

中医药治疗恶性胸腔积液的思考和实践

阿格尔¹,焦丽静²,周海伦¹,甘珊珊¹,韩阳¹,刘睿潮¹,征宗梅¹,王梦琪¹,龚亚斌^{2*}

(1.上海中医药大学附属岳阳临床医学院,上海 200437;

2.上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院 肿瘤科,上海 200437)

【摘要】恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)作为恶性肿瘤常见的并发症之一,严重损害患者身心健康,降低患者的生活质量,且影响疾病的预后发展。中医药在防治MPE方面有其独特的优势。MPE的病因病机尚无公认的标准,本文介绍了现代医家对MPE病因病机的认识,并从中药口服、中药外敷、中药注射剂、针灸等方面详细论述了中医药治疗MPE的不同手段,并提出了思考和展望,以期开展中医药防治恶性胸腔积液前瞻性研究、形成规范化安全高效的中医药诊疗方案提供参考。

【关键词】恶性胸腔积液;中医药;悬饮

中图分类号:R255.8

文献标识码:B

文章编号:2095-512X(2024)01-0032-04

恶性胸腔积液(malignant pleural effusion, MPE)是指原发于胸膜的恶性肿瘤或其他部位的恶性肿瘤侵犯至胸膜,导致胸膜腔内液体过多聚集的现象,是肿瘤播散或已进展至晚期的重要标志。在肿瘤患者中,以肺癌最为多见,其次是乳腺癌。MPE患者以呼吸困难、乏力、体质量减轻为主症,晚期可进展为恶病质,严重影响了患者的生活质量及生存时间。在健康人体中,胸膜脏层与壁层之间形成的胸膜腔中有微量液体,经胸膜毛细血管生成及淋巴管吸收,不断循环和更新而维持于动态平衡状态中。恶性肿瘤侵袭胸膜,导致毛细血管通透性增加,液体大量渗出或淋巴管阻塞,使正常的胸液循环被破坏,进而产生大量胸腔积液。同时恶性肿瘤消耗大量蛋白,引起血浆胶体渗透压降低,也会导致胸腔积液的产生^[1]。西医治疗主要包括胸腔穿刺、肋间管引流和胸腔内灌注硬化剂、胸腔镜和胸膜固定手术或胸腔内置入留置导管等^[2],MPE几乎所有的西医治疗手段均存在不同程度的缺陷,如造成感染、气胸、脓胸等。中医药治疗MPE手段多种多样,且具有高效、经济、操作方便、不良反应少等优点,更因其无创无伤的治疗特点而被越来越多的患者所接受。

1 MPE的病因病机

1.1 中医典籍中对MPE病因病机的记载

根据MPE的疾病特点,可将其归于中医学“悬饮”“支饮”范畴。《素问·经脉别论》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。”水液的正常代谢和输布与肺、脾、肾三脏的协同作用密切相关。在中阳素虚的基础上,外受风寒,或寒湿侵袭,或饮食不当,或劳倦所伤,使三焦气化失常,肺失通调,脾失健运,肾蒸化无权,津液停聚,饮邪内生,流至肋下,发为悬饮。肿瘤患者久病体虚,脏腑功能失调,水液代谢障碍,水饮不化与癌毒互结于胸肋则发为MPE。《金匱要略·痰饮咳嗽病脉证并治》曰:“饮后水流在肋下,咳唾引痛,谓之悬饮。”证见胸肋部胀满疼痛,咳嗽气急甚则呼吸困难等。《金匱要略》把支饮的症状总结为“咳逆倚息,短气不得卧,其形如肿,谓之支饮”,支饮为水饮停于心下,压迫心肺所成,症见咳嗽、气短、气逆、不能平卧,甚至起身才可呼吸等。总而言之,由于内因或外因,脏腑功能失调,化生痰、湿、水饮之邪,导致MPE的产生。根据停聚部位的不同进行划分,停聚于肋下则

收稿日期:2023-06-07;修回日期:2023-09-01

基金项目:国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(RY410.17.06)

第一作者:阿格尔(1999—),女,2022级在读硕士研究生。E-mail:ager1999@163.com

*通信作者:龚亚斌,男,医学博士,教授,主任医师,博士研究生导师。研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

E-mail:gongyabin@hotmail.com

为悬饮,停聚于心下则为支饮,二者均可有咳嗽、气喘、呼吸困难等症状。

1.2 当代医家对MPE病机的认识

当代医家大多把MPE病机归结于阳虚阴盛,而对于阳虚或阴盛的偏重各有不同。有些医家认为阳虚是MPE发生的关键,如韩莹莹等^[9]认为阳虚是MPE发生的核心,又由于运化水液的关键在脾,脾阳虚衰、脾不升清是MPE发生的主要病机。尹悦等^[4]基于郑钦安的“阳主阴从”探析,指出痰毒瘀三邪停留日久,损伤肾中真阳,阳虚则统阴失司,气化无权发为MPE。此外,另有医家认为阴盛是MPE发生的核心,把气、血、水的代谢失常总结为MPE的关键病机。张旭等^[9]认为,癌毒消耗及抗肿瘤治疗导致人体正气内虚,肺、脾、肾三脏功能受损,进而影响水液代谢输布,出现气滞、瘀阻、水停。三者相互搏结又互为因果,进一步加重血、气、水的代谢失常。此外,还有刘青青等^[6]认为MPE病机与气、血、水三者关系密切。肺气宣降失司,气机失调,又由于百病生于气,气病可延至血、水。气、血、水不归正化,化为MPE。吴晓宇等^[7]将《黄帝内经》中“诸病水液,澄澈清冷”理论与现代研究相结合,把MPE的病机总结为“寒湿气滞”,认为MPE表现为寒湿内生,水液代谢失常而致气机阻滞胸中。

2 MPE的中医治则治法

MPE的中医药治疗方式多样,历史悠久。当代医家根据患者的实际情况进行辨证施治,采用口服中药、中药外敷、针灸等疗法均有较好的临床疗效。此外,随着中医药现代化的深入研究,中药注射剂也被用于胸腔注射治疗MPE。

2.1 中药口服治疗

痰、湿、水饮之邪为阴邪,阴病治阳。在临床中,治疗可分为温阳益气、泻肺祛饮两大法。随着疾病的进展,邪气由浅入深,正气虚衰愈发明显。因此,不同医家根据病位及病邪性质将MPE分为不同的证型及分期,并进行辨证论治。高凤丽等^[8]将温阳益气、泻肺祛饮两法互相结合,提出泻肺逐饮、益气健脾治疗MPE的理论,自拟扶正逐饮汤(黄芪、白术、茯苓、葶苈子、川椒目、龙葵、半枝莲、桂枝)、逐饮I号、逐饮II号(扶正逐饮汤去半枝莲、龙葵,增加薏苡仁、山慈菇)等方治疗MPE,临床疗效显著。花宝金教授根据病位及病邪性质不同将MPE辨证为饮停胸胁证、痰瘀内阻证、脾肾阳虚证、气阴两虚

证四证,分别予葶苈大枣泻肺汤合五苓散、小陷胸汤合血府逐瘀汤、苓桂术甘汤或金匱肾气丸加减、四君子汤合沙参麦冬汤加减对症治疗^[9]。林丽珠^[10]则进一步把胸腔积液的阳虚阴盛病机细化为肾阳虚,膀胱气化失常,水饮内停,将MPE的病理变化归结于水饮与气逆,主张用桂苓甘味汤以温肾化气,降冲平喘,解下焦膀胱之困,使饮邪于“净腑”而出,降冲脉上逆之气,则诸证自平。此外,刘嘉湘^[11]重视正气在机体中的作用,强调扶正与祛邪兼顾,扶正以祛邪,祛邪不伤正。主张使用温阳益气法时宜温忌刚燥,可用桂枝、淫羊藿、肉苁蓉、葫芦巴等,不宜过用附子、肉桂、细辛等辛温刚燥之品。使用泻肺祛饮法时应慎用攻伐,临证多用猫人参、龙葵、葶苈子等药,而少选用甘遂、大戟、芫花等峻下逐水之品,以免徒伤正气,临床疗效显著。

2.2 中药外敷治疗

中药外敷疗法是中医药的一大特色,也是中医外治的重要手段,在MPE的治疗上有其独特的优势,其使药物通过皮肤吸收进入血液循环,具有操作便捷、经济实用、临床疗效显著、不良反应少等特点。袁逸帆等^[12]将64例病例随机均分为2组。对照组采用康艾注射液治疗,观察组在对照组基础上给予苓桂术甘汤加减内服、消水贴(由大黄、甘遂、芒硝组成)外敷治疗。均连续治疗1周,结果表明,治疗组外周血CD3+及CD4+水平、肿瘤指标改善情况、炎症因子水平均优于对照组($P<0.05$)。胡景春等^[13]将60例MPE患者作为研究对象,随机分为2组,对照组给予体腔热灌注化疗,观察组在对照组的基础上增加芒硝外敷檀中穴治疗,两组均采用7天为1个疗程,共2个疗程。疗程后,观察组的临床疗效、生活质量均高于对照组,炎症反应及不良反应发生率低于对照组($P<0.05$)。

此外,中药外敷联合中药注射剂及化疗药腔内注射亦产生良好疗效。刘匡飞等^[14]采用自拟化痰利水散(由葶苈子、牵牛子、大黄、蒲公英、虎杖、血竭、乳香、没药、枳实等组成)外敷联合顺铂胸腔灌注治疗MPE总有效率优于单纯顺铂胸腔灌注,有效抑制了胸腔积液的增长,同时还可减少灌注顺铂后胸痛、发热等不良反应。黎壮伟等^[15]使用中药外敷联合榄香烯注射液胸腔灌注治疗MPE的临床研究显示,在胸腔灌注榄香烯注射液基础上,运用中药消水散(由桂枝、干姜、吴茱萸、半边莲、葶苈子、甘遂等组成)外敷胸部治疗MPE,其临床效果较单纯榄香烯注射液胸腔灌注治疗效果好,对于控制MPE增

长、促进积液吸收有较好的疗效。

2.3 中药注射剂胸腔灌注治疗

近年来,中药注射剂应用于MPE取得了良好的临床效果,其由多种中药材中提取有效活性成分并组合,不仅可以直接杀伤或抑制癌细胞,而且可使胸腔增厚、黏连,从而防止胸腔积液的形成。鸦胆子油乳注射液能够抑制癌细胞DNA的合成,也能促进干扰素的合成,促进体液和细胞免疫,同时强化骨髓干细胞的造血功能。ZHOU等^[16]报道了一例不耐受手术的恶性胸膜间皮瘤合并MPE的患者,该患者接受了6个周期的化疗(AC方案,培美曲塞900 mg+卡铂500 mg)后,胸腔积液严重影响患者的生活质量。经胸腔穿刺引流后,给予患者鸦胆子油乳剂胸膜内注射,治疗后胸腔积液完全缓解,无进展生存期长达17个月。榄香烯注射液能抑制肿瘤细胞分裂和增殖、诱导凋亡,逆转化疗耐药。有研究^[17]回顾性分析了352例晚期肿瘤相关MPE患者,其中189例患者行胸腔内注射榄香烯注射液联合奈达铂治疗,163例采用胸内注射奈达铂,研究表明榄香烯注射液与奈达铂联用能有效减少胸腔积液的形成,比单用奈达铂疗效更为显著,还可有效增强T淋巴细胞的增殖和免疫杀伤能力,降低奈达铂的免疫抑制作用,提升化疗患者免疫功能。香菇多糖则具有促进肿瘤细胞凋亡并抑制肿瘤血管新生的作用。郭爱平等^[18]为探究香菇多糖注射液对MPE的疗效,将60例患者随机分为2组,对照组予顺铂治疗,观察组在对照组基础上加用香菇多糖注射液,3周之后观察组患者的总缓解率为56.7%,高于对照组的33.3%,且加用香菇多糖注射液更能有效降低患者的血清及胸水中的VEGF以及Ang-2含量。此外,复方苦参注射液^[19-21]、康莱特注射液^[22]、艾迪注射液^[23]等中药注射剂均有较好的抗肿瘤作用,能有效抑制胸腔积液形成,临床疗效显著。

2.4 针灸治疗

针灸具有操作快捷简便、安全性高、依从性好、无明显不良反应的优点,但目前尚无大量针灸治疗MPE的文献报道。李波等^[24]认为,云门、期门、章门、京门囊括了肺、肾、肝、脾等影响水液代谢的主要脏器,云门可通调水道,期门调肝以通畅三焦水道,章门健脾治水除去障碍,京门是聚肾气引水下行的重要门户。通过针刺这4个穴位可打开“排水”的要道,再加温补元气的穴位如关元、中极、归来、水道等,可共奏温补肺脾肾、通调三焦水道、逐水利尿之功,使胸水消退。该团队对18例确诊为MPE的患

者,选用云门、期门、章门、京门、关元、中极、归来、水道为主穴进行针刺治疗,疗程结束后结果表明,针灸对于中等量及以下MPE患者疗效显著,但对于中等量以上MPE患者的治疗仍存在一定局限性。

3 小结

MPE是肿瘤患者常见的并发症之一,可导致患者胸闷、气短等不适,还会为其带来精神压力及心理负担,影响疾病的预后发展。既往国内外MPE指南中推荐,针对MPE的处理以缓解症状的姑息性治疗为主。2023版恶性胸腔积液治疗的中国专家共识^[1]中把MPE的治疗分为全身治疗和局部治疗两类,推荐了治疗性胸腔穿刺、胸腔置管引流、胸膜固定术等治疗手段。在中医学中,现代医家普遍将MPE归于中医学“悬饮”范畴,并把病机归结于阳虚阴盛,辨证论治后采用温阳益气、泻肺祛饮两大法治疗,口服中药、中药外敷、针灸等疗法均有较好的临床疗效。中医药治疗MPE具有创伤小、操作方便、不良反应少等优点,可有效提高MPE患者的生存质量,改善临床症状,延长生存期,患者易于接受,与西医治疗手段联合使用时能起到协同作用,提高治疗总有效率。MPE的病理机制众多,在今后的研究中应加大对中医药治疗机制的探索,如中医药对恶性胸腔积液免疫微环境的影响等,以便更好地指导临床实践。中医学对MPE的病因病机认识尚未完全统一,中医药治疗MPE还缺乏系统成熟的治疗体系,亟待建立高效的规范化治疗方案。此外,中药注射剂治疗MPE的研究多为回顾性研究或单中心、小样本的临床研究,不可避免存在一定的选择性偏差,仍有待于在未来的高质量、高证据级的研究中进一步证实,以期推动形成安全、高效、完善的中医药治疗体系。

参考文献

- [1]曾佳佳,杨润祥.肿瘤患者恶性胸腔积液的处理[J].中国临床医生杂志,2022,50(1):3-5.
- [2]中华医学会呼吸病学分会.恶性胸腔积液治疗的中国专家共识(2023年版)[J].中华结核和呼吸杂志,2023,46(12):1189-1203.
- [3]韩莹莹,李杰,吴静远,等.基于“诸湿肿满,皆属于脾”探讨恶性胸腔积液的辨治[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(10):1715-1717.
- [4]尹悦,陈滨海.基于郑钦安“阳主阴从”探讨晚期肺癌恶性胸腔积液的中医辨治[J].浙江中医药大学学报,2023,47(10):1209-1212.

- [5]张旭,杨雯靖,佟丽,等. 杨国旺教授从“气、血、水”论治恶性肿瘤相关水液代谢异常疾病[J/OL]. 辽宁中医杂志, 1-6 [2024-02-08]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1128.R.20231128.0947.002.html>.
- [6]刘青青,蔡超,王福英,等. 基于气血水并调理论探讨宣肺利水逐饮方对肺癌并发MPE疗效的影响[J]. 中医药通报, 2022, 21(9): 18-20.
- [7]吴晓宇,梁百武,柏茂树. 从“寒湿气滞”辨治肿瘤恶性胸腔积液探析[J]. 中国中医急症, 2023, 32(6): 1035-1038.
- [8]高凤丽,李竹英. 刘建秋教授运用泻肺逐饮法治疗恶性胸腔积液临证经验[J]. 中医药学报, 2014, 42(4): 137-138.
- [9]施展,花宝金,鲍艳举. 花宝金教授辨治恶性胸腔积液经验[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5): 1518-1520.
- [10]陈焯平,林丽珠. 林丽珠教授运用桂苓甘味汤治疗肺癌恶性胸腔积液经验[J]. 陕西中医, 2016, 37(3): 342-343.
- [11]孙建立,刘嘉湘. 刘嘉湘辨治肺癌胸水经验[J]. 上海中医药杂志, 2011, 45(1): 13-14.
- [12]袁逸帆,朱睿,龚亚斌,等. 苓桂术甘汤加减内服联合消水贴外敷治疗肺癌合并胸腔积液的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2022, 56(2): 45-48.
- [13]胡景春,江小锋,陈克秀,等. 芒硝外敷联合体腔热灌注化疗治疗恶性胸腔积液的疗效观察[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(7): 986-988.
- [14]刘匡飞,刘昆,张晶,等. 中药外敷联合顺铂胸腔灌注治疗恶性胸腔积液临床观察[J]. 中国药业, 2014, 23(6): 71-72.
- [15]黎壮伟,邓力,周海平. 中药外敷联合榄香烯注射液胸腔灌注治疗恶性胸腔积液的临床研究[J]. 湖北中医杂志, 2016, 38(8): 10-11.
- [16]ZHOU H, WANG Q, JIAO L, et al. Intrapleural injection of brucea javanica oil emulsion provided a long-term benefits in patient with malignant pleural effusion from pleural mesothelioma: A case report[J]. Explore (NY), 2024, 20(1): 126-129.
- [17]CHEN K H, YANG Y S, CHEN R, et al. Effects of intracavitary administration of elemene combined with nedaplatin on malignant pleural effusion[J]. Bull Cancer, 2022, 109(6): 642-647.
- [18]郭爱平,刘飞,叶臻菊. 香菇多糖联合顺铂治疗肺癌胸腔积液的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2022, 29(3): 308-311.
- [19]王若楠,陈梦圆,王一帆,等. 复方苦参注射液胸腔灌注治疗乳腺癌致恶性胸腔积液的疗效及安全性观察[J]. 中国合理用药探索, 2023, 20(10): 67-71.
- [20]石琪,张芸. 复方苦参注射液、奥沙利铂联合雷替曲塞对晚期结直肠癌患者的近远期疗效及免疫功能的影响分析[J]. 内蒙古医科大学学报, 2023, 45(3): 278-282.
- [21]郝春海,何津,孙嘉阳. 复方苦参注射液治疗原发性肝癌晚期的临床疗效及对相关炎症指标及肿瘤标志物表达水平的影响[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(5): 541-544.
- [22]张恒丽,张正伟. 康莱特联合胸腔低渗保留灌注紫杉醇加洛铂治疗非小细胞肺癌并发恶性胸腔积液的临床观察[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(7): 472-474.
- [23]王晓舟. 艾迪与顺铂胸腔灌注联合静脉应用培美曲塞二钠治疗肺腺癌合并恶性胸腔积液的效果[J]. 中国医药指南, 2022, 20(1): 110-112.
- [24]李波,王碧玉,杨鸣,等. 针刺治疗中等量恶性胸腔积液疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2016, 35(7): 823-826.

(上接第31页)

中黄芩、白芷和菊花的薄层鉴别方法,其次通过线性关系、专属性、稳定性、重复性、准确度等考察项建立了定量分析通便清火丸黄芩中黄芩苷含量、白芷中欧前胡素含量和菊花中绿原酸含量的测定方法。

本研究建立的方法简便,可行性高,可作为通便清火丸质量标准提升的理论依据,同时也为类似大蜜丸剂的质量标准提升研究提供理论参考。

参考文献

- [1]中华人民共和国卫生部药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准. 中药成方制剂(第七册)[M]. 北京: 中华人民共和国卫生部药典委员会, 1997: 159-160.
- [2]国家药典委员会. 中华人民共和国药典一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.
- [3]任丽江,孙长鑫,杨胜男,等. 基于本草著作与《伤寒杂病论》解析黄芩、黄连、黄柏功用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2023, 29(22): 171-180.
- [4]刘晓龙,李春燕,陈奇剑,等. 黄芩主要活性成分和药理作用研究进展[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(10): 979-985+990.
- [5]李兰根,武秀芬,张丽娜,等. 黄芩苷对ARPE-19细胞氧化应激损伤的保护作用[J]. 内蒙古医科大学学报, 2022, 44(5): 526-528+533.
- [6]李俊博,周衡朴,张佳欢,等. 菊花明目方提取与干燥工艺及抗氧化活性研究[J]. 时珍国医国药, 2022, 33(12): 2947-2951.
- [7]CHEN L, LIU Y, HUANG X, et al. Comparison of chemical constituents and pharmacological effects of different varieties of chrysanthemum flos in china[J]. Chem Biodivers, 2021, 18(8): e2100206.
- [8]邹菊英,苏维,潘意,等. 白芷化学成分和药理作用研究进展及其质量标志物(Q-marker)的预测分析[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2023, 25(7): 2535-2548.
- [9]姜开运,梁茂新. 白芷潜在功用的发掘与利用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(6): 860-862.
- [10]国家药典委员会. 中华人民共和国药典四部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 59.