

- [8] 李梓, 邵忠玮, 张佩斌, 等. 南京市六合区 3 月龄婴儿眼病筛查结果分析[J]. 中国斜视与小儿眼科杂志, 2019, 27(4): 38-41.
- [9] 杨卓, 邓茂林, 任姗, 等. 高危新生儿视网膜黄斑出血与屈光发育异常的相关性研究[J]. 国际眼科杂志, 2020, 20(5): 151-153.
- [10] 毛剑波, 俞雪婷, 沈丽君, 等. 严格控制用氧的超低出生体重儿早产儿视网膜病变的相关因素分析[J]. 中华眼科杂志, 2019, 55(4): 280-288.
- [11] 冉宏运, 蒋可可. 早产儿视网膜病变患儿屈光影响因素研究进展[J]. 山东大学耳鼻喉眼学报, 2021, 35(5): 118-124.
- [12] 王珍, 鲁曦婷, 李之喆, 等. 苏州市立医院本部 3471 例新生儿中 ROP 患病情况分析[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(3): 572-574.
- [13] 郭佃强, 张帆, 全桂平, 等. 严重活动期早产儿视网膜病变患儿氧疗情况及相关疾病分析[J]. 中华眼视光学与视觉科学杂志, 2020, 22(10): 769-774.
- [14] 刘夕瑶, 毛菲菲, 李丹, 等. 343 例获得性免疫缺陷综合征患者眼底情况的临床分析[J]. 眼科, 2019, 28(6): 458-462.
- [15] 叶月娥, 郑丽娅, 王爱孙, 等. 620 例早产儿视网膜病变筛

- 查情况调查及其危险因素 Logistic 回归分析[J]. 中国妇幼保健, 2021, 36(21): 5018-5021.
- [16] MITSIAKOS G, PAPAGEORGIOU A. Incidence and factors predisposing to retinopathy of prematurity in inborn infants less than 32 weeks of gestation[J]. Hippokratia, 2016, 20(2): 121-126.
- [17] 焦慧慧. 早产儿视网膜病变危险因素分析及血清白介素 17A 对疾病的早期预测价值研究[D]. 安徽: 安徽医科大学, 2021.
- [18] 罗黎力, 陈大鹏, 屈艺, 等. 早产儿 218 例视网膜病变筛查分析[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(14): 1058-1060.
- [19] SANG J K, PORT A D, SWAN R, et al. Retinopathy of Prematurity: A Review of Risk Factors and their Clinical Significance[J]. Survey of Ophthalmology, 2018, 63(5): 618-637.
- [20] LISTED N. Multiple gestation pregnancy. The ESHRE Capri Workshop Group[J]. Human Reproduction, 2000, 15(8): 1856-1864.
- [21] PORT A D, CHAN R, OSTMO S, et al. Risk factors for retinopathy of prematurity: insights from outlier infants[J]. Graefes' s Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology, 2014, 252(10): 1669-1677.

## 中医补肝肾治疗抗肿瘤相关外周神经毒性及手足综合征临床验案举隅

孙兴亮

(山东省济南市平阴县中医医院肿瘤科, 山东 济南, 250400)

**摘要:** 补肝肾法是针对肝肾不足, 气血亏虚, 经脉瘀阻的病机, 采用补肝肾、壮筋骨、益气活血除痹的综合治疗方法。抗肿瘤相关外周神经毒性及手足综合征是化疗、靶向治疗等药物引起的四肢麻木、疼痛、手足脱屑及红肿疼痛等常见的药物不良反应, 其符合中医痹证范畴, 常表现为肝肾不足, 气血亏虚, 经脉瘀阻, 本虚标实的病机。独活寄生汤具有补肝肾、壮筋骨、益气活血除痹的作用, 治疗抗肿瘤相关外周神经毒性及手足综合征效果显著。从补肝肾疗法的基本思路, 独活寄生汤加减验案举隅, 在治疗抗肿瘤相关外周神经毒性及手足综合征方面对其作进一步阐释。

**关键词:** 补肝肾; 独活寄生汤; 外周神经毒性; 手足综合征

**中图分类号:** R273 **文献标识码:** A **文章编号:** 1009-8011(2023)-07-0043-03

抗肿瘤相关外周神经毒性是指抗肿瘤药物, 如化疗、免疫治疗、分子靶向治疗药物, 引起的外周神经毒性<sup>[1]</sup>。常见的如奥沙利铂、硼替佐米、紫杉醇、长春瑞滨等均可引起化疗相关外周神经毒性(CIPN), 临床多以感觉神经受累为主, 表现为双侧、远端、对称性的感觉障碍、感觉丧失、迟钝麻木和神经性刺痛、腱反射消失。手足综合征(HFS)也是抗肿瘤药物引起的常见不良反应, 表现为手掌、脚掌等麻木、刺痛或灼痛, 局部红斑、水肿、脱屑、糜烂、溃疡、手足皮肤角质层增厚等。随着治疗周期增加, 患者神经毒性、手足综合征的发生率增加。严重时影响患者睡眠, 降低其生存质量, 使抗肿瘤药物剂量降低, 甚至停用, 从而影响疗效, 导致疾病进展。西医

目前多采用维生素 E、硫辛酸、腺苷钴胺、甲钴胺等治疗, 但疗效一般<sup>[2]</sup>。抗肿瘤相关外周神经毒性及手足综合征, 其临床表现符合中医痹证范畴, 多从气虚血瘀, 阳虚血瘀或热毒蕴结, 血虚风燥等辨证论治<sup>[3]</sup>。中医主要采用补气活血、化痰通痹、清热凉血, 益气养阴的治疗原则。笔者认为肿瘤患者正气虚衰, 邪气独胜, 特别是抗肿瘤治疗后, 更容易累及肝肾, 耗伤气血从而导致气血经脉瘀阻, 出现麻木疼痛。因此从补肝肾, 壮筋骨、益气活血角度运用独活寄生汤加减治疗此类病证, 能够收获良效。现举 2 例报道如下。

### 1 临床案例

#### 案例 1

夏某, 男, 63 岁, 因“多发性骨髓瘤化疗 3 周期后 10 余天伴双下肢麻木, 疼痛。”于 2022 年 4 月 5 日 16 时 26 分入

**作者简介:** 孙兴亮(1974—), 男, 汉族, 籍贯: 山东省济南市, 本科, 副主任中医师, 研究方向: 肿瘤、血液疾病的中西医诊疗。

院。现病史:2021 年 10 月在我院查体发现贫血,后间断复查血分析,血红蛋白进行性下降,口服叶酸、维生素 B<sub>12</sub>,疗效不佳,为明确诊断,赴山东中医药大学附属医院就诊,明确诊断为多发性骨髓瘤(DS 分期Ⅲ期 A,ISS 分期Ⅱ期,R-ISS 分期Ⅱ期,mSMART3.0 标危),给予 PD 方案化疗 1 个周期:注射用硼替佐米(2.5 mg, d<sub>1、4、8、11</sub>)+地塞米松(20 mg, d<sub>1、2、4、5、8、9、11、12</sub>),2022 年 2 月 7 日开始给予 VRD 方案化疗 2 个周期(硼替佐米 2.6 mg, d<sub>1、4、8、11</sub>+来那度胺 25 mg, d<sub>1-21</sub>+地塞米松 20 mg, d<sub>1、2、4、5、8、9、11、12</sub>),现化疗后 10 余天,为进一步治疗,来平阴县中医医院住院。

患者自诉双下肢麻木、疼痛、肿胀,失眠,大便干,望闻切诊:形体胖,面色黧黑,舌质暗红,苔薄黄,脉细弱。西医诊断:1. 多发性骨髓瘤化疗后;2. 外周神经毒性。中医诊断:1. 骨蚀;2. 痹证。辨证:肝肾不足兼气血两亏,经脉瘀阻。继续应用原方案化疗。给予甲钴胺、佐匹克隆等营养神经、镇静治疗。患者因双下肢麻木、疼痛、肿胀,不能行走,夜间更重,4 月 7 日应用地西洋注射,方能入睡。

4 月 8 日中医初治,治法:补肝肾,壮筋骨,益气活血,祛风除湿止痛。考虑患者疼痛较重,独活寄生汤加用羌活、伸筋草。舌苔薄黄,有热像去桂枝。组方如下:独活 10 g、羌活 10 g、桑寄生 10 g、牛膝 10 g、熟地黄 10 g、白芍 10 g、川芎 9 g、防风 10 g、炒六神曲 10 g、炒鸡内金 10 g、当归 10 g、茯苓 10 g、秦艽 9 g、细辛 3 g、党参 10 g、盐杜仲 10 g、伸筋草 10 g,给药 3 付,水煎服,日一剂。当日下午及夜间双下肢疼痛,麻木,不能睡眠,肌注布桂嗪注射液、吗啡注射液、盐酸异丙嗪注射液稍有缓解。4 月 9 日—4 月 10 日每夜间 22:00 仍需用异丙嗪注射液肌注。4 月 11 日症状减轻,未再应用镇静、止痛药物。4 月 12 日出院。出院后继续服用中药治疗,定期住院原方案化疗。未再出现严重的麻木疼痛,无需吗啡、布桂嗪等注射剂。

复诊:4 月 28 日麻木疼痛中度,饮食可,夜间睡眠改善。大便正常。舌质暗红,苔薄白,脉细弱。原方加桂枝 6 g、大血藤 10 g、透骨草 9 g、木瓜 9 g。至 7 月 28 日患者下肢轻微麻木,无疼痛。夜间睡眠可。西药化疗期间,未再应用镇痛药物。

按:多发性骨髓瘤属中医骨痹、骨蚀范畴。疾病本身符合肝肾亏虚,骨枯髓减。化疗后更容易进一步伤及肝肾,影响气血,痹阻不通而产生疼痛、麻木。本例患者年迈体亏,结合病史、用药史及舌脉症表现符合肝肾不足,气血不足,经脉痹阻辨证。从补肝肾,益气养血,活血止痛出发,应用独活寄生汤加减。方中以杜仲、桑寄生补肝肾,以四物汤合牛膝益气血,以独活、秦艽、伸筋草,桂枝、防风除痹止痛,大血藤、透骨草、木瓜加强舒筋活血之力,鸡内金、神曲健脾开胃,顾护中焦。纵观本方既补肝肾治本,也能活血除痹止痛治标,从而使临床症状明显改善。

#### 案例 2

谷某,男,73 岁。直肠癌术后 2 年余,多周期化疗后,

分子靶向治疗后四肢疼痛 2 月余于 2022 年 3 月 29 日 10 时 2 分入院。现病史:患者自述于 2019 年 4 月在某县医院行肠镜检查示直肠恶性肿瘤。2019 年 5 月 5 日在千佛山医院全麻下行腹腔镜下直肠癌根治术,直肠癌术后(T4aN1M0 Ⅲ B 期)。术后化疗 6 个周期,具体方案不详。化疗结束后在某县医院放疗 22 次。后查癌胚抗原增高,给予卡培他滨(卡培他滨 1.5 vmg, d<sub>1~14</sub>)化疗 3 个周期。骨髓抑制 I 度,胃肠道反应 I 度。继续卡培他滨化疗 8 个周期,骨髓抑制 I 度,胃肠道反应 I 度。后因疾病进展,在济南千佛山医院行化疗,给予贝伐珠单抗+奥沙利铂化疗,后给予伊立替康联合替吉奥胶囊化疗。2022 年 1 月 23 日开始给予咪喹替尼 5 mg 口服,1 次/d,每服 3 周,停 1 周为 1 个疗程。至第 2 周时患者出现双下肢麻木、无力,左侧明显。伴指端麻木。双手疼痛,脱皮,声音嘶哑,纳眠差,小便频,大便调。癌胚抗原 63.95 ng/mL ↑,西医诊断:手足综合征。咪喹替尼减量至 4 mg,口服,1 次/d,每服 3 周,停 1 周为 1 个疗程。给予甲钴胺胶囊口服营养神经,尿素霜软膏外涂。但效果差,四肢麻木疼痛,口腔溃疡疼痛。

2022 年 3 月 30 日中医初诊:四肢麻木、疼痛,口腔疼痛,饮食差,睡眠可,尿黄,大便正常。舌质暗红,有散在溃疡。舌苔黄。脉细涩。中医诊断:1. 肠癌(气血两虚,湿热毒瘀);2. 痹证(气血两虚,湿热毒瘀)。以益气养血健脾、清热利湿,舒筋通络止痛为治法。方药:黄芪桂枝五物汤合清热祛风除湿解毒药物拟方如下,当归 6 g、桂枝 3 g、鸡血藤 15 g、黄芪 20 g、茯苓 30 g、薏苡仁 20 g、通草 10 g、赤芍 5 g、伸筋草 12 g、透骨草 12 g、牛膝 9 g、麸炒白术 10 g、焦麦芽 15 g、焦六神曲 15 g、炒鸡内金 15 g、炙甘草 6 g、桑枝 15 g、大枣 10 g、藤黎根 12 g、白花蛇舌草 10 g、石上柏 10 g 水煎服,日一剂,早晚 2 次温服。

二诊:2022 年 4 月 14 日服药后患者口腔溃疡减轻,纳食可,上肢疼痛减轻。下肢麻木症状稍改善。手足脱皮稍改善,尿色正常,大便正常。继续服用原方治。

三诊:2022 年 4 月 21 日患者双下肢疼痛,麻木,手足轻度脱皮。无口腔溃疡,舌质暗红,舌苔略薄黄。脉细涩,两尺脉沉。湿热表现明显改善。但仍下肢麻木疼痛,与肝肾亏虚、气血痹阻有关,治疗以补肝肾、强筋骨为主,联合活血止痛、清热祛湿解毒等治法。独活寄生汤合黄芪桂枝五物汤加减:独活 9 g、桑寄生 10 g、盐杜仲 10 g、续断 10 g、秦艽 10 g、细辛 3 g、当归 5 g、桂枝 3 g、牛膝 9 g、炙甘草 6 g、鸡血藤 20 g、伸筋草 10 g、透骨草 10 g、赤芍 6 g、桑枝 10 g、藤黎根 15 g、石上柏 10 g、白花蛇舌草 15 g、黄芪 25 g、茯苓 30 g、薏苡仁 20 g、通草 10 g、陈皮 6 g、麸炒白术 9 g、柴胡 6 g、牡丹皮 10 g、葛根 12 g、升麻 5 g、炒鸡内金 10 g、焦麦芽 20 g、焦六神曲 10 g、大枣 6 g,日一剂,水煎服,14 剂。

五诊:2022 年 5 月 7 日双下肢麻木疼痛症状明显减轻,上肢疼痛轻微,无手足无脱皮。口腔无疼痛,饮食正常,睡眠可,二便正常。舌质红,苔薄白,脉沉。继续服用中药,使咪

啞替尼能坚持按疗程足量服药。

2022 年 7 月 26 日复查 CT: 双肺转移瘤无明显变化。疗效评价稳定 (SD)。西药继续按原方案治疗。

按: 针对手足综合征可能的发病机制, 目前通过减少手足部摩擦创伤、避免汗液分泌以及抑制炎症反应来预防和治疗手足综合征并取得了一定的临床效果<sup>[4]</sup>。现代医学主要采用口服维生素 B<sub>6</sub> 或环氧酶抑制剂、外用涂抹尿素软膏或运用糖皮质激素等治疗, 但临床疗效不理想。李韬芝等<sup>[5]</sup>的研究认为“瘀”为手足综合征发病的重要基础, 从“阳虚寒凝”“热毒蕴结”“气血亏虚”致瘀辨证论治手足综合征在临床可以收获更精准疗效。本例患者应用啞替尼靶向治疗后出现四肢麻木疼痛, 手足脱皮, 符合手足综合征临床表现。前期治疗从气虚血瘀、湿热毒结论治, 从而选择了黄芪桂枝五物汤益气活血, 联合薏苡仁、通草、藤梨根、白花蛇舌草、石上柏等清湿热, 抗癌毒药物。口腔溃疡改善, 但下肢麻木疼痛效不理想。后调整思路, 在原方基础上, 从补肝肾角度合用独活寄生汤, 方中桑寄生、盐杜仲、续断以补肝肾、强筋骨, 柴胡、葛根、升麻、炒白术运化中焦。症状却获得明显改善, 减轻了靶向药物的不良反应, 使患者能够按疗程完成治疗, 提高了临床疗效。

## 2 讨论

抗肿瘤药物引起的麻木、疼痛等症状及手足综合征等表现符合中医痹证范畴。正如《素问·举痛论》所讲邪气“客于脉外则血少, 客于脉中则气不通”。“不荣则痛, 不通则痛”是产生疼痛的基本机理。《素问·逆调论》, “荣气虚则不仁, 卫气虚则不用, 荣卫俱虚, 则不仁且不用, 肉如故也”, 这是产生麻木的机理。化疗药物可导致肝肾虚损, 气血不足, 经脉痹阻。《素问·阴阳应象大论》提出: “肾生骨髓, 髓生肝。”肾主骨生髓, 肝藏血、主筋。《灵枢》云: “能屈而不能伸者, 病在筋, 能伸而不能屈者病在骨。”《素问·痹论》云: “痹在于骨则重, 在于脉则不仁。”中医认为痹证日久, 伤及肝肾, 腰为肾之府, 膝为筋之府, 故腰膝关节疼痛, 屈伸不利; 气血受阻, 不能濡养筋脉, 则麻木不仁。治宜补肝肾, 益气血, 祛风湿, 止痹痛。独活寄生汤具有上述功能, 因此笔者在 2 案例中均应用了独活寄生汤加减治疗, 并取得了较好疗效。独活寄生汤出自《备急千金要方》, 其组成为独活三钱、桑寄生、杜仲、牛膝、细辛、秦艽、茯苓、肉桂心、防风、川芎、人参、甘草、当归、芍药、干地黄各二钱。孙思邈说: “夫腰痛者, 皆由肾气虚弱, 卧冷湿地当风得之。不时速治, 喜流入脚膝为偏枯、冷痹、缓弱疼痛, 或腰痛、牵脚重痹, 宜急服此方。”《医方考》认为该方是“肾气虚弱, 肝肾不足”的方剂。主要针对痹证日久不愈, 累及肝肾, 耗伤气血, 兼外受寒湿所致四肢麻木, 疼痛为主的痹证。纵观方中独活, 苦温辛, 苦能燥湿, 温能祛寒, 辛能发散, 如《汤液本草》云: “治足少阴伏风, 两足寒湿, 浑不能动。”因而为君药。秦艽防风, 细辛、肉桂辛温散寒、温经通脉, 共为臣药。桑寄生、杜仲、牛膝能补肝肾、强筋骨、祛风湿, 活血利肢节; 当归、芍药、地黄、川芎、人参、

茯苓、甘草等 (八珍汤) 补气健脾, 养血活血, 均为佐药。笔者在原方基础上再加伸筋草、透骨草、鸡血藤为使, 引药通经入络。诸药合用, 能补肝肾、强筋骨, 祛风除湿, 益气养血, 通络止痛。因此在独活寄生汤临床应用过程中需重视脾胃功能的调理, 可加用炒鸡内金, 焦六神曲, 炒白术等使中焦脾胃健运, 进一步促进气血荣卫的正常功能, 从而更有利于症状改善。

针对独活寄生汤的现代药理研究主要集中在腰椎间盘突出症、糖尿病神经病变、膝骨关节炎病变方面。这些研究均指出该方剂具有镇痛、抗感染的作用。如崔杰等<sup>[6]</sup>的研究结果显示独活寄生汤口服及熏蒸治疗均能显著降低感觉神经纤维的电流阈值从而有效地改善外周神经临床症状。独活寄生汤具有抗感染、抗氧化、抑制凋亡的作用, 其中独活、桑寄生、杜仲等还具有抗肿瘤的作用<sup>[7]</sup>。动物实验证实独活寄生汤还可通过抑制毛细血管通透性增加减轻疼痛<sup>[8]</sup>。临床研究发现独活寄生汤可明显降低奥沙利铂 (L-OHP) 导致的周围神经病变发生率, 更有利于患者生活质量, 且对化疗疗效无明显影响, 不增加化疗的一般毒性<sup>[9]</sup>。此外, 独活寄生汤中药物的使用需注意药物炮制方法, 李卫先等<sup>[10]</sup>的研究发现由杜仲盐炙品、牛膝、川芎、当归、白芍等药的酒炙品组方的独活寄生汤可改善化学性神经根炎模型大鼠血液流变学及炎症反应程度, 有效减轻化学性炎症导致的神经根损伤, 具有活血化瘀和抗炎镇痛作用。

总之, 无论从中医补肝肾、壮筋骨、益气活血除痹角度出发, 还是从现代药理研究均提示独活寄生汤具有较好的抗感染和止痛效果, 在抗肿瘤药物引起的外周神经炎及手足综合征具有较好的应用前景。

## 参考文献

- [1] 张兰, 周晓波, 姜军. 恶性肿瘤药物治疗相关性神经毒性诊治进展[J]. 现代肿瘤医学, 2022, 30(12): 3235-3238.
- [2] 夏亚飞, 潘博宇, 阎姝. 基于网络药理学探究黄芪-桂枝药对防治化疗引起的神经毒性的作用机制[J]. 中草药, 2021, 52(12): 3611-3618.
- [3] 中国中医药研究促进会肿瘤分会, 中国抗癌协会肿瘤传统医学专业委员会. 手足综合征中医辨证分型及治法方药专家共识[J]. 中医杂志, 2022, 63(6): 595-598.
- [4] 彭雪, 杨文博, 张寒, 等. 抗肿瘤药物诱导的手足综合征的诊疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(8): 1461-1463.
- [5] 李韬芝, 贾立群, 姜彦妮. 手足综合征从“瘀”论治探析[J]. 中国中医急症, 2022, 31(6): 1015-1017.
- [6] 崔杰, 牛素贞, 谈力欣. 独活寄生汤对气虚血瘀型糖尿病周围神经病变的疗效观察[J]. 河北医药, 2019, 41(2): 203-205.
- [7] 张超, 姚金彤, 马莹莹, 等. 独活寄生汤药理作用与临床应用研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2019, 26(5): 141-143.
- [8] 王爱武, 刘娅, 雒琪, 等. 独活寄生汤抗炎、镇痛作用的药理学研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2008, 14(12): 61-64.
- [9] 苏晓琳, 王江威, 王长福, 等. 中药防治奥沙利铂神经毒性的作用及机制研究进展[J]. 中草药, 2018, 49(13): 3148-3152.
- [10] 李卫先, 王文涵. 不同炮制品组方的独活寄生汤治疗腰椎间盘突出症的实验研究[J]. 海峡药学, 2021, 33(6): 12-15.