

倪海雯基于寒热错杂理论辨治恶性淋巴瘤 胃肠道并发症经验^{*}

白洁^{1,2} 凌冰莹^{1,2} 孔祥图² 于慧² 陈晓丽² 倪海雯^{2**}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

摘 要: 恶性淋巴瘤为现代病名, 治疗当以辨病结合辨证为主。改善生存、控制并发症、减少复发是中西医结合治疗淋巴瘤的策略。在淋巴瘤并发症的管理中, 胃肠道并发症较为多见, 其发病与疾病本身、药物、感染等密切相关, 病机复杂多变, 治疗棘手。倪海雯长期从事恶性淋巴瘤的中西医结合治疗, 临证中发现恶性淋巴瘤胃肠道并发症常见寒热错杂证, 治疗借鉴仲景寒热错杂之病机、取半夏泻心汤之方义, 调气机、平升降、寒温并用, 顾护后天脾胃, 疗效显著。

关键词: 倪海雯; 恶性淋巴瘤; 中西医结合治疗; 胃肠道并发症; 寒热错杂证; 半夏泻心汤

中图分类号: R733.4

文献标识码: A

文章编号: 2096-1340(2022)06-0049-05

DOI: 10.13424/j.cnki.jstcm.2022.06.009

恶性淋巴瘤是一组异质性非常强的淋巴系统肿瘤。随着分子诊断的进展, 该病已经步入了精准和个体化治疗的时代^[1-2], 以放化疗及分子靶向为基础的免疫化疗使本病的预后获得极大改善, 生存期明显延长, 慢病管理在其诊疗过程中的作用逐渐突出^[3]。控制并发症、延长生存、提高生活质量是新药时代中西结合优化治疗淋巴瘤的策略和目标。据统计, 在我国恶性淋巴瘤患者 5 年生存率仅为 38.4%, 低于欧美国家^[4]。并发症带来的治疗中断、治疗依从性下降是影响规范化治疗的重要因素, 进一步影响了免疫化疗给该病带来的生存获益。其中, 以胃肠道并发症较为多见, 其临床症状多表现为寒热错杂之象, 病机错综复杂, 治疗上, 单纯治疗寒证或热证往往难以取效, 较为棘手。导师倪海雯为全国第四批优秀中医临床人才, 曾师从国医大师周仲瑛教授、全国名中医刘沈林教授、单兆伟教授, 博采众师之长, 汲经方之精粹, 结合新药时代淋巴瘤临床实践中的难点, 中西合参, 优势互补, 临证借鉴仲景寒热错杂之病机、取半夏泻心汤之方义, 虚实并进、寒热同调、攻补

兼施, 每可执简驭繁, 收效甚佳, 余跟师抄方颇有心得, 现整理倪师经验, 以飨同道。

1 证治机要

1.1 病因病机 中医古籍中并未记载淋巴瘤的病名, 现根据临床症状将其划归于“失荣、瘰癧、石疽、痰核”等病证。淋巴瘤的发病与“痰”密切相关。淋巴瘤胃肠道并发症虽症状复杂, 究其病机, 不外乎“本虚标实”“脾虚胃热”“气机失调”。其中, 本虚多责之于脾肾两脏, 又以中焦脾胃虚弱为主, 中医认为脾胃为后天之本, 气血生化之源, 《脾胃论》曰“脾胃内伤, 百病由生。”强调了脾胃的重要性。现代研究表明^[5], 胃肠道菌群在肿瘤免疫中有重要作用, 从实验研究的角度, 揭示了中医胃气理论、正气抗邪理论在“未病防病、既病防变”中的科学内涵; 标实多责之于“痰浊”“药毒”“胃热”等病理因素。胃肠为恶性淋巴瘤结外累及的常见部位, 淋巴瘤的治疗以放化疗为主, 放化疗属药毒, 化疗药物多寒性攻伐之品, 放疗多为热毒, 易伐脾胃, 耗伤气血津液, 进而出现并发症。因此, 淋巴瘤胃肠道并发症究其原因, 疾病相关、治

^{*} 基金项目: 江苏省中医药管理局课题(YB2017014); 国家中医药管理局第四批全国中医优秀人才研修项目(国中医药办人教函[2017]24号); 江苏省卫生健康委重点项目(ZD 2021040)

^{**} 通讯作者: 倪海雯, 博士, 主任中医师。E-mail: fsyy00654@njucm.edu.cn

疗药物相关为其主要原因,其他,诸如高龄、感染、全身合并症等均可产生相应的胃肠道症状。化疗之初热毒津伤,化疗后药毒损伤脾阳;久病脾肾亏虚,温煦失职,或阴虚内热,循经上炎,遂成虚实并见、上热下寒等复杂证候。个体化地分析胃肠道症状的原因,辨病辨证相结合、区分治疗阶段才能精准把握淋巴瘤的胃肠道并发症的特殊性,更好的发挥中医药的优势。

1.2 临床表现 恶性淋巴瘤胃肠道并发症常表现为纳差、乏力、便秘、腹泻、呕吐、腹胀、口苦、口腔溃疡等消化功能紊乱症状,严重者甚至出现穿孔、出血。淋巴瘤原发于胃肠,早期症状隐匿,初起胃肠道症状无特异性,与慢性胃肠道炎症、肠功能紊乱、消化道恶性肿瘤难以鉴别,如无病理诊断常易漏诊^[6]。随着病情进展,部分患者以穿孔、出血等危急重症就诊。化疗期多以消化不良症状为主,如纳差,恶心,口腔溃疡。早期以便秘为主,久病则见腹泻或腹泻便秘交替等。若癌毒之势得以控制,脾胃功能转复,则症状有所好转。若病情迁延,正气耗损,气血衰败,则进一步出现极度消瘦、气喘、心慌等五脏俱损之虚劳。

1.3 辨治思路 恶性淋巴瘤胃肠道并发症的临床辨治多以病证结合、标本兼治为原则。倪师在临床上,结合本病以癌毒为患,以周仲瑛国医大师的癌毒病机学说为指导,认为淋巴瘤胃肠道并发症的发展过程中癌毒贯穿疾病始终,癌毒凶顽,变化迅速,常与痰、热、虚等相互夹杂为患,此为该区区别于其他胃肠道疾病的本质。癌毒内蕴,燥热内生,热毒伤津,可见排便燥涩艰难;或由于化疗药物属寒性攻伐之品,易耗气伤阳,损伤脾胃,运化失常,阳虚土湿,不能蒸水化津,则水谷混杂遂成泄利。癌毒与痰、热、虚夹杂病机复杂,每多寒热并见,虚实错杂、上下同病,治疗棘手。虽癌毒为其主因,但因胃肠道症状为其主苦,标急当治标以从之,癌毒与他邪夹杂为患、脾胃气血津液受损,脾胃为后天之本,脾胃健运则气血充旺,正气存内,方可与癌毒相争,当以健运脾胃,清上温下。倪师认为投以寒温并用之法契合本病的证候特点。

2 临证心法

寒热错杂证的核心病机是脾虚胃热,升降失

司。临证治以顾护脾胃,调理气机,寒温并用为要。

2.1 脾胃为本,顾护中焦 中医讲求“邪之所凑,其气必虚”“正气存内,邪不可干”,故淋巴瘤的发病多与机体本虚有密切关系。其中中焦脾胃对机体健康占有重要地位,《素问·经脉别论篇》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行,合于四时五藏阴阳,揆度以为常也。”“脾胃为后天之本,气血生化之源”,故古代医家历来十分强调中焦脾胃虚弱是疾病发生的重要病因病机之一。张景岳曰:“脾肾不足及虚弱失调之人,多积聚之病。”《本草经疏》曰:“盖积聚癥瘕,必由元气之不足,不能运行而致之。欲其消散,必借脾胃气旺,能渐渐消磨开散,以收平复之功,如一味克消,则脾胃愈弱,后天气愈亏,故见故者不去,新者复生矣,戒之哉!”目前许多医家也都十分重视中焦脾胃在恶性肿瘤的发病的影响,如吴显文^[7]认为恶性肿瘤病机虽复杂,但无外乎“阳气虚、浊气生”而阳气的盛衰、推动,清气与浊气的升降与脾气、胃气的强弱密切相关,故中焦脾胃虚弱,气机失调,浊气久留体内是恶性肿瘤发病的重要原因。熊墨年等^[8]认为恶性肿瘤的发生、发展的基本病机是正虚邪侵,其中正虚以脾胃气虚为主;沈敏鹤^[9]认为人体生命活动均赖于气的运行,而诸气之虚皆因于脾肾之虚损,故脾肾功能在恶性肿瘤的发生发展及预后具有重要作用。周仲瑛等^[10]认为淋巴瘤的病理因素不外乎“痰、热、郁、毒、虚”五端,其中虚者以脾胃虚弱多见。故临床在治疗恶性淋巴瘤时,应重视顾护中焦,其虽着眼于脾胃,实则五脏六腑兼顾。

2.2 寒热错杂,气机逆乱 寒热错杂是指在同一病人身上,既有寒证,又有热证,寒热交错,同时出现,称为寒热错杂。关于寒热错杂的描述,首见于《内经》“胃欲寒饮,肠欲热饮,两者相逆”,言简意赅概括了胃热肠寒两者并见的病机特点。而后张仲景对寒热错杂证的辨证论治进行了更加详尽的描述,《伤寒论·辨太阳病脉证并治》曰:“伤寒五六日,呕而发热者,柴胡汤证俱,而以他药下之……但满而不痛者,此为痞,柴胡不中用之,宜半

夏泻心汤。”病机为小柴胡汤证误用攻下,损伤脾胃阳气,少阳邪热趁虚而入,以致寒热互结,遂成痞证。《金匱要略》补充曰:“呕而肠鸣,心下痞者,半夏泻心汤主之。”里虚胃寒故心下痞,寒饮郁而化热上泛则呕,热激饮于肠则肠鸣,指明寒热错杂证的病机为脾胃升降失常,而成上热下寒之证,治以半夏泻心汤加减。在疑难肿瘤性疾病中“寒热错杂”尤为多见。花宝金等^[11]认为肿瘤的发生多为寒热虚实夹杂,尤其是放化疗等治法极易损伤人体正气,而出现口干渴、咽喉不利、唾脓痰、心烦、恶心呕吐等上热症状和心下痞满、腹痛、肠鸣泄泻、食纳差等下寒症状并见,故在临床治疗上常使用半夏泻心汤加减化裁,以和解表里,清上温下,收效甚捷。徐瑞荣等^[12]认为半夏泻心汤的病机关键在于中气虚弱,湿热阻胃,寒热错杂,升降失调,气机逆乱,临床上恶性血液疾病的发病或化疗治疗过程中经常会出现寒热紊乱的胃肠消化道症状,故常使用半夏泻心汤平调寒热阴阳。麻柔等^[13]常使用半夏泻心汤治疗化疗后出现呕满、不欲食、苔腻或大便稀泻等中焦湿热症状兼有虚象者。

2.3 调理气机,寒温并用 从寒热错杂的证候特点来看,寒热的发生关乎脾胃,脾胃同居中焦,为调畅气机之枢纽,气血生化之源。《素问·六微旨大论》云:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危。”强调了气机升降出入的重要性,太阴脾土主升清、阳明胃土司降浊,二者升降相因,调畅气机,平其升降,则转输敷布正常,气血化源不竭。治当以调畅气机,寒热并调。其次,柯韵伯曰“虚则太阴”“实则阳明”,脾胃互为表里,脾虚胃热,常出现上热下寒,寒热错杂证。临床以中焦痞证较为多见,多表现为心下痞闷、纳差、腹痛、腹泻等胃肠道症状。辨寒热阴阳之病性,以和阴阳,调寒热,是中医学整体观的优势所在。寒热错杂证以寒热并见为主。《神农本草经》云:“疗寒以热药,疗热以寒药。”但针对寒热错杂证则需寒热并调以纠其偏胜,单纯投以寒热之品恐非得当。临证当守寒热并治之法,投以寒凉以清降胃腑、兼以温热以助运脾阳,谨以慎之,以免寒凉伤阳、辛温助热之弊端。方以仲景所创半夏泻心汤为基础。半夏泻心

汤由半夏、干姜、炙甘草、人参、黄连、黄芩和大枣七味药物组成。方中半夏辛温消痞散结、和胃降逆,干姜辛热温中散寒,黄芩、黄连苦寒清热泻火,四药相合辛开苦降,寒热并调,佐以大枣、人参、炙甘草味甘之品,调和脾胃扶助正气。现代药理学研究亦表明半夏泻心汤有保护胃黏膜、抗肠道肿瘤、抗 HP 感染、调节肠道菌群等作用^[14-15]。

2.4 去滓再煎,和解药性 “去滓再煎”是中药方剂的一种特殊煎煮方法,指煎煮诸药后弃去药渣,取其药汁再行煎煮。清代医家徐灵胎曰:“煎药之法,最宜讲究,药之效与不效,全在乎此。”^[16]可见煎煮方法对临床疗效有重要意义。现代医家通过对半夏泻心汤的古代文献考证发现,在记载药物组成及用量的 124 条文献中,半夏泻心汤的剂型均为汤剂,煎煮方法以“去滓再煮”法最多^[17]。后世医家认为此法为和解药性之意,可调和诸药,使药性和合,以求达到平调寒热之目的。正如徐灵胎云:“去滓再煎者,此方乃和解之剂,再煎则药性和合,能使经气相融,不复往来出入。”^[18]日·丹波元简曰:“去滓再煎者,要使药性合而为一,漫无异同,并停胃中,少顷随胃气以敷布,而里之未和者遂无不和^[19]。”现代研究亦表明,去滓再煎可明显提高各成分在水煎液中的含量,一定程度上提升了半夏泻心汤的临床功效^[20]。除此之外,《神农本草经》认为半夏为草部下品,“多毒不可久服”。《医学衷中参西录》载:“半夏:味辛,性温,有毒。”现代药理研究表明,半夏的毒性成分不耐热,不溶或难溶于水,其刺激作用可通过煎煮去除,故去滓再煎可有效去除生半夏峻烈毒性,使水煎液安全无毒^[21]。因此,半夏泻心汤作为寒热并调的代表方剂不仅在配伍及剂量上严谨,在煎煮方法上亦非常细致。仲景不愧为医圣,乃后世之垂范。

3 病案举例

傅某某,女,57 岁,因“淋巴瘤化疗后胃脘胀满间作 1 周余”于 2020 年 6 月 18 日来我院就诊。患者 2020 年 4 月无明显诱因下出现咳嗽,咳黄黏痰,不易咯出,无发热,伴胸闷气喘,夜间尤甚,右侧肋间及后背疼痛。2020 年 4 月 29 日查胸部 CT 示:右侧胸腔包裹性积液并右肺萎陷。后至我院呼吸科就诊,5 月 2 日行肺穿刺活检术,术后病理结合

免疫组化示:滤泡性淋巴瘤。PET-CT 示:淋巴结、胸膜、胸壁肌肉、骨、脾多发浸润。结合 PET-CT 结果,代谢高,考虑转化,诊断为弥漫大 B 细胞淋巴瘤。2020 年 6 月 2 日起予调整剂量 R-CDOP 治疗,化疗后出院,门诊随诊。刻下见:患者胸闷,咳少量黄黏痰,右侧肋间及后背疼痛,乏力,纳差,胃脘胀满间作,大便干结难解,口苦口干,舌质红,边有紫气,苔白腻,脉弱。中医诊断:痰核病(寒热错杂证)。西医诊断:弥漫大 B 细胞淋巴瘤(生发中心亚型,Ⅳ期 A 组)。治以平调寒热,调畅气机。拟方如下:太子参 15 g,生白术 30 g,茯苓 15 g,法半夏 10 g,干姜 5 g,黄芩 10 g,黄连 3 g,蒲公英 15 g,莪术 10 g,郁金 10 g,浙贝母 10 g,蜜紫菀 10 g,蜜枇杷叶(包)10 g。7 剂,水煎服,早晚各一次。

二诊(2020-06-25):患者诉胸闷较前好转,咳嗽减少,右侧肋间及后背疼痛同前,乏力时作,胃脘胀满稍有减轻,大便仍干结难解,小便正常,纳差,寐可。舌质红,有紫气,苔黄腻,脉弱。上方加丝瓜络 6 g,全瓜蒌 30 g,丹参 30 g,当归 10 g,枳实 10 g,厚朴 6 g,生谷芽 15 g,生麦芽 15 g。7 剂,水煎服,早晚各一次。

三诊(2020-07-09):患者于 2020-06-27 行第二疗程 R-CDOP 方案化疗,化疗后出院。刻下见:胸闷、咳嗽咳痰未作,胁肋部牵及后背疼痛减轻,胃脘胀满好转,大便干结次数减少,仍乏力神倦,口干口苦,纳差,潮热盗汗,舌质红,苔黄腻,脉弱。原方去浙贝母、蜜紫菀,加豆豉 6 g,通草 3 g,射干 9 g,青蒿 10 g。14 剂,水煎服,早晚各一次。

四诊(2020-09-17):患者于 2020-07-24、08-21 继行 R-CDOP 方案化疗。刻下见:服上方后诸症均明显好转,胃脘痞满消失,纳增,二便调,舌红,苔薄腻,脉弱。原方有效,守方 30 剂,煎服法同前。

按语:患者首诊明确诊断弥漫大 B 细胞淋巴瘤。肺脏起病,故出现咳嗽咯痰、胸闷等症状,加之体型肥胖,喜食肥甘厚味,脾胃运化功能失常,食滞脾胃,化热上蒸,癌毒内蕴,肺脾素虚,复因药毒攻伐,损伤正气,故乏力,胃脘痞满,大便干结难解,口干口苦。临证以癌毒病机理论,结合寒热错杂之辨证要点,辨证属寒热错杂证,病机为肺脾亏

虚,气机失调,寒热错杂,进而气血逆乱,癌毒瘀热互结,治以健运中焦,调畅气机,寒温并用,方以半夏泻心汤为正治,合四君子汤易炒白术为生白术 30 g 以助健运通便;郁金、莪术活血化瘀、通络止痛;浙贝母、蜜紫菀、蜜枇杷叶清金润肺、化痰止咳,且宣上达下有助排便。二诊:患者胸闷、胃脘胀满稍有减轻,但大便仍难解,胃口不佳,故加用枳实、厚朴同生谷芽、生麦芽健脾除痞,消积导滞;患者右侧肋间及后背疼痛同前,结合舌有紫气,考虑为癌毒存内,气血运行失常,瘀血内生,停于肌肉筋膜之间,故加瓜蒌甘缓润下,舒肝止痛;丹参、当归、丝瓜络增强活血化瘀止痛之效。三诊,患者肺部起病日久,癌毒内蕴,虽出现口干口苦、潮热盗汗等阴虚之症,但见苔黄腻脉弱,此乃湿蕴热蒸,郁闭上中二焦,非阴虚之象,故加用豆豉、通草、射干与郁金、枇杷叶成上焦宣痹汤宣透舒达;郁金豆豉辛香与黄连黄芩苦寒共成黄连黄芩汤,乃苦寒微辛法用于湿温中阻之口干口苦。四诊,患者症状均有所好转,表明药已切合病机。但考虑弥漫大 B 细胞淋巴瘤为侵袭性恶性肿瘤,病情较重,还需继行化疗,故守方巩固。

综上所述,恶性淋巴瘤胃肠道并发症多见,其发生与化疗药物副作用、肿瘤胃肠道累及、感染、年龄等因素相关。临床以寒热错杂表现为多,倪师临证借鉴仲景治疗寒热错杂证思路,辨寒热之偏胜,审虚实之夹杂,寒温并用,虚实并进,复中焦升降之枢机,畅中土开合之枢纽,正确把握其病机特点,并应用以半夏泻心汤为代表的寒热并调方剂,在解决这类疑难病症、提高临床疗效方面值得借鉴。

参考文献

- [1] Sehn LH, Salles G. Diffuse Large B-Cell Lymphoma[J]. N Engl J Med, 2021, 384(9): 842-858.
- [2] Susanibar-Adaniya S, Barta SK. 2021 Update on Diffuse large B cell lymphoma: a review of current data and potential applications on risk stratification and management[J]. American Journal of Hematology, 2021, 96(5): 617-629.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中国抗淋巴瘤联盟, 中国医师学会血液科医师分会. 中国淋巴瘤患者全程管理模式专家共识(2021 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2021, 42(5): 364-368.

- [4] Allemani C, Matsuda T, di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37? 513? 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries [J]. The Lancet, 2018, 391(10125): 1023-1075.
- [5] Sivan A, Corrales L, Hubert N, et al. Commensal Bifidobacterium promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy [J]. Science, 2015, 350(6264): 1084-1089.
- [6] 陈海珠, 宋腾, 张会来, 等. 原发性胃肠道弥漫大 B 细胞淋巴瘤 195 例的临床特征和预后分析[J]. 中华消化杂志, 2016, 36(8): 519-525.
- [7] 开润智, 杨玉莹, 吴显文. 吴显文以健运中焦法治疗恶性肿瘤经验[J]. 北京中医药, 2018, 37(3): 238-239.
- [8] 梁启军, 熊墨年. 熊墨年教授治疗恶性肿瘤的“益气清毒”法学术思想诠释[J]. 时珍国医国药, 2015, 26(10): 2533-2535.
- [9] 徐海虹. 沈敏鹤辨治肿瘤经验探析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(14): 17-18.
- [10] 倪海雯, 朱焱, 郭立中, 等. 周仲瑛辨治恶性淋巴瘤学术思想管窥[J]. 中医药临床杂志, 2013, 25(12): 1051-1053.
- [11] 花宝金, 鲍艳举. 半夏泻心汤治肿瘤体悟[J]. 中医杂志, 2007, 48(1): 19-21.
- [12] 张芮铭, 徐瑞荣. 徐瑞荣应用半夏泻心汤治疗血液肿瘤疾病经验举隅[J]. 湖北中医杂志, 2017, 39(11): 14-15.
- [13] 张姗姗, 全日城, 麻柔. 麻柔治疗免疫性血小板减少性紫癜经验[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 103-104.
- [14] 彭林佳, 刁建新, 王琳琳. 半夏泻心汤药理作用研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(36): 37-39, 45.
- [15] 马佳乐, 李慧臻, 王振兴, 等. 半夏泻心汤联合三联或四联疗法治疗幽门螺杆菌相关性慢性胃炎的 Meta 分析[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(8): 567-572, 579.
- [16] 徐灵胎. 医学源流论[M]. 刘洋, 校注. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 43.
- [17] 李付平, 葛玉琴, 宗义君, 等. 半夏泻心汤的古代文献考证[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(22): 164-171.
- [18] 徐灵胎. 徐灵胎医学全书[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1999: 177.
- [19] 丹波元坚. 药治通义(皇汉医学精华书系)[M]. 王春燕, 田思胜, 校注. 北京: 中国医药科技出版社, 2019: 135.
- [20] 毛盛芳, 张洁. 不同煎煮方法对半夏泻心汤中有效成分的影响分析[J]. 中草药, 2019, 50(15): 3654-3659.
- [21] 潘会朝, 郭富礼. 中药汤剂当用生半夏[J]. 时珍国医国药, 2003, 14(9): 539-540.

(修回日期: 2022-04-12 编辑: 巩振东)