

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.03.006

扶正解毒祛瘀法防治化疗后骨髓抑制的探讨

贾英杰¹, 于建春¹, 杨佩颖¹, 王晓群^{2*}, 赵林林¹

(1. 天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193; 2. 天津中医药大学研究生院)

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81273937); 天津市科学技术委员会科技支撑计划资助项目 (12ZCDZSY15800)

摘要 骨髓抑制是恶性肿瘤化疗的最大毒副反应之一, 是化疗不能按时足量完成的主要原因。近年来中医药在防治化疗后骨髓抑制方面取得了显著成效, 从理论基础、研究概况、用药规律等方面系统阐述扶正解毒祛瘀法防治化疗后骨髓抑制的合理性及可行性。

关键词 扶正解毒祛瘀; 肿瘤; 化学疗法; 骨髓抑制; 药物毒性

恶性肿瘤在中国占疾病病死率的第 2 位^[1], 化疗仍是治疗恶性肿瘤的主要手段之一, 而骨髓抑制是肿瘤化疗对血液系统常见的、可危及生命的毒性反应^[2-3]。骨髓抑制表现为外周血中以白细胞为主的全血细胞下降, 进而引起贫血、抗感染能力下降等严重不良反应。近年来, 中医药在防治化疗后骨髓抑制方面取得了显著成效。

1 现代医学治疗化疗致骨髓抑制的现状与不足

随着近年来临床上新型治疗方案的不研发, 化疗后骨髓抑制的治疗效果有所改善, 但总体疗效进展不大。其局限性有: ①造血细胞集落刺激因子可使白细胞计数成倍增长, 但由于这些白细胞还不成熟, 因此又会迅速成倍下降, 使得患者不得不反复用药。而且此类药物价格昂贵、疗效欠稳定。②升白细胞药物常见的有利血生、鲨肝醇、维生素 B₄、肌苷等, 此类药物对造血系统的刺激作用疗效较缓。③成分输血、造血干细胞移植等存在感染、血源性传染等疾病的危险, 常发生排异反应而影响疗效, 且此种方法有促进癌肿复发生长的可能。④其他措施: 促红细胞生成素 (EPO)、血小板生成素 (TPO)、胚胎胸腺移植、脐血的输注、静脉注射丙种球蛋白、外周血干细胞移植等, 这些新方法使一部分患者骨髓抑制得到缓解, 但易出现反跳或复发, 远期疗效不肯定, 毒副反应大, 难以常规应用。近年有学者提出造血干细胞体外扩增也许可以

代替输血, 但目前疗效仍不确定^[4]。虽然现代医学治疗骨髓抑制的新型治法不断涌现, 但疗效仍不能令人满意, 目前骨髓抑制仍是化疗难以被患者与临床医师接受的重要原因。

2 扶正解毒祛瘀法防治化疗后骨髓抑制的理论基础

骨髓抑制是现代医学病名, 属于中医学“虚劳”、“血虚”、“内伤发热”等范畴。现代医家公认的恶性肿瘤的基本病机为“本虚标实”, 本虚以正气亏虚为主, 标实以痰、毒、瘀胶结为主。刘嘉湘教授^[5]在 20 世纪 70 年代率先提出“扶正法治恶性肿瘤”的学术观点, 并指出“无虚不成瘤”, 力推扶正为治疗恶性肿瘤的根本。国医大师周仲瑛教授^[6]首创“癌毒”学说, 指出恶性肿瘤的病因多是“癌毒”, 具有猛烈性、顽固性、流窜性、隐匿性、损正性的特点, 强调解毒在恶性肿瘤治疗中的重要性。化疗为药毒之邪, 属以毒攻毒之法, 既损伤脏腑气血阴阳, 又加剧了瘀毒互结的过程, 导致毒猖正损的局面, 且患者化疗后常“因虚致瘀”、“因毒致瘀”, 导致血瘀之象加重。

2.1 化疗是导致骨髓抑制的药毒

化疗药毒与癌毒裹结, 加重毒聚之势。《黄帝内经》曰“正气存内, 邪不可干”, “邪之所凑, 其气必虚”。化疗后骨髓抑制的邪主要指毒邪, 其包括癌毒和化疗之药毒两个方面, 癌毒之邪易耗伤人体正气, 在体内积聚日久耗精伤血, 损及元气致

* 通讯作者: gogouqunzi@163.com, 15922212789

气血两虚; 化疗药毒可伤及脾肾, 先后天受损, 则气血生化无源。

2.2 正气亏虚是化疗后骨髓抑制的病理基础

化疗耗伤正气, 加重恶性肿瘤正虚之本。恶性肿瘤属于中医“积聚”范畴, 《治法机要》曰: “壮人无积, 虚人则有之”。《景岳全书·积聚》亦曰“凡脾肾不足及虚弱失调之人, 多有积聚之病”。李中梓《医宗必读》更进一步明确提出, “积之成也, 正气不足而后邪气踞之”。由此可知, 积聚是在正气亏虚的前提下, 感受邪毒, 正虚无力抗邪, 邪毒踞之, 逐渐发展而成。化疗药作为药毒之邪侵害机体, 致使气血脏腑损伤, 尤其是脾胃和肾精受损。一方面化疗药毒进入人体, 直中脾胃^[7], 脾胃为后天之本、气血生化之源, 脾胃败则气血无以化生; 另一方面化疗药可伤及骨髓精气, 导致髓亏肾虚精耗, 因肾为“先天之本”, “肾主骨, 生髓”, “肾藏精, 血为精所化”, 故先天受损, 生血乏源。表现为乏力、头晕、耳鸣、腰膝酸软、面色苍白、纳差、心悸等一派以脾肾虚损、气血两虚为主的正虚之象。尽管目前中医各家对骨髓抑制的病机认识尚不一致, 但以“虚”为主是基本公认的, 且多数认为以脾肾二脏亏虚, 气血亏虚为主^[8-10]。概而言之, 正气亏虚是化疗后骨髓抑制的病理基础。

2.3 瘀血是化疗后骨髓抑制的病理产物

化疗加重恶性肿瘤血瘀之证。中医学认为, 恶性肿瘤的发生是在正气亏虚的基础上, 癌毒内蕴, 阻隔经络气血, 气滞血阻, 而致癌毒与瘀血搏结, 仅用补药难以取效, 非攻不可。化疗作为一种药毒, 在其“以毒攻毒”治疗恶性肿瘤的同时, 加重了瘀毒互结的病理过程^[11], 成为加重脾肾亏损的重要原因, 而脾肾亏损也会导致瘀血的形成。化疗为药毒之邪, 易耗伤人体气血, 一者气虚则无力推动血行而致瘀; 二者血虚则脉道空虚, 血流不及而发生瘀血内停。因脾肾二脏为先后天之本, 二者亏损均可导致气血亏虚, 进而致瘀。脾为万物之母, 脾气虚则气血生化不及, 致气虚、血虚, 进而致瘀; 再者脾虚统摄无权, 易致血溢脉外, 离经之血即是瘀血。肾虚则精髓不得满, 血不能化; 肾中阳气虚, 机体失于温煦则寒从中生, 气血推动无力而致瘀; 肾阴耗伤则虚热内生, 扰血妄行而致瘀。瘀血不去, 新血不生, 脏腑组织失于濡养, 致脏腑虚损, 又因脏腑虚损加重血瘀, 形成因虚致瘀、由瘀致虚的恶性循环。

研究发现, 恶性肿瘤患者普遍存在凝血异常, 以高凝状态为主要表现, 多数患者同时合并有血瘀证, 血瘀证与凝血指标血浆纤维蛋白原 (FIB)、纤维蛋白降解产物 (FDP) 升高存在相关性。并发现鸡血藤提取物 (SSCE) 具有抗癌、刺激造血的双重作用, 与化疗药合用可减轻其骨髓抑制作用, 也证实了活血化瘀法在治疗骨髓抑制中的有效性^[12-13]。

3 扶正解毒祛瘀法防治化疗后骨髓抑制的研究概况及用药规律分析

目前关于中医药防治化疗后骨髓抑制的临床报道已有很多, 基于文献分析, 目前骨髓抑制的治疗以扶正 (益气养血、健脾益肾) 为主, 兼顾祛瘀, 但涉及解毒者较少。①以扶正为主的研究: 祝东升等^[14]观察益气生血汤防治乳腺癌化疗期间骨髓抑制 35 例 (黄芪 30 g, 当归 15 g, 肉桂 6 g, 鸡血藤 25 g, 生地黄 10 g, 女贞子 15 g, 仙鹤草 10 g, 山药 30 g, 山萸肉 30 g); 蔡新生等^[15]观察脾肾方 (党参、白术、茯苓、生地黄、熟地黄、黄精、女贞子、枸杞子、菟丝子、当归、鸡血藤、鸡内金、炙甘草) 防治化疗所致骨髓抑制 60 例的疗效, 两个研究结果均显示, 治疗组在化疗后外周血象各项指标、化疗完成率、生活质量、中医症状改善、体力状况疗效方面较对照组有明显优势。严苏纯等^[16]研究发现, 当归补血汤煎剂、颗粒剂均能通过平衡骨髓微环境中促红细胞生成素 (EPO)、血小板生成素 (TPO)、粒细胞—巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的表达; 促进骨髓造血细胞从 G0/G1 期进入 G2/M 期和 S 期; 促进造血祖细胞增殖, 从而提高骨髓抑制小鼠外周血象和骨髓象。②以扶正为主, 兼顾祛瘀的研究: 戴汉源等^[17]研究发现, 补肾、健脾、活血法对骨髓抑制贫血均有稳定且可靠的提升外周血血象作用; 补肾、健脾法可通过提高 EPO、红细胞生成素受体 (EPOr) 及 mRNA 的表达水平, 促进骨髓造血干细胞的增殖, 并促进向红系血细胞分化以升高红系血细胞。③以扶正为主, 兼顾解毒祛瘀的研究: 赖景春等^[18]观察健脾益气、解毒祛瘀法 (黄芪 30 g, 太子参 15 g, 山药 15 g, 薏苡仁 20 g, 白术 15 g, 茯苓 15 g, 白扁豆 10 g, 白花蛇舌草 30 g, 半边莲 15 g, 半枝莲 15 g, 黄柏 15 g, 葛根 15 g, 牡丹皮 15 g, 丹参 10 g) 联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌患者 30 例, 发现治疗组患者化疗后白细胞、血小板

下降水平、恶心程度、卡氏评分等方面均优于对照组。张蕴超等^[9]观察扶正解毒祛瘀方药消岩汤(党参、炙黄芪、女贞子、姜黄、郁金、苦参、白花蛇舌草等)联合化疗治疗乳腺癌术后的临床疗效,结果显示,治疗组患者在卡氏评分、体质量、免疫功能、生存质量、生理状况、情感状况、功能状况、附加关注积分治疗的变化方面,其改善程度均明显优于对照组。

通过系统整理近 10 年来中医药自拟方防治化疗致骨髓抑制的相关文献,总结骨髓抑制治疗中各种中药的用药规律。经统计及筛选,收录自拟方有 36 首,使用单味药 77 味,总药物频次 317 次,各类中药使用频次如下:首先出现频次最高也是处方中使用最多的是补益药 76.66%,其次为祛瘀药 11.04%,解毒药仅占 1.58%;频次在前 10 位的中药依次为:黄芪 26 次,参类(含人参、党参、太子参、西洋参) 26 次、当归 20 次、鸡血藤 17 次、女贞子 13 次、枸杞子 13 次、补骨脂 13 次、白术 11 次、茯苓 10 次、熟地黄 10 次,使用频次较高的多为益气、养血、补肾、健脾之品。祛瘀药以鸡血藤、三七、川芎为主,解毒药有半枝莲、半边莲、白花蛇舌草、重楼、苦参。由此可知,目前在防治化疗后骨髓抑制时,以扶正为第一大法,兼顾祛瘀,而少用解毒。

4 解毒类中药在防治化疗后骨髓抑制中的必要性

化疗是一种药毒,已为广大学者所认同,但多数学者往往只着眼于化疗药物的损正性,而忽视了化疗药物本身是一种药毒,运用解毒中药降低化疗药毒,则可大大减小其损正性。再者化疗药物可加重毒瘀互结的病理过程,只祛瘀而不解毒,则药毒可进一步伤正,正虚又可致瘀,只祛瘀而不解毒则毒根深藏。因此,解毒是防治化疗后骨髓抑制的必用之法,即所谓治病治本。在解毒药物的选用及用量方面需根据患者的正虚程度酌情加减。

目前中医药防治化疗后骨髓抑制的研究已有不少,以基本方为基础的实验研究也深入到分子细胞水平,但仍缺乏多中心大样本的研究,且对Ⅲ度至Ⅳ度骨髓抑制的研究较少。因此,今后我们将进行规范严格的多中心大样本随机双盲对照试验和临床研究,探讨扶正解毒祛瘀法分别对Ⅰ度至Ⅱ度和Ⅲ度至Ⅳ度骨髓抑制的作用机制与疗效,进行科学的评估,并运用中医辨证论治和整体观念的特点,多方面挖掘扶正解毒祛瘀的方剂、药物的潜能,为进

一步提高疗效提供依据,并将成果合理及时地转化到临床。

参考文献

- [1] 陈竺. 全国第三次死因回顾抽样调查报告 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2010: 14.
- [2] Abeloff MD, Armitage JD, Lichter AS, et al. Clinical Oncology: HartCourt [M]. Washington: Chur-chill Livingstone, 2001: 628-634.
- [3] Brenet F, Kermani P, Spektor R, et al. TGFβ restores hematopoietic homeostasis after myelosuppressive chemotherapy [J]. J Exp Med, 2013, 210(3): 623-639.
- [4] Matsumoto A, Nakayama KI. Role of key regulators of the cell cycle in maintenance of hematopoietic stem cells [J]. Biochim Biophys Acta, 2013, 1830(2): 2335-2344.
- [5] 吴继. 刘嘉湘扶正法治恶性肿瘤经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 992-993.
- [6] 程海波, 吴勉华. 周仲瑛教授“癌毒”学术思想探析 [J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(6): 866-869.
- [7] 周佳静, 贾英杰. 贾英杰对肺癌化疗后不同阶段辨证用药经验摘要 [J]. 山西中医, 2012, 28(5): 7-8.
- [8] 郑召鹏, 杨卫兵, 李宁, 等. 注射用黄芪多糖预防非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的疗效观察 [J]. 中草药, 2013, 44(2): 208-209.
- [9] 胡劲, 江涛. 参附注射液减轻非小细胞肺癌同步放化疗骨髓抑制的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2009, 29(8): 757-758.
- [10] 吴思渊. 扶正培元颗粒治疗化疗后骨髓抑制的临床观察 [J]. 北京: 北京中医药大学, 2012: 14.
- [11] 李可馨, 曹勇. 从健脾补肾化痰法探析化疗后骨髓抑制的治疗 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2012, 18(4): 410-411.
- [12] 富琦, 张晨曦, 杨国旺, 等. 恶性肿瘤患者凝血指标临床分析及其与血瘀证的相关性 [J]. 中医杂志, 2011, 52(23): 2024-2026, 2030.
- [13] 富琦, 罗晓琴, 唐勇, 等. 鸡血藤提取物体内抗肿瘤效应及对造血功能的影响 [J]. 中国中医药信息杂志, 2008, 15(12): 29-31.
- [14] 祝东升, 赵立娜, 钟馨, 等. 益气生血汤防治乳腺癌化疗期间骨髓抑制 35 例 [J]. 中医杂志, 2011, 52(2): 159-160.
- [15] 蔡新生, 闫朝光. “脾肾方”防治化疗骨髓抑制 60 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2009, 41(6): 25-26.
- [16] 严苏纯, 祝彼得, 韩英光, 等. 当归补血汤不同剂型及配伍对骨髓抑制小鼠造血调控的实验研究 [J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(18): 1386-1390.
- [17] 戴汉源, 曹克俭, 赵安斌, 等. 补肾、健脾、活血分别对骨髓抑制贫血小鼠造血的影响 [J]. 中药材, 2011, 34

(2): 250-253.

〔8〕 赖景春, 彭卫卫, 邓江华, 等. “健脾益气、解毒祛瘀法”联合 FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌的临床研究〔J〕. 辽宁中医杂志, 2012, 39(5): 849-851.

〔9〕 张蕴超, 李小江, 贾英杰, 等. 扶正解毒祛瘀方药联合化疗治疗乳腺癌术后临床观察〔J〕. 上海中医药杂志, 2011, 45(11): 64-66.

Discussion on Body Resistance-Strengthening, Toxin-Resolving and Stasis-Dispelling Therapy for Chemotherapy-Induced Myelosuppression

JIA Yingjie¹, YU Jianchun¹, YANG Peiying¹, WANG Xiaoqun², ZHAO Linlin¹

(1. The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Myelosuppression is one of severe side effects of chemotherapy for cancer and the main reason why chemotherapy cannot be completed. In recent years, traditional Chinese medicine has made remarkable achievements in the prevention and treatment of chemotherapy-induced myelosuppression. The rationality and feasibility of body resistance-strengthening, toxin-resolving and stasis-dispelling therapy for chemotherapy-induced myelosuppression was explained in this article from theoretical foundation, research overview and prescription rules.

Keywords body resistance-strengthening, toxin-resolving and stasis-dispelling; chemotherapy; myelosuppression; drug toxicity

(收稿日期: 2013-08-12; 修回日期: 2013-10-22)

编辑: 崔京艳

中国第八届中医、中西医结合暨非药物疗法防治心脑血管病、糖尿病、肿瘤高级论坛通知

由世界中医药学会联合会国际合作部、《世界中医药》杂志社联合主办的“中国第八届中医、中西医结合暨非药物疗法防治心脑血管病、糖尿病、肿瘤高级论坛”将于 2014 年 5 月 24 至 27 日在杭州召开。

1. 会议征文与研讨内容

(1) 中医药治疗心脑血管病的理论研究及临床经验; (2) 中医、中西医结合治疗心脑血管病的新疗法、新进展; (3) 中医药治疗心脑血管病的实验研究; (4) 针灸推拿等非药物疗法治疗心脑血管病的体会; (5) 中医、中西医结合治疗糖尿病的理论研究及临床进展; (6) 糖尿病、肿瘤及心脑血管病的中医诊疗规范; (7) 中医药、中西医结合治疗肿瘤的基础及临床研究; (8) 中医、中西医结合抗肿瘤的理论与临床探讨; (9) 名老中医经验和民间中医方防治心脑血管病、糖尿病、肿瘤经验总结; (10) 抗肿瘤中药的研究与开发; (11) 肿瘤止痛及晚期肿瘤患者生存质量与养生方法研究; (12) 中医非药物疗法的基础研究和理论研究探讨; (13) 中医非药物疗法在临床中的应用研究与总结; (14) 针灸在各科临床的经验总结; (15) 推拿按摩及其他理疗方法在各科临床的运用; (16) 非药物康复疗法经验总结; (17) 中风后遗症的中医特色治疗经验; (18) 老年痴呆症、顽固性失眠、血管性头痛的论治精神及特色疗法; (19) 名老中医临床经验总结; (20) 中医成才经验介绍; (21) 临床应用经方、成方、验方的体会; (22) 中医养生保健、药膳食疗方法介绍及理论研究; (23) 中医药教学经验介绍; (24) 中国医学史研究; (25) 中药、民族药研究及其现代应用; (26) 复方制剂的开发与研究; (27) 民族医经典药方及常用方剂的整理研究; (28) 民族药品种和炮制研究; (29) 民族医特色疗法的研究与应用; (30) 民族医诊脉方法研究。

2. 征文要求: (1) 论文要求论点明确、论据充分、结构严密、层次分明、文字精炼, 具有科学性、创新性、实用性; (2) 征文请附医院或主管单位介绍信; (3) 征文截止日期为 2014 年 5 月 10 日; (4) 每位作者只限投一篇论文(要求 2 000 字以内); (5) 文稿中的计量单位均须采用法定计量单位; (6) 文题下署作者姓名, 作者单位名称、地址、邮政编码、电话请写在文稿末尾, 请在投稿信封左下角注明“会议”字样; (9) 征文经专家评审后, 录用文章将刊登在《世界中医药》杂志 2014 年增刊(第一、第二作者分别授予国家继续教育学分), 并邀请参加会议, 入选论文安排在大会交流, 参加会议者颁发证书并授予国家 II 类继续教育 10 学分。投稿邮箱: E-mail: 13901318403@139.com。

3. 会议日程: 2014 年 5 月 24 日报到; 2014 年 5 月 25 至 5 月 26 日专题演讲、大会交流、分组交流、参观考察; 2014 年 5 月 27 日中午 12 点代表离会。

4. 会议地址: 浙江省军区涌金饭店, 杭州市上城区劳动路 127 号。

5. 注册费用: 每位代表会务费 1280 元(含餐费、场地租用费、专家讲课费、纪念品、资料、会议合影、参观交通费等); 提前 2 个月交费者优惠 10%。住宿标准: 标准间 150 元/床天。

6. 地址与会议回执: 北京市朝阳区小营路 19 号财富嘉园 A 座 301 室, 世界中医药学会联合会国际合作部《世界中医药》杂志社, 邮编: 100101, 电话: (010) 58239055; 传真: (010) 58239066, 手机: 13901318403, 联系人: 王炳岐、赵和爱、徐晖。