

· 验案探析 ·

徐振晔辨治无驱动基因晚期非小细胞肺癌验案 1 则[※]

邓海滨 王中奇 蔡玥娇 杨 鹭 张云龙 林 楨 徐振晔[▲]

摘要 总结徐振晔教授治疗肺癌的经验,对其辨治无驱动基因晚期非小细胞肺癌医案 1 则进行介绍和分析。徐振晔教授以益气养精、补肺益肾、解毒散结为法,分阶段、动态地调和机体阴阳平衡,使晚期多发转移肺癌患者带瘤生存,在提高患者生活质量的基础上延长其生存期,值得中医同仁临床借鉴。

关键词 非小细胞肺癌;无驱动基因;益气养精;分阶段;阴阳平衡;医案;徐振晔

根据世界卫生组织国际癌症研究机构发布的全球癌症统计 2020 年版(Global Cancer Statistics 2020)报告^[1]显示,2020 年中国肺癌新发病例 82 万,位居第一;死亡人数高达 71 万,占癌症死亡总数的 23.8%。其中,非小细胞肺癌(non-small cell lung cancer, NSCLC)约占 85%。手术联合术前或术后放化疗,是早中期的主要治疗手段,但是临床中有大量的肺癌患者一经发现已属晚期,错过了手术的机会。肺癌晚期患者主要治疗手段是放化疗、靶向药物及免疫治疗,其中,靶向药物对无驱动基因 NSCLC 患者无效。此外,由于耐药问题、不良反应大等因素的限制,无驱动基因的患者仍较缺乏有效的治疗方法和手段。

中医药防治恶性肿瘤历史悠久,作用肯定^[2-5]。徐振晔教授(以下简称“徐教授”)为上海市第三批名中医,全国第六、第七批老中医药专家学术经验传承班指导老师,全国名老中医药专家学术经验传承工作室指导老师。徐教授从事中医、中西医结合肿瘤治疗与研究近 50 年,学术造诣深厚,临床辨证精微,用药独到,疗效显著。笔者有幸跟随徐教授学习 20 余年,获益良多,兹介绍 1 则无驱动基因晚期非小细胞肺癌病案如下。

1 典型病例

徐某,男,46 岁,2018 年 9 月 6 日初诊。2017 年 12 月患者因胸痛于外院行 PET/CT 检查示“右肺中上叶恶性占位(4.0 cm×2.8 cm×2.7 cm),伴两肺、胸膜多发转移,纵隔 4R 区淋巴结转移”,并行支气管镜检查,病理结果显示“见恶性肿瘤细胞,倾向腺癌”,确诊为右肺腺癌伴两肺、胸膜及纵隔淋巴结转移,基因检测提示 EGFR、ALK、ROS1 均为阴性。2017 年 12 月 30 日—2018 年 3 月 3 日患者于该院行 AO(培美曲塞+奥沙利铂)方案化疗 3 次,因不能耐受,故未行第 4 次化疗。2018 年 5 月 3 日查骨扫描示“右侧第 9 肋反应性骨代谢活跃,结合病史,首先考虑肿瘤骨转移”。其后患者接受每月 1 次的唑来膦酸骨保护治疗。2018 年 9 月 3 日患者查胸部 CT 示“右肺中上叶恶性占位(4.3 cm×3.3 cm)并阻塞性改变,两肺散在转移瘤,纵隔淋巴结转移”,提示右上肺病灶较前进展,遂来就诊。刻下症:乏力,咳嗽少痰,胸背部疼痛,胃纳可,大便欠实,日 2 次,小便调,夜寐欠安。体检:神志清楚,面色欠华,形体消瘦。浅表淋巴结未及肿大,两肺呼吸音清,未闻及干湿啰音,心率 78 次/分,律齐,各瓣膜听诊区未闻及明显病理性杂音,腹平软,无压痛和反跳痛,双下肢无浮肿。舌淡,苔薄白,体胖,脉细无力。西医诊断:支气管肺癌原发性中央型右肺上叶腺癌 C-T4N2M1c(双肺、骨)IVB 期。中医诊断:肺积,辨为肺肾两虚证。治法:补肺益肾,解毒散结。处方:生黄芪 40 g,白术 9 g,黄精 30 g,淫羊藿 24 g,山茱萸 9 g,山慈菇 15 g,蜂房 9 g,七叶一枝花 15 g,女贞子 15 g,八月札 9 g,薏苡仁 30 g,灵芝 20 g,杜仲 24 g,杏仁 9 g,芦根 30 g,鱼腥草 30 g,枇杷叶 12 g,鸡内金 12 g。

※基金项目 徐振晔全国名老中医药专家传承工作室建设项目(No. 国中医药人教函[2022]75 号);上海市中医药领军人才培养计划(No. ZY[2018-2020]-RCPY-1001);医疗服务与保障能力提升补助资金(中医药事业传承与发展部分)项目(No.Z155080000004)

▲通信作者 徐振晔,男,主任医师,终身教授,博士研究生导师。研究方向:中医药及中西医结合治疗恶性肿瘤的临床及基础研究。E-mail:xuzhenye1947@126.com

• 作者单位 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海 200032)

28剂,水煎,每日1剂,早晚分服。

2018年10月11日二诊:精神较前好转,咳嗽咳痰减轻,二便正常,但胸背部疼痛未见明显缓解,夜寐未见改善。舌淡红,见少量瘀点,苔薄,脉细小滑。辨为肺肾亏虚兼见瘀阻经络证。治法:补肾通络,化瘀止痛。予前方加骨碎补15g,炙蜈蚣3g,制草乌9g。28剂,水煎,每日1剂,早晚分服。

2019年7月25日三诊:上药服用后患者疼痛缓解,夜寐渐安,之后以此为主方,单纯中药治疗,病情一度平稳,生活质量良好。但自2019年6月起,患者右肋肋疼痛加剧,2019年6月17日行胸部CT示“右上肺门恶性占位(4.6 cm×3.9 cm)并阻塞性改变,两肺散在转移瘤,纵隔淋巴结转移,L2椎体转移可能”,于2019年6月20日起口服安罗替尼。因出现血压升高、牙龈出血等不良反应,患者于2019年7月15日开始改行GP(吉西他滨+顺铂)方案化疗,但是化疗后出现恶心呕吐,口苦口腻,纳差,便秘。舌淡苔白腻,脉细。辨为肺脾两虚,中焦湿阻证。治法:益气健脾,清热化湿和胃。处方:生黄芪30g,灵芝15g,黄精30g,姜黄连6g,制苍术12g,薏苡仁30g,瓜蒌仁30g,陈皮9g,枳实15g,鸡内金15g,炒麦芽15g,炒谷芽15g,厚朴9g。28剂,水煎,每日1剂,早晚分服。

2019年10月31日四诊:上药服用后患者化疗反应明显减小,恶心呕吐缓解,纳平,大便通畅,遂行2个疗程化疗。2019年10月13日复查胸部CT示“右上肺门区恶性占位(最大横截面约6.8 cm×4.2 cm)并阻塞性改变,两肺散在转移瘤,纵隔淋巴结转移;部分胸椎、两侧肋骨及左肱骨头骨转移”。疗效评价为疾病进展。刻下症:乏力脚软,气急气喘,咳嗽咳痰,右侧胸痛,胃纳一般,大便欠实,夜寐欠安。舌淡红苔薄白,脉细无力。辨为肺脾肾三脏俱虚,寒凝痰瘀阻络证。治法:益气散结,补肾通络,破瘀止痛,温阳通滞。处方:生黄芪50g,黄精30g,白术12g,蜂房12g,七叶一枝花15g,淫羊藿15g,骨碎补15g,透骨草30g,蜈蚣3g,石见穿30g,山慈菇9g,杏仁9g,枇杷叶12g,木香9g,山药30g,桂枝12g,麻黄9g,白芥子15g,炮姜炭3g,鸡内金12g。28剂,水煎,每日1剂,早晚分服。

2020年1月2日五诊:患者连服2个月,胸背部疼痛较前缓解,气喘乏力减轻。效不更方,继予原方治疗。后因新型冠状病毒肺炎疫情暴发,患者不能前来就诊,但仍然坚持续方治疗。2021年5月15日末次随

访,患者疼痛继续缓解,日常生活基本自理。

按 徐教授根据长期临床观察,基于现代肺癌患者发病年龄特点、临床症候的演变、中医五行“金水相生”理论、张景岳补肾学术思想,认为精气亏虚是晚期肺癌的重要病机^[6-7]。该例患者初诊时已经过3个疗程的全身化疗,但是肺部病灶并未缩小,且已出现肋骨转移。此时患者肺脏薄弱,脏腑失调,虚久不复,“久病及肾”,肾中精气损耗,阴阳失调。化疗更加重了患者的肺脾两虚之证。故以“益气养精,补肺益肾,解毒散结”立法,予生黄芪、白术、黄精共补肺脾肾之虚;淫羊藿补肾壮阳;山茱萸补肾益阴;伍以蜂房、七叶一枝花、山慈菇攻毒消肿,散结抗癌;女贞子、灵芝、杜仲补肝肾,强腰膝;八月札、生薏苡仁、鸡内金健脾和胃,顾护胃气;杏仁、芦根、鱼腥草、枇杷叶润肺化痰止咳。诸药合用,共奏益气养精、解毒散结之效。之后以此为主方,单纯使用中药治疗,患者在2018年9月—2019年6月获得了9个月的无进展生存期。

二诊之时,患者精神及咳嗽症状均有缓解,但是疼痛未见改善。舌淡红有瘀点。此时疼痛的病因为肺癌骨转移,病机为肾精亏虚,络脉瘀阻,致使骨中络脉痹阻而发为骨痹。故于处方中加入骨碎补、炙蜈蚣、制草乌以求补肾祛瘀,通络止痛。其中骨碎补、炙蜈蚣补肾健骨、破瘀通络止痛,佐以制草乌祛风除湿止痛,与原方中补肾阳强筋骨之淫羊藿合用,使肾精充沛,气血调和,从而濡养骨骼,化瘀止痛,通则不痛。辨病与辨证相结合,达到攻补兼施的治疗效果。

三诊之时,患者正在接受化疗,出现恶心呕吐、口苦口腻、纳差、便秘、舌淡苔白腻、脉细等湿热阻滞中焦脾胃的表现。此时患者“正虚”与“邪盛”并存,其“邪盛”主要是湿热之邪留恋中焦。治疗上当“扶正”与“祛邪”相结合,其中以益气养精扶正为主,同时兼清热化湿和胃。方中黄芪、灵芝、黄精益气养精扶正;制苍术运脾化湿,朱震亨曰“苍术治湿,上、中、下皆有可用……故苍术为足阳明经药,气味辛烈,强胃健脾,发谷之气,能径入诸药,疏泄阳明之湿,通行敛涩”;黄连清中焦湿热,燥湿和胃止呕,与苍术合用,则一温一寒,燥湿而不伤阴,苦寒而不败胃;厚朴、枳实、瓜蒌仁理气通便;薏苡仁、陈皮、鸡内金、炒谷麦芽健脾和胃,以缓解便秘、纳差等症状,以使“六腑以通为用”。黄连与苍术合用,为徐教授常用之药对,可对化疗引起的脾胃失和起到运脾化湿和胃的作用;又可使补益药不过于滋腻,避免其因滋腻而阻碍脾胃,影响吸收。

四诊之时,患者骨转移较前进展,疼痛明显。四诊合参,辨证为肺脾肾三脏俱虚,寒凝痰瘀阻络。在前期益气养精补肾通络的基础上,加用阳和汤加减温阳通滞,破瘀止痛。其中,炮姜炭温中通阳;麻黄辛温通络,开腠理,散寒结;白芥子祛寒痰湿滞,可达皮里膜外;甘草解毒而调诸药。全方补血与温阳并用,化痰与通络相伍,益精气,扶阳气,化寒凝,通经络,以使阳虚得补,营血痰滞得除。

2 讨论

肺癌归属于中医学的“肺积”“息贲”“痞癖”“咳嗽”“咯血”“胸痛”“积聚”“癥瘕”等范畴。徐教授认为正虚癌毒内侵是肺癌的基本病因病机,提出调整阴阳平衡治疗肺癌的重要论点。

《诸病源候论·积聚候》曰:“积聚者,由阴阳不和,脏腑虚弱,受之风邪,搏于脏腑之气所为也。”将积聚的产生归于阴阳不和、脏腑虚弱、感受外邪、内外合邪。恶性肿瘤在变化过程中,患者所处的病理阶段不同,正邪力量对比和阴阳消长状况各异,治疗上应遵《素问·至真要大论》中“谨察阴阳所在而调之,以平为期”之论。目前肿瘤的各种疗法如手术的创伤、放疗的不良反应均可造成患者气血亏虚,津液损耗,概称为“失衡”。在经过一段时间合理、有效的中医药治疗后,机体的气血、阴津、阳气可在一定程度上得以复原,具体表现为患者气短乏力、口干唇燥、畏寒怕冷、腰膝酸软等症明显好转,舌质由红、红绛等转变为正常的淡红色,舌苔由厚腻、黄腻等恢复为正常的薄苔,此时患者处于另一个病理阶段,即已达到一个新的阴阳平衡状态。

在该例无驱动基因晚期非小细胞肺癌患者的治疗过程中,徐教授以“益气养精,补肺益肾,解毒散结”立法;针对骨转移疼痛,予以加用“补肾通络,化痰止痛”;化疗期间兼以“清热化湿和胃”为佐。总之,徐教授以中医药分阶段、动态调和阴阳,使机体达到阴阳平衡。患者纯中药治疗的无进展生存期达到9个月,截至最后随访日期,生存期已有42个月(3年半)。

此外,本案中“调整阴阳平衡”之法贯穿始终。《素问·生气通天论》指出:“阴平阳秘,精神乃治;阴阳离决,精气乃绝。”徐教授曾提出阴阳平衡法治疗恶性肿瘤的理念^[8]。益气养阴、补肺益肾、益气健脾等法都是调整阴阳的具体体现。调整阴阳还要与祛邪相结合,但应根据患者各个阶段的情况,掌握好扶正与祛邪的尺度,才能获得较好的疗效。肺癌的形成过程是机体

内部邪正斗争相互消长的过程,发病大多是机体之正气亏损后,外邪乘虚侵入,痰瘀凝结成癌等一系列病理变化的结果,如《黄帝内经》所说“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”。据此徐教授又提出中医药分阶段结合现代医学方法治疗恶性肿瘤的理念^[9]。在化疗期间,徐教授注重扶正与清热化湿并用,起到增效减毒的作用。在化疗、靶向治疗后,纯中药治疗时扶正与祛邪应长期并用,以防肿瘤继续生长和转移。由此可见,阴阳平衡法实际上是对辨证与辨病结合、扶正与祛邪结合等治则的概括,是扶正法治疗恶性肿瘤理论的深化和延伸。

晚期肺癌的西医治疗在近年来取得了飞速的发展,除了传统的放化疗,靶向治疗、免疫治疗都是方兴未艾。在治疗晚期恶性肿瘤方面,中医学的整体观念、辨证施治具有一定的优势,可在提高患者生活质量的前提下,延长患者的生存期。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 盖云, 史海霞, 徐振晔. 程序性死亡受体-1抑制剂致晚期重症肿瘤患者不良事件2例及中医药干预经验报道[J]. 上海中医药杂志, 2020, 54(10): 20-23.
- [3] 刘畅, 赵晓珍, 王中奇, 等. 肺岩宁方联合抗癌增效方对中晚期肺癌患者化疗后癌因性疲乏、免疫功能及肿瘤标志物影响的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(6): 49-53.
- [4] 邓海滨, 王中奇, 赵晓珍, 等. 肺岩宁颗粒治疗精气两亏型中晚期非小细胞肺癌的临床随机安慰剂对照研究[J]. 上海中医药杂志, 2016, 50(6): 40-43.
- [5] 邓海滨, 徐振晔, 王中奇, 等. 抗癌增效方对非小细胞肺癌化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2011, 52(10): 848-851, 874.
- [6] 吴时礼, 徐振晔, 邓海滨. 徐振晔运用益气养精抑癌解毒法治疗肺癌经验[J]. 上海中医药杂志, 2019, 53(2): 23-25.
- [7] 邓海滨, 王立芳. 徐振晔益气养精补肾法治晚期肺癌经验(上)[N]. 中国中医药报, 2015-04-03(004).
- [8] 徐振晔, 刘嘉湘, 韩明权, 等. 中医阴阳平衡法治肺癌: 附112例生存1年以上中晚期和晚期癌症患者疗效分析[J]. 上海中医药杂志, 1992, 26(3): 10-12.
- [9] 徐振晔. 益气养精为主分阶段治疗晚期非小细胞肺癌的探索[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(4): 1-4.

(收稿日期: 2022-05-27)

(本文编辑: 金冠羽)