

基于“邪伏膜原”理论探讨达原饮治疗癌性发热

胡倩倩^{1*}, 邹亮^{2,3#}, 周莉涵¹

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²湖北中医药大学附属中西医结合医院, 湖北 武汉

³武汉市中西医结合医院血液内科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年8月1日; 录用日期: 2022年9月8日; 发布日期: 2022年9月16日

摘要

癌性发热是恶性肿瘤晚期或者进展期患者在治疗过程中常见的并发症之一, 是指由肿瘤本身所引起的非感染性发热, 临床上主要以低热为主, 西医治疗以抗感染及对症处理为主, 但效果欠佳。中医进行辨证施治, 发热可由湿热之邪郁阻膜原而致, 用以达原饮加减求开达膜原、清热祛湿行气之效治疗湿热中阻型癌性发热。作者基于“邪伏膜原”的诊治理论, 结合癌性发热的中医病因病机特点, 以期为临床治疗癌性发热探寻新的诊疗思路和治疗方法。

关键词

癌性发热, 邪伏膜原, 达原饮

Based on the Theory of “Pathogenic Membrane” to Explore the Treatment of Cancer Fever with Dayuan Yin

Qianqian Hu^{1*}, Liang Zou^{2,3#}, Lihan Zhou¹

¹The First Clinical College, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Affiliated Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine of Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

³Department of Hematopathology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan Hubei

*第一作者。

#通讯作者。

Abstract

Cancerous fever is a common complication in the treatment of patients with terminal cancer or advanced malignant tumors. It refers to non-infectious fever caused by the tumor itself. Clinically, it is mainly low fever. Treatments of western medicine often take symptomatic treatment, and anti-infection treatment effect is not good. According to the principle of TCM syndrome differentiation and treatment, treatment can be based on the principles of developing membrane, clearing away heat and removing dampness and promoting qi. Modified Dayuan Yin can be used to treat cancerous fever of damp-heat moderate resistance. Based on the diagnosis and treatment theory of "Pathogen hidden in membrane original", combined with the etiology and pathogenesis characteristics of cancerous fever, the author hopes to further explore new diagnosis and treatment ideas and methods for clinical treatment of cancer fever.

Keywords

Cancerous Fever, Pathogen Hidden in Membrane Original, Dayuan Yin

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

西医将癌症患者发热按照病因分为感染性发热和非感染性发热两大类，其中非感染性发热可将其归为中医的“内伤发热”范畴。发热是癌症患者病程中常见的并发症之一，临床上并不少见，尤其是肿瘤晚期或者进展期的患者，主要是由于肿瘤本身进展或者因肿瘤致机体免疫力下降导致患者易感性增加而引起发热。通过临床观察，我们发现癌性发热患者的发热特点是伴或不伴恶寒与寒颤，常以低热为主，且低热持续的时间常 ≥ 2 周，经验性抗感染治疗 >1 周无效[1]，体温一般处于 $37.5^{\circ}\text{C}\sim 39.0^{\circ}\text{C}$ 。由于肿瘤进展从而破坏正常组织导致机体免疫力降低，进一步加速肿瘤的生长及增加感染风险，严重影响了患者的生活质量，降低患者5年生存率[2]。

中医学将发热分为“外感发热”和“内伤发热”，癌性发热是由于机体内在的气血阴阳失衡或痰湿、瘀血等病理产物郁滞化热所致，我们可根据癌性发热的病因病机及临床症状将其归于中医“内伤发热”的范畴。目前有学者提出，该病具有虚实夹杂的病理特点，常采用滋阴降火、甘温除热、清热凉血、化瘀解毒、和解少阳等方法治疗[3]，均取得较好的临床疗效[4]，但对于癌性发热系统化的理论研究仍需进一步完善。本文基于“邪伏膜原”的诊治理论，结合癌性发热的中医病因病机特点，以期为临床治疗癌性发热带来新的启发性点，探寻新的诊疗思路和治疗方法。

2. “邪伏膜原”理论探析

膜原又作募原，最早见于《黄帝内经》，其言有五，一则《素问·疟论》与《灵枢·岁露论》均有曰：“内薄于五脏，横连募原”，二则《灵枢·百病始生》曰：“留而不去，传舍于肠胃之外，募原之间”，三则《素问·举痛论》曰：“寒气客于肠胃之间，膜原之下……寒气客于小肠膜原之间，络血之

中……故宿昔而成积矣”[5][6]。“膜原”所为何物？从上述《黄帝内经》原文来看，在膜原周围应该有“血络”、“小络”存在，并有营卫气血运行其间；后世不同医家对“膜原”所为何物也有着不同见解，隋代杨上善在《黄帝内经太素》中指出：“膜者，人之皮下肉上膜，肉之筋也”[7]，其认为“膜原”的实质是“肉之筋”，即筋膜；明代李中梓在《内经知要》原文注释时明确提出：“膜，脂膜与筋膜也。原者，育之原，即腹中空隙之处”[8]；唐代王冰在《重广补注黄帝内经素问》中指出：“膜，谓鬲间之膜；原，谓鬲育之原”[9]，其理解“膜原”为膈肌及其与心之间的腔隙。综合上述各位医家对“膜原”实质的理解，笔者认为“膜原”既不是内在实质性脏器，也不是体表经络肌肉皮肤，概指脏器与脏器之间相黏连的筋膜及筋膜之间的间隙，既能够抵御外邪，保护五脏六腑不被邪气侵扰，又能够沟通内外，使得内在邪气达原膜外，邪散得愈，因其所在半表半里之处，以血络为纽，内连脏腑，外达肌表，使得营卫气血运行其间，故同时具有滋润濡养作用。“膜原”所在何处？医家杨上善提出膜的部位为“皮下肉上”，医家王冰则认为膜原在膈肌及胸膜与膈肌之间，清代医家吴又可可在《温疫论·原病》中指出：“邪自口鼻而入，则其所客，内不在脏腑，外不在经络，舍于夹脊之内，去表不远，附近于胃，乃表里分界，是为半表半里，即针经所谓横连膜原是也。……凡邪在经为表，在胃为里，今邪在膜原者，正当经胃交关之所，故为半表半里”[10]。清代医家薛生白在《湿热病篇》中指出：“膜原者，外通肌肉，内近胃腑，即三焦之门户，实一身之半表半里也”、“膜原为阳明之半表半里”[11]。清代医家俞根初在《通俗伤寒论》中指出：“膜原居于半表半里，外通肌腠，内近于中焦胃腑，为手少阳所。”由此可看出薛生白、吴又可、俞根初等各位医家对于膜原位置描述大致相同，与中焦脾胃位置相当，约指半表半里的特殊位置，并未实指。综合上述医家的见解，笔者认为膜原与少阳、三焦相同，为一整体，同处条畅气机、沟通内外半表半里之位，或为肠胃之间，或为胸膈之间。

明代是“邪伏膜原”理论形成最重要的时期，其中以明末清初医家吴又可的《温疫论》最具有代表性，完整阐述了邪伏膜原的证治理论体系，文中阐述邪为何物，邪气的传播途径，膜原所在位置，邪伏膜原的致病特点、治疗原则与方法，邪伏膜原因位置不同故证治不同，邪伏膜原之发热与外感热证区别，及其传变特点等。清代是“邪伏膜原”理论丰富发展的重要时期，医家薛生白、叶天士等人对“邪伏膜原”理论有更深入解析。薛生白《湿热条辨》曰：“湿热之邪……邪由上受，直趋中道，故病多归膜原。”指出湿热之邪由口鼻而入，多归于膜原；在其《湿热病》自注中释：“膜原者，外通肌肉，内近胃腑，即三焦之门户，实一身之半表半里也……凡口鼻肌肉所受之邪，皆归于此也，其为三焦之门户，而近胃口，故膜原之邪，必由三焦而入脾胃也……湿热乃阳明太阴同病也。始受于膜原，终归于脾胃”[11]，从其自释中可看出，薛生白将少阳之半表半里证与阳明之半表半里证进行比较，明确指出湿热伏于膜原证，既非阳明里证，也非伤寒少阳之半表半里证，故提出“膜原为阳明之半表半里”的观点；并且同时根据邪伏膜原病理特征指出邪伏之处多近于中焦阳明部位，寒热如疟的症状不似伤寒少阳证之寒热发有定期，从而进一步明确邪伏膜原证的病位及致病特点，完善邪伏膜原理论体系。

3. 邪伏膜原、郁而发热是癌性发热病理基础

在中医典籍中，目前我们并没有发现有关“癌性发热”的记载，“癌性发热”是现代医学的说法，我们根据病因病机、致病特点、临床症状表现等可将其归于中医“内伤发热”的范畴。根据各医家对癌性发热的病因病机不同见解，可归纳总结为其主要是由于机体内在气血阴阳失衡；或痰湿、瘀血等病理产物郁而化火化热；或感受湿热、暑湿邪所致湿遏热伏；或因化放疗后火热毒邪积聚，伤阴耗气，元气亏损等引起机体发热。在中医学中，我们可以将癌性发热的病因概括为热毒炽盛、气滞血瘀、气郁痰凝、痰湿互结、湿热阻遏、气血两虚、阴液亏损等，病因病机复杂多变，虚实夹杂，虚实互化[12]。虚证发热是指气血津液亏虚运行无力，无力潜藏阳火，虚阳必外散而成为浮游之火热；实证发热是指由于湿、

痰、毒、瘀等有形实邪闭阻气机，气机郁结所致。邪伏膜原所致癌性发热是一种特殊的虚实错杂的病证，一方面，病位特殊，处于半表半里病位系统，包括少阳、三焦、膜原，三者贯穿一体，是机体由表入里、由里透表的重要过渡阶段[13]。另一方面，发病机制本质是机体阴阳失衡，邪在半表半里，既不能透表外出散邪，也不能入里使邪从下而出。因此膜原如少阳、三焦功能相当，是营卫气血津液升降出入运行的枢纽，当“邪伏膜原”所致膜原正常功能被破坏，在外可影响营卫津液输布，在内则可致气血津液运行力郁滞，使得外邪直中脏腑，内邪不能透达出表，导致肿瘤患者水火出入升降失职和脏腑功能失调，机体阴阳开阖枢转不利而致“郁热”[14]。

肿瘤患者无论化疗与否，一者，常有免疫功能的下降，此时外界六淫邪气常有机可乘，从腠理而入，机体卫阳愤而抗邪而力弱，故表现为低热；二者，化疗常致患者脾胃功能受损，脾胃为水谷运化之所，又是人体气机升降的枢纽，因此，脾胃虚损可导致患者湿热内邪骤生，湿热胶着，如油入面，周流三焦，而出现苔或白腻或黄腻，甚则状如积粉，而又伴身热口渴的表现，如《重订广温热论》曰：“舌苔白腻而浓，或中虽黄黑，而边仍白滑，膜原湿遏热伏也”。《重订通俗伤寒论》曰：“若舌苔粗如积粉，扪之糙涩，刮之不尽。湿热已结于胸膈腹膜之原，故谓之膜原”。对于温病各医家有“重舌不重脉，湿热之证脉无定体”之说，正如薛生白所言：“以湿热之证，脉无定体，或洪或缓，或伏或细，各随证见，不拘一格，故难以一定之脉，拘定后人眼目也”。同时脾气的生化不调，一方面会影响营卫之气的化生和运行，如《黄帝内经》所言：“人受气于谷，……其清者为营，浊者为卫”，导致患者抵御外邪的机能不足，而反复外感，另一方面，又会引发气血津液的运行不畅，致此内外合邪，既不能从表发之，又不可从下泄之，郁于半表半里，使机体出现反复发热、乏力的表现。此番病机证候特点，与邪伏膜原证不谋而合。

4. 达原饮之透达膜原、通调气机是治疗癌性发热重要方法

西医认为癌性发热是由肿瘤本身所引起的一种副肿瘤综合症[15]，其病理生理机制尚不完全清楚，多项研究认为癌性发热发病因素可能有：① 患者进行放化疗治疗后，肿瘤细胞被破坏后释放的致热源细胞因子包括细胞介素-1、白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 和干扰素[16]等引起机体发热；② 肿瘤组织迅速增长而引起自身组织缺血缺氧所致组织坏死导致机体发热；③ 肿瘤转移至下丘脑的体温调节中枢引起的中枢性发热[3]；④ 脑转移患者其脑组织的损害和后续的磷酸酯酶 A2 的激活会引起发热[4]。西医没有特别有效的治疗药物，治疗上多采用对症处理，常用药物有对乙酰氨基酚、非甾体抗炎药、糖皮质激素、抑制性细胞因子等，但是只能是暂缓解症状，且药物本身可能带来应激性溃疡、肝肾功能损伤、电解质水平紊乱等副作用，有甚者可能会使患者本身使用的生物制剂丧失抗肿瘤作用。近年来随着中医药不断发展，大众接受认知度逐渐升高，临床各医家对中医治疗有关发热的方法进行积极探索研究，以期从中医辨证论治角度出发，应用中医药解决发热问题，临床上大多应用清热燥湿、化痰逐瘀、滋阴降火、凉血清热、解毒活血、甘温除热等方法治疗发热[3]。

达原饮出自吴又可的《温疫论》，原方由槟榔、厚朴、草果仁、知母、芍药、黄芩、甘草组成，是治疗温疫或疟疾初起邪伏膜原和湿邪内伏膜原证的要方，此方有开达膜原、辟秽化浊之功，因该方所用药物多辛温燥烈，故后世医家不敢滥用，或在其原方基础上进行化裁应用。如清代医家俞根初的《通俗伤寒论》中柴胡达原饮，柴胡疏达膜原气机，黄芩苦泄膜原之郁火，二者共为君药，以柴胡替代槟榔疏利透达之功，证治邪伏膜原证之湿重于热。吴又可之达原饮一般用于治疗邪伏膜原所致“憎寒壮热，昼夜发热，日晡益甚，头身痛烦躁，脉弦数，舌苔垢腻”等症。吴又可在治疗上认为“邪毒既离膜原，乃观其变，或出表，或入里，然后可导邪而去，邪尽方愈”、“温疫初起……其时邪在伏脊之前，肠胃之后……此邪不在经，汗之徒伤表气，热亦不减。又不可下，此邪不在里，下之徒伤胃气。”[10]因其位

于半表半里之位，不能汗之、不能下之，故创达原饮方用疏利透达、调畅气机之法以透达膜原，使邪出膜原，恢复三焦功能。其在达原饮方义中指出：“槟榔能消能磨，除伏邪，为疏利之药，又除岭南瘴气；厚朴破戾气所结；草果辛烈气雄，除伏邪盘踞；三味协力，直达其巢穴，使邪气溃败，速离膜原，是以为达原也；热伤津液，加知母以滋阴；热伤营气，加以白芍以和血；黄芩清燥热之余；甘草为和中之用。以后四味不过调和之剂，如渴与饮，非拔病之药也。”[10]表明达原饮以槟榔、厚朴、草果为主药，其余皆为辅药，各药之间相互协同共达开达膜原、辟秽化浊之功。方中槟榔性温，味苦辛，属手足阳明经，辛散之余兼具苦泄，行气利水导滞除痰能透肠胃而达膜原，为君药；厚朴性味同槟榔，属手足阳明经、太阳经，具有燥湿行气消积消痰平喘之功效，但其以苦味为重，故其行气破结效果更佳，能够辅以草果、槟榔的逐邪化浊之效，借肠胃之道引秽浊之邪下出；草果性温，味辛、微苦，属脾、胃经，具有芳香燥湿化浊、温中散寒行气消胀之功效，长于燥湿化浊，能透脾胃而达膜原，与厚朴共为臣药；如吴又可释言：“三味协力，直达其巢穴，使邪气溃败，速离膜原，是以为达原也”。湿温疫毒之邪，易化火化热伤及阴液，故选用另 4 味调和药，制约上三味药之辛烈之气：其中黄芩泻火燥湿，知母滋阴润燥，白芍养血润燥，三者共为佐药，以防热伤津液；甘草清热解毒可调和诸药。全方合各药相伍佐，使疫厉之邪秽浊之气得化，热邪得去，阴津得复。后世薛生白更是肯定了湿热阻遏膜原治宜达原饮加减，其在《湿热条辨》中曰：“湿热证，寒热如疟，湿热阻遏膜原。宜柴胡、厚朴、槟榔、草果、藿香、六一散、苍术、半夏、干菖蒲等味。”

现代临床研究表明，达原饮可用于治疗多种类型发热，如感染性发热、湿热型发热、持续性发热、高热、午后发热、间断发热、低热等，其中以感染性发热和湿热型发热效果更显著，表明达原饮治疗发热性疾病疗效优于抗菌、抗病毒药[17]。基于网络药理学方法探索达原饮治疗发热作用机制，发现达原饮治疗发热的作用机制主要是以代谢为中心的多种途径，可能通过多靶点复杂通路的共同干预起效[18]。临床观察表明运用达原饮加减能有效治疗癌性发热。如申建中[19]将 82 例患者随机分为治疗组 42 例，对照组 40 例，其中治疗组给予口服中药达原饮加减，对照组给予口服萘普生片治疗，通过比较两组的治疗效果，结果显示治疗组体温恢复正常时间小于对照组($P < 0.05$)，其结果表明，达原饮加减治疗癌性发热疗效更佳且无不良反应。张伟[20]将 60 例患者随机分为治疗组 30 例，对照组 30 例，其中治疗组给予口服中药达原饮加减联合萘普生治疗，对照组给予口服萘普生片治疗，通过比较两组的治疗效果，结果显示达原饮加减联合萘普生组能够明显改善患者的临床症状、提高生活质量，能够有效治疗湿热型癌性发热，且作用缓和、平稳、临床毒副作用小，耐受性好。由此可见达原饮治疗癌性发热有一定疗效。本文笔者从“邪伏膜原”为切入点，用以达原饮加减求开达膜原、清热祛湿行气之效治疗湿热中阻型癌性发热。在临床上有一定疗效，以期能为临床工作治疗癌性发热带来新思路。兹举案例如下。

5. 验案举隅

患者，张某，男，56 岁，2020 年 11 月 5 日，因“进行性贫血半年，左侧肋骨疼痛 2 月，加重 1 周”于我科就诊，门诊查血常规提示中度贫血，肺部 X 线提示左侧第三肋占位性病变，收住入院进一步完善相关检查，诊断为“多发性骨髓瘤 IgA 型 III 期”，我们对患者整体情况进行评估，与患者及其家属沟通，最后选择 Vd(硼替佐米/地塞米松)方案进行诱导化疗，待患者化疗有效后予 ASCT(造血干细胞移植)治疗，但是患者在进行化疗期间突发高热、寒战，体温最高达 39.5℃，伴有腹痛、腹胀，查血常规提示白细胞升高以中性粒为主，血沉、乳酸脱氢酶、C 反应蛋白均升高。我们考虑患者合并胃肠道感染，给予抗感染治疗，患者体温可下降，但后续仍有间断发热。刻下症见：低热、腹痛、上腹部胀满、纳差、恶心想吐、大小便如常。舌绛苔白厚腻，脉沉细涩。根据患者临床表现及舌脉症状，中医诊断：发热，腹痛；证型：脾胃湿热、邪伏膜原。治法：清热化湿、辟秽化浊、开达膜原；处方：达原饮合四君子汤加减。

柴胡 15 g, 厚朴 15 g, 焦槟榔 12 g, 草果 15 g, 黄芩 15 g, 知母 12 g, 苍术 12 g, 白芍 15 g, 太子参 15 g, 黄芪 20 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 枳实 15 g, 杏仁 10 g, 法半夏 12 g, 酒大黄 6 g, 甘草 6 g。7 剂, 1 剂/d, 2 次/d, 100 ml 水煎服。

二诊(2020 年 11 月 27 日): 患者诉服上述药方后体温逐渐下降, 偶有低热, 3 天来最高体温为 37.8℃, 腹泻症状得以改善, 腹痛症状亦缓解, 未再继续服用非甾体类抗炎药。舌暗红, 苔白略腻, 脉沉细。效不更方, 继服上方 3 剂, 患者病瘥。

按: 达原饮见于吴又可《温疫论》, 原方是治疗温疫或疟疾初起邪伏膜原和湿邪内伏膜原证的要方, 此方有开达膜原、辟秽化浊之功, 从原方证治中求同, 证见湿遏热伏, 予达原饮加减治疗, 上方加用柴胡助疏达膜原气机, 四君子汤卫护中气制约达原饮祛邪峻猛之力。

参考文献

- [1] 赵欢, 胡雪君. 老年人肿瘤相关性发热的诊治进展[J]. 实用老年医学, 2017, 31(2): 111-113.
- [2] 邹源. 晚期肺癌癌性发热经加味青蒿鳖甲汤治疗的疗效探究[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2017, 5(30): 176.
- [3] 薛维伟. 癌性发热的中医药治疗近况[J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(2): 122-123.
- [4] 陈衍智. 肿瘤性发热的诊治进展[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(6): 355-357.
- [5] 田代华, 刘更生. 灵枢经[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 130-131.
- [6] 田代华. 黄帝内经素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 70-78.
- [7] 隋·杨上善. 黄帝内经太素[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1965: 442.
- [8] 明·李念莪. 内经知要(2 卷) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1956: 61.
- [9] 唐·王冰. 重广补注黄帝内经素问[M]. 北京: 科学技术文献出版社, 2011: 265.
- [10] 吴有性. 温疫论[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2003: 1, 3, 4, 5, 46.
- [11] 沈凤阁, 千灿晖, 孟澍江. 叶香岩外感温热篇薛生白湿病篇阐释[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 1983: 158, 167.
- [12] 张海波, 罗淑仪, 朱燕娟. 从正虚为本、癌毒为标辨治癌性发热[J]. 新中医, 2015, 47(4): 3-5.
- [13] 苏云放. 少阳、三焦、膜原系统论[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(4): 512-516.
- [14] 阳国斌, 刘松林, 刘玉芳. 基于“少阳为枢”理论探讨《伤寒论》柴胡类方治疗癌性发热[J]. 中华中医药杂志, 2022, 35(10): 5024-5027.
- [15] Zell, J.A. and Chang, J.C. (2005) Neoplastic Fever: A Neglected Paraneoplastic Syndrome. *Support Care Cancer*, **13**, 870-877. <https://doi.org/10.1007/s00520-005-0825-4>
- [16] Kurzrock, R. (2001) The Role of Cytokines in Cancer-Related Fatigue. *Cancer*, **92**, 1684-1688. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010915\)92:6+<1684::AID-CNCR1497>3.0.CO;2-Z](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010915)92:6+<1684::AID-CNCR1497>3.0.CO;2-Z)
- [17] 李昌勤, 刘瑜新, 康文艺. 达原饮的临床应用概述[J]. 中成药, 2010, 32(3): 470-473.
- [18] 刘邵阳. 基于网络药理学方法探索达原饮治疗发热作用机制[J]. 中国中医药信息杂志, 2020, 27(5): 84-89.
- [19] 申建中. 达原饮加减治疗癌性发热 42 例临床观察[J]. 江苏中医药, 2010, 42(4): 36.
- [20] 张伟. 达原饮加减治疗湿热型癌性发热的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东中医药大学, 2014.