

· 名医传承 ·

## 国医大师熊继柏辨治无功能性垂体微腺瘤经验

莫谦<sup>1,2</sup>, 关艺美<sup>1,2</sup>, 邓聪<sup>1,2</sup>

(1. 广州中医药大学第八临床医学院, 广东佛山 528000; 2. 佛山市中医院针灸科, 广东佛山 528000)

**摘要:** 垂体腺瘤是常见的颅内肿瘤之一, 近年来发病率增高。其中, 无功能性垂体微腺瘤也有恶变或体积增大引起占位病变等风险, 但针对该病目前尚缺乏规范的诊疗指南。国医大师熊继柏认为, 阴虚内燥为无功能性垂体微腺瘤的基本病机。若患者不具备垂体危象或垂体卒中急症, 且无明显垂体占位改变, 但以反复多饮多尿、口渴等对患者生活质量有长远影响的症状为主时, 属本虚标缓之类, 应首先抓主症、固其本, 可按“消渴”辨证论治; 以益肾固元、养阴生津为法, 方选二冬汤合菟丝子丸加味; 结合“固本以正元”“祛邪以遏症”“察常以达变”的三层辨证思维, 以稳定瘤体大小, 降低恶化概率, 提高患者生活质量。其诊疗思路可为完善或补充无手术指征的垂体腺瘤的治疗方案提供参考。

**关键词:** 垂体腺瘤; 无功能性垂体微腺瘤; 阴虚内燥; 益肾固元; 养阴生津; 消渴; 熊继柏

中图分类号: R273.64

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)02-0471-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2024.02.031

## Experience of Chinese Medical Master XIONG Ji-Bai in Differentiating and Treating Non-functional Pituitary Microadenomas

MO Qian<sup>1,2</sup>, GUAN Yi-Mei<sup>1,2</sup>, DENG Cong<sup>1,2</sup>

(1. The Eighth Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan 528000 Guangdong, China; 2. Dept. of Acupuncture and Moxibustion, Foshan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Foshan 528000 Guangdong, China)

**Abstract:** Pituitary adenoma is one of the most common intracranial tumors with increasing incidence in recent years. And non-functional pituitary adenoma has the risk of malignant transformation or developing into occupying lesions for the increasing size. However, standardized diagnosis and treatment guideline for non-functional pituitary microadenomas is still absent. Chinese medical master XIONG Ji-Bai believes that internal dryness due to yin deficiency contributes to the basic pathogenesis of non-functional pituitary adenoma. For the patients without pituitary crisis or pituitary stroke and without obvious pituitary occupying lesions, while having the symptoms of recurrent polydipsia and polyuria, thirst and other symptoms that have a long-term impact on the patient's quality of life, their manifestations can be classified into the syndrome of deficiency in the origin while the symptoms being not urgent, and the treatment should follow the principle of syndrome differentiation and treatment of diabetes through grasping the primary symptoms and consolidating the origin. And the therapy of nourishing kidney to consolidate the essence and nourishing yin to produce body fluid can be chosen, and the formula of Erdong Decoction plus modified Tusizi Pills can be adopted. The three-layered syndrome-differentiation way of “consolidating vital base to support healthy qi”, “eliminating pathogens to relieve the symptoms”, and “making modified treatment according to the symptoms and based on the routine pattern” can be used for stabilizing the size of the tumor, reducing the probability of deterioration, and improving the quality of life of patients. The diagnostic

收稿日期: 2022-12-21

作者简介: 莫谦(1998-), 女, 在读硕士研究生; E-mail: 1379768235@qq.com

通信作者: 邓聪(1979-), 男, 博士, 主任中医师; E-mail: dclld@163.com

基金项目: 广东省中医药局科研项目(编号: 202204282125375600); 广东省临床教学基地教学改革研究项目(编号: 2019JD029); 佛山市卫生健康局医学科研项目(编号: 20220809A010107)

and therapeutic thoughts of Chinese medical master XIONG Ji-Bai will provide reference for improving or supplementing the regimen for pituitary adenomas without surgical indications.

**Keywords:** pituitary adenoma; non-functional pituitary microadenomas; internal dryness due to yin deficiency; nourishing kidney to consolidate the essence; nourishing yin to produce body fluid; diabetes; XIONG Ji-Bai

垂体腺瘤(pituitary adenomas, PAs)是指起源于垂体前叶内分泌细胞的肿瘤,为常见的颅内良性肿瘤之一,其中直径小于10 mm的称为垂体微腺瘤,根据其是否过度分泌垂体前叶激素可分为功能性垂体微腺瘤和无功能性垂体微腺瘤(non-functional pituitary microadenomas, NFPMAs)<sup>[1]</sup>。近年来,垂体腺瘤的发病率不断升高<sup>[2]</sup>。一项普通人群放射影像学及死亡人群尸检的抽样研究显示,垂体腺瘤的实际发病率可能远高于目前最新流行病学数据显示的77.6/10万人,而无功能性垂体微腺瘤约占全部垂体腺瘤的15%~55%<sup>[3-4]</sup>。此外,相较于成人,儿童垂体腺瘤更具侵袭性、更易造成激素紊乱,且更难治愈<sup>[5]</sup>。有关垂体腺瘤的诊疗方案目前仍在不断完善中,治疗方式包括手术治疗、药物治疗、放射治疗(简称放疗)等<sup>[6-8]</sup>。手术存在并发症多、术后5年内复发率高等不足,尤其是侵袭性垂体腺瘤的完整切除对神经外科医生来说目前仍是一大挑战<sup>[6]</sup>。放射治疗更多应用于外科手术术后残余肿瘤的治疗。放疗可造成不可逆的垂体功能减退<sup>[7]</sup>,故而放疗患者需要接受终身的定期内分泌激素检测以评估垂体功能状态,且放疗具有诱发颅内恶性肿瘤、影响长期存活率等副作用的风险。有关垂体腺瘤的药物治疗虽多有临床报道,但这些药物的有效性证据仍不能确定<sup>[8]</sup>。

无症状的垂体腺瘤的治疗以临床观察为主,并建议患者于确诊后第1、2、5年行磁共振成像(MRI)影像学及垂体激素检查,用以评估是否需要开展其他确切的治疗手段<sup>[9]</sup>。无功能性垂体微腺瘤一般无明显分泌障碍症状,由于瘤体较小,也较少出现占位性改变。但既往有无功能性垂体微腺瘤恶变为垂体癌的报道<sup>[10]</sup>,且当肿瘤压迫垂体后叶或下丘脑时,易出现多饮、多尿、反复口渴等症状<sup>[11]</sup>,对患者的生活质量存在长期影响。由于无功能性垂体微腺瘤的临床表现不具明显特征性,故易致误诊漏诊<sup>[12]</sup>,且目前缺乏规范诊疗。积极探索

无功能性垂体微腺瘤的现代诊断及筛查技术,完善中西医治疗手段,对预防无功能性垂体微腺瘤向大腺瘤进展、改善垂体腺瘤的预后及提高患者生活质量有着重要的临床意义。

国医大师熊继柏(以下尊称“熊老”)从事中医临床50余年,通晓中医经典,熟谙方药,临证善于辨证施治,因证选方,因方用药,是国内著名的中医专家。熊老对诊治疑难杂症有独到见解。中医古籍中并无“垂体腺瘤”病名,根据其相关症状可归于中医学“头痛”“眩晕”“消渴”“月经延后”“崩漏”等范畴。熊老认为,阴虚内燥为无功能性垂体微腺瘤患者的基本病机,并针对无功能性垂体微腺瘤提出了“固本以正元”“祛邪以遏症”“察常以达变”的诊疗思路,现将其运用纯中药治疗无功能性垂体微腺瘤的临证经验整理如下。

## 1 垂体腺瘤的中医辨治概况

中医古籍中并无“垂体腺瘤”病名。但依其相关症状可归于中医学“头痛”“眩晕”“消渴”“月经延后”“崩漏”“乳泣”“溢乳”“积聚”“青盲”等范畴。《黄帝内经》记载“瘤”为邪气久留,内居其间致津液留滞而成,而《医宗必读》<sup>[13]</sup>则论述积聚的成因为“正气不足,而后邪气踞之”。现代中医多认为垂体腺瘤的病机本质为本虚标实,与肝脾肾相关,尤以脾肾为主。其病机发展与转归主要为脏腑阴阳失调或气血失和,致痰瘀水停,日久凝结而成瘤<sup>[14]</sup>。肾主先天,脾主后天。先天禀赋不足,肾精亏虚则肾阴阳失调;后天脾胃失养、肝气郁结则致气血津精亏虚或阻滞;若气血不足,则经络运行闭涩,津液痰湿聚积,凝血成瘀,痰瘀互结成瘤。垂体腺瘤病证特点为本虚标实,本虚以肾虚为主,标实以痰浊为主,故治疗垂体腺瘤强调标本兼顾;若标缓则以补肾益精、调整阴阳为主;若标急则以软坚消癥

为主, 辅以补虚<sup>[15-17]</sup>。

也有学者提出从垂体腺瘤为“新生物”的角度将其归为“癥积”范畴, 认为其主要病机为痰瘀互结, 阻滞经络<sup>[18]</sup>; 治法多采用“活血祛瘀、散结消痰”<sup>[19]</sup>或以“软坚散结、理气祛痰”; 用药多以半夏、天南星、海藻、昆布、三棱、莪术等为主<sup>[20]</sup>。《难经·五十五难》曰: “故积者, 五脏所生……积者, 阴气也, 其始发有常处, 其痛不离其部, 上下有所始终, 左右有穷处。”但当无功能性垂体微腺瘤患者的瘤体尚未表现出占位效应时, 患者通常并无顽固性头痛、视野缺损等症状, 此与《难经》所述“痛不离其部”“上下有终, 左右有穷”尚有出入, 故若笼统地将垂体腺瘤诊断为“癥积”可能有失偏颇。垂体腺瘤患者颅内“新生物”为事实, 但若治疗只识其“痰”“瘀”等标, 而不识其先、后天之“本虚”, 则辨治易成本末倒置之误。

目前现代医学针对既不具有手术指征也不具有分泌功能异常的无功能性垂体微腺瘤多以临床观察为主, 尚缺乏具体诊疗意见, 故而难以在无功能性垂体微腺瘤发生病情变化时及时做出治疗方案的选择。鉴于此, 在不断提高垂体瘤的诊断及筛查技术的同时, 进一步探索效果好、安全性高的治疗手段以尽早干预无功能性垂体微腺瘤, 对预防垂体腺瘤恶化、提高垂体腺瘤患者的生活质量及预后有着重要临床意义。而基于中医药理论指导下的中医或中西医结合治疗方式, 能观其脉证, 灵活辨证施治; 既往在该领域进行的积极尝试并取得的较好效果, 显示中医药在诊治无功能性垂体微腺瘤方面具有一定的前景。

## 2 熊继柏辨治无功能性垂体微腺瘤的思路

熊老认为, 无功能性垂体微腺瘤的基本病机为阴虚内燥, 其辨治思路可分“固本以正元”“祛邪以遏症”“察常以达变”三个层次, 三个层次的治疗思想既相互包含又各有侧重, 相辅相成。

**2.1 固本以正元** 熊老认为, 肾为先天之本, 寓元阴元阳, 主藏精, 故肾精或元阴亏损的阴虚体质者最易罹患无功能性垂体微腺瘤。肾阴亏虚, 虚火上燔则损心肺, 虚火中扰则灼脾胃, 形成内热损伤脏腑之象。临床表现为在上肺阴亏虚而易渴多饮, 在中虚火灼胃则多食易饥, 在下肾阴阳

失衡则尿多难止。若症状以多饮多食多尿为主, 则应将其归于消渴类疾病进行辨治。《景岳全书》<sup>[21]</sup>云: “凡治消之法, 最当先辨虚实……若由真水不足, 则悉属阴虚, 无论上中下, 急宜治肾, 必使阴气渐充, 精血渐复, 则病必自愈”。治疗时应以益肾固元为主, 兼顾养阴生津以针对阴虚内燥的基本病机。燥热渐消, 阴津得充, 则脏腑得补。

**2.2 祛邪以遏症** “抓主症”也是熊老治疗症状繁多、病机复杂的肿瘤等疑难杂病的重要思想。针对无占位性临床表现的无功能性垂体微腺瘤患者, 因患者无内分泌紊乱症状, 故不宜采用溴隐亭、生长抑素等药物治疗。具体临证时, 需结合患者的Knosp分级, 若患者的瘤体较小, 未损及视神经和视交叉部位, 且无顽固性头痛, 则不推荐手术治疗。即在不影响患者生命体征的危急症出现时, 应扩大落脚点, 识病机、抓主症, 治疗围绕最影响其生活质量的症状群入手。在治疗无功能性垂体微腺瘤的全程中, 前期予以益肾固本兼顾养阴清热以遏其阴虚内燥的病机, 中后期应继续抓主症。同时进一步结合患者体质、瘤体发展速度等资料完成阶段性的辨证治疗; 缓解症状的同时需进一步稳定瘤体生长、预防恶变, 提高患者中远期的生活质量。

**2.3 察常以达变** 有关无功能性垂体微腺瘤的中医病因病机, 多认为该病由先天禀赋不足、劳倦内伤等多种因素导致阴阳失衡, 邪热偏盛, 以阴虚为本, 邪热为标, 两者互为因果。其中脾、肾、肝为主要病变脏腑, 尤以肾为关键。熊老认为, 脾、肾、肝三脏之间既互相影响又有所偏重。该病的病机复杂性提示病证中后期极易出现变证或并发症, 故而强调临证时应见微知著、知常达变。久病则虚, 病程日久, 应关注气阴之盈虚, 及时补气养阴生津, 从而在抓主症、遏病机的同时不至过度克伐。

## 3 验案举隅

患者姜某, 男, 8岁, 2018年12月23日首诊。患者家属代诉: 2017年10月29日查头颅磁共振成像(MRI)提示垂体腺瘤。现症见: 多饮, 多尿, 尿多甚者无法控制, 纳差, 无呕吐, 神疲, 舌淡苔黄, 脉细数。头颅MRI结果示: 垂体柄局

部小结节,性质待定,新生物?(大小约0.48 cm × 0.90 cm)。视野检查结果示:双眼视力、视野正常。垂体相关激素检查未见明显异常。

西医诊断:垂体腺瘤;中医诊断:消渴(肺肾阴虚证)。治法:益肾固元、养阴生津。予以二冬汤合菟丝子丸加味。处方用药如下:天冬6 g,麦冬9 g,天花粉3 g,黄芩3 g,知母3 g,甘草1.5 g,人参1.5 g,荷叶3 g,菟丝子9 g,茯苓、山药、沙苑蒺藜、车前子、远志各6 g,煅牡蛎3 g。共30剂,每日1剂。每剂药煎煮前浸泡30 min左右,大火煮沸后转文火煮60 min,滤出第一遍药液后保留药渣,如此煎煮第二次,每次煎取药液约150 mL,将两次药液混合后均分为2份,于早晚饭后分服。

2019年1月17日二诊。患儿口干多饮症状减轻,夜尿5~6次,夜寐不安,纳食欠佳,大便尚可,舌红,苔薄黄,脉细数。患者服药后症状减轻,诊疗思路应属可行,予以守方治疗。继续予以二冬汤合菟丝子丸加味,共30剂,煎服法同前。次月复诊(三诊),上述症状严重程度同前,守方治疗,剂数、煎服法同前。

2019年3月17日四诊。复查MRI显示垂体腺瘤减小(大小约0.42 cm × 0.80 cm),症见多饮、多尿,但热象较初诊已缓解。治法:固肾缩尿,养阴生津。方用二冬汤合缩泉丸加减。处方:天冬6 g,麦冬9 g,天花粉3 g,黄芩3 g,知母3 g,甘草1.5 g,人参1.5 g,荷叶3 g,乌药5 g,益智仁15 g,怀山药15 g,桑螵蛸20 g。共30剂,每日1剂,煎服法同前。此后患者每月按时复诊,予以守方治疗,症状逐渐好转。

2019年12月15日复诊。患儿于12月10日复查头颅MRI,报告显示垂体瘤体积明显减小(大小约0.33 cm × 0.60 cm)。药后口干多饮、多尿诸症皆有好转,但偶有干呕、乏力。治法:益气养阴,补肾缩尿。方用生脉散合缩泉丸加味。处方:人参9 g,麦冬30 g,五味子5 g,乌药5 g,益智仁15 g,怀山药15 g,桑螵蛸20 g。共30剂,每日1剂。煎服法同前。

受新冠肺炎疫情影响,患者再次复诊时间延至2021年1月27日,此时患者垂体瘤症状未加重,自述未进行其他治疗,症状以口干、尿频为主;苔薄黄,脉细。患者后每月仍按时复诊,予

守法守方治疗。

2021年12月8日复诊,述同年9月26日查头颅MRI,结果提示:垂体的神经垂体及垂体柄未见明显异常。其他复查项目未见明显异常。现症见:口干,尿频但能控制,发育缓慢。治法:补肾益精,润燥生津。方用生脉散合知柏地黄汤。处方:西洋参6 g,麦冬30 g,五味子5 g,黄柏6 g,知母10 g,熟地黄10 g,淮山药10 g,茯苓10 g,牡丹皮10 g,山茱萸肉10 g,菟丝子10 g,覆盆子10 g。共30剂,每日1剂,煎服法同前。同时嘱患者定期复查监测垂体及各项激素的变化。

按:本病案为儿童无功能性垂体微腺瘤,虽诊治难度大,但熊老根据患者多饮、多尿、消瘦等症状,从消渴论治,取得良好效果。该患者年幼发病,熊老从益肾固元出发,同时考虑到阴虚易生燥热,因此首诊时从益肾、养阴立法,予二冬汤合菟丝子丸加减,两方相合,则燥热渐消,阴津得充,脏腑得补。2019年3月17日复诊时,患儿热象已较首诊缓解,说明阴虚病机基本控制。故熊老此时抓主症,遏病机,治以固肾缩尿,以缩泉丸治疗,缩泉丸的固精缩尿功效优于菟丝子丸。缩泉丸原用于治疗膀胱虚寒证,全方药性偏温,但有二冬汤养阴清肺相配则不至过于温燥而助长内热。缩泉丸中的益智仁温肾固精,桑螵蛸缩尿,乌药散下焦之寒。诸药收散有序,涩而不滞。患者于2019年12月15日复诊时,出现干呕、乏力等症状,此时病程日久,伤及气阴,则适时将处方改用生脉散合缩泉丸加味,而生脉散益气之力大于二冬汤。此后守法以生脉散益气生津,以知柏地黄汤养阴清热,兼顾养元,巩固治疗,扩大疗效。整个疗程中,熊老虽未直接以“软坚祛痰,理气破瘀”之法消散脑内痰瘀之结,但始终牢牢抓住主症,兼顾并发症;坚守益肾固元的基础方,不失其机,故收效较佳。

#### 4 小结

熊老中医方药知识精熟,用方范围十分广泛,在治疗多种疑难杂症方面有独到见解。其中之妙,总不离熊老所强调的临证要系统分辨虚实错杂、脏腑关联,以达到辨证精准;在治疗方面要区分标本缓急、分步治疗,以达到理想疗效。其运用纯中医药治疗无功能性垂体微腺瘤的成功

经验,可为该病的诊疗提供思路,为预防无功能性垂体微腺瘤向大腺瘤进展、改善垂体腺瘤的预后及提高患者生活质量提供新的诊疗策略,同时也为中医药治疗疑难杂症提供了佐证。

#### 参考文献:

- [1] THEODROS D, PATEL M, RUZEVICK J, et al. Pituitary adenomas: historical perspective, surgical management and future directions[J]. *CNS Oncol*, 2015, 4(6): 411-429.
- [2] DALY A F, BECKERS A. The epidemiology of pituitary adenomas[J]. *Endocrino Metab Clin North Am*, 2020, 49(3): 347-355.
- [3] FERNANDEZ A, KARAVITAKI N, WASS J A H. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK)[J]. *Clin Endocrinol*, 2010, 72: 377-382.
- [4] DEKKERS O M, KARAVITAKI N, PEREIRA A M. The epidemiology of aggressive pituitary tumors (and its challenges) [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2020, 21: 209-212.
- [5] KELLY A P, GREENFIELD J P, DOBRI G A, et al. Pediatric pituitary adenomas are more aggressive, more likely to be hormone producing and are more difficult to cure than adult pituitary adenomas: case series and systematic literature review [J]. *Childs Nerv Syst*, 2022, 38(4): 729-738.
- [6] 包新杰, 姜燊种, 郭晓鹏, 等. 垂体腺瘤诊治的最新进展[J]. *中国科学: 生命科学*, 2021, 51(8): 979-987.
- [7] 胡吉, 胡仁明. 垂体瘤的内科治疗[J]. *国外医学: 内分泌学分册*, 2005, 25(4): 272-274.
- [8] 中国垂体腺瘤协作组, 中华医学会神经外科学分会. 中国复发性垂体腺瘤诊治专家共识(2019)[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(19): 1449-1453.
- [9] MELMED S. Pituitary-tumor endocrinopathies [J]. *N Engl J Med*, 2020, 82(10): 937-950.
- [10] 周全, 高颖, 崔力方, 等. 无功能性垂体腺瘤恶变为垂体癌并转移至脑膜瘤1例临床病理学分析[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2013, 29(6): 685-687.
- [11] 朱铁年, 赵瑞景. 神经内分泌肿瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 226.
- [12] 李桂梅, 马雪, 张书乐, 等. 被误诊为垂体瘤并手术的原发性甲状腺功能减退症[J]. *中国实用儿科杂志*, 2020, 35(7): 536-539.
- [13] 李中梓. 医宗必读[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1999: 256.
- [14] 王伟明, 王磊, 彭越, 等. 彭建中教授辨治垂体泌乳素腺瘤1例[J]. *北京中医药大学学报*, 2012, 18(5): 26-27.
- [15] 徐川, 张秋娟. 张秋娟治疗垂体泌乳素大腺瘤验案1则[J]. *上海中医药学报*, 2014, 48(4): 26-28.
- [16] 胡玉星, 卢威, 徐翠萍, 等. 尹周安从气血津液精“盈虚通滞”理论辨治垂体泌乳素腺瘤[J]. *中医药导报*, 2021, 27(6): 170-173.
- [17] 段家峰, 张秋娟, 徐川, 等. 初探“垂宁方”对PRL型垂体瘤内源性差异miRNA水平的调节作用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2018, 13(6): 802-805.
- [18] 方朝晖. 中西医结合内分泌代谢疾病诊治学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 133-134.
- [19] 张树彪. 中药在垂体瘤治疗中的应用[J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(8): 1206-1207.
- [20] 孙春霞. 颜乾麟治疗脑垂体瘤验案1则[J]. *上海中医药杂志*, 2007, 41(1): 16-17.
- [21] 张介宾. 景岳全书(上)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017: 872.

【责任编辑: 贺小英】