

· 学术探讨 ·

以阴疽辨治恶性黑色素瘤试论

于惠博¹ 熊宏泰² 高 劲¹ 陈 欣² 王立雅² 郑红刚²

(1. 北京中医药大学, 北京 100029; 2. 中国中医科学院广安门医院肿瘤科, 北京 100053)

【摘要】 恶性黑色素瘤易发生转移, 预后极差, 死亡率高。郑红刚教授认为恶性黑色素瘤为肺、脾、肾三脏虚损致寒痰瘀毒胶结而发病, 其病因病机及临床表现与“阴疽”高度相关, 温阳法为其治疗法则, 辨证选用温肾固本、温脾散结、温肺化饮等法化瘀毒、解寒凝、消痰滞, 以达温阳扶正驱邪的目的。

【关键词】 黑色素瘤; 阴疽; 病因病机; 辨证论治; 阳和汤

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.04.017

恶性黑色素瘤(malignant melanoma, MM)是由神经嵴黑色素细胞恶变产生的一种少见的恶性肿瘤^[1]。痣细胞恶变、紫外线照射以及种族差异等与MM发病密切相关,近40年美国黑色素瘤发病率逐年上升,年均增长率约3%^[2];我国黑色素瘤发病率虽相对较低,但增长较快。MM预后多较差,IV期患者5年存活率<10%^[3]。晚期易出现淋巴结转移,血行转移至肺、肝、骨及脑等器官。目前,MM治疗主要有手术、化疗、生物、靶向、免疫治疗等,均有其局限性,如手术只适用于早期,且容易复发;化疗有效率低(一线药物单药有效率15%~20%);靶向药物易产生耐药性;免疫治疗适用人群较少等。MM属于中医学“阴疽”“黑疔”“翻花”“恶疮”“失荣”等范畴,中医药治疗MM不易产生耐药性,可延长生存期、提高患者生活质量,有其独特优势^[4]。本文旨在探讨以阴疽辨证论治MM,阐述如下。

1 阴疽与MM的相关性

阴疽最早见于南北朝《刘涓子鬼遗方》,文曰:“阴疽发背,若阴股始发,腰强,内不能自止,数饮不能多,五日坚痛不治,三岁死。”随着中医外科学的发展,将其定义为以虚寒证为主的一切外科阴性疮疡疾病的总称,形成了广义阴疽的概念^[5],《外科症治全生集》对“阴疽”“石疽”“色不明亮”的记载与MM的临床症状相符。

1.1 病因病机

1.1.1 肺脾肾三脏虚衰为本:中医学认为,阴疽主要因素体阳虚,加之外感或内伤,致寒邪客于经络,气血不通凝滞于内,化为阴毒凝结于肌表而发病,故阴疽多为阴、虚、寒证^[5-6]。阴疽发生与脏腑关系密切,《诸病源候论》云:“疽者,五脏不调所生也。”多责之脾肾两脏,王维德曰:“诸疽白陷者,乃气血虚寒凝滞所致。”脾为气血生化之源,其功能失常,则致气血不足;加之肾阳虚衰,温煦功能失常,使阴寒内生,气血运行因寒而凝滞,最终导致产生血瘀、寒痰等病理产物。《扁鹊心书》云:阴疽“疽疮本于肾虚,为阴所着,寒邪滞经,依附于骨,故烂人筋,害人性命。”阐明肾虚致寒凝经脉最终发为阴疽。从发病部位来看,阴疽与肺脏关系密切。肺主皮毛,有温分肉、充皮肤、肥腠理、司开阖的功能。若肺气虚则宣发功能失常,局部玄府闭塞,不能将邪气从皮毛排出,久之毒邪瘀滞于体表而发为阴疽。王维德言:“痈有火毒之滞,疽有寒痰之凝。”因痰的形成与肺脾肾三脏虚损关系最为密切,其中脾主运化水液,居中焦为水液代谢的枢纽;肾阳虚衰致气化功能失常,则水液停滞化为痰饮,温煦不足,则生寒凝之毒。肺主行水功能失常,则水液不能正常布散,故聚而为痰。综上所述,阴疽为本于肺脾肾三脏虚损,致阳气虚衰,阴寒内结,气滞血瘀,寒痰凝滞而发病。

基金项目: 国家中医药管理局委托办事项目(GZY-GCS-2018-071);国家中医药创新团队项目(ZYYCXTD-C-202205);中国中医科学院科技创新工程项目(CI2021A01804)

作者简介: 于惠博,男,26岁,硕士研究生。研究方向:中医药防治肿瘤。

通信作者: 郑红刚, E-mail: honggangzheng@126.com

引用格式: 于惠博,熊宏泰,高劲,等.以阴疽辨治恶性黑色素瘤试论[J].北京中医药,2023,42(4):419-421.

1.1.2 寒痰瘀毒胶结为标:《疡科心得集》云:“阴瘤者,非阴阳正气所结肿,乃五脏瘀血浊气痰滞而成也。”《诸病源候论·黑痣候》又云:“有黑痣者,风邪搏于血气,变化生也。夫人血气充盛,则皮肤润悦,不生疵瑕。若虚损则黑痣变生。”MM 为内外合病,素体有阳气束结于内,外邪搏于血气,致寒凝痰滞毒瘀等病理产物胶结,黑痣日久生变,亦与脏腑功能失调密切相关。肾主一身之阳,肾阳不足则阴寒内生,气血运行不利,久之则寒痰凝滞,如《外科正宗·黑子》言:“黑子,痣名也。此肾中浊气混浊于阳,阳气收束,结成黑子,坚而不散。”黑子的产生源于肾阳不足,坚而不散体现了病理产物凝滞顽固的特性。《丹溪心法》云:“凡人身中上下有块者,多是痰。”“脾为生痰之源”“肺为贮痰之器”“肾为痰之本”^[7],佐证了肺脾肾“本虚”致寒痰“标实”的产生^[8-10]。综上所述,MM 为本虚标实证,本于肺脾肾之虚损,标实为寒痰瘀毒胶结。

1.2 临床表现

MM 多表现为正常皮肤出现黑色结节,皮损多不对称、边缘生硬不规则、色素不均匀,或原有黑色素细胞痣近期内增大、色素加深。而 MM 的皮损颜色不局限于黑色,其颜色多变且不一致,可呈黄褐色、褐色、蓝色、灰色、红色、灰白色等^[11]。《外科证治全生集》载阴疽的临床表现为“肿而不坚,痛而难忍,流注也……不痛而坚如金石,形如升斗,石疽也。此等证候,尽属阴虚,无论平塌大小,毒发五脏,皆曰阴疽”“初起之形,阔大平塌,根盘散漫,不肿不痛,色不明亮,此疽中最险之症……夫色之不明而散漫者,乃气血两虚也;患之不痛而平塌者,毒痰凝结也。”MM 与阴疽不仅发病部位一致,且其表现与《外科证治全生集》中“不痛而坚如金石”“根盘散漫”“色不明亮”等描述相似。从发病部位来看,亚洲人和其他有色人种中,原发于肢端如足底、足趾、手指末端及甲下等部位的 MM 约占 50%。因脾主四肢肌肉,故见于四肢的 MM 可以在阴疽理论上以脾为核心论治;原发于黏膜如直肠、肛门、外阴、口鼻咽等部位的 MM 占 20%~30%,因直肠、肛门、外阴、口咽等皆为足少阴肾经脉循行之地,故可以肾为核心论治;而对于白种人来说,原发于皮肤的 MM 约占 90%,原发部位常见于背部、胸腹部和下肢皮肤^[12-13],因皮毛为肺之所主,故这类 MM 可以肺为

核心论治。

2 以阴疽之温阳法为基础辨治 MM

阴疽与 MM 在病因病机及临床表现上有诸多相似,故治疗阴疽的温阳法可作为辨治 MM 的基础。王维德以“阳和通腠,温补气血”的思想,治疗阴疽类疾病有很好的疗效。阳和汤是王维德治疗阴疽的首方,也是温阳法的代表方,方中重用性微温之熟地黄,温补营血补而不燥;鹿角胶性温,为血肉有情之品,补气血、壮元阳、生精髓;二者合用补气血以化毒。姜炭、肉桂破阴和阳、温经通脉,使气血运行通畅;麻黄开腠理给邪气以出路,王维德言:“非麻黄不能开其腠理,非肉桂,炮姜不能解其寒”;白芥子温中散寒,善消皮里膜外之痰;生甘草解脓毒而调诸药。可见,温阳可使瘀毒、寒痰等病理产物通过气化得以消散,在此基础上配合温肾固本、温脾散结、温肺化饮等法,温阳以扶正祛邪。

2.1 温肾固本化瘀毒

寒痰瘀毒胶结是 MM 重要的发病因素,故治宜“益火之源,以消阴翳”,使气血得行,瘀毒得化,以消瘤体,是“扶正培本”防治肿瘤的经验体现^[14]。方用阳和汤温阳通腠,合六味地黄丸加味滋阴补肾,以阴中求阳,同时可选用续断、杜仲、川牛膝、覆盆子等增加温补肾脏之功。血瘀较重时加用活血化瘀药物,但力量宜轻,如三七、山楂等药物。两方相合,寓阴中求阳,使“离照当空,阴霾自散”。

2.2 温脾散结解寒凝

MM 患者素体气血虚弱,加之疾病消耗使气血更加亏虚,同时 MM 发病与寒凝痰饮相关,需温脾散结,使气血充盛寒凝得解,使水湿痰饮通过散结得消,方用阳和汤合四君子汤加味。方中人参补益脾胃之气,使气血生化有源;白术与茯苓相伍,既补中健脾又渗湿助运。痰结较重时加用化痰散结药物如薏苡仁、贝母、半夏等,其中薏苡仁性甘淡微寒,散结同时健脾渗湿,利水不伤正,补脾不滋腻,故较为常用;可同时选用益智仁、豆蔻、白术等加强健脾化湿力量。如湿浊阻滞脾胃可用藿香、佩兰,芳香化湿消痞除满。温脾与散结相得益彰,使气血充、痰饮消、寒凝解。

2.3 温肺化饮消痰滞

肺气宣发功能失常,局部玄府闭塞,不能将邪气排出,使病情进一步加重。治宜温阳化饮,“一宣一荣”,消痰滞以散瘤体,方用阳和汤合苓

甘五味姜辛汤加味。方中干姜、细辛温肺散寒，通阳以化痰饮，茯苓甘淡渗利，使痰饮从小便而出。五味子酸温，与干姜、细辛相伍，温散敛并用，使寒邪去、痰饮消。若毒邪郁而化热，当佐以清热解毒，可用白花蛇舌草、白英等甘寒药物，弃用大寒，既恐大寒之品使阴邪来复，又恐伤及人体正气。研究^[15]表明，黑色素瘤抗原基因(MAGE) MAGE-1 和 MAGE-3 在肺癌中有较高表达，说明 2 种疾病可能有相似的抗肿瘤免疫应答机制，提示 MM 可参照肺癌治疗，酌情使用夏枯草、半枝莲、金荞麦、龙葵、山慈菇等药物。

3 病案举例

患者，男，60 岁，主因“发现左眼视物模糊伴疼痛 1 月余”于 2021 年 10 月 8 日初诊。患者 2021 年 8 月 29 日因视物模糊，左眼疼痛剧烈于北京某院就诊，PET/CT 提示：左眼眶尖部高代谢，伴周围结构受累，考虑恶性肿瘤性病变；部分颈胸腰椎及附件、双侧肩胛骨、胸骨、双侧部分肋骨高代谢，考虑骨转移瘤；肝内多发局灶性高代谢，转移不排除。9 月 21 日于北京某院行肝脏穿刺活检，病理检测结果提示：肝组织内可见富有色素的肿瘤细胞浸润，考虑黑色素瘤转移。行化疗 1 个周期。刻下症见：视物模糊，左眼眶疼痛，胸骨痛，畏寒，恶心呕吐，纳呆眠差，腹部冷痛，大便稀，小便可。舌暗红苔薄白，脉沉细。西医诊断：MM，恶性肿瘤骨继发转移，恶性肿瘤肝继发转移；中医诊断：阴疽，骨瘤，肝积，辨证：阳虚寒凝、痰瘀毒结证。治法：温脾散结、抗癌解毒。方用阳和汤合四君子汤加减：熟地黄 30 g，姜炭 5 g，肉桂 5 g，鹿角霜 6 g，生麻黄 2 g，白芥子 9 g，陈皮 10 g，姜半夏 9 g，党参 15 g，茯苓 15 g，炒白术 15 g，延胡索 15 g，徐长卿 15 g，蜂房 5 g。14 剂，1 剂/d。水煎，早晚分服。

2021 年 10 月 22 日二诊：患者服药后恶心呕吐明显好转，大便略不成形，左眼眶疼痛稍减轻。仍有胸骨痛，视物模糊，眠差。前方加骨碎补 15 g、补骨脂 10 g、怀牛膝 15 g、威灵仙 15 g。21 剂，煎服法同前。

2021 年 11 月 12 日三诊：患者服上方后胸骨痛

减轻，睡眠改善，仍视物模糊，乏力明显。二诊方去徐长卿、蜂房，加夏枯草 15 g、山慈菇 15 g、生黄芪 20 g。21 剂，煎服法同前。后患者于门诊随诊，中药治疗，2022 年 10 月 22 日复诊，共服药 300 余剂，未见 MM 病情进展，一般情况可。

参考文献

- [1] 郁仁存. 郁仁存中西医结合肿瘤学[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2008: 358.
- [2] TRIPP MK, WATSON M, BALK SJ, et al. State of the science on prevention and screening to reduce melanoma incidence and mortality: The time is now[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(6): 460-480.
- [3] ARIS M, BARRIO MM. Combining immunotherapy with oncogene-targeted therapy: a new road for melanoma treatment[J]. Front Immunol, 2015, 6: 46.
- [4] 张勤修, 由凤鸣. 中医药防治肿瘤[J]. 肿瘤预防与治疗, 2017, 30(6): 397-399, 426.
- [5] 谢书睿, 徐旭英. 中医古代文献对阴疽的病名释义及辨证治疗述要[J]. 北京中医药, 2016, 35(11): 1087-1091.
- [6] 穆超超, 赵志恒, 胡雯雯. 《外科正宗》与《外科证治全生集》“疽”证论治刍议[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(6): 749-752.
- [7] 王淑玲, 蒋士卿, 马清钧. 论肾生痰[J]. 中国医药学报, 1999, 14(1): 18-20.
- [8] 程培育, 李辰慧, 张青. 郁仁存治疗恶性黑色素瘤经验[J]. 北京中医药, 2013, 32(7): 515-517.
- [9] 于彬, 顾格波, 王逊, 等. 孙桂芝治疗恶性黑色素瘤经验[J]. 北京中医药, 2016, 35(12): 1153-1155.
- [10] 何莉莎, 李杰, 孙桂芝. 孙桂芝从肾论治肿瘤经验[J]. 北京中医药, 2013, 32(6): 437-438.
- [11] 高菲, 辛琳琳. 恶性黑色素瘤的皮肤镜特征研究进展[J]. 山东医药, 2018, 58(1): 109-112.
- [12] 李博雅. MiR-615-3p 对黑色素瘤的增殖抑制和辐射增敏作用的研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [13] 王嘉阳. 亚裔皮肤黑色素瘤患者临床特征及预后分析[D]. 济南: 山东大学, 2020.
- [14] 刘福栋, 姜晓晨, 花宝金, 等. 全国名中医朴炳奎“扶正培本”防治肺癌经验探析[J]. 北京中医药, 2022, 41(5): 490-493.
- [15] 李秋泽, 董子明, 赵国强, 等. 黑色素瘤抗原基因 MAGE-1、MAGE-3 和抑癌基因 p53 在肺癌中表达的研究[J]. 现代肿瘤医学, 2007, 15(8): 1106-1108.

Discussion on differentiation and treatment of malignant melanoma from dorsal furuncle

YU Hui-bo, XIONG Hong-tai, GAO Jin, CHEN Xin, WANG Li-ya, ZHENG Hong-gang

(收稿日期: 2022-06-30)