

贾英杰治疗晚期前列腺癌经验

牟睿宇^{1,*}, 李小江^{1,2} 指导: 贾英杰^{1,2}

1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市西青区昌凌路 88 号, 300381; 2. 天津市中医方证转化研究重点实验室

摘要 总结贾英杰治疗晚期前列腺癌的经验。认为肾虚是前列腺癌发病内在因素, 其发病与脾、肾密切相关, 但部分补肾中药具有雄激素样物质作用, 可能会促进前列腺癌进展, 故结合前列腺癌病机特点及临床治疗矛盾, 提出“补肾不如补脾, 健脾即是补肾”观点。以此观点为指导, 临证根据晚期前列腺癌不同阶段的不同病理特点紧扣核心病机进行治疗, 激素敏感阶段核心病机为气虚毒瘀, 以健脾益气、解毒祛瘀为主要治法; 去势抵抗阶段核心病机为脾虚湿困、气虚毒瘀, 以健脾利湿、解毒祛瘀为主要治法。

关键词 前列腺癌; 健脾; 补肾; 气虚毒瘀; 脾虚湿困; 名医经验; 贾英杰

贾英杰 (1960—), 天津中医药大学第一附属医院主任医师, 教授, 博士研究生导师, 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师, 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会主任委员, 中华中医药学会肿瘤专业委员会副主任委员。从事中医肿瘤学临床与科研工作 30 余年, 提出正气内虚、毒瘀并存为恶性肿瘤的基本病机, 扶正解毒祛瘀为恶性肿瘤基本治法。

近年来前列腺癌发病率逐渐增长^[1]。截至 2018 年, 我国前列腺癌的发病率增长速度较欧美等发达国家更为迅速, 已迅速攀升至男性恶性肿瘤中的第 6 位, 超过膀胱恶性肿瘤成为男性泌尿系统恶性肿瘤首位^[2-4]。晚期前列腺癌可主要分为激素敏感阶段和去势抵抗阶段, 内分泌治疗是目前晚期前列腺癌的主要治疗方法。在激素敏感阶段, 内分泌治疗对大多数患者有效, 但随着内分泌治疗出现的部分雄激素缺乏综合症严重影响了患者的生活质量; 经过中位时间后, 大多数患者疾病都将逐渐发展到去势抵抗阶段, 中位生存期小于 20 个月, 产生了内分泌治疗获得性耐药, 使得内分泌治疗对此类患者基本上无效, 导致此类患者预后较差^[5]。目前寻求中医药治疗的前列腺癌患者大多已经过了手术、内分泌治疗及放疗、化疗等治疗, 此时中医药治疗的主要目的在于扶正祛邪、解毒增效, 稳定患者激素敏感性, 延长进展为去势抵抗性前列腺癌的时间, 提高患者生存质量, 延长生存期。针对晚期前列腺癌, 贾英杰教授提出“补肾不如补脾、

健脾即是补肾”的观点, 并贯穿于各阶段的治疗。现将其经验总结如下。

1 肾虚是前列腺癌发病的内在因素

根据前列腺癌的临床表现, 其可归属于中医学“癃闭”“淋证”“腰痛”“尿血”等范畴。《疡科心得集》所云“癌瘤者, 非阴阳正气所结肿, 乃五脏癖血, 浊气痰滞而成”; 《医宗必读》亦云: “积之成也, 正气不足, 后邪气踞之”。可见前列腺癌的内因为正虚, 毒邪侵袭所致的“标实”是其外在必然条件。

贾老师认为前列腺癌病位在前列腺, 其发生发展与脾、肾密切相关, 病机总属正气亏虚及膀胱湿热。《医宗必读》曰“积之所成, 正气不足, 而后邪气踞之”; 《诸病源候论·诸淋病候》曰“诸淋者, 由肾虚而膀胱热故也”。贾老师认为虚、毒、瘀、湿是前列腺癌的病机要素, “毒”是诱因, “虚”是内因, “瘀”和“湿”既是病理产物同时也是致病因素。文献分析结果^[6]显示, 前列腺癌虚证中应以“肾虚”为首, 而实证中则以“瘀证”“湿证”为主, 而湿证之中多为湿热证, 故肾虚、血瘀、湿热为前列腺癌的主证。前列腺癌是否发病的决定因素在于正气, 主要是肾气的强弱。

2 “补肾不如补脾, 健脾即是补肾”观点的提出

肾气亏虚是前列腺癌发病的内在因素, 治疗上当以补肾为主要治法。然而部分补肾中药具有类似于雄激素的作用, 如杜仲、肉苁蓉等, 故传统补肾

* 通讯作者: mouruiyu@163.com

方法可能会提升睾酮水平^[9]。因此,在临床上很多补肾中药如在现代药理研究不甚明确的情况下使用,可能会提升睾酮水平,促进肿瘤生长,导致疾病进展而加重病情。《病机沙篆》提出“人有先后二天,补肾补脾,法当并行。然以甘寒补肾恐妨脾气、以辛温快脾恐妨肾水,须衡其缓急而为之施治。脾具坤顺之德而有乾健之运,故游溢精气,上输于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布、五经并行,则水源从此沃矣。且脾不下陷则精气固而二便调,俾少阴奉之,得以全闭蛰封藏之本,故脾安则肾愈安矣。”贾老师研究发现,从整体治疗方药来看,古代医家治疗用药主要归经为肾、脾、肝,治疗用药主要集中在补虚药、利水渗湿药、清热药,治法基本以益气活血、补益脾肾、利尿通淋、滋阴清热为大法。结合前列腺肿瘤病因病机特点,及补肾与疾病关系的治疗矛盾,贾老师以“健脾化湿”为主的治疗大法作为治疗前列腺肿瘤疾病的重要手段。据此,贾老师提出了“补肾不如补脾,健脾即是补肾”的前列腺癌治疗观点。

3 晚期前列腺癌不同阶段的治疗特色

3.1 激素敏感阶段

正气亏虚,卫外不固,外邪乘势而内侵,移于下焦,导致津液排出不畅,水湿停滞,聚久成痰湿,或如《圣济总录》所云“气血流行不失其常,则形体和平,无或余赘及郁结壅塞,则乘虚投隙,瘤所以生”,气虚致血瘀,血瘀致气滞,气虚失常,经络阻塞,郁结壅塞,久而形成前列腺癌。另外,前列腺癌在经过现代医学手术、放疗或内分泌治疗,在耗伤正气的同时,使机体内环境紊乱,脏腑功能失调,气血运行失常,造成机体生理或病理产物不能及时排出体外,而成“毒瘀”。此“毒瘀”并非单一的气滞、血瘀、痰凝、湿滞等,而是气滞、血瘀、痰凝、湿滞等诸邪夹杂蕴结的病理产物,也可以说毒瘀可以产生或加重气滞、血瘀、痰凝及湿滞之邪。总之,晚期前列腺癌患者多正气亏虚,无力抗邪,加内外之邪,终致“毒瘀”蕴结体内而成。贾老师认为,此阶段前列腺癌属本虚标实、虚实夹杂,本虚责之于正气亏虚,邪实责之于毒瘀,离不开气滞、痰湿、湿热、血瘀,总以气虚毒瘀为此阶段的核心病机。

临床以健脾、益气、解毒、祛瘀为本阶段主要治疗方法,重在攻补兼施,整体论治,并组方“益气解毒祛瘀方”。益气解毒祛瘀方由黄芪、太

子参、白花蛇舌草、猫爪草、预知子、夏枯草、郁金、姜黄、车前草、黄柏、石韦等组成。以黄芪、太子参健脾益气、培补元气为君药,白花蛇舌草、猫爪草、预知子、夏枯草清热解毒、消肿散结为臣药,郁金、姜黄活血祛瘀为佐药,车前草、黄柏及石韦清热利湿、利尿通淋为使药。诸药合用共奏健脾益气、解毒祛瘀之效。兼见湿热内盛者,加栀子、黄柏、滑石;兼见瘀血内阻,血不循经溢于脉外而出现血尿者,加三七、桃仁、花蕊石;尿等待、排尿不畅者,加石韦、篇蓄;下焦气化不利者,在石韦、篇蓄基础上稍加柴胡为引经药,或以柴胡易黄芪。《神农本草经》载柴胡“主心腹肠胃中结气,饮食积聚,寒热邪气,推陈致新”。柴胡疏利少阳有利于下焦气化,且柴胡可推陈致新,故清利下焦湿热时可稍佐柴胡。前列腺增大伴结节者,予莪术、夏枯草、牡蛎;若病情进展、肿瘤标志物升高者,可酌加半枝莲、半边莲、铁包金、石见穿、山慈姑等,以清热解毒、软坚散结;若接受内分泌治疗者出现疲乏、自汗、盗汗,予黄芪、防风、浮小麦、糯稻根、五味子。

3.2 去势抵抗阶段

癌毒伤正,首先耗气^[8]。前列腺癌发展至终末期,正气愈加受损,正虚无力抗邪外出,毒邪进一步扩散发展成为去势抵抗性前列腺癌。贾老师在前期研究^[9-10]的基础上继而对去势抵抗性前列腺癌本质病机进行概括和浓缩,认为去势抵抗阶段病位在下焦,主要责之于脾、肾。虚、毒、瘀、湿相互影响,相互交织,肾气愈虚,痰湿之邪更易停滞其处而致癃闭。癃闭又导致水液排泄不畅,进一步加重水湿停滞,脾亦更损,进而导致脾肾两虚。脾虚湿困、气虚毒瘀是去势抵抗性前列腺癌核心病机,据此提出“健脾利湿,解毒祛瘀”为其基本治疗法则,组方“健脾利湿化瘀方”为治疗去势抵抗性前列腺癌的基础方。

大补后天之气,以充养先天之精,取“健脾即是补肾”之精髓。健脾利湿化瘀方由黄芪、刺五加、补骨脂、姜黄、王不留行、炙甘草组成。以黄芪健脾以充养先天、实脾利湿为君药,以刺五加、补骨脂温肾健脾、以助利水为臣药,以姜黄、王不留行化瘀消癥散积共为佐药,炙甘草补脾和胃、调和诸药为使药。诸药合用共奏健脾利湿、解毒祛瘀之功。兼见肝肾阴虚者,加龟甲、牛膝、桑寄生;气血两亏者,加党参、白术、当归;若排便无力者,加枳壳、厚朴、炒莱菔子;大便干结难下

者,加生地黄、玄参、麦冬以增液行舟;大便黏滞解不尽,是体内痰湿偏甚,酌加半夏、浙贝母、苍术等;对于接受化疗而出现恶心呕吐者,予竹茹、旋覆花、代代花;食欲不振、苔滑齿痕者,予豆蔻、砂仁、檀香以芳香醒脾化湿;食积不化、胃脘饱胀者,予鸡内金、焦三仙;骨蒸劳热或持续低热者,予银柴胡、地骨皮、牡丹皮;瘀象明显者,酌加红花、丹参、鸡血藤等;腰痛属肝肾虚者,予熟地黄、山茱萸、杜仲、桑寄生、续断;骨转移疼痛者,予全蝎、透骨草、络石藤、骨碎补等。

4 验案举隅

患者,男,68岁,2019年2月28日初诊。主诉:渐进性排尿困难1个月余。患者2016年6月主因“尿频、尿急”查泌尿系彩超提示前列腺增生,经药物治疗后未见明显缓解。后于2016年9月因“小便不畅、尿频”行前列腺穿刺活检,病理结果:考虑前列腺腺泡腺癌, Gleason 评分^[1]: 4+3=7分,免疫组化: P504S (+), P63 (-), 34βE12 (-)。查 MRI 示: 腹膜后腹主动脉、左侧髂血管、髂外血管旁多发淋巴结,考虑转移可能性较大。查前列腺特异抗原 (PSA): 51.28 ng/ml。2016年10月患者行内分泌治疗 (比卡鲁胺片+醋酸戈舍瑞林缓释植入剂),间断复查 PSA、CT。2018年8月患者因腰骶部疼痛查 ECT 示: 第二腰椎椎体、骶骨可见放射性浓聚灶,患者近4次 PSA 值分别为 2.32 ng/ml、4.87 ng/ml、12.15 ng/ml、30.38 ng/ml。考虑患者疾病进展为去势抵抗阶段,更改治疗方案,换用醋酸阿比特龙联合泼尼松治疗。2019年2月复查 ECT 提示: 第二腰椎椎体、骶骨可见放射性浓聚灶;复查 PSA 值为 0.24 ng/ml。刻诊: 患者神清,精神差,小便不畅,尿频,腰骶部疼痛,乏力,喜太息,纳呆,夜寐差,大便不爽,夜尿七八次,舌淡暗、边有齿痕、苔白,脉沉弦滑。西医诊断: 前列腺恶性肿瘤;中医诊断: 癃闭;证型诊断: 肝郁脾虚、湿瘀互结。治法: 疏肝健脾、利湿化瘀,以健脾利湿化瘀方加减。处方: 黄芪 30g, 刺五加 15g, 补骨脂 15g, 王不留行 30g, 北柴胡 10g, 白芍 15g, 郁金 10g, 姜黄 15g, 熟大黄 6g, 蛇六谷 15g, 白英 15g, 石见穿 15g, 石韦 15g, 篇蓄 30g, 苍术 15g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年3月15日二诊: 小便不畅,腰骶部疼痛,乏力未见缓解,夜尿五六次,太息明显减少,

大便不成形,舌淡暗、苔薄白、有齿痕,脉沉弦滑。初诊方去北柴胡、白芍,黄芪增至 45g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年4月2日三诊: 小便不畅较前减轻,腰骶部疼痛加重,乏力较前减轻,偶有食后腹胀,夜尿五六次,大便尚调,舌淡、苔薄白,舌边齿痕较前减轻,脉沉弦。二诊方去郁金、苍术,加络石藤 15g、骨碎补 15g、焦三仙各 10g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年4月19日四诊: 小便不畅较前明显减轻,腰骶部疼痛较前减轻,乏力减轻食后腹胀,较前减轻,夜尿四五次,大便调,舌暗、苔薄,脉沉弦。三诊方加川芎 15g、厚朴 15g。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年5月1日五诊: 腰骶部疼痛较前明显减轻,偶有乏力,未诉腹胀,夜尿四五次,大便调,舌暗、苔白,脉沉弦。四诊方去焦三仙、厚朴。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年5月17日六诊: 偶有乏力,夜尿四五次,大便调,舌淡、苔白,脉沉弦。五诊方去川芎、络石藤、骨碎补。14 剂,每日 1 剂,水煎分早晚两次口服。

2019年6月6日七诊: 未诉明显不适,夜尿二三次,大便调,舌淡、苔白,脉沉弦。守六诊方微调,随症加减,随访至2019年12月27日。期间患者查 PSA, 2019年7月: 0.052 ng/ml, 2019年10月: 0.096 ng/ml, 2019年12月: 0.133 ng/ml, CT 提示未见他处继发骨转移及内脏转移。

按语: 本患者为前列腺癌伴多发淋巴结转移及骨转移,就诊时患者已进展到去势抵抗性前列腺癌阶段。前列腺癌患者肾虚为本,肾虚及脾,运化失常,脾肾两虚,失于温煦固摄,湿邪内生,可见乏力、纳呆、大便不爽、尿频、夜尿七八次、舌边有齿痕、苔白;气血运行不畅,瘀血内停,加之癌毒蕴结,可见小便不畅、腰骶部疼痛、舌淡暗;疾病进展,患者肝气不舒,可见喜太息、夜寐差、脉沉弦滑。肝郁脾虚、湿瘀互结,发为此病,治以疏肝健脾、利湿化瘀。二诊肝郁之像减轻,去柴胡、白芍留郁金;仍觉乏力,增加黄芪至 45g,健脾培本。三诊肝郁大减,湿邪减去,故去郁金、苍术,腰骶部疼痛加重,食后腹胀,故加络石藤、骨碎补、焦三仙以治标。四诊标症已减,瘀血难行,增加行气活血之品川芎、厚朴。五诊腹胀消失,故去焦三仙、厚朴,中焦气机畅行,着眼标症。六诊标

症已去，本虚为主，去治标之药川芎、络石藤、骨碎补。七诊病情基本稳定，以健脾为主，健脾即是补肾，随症加减，守方微调。贾老师在辨证论治晚期前列腺癌中抓住疾病不同阶段的不同病理特点，紧扣核心病机，顾护中焦，将“补肾不如补脾，健脾即是补肾”的观点贯穿于晚期前列腺癌各阶段的治疗。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394 - 424.
- [2] CHEN W, ZHENG R, BAADDE PD. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132.
- [3] CHEN W, SUN K, ZHENG R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014 [J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30

(1): 1 - 12.

- [4] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析 [J]. 中国肿瘤, 2018, 27(1): 1 - 14.
- [5] HEIDENREICH A, BASTIAN P J, BELLMUNT J, et al. EAU guidelines on prostate cancer [J]. Eur Urol, 2014, 65(2): 467 - 479.
- [6] 贾英杰, 陈军, 李小江, 等. 前列腺癌中医证候研究的文献分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(9): 1850 - 1852.
- [7] 闫朋宣, 杜宝俊, 罗然. 中药类激素样作用研究进展 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(2): 531 - 534.
- [8] 余灵, 唐晓玲, 熊林楷, 等. 熊墨年论肿瘤的中医辨证与治疗 [J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 642 - 644, 657.
- [9] 王金秀, 李小江, 陈军, 等. 贾英杰论前列腺癌的中医病机与治疗 [J]. 新中医, 2014, 46(4): 20 - 23.
- [10] 牟睿宇, 李小江, 贾英杰运用“截断疗法”治疗前列腺癌 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(11): 2296 - 2298.
- [11] MELLINGER GT, GLEASON D, BAILAR J 3RD. The histology and prognosis of prostatic cancer [J]. J Urol, 1967, 97(2): 331 - 337.

JIA Yingjie's Experience in Treating Advanced Prostate Cancer

MU Ruiyu^{1,2}, LI Xiaojiang^{1,2}

1. The First Teaching Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin, 300381; 2. Tianjin Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Syndrome Transformation Research

ABSTRACT JIA Yingjie's experience in treating advanced prostate cancer is summarized. It is believed that kidney deficiency is an internal factor for the development of prostate cancer, and its incidence is closely related to the spleen and the kidney. However, some Chinese medicines for tonifying kidney contain androgen-like substances that may promote the progress of prostate cancer. Therefore, combining the characteristics of prostate cancer pathogenesis and the contradiction of clinical treatment, viewpoint "Supplementing the kidney is no better than tonifying the spleen, and tonifying the spleen is for supplementing the kidney" is put forward. With this view as a guide, clinical treatment is based on the different pathological characteristics of advanced prostate cancer at different stages. It is closely linked to the core pathogenesis. The core pathogenesis in the hormone-sensitive phase is *qi* deficiency and toxin stasis, and the main treatment methods are to invigorate spleen and benefit *qi*, to remove toxicity and to dispel stasis. The core pathogenesis of castration resistance stage is spleen deficiency and dampness disturbance, *qi* deficiency and toxin stasis, with tonifying spleen and promoting *durilis*, removing toxicity and dispelling stasis as the main treatment.

Keywords prostate cancer; tonifying spleen; strengthening kidney; *qi* deficiency and toxicity stasis; spleen deficiency with dampness; experience of famous doctors; JIA Yingjie

(收稿日期: 2019-08-30; 修回日期: 2020-05-08)

编辑: 侯建春