

“络息成积”视域下从“毒-虚-瘀”探析免疫检查点抑制剂 相关心肌炎诊疗策略

李 果¹，董凤娇¹，郭思源²，陈太全¹

1.成都中医药大学附属广元市中医医院肿瘤科，四川 广元 628000；2.成都中医药大学附属
广元市中医医院公卫科，四川 广元 628000

[摘要]本文基于“络息成积”核心病机，结合“毒-虚-瘀”动态演变规律，系统阐述免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的发病机制与诊疗策略。认为“药毒伤络”为发病之始，“因毒致虚”导致气阴两伤，“因虚生瘀”形成痰瘀阻络，最终形成“络息成积”的病理状态。并将“毒-虚-瘀”的疾病传变规律与免疫检查点抑制剂相关性心肌炎现代病理机制相结合。突破“一方统摄”的静态范式，提出“分期-分证”结合的时序分治策略，主张急性期清热解毒、凉营护心；损伤期益气养阴、兼清余毒；后遗症期化痰通络，破血消癥。为完善免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的中西医结合诊疗提供新的理论视角与临床路径。

[关键词]免疫检查点抑制剂；心肌炎；毒-虚-瘀；络息成积；时序分治

[中图分类号] R273

免疫检查点抑制剂相关性心肌炎（immune checkpoint inhibitor associated myocarditis, irMyocarditis）是肿瘤免疫治疗中发生率低但致死率极高的免疫相关不良事件^[1]。其发病机制涉及T细胞介导的免疫损伤、巨噬细胞浸润、促炎因子风暴及心肌纤维化等多重病理环节^[2-4]。目前临床针对irMyocarditis的治疗主要依赖大剂量糖皮质激素冲击，但约30%患者存在激素抵抗，临床研究也证明大剂量的免疫抑制剂应用，可能会影响免疫检查点抑制剂（immune checkpoint inhibitors, ICIs）的疗效，故而探索新的治疗策略已成为临床的迫切需求^[5]。irMyocarditis可归类为中医“心痹”“厥证”等，起病急骤，可伴有发热、乏力、纳差等前驱表现，或胸闷、胸痛、喘促，甚至病情持续性进展，出现四肢厥冷、大汗淋漓、脉微欲绝等。中医药在心血管领域的治疗价值已被公认，中药及中药复方能有效改善心肌纤维

基金项目：四川省名中医传承工作室建设项目（川中医药【2024】57）；

通信作者：陈太全，主任中医师，硕士研究生导师，主要从事防治肿瘤及相关并发症的研究。电子信箱：
1312561827@qq.com

化、调控氧化应激、逆转心室重构^[6-8]。多项药理研究也证实了中医药在调节免疫反应、抑制 T 细胞过度活化以及降低炎症因子水平的潜力^[9-11]。但目前国内尚未有针对 irMyocarditis 的中医诊疗规范，本文以“络息成积”为核心，从“毒-虚-瘀”的病证演变规律，构筑时序分治的辨证治疗体系，以期为 irMyocarditis 的中医药防治提供理论依据及实践路径。

1. 络息成积的内涵

络脉具有“易滞易瘀”“易积成形”“易入难出”的特点^[12]。《灵枢·百病始生》^[13]云：“虚邪之中人也……留著于脉，稽留而不去，息而成积。”明确指出邪气久踞络脉，稽留不去，渐生积聚的病理过程。吴以岭^[14]院士首将中医“络”的概念与现代医学中解剖、生理相结合，提出“脉络-血管”的概念。后续又在此理论基础上进一步拓展，丰富了孙络功能失调、邪伏心络等病理内涵，为心络受损导致冠脉微循环障碍、心肌纤维化、心室重构提供了理论支撑^[15, 16]。免疫检查点抑制剂通过解除免疫抑制，激活 T 细胞免疫发挥抗肿瘤作用，这种免疫亢进的状态类似中医所讲的“相火妄动”。ICI 静脉输入后，药毒循脉络而行，直趋心络，灼阴耗气，邪稽成息，炼津为痰，又因虚致瘀，痰瘀互结，终致络息成积。这种“毒-虚-瘀”的动态传变规律，与 ICI 导致的 T 细胞过度活化、促使心肌释放炎症因子、引发纤维胶原沉积、最终导致心肌病理性重构的机制具有相似性。为 irMyocarditis 时序分治辨治构建了理论基础。

2. “毒-虚-瘀”演变规律的内涵

心络是气络（传导心气）与血络（渗灌心肌）的统一体，药毒伏于心络是导致 irMyocarditis 的核心病机^[17]。该毒邪归属于中医“药毒”范畴，其性热，如“灰中之火”，耗气伤阴^[18]。它以经络系统作为传变的捷径，不循卫营之限，直趋心络。在发生 irMyocarditis 的患者中，心肌病检被证实有大量 CD8⁺细胞毒性 T 细胞浸润，这种病理特征也契合了急性期“毒损心络”的微观表现^[19]。《温病条辨》^[20]又言“邪之入络，如油入面，难分难解”，热毒久羁脉络，深伏于阴分、血分，煎灼津液，导致心气耗散、心阴枯竭，病机由实转虚，从急性期（心肌炎）向损伤期（心衰、心律失常）演变，成为“气阴两伤”的本虚标实证。表现为持续性心功能不全、运动耐量下降。因络脉“易入难出”的特性，ICI 之毒还呈现发而反复的特点，这种“伏火未清，气阴难复”的恶性循环，进一步促使病机向“痰瘀互结”转变，符合《景岳全书》《温病条辨》所讲“瘀由虚生”“津伤则痰生”的观点^[20, 21]。痰瘀胶结于心络，终致微循环障碍、心肌纤维化、心室重构，形成不可逆慢性心衰。这种“毒→虚→瘀”的动态演变，贯通了“药毒攻络→气阴两伤→痰瘀互结”的病机链条，既契合了“稽留而不去，息而成积”的古

训，又映射现代病理中“免疫激活→心肌损伤→纤维化固化”的全过程。

3.基于“毒-虚-瘀”的时序分治

时序分治深植于中医理论体系中的“恒动观”，强调疾病随时间及正邪消长也具有动态演变的过程^[22]。《黄帝内经》中提出“五脏受气于其所生，传之于其所胜”疾病五行传变规律。《伤寒论》^[23]基于“六经传变”构建了随时间推移、由表入里、由实转虚的时序框架，强调“随证转方，依时立法”。针对 irMyocarditis“药毒伤络→气阴两伤→痰瘀互结”的病机演变，临证时主张急性期清透伏火以解毒；损伤期益气养阴以固本；慢性期化痰通络以祛瘀。

3.1 急性期：清透伏火、凉营护心：ICIs 治疗后 2-8 周，是发病的高峰期，此期病理机制以心肌活动性炎症损伤为主，尚未出现明显心肌纤维化。实验室检查可见肌钙蛋白显著升高或心肌酶学的异常，心脏磁共振以心肌水肿、早期钆强化为主要表现，可伴心功能下降。临床症见：心悸，胸痛，喘促，甚者谵妄，舌红绛少津，脉细数或结代。中医以“药毒直中心脉，热入营血，心络受损”为核心病机，临证用药在于“清、透、凉、护”。此时药毒炽盛，亟需苦寒直折之品，黄连、黄芩等中药的有效成分已被证实能有效抑制炎症介质水平、调节细胞免疫功能，被公认为心肌炎治疗的核心药物^[24, 25]。对于营分伏火，可予金银花、连翘、竹叶等轻清宣散的药物，取其“透热转气”之意，抑制伏火进一步深入。若患者持续性高热，甚至出现谵妄和心律失常，则提示营血及心络受损严重，此时便需注重凉营及固护心阴，通过重用生地、水牛角、丹皮等咸寒、甘寒之品，实现热退则阴复、阴润而火熄的良性循环。

3.2 损伤期：益气养阴，兼清余毒：急性期后 1-3 月，此阶段急性炎症逐步消退，出现早期间质胶原沉积，肌钙蛋白呈下降趋势，心肌水肿逐渐减轻，临床危重症风险降低，但仍存在活动耐量下降。症见心悸气短，口干盗汗，手足心热，神疲乏力，舌红少苔，脉细数无力。此期患者毒邪渐减，但气阴损伤剧，此阶段首以“益气阴”为要，以生脉散为基础加减，《医方集解》^[26]称其“人有将死脉绝者，服此能复生之”。次以“清伏火”为要，因其火势不盛，乃“余烬之火”，故仍予轻清之品，如金银花、连翘等，用量宜轻，缓缓图之，避免苦寒伤正，这亦符合吴鞠通“轻可去实”之训。同时由于大量补养气阴之品使用，还需强调“通心络”，以防“补药壅滞，反助瘀成”之弊，故多用轻剂活血化瘀之品，如丹参、当归、红花等，实现“通能助养”的动态平衡。

3.3 后遗症期：行气化痰，破血消癥：急性期后≥3 月，此时急性炎症基本消退，心肌胶原大量沉积，形成心肌瘢痕、心室重构，发展为炎症性心肌病；磁共振可见持续性晚期

钒强化，以癥痕化为核心特征。临床症见：胸闷刺痛，心悸，口唇紫暗，咯痰，舌暗或有瘀斑，苔白腻，脉涩或结代。此期痰瘀胶结，心络闭塞，病变已成结构性固化。《血证论》^[27]云：“瘀血踞住络道，新血难入”，因此此阶段治疗重在“通络”，而瘀血内停之证，非虫蚁不能搜剔^[28]。故在治疗上需重用全蝎、水蛭、地龙等虫类药，多项基础研究也证实虫类药能够抑制凝血酶、减少血小板聚集，从而降低血栓形成的风险^[29,30]。并且在抑制心脏胶原沉积、改善心肌纤维化也展现出确切疗效^[31]。然而单恃虫蚁，犹执一隅，“瘀血即久，亦能化为痰水”，此时津液经药毒煎灼，已成胶质顽痰，故“化痰”亦是后遗症期的核心环节之一，在用药上多选用半夏、瓜蒌、薤白。结合“癥积日久，亦可缓消”的特点，还可辅助浙贝母、生牡蛎等软坚散结，再佐以黄芪、党参等补气之品，以实现癥积渐消、功能渐复的治疗目标。

4. 验案举隅

患者，男，78岁，横结肠腺癌并腹腔多发淋巴结、肝脏广泛转移（T₃N_{2a}M_{1a}，dMMR,RAS/Braf野生型，无Her-2扩增），3年前因左前降支动脉闭塞于我院心内科行动脉支架置入。2025年2月10日开始行帕博利珠单抗200mg免疫治疗。于第2周期免疫治疗后第3天出现乏力、气短，活动后加重，无胸痛、晕厥。入院查体：心率102次/分，心律不齐，可闻及S3奔马律；心电图示ST段压低，T波倒置；cTnI 0.56ng/mL（基线0.01ng/mL），NT-proBNP 850 pg/mL（基线280 pg/mL）；超声心动图示LVEF 38%（基线51%），室壁运动不协调；心脏磁共振符合Lake Louise标准。排除急性冠脉综合征、感染性心肌炎等其他病因后诊断为免疫检查点抑制剂相关心肌炎（3-4级），予甲泼尼龙1g/d静脉冲击治疗3天，后改为2mg/kg/d口服。刻下症见：心悸，气短，乏力明显，活动后加重，口干咽燥，夜间盗汗，手足心热，纳眠欠佳，大便干结；舌红少苔，脉细数无力。西医诊断：免疫检查点抑制剂相关心肌炎；中医诊断：心悸（气阴两伤证）。治以益气养阴、清透伏火为法，处方：生黄芪30g，党参15g，麦冬15g，五味子6g，生地黄20g，玄参12g，金银花15g，连翘12g，丹参15g，赤芍12g，郁金10g，炙甘草6g。

2025年3月5日二诊：患者心悸、气短较前稍缓解，乏力仍存，口干减轻，盗汗减少，纳眠好转，大便渐润；舌红少苔，脉细数。加西洋参10g、山茱萸12g以增强益气养阴之效，去玄参，加太子参15g。

2025年3月12日三诊：患者心悸、气短进一步缓解，LVEF升至42%，cTnI降至0.18ng/mL，但出现下肢轻度浮肿，尿量减少，倦怠乏力，面色萎黄，纳食不香，大便溏软；

10.12201/bmr.202609.00009V1

舌淡胖有齿痕，苔白腻，脉沉细弱。中医辨证为气阴两伤兼脾虚湿困证，治以益气养阴、健脾利湿为法，处方：生黄芪 30g，党参 15g，麦冬 12g，五味子 6g，茯苓 15g，桂枝 6g，炒白术 15g，泽泻 10g，丹参 15g，赤芍 12g，炙甘草 6g，陈皮 10g，砂仁 6g。

2025 年 3 月 19 日四诊：患者心悸、气短明显改善，LVEF 升至 50%，cTnI 降至 0.05ng/mL，下肢浮肿消退，尿量正常，纳食转佳，大便成形；舌淡红，苔薄白，脉细。予三诊方去桂枝、泽泻、砂仁，加山药 15g、山茱萸 12g 以固护肾气。

患者服四诊方后，心悸、气短等心功能不全症状基本消失，体力逐渐恢复，遂停服中药汤剂，甲泼尼龙片规律减量。2025 年 4 月 2 日复查超声心动图提示 LVEF 58%，心脏磁共振示心肌水肿明显消退。2025 年 5 月末次随访，患者心功能正常，激素已停用。

按语：高龄结肠癌晚期患者，正气本虚，加之药毒攻伐心络，煎灼心阴，耗伤心气，致心气耗散、心阴枯竭，病机由实转虚，形成“气阴两伤”之本虚标实证，故初诊见心悸、气短、乏力、口干、盗汗等症，治疗以益气养阴、清透伏火为要，方中生脉散益气养阴固本，切中“毒-虚-瘀”演变中“毒盛伤正”之病机。二诊时症状稍缓，加西洋参、山茱萸增强益气养阴之效，以防伏火持续煎熬致气阴难复。三诊时患者激素减量过程中出现脾虚湿困之象，因心属火，脾属土，火不生土，心病及脾，且伏火未清，津液输布失常，聚湿成痰，故转方参芪五味苓桂汤，既固心气、养心阴，又健脾利湿，防“因虚生瘀”。四诊时心功能明显改善，去温燥利湿之品，加山药、山茱萸固护肾气，取“心肾相交”之意，阻断“痰瘀互结”之病机。现代医学糖皮质激素冲击治疗是本病核心基础治疗，主要负责控制急性免疫炎症，降低心肌免疫损伤。但激素难以直接修复已经受损的心肌细胞，且大剂量激素可耗伤气阴、影响脾胃运化，部分患者甚至会出现激素减量困难、炎症反复等问题。本案以“毒-虚-瘀”为理论核心，紧扣 ICI 心肌炎从急性损伤到慢性纤维化的动态演变规律，在西医规范免疫抑制治疗基础上，中医分期辨证施治，体现了中西医结合治疗免疫相关不良反应的独特优势。

5.讨论与展望

“络病”理论起源于《黄帝内经》，又经张仲景、叶天士、喻嘉言等中医大家丰富其内涵，直至吴以岭院士系统构建“络病学说”，提出了“络息成积”的核心病机，将“脉络”与现代医学中血管系统相联系。本文基于“络息成积”的理论核心，脱离“免疫激活”的单线思维，将“毒-虚-瘀”动态病机演变规律与 irMyocarditis 现代病理机制耦合。基于“毒-虚-瘀”的时空连续过程，提出急性期清透伏火、凉营护心；损伤期益气养阴，兼清余毒；后遗症期行气化痰，破血消癥时序分治策略。目前已有动物实验揭示了 irMyocarditis“气阴两伤”的核心病机，基

于“相火妄动、毒损心络”的理论探讨也愈发成熟^[32-34]。然而目前亟待大样本前瞻性研究验证分期论治的有效性与安全性，中医证候的客观化、标准化诊断仍未完善。未来的研究可以依托真实世界研究及随机对照试验，推动具有循证依据的中西医整合方案的建立，开展中西医结合的机制研究，以验证“毒-虚-瘀”的生物机制。

参考文献

[M].

[M].

[M].

[M].

[M].

[M]