

中医药防治肿瘤化疗后骨髓抑制的研究进展

陈绮华¹, 梁 健², 邓 鑫², 郭 群¹, 周 蒙¹

(1. 广西中医药大学, 广西 南宁, 530001;

2. 广西中医药大学附属瑞康医院, 广西 南宁, 530011)

[关键词] 肿瘤; 化疗; 骨髓抑制; 中医药疗法; 综述; 学术性

[中图分类号] R246.5 [文献标识码] A DOI: 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.11.068

近年来,随着社会经济全球化,城市化、工业化的快速发展,生产方式、环境的改变,癌症的发生率和病死率呈明显上升趋势,2014年全国肿瘤新发病例约380.4万例,死亡病例约229.6万,分别较2013年增加3.31%、3.01%^[1-2],严重威胁人类的健康和社会发展。化疗是目前治疗肿瘤的重要治疗方式之一,由于化疗药物缺乏特异性,在杀灭肿瘤细胞的同时也对人体正常组织造成了损害,而骨髓抑制是其常见的毒副作用。骨髓抑制主要表现为血小板、红系、粒系细胞数目的减少。针对化疗后引起的骨髓抑制,临床上常采用粒细胞集落刺激因子、糖皮质激素等,此类药物见效迅速,但会出现骨痛、肌肉疼痛、发热等一系列医源性疾病,且药物持续时间短,用药不方便,最后导致患者依从性降低^[3]。中医药在防治化疗导致的骨髓抑制方面取得了一定的疗效,现综述如下。

1 病因病机及治则治法

骨髓抑制为现代医学病名,据其倦怠乏力、身体羸瘦、心悸气短、脉虚无力、畏寒肢冷、纳差、皮肤苍白或萎黄等症状,可归属于中医学“虚劳”“血虚”等范畴。卢苏教授认为化疗后骨髓抑制的主要病机是阴阳俱损^[4];傅华洲认为脾虚是必要因素,肾虚是关键因素,药毒、癌毒、情志不畅等病因共同作用导致骨髓抑制^[5];顾芳红等^[6]认为化疗后气阴耗伤、阴血不足、脾肾受损是骨髓抑制的基本病机;侯天将等^[7]认为化疗后骨髓抑制的病理因素是癌毒和化疗药毒这两方面。虚劳并非单一因素造成,先天不足、感受外邪、七情内伤、饮食失宜、病后失治误治等亦可导致。《金匱要略》云:“虚劳诸不足,风气百疾”,由此可见虚劳基本病机为脏腑气血阴阳虚损,在此基础上容易复感邪气。癌症本有正虚之象,《素问·评热病论》云:“邪之所凑,其气必虚”,《素问·通评虚实论》又云:“精气夺则虚”,均说明正气不足、气血失调是其发病基础。《笔花医镜·虚劳论治》曰:“虚劳之症,大症也,固有真阴亏虚,虚火烁金而然,而其始大半由于外感。”化疗作为一种外邪,使脾肾受损,脾为后天之本,运化水谷精微,化生气血,肾为先天之本,主生长发育及生殖,

是一身阴阳之本。脾胃受损,气血生化乏源,后天不能补养先天,肾藏精不足,不能生髓。虚劳的治疗原则为补益,正如《素问·三部九候论》所载“虚则补之”。《理虚元鉴·治虚有三本》亦云:“治虚有三本,肺、脾、肾是也。肺为五脏之天,脾为百骸之母,肾为性命之根,治脾,治肺,治肾,治虚之道毕矣。”《医宗必读·虚劳》曰:“夫人之虚,不属于气,即属于血,五脏六腑,莫能外焉。而独举脾肾也,水为万物之源,土为万物之母,二脏安和,一身皆治,百疾不生。”由此可见,虚劳重在补益脾肾,扶正祛邪。

2 治疗研究

2.1 单味中药及其提取物 随着科学技术的发展,借鉴西医的研究方法,中药提取物治疗化疗后骨髓抑制的机制逐渐被发现。在动物实验方面,张新胜等^[8]利用红景天的提取物红景天苷作用于60Coγ射线、环磷酰胺和氯霉素结合诱导的骨髓抑制小鼠,结果发现红景天苷能增强骨髓细胞中P物质及其受体NK-1R蛋白及mRNA的表达,从而促进骨髓造血功能的恢复,从而改善化疗小鼠的骨髓抑制。崔运浩^[9]探究黄芪甲苷、毛蕊异黄酮对环磷酰胺引起的骨髓抑制小鼠骨髓干细胞的机制影响,得出三点结论:1)黄芪甲苷、毛蕊异黄酮可通过上调骨髓干细胞促红细胞生成素及相关造血因子的表达,从而促进骨髓抑制小鼠骨髓干细胞增殖;2)黄芪甲苷、毛蕊异黄酮上调JAK2(蛋白酪氨酸激酶-2)和STAT-5(信号转导和转录活化蛋白-5)mRNA的表达水平,激活骨髓抑制小鼠的JAK/STAT信号转导通路,从而提高EPO蛋白含量,进而促进骨髓造血功能的恢复;3)黄芪甲苷、毛蕊异黄酮通过上调CyclinD1、Bcl-2、Bcl-x1及骨髓干细胞调控网络因子的表达,从而促进骨髓抑制小鼠的骨髓干细胞的红系分化和发育。临床研究方面,李书良等^[10]利用咖啡酸片与空白组做对比,结果显示咖啡酸片可降低化疗后的感染率,提高化疗的依从性,减少白细胞及血小板抑制的发生,减少rhG-CSF(注射重组人粒细胞集落刺激因子)用量。孟慧等^[11]通过分析斑蝥酸钠联合化疗治疗进展期胃癌的随机对照试验450例,研究结果表明

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81660743);广西壮族自治区研究生教育创新计划资助项目(编号:YJSZ201701、YJSP201702)

第一作者:陈绮华,女,2016级硕士研究生,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病

通讯作者:梁健,男,教授,博士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗消化系统疾病, E-mail: Drlj007@163.com

斑蝥酸钠可以减轻进展期胃癌化疗引起的骨髓抑制,并能减轻恶心呕吐的发生率,提高患者的生命质量。

2.2 中药复方

2.2.1 经典方 张弦^[12]认为化疗后骨髓抑制的病因病机为脾胃受损、气血亏虚,采用八珍汤扶正健脾,治疗组骨髓抑制发生率较对照组降低25%,升高白细胞明显($P < 0.05$)。丁昊^[13]以阴阳互根、阴阳互存为本,以炙甘草汤辨证施治,调和阴阳,滋阴复脉,促进了骨髓的造血,治疗组三系细胞(白细胞、血小板和血红蛋白)数目较对照组升高明显,尤其是白细胞,差异有统计学意义($P < 0.05$)。周小康^[14]求同存异,予归脾汤补益气血,促进后天之本化生气血,结果显示归脾汤能明显提高化疗后白细胞及血小板数量,并能够改善化疗后患者神疲乏力症状,在一定程度上改善患者生存质量。

2.2.2 自拟方 谢守泳^[15]采用自拟方(组成:炙甘草、白芍、党参、鸡血藤、何首乌、阿胶、黄精、熟地黄、黄芪、当归、白术、柴胡、茯苓、补骨脂、枸杞子、鹿角胶、牡丹皮、三七粉、花生衣)治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制,研究结果显示,治疗组在4个化疗周期后外周血三系抑制的发生率较对照组均显著降低($P < 0.05$)。顾芳红等^[6]采用何承志教授临床经验方三奇汤治疗气阴两虚型非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制患者,其Ⅰ°、Ⅱ°骨髓毒性发生率明显降低,为16.67%,而且能提高患者血清中的粒-巨噬细胞集落刺激因子的浓度。余文亚等^[16]研究表明益气养阴解毒汤可缩短骨髓抑制持续时间、促进骨髓造血功能的恢复、减轻骨髓毒性反应。郭秋玲^[17]利用健脾益肾方联合rhG-CSF促进骨髓细胞分裂增殖,升白效果确切。林桐^[18]以温肾健脾固髓为本,自拟固髓生血汤能减轻大肠癌化疗后白细胞、中性粒细胞的下降低度。

2.3 针灸或针药结合 艾灸疗法能在一定程度上防治化疗导致的骨髓抑制,且价格低廉、操作简便、无毒副作用。林婉冰等^[19]将多发性骨髓瘤化疗后骨髓抑制患者分为治疗组(隔姜灸治疗)和对照组(利可君片治疗),取穴:大椎穴、关元、气海,双侧膈俞、脾俞、胃俞、肾俞、足三里、三阴交。结果显示,治疗组可明显提高外周血白细胞计数,有效率为81.8%,优于对照组的63.6%。杨茜^[20]在温和灸治疗肿瘤化疗患者骨髓抑制的研究中发现温和灸能降低外周血白细胞和粒细胞抑制发生率,对粒细胞起到一定程度的保护作用。张去飞等^[21]采用灸四花穴治疗肺癌化疗后骨髓抑制,1个疗程后复查外周血,发现治疗组白细胞计数、血红蛋白下降程度不如对照组明显($P < 0.05$)。郑贤炳等^[22]采用足三里穴位注射地塞米松治疗化疗后白细胞减少,结果显示,该方法能有效维持中性粒细胞、白细胞在正常范围,有效率为78.6%,有利于化疗的顺利完成。相关研究表明足三里穴位注射黄芪注射液对化疗后骨髓抑制有一定的保护作用^[23]。

2.4 中西医结合 田慧芳^[24]采用地榆升白片联合rhG-CSF调节造血细胞因子,能显著延迟发生重度骨髓抑制的时间,同时rhG-CSF用量及使用天数也显著减少,外周血白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数的下降程度明显减

轻($P < 0.05$)。有关研究^[25]表明,白介素-11联合复方皂矾丸可促进造血因子分泌,增加骨髓造血,提高血小板数量。胡金苗^[26]在利可君的基础上加用参麦注射液,其骨髓抑制发生率(27%)明显低于单用利可君组(47%)($P < 0.05$)。王均海等^[27]进行黄芪注射液足三里穴位注射+艾灸联合rhG-CSF治疗肿瘤化疗后骨髓抑制随机平行对照研究,结果表明黄芪注射液足三里穴位注射+艾灸联合rhG-CSF治疗总有效率高。张伟^[28]采用益血生胶囊联合rhG-CSF治疗妇科恶性肿瘤化疗后白细胞减少患者,结果显示治疗组患者骨髓抑制各分度发生例数较对照组明显减少($P < 0.05$),并能降低高热、皮疹肝功能异常等不良反应的发生率。

综上,中西医结合治疗不仅减轻了化疗所致的骨髓抑制,同时降低了治疗骨髓抑制的西药所带来的不良反应。

3 小结

近年来中医药治疗癌症化疗后骨髓抑制的临床实践显示:在不同阶段,中医药可以在一定程度上预防或减轻化疗药物对骨髓的毒性反应,且不良反应少;分子机制研究上也取得了一定的成绩。但也存在一些问题:目前大部分研究为单个中心、小样本的研究,缺乏多个中心、多样本量。目前,中医药治疗恶性肿瘤化疗引起的骨髓抑制越来越受到认可,当对其临床疗效、作用机制进行更深入地研究,相信中医药治疗化疗后骨髓抑制会取得越来越大的成就,造福人类。

参考文献

- [1] 陈万青. 中美两国癌症报告出炉,差异有多少[N]. 北京科技报,2018-01-15(042).
- [2] 陈万青,郑荣寿,张思维,等. 2013年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2017,26(1):1-7.
- [3] Stephens JM, Li X, Reiner M, et al. Annual patient and caregiver burden of oncology clinic visits for granulocyte-colony stimulating factor therapy in the US[J]. J Med Econ, 2016(22):1-11.
- [4] 赵敏敏,卢苏. 卢苏教授治疗妇科恶性肿瘤化疗术后骨髓抑制的经验[J]. 浙江中医药大学学报,2016,40(6):479-481,487.
- [5] 金少威,傅华洲. 傅华洲辨证论治化疗骨髓抑制[J]. 浙江中医杂志,2016,51(11):806-807.
- [6] 顾芳红,张翔. 三奇汤防治气阴两虚型非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 上海中医药杂志,2017,51(5):39-41.
- [7] 侯天将,尚静,由凤鸣,等. 化疗所致骨髓抑制的中医病机要素及临床治疗分析[J]. 云南中医杂志,2016,37(9):31-33.
- [8] 张新胜,程航,徐曼曼,等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞SP和NK-1R表达的影响[J]. 中国免疫学杂志,2015,31(9):1195-1199.
- [9] 崔运浩. 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮调控化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞机制研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2016.
- [10] 李书良,姬文燕,崔小玲,等. 咖啡酸片预防消化道肿瘤化疗引起骨髓抑制的临床观察[J]. 中国临床研究,2014,27(8):952-953.

(下转第164页)

- [35] 王俐钧,张昕,于慧娟,等. 针刺治疗绝经后骨质疏松症的研究概况[J]. 吉林中医药,2016,36(12):1292-1295.
- [36] 成磊,雷云,胡燕,等. 八段锦锻炼对社区围绝经期女性骨密度影响[J]. 中外医学研究,2017,15(1):135-137.
- [37] Nakamura Y,Suzuki T,Kato H. Serum bone alkaline phosphatase is a useful marker to evaluate lumbar bone mineral density in Japanese postmenopausal osteoporotic women during denosumab treatment[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management,2017(13):1343-1348.
- [38] Nakamura Y,Suzuki T,Kato H. Serum bone alkaline phosphatase is a useful marker to evaluate lumbar bone mineral density in Japanese postmenopausal osteoporotic women during denosumab treatment[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management,2017(13):1343-1348.
- [39] Shambulingappa Pallagatti,Priyanka Parnami,Soheyl Sheikh,et al. Efficacy of Panoramic Radiography in the Detection of Osteoporosis in Post-Menopausal Women When Compared to Dual Energy X-Ray Absorptiometry[J]. The Open Dentistry Journal,2017,11(Suppl-1,M3):350-359.
- [40] Ishibashi H,Crittenden DB,Miyauchi A,et al. Romosozumab increases bone mineral density in postmenopausal Japanese women with osteoporosis:A phase 2 study[J]. Bone,2017(103):209-215.
- [41] Grey A,Bolland MJ,Horne A,et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia;a randomized,controlled multidose trial[J]. CMAJ,2017,189(36):E1130.
- [42] Tanaka M,Hashimoto Y,Hasegawa C,et al. Antiresorptive effect of a cathepsin K inhibitor ONO-5334 and its relationship to BMD increase in a phase II trial for postmenopausal osteoporosis[J]. BMC Musculoskeletal Disorders,2017,18(1):267.
- [43] 麦娴静,区彩琼,蓝顺琼. 广场舞对绝经女性骨密度和骨代谢标志物的影响[J]. 中国现代药物应用,2017,11(20):38-39.
- [44] 孙鑫. 左、右归丸对绝经后骨质疏松症大鼠 Notch 信号通路调节机制的比较研究[D]. 沈阳:辽宁中医药大学,2015.
- [45] 代轶楠,向楠,周广文. 淫羊藿胶囊对绝经后骨质疏松患者骨密度及骨代谢标志物的影响[J]. 湖北中医杂志,2016,38(12):3-5.
- [46] 范鑫梅,陆成龙,孔西建. 骨松健骨方对绝经后骨质疏松症(肝肾阴虚证)患者骨密度及骨代谢指标的影响[J]. 世界中医药,2017,12(1):87-90.
- [47] 黄琳玲,吴娟,邓颖辉. 自拟益肾健脾化痰方治疗绝经后脾肾阳虚型骨质疏松症的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2017,33(5):497-500.
- [48] 宋小梅. 仙灵骨葆胶囊治疗绝经期骨质疏松症临床研究[J]. 河南中医,2017,37(4):686-688.
- [49] 孙艳红,韩正云,李建民. 补肾健骨汤对绝经后骨质疏松症患者性激素及细胞因子的影响[J]. 海南医学院学报,2017,23(1):93-95.
- [50] 王志强,卢国樑. 壮骨强筋片治疗绝经后妇女骨质疏松症疗效观察[J]. 四川中医,2017,35(1):121-124.
- [51] Shariatzadeh H,Modaghegh BS,Mirzaei A. The Effect of Dynamic Hyperextension Brace on Osteoporosis and Hyperkyphosis Reduction in Postmenopausal Osteoporotic Women[J]. Archives of Bone & Joint Surgery,2017,5(3):181-185.
- [52] Shioji M,Yamamoto T,Ibata T,et al. Artificial neural networks to predict future bone mineral density and bone loss rate in Japanese postmenopausal women[J]. BMC Research Notes,2017,10(1):590. (收稿日期:2018-11-25)

(上接第156页)

- [11] 孟慧,孙旭,念家云,等. 斑蝥酸钠联合化疗治疗进展期胃癌的 Meta 分析[J]. 世界中医药,2017,12(10):2496-2500.
- [12] 张弦. 八珍汤治疗恶性肿瘤放、化疗后骨髓抑制 30 例临床观察[J]. 湖南中医杂志,2013,29(4):51-53.
- [13] 丁昊. 炙甘草汤对胃癌化疗患者骨髓抑制及生活质量的影响[J]. 中国现代医生,2016,54(36):132-135.
- [14] 周小康. 归脾汤对非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制影响的临床观察[D]. 武汉:湖北中医药大学,2017.
- [15] 谢守泳. 自拟中药汤剂改善乳腺癌化疗抑郁状态及骨髓抑制临床分析[J]. 四川中医,2016,34(6):115-118.
- [16] 余文亚,沈力. 益气养阴解毒汤辅助放化疗治疗鼻咽癌临床观察[J]. 新中医,2016,48(12):142-144.
- [17] 郭秋玲. 健脾益肾方治疗化疗后白细胞减少症的临床研究[D]. 济南:山东中医药大学,2007.
- [18] 林桐. 固髓生血汤对大肠癌化疗骨髓抑制(脾肾阳虚型)的临床研究[D]. 长春:长春中医药大学,2015.
- [19] 林婉冰,周洁莹,蒋蓓,等. 隔姜灸治疗多发性骨髓瘤化疗所致骨髓抑制疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2017,36(7):816-820.
- [20] 杨茜. 温和灸治疗肿瘤化疗患者骨髓抑制的临床观察[D]. 南京:南京中医药大学,2014.
- [21] 张去飞,李丽霞,樊杜英. 直接灸四花穴防治肺癌化疗骨髓抑制的疗效观察[J]. 中医临床研究,2017,9(7):24-25,27.
- [22] 郑贤炳,郭勇. 足三里穴位注射地塞米松治疗化疗致白细胞减少 28 例[J]. 甘肃中医学院学报,2014,31(2):68-69.
- [23] 陈丹. 穴位注射黄芪注射液对减轻紫杉醇类药物化疗后骨髓抑制的临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2013.
- [24] 田慧芳. 地榆升白片联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗紫杉类化疗后骨髓抑制的疗效[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(21):29-33.
- [25] 罗利琼,马玉芳,王继红,等. 白细胞介素-11 联合复方皂矾丸治疗 GP 方案化疗所致血小板下降的疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(3):290-292.
- [26] 胡金苗. 参麦注射液联合利可君防治化疗后骨髓抑制[J]. 内蒙古中医药,2014,33(33):32-33.
- [27] 王均海,黄河,李冰,等. 黄芪注射液足三里穴位注射+艾灸联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗肿瘤化疗后骨髓抑制随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志,2015,29(12):162-164.
- [28] 张伟. 益血生胶联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗妇科肿瘤化疗后骨髓抑制 32 例[J]. 河南中医,2015,35(5):1046-1048. (收稿日期:2018-10-28)