临床实际。本方酸苦辛同用,刚柔并济,凡病机属胃热肠寒、正气虚弱之久利、久泻,使用本方,可获良效。

本例患者结肠癌晚期,大病术后,加之化疗,正气自衰,邪气羁留,契合厥阴病虚实混杂、厥热胜复之病机特点。笔者临证常用于治疗肿瘤化疗并发腹泻,符合仲景于乌梅方后已有“又主久利”的记载。

### 3 当归四逆汤治疗化疗后手足麻木

**病案** 张某,女,64岁,2011年10月23日初诊。因“胃癌化疗后,手足麻木2月余”就诊。患者胃癌术后行奥沙利铂化疗3

周期后出现手足麻木,服用维生素B1、B12等营养神经药物未见缓解。刻诊:形羸神疲,面色晄白,四肢乏力,手足麻木,遇寒加重,得温减轻,舌质淡,舌苔白,脉沉细。中医诊断为痹证,辨证属寒凝血瘀。治宜温经散寒、养血通脉。方用当归四逆汤加味:当归15g,桂枝10g,白芍10g,黄芪20g,细辛5g,通草10g,炙甘草6g,大枣3枚,生姜3片。7剂,每日1剂,水煎服。连服7剂后,手足麻木明显减轻。嘱患者继服10剂巩固疗效。

**按** 《伤寒论》第351条曰:“手足厥寒,脉细欲绝者,当归四逆汤主之。”本方证的病机为阴阳俱虚,气血皆弱。当归四逆汤乃桂枝汤去生姜另加当归、细辛、通草,为生血助阳,散寒复脉之剂。肿瘤患者大多因病致虚,因虚致损,普遍存在着阴阳气血亏损,经筋脉络煦养不足,尤其是使用长春碱类、紫杉类和铂类化合物化疗时,不但耗伤阴阳气血,更因其质禀寒凉酸涩之性味,收缩血管,影响四肢末梢气血循环,临床多见化疗后手足麻木症。此与厥阴病之手足厥寒症病异而证同,因而通用当归四逆汤治疗,多能获效。

### 4 麦门冬汤治疗化疗恶心呕吐

**病案** 吕某,女,58岁,2012年6月17日初诊。因“食管癌化疗后,反复呕吐10余天”就诊。患者3月前行食管癌根治术,术后行化疗过程中,出现恶心呕吐,对症处理效果不佳,化疗结束后仍呕吐频作,难以继续进行下一周期化疗。遂求助于中医。刻见:呕吐频作,形体消瘦,口干咽

燥,大便秘结,数日一行,舌质红,苔花剥少津,脉沉细。中医诊断为呕吐,辨证属胃阴亏虚,升降失常。治宜益胃养阴、降逆止呕。方用麦门冬汤加减:山麦冬30g,西洋参10g,北沙参20g,石斛15g,姜半夏15g,竹茹10g,陈皮10g,旋覆花6g(包煎),炙甘草6g,大枣3枚,生姜3片。3剂,水煎为汁,少量频服。服上方3剂后呕吐减轻。效不更方,继服7剂。未再出现恶心呕吐,精神好转,二便正常。

**按** 麦门冬汤出自《金匮要略·肺痿肺痈咳嗽上气病脉证治》篇:“火逆上气,咽喉不利,止逆下气者,麦门冬汤主之。”原方用于治疗虚热肺痿之证,因该方具有润肺养胃,下气降逆作用,所以临床广泛应用于肺胃津伤、胃阴不足之证。本案患者食管癌化疗后呕吐,化疗药物损伤胃之津液,导致胃失濡润,升降失常,而发生呕吐;呕吐日久更伤胃津,阴亏失养,和降失常,故呕吐持续不解。吴鞠通指出:“胃阴复则气降得食,则十二经之阴皆可复矣。复其阴,非甘寒不可。”这也是麦门冬汤看似组方简单,却疗效显著的原因所在。麦门冬汤滋阴养胃,降逆止呕,加北沙参、石斛、竹茹、陈皮、旋覆花等增强养阴生津、降逆止呕之力。临床上因化疗而呕吐反复发作,久治效果不佳时,当顺应胃喜润而降的特点辨证选方用药,可获良效。

### 5 体会

恶性肿瘤在化疗的过程中,消化道反应和神经毒性是其最常见的毒副反应。临床表现为恶心呕吐、腹泻、呃逆等消化道症状和

(下转第63页)

的侵袭转移程度相关。肿瘤细胞发生 EMT 后,侵袭转移能力明显增强。用 EMT 调节因子 Twist 处理后乳腺癌细胞, Ax1 表达上调, 侵袭转移能力明显增强<sup>[7]</sup>; 过表达 EMT 相关的转录因子 Snail/Twist 可促进肝癌细胞 EMT 的发生, 肝癌细胞转移能力增加, 而沉默 Snail/Twist, 使肝癌细胞转移能力明显受到抑制<sup>[8]</sup>。而肺癌发生 EMT 促进肿瘤的进展、转移、耐药, 不仅是化疗药物, 也包括对分子靶向药物 EGFR TKI 的耐药。肺腺癌细胞株 A549 经 TGF- $\beta$ 1 孵育 21 天以后, 转变为 EMT 表型的 A549-M, 其迁徙、转移能力明显增强<sup>[9]</sup>。而用 RNAi 抑制 Snail 后, 则明显降低其体外侵袭转移能力<sup>[10]</sup>。

益气除痰方可以明显抑制肿瘤的生长, 减少肺转移的发生。而上皮间质转化是肿瘤转移的首要条件。因而理论上推测益气除痰方是也抑制 A549 细胞 EMT 的发生。可以从以下几个方面进行探讨: (1) 肿瘤细胞是否发生了形态学的变化, 如从梭形细胞变成圆形细胞; (2) 细胞运动迁移能力是否发生改变; (3) 一些上皮和间叶组织的细胞标志物是否发生改变。

研究表明, 肿瘤侵袭前缘的癌细胞选择性表达 Vimentin, 细胞也变成一种拉伸的纤维母细胞形态, 而内部的癌细胞不表达 Vimentin, 细胞也维持上皮样形态<sup>[1]</sup>。本研究发现益气除痰方可明显抑制 Vimentin 表达, 可能使细胞保持上皮样形态, 也可能与抑制肿瘤上皮向间叶细胞转化有关。

其次, 细胞迁移运动能力的下降, 基质金属蛋白酶的分泌减少也是抑制 EMT 的表现之一。用益气除痰方含药血清处理人肺癌 A549 细胞株, 划痕实验发现能明显抑制细胞的迁移; 同时 RT-PCR 也发现益气除痰方含药血清降低 MMP-2、MMP-14 mRNA 基因的表达。而基质金属蛋白酶是细胞突破基底膜, 在细胞外基质中运动最重要的效应分子<sup>[11]</sup>。

一些上皮和间叶组织的细胞标志物比如 E-cad

和 N-cad 是否发生改变尚待检测, 但益气除痰方逆转 EMT 抑制肺癌转移、耐药现象, 将成为今后工作新的重点领域。

## 参考文献

- [1] Micalizzi DS, Farabaugh SM, Ford HL. Epithelial - mesenchymal transition in cancer: parallels between normal development and tumor progression. J Mammary Gland Biol Neoplasia, 2010, 15: 117 - 134.
- [2] Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial - mesenchymal transitions. J Clin Invest 2009, 119: 1429 - 1437.
- [3] 周岱翰, 林丽珠, 周宜强, 等. 益气除痰法延长非小细胞肺癌中位生存期的作用. 中医杂志, 2005, 46(8): 600 - 602.
- [4] 周岱翰, 林丽珠, 周宜强, 等. 中医药治疗 III - VI 期非小细胞肺癌的预后因素分析. 癌症, 2005, 24(10): 1252 - 1256.
- [5] Shumei - Wang, Lizhu - Lin, Jingxu - Zhou, Shaoquan - Xiong. The effect of Yiqi Chutan Tang on proteome in LEWIS lung cancer in mice ASI-AN PACIFIC JOURNAL OF CANCER PREVENTION. 2011, 12(7): 1665 - 1669.
- [6] 史海岭, 刘 芬, 郭晓军, 等. 黄连素对肺腺癌 A549 细胞增殖、迁移与黏附的影响. 中国癌症杂志, 2009, 19(12): 910 - 914.
- [7] Gjerdrum C, Tiron C, Hoiby T, et al. Ax1 is an essential epithelial - to - mesenchymal transition - induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(3): 1124 - 1129.
- [8] Yang MH, Chen CH, Chau GY, et al. Comprehensive analysis of the independent effect of twist and snail in promoting metastasis of hepatocellular carcinoma. Hepatology, 2009, 50(5): 1464 - 1474.
- [9] Maitah M Y, Ali S, Ahmad A. Up - Regulation of Sonic Hedgehog Contributes to TGF -  $\beta$ 1 - Induced Epithelial to Mesenchymal Transition in NSCLC Cells. PLoS One, 2011, 6(1): e16068.
- [10] 卓文磊, 张云嵩, 王 彦, 等. RNA 干扰抑制 Snail 表达对 A549 细胞上皮 - 间充质转化及体外侵袭的影响. 现代肿瘤医学, 2008, 16(6): 889 - 893.
- [11] Delassus GS, Cho H, Hoang S, et al. Many new down - and up - regulatory signaling pathways, from known cancer progression suppressors to matrix metalloproteinases, differ widely in cells of various cancers. J Cell Physiol, 2010, 224(2): 549 - 58.

(上接第 59 页)

手中麻木、疼痛感觉异常等周围性感觉神经病变, 严重影响治疗的进程, 给患者造成了极大的痛苦。

中医学认为, 肿瘤是整体性疾病的一种局部表现, 有其复杂的病理变化及临床征象, 中晚期肿瘤多属本虚标实之证, 且化疗药物乃攻邪之品, 攻伐则进一步损伤正气。

肿瘤患者临床多表现为全身属虚、局部属实的病变, 其特点在于虚实夹杂, 病因病理复杂, 变化多端。

临床运用经方治疗化疗所致的毒副反应, 关键在于明了方义, 切中病机。具体实施在临床时, 要善于抓主症, 只要辨证准确, 灵活

变通, 合理选择经方, 运用得当, 就能取得良好疗效。

## 参考文献

- [1] 许利纯, 刘 华, 张 红, 等. 针刺配合旋复代赭石汤加味治疗晚期癌症并发顽固性呃逆疗效观察[J]. 中国中医急症, 2006, 15(12): 1340, 1365.