

·中医药防治肿瘤研究专题·

本文引用:杨晓,王理槐,刘华,陈青山,蒋益兰.基于肺-肾-骨轴探讨补肾法在肺癌骨转移防治中的应用[J].湖南中医药大学学报,2022,42(11): 1777-1781.

基于肺-肾-骨轴探讨补肾法在肺癌骨转移防治中的应用

杨晓¹,王理槐¹,刘华¹,陈青山¹,蒋益兰^{2*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.湖南省中医药研究院附属医院,湖南长沙410006)

[摘要] 肺癌骨转移发病率高,严重影响晚期肺癌患者的生活质量及生存期,中医药防治肺癌骨转移具有一定疗效。肺癌在全身属虚,在局部属实,肺癌骨转移属疾病晚期,久病及肾或母病及子致肾气亏耗,骨失所养,癌毒趁虚入侵滞留,肾虚精亏为肺癌骨转移的主要病机之一,以肾为枢的肺-肾-骨轴提示,肾与肺癌骨转移的发生发展关系密切。初步从补肾法在晚期肺癌不同阶段的应用,论述补肾法在防治肺癌骨转移中的作用:骨转移未成,补肾固本预防肺癌骨转移;骨转移已成,补肾壮骨减少病理性骨折;骨转移疼痛,补肾荣骨缓解疼痛、提高生活质量。以期为开展中医药防治肺癌骨转移研究提供新的思路。

[关键词] 肺癌;骨转移;补肾法;中医;疼痛;扶正固本

[中图分类号]R273

[文献标志码]A

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.11.001

Tonifying kidney to prevent and treat bone metastasis of lung cancer based on lung-kidney-bone pivot

YANG Xiao¹, WANG Lihuai¹, LIU Hua¹, CHEN Qingshan¹, JIANG Yilan^{2*}

(1. The First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. The Hospital of Hunan Institute of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China)

[Abstract] With the high incidence of bone metastasis due to lung cancer, the life quality and survival time of patients with advanced lung cancer has been seriously affected. Chinese medicine has shown certain effects in preventing and treating bone metastasis of lung cancer. Lung cancer is a disease featured by deficiency in whole body and excess in partial region. Bone metastasis of lung cancer belongs to the advanced stage. The long-term illness affects kidney or mother passes illness to child, leading to kidney qi depletion, deprived nourishment of bone, and cancer toxin thus takes advantage of the deficiency to invade and stay in the bone. Kidney deficiency and essence depletion is one of the main pathogenesis. The lung-kidney-bone pivot with the kidney as the hub suggests that the kidney is closely related to the occurrence and development of bone metastasis of lung cancer. Based on the application of tonifying the kidney in different stages of advanced lung cancer, we preliminarily discussed the role of the method of tonifying the kidney in preventing and treating bone metastasis of lung cancer: without bone metastasis, tonifying kidney and strengthening the body can prevent bone metastasis of lung cancer; with bone metastasis, tonifying kidney and strengthening bone can reduce pathological bone fracture; with bone metastasis pains, tonifying kidney and nourishing the bone can relieve pain and improve the quality of life. We aimed to provide a new idea for preventing and treating bone metastasis of lung cancer with Chinese medicine.

[Keywords] lung cancer; bone metastasis; the method of tonifying the kidney; Chinese medicine; pain; reinforce healthy qi to strengthen the body

[收稿日期]2022-09-01

[基金项目]湖南省中医肿瘤临床研究中心平台项目(2021SK4023)。

[第一作者]杨晓,女,博士研究生,研究方向:中医药防治恶性肿瘤。

[通信作者]*蒋益兰,女,主任医师,教授,博士研究生导师,E-mail:tianshangren624@163.com。

目前,肺癌依然是世界范围内发病率最高的恶性肿瘤,无论是小细胞肺癌还是非小细胞肺癌,在转移性肺癌患者中伴有骨转移者均占30%以上^[1]。骨转移是导致晚期肺癌患者疼痛的主要原因,且常导致病理性骨折、脊髓压迫、截瘫、高钙血症等骨相关事件(skeletal-related events, SREs)发生,除增加患者的治疗费用、延长住院时间外,还会严重影响患者生活质量,增加患者的死亡风险^[2]。肺癌患者发生骨转移后的中位生存时间仅为6~10个月,即使经过积极治疗,1年生存率也仅为40%~50%^[3]。目前,现代医学对肺癌骨转移患者主要采取化疗、分子靶向治疗、免疫治疗等系统治疗以及放疗、手术、使用双磷酸盐等骨改良药物、对症止痛等手段治疗,可在一定程度上延缓骨转移病灶的进展及SREs的发生^[4],但同时也可能产生骨髓抑制、免疫相关性肺炎、下颌骨坏死等不良反应^[5]。

中医药治疗作为我国恶性肿瘤综合治疗的重要组成部分,在改善肺癌骨转移患者生活质量、延长生存期等方面发挥了重要作用^[5-6]。肺金与肾水母子相生、肾主骨生髓,肺-肾-骨轴以肾为枢,提示肾在肺癌骨转移的发生发展中可能扮演着重要角色,临床实践中采用补肾法防治肺癌骨转移显示出一定疗效^[7-8]。本文旨在以肺-肾-骨轴为切入点,探讨补肾法在肺癌骨转移防治中的应用。

1 肺-肾-骨轴与肺癌骨转移

1.1 肺与肾

在中医理论中,肺与肾在功能上联系密切,主要体现在以下几个方面:首先,“肺主气,司呼吸”“肾主纳气”“肺为气之主,肾为气之根”,二者共同调节呼吸运动;其次,肺为水之上源,肾为水之下源,二者均在水液调节方面发挥重要作用;再者,《灵枢·经脉》载“肺手太阴之脉,起于中焦,下络大肠,还循胃口,上膈,属肺,从肺系横出腋下,下循臑内……肾足少阴之脉……其直者,从肾上贯肝膈,入肺中,循喉咙,挟舌本”,肺肾两经在经脉上相互连属;另外,肺属金,肾属水,按照五行生克理论,肺为肾之母,肾为肺之子,母病可及子,子可盗母气。可见,肺与肾在生理上相互联系,病理上亦可相互影响。

1.2 肾与骨

早在《黄帝内经》中就记载了“肾主骨”理论,《素问·六节藏象论》载“肾主骨,生髓”^[9-10],“主”即“主持”“主宰”。《素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨骼……在体为骨”,肾精充足,骨髓生化有源,则骨骼可以得到骨髓的滋养而坚固有力^[11]。肾精充足则骨骼强健,肾精不足则髓亏骨枯。又如《中西汇通医经精义·五脏所主》载“骨内有髓,骨者髓所生……肾藏精,精生髓,髓生骨,故骨者肾之所合也”,说明骨骼的正常生长、代谢有赖于肾精的滋养、肾气的推动。现代医学发育学相关研究显示,肾与骨均来自中胚层^[12],即二者在发育学上是同源的。钙磷代谢的平衡是维持人体骨骼正常发育和代谢的重要因素,而肾脏可通过产生活性维生素D₃,调节钙磷代谢和骨的生长发育^[13-14]。可见肾在骨的正常生长、代谢调节中扮演重要角色。

《外科枢要·论瘤赘》云:“若劳伤肾水,不能荣骨而为肿者,其自骨肿起,按之坚硬,名曰骨瘤,用地黄丸,及补中益气汤主之。夫瘤者,留也,随气凝滞,皆因脏腑受伤,气血乖违。当求其属,而治其本。”在慢性骨病治疗上,《圣济总录·补虚壮筋骨》提倡“补肝肾以壮筋骨”为代表治法,如骨折迟缓愈合、骨质疏松、骨性关节炎等骨退行性疾病采用补肾填精法取得了较好疗效^[15]。

由此可见,肺-肾-骨可被看作一个在功能上各司其职而又相互影响的系统,肾作为联系肺与骨的枢纽,在肺癌骨转移的发生、发展中发挥着重要作用。

1.3 肾与肺癌骨转移

肺癌骨转移属继发性骨肿瘤,在中国古代医籍中并无明确的病名记载,多将其归属于“骨岩”“骨瘤”等范畴。郑玉玲认为,肾精亏虚、癌毒凝骨为恶性肿瘤骨转移基本病机^[16]。

肺癌骨转移属疾病晚期,病程绵长,久病及肾或母病及子致肾中精气亏耗,骨失所养,“至虚之处,便是客邪之处”,癌毒趁虚滞留,日久结聚,而发为骨瘤^[17],故肺癌骨转移中肾虚证尤为突出^[18]。

国医大师刘嘉湘认为,肺癌为全身属虚,局部属实的疾病,提出“肿瘤治要,扶正为先”的学术观点,推崇“养正则积自消”的治疗理念^[19]。如今中医“扶正治癌”学术思想已被广泛应用于肺癌的临床实践中,

尤其强调“补肾固本”的重要性^[20]。国医大师朱良春认为,肾虚精亏乃骨转移发生的根本^[21]。刘伟胜亦主张肺癌骨转移必先考虑肾虚,当从益肾论治^[22]。

2 补肾法在肺癌骨转移中的应用

2.1 补肾固本,预防肺癌骨转移

晚期肺癌病属本虚标实,肾为先天之本,久病及肾或母病及子,均可致肾中精气亏虚,而肾主骨,肾精亏虚,骨失所养则易被癌毒入侵、滞留发生骨转移。中医学素来提倡“未病先防,既病防变”的“治未病”思想,在肺癌患者发生骨转移前即采取补肾固本治法以“先安未受邪之地”,有望在一定程度上降低肺癌骨转移发生率,改善患者预后。

肺属金,肾属水,金生水,水润金。《医医偶录·肺部(手太阴属肺)》云:“肺气之衰旺……全恃肾水充足,不使虚火烁金,则长保清宁之体。”补水能养金,子能令母实,补益肾气,扶正固本有助于控制肺癌病情的进展趋势,使得肿瘤不易向肾水传变;同时,肾气充足可益髓壮骨,未受邪之地得以巩固,则癌毒不易传变至骨。故多数中医肿瘤医家在治疗肺癌时尤其注重肺肾同治,甚至将“补肾固本”理念贯穿于肺癌治疗的始终。刘伟胜治疗晚期肺癌,重视“先天之本”,强调“补肾培元”,尤其重视补肾温阳,善用女贞子、五味子、补骨脂、菟丝子、淫羊藿、续断、黄精、锁阳、肉苁蓉、巴戟天、枸杞子、桑椹、山茱萸、炮附片、肉桂、细辛、骨碎补、鹿茸等,资先天之本,同时补而不耗伤津液,滋而不妨碍脾胃,又可达到肾气、阴、阳同补之功^[22]。田建辉治疗肺癌转移患者亦注重补肾固本扶正,善用补肾固本扶正药物,如淫羊藿、补骨脂、菟丝子、枸杞子、女贞子等^[23],以实现“养正则积自消”。补肾培元可增强机体免疫功能,提高机体抗病能力,而达到抑制癌细胞生长、防止肺癌转移的目的。

临幊上可将补肾固本法作为晚期肺癌治疗的常用方法,以补水养金,扶正固本,抑制肺癌进展趋势;同时,补肾强骨,骨壮则不易为癌毒入侵,从而预防肺癌骨转移的发生。当然,晚期肺癌整体为虚,局部属实,治疗上在肺肾同治的同时,应同时兼顾化痰散结、解毒逐瘀等治法以攻邪毒。

2.2 补肾壮骨,减少病理性骨折

病理性骨折是肺癌骨转移患者常见的严重并发症,病理性骨折的发生直接增加晚期肺癌患者的治疗难度、严重降低患者的生活质量。肺癌骨转移中脊柱转移者占比高达 50%^[3],作为重要的承重骨,脊椎骨折风险极大,可导致脊髓损伤、截瘫,甚至休克,危及生命。

《四圣心源·形体结聚》云:“髓骨者,肾水之所生也,肾气盛则髓骨坚凝而轻利。”肾虚髓亏则骨不坚,补肾以强骨可降低病理性骨折发生率。肺癌晚期发生骨转移而致骨质破坏时,首先要考虑肾虚之故,治疗当以“补肾壮骨”之法为主,可予以补骨脂、淫羊藿、菟丝子、杜仲、续断、巴戟天、狗脊等^[24]。

有研究采用补肾壮骨中药干预乳腺癌骨转移大鼠模型,结果提示淫羊藿、骨碎补和补骨脂可减轻乳腺癌骨转移引发的溶骨性骨质破坏^[25],证实补肾壮骨法可降低肿瘤骨转移所致病理性骨折风险。

2.3 补肾荣骨,缓解骨转移性疼痛

疼痛是骨转移患者的最常见症状,严重影响患者的生活质量及行为能力,增加患者的负面情绪,进而导致患者治疗的积极性及依从性不足而影响治疗效果。目前,针对骨转移疼痛主要以规范使用止痛药物治疗为主,临床中使用最广泛的是 WHO 三阶梯癌痛药物治疗方法^[26],长期应用阿片类药物的患者常会出现便秘、呕吐、尿潴留等不良反应,甚至出现意识障碍等神经系统毒性,轻则降低生活质量,重则危及生命^[27]。

中医理论认为,骨转移性疼痛不外乎“不荣则痛”“不通则痛”两种病机,肾精虚少,骨髓化源不足,骨髓枯减,骨质失于濡养,不荣则痛,故见骨转移瘤处反复疼痛,缠绵难愈^[28]。刘伟胜认为,治疗骨转移性疼痛,若单从止痛论治而投行气止痛之品,虽可获短效,却落标本不分之窠臼,须知骨转移疼痛的根源为肾精不足,癌毒侵蚀,骨失所养^[29],在补肾壮骨的同时辅以莪术、乳香、没药、三七、五灵脂等行气活血之品,并适当佐以全蝎、蜈蚣、水蛭、地龙等虫类药以通行经络^[24],则可常获奇效。

陆佳薇等^[7]通过对 72 例晚期肺癌骨转移患者进行对比研究,结果显示在常规治疗基础上加用补

肾解毒汤(北沙参、麦冬、狗脊、生地黄、骨碎补、山茱萸、黄精、仙鹤草、莪术、蜂房、半枝莲、桑寄生)可降低晚期肺癌骨转移患者的视觉模拟疼痛评分,提示补肾治法可缓解肺癌骨转移患者疼痛程度。

3 验案举隅

黄某,女,70岁。患者于2022年5月19日因反复咳嗽至长沙市中心医院就诊,胸部CT显示右肺上叶肿块(30 mm)合并支气管闭塞、肺组织不张,考虑肺癌并阻塞性肺不张可能;右侧腋窝及纵隔淋巴结增大改变(较大者短径约19 mm),考虑转移;右侧胸腔少量积液。2022年6月8日至中南大学湘雅二医院就诊,支气管镜检查显示右上叶开口黏膜高度肿胀浸润,开口呈线样狭窄,右上叶病变,肺癌可能性大。夹取组织行病理检查,病理检查结果示右上叶新生物结合免疫组化符合分化差的腺癌,局部伴鳞状分化。免疫组织化学检查结果显示,细胞角蛋白(cytokeratin, CK, +), CK5/6(个别+), CK5.2(个别+), CK7(+), 甲状腺转录因子-1(部分+), 天冬氨酸蛋白酶A(小灶+), 程序性死亡配体-1(肿瘤比例评分为60%), Ki-67(80%), P40蛋白(部分+), P53蛋白(-), 嗜铬蛋白颗粒A(-), 突触素(-)。2022年6月29日,全身PET/CT检查显示右肺上叶肺门区肿块(34 mm×37 mm),考虑中央型肺癌;右肺门、纵隔内(2R、4R、6、7区)及右锁骨区多发肿大淋巴结,考虑转移;第1腰椎椎体右侧骨质破坏,考虑骨转移;双侧胸腔少量积液;心包少量积液。因年事已高,拒绝化疗。2022年7月初无明显诱因出现腰部疼痛,并进行性加重,自行购买双氯芬酸钠缓释片止痛,疼痛控制欠佳,影响睡眠。

初诊:2022年7月8日。刻下症见:神清,精神欠佳,自觉乏力,时咳嗽,以阵发性干咳为主,平躺时加重,无明显咳痰、咳血,活动后稍气促、心悸,无明显胸痛;腰部时疼痛,以酸软、胀痛为主,影响睡眠;无恶寒、发热,无头晕、头痛,食欲欠佳,无恶心、呕吐,二便尚调,近期消瘦明显。疼痛数值评定量表(numerical rating scale, NRS)评分为7分。舌淡红,苔白有齿痕,脉沉细。予以补肺汤合补肾壮骨汤加减,处方:人参10 g,黄芪30 g,五味子6 g,桔梗10 g,

山药20 g,骨碎补15 g,杜仲10 g,五灵脂10 g,全蝎5 g,重楼10 g,白花蛇舌草15 g,甘草6 g。7剂,每日1剂,水煎,早晚分服。

二诊:2022年7月15日。患者间断性干咳,腰部酸软、胀痛稍缓解,食欲仍欠佳,大便偏稀不成形。疼痛NRS评分为5分。舌淡暗,苔白有齿痕,脉沉细。处方:原方去白花蛇舌草,加猫爪草15 g,茯苓20 g,白术10 g,鸡内金10 g。7剂,每日1剂,水煎,早晚分服。

2022年7月20日电话随访,患者诉乏力、食欲稍改善,腰痛较前缓解,疼痛NRS评分为4分。

按:患者年至古稀,脏腑功能渐衰,肺气不足,癌毒内侵,影响肺气宣降,故见咳嗽;久病及肾,肾精虚少,骨髓化源不足,骨质失于濡养,癌毒趁虚入侵滞留,影响局部气血运行,“不荣则痛”“不通则痛”,故见腰部疼痛。结合舌苔、脉象辨证为肺气亏虚,肾阳不足,瘀毒内结,治以补益肺气,温补肾阳,化瘀解毒,方予补肺汤合补肾壮骨汤加减。方中人参、黄芪补益肺气;五味子、桔梗一敛一宣,利咽止咳;山药健脾益胃、补肾生精;骨碎补、杜仲温补肾阳,强健筋骨;五灵脂活血止痛,全蝎攻毒散结,通络止痛;重楼、白花蛇舌草清热解毒,散结消肿;甘草调和诸药。复诊时,患者腰痛缓解,食欲仍欠佳,大便稀溏,考虑方中寒凉药物,影响脾胃运化,去白花蛇舌草,改性温之猫爪草解毒散结,加茯苓、白术、鸡内金益气健脾,消食和胃。针对骨转移疼痛,不是单从止痛论治而一味予以化瘀、行气之品,而是在补肾壮骨同时辅以五灵脂活血,佐以全蝎,取虫类药通行经络之功,缓解骨痛效果显著。

4 结语

肺癌骨转移属疾病晚期,正虚为本,肾中精气亏耗,骨失所养,补肾固本以补水养金、生髓强骨,可能在防治肺癌骨转移的发生发展、缓解患者病痛方面发挥积极作用。然补肾有补肾气、肾精、肾阴、肾阳之不同,如何辩证用药,值得进一步深入探讨。后期,本研究团队将进一步收集不同补肾法防治肺癌骨转移的临床应用数据,为补肾法防治肺癌骨转移的临床应用提供可靠的循证依据。

参考文献

- [1] HUANG J F, SHEN J F, LI X, et al. Incidence of patients with bone metastases at diagnosis of solid tumors in adults: A large population-based study[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(7): 482.
- [2] HONG S, YOUNG T, LEE S J, et al. Bone metastasis and skeletal-related events in patients with solid cancer: A Korean nationwide health insurance database study[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0234927.
- [3] 董智,赵军,柳晨,等.肺癌骨转移诊疗专家共识:2019版[J].中国肺癌杂志,2019,22(4):187-207.
- [4] 徐阳,李红云,苏丹,等.伊班膦酸钠联合化疗对非小细胞肺癌骨转移患者炎性因子及骨代谢指标的影响[J].实用临床医药杂志,2022,26(2):52-55.
- [5] 尤义.肿瘤骨转移患者采用中西医结合治疗的效果研究[J].辽宁中医杂志,2022,49(2):133-136.
- [6] 吴志强,蔡鹏涛,潘方舒,等.肺癌骨转移中医药治疗研究现状[J].陕西中医药大学学报,2016,39(2):103-106.
- [7] 陆佳薇,陈鹏.补肾解毒汤对晚期肺癌骨转移患者疼痛状态、生存质量、肿瘤标志物的影响[J].环球中医药,2020,13(3):439-441.
- [8] 唐敏莉,郭忠聪,曾柏荣.扶正口服液治疗脾肾亏虚型肺癌骨转移30例疗效观察[J].湖南中医杂志,2018,34(6):64-66.
- [9] 唐德志,赵东峰,原淳淳,等.中医“肾主骨”理论指导下“肾骨系统”的构建和价值[J].中国骨质疏松杂志,2022,28(6):873-880.
- [10] 张浩,舒冰,李晓锋,等.中医“肾主骨”理论与肾性骨病刍议[J].上海中医药大学学报,2020,34(6):81-87.
- [11] 王庆彦,李佳,郑洪新.从“肾虚络病,瘀阻骨络”探讨原发性骨质疏松症中医病机[J].中华中医药杂志,2022,37(2):756-759.
- [12] 陈儒骜,郭雨霏,董慧静,等.女贞子防治骨质疏松作用的中医理论探讨[J].中国中医基础医学杂志,2022,28(2):201-204,209.
- [13] 王岚,王平,邹新蓉,等.从“肾藏精主骨”理论探讨中医药治疗CKD骨-血管轴病变的机理[J].时珍国医国药,2020,31(2):385-387.
- [14] 徐俊伟,梁琰,李良,等.健脾益肾滋阴汤联合阿法骨化醇软胶囊治疗骨质疏松症疗效观察[J].辽宁中医杂志,2022,49(6):131-134.
- [15] 柳源,刁永帅,冯奇,等.“肾主骨”理论的研究进展[J].辽宁中医杂志,2019,46(7):1558-1561.
- [16] 王泽坤,臧云彩,王俊涛,等.郑玉玲运用补肾护骨方治疗恶性肿瘤骨转移经验[J].中医杂志,2022,63(14):1323-1326.
- [17] 付淑娟,张士强,吴婷婷,等.补肾法对肺癌骨转移微环境影响的机制研究[J].中医药临床杂志,2021,33(11):2164-2168.
- [18] 李泽云,陈芝强,刘城鑫,等.中医药防治肺癌转移的研究进展[J].中医肿瘤学杂志,2020,2(4):1-6.
- [19] 梁芳,刘嘉湘扶正法治疗肺癌学术思想探析[J].实用中医内科杂志,2006,20(4):369-370.
- [20] 上官文姬,田建辉.从肾论治肺癌转移[J].中医学报,2022,37(3):475-478.
- [21] 毛昀,陈峥,褚雪镭,等.国医大师朱良春治疗骨转移临床经验[J].湖南中医药大学学报,2020,40(9):1101-1105.
- [22] 刘鹏,李柳宁,刘伟胜.刘伟胜“补肾培元”法治疗晚期肺癌的证治探讨[J].江苏中医药,2015,47(9):19-22.
- [23] 冯解语,罗斌,董昌盛,等.田建辉治疗肺癌转移的用药规律[J].湖北中医药大学学报,2017,19(3):101-106.
- [24] 吴万垠,刘伟胜.肿瘤科专病中医临床诊治[M].3版.北京:人民卫生出版社,2013:552.
- [25] 姚喧.补肾壮骨中药对大鼠乳腺癌骨转移模型的影响[D].北京:北京中医药大学,2009.
- [26] 贾萍萍,曹亮,马力天,等.中医药治疗骨转移癌痛的进展[J].现代肿瘤医学,2022,30(11):2097-2102.
- [27] 缪娇,陈捷,谢燕华,等.穴位埋线联合止痛药治疗骨转移癌痛的临床效果[J].临床医学研究与实践,2020,5(7):115-117.
- [28] 欧阳迪,阮兴秋.金水相生法治疗肺腺癌骨转移的理论探讨[J].湖北中医杂志,2021,43(5):53-56.
- [29] 江啸锋,张海波,陈惠惠,刘伟胜.辨治肺癌骨转移经验[J].山东中医药杂志,2019,38(8):774-777,786.

(本文编辑 黎志清)