

引用:孙铜林,刘华,王理槐,李杨,李杳瑶.刘华从“正虚伏毒”理论维持治疗 IV 期肺鳞癌的经验[J].湖南中医杂志,2024,40(6):40-43.

刘华从“正虚伏毒”理论维持治疗 IV 期肺鳞癌的经验

孙铜林,刘 华,王理槐,李 杨,李杳瑶

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙,410007)

[摘要] 介绍刘华教授从“正虚伏毒”理论维持治疗 IV 期肺鳞癌的经验。刘教授认为,“正虚伏毒”贯穿晚期肺鳞癌始终,“正虚伏毒”是 IV 期肺鳞癌维持治疗的病机,“癌毒传舍”是 IV 期肺鳞癌维持治疗失败的原因,治疗上以益气养阴、活血化痰解毒为主,并注重扶正抗癌,防“传”拒“舍”,方可获效。并附验案 1 则,以资佐证。

[关键词] 肺癌;鳞癌;IV 期;维持治疗;正虚伏毒;名医经验;刘华

[中图分类号] R273.42 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.06.009

晚期鳞癌占非小细胞肺癌的 30%^[1],易累及大血管并危及生命,因缺乏有效的驱动基因,故化疗在 IV 期肺鳞癌的治疗中不可替代^[2]。IV 期肺鳞癌患者的预后较差^[3],所以一线化疗后的维持治疗至关重要。维持治疗不仅可以巩固一线疗效,还可以推迟肿瘤进展时间以延长患者的生存期^[4],但由于进入维持治疗无进展生存期多不乐观,且可行药物少^[5],药物不良反应大^[6],因此 IV 期肺鳞癌的维持治疗多不乐观。中医药可使肺癌患者“改善症状、带瘤生存、提高生活质量”^[7],在维持治疗中具有较高的临床价值,而口服中草药则被视为一种有效、安全的维持治疗策略^[8-10]。

刘华教授,主任医师,躬耕临床三十余年,擅长中西医结合防治肿瘤,在晚期肺鳞癌的维持治疗中积累了丰富的临床经验。刘教授在临床实践中发现,“正虚伏毒”贯穿晚期肺鳞癌始终,基于“正虚伏毒”理论形成的治疗理念在晚期肺鳞癌维持治疗中应用广泛,现分述如下。

1 “正虚伏毒”是 IV 期肺鳞癌维持治疗的病机

肺癌属中医学“咳嗽”“咯血”“肺痿”“胸痛”等范畴,《素问·评热病论》提出:“邪之所凑,其气必虚”。同时《医宗必读·积聚》记载:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”《杂病源流犀烛·积聚癥瘕

癖痞源流》提出:“邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰为食为血,皆得与正气相搏。邪气既胜,正不得而制之,遂结成形而有块。”肺癌的发病总不离正气不足,邪气入侵^[11]。发病机制大致因虚而病,因虚而致实,是一种全身属虚局部属实的疾病^[12]。本课题组前期临床观察亦发现,肺癌患者最常见的为气虚证、阴虚证及气阴两虚证,而气阴两虚贯穿疾病的始终^[13-15]。

维持治疗期的病情是否进展取决于正气盛衰,而经过一线标准治疗后,人体正气处于虚衰状态。此时正气虚衰,邪毒留恋内伏,伺机发病^[16]。《羊毛瘟疫新论》云:“夫天地之气,万物之源也;伏邪之气,疾病之源也。”伏邪,是疾病的根源。《中医大辞典》记载所谓伏邪者,乃藏于体内而不立即发病的病邪。伏邪久伏于内,则发为“伏毒”^[17]。“伏毒”之名始见于《时病论·冬伤于寒春必病温大意》:“温毒者,由于冬受乖戾之气,至春夏之交,更感温热,伏毒自内而发。”毒的概念出自《素问·五常政大论》王冰注:“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也。”毒,意指峻厉剧烈的病邪。因此“伏毒”蓄留不去,伺机发作,通常毒性猛烈,病情危重,或迁延难祛^[18]。综上,维持治疗期的机体处于“正虚伏毒”的状态。

《仁斋直指方·癌》中云:“癌者上高下深,岩穴之状,颗颗累垂……毒根深藏,穿孔透里。”所以癌邪

基金项目: 创新平台与人才计划——临床医学研究中心(基地)(2021SK4023),湖南省临床医学研究中心;湖南中医药大学科研基金与联合基金项目(2021XJJ047);湖南省长沙市自然科学基金项目(kq2202454)

第一作者: 孙铜林,男,医学硕士,主治医师,研究方向:中西医结合防治肿瘤

通信作者: 王理槐,男,医学硕士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合防治肿瘤,E-mail:510236274@qq.com

为患,必夹毒伤人,维持治疗期的“伏毒”,便是“癌毒”。而肺鳞癌与其他病理类型的肺癌相比,有着独特的致病因素。流行病学研究发现,肺鳞癌与吸烟有更强的相关性,高达 91% 的肺鳞癌与吸烟相关^[19-20]。烟草属中医火毒之邪,故肺鳞癌初起火毒较为明显,“壮火食气”,火毒伤精耗气,发展至晚期多出现脾肾两虚(肾阴虚、脾气虚)^[11]之象。黄金昶^[21]根据流行病学特点,结合长期临床实践,认为肺鳞癌病因主要为火毒之邪。早期火邪炽盛,久病迁延,火邪伤精耗气以致气阴俱伤,故肺鳞癌患者晚期多属气阴两虚型,IV 型肺鳞癌以气阴两虚为主^[22]。

综上,IV 期肺鳞癌维持治疗期,机体处于“正虚伏毒”状态,“正虚”即气阴亏虚,“伏毒”即“癌毒”伏内。换言之,气阴亏虚、癌毒内伏为 IV 期肺鳞癌维持治疗期的病机。

2 “癌毒传舍”是 IV 期肺鳞癌维持治疗失败的原因

“癌毒”,为癌邪所夹,是在脏腑功能失调的基础上,受内外多种因素诱导而成^[23]。其产生后常与风、寒、热(火)、痰、瘀、湿等合而为病,即毒必附邪。其为内生之毒,并非几种病邪的简单叠加,而是多种内生邪毒蓄积到一定程度后质变而成的新的病理产物^[24]。目前,公认为“癌毒”具有潜伏隐匿、来势凶猛、顽固难治、易耗正气、蓄毒不解、流窜扩散、易生他邪的特点^[25]。

“传舍”始于《灵枢·百病始生》,“是故虚邪之中人也……留之不去,传舍于胃肠”。“传”指病邪离开原发部位转移扩散的过程,“舍”是指病邪传变并停留于其他部位。“传”是“癌毒”由原发部位向他处扩散,“舍”指“癌毒”留于一处,形成转移瘤。癌毒集聚生长,突破正气束缚,离开局部,随血脉经络等流窜走注^[26]。“最虚之处,便是容邪之地”,在最虚之处聚积,阻经络隔气血,致气血津液停滞,酿生痰瘀,稽留成积,最终癌毒与痰瘀搏结形成新的肿块,与相关脏腑亲和发生转移。

刘教授结合临床经验认为,虚致“癌毒”,其挟“痰”裹“瘀”,因“痰”而易“传”,因“瘀”而易“舍”。刘教授认为癌毒易于耗散正气,而正气亏虚又是癌毒致病的内在因素,两者互为因果,“癌毒久舍之处必耗气阴”,加之一线治疗耗散正气,正气更虚,癌毒更易传舍,故“正气亏虚,癌毒传舍”是抗肿瘤治疗失败的原因。

因此,IV 期肺鳞癌维持治疗的病机为“正虚伏

毒”,即气阴亏虚,癌毒内伏。其治疗失败乃因“癌毒传舍”,故而治疗上应扶正(益气养阴)抗癌,防“传”拒“舍”。

3 基于“正虚伏毒”组方在 IV 期肺鳞癌维持治疗中的价值

针对一线标准治疗后稳定的患者,如何巩固一线化疗的疗效并延长患者生存期是临床治疗的目标。针对这一关键时期,临床医学提出了“维持治疗”的概念^[27]。我们可以将其理解为一线标准化疗后的巩固治疗,旨在增加有效化疗的接触,降低化疗抵抗,达到最大化抗肿瘤的效应,最终目的是稳定瘤体以延缓其进展和转移,同时使患者体力状况维持在较理想的状态而接受更多的后续治疗^[28-29]。由于肺鳞癌独特的组织学性质及其不同的分子背景决定了肺鳞癌治疗的局限性^[19],与腺癌相比,IV 期肺鳞癌患者的预后更差^[3]。因此作为 IV 期肺鳞癌一线、二线之间的维持治疗意义重大,选择毒性小、疗效确切的药物是 IV 期肺鳞癌维持治疗的重中之重。

中医药具有低毒、有效的独特优势,维持治疗阶段是体现中医药疗效的理想切入点,已得到中医肿瘤学家的公认^[30]。中医药可使肺癌患者“改善症状、带瘤生存、提高生活质量”^[8]。对于疗效评价病情稳定(SD)、部分缓解(PR)或一线化疗后完全缓解(CR)的患者,包括生活质量差(PS>3 分)的患者,口服中草药被视为一种有效、安全的维持治疗策略^[8-10]。

刘教授认为 IV 期肺鳞癌维持治疗期,患者多气阴亏虚,癌毒内伏,癌毒挟“痰”裹“瘀”,其进展系因“癌毒传舍”,因此治疗上以益气养阴、活血化痰解毒法为主。在晚期肺鳞癌维持治疗中,刘教授以我院自制药扶正口服液为基础方随症加减。该方由六君子汤、沙参麦冬汤、桃红四物汤合方加减而成,长期应用临床安全有效。方中党参、黄芪、茯苓、灵芝、白术、陈皮、法半夏健脾益气化痰,培土生金;玄参、沙参、麦冬、黄芩养阴清热;桃仁、红花、丹参、三棱、莪术活血化瘀,破血消癥;配伍半枝莲、白花蛇舌草清热解毒;共奏益气养阴补虚、软坚化痰散结、破血逐瘀解毒之功。前期研究^[15,31]和动物细胞实验^[15,31-33]均证实该口服液可缓解放化疗和靶向治疗毒副作用并提高肺癌治疗疗效,提高生活质量,具有良好的临床应用价值。

4 典型病案

曾某,男,49 岁,2020 年 2 月于外院确诊为“右肺鳞癌,合并纵膈肺门淋巴结转移”,同时侵犯血管,胸

水形成,于2020年2~5月,行3个周期TP方案,期间行2个周期卡瑞利珠单抗免疫治疗。5月13日行放疗,配合1个周期化疗,放疗期间出现严重骨髓抑制,复查CT出现放射性肺炎及免疫性肺炎,停止化疗、免疫治疗,放疗结束后离院。于8月9日第1次就诊本院,行CT提示临床分期倾向于IV期,后依次在本院行4次TP化疗。期间复查CT提示病情稳定。2021年1月5日至4月15日于本院继续行4个周期TP化疗。期间复查CT提示病情稳定。5月本院复查提示病情稳定,患者乏力明显,拒绝行专科治疗,遂行中医维持治疗。现症见:干咳、乏力,咳嗽无血丝,食欲较差,大便稍干,精神较差,无发热畏寒,无明显胸闷气促。舌淡红偏暗、苔薄少津,脉弦滑数。辨为气阴亏虚、痰瘀毒结证,治以益气养阴、化痰散瘀、解毒散结为法,方用扶正口服液组方加减。处方:党参20g,白术10g,茯苓10g,黄芪30g,北沙参20g,麦冬20g,法半夏10g,玉竹10g,天花粉10g,桔梗10g,苦杏仁10g,白花蛇舌草15g,露蜂房10g,丹参10g,红景天10g,山药20g,麦芽20g,甘草5g。每天1剂,水煎,分早晚2次服用。9月复查,乏力缓解,食欲增加,干咳缓解,时有血丝,CT提示病情稳定,炎症缓解。舌淡红、苔薄白,脉弦数。辨为阴虚火旺、痰热毒结证,治以滋阴降火、清热化痰、解毒散结为法,方用沙参麦冬汤合百合固金汤加减。处方:北沙参20g,麦冬20g,法半夏10g,玉竹10g,天花粉10g,桔梗10g,苦杏仁10g,白花蛇舌草15g,露蜂房10g,百合20g,生地黄15g,熟地黄15g,玄参10g,山药20g,麦芽20g,甘草5g。煎服法同前。12月复查,夜间偶咳,口干,无血丝,稍乏力,时有汗出,食欲二便可,复查CT提示病情稳定。舌淡红、苔薄白,脉弦弱。辨为肺气亏虚、痰瘀毒结证,治以益气补肺、解毒散结为法,方用补肺汤加减。处方:党参20g,黄芪30g,熟地黄10g,五味子10g,紫菀10g,桑白皮10g,桔梗10g,苦杏仁10g,白花蛇舌草15g,露蜂房10g,山药20g,甘草5g。煎服法同前。2022年4月复查CT病情稳定,守原方治疗,每月坚持口服中药。6月病灶有所增大,后行3个周期TP方案,于10月19日入院复查,提示肺内病灶进展,患者拒绝静脉化疗,遂行2个周期卡培他滨化疗。化疗期间,出现消化道反应,结合舌脉,辨证为肺脾气虚、痰瘀毒结证。在补肺汤基础上辅以健脾开胃,守前方将山药增至30g,鸡内金30g,山楂20g。12月19日

门诊复查CT提示肺内病情进展,因疫情原因,患者门诊口服中药。患者症状以咳嗽为主,痰多,白痰为主,舌淡、苔厚,脉弦滑。辨为肺脾亏虚、痰湿毒结证,治以补肺健脾、解毒散结为法,方用补肺汤合二陈汤加减。处方:党参20g,黄芪20g,紫菀10g,百部10g,矮地茶15g,桑白皮10g,桔梗10g,苦杏仁10g,陈皮10g,法半夏10g,茯苓10g,白花蛇舌草15g,露蜂房10g,甘草5g。煎服法同前。2023年2月3日患者出现咳浓臭痰,咳嗽,乏力,体质量减轻,遂就诊于我院,行CT提示肺内病灶进展,患者拒绝内科治疗,舌淡、苔薄偏黄,脉弦。辨为肺脾气虚、痰瘀毒结证。急则治其标,故以解毒扶正并重,方用桔梗汤合补肺汤加减。处方:桔梗20g,甘草10g,金银花10g,薏苡仁30g,山慈菇10g,重楼10g,黄芪30g,白术10g,茯苓10g,云芝20g,山药20g。煎服法同前。于2月20日就诊我院介入科,行灌注化疗+栓塞术及腔内灌药,所在科室予以四君子汤加减。目前随访患者于家中休养。

按语:肺鳞癌晚期患者,行放化疗及免疫治疗后其病情得到控制,病机为“正虚伏毒”,此时“癌毒”深伏,与痰瘀互结,正气虽尚能抗拒“癌毒”,但经过多重治疗后正气亏损,其中以气阴亏虚为主,因此以扶正口服液组方为基础益气养阴、化痰散瘀、解毒散结。方中六君子汤补气化痰散结,沙参麦冬汤滋阴,丹参活血,露蜂房、白花蛇舌草解毒,配合余下几味中药,扶正祛癌毒防传舍。“癌毒”舍于肺脏,郁久耗伤气阴,化热灼津,表现为阴虚火旺,此时以滋阴降火止血为主,取百合固金汤合沙参麦冬汤加减配合解毒。“癌毒”与正气交争,时有欲“传”之势,体内正气奋起抵抗,表现为气虚为主,此时以补肺益气为法,予补肺汤加减。本案患者已有1年的维持治疗期,病机以“气阴亏虚”为本,因此固本贯穿始终;“癌毒”内伏,又是“传舍”诱因,所以解毒抗癌亦贯穿始终。正气充盛,抗拒“癌毒”而不“传”,配合解毒抗癌之品,消灭“癌毒”而令其难“舍”,患者便可长期“带瘤生存”。

2022年6月以来,患者肺内病灶进展,但其他部位仍稳定,肿瘤未出现肺外“传”之势。所舍“伏毒”肆虐,正邪交争,正气不足,呈败退之势,脾为后天之本,化疗攻伐脾胃,因此表现为肺脾不足,以补肺健脾为本。随着“癌毒”强盛,携痰、湿、火,交杂攻伐,后续出现以“湿”“火”为主的“癌毒”,此时祛邪的重点便是祛湿化痰、清热解毒。“癌毒”深伏于人体,时刻

欲侵人体正气, 最终正气虚衰, 不敌“伏毒”。但根据病情轻重缓急, 考量祛邪扶正主次, 令正气充足, 可遏制深伏之“癌毒”, 令肿瘤在进展后再次与机体和谐。

5 结 语

晚期肺鳞癌的维持治疗极其重要, 运用中医药进行维持是一种有效的治疗策略。“正虚伏毒”理论概括了晚期肺鳞癌的基本病机, 同时提出治疗失败的原因是“癌毒传舍”, 因此治疗上应扶正(益气养阴)抗癌, 防“传”拒“舍”。基于此理论, 以我院自制药扶正口服液为基础组方作为维持治疗的重要方法, 能有效地延长晚期肺鳞癌的维持治疗期, 并提高生活质量, 具有良好的临床应用价值。

参考文献

- [1] HAN S K, MITSUDOMI T, SOO R A, et al. Personalized therapy on the horizon for squamous cell carcinoma of the lung[J]. Lung Cancer, 2013, 80(3): 249-255.
- [2] 高鸣, 周清. 晚期肺鳞癌治疗进展[J]. 中国肺癌杂志, 2020, 23(10): 866-874.
- [3] 刘欢, 李高峰. 肺鳞癌的个体化治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(15): 2771-2775.
- [4] 陈静, 茆俊卿, 张传名, 等. 扶正抗癌方维持治疗晚期非小细胞肺癌的疗效研究[J]. 中医临床研究, 2019, 11(6): 84-86.
- [5] PÉROL M, CHOUAID C, PÉROL D, et al. Randomized, Phase III study of gemcitabine or erlotinib maintenance therapy versus observation, with predefined second-line treatment, after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Journal of Clinical Oncology, 2012, 30(28): 3516-3524.
- [6] QUOIX E, ZALCMAN G, OSTER J P, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial[J]. Lancet, 2011, 378(9796): 1079-1088.
- [7] 周杨, 董佑红. 肺癌药物靶向治疗的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3357-3360.
- [8] WANG Q, WANG Q, WANG S F, et al. Oral Chinese herbal medicine as maintenance treatment after chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Curr Oncol, 2017, 24(4): e269-e276.
- [9] 林钻. 中医药维持治疗中晚期非小细胞肺癌的系统评价[J]. 世界中西医结合杂志, 2018, 13(11): 1517-1523, 1536.
- [10] 吴凌云. 中药维持治疗对晚期非小细胞肺癌患者的有效性荟萃分析[D]. 杭州: 浙江大学, 2017.
- [11] 王志光, 黄清云, 廖文滔, 等. 晚期肺鳞癌中西医结合治疗近况[J]. 广西中医药大学学报, 2021, 24(1): 57-60.
- [12] 谢雅革, 沈克平, 卢艳琳. 中医药治疗非小细胞肺癌研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(5): 2846-2851.
- [13] 谢梦洲, 湛海军, 瞿昊宇, 等. 肺癌病位证素分布规律及其与血液检测指标关系的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2015, 35(10): 33-35.
- [14] 戴新军, 黄立中, 张慧, 等. 补肺解毒汤对气阴两虚型肺癌患者化疗的增效减毒作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(6): 199-203.
- [15] 曾柏荣, 王理槐, 孙银辉. 扶正口服液对气阴两虚型Ⅲ-Ⅳ期肺癌患者化疗毒副反应的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(12): 73-74.
- [16] 黄为钧, 赵进喜, 王世东, 等. 基于“伏邪学说”试论糖尿病肾病的发病机制[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4428-4430.
- [17] 渠源, 张伟, 贾新华. 基于伏毒学说论治结缔组织相关间质性肺疾病[J]. 中医杂志, 2020, 61(9): 776-780.
- [18] 周仲瑛. “伏毒”新识[J]. 世界中医药, 2007(2): 73-75.
- [19] SOCINSKI M A, OBASAJU C, GANDARA D, et al. Clinicopathologic features of advanced squamous NSCLC[J]. J Thorac Oncol, 2016, 11(9): 1411-1422.
- [20] ARRIETA O, LAZCANO E, CÁNCER DE PULMÓN. El peso de la enfermedad y avances en el diagnóstico y tratamiento[J]. SALUD PUBLICA DE MEXICO, 2019, 61(3): 217-218.
- [21] 黄金昶. 黄金昶肿瘤专科二十年心得[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 4-5.
- [22] 敖群霞, 曾柏荣. 自拟沙参麦冬鳞癌方治疗晚期肺鳞癌(气阴两虚型) 60 例临床疗效观察[J]. 中医药学报, 2019, 47(2): 88-90.
- [23] 程海波, 李柳, 吴勉华, 等. 癌毒病机理论辨治肠癌探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(10): 2487-2488.
- [24] 程海波, 王俊壹, 李柳. 癌毒病机分类及其在肿瘤临床治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2019, 60(2): 119-122.
- [25] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [26] 查岚岚, 程海波. 程海波运用癌毒病机理论辨治肿瘤转移经验[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(5): 381-384.
- [27] GOLDIE J H, COLDMAN A J. A mathematic model for relating the drug sensitivity of tumors to their spontaneous mutation rate[J]. Cancer Treatment Reports, 1979, 63(11/12): 1727.
- [28] 张朋, 刘冬霜. 中医药维持治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 吉林中医药, 2016, 36(3): 256-258, 262.
- [29] 周倩, 谭榜宪. 晚期非小细胞肺癌维持治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(12): 631-635.
- [30] XU W, YANG G, XU Y, et al. The possibility of traditional Chinese medicine as maintenance therapy for advanced nonsmall cell lung cancer[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 278917.
- [31] 刘华, 李杏瑶, 王理槐. 扶正口服液防治伽玛刀治疗原发性肝癌毒副反应临床观察[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(10): 65-66.
- [32] LIU X H, ZHU R J, HU F, et al. Tissue distribution of six major bio-active components after oral administration of Zhenqi Fuzheng capsules to rats using ultra-pressure liquid chromatography-tandem mass spectrometry[J]. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life, 2015, 986-987: 44-53.
- [33] ZHU, MAIXUN, YU, et al. Disease-resistant and growth-promoting effect of nvhuang fuzheng oral liquid on chicks and its enhancement effect on infectious bursal disease virus (ibdv) vaccine[J]. Animal Husbandry and Feed Science, 2017, 5(9): 38-42.

(收稿日期: 2023-11-03)

[编辑: 韩吟]