

本文引用:谭彩,王理槐,冯君,王伟松,刘建和. 活血化瘀法和补益法协同在肿瘤化疗后骨髓抑制中的运用[J]. 湖南中医药大学学报, 2022,42(1):82-85.

活血化瘀法和补益法协同在肿瘤化疗后骨髓抑制中的运用

谭彩¹,王理槐¹,冯君¹,王伟松²,刘建和^{1*}

(1.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;2.湖南中医药大学,湖南长沙410208)

〔摘要〕 骨髓抑制是恶性肿瘤化疗后的常见不良反应。化疗药物入血,损伤血络,致血脉空虚、气血瘀滞,加上化疗后元气虚衰,无力推动血液运行,致使血停而为瘀,影响新血生成,“瘀血不去,新血不生”。因此,临证中在补益正气的前提下,同时因人制宜、辨证活血化瘀,使益气与行血并行,可祛瘀生新、推陈出新,促进骨髓造血,从而可有效改善骨髓抑制。

〔关键词〕 肿瘤;化疗;骨髓抑制;活血化瘀;补益;祛瘀生新

〔中图分类号〕R259

〔文献标志码〕A

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2022.01.016

Explore the application of removing blood stasis coordinated with tonify therapeutic method in myelosuppression after chemotherapy

TAN Cai¹, WANG Lihuai¹, FENG Jun¹, WANG Weisong², LIU Jianhe^{1*}

(1. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Myelosuppression is a common adverse reaction after chemotherapy for malignant tumors. Chemotherapy drugs enter the blood, injure the blood collateralization, cause empty blood vessels and stagnation of Qi and blood stasis. In addition, after chemotherapy, Yuan Qi deficiency and failure, unable to promote the movement of blood, resulting in blood stagnation and blood stasis, affecting the generation of new blood, "blood stasis is not removed, new blood is not born". Therefore, on the premise of replenishing vital Qi, we should according to individual conditions, syndrome differentiation for promoting blood circulation and removing blood stasis, so that Qi and blood circulation are in parallel. By removing blood stasis and generating new, pushing through the old and bringing forth the new to promote bone marrow hematopoiesis and effectively improve bone marrow suppression.

〔Keywords〕 tumor; chemotherapy; bone marrow suppression; promoting blood circulation and removing blood stasis; benefiting; removing blood stasis and generating new

近些年来恶性肿瘤发病率及死亡率逐年上升,严重威胁人类健康^{〔1〕}。随着现代医学医疗水平的不断提高,包括手术、放疗、化疗、靶向及免疫治疗等多种治疗方式使得肿瘤治疗手段逐渐多样化^{〔2〕},但化疗仍然是肿瘤治疗的主要手段之一。然而由于化疗药物的选择性低,在抑制、杀灭肿瘤细胞的同时,对

机体正常组织细胞不可避免的造成损害,其中以骨髓抑制最为常见和多发^{〔3〕}。严重的骨髓抑制可导致重度贫血、大出血甚至感染性休克,严重阻碍抗肿瘤治疗的完成,影响患者预后。目前,包括各种集落刺激因子、成分输血等措施是治疗肿瘤化疗后骨髓抑制常用的手段,其疗效确切,但价格昂贵,患者经济

〔收稿日期〕2021-04-03

〔基金项目〕湖南省教育厅一般课题(20C1406)。

〔第一作者〕谭彩,女,博士研究生,研究方向:心血管疾病的中医药防治。

〔通信作者〕*刘建和,男,教授,博士研究生导师,E-mail: ljhtem1@163.com。

负担较重,而且存在有药物过敏、肝炎、慢性纤维性肺炎、同种抗体形成的风险^[4]。中医药在治疗化疗所致骨髓抑制方面疗效稳定,且不良反应小,价格相对便宜,临床应用前景较好。

1 活血化瘀、去瘀生新理论依据

中医并无“骨髓抑制”的病名,根据恶性肿瘤化疗后骨髓抑制临床主要表现为面色萎黄、心慌气短、汗出、发热、少气懒言等症状,可将其归入“血虚”“虚劳”“内伤发热”等范畴。营血行于脉中,循环全身,化疗药物入血脉,损伤血络,耗伤阴血,导致血脉空虚,气失血之所载,血乏气之所行,导致气血瘀滞,脉道阻塞不通,产生瘀血。瘀血生成,致使骨髓失养而枯竭,血液生化无由,脏腑失于濡养,机能失常,影响新血生成。又云“血为气之母”,血能载气,瘀血形成,影响并加重气机郁滞;“气为血之帅”,气机郁滞,又可引起血液运行不畅。瘀血成形后瘀滞于血管内外,阻滞于经脉,气血运行不畅,脉络瘀阻,可见口唇、爪甲青紫,舌有瘀斑、瘀点,脉涩不畅等。瘀血日久不散影响气血运行,脏腑机能失常,新血生成受阻,即所谓“瘀血不去,新血不生”。《血证论·男女异同论》说:“瘀血不行,则新血断无生理……盖瘀血去则新血易生,新血生而瘀血自去。”一定程度上揭示瘀血阻滞和新血生成之间的辨证关系。王清任言:“周身之气通而不滞,血活而不瘀,气通血活,何患疾病不除。”^[5]因此,旧血不去,阻碍气血生化,破血通经,犹如治疮者,化腐而求生肌,女子月信下行,去旧而生新,祛瘀为生新之法,生新为祛瘀之法,生血之机如此者。加上恶性肿瘤患者久病体虚,正气亏虚,且常存在血液高凝状态^[6],容易产生瘀血、痰饮等病理产物进一步雍滞血脉。因此,探讨活血化瘀、去瘀生新法治疗化疗后骨髓抑制亦不失为可行的切入点。

2 因人制宜,辨证化瘀

化疗药物多属于药毒,入血可损伤人体正气,耗损阴血。纵观目前各类临床及实验研究,中医药治疗化疗骨髓抑制得到大家一致公认的治法是扶正祛邪,目前尤其以健脾益肾,补益气血法最为常见^[7-10]。常用药物以阿胶、熟地黄等补血类药物,黄芪、人参等健脾益气类药物,补骨脂、枸杞子等补益肝肾类药物为主。方剂以如四君子汤、八珍汤、归脾汤类为主,临床上亦取得了一定疗效^[11-14]。但临床过程中却发现健脾益肾、补气养血法存在一定局限性。首先,各种集落刺激因子、成分输血等措施在治疗肿瘤化疗后骨髓抑制方面起效时间较快,而且疗效确切^[15-16],

可在最大程度上保证化疗及后续治疗的顺利进行,而中医药起效时间相对缓慢,疗效亦不及各种集落刺激因子明确。其次,部分骨髓抑制的患者通过扶正益气养血之法干预后骨髓抑制情况改善并不明显,而且过度予以补益药物反而导使得化疗后虚弱的脾胃功能进一步损伤,致使脾胃雍滞,运化失常,进一步加重恶心、呕吐等胃肠道反应。临床上有患者出现化疗相关性骨髓抑制主要表现为全身乏力、唇甲青紫、舌紫暗或伴有瘀斑瘀点、苔白、脉弦涩等瘀血存内表现。

纵观瘀血的成因主要可分为虚实两方面:一方面为人之元气虚衰,无力推动血液运行,致使血停留于血管内而为瘀,王清任言“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”即为此理;另一方面邪气与血所结而为瘀,包括寒邪、热邪和瘟毒之邪等。“血受寒则凝结成块,血受热则煎熬成块”。临床上导致瘀血的病因有很多,气滞、气虚、血寒、血热、痰浊、外伤等皆会影响血液正常运行,引起血液运行不畅,导致血瘀。因此,活血化瘀法应根据病人的实际情况,通过四诊合参,准确辨证,因人制宜,辨证化瘀,通而化瘀,而非狭隘的使用活血化瘀的药物去除体内淤积之血。对于气滞所致瘀者可酌情予以枳实、木香、陈皮等理气药物使所滞之气运行如常,气机通畅,理气而化瘀;气虚所致瘀者加用党参、黄芪等补气健脾之品使元气充沛,血有所载,生化有源,补气而化瘀;血寒所致瘀者可予以肉桂、吴茱萸等温热之品温经散寒,养血通络,温而化瘀;血热所致瘀者常予以牡丹皮、赤芍、生地黄等清热凉血药物使热散血宁,滋阴凉血,清热而化瘀;痰浊内阻而致瘀者常予以陈皮、法半夏、生姜、浙贝母等化痰之品使痰消气行,脉管通畅,祛痰而化瘀。而在临床中发现气虚导致的血瘀相对更多见。《素问遗篇·刺法论》及《素问·评热病论》言:“正气存内,邪不可干”,“邪之所凑,气必虚”。恶性肿瘤的形成本来就是在机体正气亏虚的情况下与瘀血、痰饮及瘟毒等病理因素互相胶结而形成。肿瘤患者本身正气亏虚,加上在化疗过程中药物损伤正气,因此,在临证中活血化瘀的前提是补益正气,在大剂量补气药的基础上配以鸡血藤、川芎、当归、全蝎等活血通络化瘀药,使益气与行血并行,人体气血调达,从而推陈出新,瘀去新生,有效改善骨髓抑制。

3 活血化瘀药研究

瘀血不去、新血不生,许多活血化瘀药物能促进造血干/祖细胞的分化、增殖和粒细胞集落刺激因子

等内源性因子的分泌,从而保护和改善骨髓造血微环境的条件,提高造血干/祖细胞的黏附功能,以改善其与骨髓基质细胞的接触。当归性辛、温,能补血活血。相关研究表明,当归多糖可以通过调节骨髓基质细胞粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子、白细胞介素-3 信使核糖核酸表达、酪氨酸激酶 2/信号转导子和转录活化子 5 信号传导通路促进造血细胞增殖分化^[17]。丁学兰等^[18]将当归多糖按照高、中、低剂量组给予环磷酰胺骨髓抑制模型小鼠,结果发现与模型组比较,当归多糖高剂量组 T 细胞亚群接近正常水平,提示当归多糖能够改善小鼠不同程度的骨髓抑制,并且能增强化疗后小鼠的免疫功能,进而调控骨髓造血。当归多糖亦可促进造血干/祖细胞扩增,使 DNA 合成静止期和合成前期(G₀/G₁ 期)细胞比例以及细胞凋亡率降低,从而促进骨髓造血^[19]。丹参具有促进外周血造血干细胞增殖的作用,其机制可能与改善骨髓造血微循环,促进造血细胞增殖分化并向外周血迁移等有关^[20]。陈煜等^[21]发现丹参酮 II A 可减轻顺铂引起骨髓抑制,提高肺癌裸鼠的 T 淋巴细胞亚群水平,其作用机制可能与下调白细胞介素-2、白细胞介素-10 的表达和调控 TLR4 信号通路有关。川芎性辛、温,具有活血行气、祛风止痛的作用,为血中之气药。临床研究发现,川芎嗪对化疗后小鼠外周血造血干细胞有一定的动员作用,能够动员造血干细胞,促进骨髓造血细胞的增生,且这一作用可能与其上调小鼠外周血细胞和骨髓基质细胞黏附分子的表达有关^[22]。鸡血藤性温,味苦、微甘,具有活血补血、调经止痛之效。刘屏等^[23]研究发现,鸡血藤可加速骨髓抑制小鼠造血祖细胞的增殖与分化,改善造血祖细胞的内源性增殖缺陷,其中儿茶素可能为鸡血藤补血活血的主要药效物质基础。鸡血藤还可抑制铁调素过表达进而改善铁代谢,从而起到抗缺铁性贫血的作用^[24]。

4 临床案例

张某,男,49岁,2019年5月因“排便习惯及大便性状改变2月余”在外院肠镜确诊为降结肠癌,遂于5月18日行结肠癌根治术,术后病检示:中分化腺癌(ⅢB期),术后予辅助化疗,在化疗过程中反复出现中度骨髓抑制,予以重组人粒细胞刺激因子升白细胞及促红细胞生成素等对症处理,但患者自觉神疲乏力、倦怠明显,复查血常规提示中度贫血,血色素波动在60~70 g/dL之间。患者拒绝继续化疗,在外院中医科门诊反复就诊予以四君子汤及归

脾汤类加减用药,症状未见明显缓解,遂至本院肿瘤科门诊求诊。初诊:11月5日。症见全身乏力,倦怠,纳差,稍腹痛腹胀,大便偏稀,小便可,夜寐一般,口干,舌暗淡,边有瘀斑,舌下络脉青紫,苔白,脉弦细,唇色偏暗。辨证属脾虚湿盛、瘀毒内结,治以健脾祛湿、化瘀解毒之法,方拟参苓白术散合桃红四物汤。具体方药如下:人参 15 g,茯苓 15 g,白术 10 g,丹参 10 g,桃仁 10 g,红花 10 g,山药 15 g,木香 8 g,熟地黄 15 g,当归 15 g,白芍 10 g,川芎 10 g,炒山楂 15 g,炒麦芽 15 g,甘草 6 g。7剂,每日1剂,分早晚2次温服。二诊:11月13日。倦怠乏力缓解,纳增,二便可,夜寐差,易醒,盗汗、心烦,仍口干,舌暗淡,边有瘀斑,少苔,脉弦细。此时考虑患者毒邪稍去,正气稍复,在顾护脾胃同时,重用活血化瘀之品,上方去白术、山药、木香,改熟地黄为生地黄、白芍为赤芍,加酸枣仁 15 g,牡丹皮 10 g,鸡血藤 15 g,继服 15 剂。三诊:12月4日。复查血红蛋白 78 g/dL,神疲乏力较前好转,无明显腹胀、腹痛,大便干结,2~3日一行,小便调,纳可,寐一般,口干减轻,舌暗红,苔薄白,边有瘀斑,舌下络脉青紫,脉弦细。调整处方为:太子参 10 g,茯苓 15 g,丹参 10 g,全蝎 6 g,三七 5 g,酸枣仁 15 g,鸡血藤 15 g,木香 8 g,桃仁 10 g,红花 10 g,熟地黄 15 g,地龙 10 g,当归 15 g,白芍 10 g,川芎 10 g,炒山楂 15 g,甘草 6 g。此后一直于门诊口服中药汤剂治疗,复查血红蛋白波动在 80~90 g/dL 左右,后未见明显乏力、腹痛、腹胀等症状,患者生活质量得到较大改善,体力状况可,复查血常规提示轻度贫血,后顺利完成术后辅助化疗疗程。约每3个月复查1次,病情稳定。

按语:此案为中晚期肠癌患者,在接受手术及化疗后,出现一系列贫血、疲乏的症状,治疗过后所形成的瘀毒停留在人体,加上先后天之本受损,无力驱邪外出,瘀毒湿邪在体内留滞,津液不化,气血瘀滞不能荣养而出现乏力、口干、唇暗等症。通过四诊合参以参苓白术散为基础方健脾祛湿,同时红花、桃仁、川芎活血化瘀理气,当归养血活血,山楂、麦芽消食,山楂兼活血化瘀。患者服药7剂后乏力稍缓解,纳转佳,伴盗汗、心烦、口干,此时考虑患者毒邪稍去,正气稍复,在顾护脾胃同时,重用活血化瘀之品,故上方去白术、山药、木香,改熟地黄为生地黄,白芍为赤芍,加酸枣仁、牡丹皮、鸡血藤。三诊时血色素上升,乏力改善,瘀象明显,遂重用鸡血藤、全蝎、地龙、丹参活血祛瘀生血,川芎、当归、桃仁、红花活血通络化瘀,甘草调和诸药。全程用药在准确辨证的基础上

贯通理气活血、通络化瘀,使气行血通,切中疾病根本,注重瘀毒的排出的同时,时时顾护脾胃,不损伤正气而获良效。

5 总结

骨髓抑制是肿瘤科医生常需面对的临床难题,目前治疗以西医为主,虽有较好疗效,但也存在诸多不足。在诊治过程中中医药作为骨髓抑制的辅助治疗方法发挥了重要作用。活血化瘀法是中医运用较为广泛的治疗方法之一,但既往在化疗相关性骨髓抑制中运用并不常见。营血行于脉中,循环全身,化药入血,损伤血络,耗伤阴血,导致血脉空虚,气失血之所载,血乏气之所行,导致气血瘀滞,脉道阻塞不通,致使骨髓失养而枯竭,血液生化无由。中医言“瘀血不去,新血不生”,“瘀血去则新血易生,新血生而瘀血自去”。通过活血化瘀、祛瘀生新,使雍滞血脉的血脉得以滋养及通畅,推陈出新,促进骨髓造血,从而可有效改善骨髓抑制。在临床运用活血化瘀法的同时要注意灵活辨证,因人制宜,辨证化瘀,与其它治疗法则配合,慎防出血并发症。同时应该进一步加强实验研究,结合现代药理学研究技术,深入挖掘有效中药及组方的活性成分作用机制,寻找相关作用靶点,夯实理论基础,为其治疗骨髓抑制提供理论依据。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018 GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] CHRISTINA F, DEGU A, NAGHMEH A, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study[J]. JAMA oncology, 2019, 42(6): 754-766.
- [3] 王珏,陈朝辉.化疗所致造血干细胞衰老的相关信号通路及中药治疗进展[J].中医药学报,2019,47(3):118-121.
- [4] HEUER L, BLUMENBERG D. Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2005, 16(4): 287-290.
- [5] 杨建民.活血化瘀法与肾脏病[J].中医药学刊,2005,23(10):1872-1873.
- [6] 郑洋,孙需,董青,等.恶性肿瘤血液高凝状态中医治疗思路与方法[J].中国肿瘤,2013,22(12):1011-1014.
- [7] 龚雪,牟方政,郑邦本.中医药治疗肿瘤放疗后骨髓抑制研究进展[J].河南中医,2020,40(7):1126-1129.
- [8] 刘世儒,王鑫,邵向阳.中医药防治化疗所致骨髓抑制的研究进展[J].世界中西医结合杂志,2020,15(6):1169-1171.
- [9] 祁永华,孙晖,张宁.中药辅助治疗化疗后骨髓抑制的实验研究进展[J].中国医药导报,2020,17(9):21-24.
- [10] 杨婧妍,张钟玥,王苏晋,等.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,2021,284(5):779-782.
- [11] 卢晓淳.归脾汤加减防治乳腺癌手术化疗后骨髓抑制临床观察[J].广西中医药,2020,43(3):22-24.
- [12] 王锦捷,张静,陈晓旭,等.中医药治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的 Meta 分析[J].时珍国医国药,2020,31(2):485-489.
- [13] 刘俊红,杨会举,刘佃温,等.中药方剂对结直肠癌化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响[J].中国卫生工程学,2020,19(2):294-296.
- [14] 王丽娜,王文娟.肿瘤化疗后骨髓抑制的中医治疗思路探讨[J].医学研究杂志,2017,46(5):183-184.
- [15] 尤赛男,丁磊,孟浩杰,等.聚乙二醇化人重组粒细胞刺激因子防治乳腺癌化疗后骨髓抑制的临床研究[J].南京医科大学学报(自然科学版),2020,40(5):693-696.
- [16] 曲隽渊,李正,张华一,等.不同重组人粒细胞刺激因子对乳腺癌化疗后骨髓抑制的防治观察[J].中国药物与临床,2019,19(24): 4299-4301.
- [17] HEUER L, BLUMENBERG D. Management of bleeding in a multi-transfused patient with positive HLA class I alloantibodies and thrombocytopenia associated with platelet dysfunction refractory to transfusion of cross-matched platelets[J]. Blood Coagulation & Fibrinolysis, 2005, 16(4): 287-290.
- [18] 丁学兰,赵信科,邱勇玉,等.当归多糖对环磷酰胺致骨髓抑制小鼠外周血细胞、免疫功能的影响[J].卫生职业教育,2016,34(16): 153-155.
- [19] 何晓莉,张雁,吴宏,等.当归多糖对辐射损伤小鼠造血系统保护作用的研究[J].重庆医学,2012,41(35):3734-3736,3802.
- [20] 叶铁真,吴梓梁.丹参注射液对家兔粒-巨噬系祖细胞动员作用的研究[J].实验血液学杂志,1995,3(1):68-73.
- [21] 陈煜,凌霄,余丽梅,等.丹参酮IIA对顺铂治疗肺癌裸鼠的抑癌作用和不良影响的影响[J].肿瘤药学,2020,10(3):287-293.
- [22] 刘顺根,李邦华,张琦,川芎嗪对小鼠外周血造血干细胞动员作用的研究[J].江西中医学院学报,2009,21(2):65-68.
- [23] 刘屏,王东晓,陈桂芸,等.鸡血藤单体化合物对造血祖细胞增殖的调控作用研究[J].中国药理学通报,2007,23(6):741-745.
- [24] GUAN Y, AN P, ZHANG Z Z, et al. Screening identifies the Chinese medicinal plant *Caulis Spatholobi* as an effective HAMP expression inhibitor[J]. The Journal of Nutrition, 2013, 143(7): 1061-1066.