

恶性淋巴瘤中医规范化诊治探讨

陈 科¹ 许亚梅¹ 白 桦² 朱陵群³ 倪 磊⁴

(1 北京中医药大学东直门医院血液肿瘤科, 北京, 100700; 2 世界中医药学会联合会, 北京, 100101; 3 北京中医药大学东直门医院中医内科学教育部重点实验室和北京市重点实验室, 北京, 100700; 4 北京中医药大学基础医学院, 北京, 100029)

摘要 中医药在恶性淋巴瘤的治疗中发挥着重要作用,但目前仍存在缺乏有广泛共识的中医诊疗指南及规范,临床研究总体水平和转化能力有待提高等问题。本文通过分析上述问题的原因,提出初步解决办法,即以总结证候要素、规范基础证型、减毒增效为切入点,对疾病的中医证候要素、证候诊断标准、证型演变规律、证候分布规律、治法及用药规律进行总结,为淋巴瘤证候的标准化研究及中医临床路径提供基础,并使基础研究成果转化于临床实践,从而形成恶性淋巴瘤的中医规范化诊治指南,探索中医规范化诊治思路。

关键词 恶性淋巴瘤;证候要素;中医治疗

Exploration to Standardized Diagnosis and Treatment of Malignant Lymphoma with Chinese Medicine

Chen Ke¹, Xu Yamei¹, Bai Hua², Zhu Lingqun³, Ni Lei⁴

(1 Hematological Malignancies Department, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2 World Federation of Chinese Medicine Societies, Beijing 100101, China; 3 Key Laboratory of Chinese Internal Medicine of Ministry of Education and Beijing, Dongzhimen Hospital Affiliated to Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 4 Basic Medical Sciences of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract Though traditional Chinese medicine (TCM) plays an important role in the treatment of malignant lymphoma there are still some problems to be overcome, mainly on lack of the guideline and standard of TCM diagnosis and treatment on a broad consensus, lower overall level of clinical research and transformation ability, et al. By analyzing the causes of the above problems, a preliminary solution has been proposed. Through summarization of syndrome factors, standardization of basis syndromes, attenuated efficiency to explore new thoughts of TCM diagnosis and treatment.

Key Words Malignant lymphoma; Elements factors; TCM treatment

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2014.04.034

恶性淋巴瘤 (Malignant Lymphoma, ML) 是起源于人类免疫系统细胞及其前体细胞的恶性增生性疾病。根据细胞学特点可以分为霍奇金淋巴瘤 (Hodgkin's Lymphoma, HL) 和非霍奇金淋巴瘤 (Non-Hodgkin's Lymphoma, NHL)。淋巴瘤占有恶性肿瘤的 3% ~ 5%, 在中国, 每年新发恶性肿瘤中淋巴瘤约占 4%, 是第九大常见肿瘤, 其在肿瘤导致的死亡排名中居第十位^[1]。淋巴瘤中 NHL 发病率较高, 人群发病率约为 6 ~ 7/10 万, 而 HL 则为 2/10 万。国际癌症研究中心显示全球范围 NHL 发病率呈升高趋势, 严重危害人类健康。

临床常以局部淋巴结肿大和全身消瘦衰弱为特征, 属于中医学的“石疽”“恶核”“失荣”“痰核”“疵痈”等范畴^[2]。石疽, 指寒气凝结肿硬如石的阴疽类疮疡, 部位不固定。《诸病源候论·石疽候》云:“此由寒气客于经络, 与血气相搏, 血涩结而疽也。其寒毒偏多, 则气结聚而皮厚, 状如座状, 硬如石, 故谓之石疽

也。”现阶段, 淋巴瘤减轻肿瘤负荷以西药为主, 化疗、造血干细胞移植、放疗、手术等手段, 对消除缩小病灶, 控制病情发展有其优势, 中医药作为辅助措施, 起协同作用。

1 ML 中医病机认识

石疽常以正气内虚、脏腑功能失调为本, 外感四时不正之气、六淫之邪为诱因而发病。早期则以痰凝结滞为基本病理, 痰为水液所聚, 或邪热炼津而成, 倘若思忧悲患, 气郁化火饮食不节, 脾失健运抑或邪毒内陷、热毒灼盛, 均可导致津液输布失常, 痰浊内生。痰浊内蕴, 阻闭经络, 气血涩滞, 痰凝血瘀, 相互胶结, 渐积肿核, 遂发本病。同时“痰之为物, 随气升降, 无处不到”, 或留着肌肤, 走窜筋骨, 或内陷脏腑, 故累及范围广。中医学认为 ML 为复合病因所致, 对其病机认识基本一致, 即虚、毒、瘀^[3-6], 虚为阳虚、气虚; 毒即为癌毒^[7-8]、痰毒、热毒; 瘀为瘀血阻滞。早期以痰凝结滞为基本病理, 痰为水液所聚, 或邪热炼津而成, 倘若思

忧悲患,气郁化火饮食不节,脾失健运抑或邪毒内陷、热毒灼盛,均可导致津液输布失常,痰浊内生。痰浊内蕴,阻闭经络,气血涩滞,痰凝血瘀,相互胶结,渐积肿核,遂发本病。疾病后期由于邪盛正衰引起气虚、阴虚等临床表现^[9-10]。

2 ML 中医治疗现状

多学科交叉、综合治疗方案的实施已成为淋巴瘤临床治疗学发展的趋势。中医药治疗淋巴瘤具有一定的临床效果。围化疗、放疗期应用中医药的主要目的在于减轻不良反应、增强治疗效果,因为骨髓抑制、脏器功能损害、多药耐药等常是影响患者生活质量与临床疗效的关键^[2]。石疽的辨证应紧紧抓住全身为虚、痰瘀为实这一关键。虚证多见神靡倦怠,少气懒言,心悸气短,大便溏稀,舌淡脉细等证;实证多见痰饮积聚,气结痰块,大便秘结,小便短赤,舌质紫暗,舌苔厚腻,脉洪数有力等^[10]。早期以祛邪抗肿瘤为主,治法以活血化痰祛瘀、温阳散寒;中期以扶正固本与祛邪抗肿瘤相结合,治法以益气健脾、理气化痰为主;晚期以扶正为主,佐以祛邪抗肿瘤,治法以健脾益肾,温阳补气养阴为主。单纯中医药治疗者,以缓解临床症状、带瘤长期生存为目标。辨病与辨证结合,个体施治,达到补虚复元,增效解毒,促进康复的目的^[11-14]。目前中医治疗淋巴瘤的基础方案及辨证分型无行业共识,中医疗效评价指标体系尚未统一,故而中医治疗淋巴瘤现状尚缺乏具体可靠数据。

3 中医治疗 ML 存在的问题

中医药防治 ML 疗效确切作用明显,但也存在诸多问题,直接影响整体研究水平和临床疗效的提高。主要体现在以下几方面:

3.1 缺乏具有广泛共识的中医辨证论治和中医临床实践指南 由于淋巴瘤的中医病因病机复杂,ML 辨证论治尚未建立广泛行业共识的统一标准。有学者对既往 20 年中国期刊全文数据库(CNKI)收录的中医诊治淋巴瘤文献,通过频度分析来总结中医证型和方药特点,以探讨淋巴瘤中医辨证论治规律,按频率大小确定常见证型和常用药物^[11]。笔者通过用 CNKI 数据库检索国内 1983—2013 年专业期刊发表的 ML 临床研究的文献报告并对其进行分析,发现以下主要问题:尚无注册的临床试验、无多中心临床观察试验、证候要素未提炼推广、中药疗效缺乏双盲随机对照研究。有报道统计 ML 患者 203 人次,6 种证候要素分布比例为痰结 92.1%、血瘀 56.1%、寒凝 29.2%、气滞 38.2%、气虚 33.8%、阴虚 6.3%,常见临床证型为痰瘀互结证、气滞痰凝证、寒痰凝滞证、痰毒虚

损证、阴虚火旺证,宜在多中心前瞻性研究提高结论的客观准确性^[10-12]。

3.2 临床研究水平有待进一步提高 笔者通过文献检索对近 30 年中医药治疗淋巴瘤文献报告进行分析^[10-14],其大部分是临床观察性研究或专家经验,或回顾性研究,缺少在循证医学指导下的大规模、多中心随机对照的临床试验,研究设计欠严谨、随机化方案的产生和实施交代不清、缺乏盲法、无试验样本量的计算、不良反应观察欠完整、缺乏患者依从性记录等,这些问题均影响了研究结果的可靠性,因此其研究的客观性及科学价值尚未得到广泛认可^[15]。

3.3 基础研究成果转换能力不足 随着科学技术及研究方法的发展,淋巴瘤的基础试验研究和临床研究也取得了长足进步。淋巴瘤发病机制以及生物学本质的研究逐渐深入,肿瘤生长密切相关的基因和蛋白等靶点越来越多地被发现,针对这些位点的靶向治疗策略也为淋巴瘤患者带来了新的希望^[16]。例如,基础研究发现蛋白酶体抑制剂可通过泛素-蛋白酶体通路调节细胞周期,促进肿瘤细胞凋亡,硼替佐米作为临床用于治疗复发性、难治性套细胞淋巴瘤的一线用药^[17],通过该基础研究成果转化指导临床实践。这是转化医学在 ML 研究领域的体现之一,值得中医研究借鉴。我们应注重 ML 中医基础研究与中医临床研究的密切联系,通过加强二者之间的整合,发挥各自优势,加强基础研究成果的转化,在研发中药化疗增敏、逆转耐药、诱导凋亡等难点上取得更大突破。

4 中医治疗 ML 的切入点

现代医学治疗 ML 疗效确切,但仍有部分患者疗效欠佳,复发或难治,或因不能耐受放化疗,寻求中医药治疗。笔者认为中医药治疗淋巴瘤重点以下列几项为切入点,充分发挥中医药的优势。

4.1 中医药在 ML 增效抗耐药方面的作用 对于常规化疗部分淋巴瘤易产生耐药性,尤其是 T 细胞淋巴瘤。在逆转肿瘤细胞化疗后多药耐药方面,通过研究证实一些中药(如汉防己、川芎、浙贝母、茶叶、雄黄等)的有效成分具有逆转肿瘤细胞多药耐药的作用^[2]。有研究表明,青蒿琥酯可以选择性地杀伤肿瘤细胞而对正常细胞的毒性较小,与传统化疗药物不产生交叉耐药,通过抑制谷胱甘肽-S 转移酶的活性,青蒿琥酯可以逆转肿瘤细胞对化疗药物的多药耐药,青蒿琥酯能协同硼替佐米抑制 Jurkat 细胞,有望成为有前途的治疗 T 细胞淋巴瘤方案^[18]。单味中药化学成分清楚,作用靶点明显,可以说明其逆转机制。通过中药化疗增敏或逆转耐药,促使化疗获效,能切实解决临床实际

问题。

4.2 中医药在防治 ML 常见并发症方面的作用 在 ML 的疾病发展及治疗过程中,几乎所有患者都会出现一种或多种并发症,例如消化道反应、血液学毒性、骨髓抑制、放射性损伤等并发症。这些并发症在影响患者生活质量的同时,可能会直接影响淋巴瘤的治疗。中医药通过治疗这些并发症或合并症,可提高患者生活质量,为进一步积极治疗提供条件^[14]。

4.3 中医药在防治 ML 复发方面的作用 疾病复发是威胁淋巴瘤患者生存的主要事件,目前现代医学在预防淋巴瘤复发方面,常进行细胞免疫治疗,疗效尚不明确而且治疗费用昂贵。在中医治未病思想的指导下,缓解后的 ML 可进行中医系统调治,预防复发。通过扶助正气、减少残留,增强机体免疫监控功能,从而达到防治淋巴瘤复发的目的。

5 实现中医规范化治疗探索

辨证论治是中医治疗疾病的核心,但疾病发展常有一定的规律性,找出疾病的共性有助于探求其本质。中医规范化治疗是建立在具有广泛共识的中医证候分型基础之上,可以进一步指导临床实践。笔者认为可以借鉴国内专家关于证候要素诊断量表编制,运用文献检索建立数据库结合专家问卷调查,在多中心三甲中医院血液科开展前瞻性证候要素调查及归纳,对疾病的中医证型分类、证候诊断标准、证型演变规律、治法及用药规律进行总结,逐步建立证候量表。再经过临床验证,进一步调整证候量表及诊治方案,总结淋巴瘤证候要素及常见证候分布规律,为淋巴瘤证候的标准化研究及探索中医诊治淋巴瘤临床路径提供基础,从而形成 ML 的中医规范化治疗指南。

综上所述,开展中医治疗 ML 规范化研究,通过科学严谨的研究方法,建立具有广泛共识的诊治方案,使基础研究成果转化于临床实践,有助于进一步提高中医治疗淋巴瘤的疗效。

参考文献

- [1] Aoki R, Karube K, Sugita Y, et al. Distribution of malignant lymphoma in Japan; analysis of 2260 cases, 2001 – 2006 [J]. Pathol Int, 2008, 58: 174 – 182.
- [2] 陈信义, 李冬云. 恶性淋巴瘤的中西医结合治疗对策 [M]. 北京: 化学工业出版社医学出版分社, 2008.
- [3] 林炳奎. 恶性淋巴瘤的中医诊治体会 [J]. 江苏中医药, 2008, 40 (9): 5 – 6.
- [4] 贾英杰. 试论肿瘤“正气内虚, 毒瘀并存”的病机观点 [J]. 新中医, 2013, 45 (6): 9 – 11.
- [5] 周岱翰. 中医肿瘤学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2011: 23.
- [6] 林丽珠. 周岱翰教授从痰辩治癌症经验介绍 [J]. 新中医, 2006, 38 (3): 10 – 12.
- [7] 程海波, 吴勉华. 周仲英教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25 (6): 866 – 869.
- [8] 凌昌全. “癌毒”是恶性肿瘤之根本 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6 (2): 111 – 113.
- [9] 许亚梅, 贾玫, 张雅月, 等. 恶性淋巴瘤 (石疽) 常见证候要素及中医证型初探 [J]. 北京中医药, 2012, 31 (10): 727 – 728.
- [10] 许亚梅, 白桦, 倪磊, 等. 恶性淋巴瘤中医辩证治疗 [J]. 世界中医药, 2013, 8 (8): 963 – 965.
- [11] 刘平, 司富春, 刘紫阳, 等. 近 30 年来临床淋巴瘤中医证型和用药规律分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5 (10): 829 – 831.
- [12] 章亚成, 沈群, 吴莫. 恶性淋巴瘤中医诊治思路探讨 [J]. 浙江中医杂志, 2010, 45 (4): 256 – 257.
- [13] 孙桂生, 李永辉, 阮挺强. 中西医结合治疗 78 例恶性淋巴瘤的临床观察 [J]. 实用中西医结合杂志, 1997, 10 (1): 13.
- [14] 蔡明明, 吴燕波. 综合治疗恶性淋巴瘤 55 例临床观察 [J]. 江苏中医, 1994, 15 (4): 5 – 6.
- [15] 刘建平. 中医药临床试验的方法学问题与挑战: 循证医学的观点 [J]. 中西医结合学报, 2006, 4 (1): 1 – 6.
- [16] 陈清江, 张智明, 张军辉, 等. 恶性淋巴瘤分子靶向治疗 [J]. 现代预防医学, 2010, 37 (15): 2923 – 2925.
- [17] 刘彬, 张秀华. 恶性淋巴瘤的生物治疗策略 [J]. 药学进展, 2012, 36 (5): 207 – 214.
- [18] 陈均法, 金洁, 郑智茵, 等. 青蒿琥酯联合硼替佐米对 T 细胞淋巴瘤细胞的抑制作用观察 [J]. 浙江中医药大学学报, 2012, 36 (9): 974 – 976.

(2014-02-07 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 506 页)

- [14] 李志伟. 大黄乌梅槐花汤治疗亚临床肝性脑病的疗效观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11 (1): 59.
- [15] 杨华升, 李晶滢, 李秀惠, 等. 加减地黄饮子治疗乙型肝炎肝硬化肝性脑病 36 例 [J]. 环球中医药, 2013, 6 (3): 210 – 212.
- [16] 毛德文, 邱华, 韦艾凌. 肝性脑病的中医证治研究 [J]. 天津中医药, 2007, 24 (3): 225 – 227.
- [17] 石青兰, 毛德文, 吕建林, 等. 加用大黄煎剂保留灌肠治疗轻微型肝性脑病疗效观察 [J]. 广西中医药, 2013, 36 (3): 15 – 16.
- [18] 戈水根, 吴梅香, 黎江萍, 等. 食用醋加大黄保留灌肠治疗肝性脑病的临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2012, 12 (3): 19 – 20.

- [19] 孟青芳. 结肠透析后中药灌肠联合醒脑静治疗肝性脑病 35 例 [J]. 四川中医, 2013, 31 (8): 110 – 111.
- [20] 贾林. 我国轻微型肝性脑病的研究现状 [J]. 世界华人消化杂志, 2004, 12 (6): 1261 – 1263.
- [21] 常洁, 潘雪飞, 邱蔚蔚, 等. 健脾醒神汤治疗亚临床肝性脑病的临床观察 [J]. 解放军医学杂志, 2006, 31 (10): 1027.
- [22] 魏兰福, 田耀洲, 王劲松, 等. 中药合乳果糖治疗轻微型肝性脑病疗效观察 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (9): 1349 – 1351.
- [23] 曾峥, 李瑜元, 贾林, 等. 慢性肝炎患者的亚临床肝性脑病状况分析 [J]. 中国医药, 2006, 1 (5): 281 – 283.

(2013-12-17 收稿 责任编辑: 曹柏)