

本文引用:杨婧妍,张钟玥,王苏晋,宋清雅,吴煜. 从虚劳论治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制[J]. 湖南中医药大学学报, 2021, 41(5): 779-782.

从虚劳论治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制

杨婧妍^{1,2}, 张钟玥^{1,2}, 王苏晋^{1,2}, 宋清雅², 吴煜^{2*}

(1.北京中医药大学研究生院,北京 100029;2.中国中医科学院西苑医院,北京 100091)

〔摘要〕 骨髓抑制是肿瘤化疗患者常见的并发症。结合中医古籍知识与现代医家观点,从中医“虚劳病”角度论述骨髓抑制,总结骨髓抑制病因病机。强调药毒为主要病因,瘀血为重要环节。结合临床实际,论述疾病证候,指出脾肾两虚为基本病机、血瘀证广泛存在;并强调“虚劳干血”应治以“缓中补虚”,虫类药的运用十分重要,食养调护必不可少。

〔关键词〕 骨髓抑制;恶性肿瘤;虚劳;血瘀;化疗;缓中补虚;大黄蛰虫丸

〔中图分类号〕 R273

〔文献标志码〕 A

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2021.05.024

Treatment of Myelosuppression After Tumor Chemotherapy From the Perspective of Consumptive Disease

YANG Jingyan^{1,2}, ZHANG Zhongyue^{1,2}, WANG Sujin^{1,2}, SONG Qingya², WU Yu^{2*}

(1. Graduate School of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

〔Abstract〕 Myelosuppression is a common complication in patients receiving chemotherapy for tumors. Myelosuppression was discussed from the perspective of “consumptive disease” in traditional Chinese medicine, incorporating opinions from ancient works and of modern practitioners; the etiology and pathogenesis of myelosuppression was summarized. This paper emphasized the main cause is the herbal toxicity and the important link is the static blood. The symptoms were discussed combination with clinical practice. This paper pointed out that deficiency of both spleen and kidney is the basic syndrome, and blood stasis syndrome is widespread, and stressed that “consumptive blood-stasis” should be treated with “relaxing middle Jiao and supplementing deficiency”. The use of insecticides in the treatment is very important, and it is also essential to maintain food.

〔Keywords〕 myelosuppression; malignant tumor; consumptive disease; blood stasis; chemotherapy; relaxing middle Jiao and supplementing deficiency; Dahuang Zhechong Pill

骨髓抑制是化疗常见毒性反应,发生率约为80%^[1]。化疗药诱导骨髓中分裂旺盛的造血细胞凋亡,致使成熟红细胞、白细胞和血小板减少,反过来又阻碍患者的化疗进程、影响化疗疗效。患者白细胞减少导致机体防御功能下降、感染风险增加,出现食欲降低、发热等症状;红细胞与血红蛋白减少则加重贫血,加重面色苍白、体倦乏力等症状;血小板减少导

致皮肤、黏膜、胃肠、泌尿系统出血,严重者甚至颅内出血,多器官组织衰竭^[2]。临床常输入成分血,应用重组人促血小板生成素(thermoplastic polyolefin, TPO)、重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)等手段治疗骨髓抑制。但有研究证实,反复多次注射rhG-CSF可能导致中性粒细胞“疲惫”,从而加重骨

〔收稿日期〕2020-09-12

〔基金项目〕国家重点研发计划项目(2017YFC1700606)。

〔作者简介〕杨婧妍,女,在读硕士研究生,研究方向:中医药防治肿瘤疾病的临床与实验研究。

〔通讯作者〕* 吴煜,男,主任医师,博士研究生导师,E-mail:wy713@vip.sina.com。

髓衰竭^[3]。并且,rhG-CSF对于血小板减少效果差,有反跳现象。

中医无“骨髓抑制”病名,中医“血”的概念与西医“血液”的概念亦有区别。临床观察及研究证实了中医药治疗骨髓抑制的有效性^[4]。患者因骨髓抑制而出现的各种症状,与中医“虚劳”这一疾病的证候相符,因此,骨髓抑制在中医治疗中常被划分为虚劳病范畴。虚劳又称虚损,是由多种原因所致,以脏腑亏损、气血阴阳亏虚为主要表现的多种慢性虚弱性疾病的总称^[5]。本文将中医古籍知识与现代临床观点相结合,讨论恶性肿瘤化疗后骨髓抑制与虚劳的关系,总结骨髓抑制的病因病机及证治,以期为中医药治疗骨髓抑制提供理论依据和可借鉴的治疗方法。

1 恶性肿瘤化疗后骨髓抑制病机与虚劳相似

1.1 肿瘤是内在基础,药毒是直接原因

肿瘤是由多种原因所致,在患者阴阳失调、气血亏虚的基础上,气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热毒等病理变化结聚脏腑,日久蕴积而成^[6]。患者体内邪正交争日久,气血津液耗伤,五脏俱有所亏损。而化疗过程中使用的细胞毒药物药性峻猛,因此,用药期间临床常见呕吐、腹胀、腹泻等消化道反应以及疲乏、贫血、出血等骨髓抑制的现象。这是由于药毒在杀伤癌细胞的同时亦侵害机体,导致脏腑、气血进一步损伤,渐致致使机体虚损,出现多脏腑的不同症状。

这与古籍文献中的论述不谋而合,历代医家对“虚劳”“虚损”的认识多为“渐而损者,血气、阴阳、脏真俱亏”为虚劳^[7]。而“渐而损”的原因之一即为“医药之因”。《理虚元鉴·卷上·虚症有六因》云:“因医药者,本非劳症,反以药误而成。”《景岳全书·论虚损病源》也说:“疾病误治,及失于调理者,病后多成虚损。”^[8]在现代医学中,肿瘤患者应用化疗方案虽不算失治、误治,但药物的不良反应却可以作为“医药之因”而致虚损。

化疗后骨髓抑制,是药毒直接损害骨髓,导致骨髓增生降低、外周血细胞减少,出现多种虚损症状。化疗药物由脉道入体,药毒在脉道中与气血相搏,并随气血灌溉一身。药毒猛烈,脉道中的气血被药毒耗散,则气血滋养脏腑、安神魂、润颜色、充营卫的功

能减弱;药毒随气血流经脾胃,脾胃受伤,运化失常,气血生化乏源;药毒伤肾,肾精亏损,髓无所生,血无所化,血虚更甚。而气血同源,阴阳互根,血虚则不能化气,气虚则不能生血,气虚者阳渐亏,血虚者阴渐亏,随之五脏气血阴阳俱损。加之肾精受损,先天不能生后天,后天不能养先天,机体生命活动最终丧失根本。由此可见,药毒是骨髓抑制的直接原因,也是化疗后患者虚损、气血阴阳脏腑俱亏的直接原因。

1.2 瘀血是重要环节

在古籍文献中,较多论述瘀血这一病理产物作为病因导致虚劳^[9-10]。笔者基于骨髓抑制患者表现出的贫血、出血、发热、羸弱以及瘀斑舌等现象,认为骨髓抑制与瘀血密切相关。

《医方考》详论《金匮要略》中提到的“内有干血”,认为一方面因气血亏虚,经络荣卫之气运行无力,导致血瘀滞行,瘀积日久,形成干血。另一方面因内有干血,阻塞脉道,影响血液的流通,导致津血不能外荣,影响新血的生成,终至经络荣卫气伤,机体失养,出现以“肌肤甲错,两目黯黑”为特征的虚羸重症^[11]。

肿瘤患者因疾病基础素体有瘀,又因药毒气血亏虚,阴阳失衡。可因气不行血,血行迟滞,形成瘀血;也可因气不统血,血溢脉外,形成瘀血,并伴有出血;或可因阳虚生寒,血液凝滞成瘀血;或阴虚有热,煎熬血液为瘀血。而瘀血作为病理产物,阻碍新血化生,进一步加重患者病情。因此,骨髓抑制患者常见或轻或重的血瘀证,且存在于病程的各个阶段。由此可见,瘀血阻碍新血也是骨髓抑制的病因之一。

综上所述,化疗后骨髓抑制主要发生部位在骨髓,其内在基础是肿瘤,直接原因是药毒,瘀血既是其病理产物又是其加重因素。其损伤脏腑关键在脾肾,累及全身多个脏器,致使气血、阴阳、脏腑俱虚,可变生多症。

2 化疗后骨髓抑制的辨证可参考虚劳

2.1 脾肾两虚为基本病机

中医自古无骨髓抑制的病名,根据其临床表现与特点,可归属于中医学虚劳范畴。因此,其辨证可参考虚劳病辨证。虚劳病证候复杂多变,宋以前多从脏腑虚实论治虚劳,宋以后出现了气血与具体脏腑

关系的论述,“从脾论治”及“从肾论治”的观点得到大多数医家的认可^[12-13]。对于骨髓抑制,应先明确累及的脏腑及气血阴阳。其证候虽多,症状因人而异,但总不离气血阴阳。故对于骨髓抑制的辨证应先辨气血阴阳,再辨五脏虚候,并注重脾、肾二脏。

骨髓抑制早期,药毒直接耗散气血,多见气血两虚证候,患者表现为面色无华或萎黄,唇色淡白、爪甲苍白,倦怠自汗,心悸失眠,神疲懒言,语声低微,舌淡苔薄,脉细弱等症状。中期因药毒损伤脾肾,气血生化无源,阴液亏损,而出现气阴两虚证候,临床见眩晕乏力,五心烦热,潮热盗汗,心烦鼻衄,舌淡红无苔或剥脱苔,脉细数。晚期主要为虚损日久,伤及先后天之本,损及真阴真阳而出现的肝肾阴虚、脾肾阳虚或阴阳两虚证候:脾肾阳虚者阳气不足,多见神疲倦怠,畏寒肢冷,腰膝酸软,舌淡,舌体胖大,苔滑润,脉微弱;肝肾阴虚者多见乏力,五心烦热,潮热盗汗,健忘,不寐,舌红绛少苔,脉细数;阴阳两虚者可见腰膝酸痛,精神萎靡,水肿,口干咽燥,潮热盗汗,舌质淡红或白润,脉细弱等^[14]。

2.2 血瘀证广泛存在

血瘀证可出现在骨髓抑制的各阶段,以晚期最为明显。许银坤^[15]统计化疗后骨髓抑制的中医治疗中所出现的相关证候信息,数据挖掘得出70个证型,共计频次772次,其中痰瘀互结证出现的频次最多,证型要素中瘀血排名第3。可见,尽管化疗后骨髓抑制患者以本虚为主,但仍会表现出实证,其中血瘀证普遍存在,这与古籍“虚劳干血”理论不谋而合。因此,对待化疗后骨髓抑制患者,辨证时应注意是否有兼夹证,是否存在因虚致实的情况,注重对血瘀的辨证。

3 虚劳治疗对化疗后骨髓抑制的提示意义

现代医家对于骨髓抑制患者治疗的中心思想是补益脾肾。不同个体症状不同、证候不同,同一疾病变生多证,故根据不同个体辨证论治、选方用药,或益气、或养血、或滋阴、或温阳。笔者研读历代医家对虚劳病的治疗,认为其中“虚劳干血”的治疗对肿瘤化疗后骨髓抑制血瘀证治疗有重要意义,虚劳“食养调护”亦是对骨髓抑制患者十分必要且有中医特色的治疗手段。

3.1 “虚劳干血”应治以“缓中补虚”

《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治》立大黄蛰虫丸,“缓中补虚”治疗“虚劳干血”^[16],此方集土鳖虫、水蛭、虻虫、蛰蛰等多种虫类药于一方。

“干血”中的“干”有干结坚固之意,“干血”是诸虚之极,导致经络营卫气伤,而形成的“血脉凝积之血”,“牢不可破”^[17]。干血之形成,病程长,瘀积日久,难以祛除,非虫类药破血逐瘀不可,草木活血之品难以胜任。

《张氏医通·虚损》云:“举世皆以参、芪、归、地等为补虚,仲景独以大黄、蛰虫等补虚。”^[18]此补虚之理,即瘀血已去,机体恢复自我调节能力,新血不为瘀血所害得以新生,正气来复。正如唐容川说:“旧血不去,则新血断不能生。干血痹,人皆知其极虚,而不知其补虚正是助病,非治病也。必去其干血,而后新血得生,乃望回春。干血与寻常瘀血不同,瘀血尚可以气行之,干血与气相隔,故用啮血诸虫以蚀之。”^[19]大黄蛰虫丸使用诸虫药活血祛瘀的同时,辅以甘草、茯苓健脾利湿以助生化有源,辅以大黄通便,正如《儒门事亲·卷二·凡在下者皆可下式》云:“陈莖去而肠胃洁,癥瘕尽而营卫昌,不补之中,有真补存焉”^[20]。

古籍中“缓中补虚”运用虫类药的治法给人启迪,现代临床中,恶性肿瘤化疗后骨髓抑制患者的治疗虽以补虚为主,亦多使用复方斑蝥胶囊等虫类祛瘀成药,成效显著。王博龙等^[21]系统评价复方斑蝥胶囊治疗晚期胃癌的有效性,纳入11个RCT,共839例晚期胃癌患者,Meta分析显示,复方斑蝥胶囊联合化疗在提高有效率和生活质量,降低不良反应(恶心呕吐、腹泻、白细胞减少、血小板减少)方面均优于单纯化疗组,差异有统计学意义($P<0.05$),复方斑蝥胶囊联合化疗可减少患者骨髓抑制的发生率。由此可见,“虚劳干血”治以“缓中补虚”,在现代化疗后骨髓抑制患者的治疗上仍有重要意义。

3.2 食养调护十分必要

化疗后骨髓抑制患者基本证候为脾肾两虚,药物治疗之外,食养也十分重要。清代喻昌于《医门法律·虚劳门》言:“饮食少则血不生,血不生则阴不足以配阳,势必五脏齐损”^[22],提出了饮食对于虚劳治疗的重要性。虚劳病食养由来已久,《难经·卷上》论“五损”时言:“损其脾者,调其饮食,适其寒温。”

《千金翼方·食疗》记载谷、肉、果、菜等有益机体补虚之品近二百种,如白羊头蹄用于“补五劳七伤虚损方”,猪肝用于“疗大虚羸困极方”,猪肚用于“补虚羸乏气力方”。又言“牛乳性平,补血脉,益心,长肌肉,令人身体康强,润泽,面目光悦,志气不衰”^[23]。《外台秘要方》中也记载许多食补之法,如“心劳实热方”中用“鸡子二七枚”,“骨极虚方”中有“羊肾”一具。龚廷贤还主张治病应药物与食疗相结合,注重饮食对疾病的影响,在治疗虚劳时用雪梨、白萝卜汁、白糖等食材疗阴虚虚损之疾^[24]。

服用中药的患者常常忌口,忌食荤腥油腻。但对于骨髓抑制的肿瘤患者,不但不应忌口,反而要加强营养,增加优质蛋白质摄入。气虚者可食用鸡肉、牛肉、青鱼、山药、香菇、小米等食物;血虚者可食用猪肉、羊肉、牛肝、海参、桑椹、荔枝等食物;阴虚者可食用银耳、雪梨、鸡子黄、甲鱼、猪皮等食物;阳虚者可食用羊肉、羊乳、鸽子蛋、鳝鱼、核桃仁、韭菜等食物。但要注意,发热期间尽量不食油腻荤腥之品,以免热势缠绵。

4 结语

综上所述,化疗后骨髓抑制患者的病位在骨髓,病因主要为药毒侵害,瘀血为病机的重要环节。脾肾两虚为疾病基本病机,患者气血阴阳脏腑俱亏,可变生多症,血瘀证广泛存在于疾病不同阶段。患者因肿瘤基础病、化疗所选药物及自身体质的差异,产生不同的病理特征,根据中医辨证论治予以不同治疗,中心思想在于补益脾肾,食养调护必不可少。而应对骨髓抑制患者的血瘀,虫类药的使用十分重要,且具有研究意义。

参考文献

[1] 范奎,代良敏,伍振峰,等.放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J].中

华中医药杂志,2017,32(1):210-214.

[2] 庞香茹.中药治疗恶性肿瘤放疗后骨髓抑制的临床研究[J].中医学报,2011,26(4):393-394.

[3] 王金环,杨思琦,孙伟正,等.中西医干预恶性肿瘤化疗后骨髓抑制研究进展[J].河北中医,2019,41(11):1755-1760.

[4] 冯蓓蓓,张丹.中医药治疗化疗后骨髓抑制研究进展[J].山东中医药大学学报,2017,41(3):290-293.

[5] 夏洁楠.中医虚劳理论研究[D].北京:中国中医科学院,2015.

[6] 石学敏,戴锡孟,王健.中医内科学[M].北京:中国中医药出版社,2009:396.

[7] 姚明升.《金匮要略》虚劳证治规律的研究[D].广州:广州中医药大学,2010.

[8] 张景岳.景岳全书杂证谟选读[M].重庆:重庆大学出版社,1988:41.

[9] 唐志鹏,许鑫梅.大黄蛰虫丸证探析[J].中医文献杂志,1999(2):18-20.

[10] 周杰明,任林,黄凌.《金匮要略》大黄蛰虫丸治虚劳干血发微[J].福建中医药,1996(6):38-39,42.

[11] 何建平.《金匮·血痹虚劳病篇》虚劳病初析[J].贵阳中医学院学报,1984(1):4-7.

[12] 许银坤,王一凡,李梓媛,等.不同历史时期虚劳病组方用药规律分析[J].中医药导报,2020,26(2):101-105.

[13] 张淑香,陈丽.读《金匮要略》探讨虚劳病治疗思想[J].中国中医基础医学杂志,2019,25(10):1352-1353.

[14] 储真真.化疗后骨髓抑制中医综合防治方案临床研究[D].北京:北京中医药大学,2003.

[15] 许银坤.基于数据挖掘的化疗后骨髓抑制证治规律研究[D].广州:广州中医药大学,2019.

[16] 李齐红.《伤寒杂病论》中的瘀血病证治[J].河北中医,2015,37(4):593-596.

[17] 王子接.绛雪园古方选注[M].北京:中国中医药出版社,1993:133.

[18] 张璐.张氏医通[M].山西科学技术出版社,2010:33.

[19] 唐宗海.血证论[M].北京:中国医药科技出版社,2018:194.

[20] 萧国钢.儒门事亲研究[M].北京:中医古籍出版社,1998:68.

[21] 王博龙,于天怡,刘志强.复方斑蝥胶囊联合化疗治疗晚期胃癌的Meta分析[J].邵阳学院学报(自然科学版),2020,17(1):102-111.

[22] 喻昌.医门法律[M].北京:中国中医药出版社,2002:288.

[23] 鲍霞.《千金方》康复思想研究[D].济南:山东中医药大学,2013.

[24] 王焘.外台秘要方[M].太原:山西科学技术出版社,2013:300.

(本文编辑 贺慧娥)