

之气运行，阳不得入阴，故而夜不得寐^[5]。何教授认为脾胃之气健旺，既可以受纳运化食谷，益气化源，补益脏腑，则精气充足，邪气自除，又可以运化药物，正如《内经》所云：“毒药攻邪，五谷为养，五果为助，五畜为益，五菜为充，气味合而服之，以补养精气”^[6]。可见从脾胃论治失眠具有非常重要的意义。然而，临床实践在把握从脾论治这条主线之时也应顾及其他兼证。何教授选用越鞠丸为基础方加以化裁，方证合宜，匠心独运，疗效甚好。当然必要的心理疏导也起到了不可估量的作用，何教授与患者交流态度温和，措辞恰当，深受患者欢迎。何教授非常注重指导患者平素精神情志的调养，常告诫患者避免情绪激动，减少思虑顾虑，释放精神压力，保持情志舒畅，心安志舒则易寐。另外，还提醒患者应注意饮食有节，起居有常，合理的膳食有助于培护脾土，从而增强脏腑功能，使气充血足，阴阳调和，避免胃不和则卧不安，起居有常可使人体阴阳避免或减少各种不利因素的干扰，营卫正常循行，从而维持昼精夜瞑的正常生理状态^[7]。

[参考文献]

- [1] 安军明, 黄琳娜, 张晶, 等. 近 10 年针灸治疗失眠概况[J]. 针灸临床杂志, 2009, 25(10): 50-52.
- [2] 许红, 苏泓. 从肝论治失眠症——王翘楚学术经验撷英[M]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2009: 22.
- [3] 赵文晖, 姜树民. “胃不和则卧不安”解析与临证体会[J]. 中医药临床杂志, 2016, 28(1): 24-26.
- [4] 李邵旦, 杨明会. “胃不和则卧不安”新悟[J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(10): 2055-2056.
- [5] 沈佳. 漫谈“胃不和则卧不安”[J]. 江苏中医药, 2002, 23(5): 36-37.
- [6] 赵素丽, 赵克华. 从脾论治失眠证探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2008, 10(10): 20-21.
- [7] 张建平, 张森, 王焕玲, 等. 田芬兰教授谈从脾论治失眠[J]. 云南中医中药杂志, 2014, 35(5): 9-10.

(责任编辑: 冯天保, 郑锋玲)

舒琦瑾治疗化疗药物引起周围神经病变经验总结

张郜晨茜¹, 常春阳¹, 舒琦瑾²

1. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

[关键词] 周围神经病变; 化疗药物; 用药经验; 舒琦瑾

[中图分类号] R651.3 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415(2017)08-0202-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.08.067

化疗药物引起的周围神经病变(chemotherapy-induced peripheral neuropathy, CIPN)是肿瘤患者化疗期间常见的药物不良反应, 是化疗药物对周围神经或自主神经损伤产生的一系列神经功能紊乱的症状和体征, CIPN 最常见感觉神经损伤表现为远端肢体感觉异常^[1-3]。临床上, 化疗后引起的周围神经病变患者人数众多, 在奥沙利铂或紫杉醇治疗的患者中, 约有 60% 都会发生轻重不一的周围神经病变^[4]。CIPN 不同程度影响了化疗后肿瘤患者的生存质量, 然而目前并没有明确防治该不良反应的指南出台, 甚至连权威的评价标准也未明确。以辨证论治为特色的中医学在治疗此类化疗不良反应时, 多有独

到见解, 且大多临床观察均证明了中药治疗的有效性。舒琦瑾教授现任浙江省中医院肿瘤内科主任, 师从国家级名老中医吴良村教授, 擅长肺癌、肝癌的微创诊断和治疗, 在胃肠道恶性肿瘤、乳腺癌等常见肿瘤的中西医结合治疗领域积累了丰富的临床经验, 对于诊治化疗引起周围神经病变也有自己独到的见解。笔者对舒教授运用中医中药治疗 CIPN 的经验进行总结, 为治疗 CIPN 提供新的思路, 也望引起更多深思与讨论。

1 病因病机

CIPN 患者的临床表现大多为远端肢体感觉麻木、疼痛, 中医学认为其属于痹症、痿证、麻木等范畴。肿瘤患者本身属

[收稿日期] 2017-03-03

[作者简介] 张郜晨茜 (1993-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。

[通讯作者] 舒琦瑾, E-mail: shuqjhz@163.com。

于虚实夹杂证,正气不足与癌毒内生并存。CIPN发病初期病程较短,正气尚充,发病机理多为外邪侵扰,瘀血内阻,气血运行不畅,故临床多用祛风通络、活血化瘀之药;疾病中后期,病程较长,发病机理则为脏腑气血不足,肌肉经络失养,正亏大于邪实,临床治疗多运用补气活血、温经通络之品^[5]。《金匱要略》曰:“血痹阴阳俱微,寸口关上微,尺中小紧,外证身体不仁,如风痹状,黄芪桂枝五物汤主之”,其中血痹的症状与CIPN颇为相似,此条文对后世治疗CIPN颇有启发,掀起一系列运用黄芪桂枝五物汤等温经通络方治疗CIPN的研究高潮。李道明等^[6]的临床研究显示,黄芪桂枝五物汤能明显降低CIPN发生率及严重程度,娄彦妮等^[7]用温经通络方外洗法治疗CIPN患者,能有效降低分级,改善患者的生活质量。在《素问·痹论》中也有类似CIPN症状的描述:“其不痛不仁者,病久入,荣卫之行涩,经络时疏,故不通。皮肤不营,故为不仁”,揭示了病程日久CIPN患者病机为气血不足,营卫不和。

2 临床经验

舒教授在治疗化疗药物引起的周围神经病变方面有自己的见解,主要强调四个方面:预防用药,内外兼顾,中西医结合,病证结合。

2.1 预防用药 舒教授强调在化疗开始时即用中药进行干预,而不是在出现手足反应后再治疗。从临床治疗的大量病例来看,预防性使用中药有助于减少周围神经病变发生的概率及严重程度。舒教授认为化疗引起周围神经病变主要病机为本虚标实、经络阻滞,既有脏腑气血不足,也有血瘀、癌毒、寒凝、外邪等邪实阻滞,因此临床治疗以益气活血、温经通络兼扶正抗癌为基本治疗方法。舒教授指出化疗后人体处于正虚邪恋、阴阳失衡的状态,且化疗易致脉络受损,因此在化疗病人特有的生理病理基础上就更容易出现正气不足、血行无力、瘀滞脉络、手足失养的情况,从而出现手足麻木不仁等CIPN典型症状,故预先运用益气活血通络的中药有利于恢复体内阴阳平衡,从病机上减少CIPN发生概率,减轻病人痛苦,方为上策。舒教授同样着重强调预判思维在临床辨证治疗中的重要性,它符合中医治未病的思想,早在《素问·四气调神大论》中就有:“是故圣人不治已病治未病,不治已乱治未乱,此之谓也。”张仲景在《伤寒论》中对治未病则有了更详细的描述,“见肝之病,知肝传脾,当先实脾,四季脾旺不受邪,即勿补之”。因此,结合古籍及临床大量病例,舒教授认为预防用药或者化疗时结合益气活血通络的中药治疗,对于预防CIPN的发生发展是十分必要的。

2.2 内外兼顾 目前中医治疗化疗引起的周围神经病变方法多种多样,大多行之有效,大致分为内服和外用,中药内服疗法前文已详细论述,在此不赘述。外用法则包括中药熏洗、穴位敷贴、针灸等。舒教授认为CIPN患者不能片面认为手足麻木不仁皆由脏腑气血阴阳失衡所致,因为肿瘤患者接受大量抗

肿瘤药物治疗的同时,也损伤自身正气,导致正气不足,卫阳不固,易感受外邪,邪气侵于皮肤则见麻木不仁,张仲景在《金匱要略·中风历节病脉证并治》中就有相关论述:“邪在于络,肌肤不仁”。舒教授对于CIPN早期患者正气尚足、邪实明显的情况,常运用四妙勇安汤,酌加祛风通络药物外洗并配合口服益气活血、调和营卫的方药,疗效颇佳,患者手足麻木症状得以缓解;针对病程日久,手足麻木不仁遇冷加重的CIPN患者,一般采用温经通络方(桂枝、红花、鸡血藤、干姜、木瓜等)外洗方药,配合温经通络、活血化瘀的当归四逆汤,酌加扶正抗癌药物内服,事半功倍;对于手足麻木不明显,以刺痛为主要表现的CIPN患者,舒教授一般采用活血通络药物(黄芪、红花、鸡血藤、忍冬藤、伸筋草等)熏洗,并予以益气活血的黄芪桂枝五物汤加减内服,效果尚佳。临床上舒教授运用中药内服与熏洗的方法治愈了大量病例,因此提出内外兼顾的治疗思想,即内服中药调理病后气血津液失衡状态,外洗直达脉络不通或不荣之病灶的观点。

2.3 病证结合 舒教授认为在运用活血通络药物改善手足麻木症状同时,要对疾病的整体进行把握,根据药物四气五味,有选择运用抗肿瘤药物。根据多年临床经验,舒教授将CIPN患者证型大致概括为气虚血瘀、阳虚寒凝、脾肾不足、营卫不和等证型,其中以气虚血瘀证最为常见。舒教授强调治疗化疗药物引起的周围神经病变时,一定要注意抗肿瘤的大前提,若是一味运用补气活血或者温经通络治疗CIPN,而忽视软坚散结等抗肿瘤治法,是舍本逐末的做法。故在其临床辨证施治时,尤为强调中医的病证结合,既要顾全大局,又要针对局部症状着重治疗,在运用药物时斟酌再三,对四气五味、归经等尤为重视。对于气虚血瘀证型的CIPN患者,除运用黄芪桂枝五物汤益气活血外,舒教授常加用香茶菜、半枝莲、半边莲等扶正抗癌中药;对于阳虚寒凝证型的CIPN患者,舒教授在采用温经汤治疗同时,加用鸡血藤、忍冬藤祛风通络,辅以南方红豆杉、干蟾皮等抗肿瘤^[8]。对于CIPN患者仅有手部麻木或者双脚麻木的患者,舒教授则用相应的引经药物,例如运用桑枝载药上行针对手部麻木不仁,或者牛膝引药下行治疗双下肢感觉异常。

2.4 中西医结合 目前治疗化疗药物引起周围神经病变尚未有正式的临床指南发布,目前有报道证实弥可保与吡喃硫胺片能营养神经,两者能在一定程度上缓解周围神经病变引起的手足麻木等症^[9]。同样一些中药制剂如参麦注射液、参附注射液、川芎嗪等也在各自临床研究发现其对CIPN有预防和治疗作用。基于文献研究及临床经验,舒教授治疗CIPN患者多采用中西医结合治疗,临床上取得了不俗的效果。针对化疗后正气损伤较重的CIPN患者,除口服弥可保片外,也推荐使用黄芪注射液、参麦注射液等中药制剂。黄芪为诸药补气之最,且补而不滞,临床研究证明黄芪注射液有延迟CIPN发生、促进周围神经再生的效果^[10];参附注射液中的红参和附子具有大

补气、回阳救逆的作用，两者均为温补之品，舒教授对于阳虚寒凝 CIPN 患者较为推荐，临床试验发现其能减轻奥沙利铂的周围神经毒性^[1]。中医辨证结合现代医学辨病治疗，往往能事半功倍。舒教授强调恰当的中西医结合，需要正视中医本身的不足和缺陷，对于当代医学当取长补短，而不是一味否定和排除。对于中药的运用既要强调调气五味、君臣佐使的配伍，也要注意恰当运用其现代药理研究。

3 病案举例

郑某，男，67 岁，右肺恶性肿瘤术后，2016 年 10 月 13 日初诊。2016 年 5 月 30 日于浙江省第一医院行右肺恶性肿瘤根治术，术后行 4 周期 PC 方案化疗(紫杉醇 210 mg+ 伯尔定 350 mg)，末次化疗时间为 2016 年 9 月 18 日。化疗 2 周期后出现手足麻木不仁，双足较双手麻木更甚，偶有刺痛，近半月来进行性加重，肌力正常，自感纳差、乏力，畏寒，无胸闷气短，夜寐安，二便调。舌质暗有瘀点、苔薄白，脉细涩。西医诊断：CIPN。中医诊断：痹证(气虚血瘀)，治以益气温经、活血通痹。药用黄芪桂枝五物汤加减，处方：黄芪 20 g，忍冬藤、鸡血藤、苦杏仁、浙贝母、生白芍各 15 g，桂枝、牛膝、鸡内金各 12 g，炒莱菔子、桃仁各 9 g，干姜、南方红豆杉(先煎)、干蟾皮各 6 g，大枣 4 枚，14 剂，每天 1 剂，水煎 200 mL 饭后温服。在患者内服中药同时，加用弥可保口服，每天 1 次，每次 3 片，呋喃硫胺片口服，每天 3 次，每次 2 片。此外，嘱病人每晚以上述中药第 3 次煎剂熏洗患肢 1 次。半月后复诊：患者自觉四肢麻木较前有明显改善，乏力纳差较前好转，去鸡内金、炒莱菔子，加通草、地鳖虫各 9 g，伸筋草 12 g，加强活血通络之功。1 月后复诊，手足部麻木基本已愈，偶有咳嗽咳痰，舌淡苔白。考虑患者为化疗后引起的手足综合征，病情容易反复，嘱患者上方继服，酌加止咳化痰药，并特意叮嘱患者生活中避免手足接触冷水，以免诱发或加重病情。

按：舒教授认为患者化疗后正气受损，脾胃虚弱，运化无力，水谷精微不能输布四周，机体失养，故见乏力、纳差；气虚行血无力，血液瘀滞脉络，不能营养四肢，故见肢体麻木；舌淡暗有瘀点，脉沉细，一派气虚血瘀的表现。故予以黄芪桂枝五物汤为主方，患者本为肺癌术后，基础疾病为肺恶性肿瘤，因此酌情添加南方红豆杉、干蟾皮等扶正抗癌药物，且两药皆入肺经，并加入鸡血藤、忍冬藤、桃仁等药物，增强活血通络的功效，同时酌加鸡内金、炒莱菔子理气健脾开胃。同时加用弥可保及呋喃硫胺片，外加温经通络活血方剂熏洗，中西医结合，内外兼治，服药后半月患者手足麻木明显好转，其余

兼证已缓解，故原方基础上酌加理气通络药物，1 月后手足麻木基本已愈。

[参考文献]

- [1] Gutiérrez G, Sereno M, Mirales A, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: clinical features, diagnosis, prevention and treatment strategies[J]. Clin Transl Oncol, 2010, 12(2): 81-91.
- [2] Toftagen C, Overcash J, Kip K, et al. Falls in persons with chemotherapy-induced peripheral neuropathy[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(3): 583-589.
- [3] Wolf SL, Barton DL, Qin R, et al. The relationship between numbness, tingling, and shooting/burning pain in patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy as measured by the EORTC QLQ-CIPN20 instrument, N06CA[J]. Support Care Cancer, 2012, 20(3): 625-632.
- [4] Kiya T, Kawamata T, Namiki A, et al. Role of satellite cell-derived L-serine in the dorsal root ganglion in paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy[J]. Neuroscience, 2011, 174: 190-199.
- [5] 李玲. 中医治疗周围神经损伤探讨[J]. 中医研究, 2014, 27(8): 10-12.
- [6] 李道明, 王蓉, 谢菁. 黄芪桂枝五物汤治疗奥沙利铂化疗后周围神经毒性 24 例[J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(2): 186-188.
- [7] 娄彦妮, 田爱平, 张侠, 等. 中医外治化疗性周围神经病变的多中心、随机、双盲、对照临床研究[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2682-2685.
- [8] 张晶, 舒琦瑾, 高继良, 等. 南方红豆杉水提物对肿瘤细胞增殖抑制作用的研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2013, 33(6): 805-809.
- [9] 梁进, 何文杰. 弥可保治疗化疗后周围神经病变疗效观察[J]. 现代临床医学, 2006, 32(6): 426-427.
- [10] 王静. 参附注射液对奥沙利铂神经毒性的预防作用[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(24): 2659-2660.
- [11] 张保国, 刘庆芳. 黄芪桂枝五物汤现代临床应用[J]. 中成药, 2010, 32(5): 837-840.

(责任编辑：冯天保，郑锋玲)