

本文引用: 孟祥聚, 石智尧, 郭雨西, 高宇, 王晞星. 国医大师王晞星教授从“脏腑气血”论治手足综合征经验[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(10): 1750-1753.

## 国医大师王晞星教授从“脏腑气血”论治手足综合征经验

孟祥聚<sup>1</sup>, 石智尧<sup>2</sup>, 郭雨西<sup>2</sup>, 高宇<sup>1</sup>, 王晞星<sup>1\*</sup>

1. 山西省中医药研究院, 山西 太原 030012; 2. 山西中医药大学, 山西 太原 030002

**[摘要]** 手足综合征是肿瘤患者经化学药物或靶向药物治疗后导致的药毒反应, 王晞星教授认为其主要病位责之于肺、脾、肾三脏, 与脏腑虚损、气血不足密切相关, 提出“辨其脏腑, 和其气血”的治疗原则, 临床诊疗中效如桴鼓。对王晞星教授辨治手足综合征的临证经验进行总结, 以供同道参考。

**[关键词]** 手足综合征; 脏腑辨证; 气血同调; 黄芪桂枝五物汤; 国医大师; 名医经验

**[中图分类号]** R255.6

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.10.005

## Professor WANG Xixing's experience in treating hand-foot syndrome based on theory of "zang-fu organs and qi and blood"

MENG Xiangju<sup>1</sup>, SHI Zhiyao<sup>2</sup>, GUO Yuxi<sup>2</sup>, GAO Yu<sup>1</sup>, WANG Xixing<sup>1\*</sup>

1. Shanxi Provincial Institute of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030012, China;

2. Shanxi University of Chinese Medicine, Taiyuan, Shanxi 030002, China

**[Abstract]** Hand-foot syndrome (HFS) is a drug toxicity reaction caused by chemotherapy or targeted drugs in cancer patients. Professor WANG Xixing believes that the primary pathogenic sites are in lungs, spleen, and kidneys. It is closely related to the deficiency of zang-fu organs and sufficient qi and blood. Thus, he proposes the treatment principle of "distinguishing the patterns of zang-fu organs and harmonizing qi and blood", which has been proved effective in clinical diagnosis and treatment. This paper summarizes Professor WANG clinical experience in differentiating and treating HFS for the reference of colleagues.

**[Keywords]** hand-foot syndrome; pattern differentiation of zang-fu organs; regulating and harmonizing qi and blood; Huangqi Guizhi Wuwu Decoction; National TCM Master; experience of famous physicians

手足综合征(hand-foot syndrome, HFS)是指肿瘤患者接受化学药物和分子靶向药物治疗后引起的手足皮肤和神经损害, 症状以手足皮肤瘙痒、末端疼痛、麻木脱屑等为主。以卡培他滨为例, 其通过穿透毛细血管壁作用于皮肤产生活性氧, 从而释放炎症细胞因子导致 HFS 的发生<sup>[1]</sup>。几乎半数患者用药后会发生不同程度的 HFS<sup>[2]</sup>。西医认为药物毒性<sup>[3]</sup>是

HFS 发病的根本原因, 治疗多采用外敷软化剂并联合甲钴胺等营养神经药物<sup>[4-5]</sup>, 临床治疗效果不佳。王晞星教授是第四届国医大师, 山西省卫生健康委员会中医肿瘤临床重点专科学术带头人, 从事中西医结合治疗肿瘤相关疾病工作 40 余年, 临床中灵活辨证治疗 HFS, 显著缓解患者症状, 改善患者生存质量, 现将其经验总结如下。

**[收稿日期]** 2024-05-09

**[基金项目]** 第四届国医大师传承工作室(国中医药办人教函[2022]245号 1123-04); 国家中医药传承创新中心建设项目(202203); 山西省中医临床医学研究中心(培育)(晋科社发[2019]61号); 山西省卫生健康委员会山西省医学科技创新团队项目(2020TD04)。

**[通信作者]** \* 王晞星, 男, 硕士, 博士研究生导师, 主任医师, E-mail: wangxx315@163.com。

## 1 衷中参西, 寻证求因

### 1.1 “脏腑亏虚, 气血不足”为 HFS 的基本病机

中医古籍中没有 HFS 的病名, 根据其临床特征中医学将其归为“痹病”范畴。所谓“痹”是指闭塞不通, 气血凝滞的一类病症。《素问·五脏生成篇》云: “血凝于肤者为痹。”《灵枢·周痹》曰: “故刺痹者, 必先切循其下之六经, 视其虚实, 及大络之血结而不通, 及虚而脉陷空者而调之, 熨而通之, 其痠坚, 转引而行之。”故顽痹之疾, 欲使风、寒、湿邪无所依附, 必先调和营卫, 疏理气血之瘀滞, 然疾遂解。

肿瘤的形成与气血密切相关, 常因虚致瘀、因虚致衰, 最后达到虚瘀并存的状态, 正如叶天士在《临证指南医案·胃脘痛》中提到: “初病在经, 久病入络, 以经主气, 络主血”; 王清任亦在《医林改错·上卷》中提出: “久病入络为瘀”的观点, 认为其病机为本虚兼瘀、正气不足、瘀血留结而成, 即虚致瘤、瘤多入络。

气血的损伤多由化学治疗药物的使用导致, 化学治疗药物为“大毒”之品, 虽能除积散结, 涤荡癌毒, 但也会耗伤气血, 阻碍气血化生, 对机体自身的血液系统、免疫系统、消化系统等均会造成破坏, 致机体处于气血亏虚的病理状态。患者本受“癌毒”侵扰, 损伤正气, 耗伤气血, 加之“化疗药毒”多造成骨髓抑制, 使气血化生乏源, 气血即伤, 又失所养, 故发为此病。

### 1.2 “辨其脏腑, 和其气血”为 HFS 的治疗原则

1.2.1 肿瘤患者的病理状态是该病的先发条件 肿瘤患者的病理状态或者当下的体质是 HFS 的发病基础。肿瘤患者的病机多为因虚致实, 虚实夹杂。可概括为患者整体气血虚弱, 导致局部痰浊、瘀血、湿邪相互搏结为病, 即整体为虚, 局部为实。临床诊疗中多在脏腑辨证下指导用药, 所以重点关注脏腑辨证, 按照脏腑辨证可将 HFS 的病机大致分为三类。一是脾胃虚弱, 脾胃是后天之本, 气血生化之源, 胃受纳腐熟水谷, 脾助胃行其津液, 脾虚津液不运则生湿, 湿盛下注, 壅塞肠道则可引发癌病, 易造成消化道癌症如结直肠癌、胃癌等疾病的发生。二是肝肾两虚, 肾为先天之本, 藏精纳气, 肝主藏血, 体阴而用阳, 故此二脏为全身精血之源, 而女子以肝为先天, 所以肝肾两虚可引发妇科肿瘤等疾病。三是肺气阴两虚, 肺主一身之气, 肺为华盖, 喜润而勿燥, 肺气不宣、阴血不养则造成局部气滞血瘀的状态, 导致肺癌

或某些纵隔淋巴瘤的发生。综上, 患者本身肺、脾、肾三脏的病理基础为 HFS 提供了发病的条件。

1.2.2 手足局部的病理变化是该病发作的关键 癌症患者本身体质状态是 HFS 发病的先决条件, 化学治疗药物虽可抑制肿瘤的发展, 提高肿瘤患者的生存率。但相应的药物不仅对肿瘤细胞有抑制或杀灭作用, 还对正常人体组织有毒副作用, 如卡培他滨等药物的毒性易诱发 HFS。肿瘤患者不同的病理状态可导致手足局部不同的病理变化, 根据手足局部不同的病理变化及临床症状, 可在脏腑辨证的基础上, 从病变脏腑的气血论治。若患者脾胃虚弱, 脾气不能固摄血液于脉中, 血不归经而致该病发生, 同时气为血之帅, 血为气之母, 气虚不能推动血液运行, 气虚血瘀, 也可导致此病。肝血虚, 血不养肝致阴虚火旺, 虚火煎熬津液易生痰湿, 形成湿热下注之证, 肺气阴两虚亦可导致此证。除上述情况外, 因肺主皮毛, 肺气虚弱, 外邪易侵, 其中风为百病之长, 且风邪主动, 善行数变, 故又可引起瘙痒等症状。总之, HFS 的发生是由内因和外因共同决定的, 内在病理状况是基础, 外在药毒损伤是关键, 审病求因, 方可对症施治。

## 2 病证结合, 经验用药

### 2.1 辨证论治、灵活组方

“阳气不足, 阴血涩滞”是导致 HFS 患者肌肤麻木不仁的根本因素, 故临床多以黄芪桂枝五物汤为基础加减(黄芪 30 g、桂枝 10 g、白芍 10 g、生姜 5 片、大枣 10 枚)。《金匮要略·血痹虚劳病脉证并治第六》中提到: “血痹阴阳俱微, 寸口关上微, 尺中小紧, 外证身体不仁, 如风痹状, 黄芪桂枝五物汤主之。”方中重用黄芪补气, 《医学衷中参西录·黄芪解》称其能“治胸中大气下陷”, 气旺方能生血、行血、摄血, 适用于气血两虚的状态; 桂枝温通筋脉、通痹, 得黄芪益气而振奋卫阳、和血通经; 白芍养血和营而通痹, 与桂枝合用, 制卫强, 扶营弱, 调营卫, 和表里, 共奏合营之效; 姜枣合用, 既可调和营卫, 又能健脾和中, 生姜还可助桂枝通行经脉。全方合用, 既可益气和血调营卫, 又可祛风散寒除邪气。有研究表明, 黄芪桂枝五物汤可有效缓解紫杉醇类化学治疗药物造成的神经末梢炎患者症状, 缓解四肢不适<sup>[9]</sup>。

HFS 临床症状多样, 若患者手足症状以麻木、瘙痒为主, 兼以神疲乏力、少气懒言、气短胸憋、潮热盗

汗,多为肺气血两虚。肺主一身之气,肺气虚、肺气不宣则出现少气懒言、气短等症状;肺阴虚,阴不制阳,虚热内扰引起潮热盗汗的症状。治疗时常合生脉散加减,其中麦冬养阴润肺,五味子敛肺生津,与黄芪配伍,一补一润一敛,使肺气复而阴自生。

若患者以麻木、疼痛为主,兼见纳呆、不欲饮食、面色苍白、爪甲色淡等症状,多为脾气虚弱所致。脾主统血,且气为血之帅,血为气之母,脾气亏虚,气不生血、气不行血,局部失于气血濡养,可致麻木、感觉异常;气虚进一步导致气不摄血,血不归经而致局部气滞血瘀,可发生疼痛症状。临床治疗时应健脾和中。治疗时常合六君子汤加减(党参 30 g、白术 10 g、茯苓 10 g、陈皮 10 g、半夏 10 g、甘草 6 g)。有研究证明,六君子汤加减可有效缓解 HFS 患者的红斑、脱屑和水泡等皮损症状,从而有助于患者恢复正常的活动能力<sup>[7]</sup>。

若患者手足麻木、瘙痒、感觉异常、脱屑、蜕皮,兼见口舌干燥、脱发、腰膝酸软等症状,多为肝肾阴虚。肝藏血,主疏泄,调达津液运行输布,肝之气血不足则出现肢体麻木、筋脉拘挛、皮肤爪甲干枯、脱屑等症状;肾主水,其华在发,且腰为肾之府,肾阴虚可见脱发、腰膝酸软等症状。临床治疗时应兼顾滋补肝肾,常合二至丸加减(女贞子 30 g、墨旱莲 30 g)。二至丸出自《医便·卷一》,具有补益肝肾、滋阴止血之功效。现代研究表明,二至丸可提高胸腺指数、脾指数以及白细胞介素-1 $\alpha$  含量,具有免疫调节作用<sup>[8]</sup>,还可通过抑制炎症反应,改善胰岛素抵抗等机制治疗周围血管硬化<sup>[9]</sup>。

## 2.2 不拘一格,灵活加减

除了依据脏腑气血辨证处以不同方药外,王晞星教授运用多年诊疗经验,对当归-川芎药对的运用以及鸡血藤、蜈蚣等单药的运用更是独具一格,临床施治,效果显著。

当归-川芎药对的使用首次出现于宋代的《太平惠民和剂局方·卷九》,并在中医方剂中广泛运用。国内外对当归-川芎药对的研究也取得了一定成果,认为其有抗炎镇痛、保护神经、抗氧化、抗凝血等作用<sup>[10]</sup>。《医学衷中参西录·当归解》称当归为生血、活血之主药。当归内可润脏腑,外可达肌表,可助周身气血运行,见虚可补,遇瘀可化,故可缓解手足症状<sup>[11]</sup>。当归可通过激活核因子红系相关因子 2,从而抑制核因子  $\kappa$ B 和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-

activated protein kinase, MAPK),达到抑制神经炎症的作用<sup>[12-13]</sup>。《本草纲目·卷十四》称川芎为“血中之气药,故血虚者宜之,气郁者宜之”。川芎中洋川芎内酯 A、Z-藁本内酯可通过对炎症信号传递的阻滞,影响下游蛋白的表达,起到抗炎镇痛的作用<sup>[14]</sup>。

鸡血藤被称为“血分之圣药”,有“去瘀血,生新血,促活血”的功效,其既可活血通络止痛,又可补血通经止痛,适用于血虚痹痛麻木者,故常用于 HFS 的治疗。鸡血藤可促进造血、改善血液系统,对不同种类的贫血均有治疗作用<sup>[15]</sup>,且鸡血藤中的黄酮类成分可以通过提高血管内皮生长因子受体的 mRNA 表达以及增加 MAPK 的磷酸化,从而促进血管生成,改善局部气血状态<sup>[16]</sup>。

蜈蚣为血肉有情制品,具有息风止痉、通络止痛的作用,其既可外达经络,又能内走筋骨,为治疗气血凝滞之痹病首选中药。且现代药理研究证实,蜈蚣具有镇痛抗炎的功效,刘端勇等<sup>[17]</sup>认为其可能是通过提高免疫细胞的表达水平或重塑免疫耐受实现的。

## 3 验案举隅

杨某,男,55岁。2022年12月1日初诊。主诉:化学治疗后手足麻木、干燥半年余。现病史:2020年12月9日于山西医科大学第一附属医院行 PET/CT,结果提示:胃癌;胃小弯淋巴结转移;肝转移。2021年1月8日行病理检查,结果提示:腺癌。后行6周期化学治疗,方案:白蛋白结合型紫杉醇+替吉奥。2022年10月6日复查 CT,结果提示病情进展,更换 XELOX 方案(奥沙利铂+卡培他滨)。2022年12月1日正行第二周期治疗。刻下症见:手足麻木、干燥、皲裂,腰部疼痛,纳眠可,二便调。舌淡,苔白,脉细涩。中医诊断:痹病,肝肾亏虚、气血不足证。治法:滋补肝肾、益气和血通络。予黄芪桂枝五物汤合二至丸加减:黄芪 60 g,白术 15 g,升麻 6 g,北柴胡 10 g,熟地黄 30 g,当归 10 g,炒白芍 15 g,桂枝 10 g,川芎 10 g,鸡血藤 30 g,蜈蚣 4 条,女贞子 30 g,墨旱莲 30 g,甘草 6 g。30 剂,每日 1 剂,水煎服,分早晚温服。

二诊:2023年1月15日。患者述腰痛缓解,手足麻木、干燥较前缓解,肝区偶有隐痛,纳眠可,二便调。舌淡红,苔白,脉弦紧。予原方去熟地黄,加夏枯草 30 g、石见穿 60 g、姜黄 30 g。30 剂,煎服法同前。

三诊:2023年4月5日。患者述肝区疼痛好转,双手麻木瘙痒,仅双足前掌麻木,偶足心痛,纳眠可,二便调。舌淡红,苔白,脉细。予上方去姜黄,加桑叶10g、僵蚕10g、蒺藜10g。30剂,煎服法同前。

后患者定期复诊,手足症状逐日好转,病情稳定,现仍坚持中药抗肿瘤治疗。

按语:此案为化学治疗后出现HFS患者,初诊时手足麻木、干燥、皲裂,腰部疼痛,纳眠可,二便调。舌淡,苔白,脉细涩。为气血虚衰凝滞之象,而结合腰痛、足心痛,辨其病位在肝、肾,治宜益气养血、活血通络、滋补肝肾。“气旺则血充,气虚则血少”,故方中重用黄芪补气,气旺则血得以生,气行则血得以行;桂枝得黄芪之气温通经脉;白术健脾益气,得升麻、北柴胡使脾气升发、布散四旁;当归、川芎、鸡血藤补血养血活血,使诸药补血而不滞血,得芍药酸收,使当归、川芎补血之力更著;熟地黄、女贞子、墨旱莲可滋补肝肾、益精填髓,与黄芪相配益气滋阴生血;蜈蚣为血肉制品,通经活络之力非草木可比拟,且蜈蚣还可抗肿瘤,针对原发病进行治疗;甘草调和诸药。二诊患者症状减轻,腰部疼痛好转,故去熟地黄;但肝区偶隐痛,考虑肿瘤转移所致,予原方加夏枯草、石见穿抗肿瘤治疗,姜黄行气血而通经止痛,缓解肝区疼痛。三诊患者症状进一步缓解,肝区疼痛缓解,出现瘙痒症状,可见疾病由里达表,遂二诊方去姜黄,加桑叶、僵蚕、蒺藜解表祛风止痒。三诊效果显著,后患者状态逐日好转,遂守方同前,益气活血、扶正抗癌,巩固疗效。

#### 4 总结

随着临床化学治疗药物的广泛使用,因其毒性导致的HFS患者日益增多。王晞星教授基于多年经验认为,HFS责之于肺、脾、肾三脏,并以气血论治,治疗时提出“辨其脏腑,和其气血”的原则,治疗案例较多,为临床治疗提供了经验参考。

#### 参考文献

[1] 闫亮,王静莹.维生素K<sub>1</sub>乳霜治疗聚乙二醇脂质体多柔比星所致的手足综合症的疗效[J].现代肿瘤医学,2021,29(24):4369-4372.

[2] ABUSHULLAIH S, SAAD E D, MUNSELL M, et al. Incidence and

severity of hand-foot syndrome in colorectal cancer patients treated with capecitabine: A single-institution experience [J]. Cancer Investigation, 2002, 20(1): 3-10.

[3] 杨易,张芊,张雅芝,等.手足皮肤反应与手足综合征[J].临床皮肤科杂志,2023,52(2):125-128.

[4] Cancer Therapy Evaluation Program. Common terminology criteria for adverse events, version4.03[EB/OL]. (2010-06-14)[2020-11-12]. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.

[5] 郭连英,李九强,王菊美.赛肤润联合维生素B<sub>6</sub>治疗奥西替尼所致手足综合征的临床效果[J].中国医药导报,2021,18(27):110-112,124.

[6] 赵芳,余璐璐,徐辉,等.黄芪桂枝五物汤加味泡洗包在乳腺癌患者紫杉类药物相关周围神经毒性中的临床观察[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2023,9(1):38-42.

[7] 翟梓懿.益气活血方治疗结直肠癌靶向治疗相关手足综合征气虚血瘀证的临床观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2023.

[8] 王进进,奚香君,王頔,等.二仙汤与二至丸对小鼠生殖内分泌和免疫系统调节作用的比较研究[J].江苏中医药,2013,45(8):73-74,75.

[9] 欧阳效强,饶炼,雷敏,等.基于网络药理学探讨加味二至丸治疗动脉粥样硬化的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2020,26(3):175-182.

[10] 李晓雨,李双凤,刘晓美,等.当归-川芎药对的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J].中草药,2024,55(4):1415-1426.

[11] 许韵,陈兴娟,肖璐,等.从《金匮要略》探赜当归、芍药法象之机[J/OL].中医学报,1-5[2024-09-26]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/41.1411.R.20240826.1415.080.html>.

[12] 周夏慧,王庆来,朱雪梅,等.当归多糖对DPN大鼠TLR4/MyD88/NF-κB通路抑制影响[J].中国临床药理学与治疗学,2018,23(12):1340-1347.

[13] OH Y C, JEONG Y H, LI W, et al. Angelicae gigantis Radix regulates LPS-induced neuroinflammation in BV2 microglia by inhibiting NF-κB and MAPK activity and inducing nrf-2 activity[J]. Molecules, 2019, 24(20): 3755.

[14] 马宁宁,范姗姗,李欣,等.川芎的抗炎物质筛选及其作用机制分析[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(18):140-146.

[15] 谭静,林红强,王涵,等.鸡血藤的药理作用及临床应用研究进展[J].中药与临床,2018,9(5):61-65.

[16] ZHOU Z Y, HUAN L Y, ZHAO W R, et al. Spatholobi Caulis extracts promote angiogenesis in HUVECs in vitro and in zebrafish embryos in vivo via up-regulation of VEGFRs[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2017, 200: 74-83.

[17] 刘端勇,赵海梅,黄小英,等.全蝎蜈蚣对CIA大鼠外周血CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FoxP3<sup>+</sup>Treg细胞的调节[J].中药材,2012,35(4):525-528.

(本文编辑 周旦)