

从肝脾论治胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤探微

张传龙¹ 王桂彬¹ 高梦琦² 朴炳奎¹ 庞博³

(1. 中国中医科学院广安门医院,北京 100053; 2. 中国中医科学院望京医院,北京 100102; 3. 中国中医科学院广安门医院国际医疗部,北京 100053)

【摘要】胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(IPMNs)是癌前病变之一,中医学认为其病机多与脾胃气虚、肝木失司、气机失调相关。从IPMNs的病理特征及临床表现角度分析,认为肝脾功能失常为本病发生发展的重要环节,提出扶脾护胃、调肝理气为IPMNs的重要治法。从脾论治,辨从寒从热;从肝论治,辨犯脾犯胃;同时标本兼治,谨防传变。

【关键词】胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤;脾胃气虚;肝木失司;气机失调;标本兼治

DOI: 10.16025/j.1674-1307.2023.12.021

随着横断面成像广泛使用,胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤(intraductal papillary mucinous neoplasms, IPMNs)发病率呈上升趋势^[1]。IPMNs作为一种癌前病变,在各种胰腺囊性肿瘤中约占70%^[2]。IPMN是起源于主胰管及其导管分支上皮的罕见肿瘤,可通过“增生-腺瘤-癌”的方式逐步进展为恶性肿瘤,其中主胰管型(MD-IPMN)和混合型恶变风险高于分支型^[3]。IPMNs是具有明确描述的腺瘤癌序列的癌前病变,其防治至关重要。目前,中医普遍认为胰腺肿瘤的发生多以正虚为本,邪实蕴结而成^[4]。

IPMNs属中医学“脾积”“癥瘕”“积聚”等范畴^[5]。通过分析IPMNs的病理特征及临床表现认为,脾、肝功能失常为IPMNs发生发展的重要环节。脾胃气虚、肝木失司、气机失调,产生气滞、血瘀、痰湿、食积、热毒等标实,胶结于胰腺,久而形成IPMNs。本文结合肝脾生理功能、病理特性与IPMNs的临床特点,探讨肝脾在IPMNs发生发展中的关键作用,总结IPMNs治法与用药,附临证验案1则,供同道参考。

1 肝脾功能失调为IPMNs发生发展关键环节

《难经正义》记载:“胰,附脾之物……横贴胃后……能消化食物”,首次定义了胰腺的位置及生理功能。潘芳等^[6]认为胰腺属于中医学脾的一部分,参与脾主运化、升清、散精等生理功能。

因此,胰与脾在部位与功能上均存在密切相关性。《医学衷中参西录》记载:“盖肝之系下连气海,兼有相火寄生其中……脾胃之健运实资其辅助……脾胃之饮食更赖之熟腐。故曰肝与脾相助为理之脏也。”IPMNs作为一种癌前病变,本身即存在脾胃气虚的基础,加之肝木疏泄太过或不及,出现气滞、血瘀、痰湿、食积及热毒等蕴结,最终导致IPMNs的发生。故而,肝脾功能失常是IPMNs发生发展的关键环节。

1.1 脾胃气虚,痰瘀互结

“脾胃一病,百病由生。”脾胃功能失常则脾主升清、主运化以及胃主受纳、主腐熟等生理功能受损。IPMNs患者临床可表现为恶心、呕吐、腹痛、背痛、体重减轻或厌食等,由于主胰管阻塞,部分患者出现胰腺炎样症状,如脂肪泻,并可能出现胰腺功能不全和消化不良^[7]。脾胃气虚,胃不受纳则可见恶心、呕吐,脾虚则运化失健,而见厌食、体重减轻,胃主腐熟功能受损加之脾虚失运则可见脂肪泻^[8]。研究显示IPMNs患者的发病,年龄、病程和体质起着决定性的作用。据统计,IPMNs发病群体主要是60~80岁的老人^[9],老年患者脾胃亏虚,运化失常,体质较差的患者,预后亦不良^[10]。因此,脾胃气虚是IPMNs发病的重要基础。

IPMNs常见黏蛋白高分泌,黏蛋白产生细胞的

基金项目:北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及示范应用专项(Z191100006619022);中国中医科学院科技创新工程肿瘤学重大攻关项目(CI2021A01805)

作者简介:张传龙,女,29岁,博士研究生。研究方向:中医药防治肿瘤及名老中医学学术经验传承方法学研究。

通信作者:庞博,E-mail:drpangbo@gmail.com

引用格式:张传龙,王桂彬,高梦琦,等.从肝脾论治胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤探微[J].北京中医药,2023,42(12):1360-1363.

过度生长通常形成导管内乳头，同时产生不同范围的黏液，可形成囊肿^[11]。随着病情的进展，黏蛋白分泌增加、出现壁结节，中医学认为此属脾虚失运，致气滞、痰湿胶结于胰腺，日久深入血分，血液运行不畅，形成痰瘀互结之候，表现为囊壁进一步增厚，囊壁增厚或为日久瘀血不去所致，离经之血瘀积是癌痕形成的关键^[12]，如《灵枢经·百病始生》记载：“凝血蕴里而不散，津液涩渗，著而不去而积皆成矣。”滞损交夹，痰瘀互结，终致 IPMNs 的发生。

1.2 肝木失司，郁热内生

《灵枢经·百病始生》载：“内伤于忧怒，则气上逆……而积皆成也。”《格致余论·乳硬论》亦载：“忧怒郁闷，朝夕积累，脾气消阻，肝气横逆，遂成隐核。”提示肝功能失常与积聚的生成关系密切。研究^[13]表明，IPMNs 的患者存在明显的抑郁倾向，肝疏泄不及则郁结内生，而见悲观、消极等抑郁状态。此外，肝气郁滞，气滞不能推动血运，则血液运行不畅，气滞血瘀则郁结内生，而木克脾土，加重脾胃气虚之候。中医学认为，肝木失司，疏泄太过，则气郁化热化火，而见热毒内生^[14]。因此，肝木疏泄不及与太过，则致郁结与火热内生，导致 IPMNs 的发生与发展。

1.3 气机失调，正虚邪壅

肿瘤为局部属实，整体属虚的疾病，究其根本为气的运行失常^[15]。脾胃同处中焦，为气机升降出入的枢纽，脾以升为健，胃以降为和，一升一降依赖肝正常的疏泄功能，共同维持人体气机平衡。肝疏泄功能正常、脾胃健运，则可维持“清阳出上窍，浊阴出下窍”的正常生理功能。而肝脾功能失常则可见气机失调，气机紊乱则导致痰湿、食积、瘀血、热毒等邪气壅盛，气滞血停瘀阻，湿热瘀毒互结，继而发生 IPMNs。中医学认为，胰管内黏蛋白或壁结节是痰湿蕴结于内的产物，脾愈虚，痰湿愈重，以此形成恶性循环，加速 IPMNs 的进展。壁结节的存在对预测恶性肿瘤具有最高的敏感性和特异性，囊液分析还可以帮助识别恶变的风险^[16]，福冈指南认为出现壁结节是 IPMNs 转为高危的因素之一，并且当囊肿 \geq 为 30 mm 时，恶性风险从 12% 增加到 47%^[1]。因此，肝脾功能失常，气机失调，正虚邪壅，为 IPMNs 发病的核心病机。

2 扶脾护胃、调肝理气为 IPMN 核心治法

扶脾护胃、调肝理气以恢复气机通畅是 IPMNs

的重要治法。从脾论治，则 IPMNs 主要辨为脾胃气虚证、寒热错杂证、中焦虚寒证、中焦郁热证；从肝论治，则 IPMNs 主要辨为肝郁气滞证、肝郁脾虚证、肝气犯胃证。治疗用药从病证结合的角度，兼顾疾病的特点与证型的不同进行选择^[17]，同时注重标本兼治，谨防传变。

2.1 从脾论治，辨从寒从热

李东垣强调：“善治病者，惟在调理脾胃。”脾胃气虚乃 IPMNs 的发病基础，基于其脾胃气虚为本的病机，从脾论治。脾胃气虚者，宜补益气血，可选用圣愈汤以补脾益气。若脾虚甚者可加黄精、山药；脾虚及肾者，则应脾肾双补，可加益智仁、肉苁蓉。脾胃气虚主要分为气阳虚和气阴虚两方面，随着阴阳消长的转化，疾病表现为从寒、从热两种不同的结局。若患者表现恶风畏寒等寒象，兼见口苦、便干、苔黄等热象^[18]，辨为寒热错杂证，当温清并用，方选半夏泻心汤；若表现为畏寒的中焦虚寒证，当温脾散寒，用黄芪建中汤、理中丸；若表现为口苦、心烦、便秘的中焦郁热证，当清热解郁，用栀子豉汤。

2.2 从肝论治，辨犯脾犯胃

基于其肝木失司的病机，从肝论治。情志内伤，肝气郁结而出现的肝郁气滞证，可选用四逆散；若肝郁有碍脾气，出现乏力、腹胀、消瘦等症状，此时辨为肝郁脾虚证，可选用柴芍六君子汤；若肝气郁结，影响胃主受纳的功能，而出现恶心、反酸等症状，辨为肝气犯胃证，可选用柴胡疏肝散。此外，“少阳”与胰腺生理功能相关，治疗多依据少阳病病机演变规律^[19]，因此，在治疗时亦应注意少阳气机枢利，“有形之积源于无形之聚”，保证机体气机之升降出入、开阖宣畅至关重要。

2.3 标本兼治，谨防传变

IPMNs 本虚标实，临床用药既要扶正，亦应随证治之。气滞者可选用颠倒木金散以理气解郁；若气滞化火，见口苦、舌红、脉弦数，可选用金铃子散以疏肝泻热、行气止痛；血瘀者表现为口渴而不喜饮，舌紫或有瘀斑等，方可用丹参饮、活络效灵丹以活血祛瘀、通络止痛；痰湿者可用二陈汤，若偏热可配伍胆南星，偏寒可配伍半夏、苍术以敛脾精；食积者可见消化不良、脂肪泻等，选用大腹皮、焦山楂、鸡内金等消食健脾。IPMNs 患者临床常见胰管扩张、CEA 升高，均为热毒的表现，可选用藤梨根、蛇六谷、半枝莲、蛇舌草、猫爪草、山慈姑、浙贝母等清热解毒药物以减少胰腺分泌胰液。胡凤

林^[20]通过临床研究证实,以疏肝利胆、通腑降浊、活血软坚的中医治法可有效促进胰周渗出及胰腺假性囊肿的吸收消散。《医学入门》明确提出“善治瘕瘕者,调其气而破其血”。从“瘀血”论治 IPMN^[21],可结合脏腑及寒热虚实之不同,辨证施以活血化瘀、消癥散结之法。

本着“既病防变”的思想防治 IPMNs,以改善生活质量、防止恶变为最终目标,治疗上宜侧重扶正,扶正以祛邪。管理 IPMNs 患者的主要目标是预防恶性肿瘤和或减轻症状^[22],对于 IPMNs 的生物学行为和恶性肿瘤的可能性进行评估至关重要,以防不必要的过度治疗。如若确定为高级别异常增生的 IPMNs 且有可能转化为浸润性癌的患者,或高度怀疑主导管或混合性 IPMN 时,参照手术指征标准,建议进行手术治疗。

3 病案举例

患者,女,61岁,2019年6月3日初诊。主诉:发现胰腺钩突部囊性占位4年,增大3月余。患者于2015年2月体检时发现胰头囊性占位,CA72-4升高;2015年10月8日于当地医院查胰腺钩突部囊性结节1.1 cm×0.9 cm,胰尾部结节0.6 cm×0.3 cm;2016年11月24日于协和医院查腹部CT示胰头钩突部小片低密度影,大小同前相仿,考虑胰腺瘤,分支胰管型 IPMN 不排除;2017年3月21日于外院行超声内镜检查示:分支胰管型 IPMN,十二指肠乳头旁囊肿;2019年3月19日复查腹部CT示:胰头钩突部结节1.6 cm×1.1 cm,胰尾部结节0.5 cm×0.5 cm;乳腺B超示:左乳低回声0.6 cm×0.5 cm。刻下症见:早饱,胃腹胀满,纳食不节尤甚,眠少,便秘。舌淡红,苔薄白,舌根苔略厚,脉缓。西医诊断:分支导管型 IPMN (BD-IPMN),十二指肠乳头旁囊肿;中医诊断:积聚。辨病论治五步:辨病为脾积,病位涉脾、胃、肠,病性气郁为主,病机为正虚邪壅,病证四逆散、柴胡汤、脾积丸方证俱备,病势缓则图本,逆者正治,还应防变。治法:寒热并用、补泻合剂、表里双解、平其亢厉。方以四逆散、小柴胡汤、脾积丸化裁。药物组成:柴胡6 g,白芍10 g,枳壳12 g,甘草3 g,黄芩10 g,半夏6 g,薏苡仁10 g,土茯苓15 g,莪术10 g,藤梨根15 g,金银花10 g,白蒺藜10 g,合欢皮15 g,苏梗10 g,佛手6 g。14剂,颗粒剂,1剂/d,早晚餐后30 min 温服。后患者自行抄方续服。

2019年7月24日复诊:患者诉胃腹胀满明显

好转,近日因咽喉炎、声音嘶哑而暂停中药。调整方药为:柴胡6 g,白芍10 g,枳壳12 g,甘草3 g,黄芩10 g,半夏6 g,薏苡仁15 g,土茯苓15 g,合欢皮10 g,白蒺藜9 g,半枝莲15 g,白花蛇舌草15 g,苦参6 g,木蝴蝶3 g,诃子10 g,藿香6 g,苏叶6 g,厚朴6 g,陈皮6 g,木香6 g。14剂,颗粒剂,服法同前,后患者自行抄方续服。

2019年10月7日复诊:患者2019年10月4日复查腹部B超示:胰头钩突部囊性无回声,大小约1.1 cm×1.0 cm,边界尚清,胰管未见扩张。患者饮食不节则腹胀,用声过度则嘶哑,余无不适,前方去半枝莲,加藤梨根15 g、焦山楂10 g。14剂,颗粒剂,服法同前。2022年电话随访,患者生活如常,无明显不适。

按:本案西医诊断为BD-IPMN,十二指肠乳头旁囊肿。患者胃腹胀满,纳食不节尤甚,考虑为脾气虚弱,难以运化水谷,病证表现以气郁为标,正虚为本。首诊处方以四逆散、柴胡汤、脾积丸化裁以透邪解郁、调和肝脾,畅失调之气机,方中芍药兼能缓急止痛,枳壳兼能下气消积;黄芩、半夏辛开苦降,和顺中焦;加苏梗、佛手理气和胃、化痰散结;用薏苡仁、土茯苓清热利湿抗癌而不伤正,藤梨根、金银花清热解毒以减少胰腺外分泌;白蒺藜、合欢皮乃祝谌予先生消肝脾肿大之对药;最后以甘草缓急止痛、调和诸药。全方肝脾同调、寒热并用、补泻兼施、标本兼顾,共奏扶正化积之效。二诊随症状加减用药,以半枝莲,白花蛇舌草替藤梨根、金银花以防止耐药,加用苦参、木蝴蝶、诃子清热利咽,藿香、苏叶、厚朴、陈皮、木香为香苏饮化裁,叠用以治胃胀。三诊藤梨根替半枝莲以防止耐药,加用山楂健胃消食。此医案中的患者单纯中药治疗4个月,IPMN 病灶缩小,B超显示胰腺占位由1.6 cm×1.1 cm 缩小至1.1 cm×1.0 cm,十二指肠乳头旁囊肿消失,临床症状皆有好转。

4 小结

目前,对于 IPMNs 治疗的指南主要依据于福冈指南、欧洲胰腺囊性肿瘤循证指南、国际胰腺病协会指南以及专家意见等,缺少强有力的科学证据支持,存在良性肿瘤过度手术或恶性 IPMN 漏诊的情况^[23]。借此临床验案,提示中医药从肝脾论治 IPMNs 确有疗效。但 IPMNs 的中医临床辨证分型及疗效标准缺乏规范化,因此需制定符合胰腺癌前病变的辨证分型和疗效判定的统一标准,

以促进 IPMNs 疾病防治的进一步发展。

参考文献

- [1] CORTEGOSO VALDIVIA P, CHIALÀ C, VENEZIA L, et al. Diagnosis and management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas[J]. Acta Biomed, 2018, 89(9-S):147-152.
- [2] WERNER J, FRITZ S, BÜCHLER MW. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a surgical disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2012, 9(5): 253-259.
- [3] TANAKA M, CHARI S, ADSAY V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas[J]. Pancreatology, 2006, 6(1-2):17-32.
- [4] 庞博, 姜晓晨, 刘福栋, 等. 胰腺癌中医药防治研究述评[J]. 北京中医药, 2020, 39(8):795-799.
- [5] 蒋里, 简婕, 王世东, 等. 胰腺疾病中医病名考辨[J]. 北京中医药, 2020, 39(8):777-781.
- [6] 潘芳, 姜晓晨, 刘福栋, 等. 胰腺藏象刍议[J]. 北京中医药, 2020, 39(8):782-784.
- [7] BASSI C, PROCACCI C, ZAMBONI G, et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas. Verona University Pancreatic Team[J]. Int J Pancreatol, 2000, 27(3):181-193.
- [8] 张鹤, 白宇宁, 刘绍能, 等. 现代医学视角下中医“脾主运化”探析[J]. 北京中医药, 2022, 41(2):179-181.
- [9] 赵玉沛. 曾宪九胰腺病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2018:40.
- [10] SHOCKLEY KE, TO B, CHEN W, et al. The role of genetic, metabolic, inflammatory, and immunologic mediators in the progression of intraductal papillary mucinous neoplasms to pancreatic adenocarcinoma[J]. Cancers (Basel), 2023, 15(6):1722.
- [11] CASTELLANO-MEGÍAS VM, ANDRÉS CI, LOPEZ-ALONSO G, et al. Pathological features and diagnosis of intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas [J]. World J Gastrointest Oncol, 2014, 6(9):311-324.
- [12] 陈育颖, 周升平, 郑向阳, 等. 化瘀消癥法治疗术后复发卵巢子宫内膜异位囊肿临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2):130-134.
- [13] MARINELLI V, SECCHETTIN E, ANDRIANELLO S, et al. Psychological distress in patients under surveillance for intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: the “Sword of Damocles” effect calls for an integrated medical and psychological approach a prospective analysis[J]. Pancreatology, 2020, 20(3):505-510.
- [14] 晏雪生, 李瀚旻, 彭亚琴. 肺癌肿瘤标志物与中医辨证分型的相关性研究[J]. 湖北中医杂志, 2007, 4(9):11-12.
- [15] 杜松, 胡镜清, 卢红蓉. 论窠囊[J]. 环球中医药, 2015, 8(8): 930-934.
- [16] POLLINI T, ANDRIANELLO S, CARAVATI A, et al. The management of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas. Minerva Chir, 2019, 74(5):414-421
- [17] 王月娇, 丛超, 徐莲薇. 卵巢储备功能下降从肝脾论治探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(11):1618-1620, 1630.
- [18] 王凤云, 张北华, 苏博, 等. “调中复衡”理论的内涵及其在脾胃病治疗中的应用[J]. 中医杂志, 2021, 62(11): 930-933.
- [19] 张有生. 中药自拟方结合微创手术治疗急性胰腺炎合并胰腺假性囊肿的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2020, 28(6):65-67.
- [20] 胡凤林. 中西医结合微创治疗急性胰腺炎胰腺假性囊肿的临床疗效分析[D]. 大连: 大连医科大学, 2018.
- [21] 陈育颖, 周升平, 郑向阳, 等. 化瘀消癥法治疗术后复发卵巢子宫内膜异位囊肿临床研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2021, 23(2):130-134.
- [22] BUSCAIL E, CAUVIN T, FERNANDEZ B, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas and European guidelines: importance of the surgery type in the decision-making process[J]. BMC Surg, 2019, 19(1):115.
- [23] FONSECA AL, KIRKWOOD K, KIM MP, et al. Intraductal Papillary mucinous neoplasms of the pancreas: Current understanding and future directions for stratification of malignancy risk[J]. Pancreas, 2018, 47(3):272-279.

Discussion on the treatment of intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas from liver and spleen

ZHANG Chuan-long, WANG Gui-bin, GAO Meng-qi, PIAO Bing-kui, PANG Bo

(收稿日期: 2022-10-08)