

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.23.025

病例报告

中西医结合治疗肺癌脑转移验案 1 则

付艳丽^{1,2,3}, 王 芹^{1,2}, 董昌盛^{1,2}, 王胜飞^{1,2}, 李嘉旗^{1,2}, 黄默菲^{1,2}, 许 玲^{1,2*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 200032; 2. 上海市中医药研究院中医肿瘤研究所; 3. 新疆医科大学第四附属医院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81373623); 2013 年教育部博士点基金博导类课题 (20133107110004, 教学 099); 2013 年上海市博士点基金资助项目 (教学 087)

摘要 肺癌脑转移因其病期晚、预后差, 单纯使用现代医学的手术、化疗、放疗等手段治疗效果并不理想。本医案为中西医结合共同诊治的病例, 至 2014 年 7 月生存期已达 4 年 5 个月, 远远高出同类患者的中位生存期, 且生活质量较高, 状态良好。“扶正治癌”的学术思想贯穿治疗的始终。

关键词 肺癌; 脑; 肿瘤转移; 中西医结合疗法; 验案

肺癌是当今世界上最常见的恶性肿瘤之一。在中国, 肺癌每年致大约 40 万例患者死亡, 已经成为发病率和死亡率最高的恶性肿瘤^[1]。肺癌一旦发生脑转移, 临床已属 IV 期, 病情迅速恶化, 预后极差, 自然中位生存期仅 1~2 个月^[2]。目前脑转移瘤的治疗方法主要有放疗、手术、化疗、靶向治疗, 但单一方式的治疗并未获得突破性进展。现将运用中西医结合方案治疗的 1 例验案报告如下。

此患者病期较长, 在明确诊断肺癌头皮转移后, 历经 4 个周期的 GC 方案 (择菲 + 铂尔定) 化疗, 以及 4 个周期的特罗凯序贯治疗, 后因可疑颅内转移疾病进展, 又行 3 个周期 AO 方案 (培美曲塞 + 奥沙利铂) 化疗及 3 个周期培美曲塞单药化疗, 此期间间断服用中药, 因其病程较长, 在此以其疾病进展为节点, 将其诊治过程分为两个阶段。

1 第一阶段: 诊断明确 (2009 年 11 月) 至疾病进展 (2011 年 5 月)

患者, 男, 63 岁, 2010 年 4 月 6 日初诊。主诉: 确诊肺腺癌头皮转移 4 个月余, GC 方案 4 个周期化疗后, 特罗凯序贯治疗 4 个周期后。

患者 2007 年自行查体发现右侧头皮有 2 cm × 2 cm 的结节, 未予诊疗。于 2009 年 11 月 11 日就診于上海市某医院, 经影像学 and 头皮活检术确诊为

左下叶原发性中央型支气管肺腺癌, 中高分化, 头皮结节转移, C - T4 (与降主动脉关系密切) N2M1b, PS 1 分。患者于 2009 年 11 月 16 日至 2010 年 2 月 23 日行 4 个周期 GC 方案化疗 (择菲 1.8 g d1、d8, 铂尔定 600 mg d1), 特罗凯序贯治疗 (第一周期) 150 mg, d15 - d28, 特罗凯治疗后颜面部轻度皮疹, 腹泻明显, 每日 5~7 次稀水样大便, 化疗后 I 度骨髓抑制。第二周期至第四周期将特罗凯减至 100 mg, d15 - d28, 大便次数减少为 2 或 3 次, 成形, 颜面部皮疹消退。患者既往有胃溃疡病史, 有吸烟史 10 年, 约每天 10 支。刻诊: 神清, 疲乏无力, 无咳嗽咯痰, 胃脘作胀, 口干, 畏寒肢冷, 大便每日 2 或 3 次, 夜尿 4 次, 舌质淡红、苔薄白, 脉细弦。处方: 炮附片 9 g, 干姜 3 g, 白芍 30 g, 龟甲 9 g, 黄柏 15 g, 益智仁 15 g, 乌药 15 g, 金樱子 9 g, 厚朴 9 g, 佛手 9 g, 天冬 15 g, 麦冬 15 g, 茯苓 30 g, 法半夏 9 g, 石上柏 30 g, 石见穿 30 g, 莪术 9 g, 炙甘草 6 g, 大枣 6 g。每日 1 剂, 连服 14 日, 水煎服, 早晚饭后分服。2010 年 4 月 20 日二诊: 患者无咳嗽、咯痰, 偶有头晕, 纳可, 时有胃胀及胃脘部隐痛, 偶有嗝气, 口干欲饮, 夜寐尚可, 大便每日 1 次, 成形通畅, 夜尿 3 次, 舌淡、苔白, 脉弦。处方: 北柴胡 9 g, 郁金 9 g, 白芍 30 g, 蒲公英 30 g, 黄连 3 g, 乌贼骨 30 g, 厚朴 9 g, 细辛 3 g, 延胡索 30 g, 莪术 9 g, 石

* 通讯作者: xulq67@aliyun.com.cn, (021) 64385700

上柏 15 g, 石见穿 30 g, 天冬、麦冬各 9 g, 鸡血藤 30 g, 佛手 9 g, 香橼 15 g。此方服用 7 剂后, 乏力、胃部隐痛、胃胀较前明显好转, 纳可, 寐安, 夜尿 3 次, 口干欲饮, 夜间甚。分别于 2010 年 5 月 25 日、2010 年 8 月 25 日复查胸部 CT、骨扫描、腹部 B 超、脑 CT 示病情稳定。至 2010 年 10 月在上方基础上据患者情况随症加减。2010 年 11 月 8 日三诊: 患者神清, 咳少, 痰黄、量少易咯, 偶夹暗红色血丝。胃纳欠佳, 近 1 个月胃脘胀痛明显, 反酸, 暖气, 口干欲饮, 大便每日两次, 质稀不成形, 舌质暗红、苔薄白, 脉弦细。处方: 法半夏 9 g, 黄连 3 g, 桂枝 9 g, 炒白芍 30 g, 细辛 3 g, 蒲公英 30 g, 乌贼骨 30 g, 降香 9 g, 厚朴 9 g, 旋覆花 15 g, 佛手 9 g, 石上柏 15 g, 石见穿 15 g, 炒枳壳 9 g。患者服用此处方 14 剂后, 胃纳略有改善, 胃部胀痛好转, 暖气消失, 大便日 2 次, 均成形。至 2011 年 1 月中旬, 据患者症状在上方基础上加减, 中间患者偶有停药。2011 年 1 月 26 日四诊: 患者神疲乏力, 咳少痰少, 左胸闷胀, 纳呆, 时有胃脘隐痛, 大便日 2 次, 干稀不调, 舌质暗、苔薄, 脉细弦。处方: 北沙参 15 g, 麦冬 9 g, 生地黄 15 g, 川楝子 9 g, 延胡索 15 g, 白芍 15 g, 苦杏仁 9 g, 浙贝母 12 g, 鱼腥草 30 g, 石上柏 30 g, 石见穿 30 g, 夏枯草 12 g, 白花蛇舌草 30 g, 薏苡仁 30 g, 山药 15 g, 甘草 6 g, 鸡内金 9 g, 谷芽、麦芽各 15 g。服用此方后神疲乏力好转, 胃纳好转, 在此方基础上据患者症状加减用药, 治疗中偶有停药。2011 年 4 月 20 日五诊: 患者仍感疲乏无力, 时有胸闷, 咽痒作咳, 痰少, 胃纳差, 时有胃脘作胀, 暖气, 寐安, 大便通畅, 舌红、苔薄, 脉细。处方: 党参 15 g, 白术 9 g, 茯苓 9 g, 陈皮 12 g, 佛手 12 g, 瓜蒌皮 15 g, 蒲公英 15 g, 桔梗 6 g, 八月札 15 g, 石上柏 30 g, 石见穿 30 g, 白花蛇舌草 30 g, 甘草 6 g, 山药 15 g, 谷芽、麦芽各 30 g, 莱菔子 9 g, 淫羊藿 15 g。

按: 中医学认为, 肺为娇脏, 主气, 司呼吸, 主宣发和肃降, 喜润恶燥, 不耐寒热, 易受内外邪气侵袭。此患者常年嗜烟, 烟毒使肺脏失去了正常的生理功能, 导致肺气郁阻, 宣降失司, 因此, 津液输布不利, 壅结为痰, 气机不畅, 血滞为瘀, 痰瘀毒交阻, 阻塞络脉, 日久逐渐形成肺部肿瘤。患者静脉化疗和口服特罗凯之后, 呈现畏寒、夜尿多、每日 5~7 次稀水样便等寒象, 说明已伤及脾肾之阳, 参酌舌脉, 故辨证为脾肾阳虚。阳虚不达

四末, 出现畏寒肢冷, 因此, 在一诊时处方予四逆汤、附子理中汤加减以温中散寒、回阳救逆。但干姜、附子等辛热燥烈之品有伤津耗液之性, 不宜长期使用, 取得回阳救急功效后即停用。患者服用特罗凯后损伤脾胃, 加之患者既往有胃溃疡病史, 脾胃之气受损, 脾胃运化水谷功能受损, 且治疗过程中出现腹泻及皮疹, 导致阴液损伤, 出现气阴两伤之证。肺本娇脏, 喜润勿燥, 故在治疗中益气养阴的思路贯穿始终, 据患者症状酌情添加沙参、天冬、麦冬等以滋阴养液。

二诊时患者畏寒肢冷等阳虚症状明显改善, 出现胃胀、偶有暖气及脉弦等肝胃不和之证, 故改投柴胡郁金汤。处方中柴胡、郁金、白芍疏肝和胃, 佛手补肝暖胃, 且行气和胃之力比较平和, 有行气而不伤阴、消积而不伤正之功。三诊时患者出现暖气、大便溏等症状, 以半夏泻心汤和小建中汤加减。半夏泻心汤调畅中焦气机, 通过半夏、黄芩散结除痞, 降逆和胃, 黄连清肠燥湿, 收涩大便, 予蒲公英、细辛恢复脾的升清, 共奏辛开苦降之效。其中予少量黄连收涩止泻, 脾胃为全身脏器之枢纽, 中焦气机调畅顺达, 其他脏腑方可无恙。且以四君子汤健脾益气, 予谷麦芽、莱菔子等消食健运, 加强患者后天脾胃之功。

此处重点指出三诊时桂枝和白芍是核心药对, 一则可缓急止痛, 使阴阳复, 疼痛止, 则“虚劳里急”可愈, 如《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》曰“虚劳里急, 悸, 衄, 腹中痛, 梦失精, 四肢酸疼, 手足烦热, 咽干口燥, 小建中汤主之”。二则《经方实验录》曰“盖桂枝汤一方, 外证治太阳, 内证治太阴。”说明桂枝、白芍药对还具有温中健脾的作用, 可用于治疗中焦脾胃虚寒证。方中以桂枝汤为基础倍用白芍, 可柔肝抑肝, 以防乘脾, 二药合用, 具有调理脾胃、建复中气的作用。三则桂枝温阳化水, 配伍白芍酸甘化阴, 可振奋心阳, 平抑冲逆之气, 与旋复花合用可治疗患者暖气。此外, 两药合用组成药对, 取桂枝、白芍药对平冲降逆之功的类方还有小青龙汤、葛根加半夏汤、当归四逆加吴茱萸生姜汤等。

2 第二阶段: 疾病进展 (2011 年 5 月) 至整理医案 (2014 年 2 月)

患者于 2011 年 5 月在上海某医院复查: 胸部 CT 片示与 2010 年 12 月 4 日 CT 片相仿。头颅增强 MRI 片示: 右侧小脑半球异常强化灶, 考虑转移瘤

可能性大。疗效评价疾病进展。考虑患者无颅高压症状,且颅内转移灶较小,仍以全身化疗为主。于 2011 年 6 月 10 日至 2011 年 7 月 11 日行两周期二线 AO 方案(培美曲塞 913 mg d1,奥沙利铂 200 mg d1)化疗。2011 年 8 月 5 日胸部 CT 评价疗效稳定。于 2011 年 8 月 8 日行第三周期 AO 方案化疗,剂量同前。2011 年 12 月 12 日六诊:患者于化疗 2 个月后再来我处就诊,自觉神疲乏力,双目干涩,胃纳已渐增,胃脘有胀闷或隐痛,夜寐欠安,多梦,排尿频数,大便每日 2 次,成形,舌质暗红、苔白腻,脉弦滑。处方:黄芪 30 g,白术 9 g,茯苓 30 g,石上柏 30 g,石见穿 30 g,细辛 3 g,炒白芍 30 g,薏苡仁 30 g,浙贝母 9 g,海藻 15 g,王不留行 15 g,淫羊藿 30 g,枸杞子 15 g,女贞子 9 g,鸡内金 15 g,鸡血藤 30 g,夜交藤 30 g,白茅根 30 g。2011 年 12 月 28 日胸部 CT 片示:左肺下叶后底段见大小约 3.4 cm 团块致密影,左肺上叶小结节约 3 mm,纵膈内多发,左侧胸膜增厚。2012 年 1 月 3 日头颅 MRI 片示:右侧小脑半球斑点状异常强化灶,转移待排,建议复查。2012 年 2 月 22 日七诊:患者时有神疲乏力,左前胸胀痛,胃纳可,时有暖气,胃脘胀痛(胃镜检查示胃溃疡),口干,大便通畅,舌淡红、苔白,脉滑。处方:黄芪 30 g,白术 9 g,北沙参 30 g,天冬、麦冬各 15 g,浙贝母 12 g,鱼腥草 30 g,八月札 15 g,佛手 9 g,石上柏 30 g,石见穿 30 g,重楼 15 g,夏枯草 12 g,牡蛎 30 g,枳实 9 g,儿茶 12 g,黄连 6 g,紫苏叶 9 g,薏苡仁 30 g,白芍 15 g,甘草 6 g,大枣 15 g,鸡内金 15 g。2012 年 4 月 20 日:胸部 CT 片评价疗效稳定。2012 年 7 月骨扫描、腹部及锁骨上淋巴结 B 超均未见转移。2012 年 7 月 27 日:胸部 CT 片示:左侧中央型肺癌伴左肺下叶阻塞性炎症、部分不张,范围较 2012 年 4 月 20 日增大;左侧胸膜增厚积液;左侧多发胸膜结节;余较前片大致相仿。2012 年 7 月 30 日头颅 MRI 片示:右侧小脑小结节状强化灶,与 2011 年 8 月 5 日片相仿,请随访。患者 2012 年 2 月至 2012 年 7 月间断在我处就诊,处方在上方基础上随症加减,中间偶有停药。2012 年 9 月 19 日八诊:患者时有乏力,咽干咽痒,咳嗽少痰,左胸不舒,纳可,夜寐感口干,小便可,大便每日 1 次,成形通畅,舌质淡红体胖、苔薄,脉滑。处方:黄芪 30 g,北沙参 30 g,天冬、麦冬各 15 g,女贞子 12 g,瓜蒌皮 15 g,石上柏 30 g,石见穿 30 g,重楼 15 g,干蟾皮

9 g,薏苡仁 30 g,八月札 12 g,夏枯草 12 g,海藻 15 g,牡蛎 30 g,蜂房 12 g,山药 15 g,黄精 15 g,鸡内金 12 g,大枣 9 g。2012 年 10 月 25 日胸部 CT 片示:左侧中央型肺癌伴左肺下叶阻塞性炎症、部分不张,不张较 2012 年 7 月 27 日片明显;左侧胸膜增厚伴少量胸腔积液;左侧多发胸膜结节;余较前片大致相仿。头颅 MRI (-)。至 2014 年 2 月患者胸部 CT 片及头颅 MRI 片疗效评价稳定。至 2014 年 7 月仍在治疗中。

按:患者 2011 年 5 月头颅 MRI 片发现异常强化灶,考虑转移瘤可能。因患者病情已属晚期,而且脑部位置较特殊,未行手术治疗,予三周期 AO 方案化疗后继续在我处服用中药。第二阶段的治疗以益气养阴散结为主,在临床上肺阴虚证的患者表现并无明显的特异性,或只有干咳、痰少、咽干、口燥等症状,而肺癌患者在历经肿瘤发展及多次对抗治疗后,必将损伤脾胃功能,导致疾病晚期阶段出现脾气虚证。中医学认为,脾为后天之本,气血生化之源;且肺属金,脾属土,土能生金,故肺与脾关系密切。一旦肺癌晚期阶段致使脾气损伤,气血生化无源,金无所生,必将使得病情缠绵,预后不良。根据此病患的症状、体征,第二阶段的中药治疗中以扶正手段为主,辅以抗癌。处方中以黄芪、北沙参、天冬、麦冬为君以益气养阴。《日华子本草》曰“黄芪助气壮筋骨,长肉补血,破癰瘕。”为益气补肺之要药。肺中燥而血滞者,非沙参不能清养也。天冬、麦冬既能滋肺阴,润肺燥,清肺热,又可养胃阴,清胃热,生津止渴。予女贞子、淫羊藿兼补肾阴肾阳,以扶持一身之阴,一身之阳。紫苏叶温胃护胃。薏苡仁具有渗湿健脾、抗癌除痹等功效。在祛邪方面,中医学认为,脑瘤的病机是痰瘀热毒互结于清窍所致,因此,处方中以软坚散结、化痰逐瘀解毒为治疗原则。浙贝母清热化痰,开郁散结,夏枯草、海藻、牡蛎化痰软坚散结;石上柏、石见穿清热解毒,消肿散结。因蜂房结构与肺泡组织相似,取其中医学中象形之意,如《本经疏证》载“蜂房其界限分明。秩然有序。其孔一直到底。并无歧互……”。其质轻清上浮,可入肺经,具有清热解毒、宣肺抗癌等功效。

3 总结与思考

随着肺癌发病率的上升,各种影像诊疗技术的进步,肺癌脑转移的诊断呈现明显增高的趋势^[4]。有关文献报道,小细胞肺癌(SCLC)初诊脑转移

的发生率为 10%，两年后可达 80%，非小细胞肺癌脑转移的发生率约 20%，尸检为 40%^[4]。肺癌脑转移瘤发生数量已是原发性脑肿瘤 10 倍以上，占中枢神经系统恶性肿瘤发病率的首位^[5]，治疗效果较差。手术切除 5 年生存率为 10% ~ 20%，中位生存期约为 40 周^[6]。

此病患从确诊肺癌头皮转移到疾病进展至颅内转移再到病案总结，生存期已经 4 年 5 个月，远远高于肺癌脑转移病患的中位生存期，随访至 2014 年 7 月，患者病情未见明显进展，生活可以自理，生活质量较高，状态尚可。纵观患者的诊疗过程，确是中西医结合共同治疗所取得的成果，西医的化疗手段在稳定病灶方面效果良好。中医在此过程中从整体出发，辨证论治，通过综合调节患者机体状态以达到新的平衡，一方面对化疗起到增效减毒的作用，另一方面抗复发转移，在提高生存质量、减轻痛苦的基础上延长生存时间，实现了长期带瘤生存。回顾总结此有效医案，刘嘉湘教授的学术思想在诊治此病患方面得以充分体现，现简要总结如下。

3.1 扶正为主，兼顾祛邪

刘嘉湘教授^[7]认为，肺癌总属本虚标实，由于正气先伤，邪气得以乘虚而入，聚积于肺，导致气滞血瘀、聚液为痰、痰瘀交阻而渐成肿块。因此，肺癌是因虚得病，因虚致实，是全身属虚，局部为实。肺癌之虚常有阴虚、气虚、气阴两虚或阴阳两虚之不同，其中以阴虚和气阴两虚为多见；肺癌之实则不外乎毒聚、痰凝、气滞、血瘀。本案的治疗是以益气养阴健脾为主，兼以祛痰散结、清热解毒、活血化瘀为辅，这与刘嘉湘教授^[8]提出扶正为主，兼顾祛邪的治疗癌症理论相吻合。

3.2 补阴为主，酌情补阳

肺癌患者在病变初期，特别是在使用化疗药物后，会出现阳虚的症状，据此在短期内可以辨证论治使用补阳药及阴阳同补，但据肺为娇脏、喜润勿燥等自身特点，加之肺癌患者随着病情的发展，历经手术、化疗、放疗等各种治疗后，致使肺脏阴液受损，出现咽痒、干咳、痰少等一系列肺阴虚的症状，因此，在治疗全程中应以顾护阴液为主，酌情补阳。

3.3 草药为主，巧用虫药

我们在临床中较常用的抗肿瘤中药：清热解毒的有石上柏、重楼、夏枯草；软坚散结的有海藻、生牡蛎、蟾皮、蜂房；活血的多用八月札，石见穿等。单用草木之品对于久病入络、痰瘀互结的恶性肿瘤来讲力量仍较为薄弱，在扶正的前提下，可酌情使用血肉有情之品的虫类药，据患者病情可选择清热解毒的蟾皮、蜂房、天龙、地龙等；化痰解毒的白僵蚕、蜂房、天龙等；以毒攻毒的全蝎、蜈蚣、水蛭、虻虫、乌梢蛇等，从而使扶正之草药为患者整体的生存期和生活质量保驾护航，而攻邪之虫类药对于局部的癌肿起到对抗甚或瓦解作用，真正实现整体和局部相结合，扶正和祛邪并重。

参考文献

- [1] Yang L, Yang G, Zhou M, et al. Body mass index and mortality from lung cancer in smokers and nonsmokers: a nationally representative prospective study of 220,000 men in China [J]. Int J Cancer, 2009, 125(9): 2136-2143.
- [2] Sajama C, Lorenzoni J, Tagle P. Diagnosis and treatment of brain metastasis [J]. Rev Med Chil, 2008, 136(10): 1321-1326.
- [3] 吴贤, 叶圣雅. 肺癌脑转移的综合治疗 [J]. 浙江临床医学, 2008, 10(9): 1270-1271.
- [4] Ebert BL, iemierko K, Shafer K, et al. Use of temozolomide with other-cytotoxic chemotherapy in the treatment of patients with recurrent brain metastases from lung cancer [J]. Oncologist, 2003, 8(1): 69-75.
- [5] Fitzgerald DP. Opposing effects of pigment epithelium-derived factor on breast cancer cell versus neuronal survival: implication for brain metastasis and metastasis-induced brain damage [J]. Cancer Res, 2012, 72(1): 144-153.
- [6] Lencioni R, Crecetti L, Cioni R, et al. Response to radiofrequency ablation of pulmonary tumours: a prospective, intention-to-treat, multicentre clinical trial (the RAPTURE study) [J]. Lancet Oncol, 2008, 9(7): 621-628.
- [7] 孙建立. 刘嘉湘教授研究肺癌中医诊治规律的思路探讨 [J]. 上海中医药杂志, 2002(9): 10-11.
- [8] 孙钢. 刘嘉湘辨治肺癌特色 [J]. 中医杂志, 2000, 41(2): 75-76.

(收稿日期: 2014-03-07; 修回日期: 2014-07-11)

[编辑: 洪涛]