

DOI:10.16305/j.1007-1334.2025.z20240627009

从六经辨证角度探析阿贝西利相关腹泻的中医药治疗

朱梦蝶¹, 史有阳¹, 李斐斐¹, 刘 胜^{1,2}

1. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032); 2. 上海中医药大学(上海 201203)

【摘要】 以阿贝西利为主的细胞周期依赖性激酶(CDK)4/6抑制剂联合内分泌治疗已成为激素受体阳性晚期乳腺癌患者的一线治疗方案,然而阿贝西利胃肠道毒副作用明显,严重影响患者的生活质量。从六经辨证的角度分析阿贝西利相关腹泻的病机传变规律,根据疾病不同阶段合理选择方药,可有效改善患者的腹泻症状。并附验案 1 则。

【关键词】 乳腺癌;阿贝西利;靶向治疗;毒副作用;腹泻;六经辨证;中医药疗法

Traditional Chinese medicine treatment for abemaciclib-associated diarrhea based on six-channel syndrome differentiation

ZHU Mengdie¹, SHI Youyang¹, LI Feifei¹, LIU Sheng^{1,2}

1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China;

2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

Abstract: Cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitors such as abemaciclib, when combined with endocrine therapy, have become the first-line treatment for patients with hormone receptor-positive advanced breast cancer. However, abemaciclib often causes gastrointestinal toxicities and adverse effects, which significantly impair patients' quality of life. Therefore, this article explores the pathogenesis and progression of abemaciclib-associated diarrhea based on six-channel syndrome differentiation. Our analysis suggests that tailoring herbal formulas and treatments to specific stages of the disease can effectively alleviate diarrhea symptoms. A confirmed case is presented for reference.

Keywords: breast cancer; abemaciclib; targeted therapy; adverse effects; diarrhea; six-channel syndrome differentiation; traditional Chinese medicine therapy

世界卫生组织国际癌症研究机构全球癌症负担数
据显示,2020 年全球新确诊的乳腺癌患者数量逾 226
万,这一数字首次超越了肺癌(220 万),使乳腺癌成为
全世界癌症中发病率最高的类型^[1]。激素受体(HR)阳
性乳腺癌患者约占全部乳腺癌患者的 70%^[1],2017 年,
细胞周期依赖性激酶(CDK)4/6 抑制剂阿贝西利在美
国获批,用于 HR 阳性晚期乳腺癌或转移性乳腺癌患者
的治疗,该药自 2020 年 12 月被批准进入中国市场后,
被广泛应用于临床,效果良好。但该药物毒副作用明
显,其中胃肠道毒副作用尤为明显,80%~90% 患者使

用该药物后会出现腹泻相关症状^[2-4]。这种胃肠道毒副
作用可能会导致持续性水电解质失衡、营养吸收障碍、
全身性衰弱状态,增加治疗负担的同时影响患者的依
从性,最终影响肿瘤治疗效果。因此,针对阿贝西利相
关腹泻实施规范化症状管理策略,通过多维度干预方
案维持肠道稳态、改善药物耐受性,对保障患者足剂量
全程治疗、优化 HR 阳性乳腺癌综合治疗结局具有重要
临床意义。中医药可通过多成分、多靶点的协同作用
治疗疾病,这种协同作用机制使其能够更全面地针对
疾病的复杂病理环节发挥作用。本课题组基于六经辨
证辨析阿贝西利相关腹泻的病机传变规律,并采用中
药复方加减化裁进行治疗,效果显著,现介绍如下,以
期为阿贝西利相关腹泻的临床治疗提供参考。

1 对靶向药物“药毒”的认识

中医对药物毒性的认识最早见于张从正《儒门事
亲》:“久用药物,其性刚峻,甚可致死。”可见,药物在临

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81774308);上海市科委疾
病诊疗新技术新方法临床研究项目(23Y11920700)

[作者简介] 朱梦蝶,女,博士研究生,主要从事中西医结合防治
乳腺疾病的临床研究工作

[通信作者] 刘胜,主任医师,教授,博士研究生导师;

E-mail:lshtcm@163.com

床使用过程中需注意诸多细节,如若使用不当,可能会导致药物相关毒副作用,从而对患者产生负面影响。

《金匱要略心典》有“热从毒化,变从毒起,瘀从毒结”的记载,癌症患者在疾病中后期多正气亏损,机体抗邪能力减弱,加之靶向药“药毒”的侵袭,毒聚之势加重,久之郁而化热,毒常蕴热,热毒胶着,相互转化,故靶向药物“药毒”亦常表现为热毒。热毒既具火热之性,又有毒邪之征,既是致病因素,又可作为致病结果,因此兼具病因、病机双重属性。火热焦灼津液,影响水液代谢,易生痰湿、水饮,进而影响气机升降;毒邪侵袭机体,机体正气受损,导致脏腑气血阴阳失司。此外,靶向药“药毒”又有别于外邪,其经患者口服进入体内,主要经消化道直入胃肠,故多影响患者胃肠功能,出现恶心、呕吐、腹痛、腹泻等消化道相关症状,严重影响患者的生活质量。

2 阿贝西利相关腹泻的病因病机分析

从中医学角度来看,肿瘤靶向药物相关性腹泻的发生主要与靶向药物损伤脾胃、正气亏虚、脏腑功能失调等因素有关。乳腺癌患者久病伤脾,肝气不舒,日久肝郁脾虚,气机升降失司,脾胃运化功能受阻,中焦水液代谢失调,下注大肠,与阿贝西利之“药毒”胶着,日久化热,导致大肠湿热,脾不升清,故腹泻。因此,阿贝西利相关腹泻的主要病机为“药毒”所致的胃肠湿热。热毒熏蒸津液,水液化热为痰,阻碍气机升降,影响少阳枢机,故出现寒热往来、口苦、咽干等症状;腹泻日久,脾肾阳虚,出现腹胀、腹痛、大便溏薄、畏寒肢冷、身体浮肿等一系列症状。

3 从六经辨证角度探讨阿贝西利相关腹泻的病变传变规律

六经辨证理论出自张仲景的《伤寒论》,是中医学理论体系中非常独特和重要的组成部分,“能知六经之标本者,可以无惑于天下”(《灵枢》)。六经辨证可通过分析患者的舌脉和病症表现,识别疾病的病机、明确侵犯的脏腑经络部位,进而指导治疗。这种辨证方法强调根据证候采取相应的治疗方案,以确保治疗措施与病情相吻合。从六经辨证角度分析,阿贝西利腹泻可涉及多个六经病位,不同阶段的病机特点有所差异。方证对应,随证治之,应用得当,则效若桴鼓^[5]。

3.1 病邪初起,直犯阳明,兼有少阳证,以实为主 上文已提及,阿贝西利相关腹泻的中医病机主要为“药毒”进入胃肠,入里化热,临证还需根据患者的临床症状、结合舌脉进一步分析病在何经,才能更好地指导用药。

“药毒”经口直入,直中阳明。《伤寒论》载“阳明之为病,胃家实是也”,即阳明病多表现为腑实热证。临

床治疗中,我们观察到乳腺癌患者在使用阿贝西利靶向治疗初期,会出现腹痛、腹泻等消化系统症状,同时伴有舌质红、舌苔黄腻、脉象弦滑等热证表现,为典型的阳明湿热证。阳明经是人体气血运行的主要通道,为多气、多血之经,因此邪气更容易入侵阳明并化为内热。此外,这类患者还常伴口苦咽干、脉弦等少阳证,“药毒”进入体内,影响枢机升降,气机升降失司,少阳邪热内犯阳明胃土,木不疏土,土壅木郁,肠腑传导失职致下利,邪气就势传入阳明,热注大肠,便下糟粕。

此时当从少阳、阳明论治,以清肠化湿、兼调少阳枢机为大法,方选黄芩汤清泻少阳、和营止利。黄芩汤出自《伤寒论》“太阳与少阳合病,自下利者,与黄芩汤;若呕者,黄芩加半夏生姜汤主之”,该方由黄芩、白芍、甘草、大枣组成,是历代治疗发热性腹泻的基础方。黄芩汤主治条文言黄芩汤证为“太阳与少阳合病”,病邪下注胆腑,入里化热,胆热迫于胃肠之下利。该条文对黄芩汤证的论述除了“自下利”外,太阳证、少阳证均从略处理。有医者^[6]认为,条文中虽提到“太阳与少阳合病”,但黄芩汤方药中并无解表之药,说明黄芩汤证重点在于少阳。现代医家多用黄芩汤治疗消化系统疾病,如溃疡性结肠炎、腹泻型肠易激综合征、克罗恩病等^[7]。

方中黄芩味苦、性寒,能够清解少阳、阳明郁热;白芍味酸、性寒,可泻热敛阴和营,同时还具有缓急止痛的功效;甘草、大枣则具有益气滋阴的作用,此外大枣还有清解“药毒”的功效。后世医家称黄芩汤为“万世治病之祖方”,足见黄芩汤治疗腹泻的疗效。现代药理研究^[8]表明,黄芩汤含有芍药苷、芍药内酯苷、甘草苷、甘草酸、黄芩苷、汉黄芩苷、黄芩素、汉黄芩素等多种成分,黄芩苷、芍药苷、甘草酸是黄芩汤发挥疗效的主要有效成分。黄芩汤不仅可以增加患者使用抗肿瘤药物的依从性,减少此类药物的毒副作用,还可以提升抗肿瘤疗效^[4]。黄芩苷可以通过减少炎症细胞浸润、调节肠道菌群等途径发挥抗炎作用,此外黄芩苷作为黄酮类成分,具有广谱抗菌活性,对大肠杆菌、葡萄球菌、铜绿假单胞菌、流感嗜血杆菌、念珠菌和衣原体等均有显著的抑制或杀灭作用^[9]。芍药苷能改善肠道菌群介导的胆汁酸代谢紊乱,进而有效缓解肠道炎症、修复肠黏膜屏障^[10-11]。

需要注意的是,肿瘤患者脾胃功能较弱,大苦大寒之药用之应慎之又慎,小剂量黄芩可清解少阳、阳明郁热,使患者枢机得司,腹泻症状自然有所改善,故临床使用黄芩汤时黄芩用量不宜过大。此外,方中甘草、大枣必不可少,二者合用,可益胃和中、补护肠胃,顾护患者正气。

3.2 病邪传变,太阴湿阻,虚实夹杂 长期“药毒”刺

激,腹泻日久,损伤脾胃中焦,久病中土渐虚,脾虚运化失司,水液代谢失常,湿从中来。此时患者处于虚实夹杂的阶段,既有阳明之证,又有脾虚湿阻,表现为腹痛、腹泻(一日数次,大便不成形,甚者呈水样便)、纳差、神疲乏力、四肢酸重无力,舌淡胖、苔薄腻,脉濡缓。治疗时应在清热止泻的基础上加用健脾化湿类中药,如薏苡仁、芡实。

脾虚日久,损伤脾阳,中阳不建,不能温化水饮,易聚湿生痰,水停为饮,水湿痰饮下注,表现为腹痛喜温、腹胀纳少、口淡不渴、面色少华、肢体浮肿,舌淡、苔白,脉沉细而迟。此时投以具有温化脾阳功效的方剂会取得较好的效果,如建中汤、理中丸之类。建中汤类方剂具有温中补虚、缓急止痛的功效,可温阳止痢,正如《证治准绳》所载,小建中汤“治痢,不分赤白、久新,但腹中大痛者,神效”。临证亦可根据患者病情进行加减,常用中药有干姜、白芍、茯苓、山药、泽泻、薏苡仁等。

3.3 病邪深入,少阴虚寒,脾肾两虚 《伤寒论》载:“少阴病,二三日不已,至四五日,腹痛,小便不利,四肢沉重疼痛,自下利者,此为有水气。其人或咳,或小便利,或下利,或呕者,真武汤主之。”腹泻日久及肾,脾肾阳虚,命门火败,不能温煦,水液运化失司,阳虚寒化下利尤甚,伴腰膝酸痛、腰背冷痛、畏寒肢冷、小便清长、面色㿔白。此阶段少阴虚寒症状较太阴虚寒症状更甚,治疗应以温补肾阳为主,可根据患者的情况辨证使用真武汤类方剂温阳利水、四逆汤类方剂温肾健脾、白通汤类方剂回阳止泻,也可使用附子、干姜、肉桂等温补肾阳之药,水液在肾阳的温煦下运布全身,三焦代谢得宜,腹泻自消。

4 验案举隅

张某,女,45岁。初诊日期:2023年5月16日。

患者7个月前因乳腺癌行右乳单纯切除术,病理提示右侧乳腺外上象限高级别浸润性导管癌,脉管未侵犯,雌激素受体(ER)(80%,中-强),孕激素受体(PR)(60%,中-强),人表皮生长因子受体2(HER2)(1+),Ki67(60%)。术后行化学疗法4次(TC方案:紫杉醇+环磷酰胺)、放射治疗25次,2个月前开始行阿贝西利、来曲唑、醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(诺雷得)联合治疗,1个月前出现腹泻症状,2~3次/d,质稀,排便前伴有腹痛,自行口服盐酸洛哌丁胺胶囊(易蒙停)治疗,效果欠佳,遂至我院门诊就诊。刻下:腹泻,2~3次/d,质软不成形,偶有水样便,腹痛,腹胀,口苦,睡眠欠佳;舌质胖、偏红,舌苔薄黄,脉沉、滑、细。血常规示白细胞计数 $2.1 \times 10^9/L$ 。

西医诊断:乳腺恶性肿瘤,腹泻;中医诊断:乳癌,泄泻;辨证:少阳不利,阳明郁热;治法:和解少阳,内泻

热结。方拟黄芩汤加减。

处方:黄芩9g,白芍9g,炙甘草6g,枳壳9g,薏苡仁18g,百合9g,知母9g,合欢皮15g,首乌藤30g,龙葵30g,蜀羊泉30g,地榆15g。每日1剂,水煎,早晚分服。必要时服用易蒙停止泻。此外,骨髓抑制是阿贝西利的毒副作用之一,故嘱患者监测血常规。

二诊(6月20日):患者腹泻次数变化不明显,大便黏腻不爽,伴腹胀、腹痛,痛则腹泻,偶需服用易蒙停止泻;舌质淡红、边有齿痕,舌苔薄白,脉沉、滑、细、弦。复查白细胞计数 $2.5 \times 10^9/L$ 。首诊方去知母、黄芩,加柴胡9g、防风9g、茯苓15g、泽泻9g、补骨脂15g。煎服法同前。

三诊(7月4日):患者腹泻次数减少,1~2次/d,大便略成形,腹痛症状仍有,述近日怕冷、神疲乏力,偶有腰酸;舌质胖、边有齿痕,舌苔薄白、边有白涎,脉沉、滑、细。复查白细胞计数 $3.1 \times 10^9/L$ 。已停用易蒙停。二诊方白芍改为18g,炙甘草改为生甘草,加附子3g、干姜6g、枳壳9g、陈皮9g。煎服法同前。

四诊(8月1日):患者腹泻明显缓解,1~2次/d,大便基本成形,无腹胀、腹痛,诉关节痛;舌质淡红,舌苔薄白,舌下脉络略瘀紫,脉沉、细。三诊方去防风、枳壳,加鸡血藤30g。煎服法同前。

药后患者自述大便正常,腹泻、腹痛症状基本已除,偶有受凉及饮食不净后腹泻,均较初诊时明显改善。

按 本案患者为乳腺癌术后,服用阿贝西利后出现腹泻,为“药毒”相关性腹泻。初诊时患者腹痛、腹泻明显,伴口苦,舌质偏红,予黄芩汤调和少阳、泻大肠之热,另加龙葵、蜀羊泉、地榆等药兼顾癌病、防治骨髓抑制^[12-14]。二诊时患者大便黏腻,伴有腹胀、腹痛,舌苔薄白、边有齿痕,考虑疾病进展,脾虚湿阻较甚,故在初诊方的基础上加茯苓、泽泻健脾利湿,柴胡疏肝,防风燥湿止泻。三诊时患者腹泻次数减少,大便略成形,但腹痛未有明显缓解,且出现腰酸、怕冷、神疲乏力等肾阳虚症状,故调整白芍用量,以增缓急止痛之功,另加附子、干姜温阳化气、散寒止痛,枳壳、陈皮调理全身气机。四诊时患者腹胀已除,腹泻症状也明显改善,故去理气除胀之防风、枳壳,加鸡血藤活血除痹,改善关节疼痛。纵观整个治疗过程,患者的病情不断传变,基于六经辨证加减用药,方证相应,取得了较好的疗效。

5 小结

六经辨证以病证结合、专病专方、方证相应为特点,合理用之能够使现代疾病的治疗靶向化、灵活化^[15]。阿贝西利等靶向药物相关腹泻严重影响患者的生活质量,我们从六经辨证的角度分析,发现阿贝西利相关腹泻具有阳明-太阴-少阴的传变规律,在此基础上

根据疾病不同阶段合理选择方药,可有效改善患者的腹泻症状。具体运用时,关键在于准确把握六经病的辨证要点,即根据患者的具体症状、体征及舌脉等信息,判断疾病所处的六经阶段及病机特点,从而制定精准的治疗方案。六经辨证并非孤立存在,临床上患者的病情往往较为复杂,常涉及多个六经病位,需要灵活运用辨证方法,随证加减用药。同时,在治疗过程中应注重顾护患者的正气,合理运用扶正祛邪之法,以提高机体免疫力,减轻靶向药物的不良反应,保障药物治疗的顺利进行。

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SLEDGE G W Jr, TOI M, NEVEN P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial [J]. JAMA Oncol, 2019, 6: 116-124.
- [3] ZHANG Q, SHEN K, SONG C G, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy as adjuvant treatment for hormone-receptor-positive, HER2-, high-risk early breast cancer: 5-year Chinese population analysis of the phase III randomized monarchE study [J]. Ther Adv Med Oncol, 2024, 16: 17588359241286775.
- [4] LAM W, BUSSOM S, GUAN F, et al. The four-herb Chinese

medicine PHY906 reduces chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. Sci Transl Med, 2010, 2(45): 45ra59.

- [5] 钱丽君, 金梦洁, 吕欣妮, 等. 基于“六经辨证, 治从三阴”论治化疗相关性腹泻 [J]. 亚太传统医药, 2023, 19(4): 215-218.
- [6] 史莎莎, 余成浩. 《伤寒论》太阳病下利条文及方药整理分析 [J]. 新中医, 2021, 53(14): 6-9.
- [7] 田明敏. 《伤寒论》黄芩汤方证研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [8] 陈文露, 陈所银, 黄炜乾, 等. UPLC 法同时测定黄芩汤中 5 种成分 [J]. 中成药, 2023, 45(6): 1799-1802.
- [9] 侯晓杰, 张建锋, 侯长周, 等. 黄芩苷药理活性和作用机制研究进展 [J]. 药物评价研究, 2024, 47(11): 2688-2696.
- [10] 王欣, 朱敏, 董思晶, 等. 芍药苷对结肠炎小鼠肠道菌群及胆汁酸代谢的调节作用 [J]. 药学报, 2021, 56(7): 1811-1819.
- [11] 干丹, 杨豪杰, 黄冕, 等. 胆汁酸代谢及其受体调节溃疡性结肠炎肠道免疫及中药干预研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2023, 57(9): 96-100.
- [12] 高聚伟, 徐凯, 冉冉, 等. 龙葵碱对肝癌 Treg 细胞介导的肿瘤免疫逃逸的影响 [J]. 中国现代医生, 2021, 59(18): 35-38.
- [13] 李佳轩, 罗斌, 冯茜, 等. 田建辉治疗恶性肿瘤及其合并症常用药对-药组撮菁 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(12): 95-99.
- [14] 曹慧君, 杨姣. 地榆升白片联合 PEG-rhG-CSF 治疗恶性肿瘤化疗后中性粒细胞减少的临床价值 [J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(5): 48-50.
- [15] 穆杰, 冯全生, 陈云惠, 等. 关于《伤寒论》由诊断层面“辨病、辨证、辨症”与论治层面“类方、方、药”构建的诊治体系的思考 [J]. 环球中医药, 2022, 15(8): 1359-1362.

编辑: 严 林

收稿日期: 2024-06-27

(上接第 19 页)

参考文献:

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING S A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.
- [3] 孟春芹, 刘先勇, 吴皞, 等. 健脾化痰方治疗结直肠癌脾虚痰毒型的疗效及对肠道菌群和免疫功能的影响 [J]. 河北中医, 2023, 45(6): 944-947.
- [4] 刘芝亦, 龚航军, 周利红. 基于虚实辨证的大肠癌血瘀证中医药治疗和作用机制研究进展 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(6): 95-100.
- [5] 汤恒电, 王炜. 加味六君子汤治疗结直肠癌术后化疗不良反应的临床研究 [J]. 广州中医药大学学报, 2023, 40(3): 596-602.
- [6] 闵莉, 林雪娟, 杜含光, 等. 中医诊断学发展中存在的问题与展望 [J]. 中医杂志, 2015, 56(4): 271-273.
- [7] 王忆勤. 中医诊断技术发展及四诊信息融合研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2019, 33(1): 1-7.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范 (2020 版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40

(6): 601-625.

- [9] 国家药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-390.
- [10] 张伯礼, 薛博瑜. 中医内科学 [M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012.
- [11] 刘聪颖, 梁金兵, 张亚丹, 等. 不同加压方法对压力型脉象仪检测结果影响的研究 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(3): 38-40.
- [12] 崔骥, 许家佗. 中医脉诊现代化研究述评 [J]. 中华中医药杂志, 2023, 38(2): 463-469.
- [13] 张锡磊, 霍介格. 周仲瑛教授从脾虚胃弱、湿热浊瘀论治大肠癌经验 [J]. 南京中医药大学学报, 2017, 33(5): 529-531.
- [14] 岳雁, 苏朋朋, 熊丽辉. 基于古代医案对血瘀证脉象差异化表达的研究 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(2): 208-209.
- [15] 朱祥祥, 侯新新, 张兆洲, 等. 湿热证患者肠道菌群加重肠黏膜炎症免疫反应促大肠癌发生的作用机制 [J]. 上海中医药杂志, 2024, 58(3): 65-71.
- [16] 曾璐, 李耀辉, 许建秦. 从《湿热病篇》看薛生白对脉诊的认识 [J]. 吉林中医药, 2022, 42(5): 520-523.
- [17] 徐晓华, 林佳敏, 李可欣, 等. 从气血理论简析大肠癌的中医药治疗 [J]. 中医杂志, 2019, 60(8): 656-659.

编辑: 严 林

收稿日期: 2024-01-10