

史哲新运用涤痰通络法治疗恶性淋巴瘤经验撷菁[※]

张禹成 闫理想 陈海静 赵铸凡 史哲新[▲]

摘要 史哲新教授基于多年临证经验,认为恶性淋巴瘤属中医学“络病”的范畴,以正虚为发病根本,以痰毒为核心病机,是痰毒阻滞络脉的动态病理循环过程。其在临床过程中通过分阶段、分层次辨证对恶性淋巴瘤进行分型论治,擅长以“涤痰通络”为主要方法,“涤”以祛除痰邪,“通”以通行气血予邪出路,并以扶正祛邪为根本,攻补兼施,以通为用,临证喜用辛香通络、虫蚁搜剔之品治疗该病,收获良效,附病案 1 则以佐证。

关键词 恶性淋巴瘤;络病;涤痰通络;中医疗法;史哲新

恶性淋巴瘤(Malignant Lymphoma, ML)是临床常见的淋巴系统肿瘤,约占恶性肿瘤发病的 3%^[1]。ML 以进行性、无痛性淋巴结肿大为临床主要表现,其分型复杂,临床表现和预后差异大。现阶段对 ML 的治疗以联合化疗为主,治疗药物常引起消化道症状、周围神经病变、骨髓抑制等各类不良反应^[2],给患者增加痛苦,病情整体预后较差^[3]。中药联合化疗用药可起到增效减毒、调节免疫的作用,可提高患者的生活质量,延长患者的生存期^[2]。

史哲新教授(以下简称“史教授”)为天津市名中医,师从中医血液学名家戴锡孟教授,衷中参西,积累了丰富的治疗经验。其基于中医“络病”理论创造性提出涤痰通络法分阶段、分层次治疗 ML 的理论并取得良好临床疗效。现总结史教授运用涤痰通络法治疗 ML 经验如下。

1 ML 病因病机

ML 可归于中医学“痰核”“失荣”“恶核”等范畴^[2]。《备急千金要方》中有对本病特征的记载:“恶核病,卒然而起,有毒。若不治,入腹,烦闷杀人。”现代医家将 ML 病机归纳为痰、毒、瘀、滞、虚五方面^[4],以正气虚弱

为发病根本。《灵枢·百病始生》云“虚邪之中人也,始于皮肤,留而不去,则传入于络脉,留而不去,传舍于经,稽留而不去,息而成积,或着孙络,或着络脉”,阐明了络脉久病成积^[5]。《灵枢·小针解》云:“络脉之渗灌诸节者也。”《灵枢·血络论》言:“新饮而液渗于络。”络脉是人体通行气血、温煦濡养机体的重要通路,并兼具将津与血相互转化的生理功能^[6-7],其特点与淋巴系统的生理功能高度重合^[8]。因 ML 发生于淋巴结及淋巴组织,为在络之病,又因其发病隐匿,发现时恶核根深蒂固属“久病入络”,每因痰邪留滞经络日久积聚而发病^[9],故本病以痰为根本病理因素^[2],而癌毒为痰瘀凝结而成的病理产物^[10]。

临床研究^[11]表明,恶性淋巴瘤中医证型以瘀血内阻、痰湿凝结证为多见,与痰邪阻络的核心病机密切相关。《成方便读》云:“互相搏结,稽留不去,如是则气道不利,日以滋盛,则为积为聚,为癥为瘕,种种诸证,所由来也。”可见络脉通畅是痰邪祛除、疾病康复的重要条件。

2 史哲新对 ML 的认识

史教授认为,ML 的发病是由于正虚(脾肾受损),水道不利,气血津液代谢失常导致络脉不通,表现为“络滞→络瘀→络闭”的病机演变过程^[12],又因水湿成痰并夹杂毒、瘀等病理产物形成痰毒,阻滞于络脉干扰气血津液代谢,成为有形痰核,进一步阻塞络脉,形成不断加重的病理循环过程。毒邪不断聚集则表现为淋巴结肿大,是“无痰不作核”的典型体现。

史教授认为“络以通为用”,《黄帝内经》有“结者

[※]基金项目 天津市自然科学基金项目(No.21JCQNJC01210);天津市教委科研计划项目(No.2021KJ145);天津中医药大学第一附属医院“拓新工程”基金项目(No.院 2020057)

[▲]通信作者 史哲新,女,主任医师,医学博士,教授,博士研究生导师。主要从事中西医结合治疗血液病的研究。E-mail:shzhx0604@163.com

• 作者单位 天津中医药大学第一附属医院(天津 300381)

散之,留者攻之”“留而不行,必通以行之”的治疗原则,故本病以涤痰通络、扶正达邪为要。史教授强调,ML虽临床分型复杂,然其基本病机相同,只有络脉得通,气血得行,才能运行水液排除病邪^[13],临床应以ML痰毒的共同病机为切入点,通过分阶段、分层次辨析痰毒阻滞络脉轻重缓急作为ML的辨证分型依据,治疗全程应用涤痰通络法;临证通过“涤”逐痰邪,“通”行络脉以消除积聚,给邪以出路,并时时兼顾补脾扶正,攻补兼施,针对不同的ML患者采取个体化分型治疗,可有效地改善患者症状,减轻不良反应,抑制肿瘤增殖并改善患者的预后情况。

3 涤痰通络治疗 ML 经验

3.1 疏通络脉——首辨络脉阻塞轻重 《医学心悟》云:“消者,去其壅也。脏腑、筋络、肌肉之间,本无此物而忽有之,必为消散,乃得其平。”史教授强调络脉为容邪之所,痰毒阻滞络脉则气血闭塞不通,二者具有直接病理关联性^[14],而通过清消络脉,恢复气血流行,邪得出路则可使络通、毒祛、正复。史教授依据淋巴结大小及症状区分络阻程度的不同,治疗时首辨在络、阻络、截络三个络阻动态发展阶段,分期治疗。

3.1.1 痰核在络,络脉微滞 痰核在络期为毒瘀病变发展阶段的早期,此期患者临床症状常不明显,淋巴结较小难以扪及,病理特点以络脉运行输布功能障碍、气血循行滞涩不畅为主,病机核心重点在“滞”,为络病从功能性病变向器质性病变发展的初级阶段^[5]。史教授认为“络以辛为泄”,此期应以温阳行气畅络为首要治法,治疗着重通畅中焦。其临证常用丁香、细辛、桂枝辛香温散;香附、郁金疏理气血;酸枣仁养血敛津。诸药合用,共奏辛以通络、酸敛气血之效,此为以调代攻,寻求气机通畅,正气自通之法。

3.1.2 痰核阻络,络脉瘀阻 随着疾病的发展,痰毒作核成形,瘀阻络中,阻滞气机,络气瘀滞可进展为痰毒阻络期。此期患者颈项、耳下或腹内出现结块,推之不移,难溃难消,为淋巴结肿大,并出现面色晦暗、四肢麻木、舌黯有瘀斑或瘀点等兼症,为痰毒瘀阻,络气运行艰难所致,是ML病变过程中的常见阶段。史教授认为,此期宜谨守“络以通为用”之法,治疗以通络化痰为先,临证常以桃红四物汤为基础方,以逐瘀通经之品如红花、桃仁、川芎、大黄等通行络脉;若证见痰瘀互结,加半夏、天南星;若证见气虚血瘀,加用黄芪桂枝五物汤;若血脉瘀阻为著,加用大黄蛰虫丸。

3.1.3 痰核截络,络脉闭塞 痰毒积聚成核堵塞络脉,络脉闭阻则气血凝滞不通,进一步加重痰、毒、瘀胶结的情况。此期患者多处于疾病中晚期,常因久病体虚而出现四肢不用、疼痛等阳气瘀闭的症状及多种变证,治疗重在搜剔开塞通络。史教授提出,此期治疗非草木之品可奏效,唯虫类通络药物方可走窜入络、搜剔疏拔、破瘀除瘤^[5],其临证喜用全蝎、蜈蚣、地龙三药搜剔通络,以白僵蚕兼顾攻毒散结,并依据痰毒阻塞、定殖部位之差异辨证使用五逐瘀汤以活血通络,改善症状。

3.2 涤荡痰邪——次辨恶核痰毒强弱 根据生物学特点和临床表现,ML可分为多种侵袭力及预后不同的临床亚型。史教授整合各型ML共同的病机特点,认为恶核痰毒阻络之病性相同,而痰毒性强弱之异为其主要区别,根据ML病程及肿瘤侵袭性分为毒痰、顽痰、余痰三型,以痰毒强弱指导分型用药。

3.2.1 攻逐毒痰 侵袭性淋巴瘤多增殖迅速、预后较差,邪气凝聚深重,痰核毒性较强。临证对于正气尚足的患者,史教授遵循《黄帝内经》“坚者消之”原旨,运用山慈菇、半枝莲、半边莲、白花蛇舌草等具有解毒化痰之效的中药攻毒祛邪,以期达到截断病势、防邪扩散之效。现代药理研究^[15-16]表明,夏枯草及白花蛇舌草具消痰化痰解毒之效,可有效抑制淋巴瘤增殖,诱导淋巴瘤细胞凋亡,并可配合化疗药物以增效,对ML有显著的抑制作用。

3.2.2 清化顽痰 惰性淋巴瘤如滤泡性淋巴瘤、边缘区淋巴瘤表现为相对进展缓慢,预后较好。史教授认为,此类ML的病机关键为顽痰胶结难解。顽痰毒性尚低,入络日久难祛,治宜遵循“结者散之”之旨,临床以二陈平胃散为基础方,并加半夏、天南星等药物配合辛香走窜、通络搜剔之品如全蝎、蜈蚣、僵蚕以清痰开结。全蝎一药兼具祛痰、通络双重作用,并且具有抑制淋巴瘤生长、预防耐药、协同化疗的药理作用^[17],故为史教授临床遣方常用的中药。

3.2.3 涤荡余痰 ML患者因反复化疗导致正气受损,尚未达到阴阳自和的状态,邪毒仍伏藏阴分,即“正虚毒留”^[18]。临床上通过促使正气恢复至一定程度而足以抵御邪毒损伤机体,有望改善患者症候以提高生活质量^[19]。史教授认为,本病患者经化疗后体内恶核衰半,仍留余痰在络,应遵循“留者攻之”“客者除之”之旨,及时运用中药进一步巩固治疗以调理脾胃、涤荡余痰,以达病后防复的目的。其临床常用具有补

脾利水育阴功效的中药如泽泻、竹叶等,通过涤荡残存之邪,达到逆转肿瘤耐药^[20]、延长生存期之效。

3.3 标本兼治——辨正邪盛衰缓急 ML病机总以痰毒为主,然患者常证同症异,临床表现不尽相同^[21]。史教授严守《伤寒论》“观其脉证,知犯何逆,随证治之”的思想,在辨析ML病性、病势的基础上,根据症状、舌脉、治疗阶段,通过识“脉-证”了解疾病之动态,并辨“脉-证”从而施之以法^[22],辨证搭配涤痰与通络治法从而达到个体化治疗。如化疗后骨髓抑制患者证属脾肾衰惫、化血乏源^[23],治以黄芪、肉桂等药及血肉有情之品以填精补血;有感染症状者多属卫表不固、内外合邪^[24],则治以玉屏风散益气固表,并辨证结合解毒药物如黄芩等;化疗后周围神经病变患者证属脉络痹阻^[3],则多用鸡血藤、丹参以活血通络;若出现水钠潴留症状以及黄疸、肿胀等症,则以化痰利湿、解毒化瘀等法予以缓解。

4 典型病例

王某,女性,56岁,2022年8月30日初诊。主诉:发现双侧颈部肿块1年。患者2021年10月因发现右侧颈部肿物,取病理活检确诊为:弥漫大B细胞淋巴瘤(IIA期,高级别B细胞淋巴瘤,伴Bcl 2、Bcl 6及MYC重排阳性,P 53缺失阳性),行R-CHOP方案化疗4周期及R-GemOx方案标准剂量2周期及减低剂量3周期,疗效均不明显,颈部淋巴结缩小不明显并出现骨髓抑制,末次化疗时间2020年8月15日。刻诊:面色晦暗,乏力,双下肢麻木疼痛,燥热,自汗,情志不舒,喉间痰鸣,触诊双侧颈部肿块,质韧,无疼痛,移动度差,双腋下及双侧腹股沟区可触及结节,纳可,寐可,二便调,舌暗淡,苔白腻,脉弦细。淋巴结彩超示:左颈部最大淋巴结1.8 cm×0.6 cm,右侧颈部II区低回声结节3.6 cm×2.6 cm;左腋下较大淋巴结3.5 cm×0.7 cm,右腋下较大淋巴结2.9 cm×0.9 cm。血常规示:WBC 3.23×10⁹/L, HGB 119 g/L, PLT 124×10⁹/L。西医诊断:弥漫大B细胞淋巴瘤。中医诊断:恶核,辨为气血两虚,痰毒阻络证。治法:攻逐毒痰,扶正通络。处方:柴胡平胃散加减。药用:黄芪30 g,陈皮10 g,半夏10 g,茯苓15 g,柴胡10 g,党参10 g,黄芩15 g,郁金15 g,知母15 g,浙贝母15 g,猫爪草15 g,夏枯草15 g,山慈菇5 g,白花蛇舌草15 g,甘草10 g。7剂,水煎,早晚分服。

2022年9月6日二诊:服药后无不适,偶微乏力,

较前明显改善,无发热,触诊颈部淋巴结约3 cm×2 cm,纳可,眠浅易醒,二便调,舌淡,苔白,脉沉。予上方去柴胡、黄芩,加半枝莲、半边莲各15 g。14剂,煎服法同前。患者服药未诉不适,诸症减退,效不更方,继服十余剂。

2022年10月17日三诊:诸症好转,未诉明显不适,右颈部肿块持续减小,舌红,苔薄,脉弦。查血常规:WBC 5.29×10⁹/L, HGB 120 g/L, PLT 208×10⁹/L。予上方去远志,夏枯草加至30 g。14剂,煎服法同前。

患者于2022年10月20日复查淋巴结彩超示:左侧颈部较大淋巴结约1.8 cm×0.65 cm,右侧颈部II区低回声结节2.8 cm×1.7 cm;左腋下较大淋巴结2.1 cm×0.8 cm,右腋下较大淋巴结1.8 cm×0.8 cm,较前显著缩小。

患者继续于门诊间断诊治,并随访1年,一般情况良好,病情稳定,淋巴结未复肿大。

按 本案患者所患之弥漫大B细胞淋巴瘤,侵袭性较强,辨其病性为“痰毒”^[25];患者病程1年有余,触诊见颈部肿块形成,又出现双下肢麻木、疼痛等气血阻滞见证,故其病势属“截络”。因其毒痰阻滞络脉,气机阻滞则见体倦、情志不舒;络气瘀滞则见下肢麻木、疼痛;药毒伤中则见气血两虚。脉证相合,证属气血两虚,痰毒阻络,治以补气生血,涤痰通络。因患者初诊乏力、低热、血小板低下明显,故初诊以柴胡平胃散加黄芪以燥湿醒脾,扶正和营。方中黄芪、党参健脾补气,助脾阳得复为君。山慈菇、夏枯草、猫爪草、白花蛇舌草攻毒散结通络;陈皮、半夏、茯苓燥湿化痰,和中调胃,共为臣药。黄芩清热祛痰;浙贝母、郁金、知母滋阴除烦以标本兼顾;柴胡既可退热,又可疏肝解郁,共为佐药。甘草调和诸药为使。诸药合用,以达益气通络之功,伺正气充足后加强祛痰之力。二诊时患者体力改善,热咳消退,恶核略减,此乃药证相应,故去清热之柴胡、黄芩,追予半枝莲、半边莲以攻逐毒痰。三诊患者诸症皆平,结合舌脉判断患者络脉得行,气血得通,唯肝郁痰凝尚存,乃去远志留取茯苓安神之效,增夏枯草清肝散结。诸方得法,三诊即见症状明显改善。该案患者通过涤而通之-攻而通之-随证治之的个体化涤痰通络流程,取得了良好疗效。

5 讨论

络脉为通行人体气血的重要通路,ML以其痰凝成核的特性阻滞络脉,夹杂毒、瘀等病理因素,阻碍气

血的流动和交换并沿络脉传播。史教授总结临证经验,传承创新,认为本病属中医学“络病”的范畴,从“络滞-络瘀-络闭”认识ML的病机演变,认为“痰毒”为ML的核心病机,并以此为基础创造性地进行ML中医辨证分型论治,以“痰核”在络、阻络、截络进行分期辨证,以毒痰、顽痰、余痰进行分型辨证,全面分析患者的综合病机,治疗上攻补兼施,标本兼治,以平为期,通过综合运用化痰解毒、清痰通络、辛香搜络等法,配合西医化疗增效减毒,临床疗效颇为显著。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2020 [J]. CA: Cancer J Clin, 2020, 70(1): 7-30.
- [2] 中国中西医结合学会血液学专业委员会淋巴瘤专家委员会. 淋巴瘤中西医结合诊疗专家共识(2020年) [J]. 中国中西医结合杂志, 2021, 41(9): 1036-1041.
- [3] 孙长勇, 汤久慧, 王茂生, 等. 温阳和血通痹方治疗淋巴瘤化疗相关周围神经毒性疗效观察 [J]. 西部中医药, 2018, 31(12): 60-62.
- [4] 田晓琳, 杨臻, 王建英, 等. 恶性淋巴瘤的近现代中医诊疗现状 [J]. 世界中医药, 2016, 11(8): 1644-1648.
- [5] 宋莹莹, 杨进. 从络病学说论治糖尿病血管并发症 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(5): 406-409.
- [6] 吴以岭, 魏聪, 赵珊珊. 气与气络学说探讨 [J]. 中医杂志, 2017, 58(21): 1801-1807.
- [7] 王显, 王永炎. 对“络脉、病络与络病”的思考与求证 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(9): 581-586.
- [8] 侯天将, 由凤鸣, 祝捷, 等. 从中医对淋巴组织生理特性的认识论治恶性淋巴瘤 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(4): 741-743.
- [9] 殷婷婷, 朱学军, 胡守友. 胡守友教授辨治淋巴瘤思想管窥 [J]. 西部中医药, 2018, 31(5): 29-32.
- [10] 张佳慧, 王笑民, 杨永, 等. 王笑民教授从“毒”论治肿瘤经验 [J]. 中国医药导报, 2020, 17(8): 190-193.
- [11] 齐瑞丽, 邱鸣寒, 赵轩竹, 等. 淋巴瘤中医证型与预后因素相关性研究 [J]. 湖南中医药大学学报, 2022, 42(4): 659-664.
- [12] 金硕果, 刘福友, 杨东东, 等. 基于胶质淋巴系统探讨“毒损脑络” [J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(10): 186-191.
- [13] 王蝶, 张宝成, 王宝家, 等. 基于“开玄府一通络脉”理论探究三甲散治疗肝纤维化 [J]. 四川中医, 2022, 40(4): 15-18.
- [14] 肖尧, 付西, 李蒙丽, 等. 基于“淋巴玄府”探讨风药论治恶性淋巴瘤 [J]. 吉林中医药, 2019, 39(9): 1121-1123.
- [15] 李伟明, 薛伟丽, 付晓瑞, 等. 基于 JAK/STAT 信号通路探讨夏枯草提取物对间变性大细胞淋巴瘤的作用及机制研究 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(2): 35-42, 34.
- [16] 李华, 周云, 温省初, 等. 白花蛇舌草通过 PI3K/Akt 信号通路抑制人非霍奇金淋巴瘤 Raji 细胞增殖 [J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(20): 3495-3499.
- [17] GAO F, LI H, CHEN Y D, et al. Upregulation of PTEN involved in scorpion Venom-induced apoptosis in a lymphoma cell Line [J]. Leukemia & Lymphoma, 2009, 50(4): 633-641.
- [18] 岑冰, 史哲新. 入阴搜邪治疗微小残留白血病刍议 [J]. 四川中医, 2011, 29(3): 54.
- [19] 李慧, 李达. 李达从毒辨治血液肿瘤思路与临证经验 [J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(3): 1086-1090.
- [20] 闫理想, 史哲新, 杨向东, 等. 益气养阴方对 CD34⁺CD38-KG1a 白血病干细胞活性的影响 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(11): 5180-5183.
- [21] 郑佳彬, 刘杰, 李冰雪, 等. 淋巴瘤患者症状特征与中医辨证的临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(10): 4730-4736.
- [22] 陈海静, 史哲新. “观其脉证, 知犯何逆, 随证治之”思路探析 [J]. 上海中医药杂志, 2016, 30(2): 34-35.
- [23] 苏轲, 司文涛, 侯爱画. 中医治疗化疗所致骨髓抑制的研究进展 [J]. 中医肿瘤学杂志, 2020, 2(5): 87-91, 73.
- [24] 许崇艳, 马志强, 牛占恩. 八珍汤对急性白血病化疗后骨髓抑制的疗效观察及部分机制探析 [J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 2077-2082.
- [25] 张福鹏, 李捷凯, 鲍计章, 等. 周永明从“痰毒”入手中药维持治疗侵袭性淋巴瘤经验 [J]. 中国医药导报, 2022, 19(5): 167-170.

(收稿日期: 2023-02-25)

(本文编辑: 金冠羽)