

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.21.008

补肾化瘀解毒法论治化疗所致周围神经毒性

汤晓娟, 杜家津, 方玖云, 曹勇*

(暨南大学中医学院, 广东省广州市天河区黄埔大道西 601 号, 510632)

摘要 周围神经毒性是化疗常见副作用之一。结合中医基础理论提出化疗所致周围神经毒性的病机为脾肾两虚、气血生化乏源, 加之化疗药物峻伤气血, 痰浊、瘀血阻滞经络, 总以气虚、血虚为本, 痰浊、血瘀等内生之毒为标。据此确立补虚、解毒两大治则, 并以补肾化瘀解毒为纲, 分别以健脾补肾、调补肝肾、活血化瘀解毒、散寒通络解毒、祛风除湿解毒为法应用于临床。

关键词 周围神经毒性; 化疗; 不良反应; 补肾; 化瘀; 解毒

化疗是临床治疗恶性肿瘤的有效方法之一, 但其多系统副作用严重影响患者生活质量及康复进程, 其中化疗所致周围神经毒性发病率近年逐年增加^[1]。化疗所致周围神经毒性临床常以指或趾端烧灼感、疼痛、麻木等感觉异常或感觉过敏等刺激症状为主, 逐渐出现感觉减退乃至消失, 久病可有肌萎缩, 重者可致肢体瘫痪^[2]。由于西医治疗化疗所致周围神经毒性疗效尚不确切, 且中医药在防治该病方面逐渐显现优势, 故越来越多的中医学者对该病进行深入研究。我们在临床观察中发现, 中医理论中的“虚”“毒”两种病理因素与化疗所致周围神经毒性的发病密切相关。现结合目前西医对该病的相关研究, 依据中医理论探讨该病的中医发病机制及治疗原则。

1 现代医学对化疗所致周围神经毒性的认识及治疗

常见导致周围神经毒性的化疗药物包括铂类药物(卡铂、顺铂和奥沙利铂)、微管蛋白抑制剂(紫杉烷类、埃博霉素和长春花碱类)等^[3]。不同的化疗药物导致的周围神经毒性机制各不相同。如现代医学对铂类药物所致周围神经毒性机制的认识包括脊神经后根神经节损伤学说、抑制蛋白质合成、轴突神经突变和破坏细胞凋亡与细胞增殖之间的平衡关系^[4-5]。紫杉醇导致周围神经毒性的机制主要为紫杉醇的结合位置在聚合状态的微管蛋白上, 可特异结合到小管的 β 位上, 通过作用于神经微管而引起神经病变^[6-7]。目前现代医学治疗该

病以一般措施和药物治疗为主, 主要防治药物包括神经生长因子、钙镁合剂、核苷酸类、维生素类、抗癫痫药物及抗氧化剂等, 但疗效欠佳。

2 中医学对化疗所致周围神经毒性的认识

根据化疗所致周围神经毒性的临床表现, 该病可归属于中医学“麻木”“痹证”“血痹”“寒痹”“不仁”及“痿证”等范畴。《素问》曰“血凝于肤者, 为痹”; “其不痛不仁者, 病久入深, 荣卫之行涩, 经络时疏, 故不痛, 皮肤不营, 故为不仁”。《灵枢》曰“邪入于阴, 则为血痹。”汪机《医学原理》曰“有气虚不能导血荣养筋脉而作麻木, 有因血虚无以荣养筋肉, 以致经隧涩而麻木者。”沈金鳌《杂病源流犀烛》曰“麻, 气虚是本, 风痰是标; 木, 死血凝滞于内, 而外挟风寒, 阳气虚败, 不能运动”。

现代研究认为, 化疗所致周围神经毒性其基本病机为化疗药物乃大毒之品, 伤及人体阳气, 造成元阳亏损, 温煦不足, 推动无力^[8]。还有研究者将本病归于中医学“虚劳”范畴, 认为脏腑气血阴阳俱虚, 气血化生乏源, 血行无力, 阻塞经络因而致瘀^[9]。我们认为, 化疗所致周围神经毒性其病机复杂, 并非单一因素致病, 而是多种致病邪气兼夹。肿瘤患者正气内虚, 化疗药物峻伤气血, 更犯虚虚之弊, 本已气虚失运、血虚失荣, 又因“虚”“瘀”或“寒”或“湿”或“毒”, 单一或多个因素同时致病, 导致筋脉、皮毛、肌肤失于濡养, 或气血运行受阻, 进而引起四肢末端麻木、疼痛。综上, 化疗所致周围神经毒性其病机应以气

* 通讯作者: tcaoy@163.com

虚、血虚为本，痰浊、血瘀等内生之毒为标。

2.1 脾肾两虚、气血生化乏源

恶性肿瘤患者本就正气亏虚，化疗后兼有多脏腑功能虚损，而脾肾亏虚更甚。肾为先天之本，藏精，主骨生髓。《诸病源候论》曰“肾藏精，精者，血之所成也”；《景岳全书》曰“血即精之属也，……肾为水脏，主藏精而化血”，均说明肾与血液生成密切相关。肾精充足与否直接影响骨髓造血功能，且肾阳的气化功能也是水谷之精能“变化”成血的关键步骤。脾为后天之本，气血生化之源，《景岳全书》曰“血者水谷之精也，源源而来，生化于脾”，提示脾胃受纳腐熟功能的强弱直接影响着气血的化生，故脾肾两虚，气血生化乏源，脉络空虚，不能充实肌肉，濡养四末，发为肢端麻痹、疼痛。

2.2 化疗药物峻伤气血

恶性肿瘤患者化疗后兼有内外二邪，其内邪为癌毒之邪。“正气存内，邪不可干”。正气内虚，脾肾亏虚，癌毒内生，正气无力抗邪则生癌瘤，癌毒之邪损伤正气，脾肾愈虚，是故《医宗必读》曰“积之成也，正气不足，而后邪气踞之”。目前中医对化疗药物尚未形成统一认识，但认为化疗药物为一种寒毒之品的主张不在少数^[10-13]。我们认为，化疗药物作为一种外来寒毒之邪不但损伤正气，峻伤气血，使脏腑功能失调，尤以损伤脾肾阳气为甚，且化疗药物之余毒也可沉积于脏腑、经络和四末影响其正常生理功能。虚毒兼夹使正气损伤益甚，脾肾益亏，精亏血枯，且化疗药物寒毒之邪沉积肌肉、四末致经气阻塞，气血运行不畅，故而发为痹证。

2.3 血瘀是关键病理因素

化疗药物作为致病邪气，损伤人体正气，使气血阴阳亏虚，脏腑生理功能失调、紊乱，痰湿、瘀血等病理产物就此产生。脾肾两虚，脾虚气不摄血，使血溢脉外致血瘀；肾阳虚，机体失于温煦，则寒凝血瘀；阴虚无水行舟而致瘀；气虚血行无力，脉道滞涩，脉络瘀阻，日久因虚致瘀；瘀血不去，新血不生，形成因虚致瘀、由瘀致虚的恶性循环。以上因素均可最终由瘀血阻滞经络导致肌肉、经脉失去濡养而发病。

3 以补肾、化瘀、解毒论治化疗所致周围神经毒性

虚是化疗所致周围神经毒性发生的内在基础，且其贯穿疾病发展的全程，而虚、毒相互作用是该

病发生的病理机制^[14]，其毒邪类似于中医学所言瘀血、痰饮等。基于此，中医治疗本病可分为两方面，一是补虚，二是解毒，其中补虚指调理脏腑功能、调和气血阴阳，解毒根据“毒”的性质及程度大致可分为活血化瘀解毒、散寒通络解毒和祛风除湿解毒等。

3.1 补虚

3.1.1 健脾补肾使气血充盈 “虚”是化疗后周围神经毒性发病的内在基础，也是本病难以获得速效和根治的重要内在因素，故“补虚”成为治疗化疗所致周围神经毒性的重要指导原则。补虚尤重补脾肾，脾为后天之本，肾为先天之本，脾肾强健、正气充足则各脏腑组织器官功能正常。本病病机为本虚标实，气血阴阳俱虚，瘀毒互结，尤当以补肾健脾、扶助正气为先，且临床已有研究者以健脾补肾为主防治化疗所致周围神经毒性取得良效^[15-18]。

3.1.2 调补肝肾使气行血和 肝气具有疏通、畅达全身气机进而促进全身气血运行输布之用，肝疏泄功能的正常是气机条畅、血行不滞的重要基础。《素问·五脏生成》曰“肝受血而能视，足受血而能步，掌受血而能握，指受血而能摄。”肝血充盈则筋膜得养，关节活动自如；若化疗药物损伤肝血，肝血不足不能濡养周身筋膜，可出现关节肌肉疼痛、关节屈伸不利、肌肤麻木，发为痹证^[17]。在肝肾同源思想的指导下，对于气血两虚、因虚致瘀的痹证应重视调补肝肾，使气血充盈，气机畅达。

3.2 解毒

3.2.1 活血化瘀解毒 恶性肿瘤患者气血津液气化及输布失常，易产生痰饮、瘀血等病理产物，二者皆能化毒为害。瘀可化毒，毒可致瘀，痰瘀互结，久则凝聚成毒阻滞经络发为痹证，故在治疗上活血化瘀解毒有着重要的指导作用。《血证论》曰“瘀血不去，则新血断无生理。”王清任根据“气行则血行，气虚则血瘀”理论，以益气活血化瘀为法创制补阳还五汤，使瘀血除、新血生，现代研究者以该方加味治疗草酸铂化疗后周围神经毒性已取得较好效果^[18-19]。此外，现代临床研究已证实，除益气活血化瘀外，补血活血化瘀、行气活血化瘀及散寒活血化瘀也是治疗化疗后周围神经毒性的有效治法。如采用《金匱要略》黄芪桂枝五物汤加减^[20]、以具有益气通脉活血功效的自拟汤剂防治化疗后所致周围神经毒性^[8]均取得较好疗效。由此可见，多种方法结合使血瘀之毒消散已成为治

疗此病的有效方法之一, 无论何种证型, 都应把活血化瘀放在首要位置。

3.2.2 散寒通络解毒 恶性肿瘤患者化疗后多阳气闭阻, 营血虚滞, 而发为瘀, 且正气亏虚, 腠理开阖失司, 寒邪易侵犯人体, 寒凝经脉, 使血瘀更甚, 故应以温经、活血、通络以达到消瘀解毒之目的。正如《素问》所云 “血气者, 喜温而恶寒, 寒则泣而不能流, 温则消而去之。” 散寒通络法使瘀毒之邪得以消散, 达到血行、络通, 使筋脉、肌肉得到濡养, 从而有效改善肢端麻木、疼痛等症状。具体用药方面, 《伤寒论》当归四逆汤具有温经散寒、养血通脉之效, 临床较为常用, 且临床观察发现, 以当归四逆汤防治化疗所致周围神经毒性能显著降低周围神经毒性发生率^[21-22]。

3.2.3 祛风除湿解毒 大病、久病之人素体本虚, 卫阳不固, 易感寒湿或湿热之气, 又受化疗药物攻伐太过, 脏腑功能失调, 脾虚则易生痰湿, 痰湿之邪停留于形体官窍、肌肉筋脉之中, 与其他病理因素胶着, 往往病久不愈, 日久则痰瘀互结, 阻塞经络发为该病。正如《济生方》所云 “皆因体虚, 腠理空虚, 受风寒湿气而成痹也。” 正虚邪恋, 日久必入络, 络者主血, 血伤则瘀, 津因为痰为饮, 病理上必形成痰瘀互结, 阻塞经络, 致筋骨不荣, 故痰不除则瘀不消。所以在治疗时, 应以健脾祛湿为法, 酌情加用祛风除湿药物, 如秦艽、桑寄生、羌活、独活等, 使痰湿得化、瘀毒得消, 与活血化瘀药配伍可共奏祛风除湿、活血通络之功。

在本病“虚毒胶着”病理发展过程理论的指导下衍生出补肾化瘀解毒这一基本治法, 并由此创立补肾化瘀解毒方。该方由肉桂、补骨脂、莪术、大黄、全瓜蒌、粉防己等药物组成。其中肉桂、补骨脂温补肾阳, 莪术、大黄活血化瘀解毒, 全瓜蒌、粉防己祛痰散结解毒, 另可加当归、三七、鸡血藤以补血活血解毒, 全方共奏补肾助阳、化瘀解毒之效, 将补虚与解毒二法尽纳方中。我们在临床实践中发现该方能有效改善患者周围神经毒性症状, 但其确切的临床疗效仍需具体试验及数据来支持。

4 小结

综上所述, 对于化疗所致周围神经毒性的认识应辨明本虚标实、虚实夹杂这一关键点, 气血阴阳亏虚、脏腑功能失调为发病内因, 痰、瘀、毒多种致病因素侵犯机体为其外因。治疗上应内外兼顾, 内以补虚御邪外出, 外以解毒消散郁邪。本虚应从

健脾补肾使气血充盈、调补肝肾使气血调和方面着手, 尤重补肾助阳使气血调达; 标实以风、寒、湿、痰、瘀、郁多种病理因素兼夹而成毒, 从而应以活血化瘀、散寒通络、祛风除湿、祛痰散结等为法以逐邪解毒。此外, 由于该病常多种病理因素相互胶着, 故临床治疗过程中常多种解毒之法相互渗透。对于化疗致周围神经毒性的治疗, 研究者有着各自独特的见解, 临床治疗过程中要灵活变通, 博采众长, 守一法但不拘泥一法乃为治疗该病之要旨。

参考文献

- [1] 解丽, 王静莹, 张清媛. 化疗药物所致周围神经病变防治研究的现状 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2013, 20(14): 1123-1126.
- [2] VELASCO R, BRUNA J. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an unresolved issue [J]. Neurologia, 2010, 25(2): 116-131.
- [3] CAVALETTI G, PEZZONI G, PISANO C, et al. Cisplatin-induced peripheral neurotoxicity in rats reduces the circulating levels of nerve growth factor [J]. Neur Letters, 2002, 322(2): 103-106.
- [4] HSU T. Nucleolar damage correlates with neurotoxicity induced by different platinum drugs [J]. British J Can, 2001, 85(8): 1219-1222.
- [5] DONZELLI E, CARFI M, MILOSO M, et al. Neurotoxicity of platinum compounds: comparison of the effects of cisplatin and oxaliplatin on the human neuroblastoma cell line SH-SY5Y [J]. J Neur Oncol, 2004, 67(1/2): 65-73.
- [6] GELDERBLOM H, VERWEIJ J, NOOTER K, et al. Cremophor EL: the drawbacks and advantages of vehicle selection for drug formulation [J]. Euro J Can, 2001, 37(13): 1590-1596.
- [7] LETOURNEAU PC, RESSLER AH. Inhibition of neurite initiation and growth by taxol [J]. J Cell Biol, 1984, 98(4): 1355-1400.
- [8] 阎丽珠, 周洁. 益气温阳活血法治疗奥沙利铂神经毒性 42 例 [J]. 世界中西医结合杂志, 2007, 2(5): 287-288.
- [9] 胡文雷. 加味补阳还五汤预防治疗奥沙利铂所致神经毒性 57 例临床观察 [J]. 浙江中医杂志, 2007, 42(10): 587.
- [10] 司徒红林, 陈前军, 吕晓皓. 林毅治疗乳腺癌化疗骨髓抑制症经验 [J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35(2): 173-174.
- [11] 司徒红林, 陈前军. 林毅乳腺癌学术思想与经验心得 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 82-83.
- [12] 韩菲菲. 温经活血通络方外用治疗化疗导致周围神经病变的疗效初探 [J]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [13] 李可馨, 曹勇. 从健脾补肾化瘀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.
- [4] 唐汉庆, 劳传君, 黄岑汉, 等. 壮医学“毒虚致病论”对防治痹症的指导意义 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(2): 171-173.
- [5] 陈宝财. 加味理中汤干预结直肠癌化疗致外周神经病变的临床观察 [J]. 中医临床研究, 2012, 4(13): 102-103.
- [6] 张健, 李令庭, 刘晓燕. 益气健脾通络法治疗化疗药物所致周围神经毒性的临床观察 [J]. 新中医, 2010, 42(8): 73-74.
- [7] 冯兴华. 浅论痹证从肝论治 [J]. 中医杂志, 2007, 48(7): 666-667.
- [8] 戴虹, 潘宇, 王晓露. 补阳还五汤加味治疗草酸铂化疗后周围神经毒性 42 例 [J]. 实用中医内科杂志, 2006, 20(5): 518-519.
- [9] 弓晓霞. 补阳还五汤预防奥沙利铂外周神经毒性的临床观察 [J]. 河南中医, 2005, 25(11): 68.
- [10] 孔颖泽, 徐珍, 冷嘉兴. 黄芪桂枝五物汤加减治疗奥沙利铂所致神经毒性的体会 [J]. 河北中医, 2005, 27(12): 923-924.
- [11] 吴海良, 田静. 当归四逆汤加味联合钙镁合剂预防奥沙利铂神经毒性的临床观察 [J]. 肿瘤基础与临床, 2008, 21(2): 162-163.
- [12] 丁蓉, 霍介格, 汪悦. 当归四逆汤防治奥沙利铂周围神经毒性的临床观察 [J]. 南京中医药大学学报, 2014, 30(5): 432-433.

Method of Reinforcing Kidney, Dissolving Stasis and Resolving Toxins in Treatment of Peripheral Neurotoxicity Caused by Chemotherapy

TANG Xiaojuan, DU Jiajin, FANG Jiuyun, CAO Yong

(School of Chinese Medicine, Jinan University, Guangzhou, 510632)

ABSTRACT Peripheral neurotoxicity is one of the common side effects of chemotherapy. Combined with the basic theory of Chinese medicine, this article raises that the pathogenesis of peripheral neurotoxicity caused by chemotherapy is that spleen-kidney deficiency and subsequent resource lack for generation of Qi and blood, combined with that chemotherapy drugs severely injure Qi and blood, turbid phlegm and stasis obstruct channels and collaterals. The root is Qi and blood deficiency, and the branch is internal toxins such as turbid phlegm and stasis. According to this, two basic therapeutic principles are determined, which are supplementing deficiency and resolving toxins. The key is reinforcing kidney, dissolving stasis and resolving toxins, and the specific methods are fortifying spleen and reinforcing kidney; regulating and reinforcing liver and kidney; invigorating blood, dissolving stasis and resolving toxins; dissipating cold, unblocking collaterals and resolving toxins as well as dispelling wind, eliminating dampness and resolving toxins.

Keywords peripheral neurotoxicity; adverse reactions; chemotherapy; reinforcing kidney; dissolving stasis; resolving toxins

(收稿日期: 2017-06-13; 修回日期: 2017-07-01)

编辑: 崔京艳

特色王氏热透灸培训

1 王氏热透灸的特点

1) 药艾条直径 4 cm, 长 10 cm, 单根可燃烧 3 个小时, 多根并用 (3~16 根) 燃烧温度高达 551°; 2) 无需人工手拿 (有专用灸器); 3) 无烟 (艾烟净化器专利号: ZL 2016 2 0232880. x); 4) 面积大、时间短、近距离、高温、药力峻、强渗透、立即有灸感; 5) 病患易于接受; 6) 高效, 充分展现古灸大法的功力。

2 可植入针灸康复疼痛科、肾病科、肿瘤科、治未病科等。

热透灸创始人简介: 王廷峰, 安徽省阜阳人。安徽省阜阳市东方针灸医院院长; 安徽省阜阳市颍淮基层名中医; 曾出版《扶阳化脓灸法》《扁鹊灸法治顽疾》《中国灸法》等著作, 擅长化脓灸疗法、王氏热透灸疗法治病, 临床施灸均获良效。地址: 安徽省阜阳东方针灸医院, 电话 (微信): 15956910166。

