

·理论探讨·

本文引用:熊家青,徐基平,李 遼,吴泳蓉,黄晓蒂,田 莎,吴若霞,田雪飞.基于玄府理论探讨芳香开通法在肿瘤化疗后粒细胞减少治疗中的运用[J].湖南中医药大学学报,2020,40(10):1257-1260.

基于玄府理论探讨芳香开通法在肿瘤化疗后 粒细胞减少治疗中的运用

熊家青^{1,2},徐基平^{1*},李 遼²,吴泳蓉²,黄晓蒂³,田 莎³,吴若霞³,田雪飞^{3*}

(1.湖南中医药大学附属衡阳医院,湖南 衡阳 421001;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007;

3.湖南中医药大学中西医结合学院,湖南 长沙 410208)

[摘要] 玄府是气机升降出入的门户,玄府通则营卫和,玄府闭则百病生。化疗后玄府郁闭是阻碍粒细胞进入外周血,造成粒细胞减少的关键因素,也是影响益气养血法治疗化疗后粒细胞减少疗效的重要原因。芳香开窍药物具有芳香辛散,通达脉络功效。从“通”的角度探讨芳香开窍药开通玄府的作用,并提出“开通玄府促骨髓粒细胞进入外周血”的假说,为今后开展化疗后粒细胞减少的中医药研究工作提供思路。

[关键词] 肿瘤;化疗;粒细胞减少;玄府理论;芳香开通

[中图分类号] R273

[文献标志码] A

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2020.10.016

Exploring the Application of Aromatic Opening Method in Treating Granulocyte Reduction After Tumor Chemotherapy from Xuanfu Theory

XIONG Jiaqing^{1,2}, XU Jiping^{1*}, LI Kui², WU Yongrong², HUANG Xiaodi³, TIAN Sha³, WU Ruoxia³, TIAN Xuefei^{3*}

(1. Hengyang Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Hengyang, Hunan 421001, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. School of Integrated Chinese and Western Medicine, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] Xuanfu is the gateway for the ascending and descending of Qi movement. Smooth Xuanfu leads to harmony between nutrient Qi and defensive Qi, while blocked Xuanfu causes diseases. Xuanfu depression after chemotherapy is a key factor that prevents granulocytes from entering the peripheral blood and causing neutropenia. It is also an important reason for influencing the effect of Yiqi Yangxue therapy on neutropenia after chemotherapy. The herbs of resuscitation with aromatics have effects of aroma and pungent, and reaching meridians and collaterals. This paper discussed the role of herbs of resuscitation with aromatics in the opening of Xuanfu from the perspective of "smooth", and proposed the hypothesis of "opening Xuanfu to promote the entry of bone marrow granulocytes into peripheral blood", so as to provide ideas for traditional Chinese medicine research work on neutropenia after chemotherapy.

[Keywords] tumor; chemotherapy; neutropenia; Xuanfu theory; aroma opening

骨髓抑制是化疗后最常见的不良反应,患者往往会出现发热、头晕、乏力、出血、心悸等反应,同时合并胃肠道的反应,出现恶心、呕吐、食欲欠佳等症

状。中医学无骨髓抑制的病名,可将其纳入“血虚”“虚劳”“内伤发热”等范畴,病位在脾肾多见,治疗往往以益气养血为主。研究表明^[1]益气养血法能提

[收稿日期] 2020-07-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81603603,81473617);湖南省教育厅开放平台基金项目(16K066);湖南省科技计划项目(2017SK50310);湖南中医药大学中西医结合一流学科开放基金(2018ZXYJH28,2018ZXYJH03,2018ZXYJH04);湖南省研究科研创新项(CX20190541);湖南省教育厅优秀青年项目(19B423);湖南省自然科学基金青年基金项目(2020JJ5440)。

[作者简介] 熊家青,女,博士,研究方向:中西医结合治疗肿瘤。

[通讯作者] * 田雪飞,男,博士,教授,博士研究生导师,E-mail:windsame@163.com;徐基平,男,教授,硕士研究生导师,E-mail:523479240@qq.com。

高化疗后粒细胞数目,但往往疗程较长,化疗药物可以阻止骨髓粒细胞释放入外周血。因此,如何有效地增加化疗后粒细胞最低谷时粒细胞数目尤为重要。在玄府理论的指导下,合作导师徐基平教授结合三十余年的临床经验,认为在益气养血基础上,加入芳香开窍药物,能辅助治疗化疗后粒细胞减少^[2],并且能改善患者的免疫功能^[3]。芳香开窍药物具有辛散之性,能行能散,因而能起到开通玄府的作用。因此,本课题组认为芳香开窍药开通玄府能促进外周血粒细胞释放入外周血,从而提高益气养血治疗化疗后粒细胞减少的疗效。本文将从以下5个方面进行论述。

1 粒细胞出髓困难是化疗后粒细胞减少的关键因素

化疗后粒细胞减少是影响化疗剂量、疗程和疗效的关键因素。目前,认为化疗后粒细胞减少是由于化疗药物引起的骨髓抑制导致的,但是有研究发现化疗后即使骨髓从抑制转为增殖状态,但外周血粒细胞并未及时回升,仍然持续下降^[4],这说明骨髓抑制状态并不是造成外周血粒细胞减少的最主要原因,关键因素可能与化疗药物增加了骨髓粒细胞与髓血屏障内皮细胞的黏附,从而阻止骨髓粒细胞释放入血有关^[5]。有研究认为骨髓粒细胞L-选择素表达降低是其释放入血的直接动力,因此,化疗药物可能阻止了骨髓粒细胞表面L-选择素下调,从而导致骨髓粒细胞与内皮细胞的黏附增加而难以释放;也有可能是与化疗药物间接地抑制内源性蛋白水解酶激活及信号传导过程,如L-选择素,还有 $\beta 2$ 整合素Mac-1介导的粒细胞与内皮细胞的稳定黏附作用,从而使粒细胞难以释放^[6]。

2 正气亏虚是化疗后粒细胞减少的主要原因

化疗后粒细胞减少及骨髓抑制的证型多为虚证。由于恶性肿瘤的侵袭性,人体正气已虚,加之化疗药物的影响,气血不足,因此,扶正升发气血之源是治疗的根本。基于“肾主骨生髓”“肾藏精”及“脾为气血之源”的理论基础,陈超等^[7]认为脾肾亏虚是化疗后粒细胞减少的关键,治疗关键应该为补气养血,健脾补肾,结合患者的其他症状佐以加减。合作导师徐基平教授也认为恶性肿瘤患者,瘤毒侵袭人体正气,导致正气亏虚、气血不足,加之化疗药物的

毒性作用,使人体脾肾亏虚。因此,治疗的基本大法应以补益气血为本,气血充足则抗邪有力,同时能有效的减少化疗的毒副作用。但是为什么在化疗7d后,出现骨髓从抑制转为增殖状态,白细胞仍继续下降^[4],这可能与粒细胞出髓困难有关,此时补养气血并不能完全逆转这种现状,说明气血不足是发病之根,但是气血无法顺利透达是发病之由。

3 玄府郁闭是化疗后粒细胞减少的根本原因

“玄府”最早见于《灵枢·小针解》“所谓玄府者,汗空也”,明确了玄府即汗孔。随着对玄府的认识深入,到金元时期,刘完素在《素问玄机原病式》一书中提出“玄府者,无物不有……至于世间万物,尽皆有之,乃气出入升降之道路门户也”。刘完素进一步扩大了玄府的范围,认为玄府是无处不在的,是气机升降出入的门户,并且阐述了疾病的发生与玄府的关系,认为“腠理闭塞,阳气怫郁,不能通畅,则为热也”。刘完素认为“怫热郁结于玄府”是发病之本。近代王明杰^[8]继承了刘完素玄府理论的思想观点,认为玄府是一种广泛分布于人体各处的精微细致结构,具有分布广泛、结构微细、喜开忌阖等特性。玄府的特性决定了玄府的功能以开通为顺,以闭塞为逆。玄府开通,则气血运行、津液输布、神机通达,方能抵御外邪,诸病不生;而一旦玄府郁闭,则气血津液神机不能正常的升降出入,从而引发各种病变。因此,胥青梅等^[9]认为百病之根皆由“玄府郁闭”使人体气血升降出入失调,津液运行障碍、阴阳神机紊乱。杨辰华等^[10]也认为多种致病因素侵入人体,玄府不通,气血津液阻滞,不通之玄府更加不畅,产生新的病理产物,加重病情,使诸症皆现。常富业等^[11]认为玄府一为孔门性质而有开阖之用,二是腔隙性质而行通利之功,玄府阻滞则气血津液不能通达,玄府开阖通利失畅,从而产生诸多病症^[12]。黄礼明^[13]认为玄府闭塞是白血病的重要病理,而气机郁滞是直接的病理反应,两者互为因果。冯释伟^[14]认为慢性复杂性疾病均存在玄府闭塞的病机特点。可见玄府郁闭是百病发生的基础,同时也是化疗后骨髓抑制的发病之本。

万物均有玄府,骨髓也不例外,研究发现骨髓每天产生约5000亿个血细胞,通过髓腔内的血窦输送到全身循环^[15]。曹金凤等^[16]认为骨髓中的血窦也可视为骨髓玄府的微观结构之一。化疗后的粒细

胞减少可能正是与骨髓玄府——血窦的闭塞有关。粒细胞属于中医营卫的范畴,营卫失和,营卫不足,则导致营血亏少,出现气血不足之象,如面色苍白、精神欠佳,头晕等,营卫不和,腠理闭塞,阳气怫郁而发热。这与化疗后粒细胞减少导致的发热一致^[17]。

4 开通玄府是化疗后粒细胞减少的治疗思路

玄府郁闭是导致化疗后粒细胞减少的根本原因。因此,治疗的原则主要是开通郁闭之玄府,使补益之气血能随周身之玄府功能的通畅而透达。刘完素在“怫郁热结”的病机基础上,强调“凡治上下中外一切怫郁热结者,当随其浅深,察其微甚,适其所宜而治之,甚不可悉如发表”,在疾病的治疗上重视开发郁结,随症用药。王明杰^[18]将治疗原则归纳为:热药开通、寒凉攻下、芳香开通。常富业等^[18]也认为开通玄府是玄府病变的治疗总则。彭丽等^[19]认为皮肤病的治疗目的也是“开通玄府”。张再康^[20]将开通玄府分为实证开玄法和虚证开玄法两类。王小强等^[21]通过总结文献也发现开通玄府法在五官科、五脏病、皮肤病等方面都取得了较好的疗效。由此可见开通玄府在治疗各种疾病的重要作用。

5 芳香开通法在化疗后粒细胞减少中的运用

合作导师徐基平教授在刘完素及王明杰对于玄府理论的认识上,结合化疗药物对机体的影响,认为粒细胞主要是人体血液的重要成分,同时也通过发挥体液免疫、细胞免疫等方式抵抗外在感染或者对抗炎症,这与中医营卫的概念类似,而从化疗后骨髓抑制的主要临床表现也证实了徐教授这一观点。化疗药物作为一种具有极强毒性的治疗药物,在治疗疾病的同时也消耗了人体的营卫之气,营气不足,血液中的白细胞、中性粒细胞等降低^[22],血液化生减少,出现周身乏力等症状。卫气不足则对腠理调控能力减弱,出现自汗、盗汗,而化疗后粒细胞减少性发热也正是由于化疗药物损害了人体的营卫之气,导致卫外不固,玄府郁闭,阳气怫郁,不能畅达而发热。加之恶性肿瘤对人体的侵袭,导致患者出现正虚之本,因此,徐基平教授在益气养血的基础上加用芳香开通玄府之品,创制养血透骨胶囊,方中选用枸杞子、当归、熟地黄、阿胶、黄芪、西洋参等滋阴益气养血以补虚,冰片等芳香开窍药芳香开通,芳香之药多为辛散之品,辛能行能散,开通

郁闭之玄府,使滋养之气血能透达五脏六腑及全身玄府。全方共奏益气养血、芳香开通之效,适用于癌症化疗后气虚血弱等^[2]。养血透骨胶囊一方面益气养血升发气血之源,另一方面芳香开通,促进骨髓粒细胞入外周血,共达升高化疗后粒细胞之效。

芳香开窍药能直接开通玄府^[8],现代研究也证实了芳香开窍药具有芳香走窜而善于通微小关窍,以发挥通畅玄府的功能^[23]。周红霞等^[24]发现芳香开窍药治疗脑缺血再灌注损伤的治疗中发挥开通玄府之用,其具体机制可能与芳香开窍药能双向调控脑缺血再灌注损伤后血脑屏障通透性、减轻脑水肿、调节相关蛋白有关。

6 讨论

化疗药物所导致的骨髓抑制是恶性肿瘤治疗过程中的重大挑战,粒细胞集落刺激因子(*granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*)是目前治疗骨髓抑制导致的粒细胞减少的主要药物,其机制主要是通过促进骨髓内造血细胞增殖入血而发挥作用,但临床发现经 G-CSF 治疗后粒细胞数量短暂升高后又迅速下降,甚至下降得更低,而且对慢性骨髓抑制效果一般。甚至有研究表明会造成造血干细胞的凋亡与丢失^[25-26]。还有增加白血病^[27]及肿瘤进展的风险^[28]。目前,中医药在治疗化疗后粒细胞减少中发挥着越来越重要的作用。玄府理论指导疾病治疗中取得了较好的临床疗效,关于其具体科学内涵,现代医家也进行了相关的探索,认为玄府可能是存在于人体的离子通道^[29]、细胞间隙^[30]、水通道蛋白^[31]。体现在人体的各个器官,可能是肝窦内皮细胞窗孔^[32]、肾足细胞铰链状裂孔隔膜^[33]等。

越来越多的现代研究证实了玄府的存在,本文从理论证实无处不在的玄府也存在于骨髓。化疗药物对人体的细胞毒性,导致骨髓抑制,而即使骨髓从抑制状态转为增殖,人体外周血中白细胞仍继续下降,说明化疗药物对骨髓的抑制只是粒细胞减少的原因之一,关键因素可能是化疗药物增加了骨髓粒细胞与血管内皮的黏附,从而影响了骨髓粒细胞的出髓。化疗药物一方面发挥抗癌的作用,另一方面也作为药毒侵袭人体,导致人体的气血津液受损,阴阳失衡。玄府是气血津液流行之门户,玄府失气血津液之荣润则虚空郁闭。营卫为气血津液所化生,营血亏虚,则表现为白细胞、中性粒细胞等减少,卫

气不固而怫郁,故见发热。由此可见,玄府郁闭是化疗后粒细胞减少的关键因素,郁闭之玄府可能正是导致化疗后粒细胞出髓困难的根本原因。只有开通郁闭之玄府方能达到升高外周血粒细胞的效果,养血透骨胶囊中以枸杞子、当归、熟地黄、阿胶、黄芪、西洋参等培补气血,加入冰片等芳香开窍药,一方面升发气血,恢复气机,另一方面芳香开窍药物发挥直接开通玄府之用,使郁闭之玄府能有效开通,侧面证实玄芳香开通法的有效性。本文从理论的角度证实了芳香开通法能改善骨髓粒细胞与内皮的黏附,达到升高外周血粒细胞的作用,但是具体机制尚不明确,有待进一步开展实验研究。

参考文献

- [1] 郑艺,汪旻琦.益气养血法配合雷火灸防治原发性肺癌化疗后骨髓抑制疗效及对集落刺激因子水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(3):255-258,304.
- [2] 饶群阳,徐基平,刘思源,等.中药复方透骨养血胶囊治疗癌症化疗后白细胞减少症51例临床观察[J].中医药导报,2010,16(6):19-21.
- [3] 饶群阳,徐基平,王昊,等.养血透骨法对肺癌化疗后患者免疫功能影响的临床研究[J].光明中医,2016,31(1):16-18.
- [4] 张平平.黄芪多糖通过L-选择素信号通路促进骨髓“优质”成熟粒细胞释放[D].天津:天津医科大学,2013.
- [5] 王柳春.化疗后骨髓粒细胞释放过程与影响因素的研究[D].天津:天津医科大学,2006.
- [6] TEFAMARIAM B, DEFELICE A F. Endothelial injury in the initiation and progression of vascular disorders[J]. *Vascular Pharmacology*, 2007, 46(4): 229-237.
- [7] 陈超,丁权威,陈志炉.恶性肿瘤化疗后白细胞减少症中医治疗概况[J].新中医,2018,50(10):18-21.
- [8] 王明杰.“玄府”论[J].成都中医学院学报,1985(3):1-4.
- [9] 胥青梅,王小强,白雪.玄府理论对中医认识微观病机的影响[J].中医临床研究,2019,11(8):11-16.
- [10] 杨辰华,王永炎.玄府理论与临床应用初探[J].北京中医药大学学报,2005,28(6):15-17.
- [11] 常富业,王永炎,高颖,等.玄府概念诠释(四):玄府为气升降出入之门户[J].北京中医药大学学报,2005,28(3):10-12.
- [12] 张子洋,常富业.玄府相关病因病机及治法探析[J].中华中医药学刊,2014,32(6):1304-1306.
- [13] 黄礼明.浅论白血病“玄府”闭塞与邪毒内伏[J].四川中医,2009,27(2):48-50.
- [14] 冯释伟.络脉-玄府理论与慢性复杂性疾病的关系研究[J].中华中医药杂志,2020,35(3):1544-1547.
- [15] BIRBRAIR A, FRENETTE P S. Niche heterogeneity in the bone marrow[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2016, 1370(1): 82-96.
- [16] 曹金凤,赵宏艳,徐慧慧,等.“骨玄府”理论初探[J].中医杂志,2020,61(12):1037-1041.
- [17] 李德辉,范焕芳,孙春霞.“调和营卫、宣通玄府”法在癌性发热治疗中的运用[J].亚太传统医药,2020,16(5):82-83.
- [18] 常富业,王永炎,高颖,等.论开通玄府[J].中国临床康复,2005,9(39):128-129,132.
- [19] 彭丽,宋宗沄,王栩芮,等.基于“玄府理论”,浅论“开玄通府”治疗皮肤病的临床思路[J].辽宁中医杂志,2017,44(9):1852-1854.
- [20] 张再康,盖红肖.刘完素开通玄府法在诊治疾病中的应用[J].中医药学报,2018,46(2):10-16.
- [21] 王小强,白雪,唐红梅,等.开通玄府法的研究与应用进展[J].中华中医药杂志,2018,33(9):4020-4023.
- [22] 翟文娟,梁栋,时光喜,等.自拟调和营卫1号方治疗乳腺癌术后化疗中骨髓抑制及恶心呕吐的临床研究[J].中医药导报,2019,25(3):99-102.
- [23] 朱晓朴,王旭.“开通玄府”法治疗鼻窦炎的探讨[J].中医药导报,2018,24(8):24-25.
- [24] 周红霞,李颀,张运克.从脑缺血后血脑屏障的通透性调节机制探索宣通玄府法的内涵[J].世界中西医结合杂志,2017,12(5):717-720.
- [25] PELUS L M, FUKUDA S. Chemokine-mobilized adult stem cells; defining a better hematopoietic graft[J]. *Leukemia*, 2008, 22(3): 466-473.
- [26] ROY S, JAVED S, JAIN S K, et al. Donor hematopoietic stem cells confer long-term marrow reconstitution by self-renewal divisions exceeding to that of host cells[J]. *PLoS One*, 2012, 7(12): e50693.
- [27] DAR A, KOLLET O, LAPIDOT T. Mutual, reciprocal SDF-1/CXCR4 interactions between hematopoietic and bone marrow stromal cells regulate human stem cell migration and development in NOD/SCID chimeric mice[J]. *Experimental Hematology*, 2006, 34(8): 967-975.
- [28] UEMURA Y, KOBAYASHI M, NAKATA H, et al. Effects of GM-CSF and M-CSF on tumor progression of lung cancer: Roles of MEK1/ERK and AKT/PKB pathways[J]. *International Journal of Molecular Medicine*, 2006, 18(2): 365-373.
- [29] 郑国庆,黄培新.玄府与微循环和离子通道[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(4):13-14,31.
- [30] 常富业,王永炎,高颖,等.玄府与细胞间隙的比较[J].安徽中医学院学报,2005,24(2):1-3.
- [31] 张天娥,罗再琼,张勤修,等.玄府与水通道蛋白的比较[J].辽宁中医杂志,2009,36(7):1110-1111.
- [32] 黄文强,彭宁静,何黎黎,等.肝玄府学说理论初探[J].中医杂志,2012,53(11):901-902,908.
- [33] 韩世盛,王怡,徐艳秋,等.“肾玄府”实质探讨:“玄府-足细胞裂隙隔膜”假说[J].上海中医药杂志,2013,47(12):28-30.