

基于藏象理论探讨化疗药的药物毒性

李闪闪¹, 魏丹丹¹, 蒋士卿^{2*}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450000; 2. 河南中医药大学第一附属医院, 郑州 450000)

[摘要] 恶性肿瘤是威胁人类健康的重要疾病,虽然近年来靶向和免疫疗法逐步在恶性肿瘤的治疗中应用,能在一定程度上缓解患者的痛苦,但亦存在不良反应大、易耐药等问题。目前,化疗仍是恶性肿瘤治疗的主要手段,化疗在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有损害,常导致骨髓抑制、消化道不良反应、肝肾功能损害、口腔黏膜反应等药物毒性。虽然现代医学治疗化疗药药物毒性有一定疗效,仍存在局限性。中医药治疗恶性肿瘤历史悠久,认为化疗为药物毒邪侵袭机体,加重机体“虚”“毒”“瘀”,致使气血脏腑损伤,以脾胃、肝肾最为明显,导致骨髓抑制、肝肾功能损伤等不良反应,研究证实运用中医药治疗具有较好临床疗效。因此,需要从中医学基础理论出发,探寻新的治疗方法。藏象理论作为中医学理论体系的核心部分,与中医学的望、闻、问、切相联系,不断发展完善,对疾病的诊治具有重要的指导意义。本研究以中医藏象理论为指导,以中医病因病机为基础,从骨髓抑制、消化道不良反应、肝肾功能损伤、口腔黏膜反应等化疗药常见药物毒性的临床表现着手,即化疗药药物毒性的外在征象,将脏腑的病理表现与生理功能相联系,由象及藏,系统归纳了各类常见化疗药的药物毒性的脏腑特点,为临床运用中医药治疗化疗药药物毒性提供新的治疗思路和方法,促进中医藏象理论在诊治疾病中的应用。

[关键词] 藏象理论; 化疗药物毒性; 骨髓抑制; 消化道不良反应; 肝肾损伤; 口腔黏膜反应

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0198-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202427

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201005.1557.001.html>

[网络出版日期] 2020-10-8 10:49

Toxicity of Chemotherapeutics Based on Viscera-state doctrine

LI Shan-shan¹, WEI Dan-dan¹, JIANG Shi-qing^{2*}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;

2. The First Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Malignant tumors are important diseases that threaten human health. Although targeting and immunotherapy have been gradually applied in the treatment of malignant tumors in recent years, which can alleviate the suffering of patients to a certain extent, there are still problems of large adverse reactions and easy drug resistance. At present, chemotherapy is still the main method for the treatment of malignant tumors. While killing tumor cells, chemotherapy also damages normal cells, which often leads to drug toxicity, such as bone marrow suppression, gastrointestinal adverse reactions, liver and kidney function damage, and oral mucosal reactions. Although modern medicines have a certain effect on the toxicity of chemotherapy drugs, there are still limitations. Traditional Chinese medicine (TCM) has a long history of treating malignant tumors, and considers that chemotherapy is a drug with toxin invading the body, exacerbating the "deficiency", "toxin" and "stasis" of the body, causing damage to Qi, blood and organs, especially in spleen, stomach, liver and kidney, and leading to bone marrow suppression, liver and kidney function injury and other adverse reactions. Studies have

[收稿日期] 20200902(028)

[基金项目] 河南省中医药管理局科学研究重大专项(2019ZYD06)

[第一作者] 李闪闪,在读硕士,从事中西医结合防治恶性肿瘤的研究,E-mail:3028948497@qq.com

[通信作者] * 蒋士卿,教授,主任医师,博士生导师,博士后合作导师,从事中西医结合防治恶性肿瘤的临床与科研研究,E-mail:Jiang-shiqing66@126.com

confirmed that the use of TCM treatment has a better clinical efficacy. Therefore, new therapies shall be explored based on the basic theory of traditional Chinese medicine. As the core part of the theoretical system of TCM, Viscera-state doctrine is closely related to looking, listening, questioning and feeling the pulse of TCM, and has constantly developed and improved. It has important significance in guiding diagnosis and treatment of diseases. This study is guided by viscera-state doctrine of TCM and based on the etiology and pathogenesis of TCM. It starts with the clinical manifestations of common drug toxicity of chemotherapy drugs, such as bone marrow suppression, gastrointestinal adverse reactions, liver and kidney function damage, oral mucosal reactions, which are external signs of the toxicity of chemotherapeutic drugs, and associates pathological manifestations of viscera to physiological functions. From elephants and Tibetans, it systematically summarizes the viscera characteristics of various common chemotherapeutic drugs and provides new ideas and methods for clinical use of TCM in treating the toxicity of chemotherapeutic drugs, so as to promote the application of viscera-state doctrine in diagnosis and treatment of diseases.

[Key words] viscera-state doctrine; chemotherapeutic drug toxicity; bone marrow depression; gastrointestinal adverse reactions; liver and kidney injury; oral mucosal reaction

恶性肿瘤是威胁人类健康的重要疾病。据WHO报道显示,2018年在1 800万新增癌症病例和960万癌症死亡病例中,我国新增病例数有80.4万例,死亡病例数有229.6万例^[1]。基于癌症的变化趋势,预计2008至2030年癌症的发病率将从每年1 270万例增加到2 220万例^[2]。虽然近年来靶向和免疫疗法逐步在恶性肿瘤的治疗中应用,能在一定程度上缓解患者的痛苦,但亦存在不良反应大等问题^[3]。目前,化疗仍是恶性肿瘤治疗的主要手段^[4],在杀伤肿瘤细胞的同时,对正常细胞也有损害作用,其常见的药物毒性有骨髓抑制、消化道反应、皮肤不良反应、神经系统毒性、肝肾功能损害等^[5],给患者带来较大的痛苦,为临床治疗带来较大困难。

中医学认为化疗为药物毒邪侵袭机体,加重机体“虚”“毒”“瘀”,致使气血脏腑损伤,以脾胃、肝肾最为明显,导致骨髓抑制等^[6]。中医药历史悠久,治疗恶性肿瘤具有较好疗效^[7]。藏象理论是中医的核心理论之一,将内在本脏与外在征象相结合,并与中医学的望、闻、问、切相联系,不断发展完善。藏象首见于《黄帝内经·素问·六节藏象论》,“藏”指藏于体内的脏腑组织器官,可理解为藏于体内,不可径见的内脏;“藏”即指藏匿,强调脏腑在体内,又通“脏”,指肉质器官,即五脏六腑。脏腑居于体内,难以直接观察,所以研究藏只能另觅他途。“象”指表现于外的生理、病理现象,如王冰注云:“象谓所见于外,可阅者也”,张介宾曰:“象,形象也。藏居于内,形见于外,故曰藏象。”阐释了“象”是体外显现的现象、形象、征象。可见,化疗药各种药物毒性表现则归属于“象”,从其表现可以正本求源,追溯到

与之相对应的内脏,指导临床治疗,体现了藏象理论的内涵。

目前缺乏基于藏象理论的中医药治疗化疗药的毒性研究的系统研究。因此,本研究首先对临床常用的化疗药物进行系统梳理,并以中医藏象理论为指导,中医病因病机为基础,归纳各类化疗药药物毒性的特点,为中医药治疗化疗药药物毒性提供新的治疗思路和方法。

1 常用化疗药归纳

目前,临床常用的化疗药有104种,根据药理作用及化学结构可分为6大类,其中烷化剂类20种,抗代谢类药21种、抗肿瘤抗生素19种,植物类药物16种,激素类药物19种,杂类9种(含铂类5种)。研究发现,目前临床应用最广泛的化疗药约40种。见表1。

2 基于藏象理论探讨烷化剂类、抗代谢类、铂类、抗肿瘤抗生素类、植物类等常见化疗药药物毒性

研究发现,中医药治疗恶性肿瘤有较好疗效,肿瘤患者中医药临床应用的总体比例为40%,能较好减轻患者化疗药物毒性^[8]。中医学在诊断、辨证、施治疾病中均体现整体观念,注重各脏腑之间的联系^[9]。藏象理论则体现了中医诊治疾病的思维。

2.1 基于藏象理论探讨铂类、烷化剂类、植物类等化疗药化疗后骨髓抑制

骨髓抑制是化疗最常见的不良反应,大多数化疗药都会出现骨髓抑制,其中铂类、烷化剂类、植物类等最为常见,如顺铂、环磷酰胺、异环磷酰胺、长春瑞滨等。患者常会出现白细胞、血小板,血红蛋白降低^[10],导致贫血、出血等并发症^[11],临床可出现发热,面色苍白,身软乏力

表1 常用化疗药种类

Table 1 Commonly used chemotherapy drugs

种类	常用化疗药
烷化剂	环磷酰胺、异环磷酰胺、替莫唑胺
抗代谢类	甲氨喋呤、培美曲塞、氟尿嘧啶、阿糖胞苷、卡培他滨、吉西他滨、替吉奥
抗肿瘤抗生素	柔红霉素、多柔比星、多柔比星脂质体、表柔比星、博来霉素
植物类	长春新碱、长春瑞滨、紫杉醇、多西他赛、白蛋白结合型紫杉醇、伊立替康、拓扑替康、依托泊苷
激素类	泼尼松、甲基泼尼松龙、地塞米松、甲地孕酮
杂类	顺铂、卡铂、奥沙利铂、洛铂、奈达铂

等症^[12]。化疗后骨髓抑制涉及肾与脾胃,粒细胞刺激因子主要促进中性粒细胞系造血细胞的增殖、分化和活化,在体外刺激骨髓造血细胞的中性粒细胞前体,使之分化增殖为成熟的粒细胞集落,与中医学的肾主骨髓相一致,因此针对肾脏原因所致的骨髓抑制,多采用重组人粒细胞集落刺激因子注射液,此外,促红细胞生成素成年以后多由肾脏合成,也是治疗由肾脏原因所致的骨髓抑制的主要药物;脾脏参与血小板的生成,针对由脾脏原因导致的骨髓抑制可采用重组人血小板生成素注射液等治疗^[13-14]。

中医学无骨髓抑制的病名,但依据临床表现,可将其归于中医“虚劳”“血证”等范畴。主要病机为脾肾亏虚,髓亏血枯,病位与脾、肾关系密切。

2.1.1 肾与骨髓抑制 骨髓抑制患者常出现出血、贫血等造血功能异常的表现;肾为先天之本,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》曰:“肾生骨髓”,肾主藏精,《黄帝内经·素问·六节藏象论》曰:“肾者主蛰,封藏之本,精之处也。”指出了肾主藏纳,有潜摄人体精气的作用。精生髓,髓居骨中化生血液,构成了血液的主要来源。《黄帝内经·素问·生气通天论》曰:“骨髓坚固,气血皆从”,肾精充足,则生血有源。精不足则髓不满,继而导致血不能化,出现贫血、血小板低下等症状。可见,骨髓抑制与肾关系密切。

2.1.2 脾胃与骨髓抑制 脾胃为后天之本,脾主统血,主运化,推动全身气血津液的运行;《黄帝内经·灵枢·决气篇》曰:“中焦受气取汁,变化而赤,是谓血”,故称脾胃为生化之源。目前研究认为,化疗药物作为一种邪毒,中伤脏腑,脾胃运化功能受损,血生乏源,最终导致气血亏虚;脾气虚弱,失于统摄,则会出现出血等症状。

可见,脾肾亏虚为该病关键,宜采用益气养血、健脾补肾等法治。如朴炳奎^[15]认为化疗后骨髓抑制多为药毒伤及脾肾,或损伤气血所致。多用健

脾益肾、补气养血之中药,可运用十全大补汤等治疗;林丽珠等^[16]认为骨髓抑制采用补益脾肾、滋养肝肾方法治疗可促进骨髓功能恢复;白鸽等^[17]认为中医学在治疗骨髓抑制时应以脾、肾两脏为主,采用具有健脾补肾、益气养阴等功效的精元康胶囊具有较好疗效。

2.2 基于藏象理论探讨铂类、抗代谢类、植物类等化疗药化疗后消化道不良反应 消化道不良反应主要因为化疗药物损伤消化道黏膜,产生组织胺,5-羟色胺(5-HT)等多种递质,同时与第四脑室的催吐化学感受区相关,化疗药以及化疗药物的代谢产物作用于催吐化学感受区,再传至呕吐中枢^[18],出现呕吐、恶心等症状,严重者可导致水和电解质平衡紊乱、甚至危及生命^[19]。大多数化疗药均会导致消化道不良反应,其中以铂类、抗生素类、植物类最为常见,如顺铂、氟尿嘧啶类、伊立替康等。消化道不良反应主要涉及脾胃两脏,现代医学多采用抑酸护胃类药物应用,如5-HT受体拮抗剂、抗组胺药、吩噻嗪类等^[20]。

中医学多认为消化道不良反应属于“反胃”“呕吐”“泄泻”等范畴,与脾胃关系密切。主要病机可总结为中焦脾胃运化失司,气机升降失调,常采用理气健脾之法调畅中焦气机。代表方剂为泻心汤类。

2.2.1 脾胃与消化道反应 脾胃同居中焦,经脉相互络属,二者燥湿相济,纳运相协,升降相因,胃为水谷之海,脾主运化水谷精微,《黄帝内经·素问·刺禁论》所谓“脾为之使,胃为之市”也。脾胃坐镇中焦,共同执掌中焦气机转枢之纽。化疗易损伤脾胃,《黄帝内经·素问·阴阳应象大论》云:“清气在下则生飧泄,浊气在上,则生噎胀。”脾胃不和,脾气失运,水湿内聚则纳呆、腹泻;脾虚气血生化乏源,则乏力、消瘦等。《诸病源侯论》曰:“呕吐之病者,由脾胃有邪,谷气不治所为也,胃受邪,气逆则呕”,胃气

上逆,则出现呕吐等症状。

文献发现,现代医家治疗化疗后消化道不良反应亦多从脾胃论治。如周岱翰认为化疗所致的消化道不良反应总病机为胃气上逆,湿浊下降而致,多采用半夏、旋复花、代赭石等调畅中焦气机^[21];蒋士卿认为恶性肿瘤化疗后所引起的消化道反应多因脾胃亏虚,运化失常所致,其主要病机是中焦寒热错杂气机升降失常,治宜采用辛开苦降之法治疗^[22]。

2.3 基于藏象理论探讨铂类、抗代谢类、抗肿瘤抗生素类、植物类等化疗药化疗后肝肾功能损伤 药物性肝损伤是指由各类化学药物、生物制剂、传统中药、膳食补充剂等所诱发的肝损伤。可见化疗药所致的肝功能损伤属于药物性肝损伤的范畴,化疗后肝损伤主要是血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)的升高,抗氧化物指标即还原型谷胱甘肽水平及超氧化物歧化酶等活性降低及组织学病理学的改变^[23],蒽环类、紫杉类、铂类、氟尿嘧啶类等临床常见抗肿瘤药均会引发肝损伤,化疗联合用药更使毒性增强。他们主要干扰癌细胞DNA, RNA或蛋白质的合成发挥抗癌作用。肝损伤虽涉及脾胃,但以肝脏为主,针对肝脏可采用可以增强肝脏的还原氧化水解等化学反应进行解毒的功能的还原型谷胱甘肽治疗^[24];化疗后肾损伤亦是肿瘤患者常见的并发症^[25],常可影响所有肾段,是直接细胞毒性和免疫介导的药物性肾损伤^[26]。化疗药中易导致肾功能损害的有甲氨蝶呤、顺铂、吉西他滨等。目前针对肾损伤的药物较少,如针对肾功能损失出现尿酸过高的别嘌醇片,肾损伤而造成蛋白质代谢失调的复方 α -酮酸片。基于化疗后肾损伤的发病机制的探索,未来可能的治疗方法有抗氧化治疗、抗黏附分子治疗、间充质干细胞等^[27]。

化疗后肝损伤属于药物性肝伤的范畴,其临床表现与药物性肝肾损伤大致相同;中医学多认为药物性肝损伤根据其临床表现可归属于“黄疸”“胁痛”等范畴,主要病机为药物毒邪袭肝,肝失疏泄,肝郁脾虚,气机不畅;在治疗方面,根据其病因病机,均可采用清热祛湿,疏肝健脾等方法治疗。如王金周等^[28]自拟疏肝健脾汤能明显改善药物性肝损伤的临床症状,促进肝功能恢复。方中取柴胡、太子参为君药,芍药、茯苓、香附、积壳等为臣药,以奏“疏肝理气、健脾利湿”之效。王爱华等^[29]自拟柴胡桅子豉汤以疏肝解郁、健脾化湿,能有效地减轻抗结核药物性肝损伤。不同的是,中医学认为化疗

药为火毒之邪,易耗气伤阴,加之绝大多数恶性肿瘤需要长期定期运用化疗药治疗,长期服药损伤正气,致药毒停留体内,在清热祛湿、疏肝解郁、祛除药物邪毒的同时,常可根据中医学辨证论治的特点,加以益气养阴扶正的药物,代表方剂为龙胆泻肝汤等;肾损伤属于中医学“淋证”“水肿”等范畴,主要病机为肾气亏虚,药物毒邪袭肾,湿热毒邪蕴结;代表方剂为肾气丸等。

此外,肝损伤还包括非药物性肝损伤,非药物性肝损伤常见为酒精性肝损伤,根据其临床表现及辨证论治的特点,中医学在治疗化疗后肝损伤和其他药物性肝损伤及非药物性肝损伤中,各有侧重。如在治疗酒精性肝损伤时,中医学并无酒精性肝损伤的病名,根据其临床症状,可归属于“酒病”“酒癖”“胁痛”等范畴。中医学认为酒为大热有毒之品,如《诸病源候论》记载“酒性有毒,而复大热,饮之过多,故毒热气渗溢经络,浸溢腑脏,而生诸病也”。可见,饮酒过多常易导致湿热内生,阻滞肝胆,气机疏泄失常。与化疗后肝损伤相比,酒精性肝损伤湿热更重,常以清热祛湿为主,多采用清利湿热,兼以疏肝解郁等方法治疗,如温伟添等^[30]用自拟舒肝茶进行酒精性肝损伤的临床观察,该方以利水渗湿泄浊之泽泻,生津止渴解酒毒之葛根为君,辅以绞股蓝、乌龙茶、黄芩,共引湿热下行,解酒毒,取得较好疗效。茵陈蒿汤来源于张仲景的《伤寒论》,由茵陈、桅子、大黄组成,具有清热利湿,利胆退黄的功效,是治疗黄疸的代表性方剂,王磊等^[31]发现运用茵陈蒿汤治疗酒精性肝损伤,可以有效减轻醛固酮(ALD)大鼠脂肪变性与肝纤维活性,降低血清L- γ -谷氨酰基转移酶(GGT)活性。

2.3.1 肝与化疗药药物毒性 肝藏血,主疏泄,喜条达,肝疏泄功能正常,气机调达,鼓舞脾胃之气血,促进其运化功能。因此肝与脾为疏泄与运化、藏血与统血的协调统一的关系。土得木而达,即肝的疏泄功能正常有助于脾胃功能的健运;脾主运化,气血通畅充足,也有助于肝脏之疏泄。此外,肝病可乘脾,肝病可犯脾,化疗药毒入肝,影响肝之疏泄,加之肿瘤患者素体本虚,肝体已损,胁肋为肝经所布,气机郁滞,则胁痛;同时,化疗药又常易损伤脾胃,肝气横逆犯胃,肝郁脾虚,脾失健运,则纳差、恶心;药物邪毒熏蒸肝胆,胆汁不循常道,泛溢肌肤,则黄疸。总之,化疗药物性肝损伤的病位在肝,与脾、胆、胃密切相关,病因病机主要是化疗药物毒邪入侵,耗气伤阴,损伤肝体,肝失疏泄,肝气郁滞

或侵犯脾胃,正虚邪盛,湿热内蕴肝胆或肝脾升降失常所致。

中医学治疗化疗后肝损伤多采用调和肝脾、疏肝理气、清肝利湿、滋补肝肾等方法治疗。如余国友认为采用陈皮、山桅子、大黄、金钱草等清热祛湿药治疗化疗后肝损伤可保护肝细胞、降低氨基转移酶^[5]。研究认为化疗后药物肝损伤主要因化疗药毒内侵,首犯脾胃,继及肝胆,肝气不升,气机逆乱,治宜疏肝和胃,清热利湿^[33]。朴炳奎^[15]认为治疗肝损伤采用当归、枸杞、女贞子、五味子等滋肾补肝等药物治疗,疗效较好。

总之,药物性肝损伤根据其病因病机,多采用清热祛湿,疏肝健脾等方法治疗,化疗后肝损伤在此基础上,常加以滋补肝肾的药物,如枸杞子、女贞子等;在非药物性肝损伤中,以常见的酒精性肝损伤为例,多以湿热为主,采用清热祛湿等方法治疗。

2.3.2 肾与化疗药药物毒性 中医学认为化疗药属外来之“邪毒”,肾主水,主气化,化疗药药物邪毒侵袭脏腑,导致肺、脾、肾之功能异常,肾开阖无度,加之肺治节无权,脾健运失司,水湿蕴结,发为水肿。肾阴肾阳为一身阴阳之根本,肾阳不足、命门火衰,则形寒肢冷,腰膝疼痛。《黄帝内经·素问·逆调论》曰:“肾者水脏,主津液。”湿热药毒内侵,蕴结下焦,肾主水,气化失常,膀胱气化不利,则出现淋证。可见,化疗后肾损伤病位在肾,与肺、脾、膀胱关系密切。

中医学治疗化疗后肾损伤,多采用益肾健脾,清热利湿等法治疗。如宋立群认为水肿、血尿等的出现均责之于脾肾,提出“健脾益肾法”^[34];余国友治疗肾功能损害者,常选择山萸肉、女贞子等滋补肝肾,佐以茯苓等利水渗湿消肿^[5]。

2.4 基于藏象理论探讨抗代谢类、抗肿瘤抗生素类等化疗药化疗后口腔黏膜炎 口腔黏膜炎是化疗后常见药物毒性之一^[35-36],主要因为化疗会损伤口腔,可抑制口腔黏膜上皮细胞的损伤,影响DNA、RNA及蛋白质的合成,使细胞无法进行正常复制和增殖^[37-38]。口腔黏膜炎通常在患者化疗后的4~5 d,随着口腔内红色斑块的产生而逐渐表现出来;化疗开始后的7~10 d,逐渐形成口腔黏膜炎^[39]。其中甲氨蝶呤、氟尿嘧啶、卡培他滨、替吉奥导致黏膜炎的发生率很高。口腔黏膜炎主要涉及心、脾两脏,康复新液能促进血管新生、抗炎、提高机体免疫功能,与脾脏为免疫器官,心主血脉相对应,可见,治疗因脾胃导致的口腔黏膜炎可选择康复新液等治疗。

口腔黏膜炎属于中医“口疮”“口疔”的范畴。化疗药属“药毒”之邪,易灼伤津液,阴虚火旺而发口腔黏膜炎。其病位多与心、脾胃有关。

心、脾胃与口腔黏膜反应 口疮的主要临床表现是浅表性溃疡,周围充血,灼热疼痛等,属于火热邪毒的表现。《黄帝内经·素问·至真要大论》:“诸热瞀瘖,皆属于火”“诸痛痒疮,皆属于心”。心火炎上,熏蒸于口,则口舌生疮。中医学认为舌为心之苗,心脉布舌上。《黄帝内经·灵枢·脉度篇》云:“心气通于舌,脾气通于口,口舌为心脾外候。”《诸病源候论·口舌疮候》云:“手少阴,心之经也,心气通于舌;足太阴,脾之经也,脾气通于口;脏腑热盛,热乘心脾,气上冲于口与舌,故令口舌生疮也。”化疗药属“药毒”之邪,热乘心脾,灼伤津液,而发口腔黏膜炎,病位多在心、脾胃。

中医学治疗口腔黏膜炎多采用滋阴泻火等方法,如廖天华等^[40]将导赤散与清胃散化裁为具有养阴清热泻火功效的愈疡汤,经临床试验证实,治疗口腔黏膜炎疗效较好。袁博等^[41]发现在西医疗的基础上合用具有泻脾胃伏火的泻黄散治疗化疗后口腔黏膜反应,具有较好疗效。

3 各类常用化疗药药物毒性治疗概况

化疗不良反应除常见药物毒性外,还有神经毒性、皮肤反应、膀胱炎、心脏毒性等多种不良反应等,见表2,亦可从藏象理论方面探讨。

4 讨论

目前,化疗后常会出现骨髓抑制、消化道反应、皮肤毒性、肝肾功能损害、脱发、神经系统毒性等多种药物毒性,现代医学治疗虽有一定的疗效,但仍存在局限性。如消化道反应,治疗消化道不良反应的药物较多,包括5-HT受体拮抗剂、抗组胺药等,一定程度上改善恶心、呕吐等症状。但因其本身存在药物毒性,也可产生不良反应。需要从中医学着手,探寻新的诊疗思路。

作为中医学理论体系的核心部分,藏象理论将内在本脏与外在征象相联系,司外揣内、见微知著,在诊治疾病中不断发展与完善,对疾病的诊治具有重要的指导意义。本研究在藏象理论指导下,以中医病因病机为基础,从骨髓抑制、消化道不良反应、肝肾功能损伤、口腔黏膜反应等化疗药常见药物毒性的临床表现着手,即化疗药药物毒性的外在征象,将脏腑的病理表现与生理功能相联系,由象及藏,系统归纳了各类常见化疗药的毒性的脏腑特点,为临床治疗提供指导意义。同时通过分析发

表2 常用化疗药中西医治疗情况

Table 2 Commonly used chemotherapeutic drugs in Chinese and Western medicine treatment

常用化疗药	常见不良反应	脏腑	治则治法	治疗药物	
				西药	中药
环磷酰胺、异环磷酰胺	骨髓抑制、泌尿道反应、消化道反应	脾胃、肾、膀胱	温肾健脾、清热通淋、健脾和胃	重组人粒细胞集落刺激因子注射液 ^[42] 、帕洛诺司琼 ^[43] 、磺胺类	十全大补汤 ^[44] 、八正散、泻心汤 ^[45]
奥沙利铂、卡铂、顺铂	消化道反应、肾毒性、神经毒性	脾胃、肝、肾	健脾和胃、温肾健脾、温经通络	帕洛诺司琼 ^[43] 、别嘌醇片 ^[46] 、甲钴胺 ^[47]	泻心汤类 ^[45] 、八珍汤 ^[48] 、补阳还五汤 ^[49] 、黄芪桂枝五物汤 ^[50]
培美曲塞、氟脲嘧啶、卡培他滨、吉西他滨	骨髓抑制、黏膜炎、肝肾功能损伤、胃肠不良反应	脾胃、心、肝、肾	温肾补肝、清胃泄火、调和肝脾、疏肝利胆、健脾和胃	重组人粒细胞集落刺激因子注射液 ^[42] 、复合维生素B片 ^[51] 、异甘草酸镁 ^[52] 、联苯双酯 ^[53] 、帕洛诺司琼 ^[43]	十全大补汤 ^[44] 、黄连解毒汤 ^[54] 、泻心汤 ^[45] 、济生肾气丸 ^[55] 、八珍汤 ^[48]
柔红霉素、多柔比星	心脏毒性、胃肠道反应、黏膜炎或口腔炎	心、脾胃	益气养心、健脾和胃、清胃泄火	参芪扶正注射液、参麦注射液 ^[56] 、托烷司琼、复合维生素B片 ^[51]	天王补心丹、泻心汤类 ^[45] 、泻黄散
长春瑞滨、紫杉醇、多西紫杉醇、伊立替康、依托泊苷	骨髓抑制、胃肠道反应、心脏毒性	脾胃、心、肾	补肾健脾、健脾和胃、益气养血	重组人粒细胞集落刺激因子注射液 ^[42] 、托烷司琼、参芪扶正注射液 ^[57]	十全大补汤 ^[44] 、泻心汤类 ^[45] 、生脉散 ^[58]

现,中医药治疗化疗药的药物毒性多从脾胃经论治,脾胃为水谷之海,气血生化之源,与恶性肿瘤常导致机体气血管脏损伤的病机相契合,进一步体现了后天之本的重要性。

综上,人是一个有机的整体,各脏腑之间是相互联系、相互影响的,疾病的发生、发展也是这样。各类化疗药对人体的影响亦如此,并不局限于一个脏腑,中医药治疗化疗药物毒性要从整体着眼,以藏象理论为指导,将外在之“象”与内在之“藏”有机地结合在一起,通过对象与象之间的综合分析判断,归纳其规律性,即“辨证”,同时重视疾病起因、发生、发展、转归、预后的相互联系,重视各脏腑之间的联系,正本求源,只有这样才能有助于找出新的诊疗路径,提高中医的临床疗效。

[参考文献]

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer Statistics 2018: GLOBOAL estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA: Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.

[2] BRAY F, JEMAL A, GREY N, et al. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(8): 790-801.

[3] 邓博,贾立群,邓超,等. 中医药防治分子靶向治疗药物相关不良反应的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1580-1583.

[4] 何怀阳,谢长生. 中医药防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的研究进展[J]. 中医文献杂志, 2017, 35(2): 67-70.

[5] 吴国琳,王庆,熊福林,等. 名老中医余国友治疗肿瘤化疗后不良反应及常用药对经验[J]. 中国中医药现代远程教育, 2017, 15(20): 70-73.

[6] 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.

[7] 袁选举,邓守恒. 中医药在治疗恶性肿瘤中的研究进展[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(9): 2232-2234.

[8] 杨葛亮. 中医药在恶性肿瘤治疗中应用现状的流行病学研究及文献质量评价[D]. 上海: 中国人民解放军海军军医大学, 2018.

[9] 黄建波,张光霁. 中医整体观念的源流和创新发展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 35-38.

[10] 刘世儒,王鑫,邵向阳. 中医药防治放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.

[11] TAYLOR S J, LANGDON W Y. Sleeping through the storm: preventing myelo suppression with quizartinib [J]. Oncotarget, 2017, 8(51): 88255-88256.

[12] 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.

[13] 李华华. 参麦注射液足三里穴位注射、艾灸中脘和关元联合重组人粒细胞集落刺激因子注射液皮下注射治疗化疗后粒细胞减少症 50 例[J]. 中医研究, 2018, 31(2): 12-14.

[14] 江伟,高玉娟,苏雁华. 促红细胞生成素在多种贫血中的临床意义[J]. 临床与病理杂志, 2020, 40(1): 153-156.

- [15] 朴炳奎. 中医药治疗肿瘤的经验 and 体会[J]. 中医学报, 2014, 29(2): 155-157.
- [16] 林丽珠, 张少聪. 膏方治疗恶性肿瘤放疗化疗毒副反应探讨[J]. 中医杂志, 2012, 53(8): 651-654.
- [17] 白鸽, 付槟梵, 徐鑫, 等. 精元康胶囊对齐多夫定致骨髓抑制小鼠骨髓 Notch 信号通路的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(5): 697-703.
- [18] 李丹. 针刺联合 5-HT 受体拮抗剂对乳腺癌化疗急性胃肠道反应的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [19] 蔚振宇, 周洁. 周洁教授治疗恶性肿瘤化疗后呕吐的经验特色[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(1): 50.
- [20] 宋亚刚, 李艳, 崔琳琳, 等. 中医药治疗肿瘤放疗化疗消化道不良反应的探讨[J]. 中药新药与临床药理, 2019, 30(7): 885-890.
- [21] 蒋梅, 周岱翰. 国医大师周岱翰教授从升降学说辨治肿瘤化疗致消化道不良反应经验[J]. 世界中西医结合杂志, 2019, 14(4): 486-489.
- [22] 贾春红. 蒋士卿教授治疗恶性肿瘤化疗不良反应经验[J]. 中医学报, 2014, 29(6): 782-784.
- [23] 杨芳明. 柴胡桂枝汤治疗化疗药物性肝损伤的临床观察[D]. 郑州: 河南中医药大学, 2016.
- [24] 孙玉明, 张帮杰. 舒肝宁注射液联合还原型谷胱甘肽治疗药物性肝损伤的临床研究[J]. 中西医结合肝病杂志, 2019, 29(6): 516-519.
- [25] SEYLANOVA N, CRICHTON S, ZHANG J, et al. Acute kidney injury in critically ill cancer patients is associated with mortality: a retrospective analysis[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e0232370.
- [26] 任春霞, 余自成. 药物性急性肾损伤的研究进展[J]. 中国新药与临床杂志, 2019, 38(5): 257-262.
- [27] JOYCE E L, KANE-GILL S L, FUHRMAN D Y, et al. Drug-associated acute kidney injury: who's at risk? [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(1): 59-69.
- [28] 王金周, 阎清海. 疏肝健脾汤治疗药物性肝损害的临床研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(16): 174-175.
- [29] 王爱华, 张志. 柴胡栀子汤治疗抗药性所致肝损害 52 例[J]. 光明中医, 2012, 27(10): 2033-2034.
- [30] 温伟添, 丘懿. 自拟舒肝茶治疗酒精性肝损伤 80 例[J]. 海峡药学, 2014, 26(1): 121-122.
- [31] 王磊, 王惠娟, 吴凯, 等. 茵陈蒿汤改善酒精性肝病大鼠肝脏及小肠病变的组织病理学研究[J]. 环球中医药, 2015, 8(11): 1329-1332.
- [32] 陈新, 牟雄军, 刘昊, 等. 加味四逆散对抑郁模型大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(18): 18-23.
- [33] 刘玲, 李凯. 牛学恩教授治疗急性药物性肝损伤经验举隅[J]. 中国民族民间医药, 2016, 25(12): 78.
- [34] 伍小华. 宋立群教授治疗药物性肾损伤的经验[J]. 广西中医药, 2015, 38(5): 46-47.
- [35] SHILLINGBURG A, KANATE A S, HAMADANI M, et al. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(7): 2215-2219.
- [36] TANAKA Y, UENO T, YOSHIDA N, et al. The effect of an elemental diet on oral mucositis of esophageal cancer patients treated with DCF chemotherapy: a multi-center prospective feasibility study (EPOC study) [J]. *Esophagus*, 2018, 15(4): 239-248.
- [37] 刘力行, 刘卫娟, 范薇, 等. 输液式口腔冲洗法在小儿白血病化疗后口腔黏膜炎中的应用[J]. 中国医药导报, 2015, 12(7): 55-57.
- [38] 包兴, 白明华, 王中卫, 等. 重组人粒一巨噬细胞集落刺激因子漱口液预防和治疗局部晚期鼻咽癌同步化疗所致口腔黏膜炎[J]. 肿瘤研究与临床, 2018, 30(3): 184-189.
- [39] ALVARINO-MARTIN C, SARRION-PEREZ M G. Prevention and treatment of oral mucositis in patients receiving chemotherapy [J]. *J Clin Exp Dent*, 2014, 6(1): e74-e80.
- [40] 廖天华, 蔡凯, 黄常江. 自拟愈疡汤防治大剂量 MTX 化疗后口腔溃疡的临床观察[J]. 四川中医, 2013, 31(5): 93-95.
- [41] 袁博, 胡金辉, 杨争. 泻黄散加减治疗乳腺癌化疗期口腔溃疡的疗效观察[J]. 中医药导报, 2017, 23(10): 75-78.
- [42] ZHANG J Y, LIU Y X, WANG H, et al. The role of prophylactic use of pegylated recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (CPEG-rhG-CSF) in breast cancer receiving adjuvant chemotherapy [J]. *Natl Med J China*, 2018, 98(34): 2718-2721.
- [43] 刘远识, 陈心, 伍龙, 等. 胃复安联合 5-HT₃ 受体拮抗剂在化疗相关恶心呕吐患者中的疗效分析[J]. 中国医药导报, 2019, 16(14): 83-87.
- [44] 耿亮. 十全大补汤预防化疗致骨髓抑制临床研究[J]. 亚太传统医药, 2015, 11(24): 133-134.
- [45] LIU X P, MING H X, LI P Q. Intervention effect of pinelliae decoction for purging stomach-fire on malignant transformation of bone marrow mesenchymal stem cells in the gastric cancer microenvironment [J]. *Am J Transl Res*, 2016, 8(7): 2937-2946.
- [46] TOPROVER M, CRITTENDEN D B, MODJINO D V, et al. Low-dose allopurinol promotes greater serum urate lowering in gout patients with chronic kidney

- disease compared with normal kidney function [J]. *Bull Hosp Jt Dis*, 2019, 77(2):87-91.
- [47] LI S D, SHI J H, LI X J, et al. Preventive effect of mecobalamin combined with glutathione on neurotoxicity induced by FOLFOX4 chemotherapy [J]. *Chin J Oncol*, 2016, 38(8):632-635.
- [48] TIAN Y N, XIANG Y K, WAN G R, et al. Effects and mechanisms of Bazhen decoction, Siwu decoction, and Si Junzi decoction on 5-fluorouracil-induced anemia in mice [J]. *J Tradit Chin Med*, 2016, 36(4):486-495.
- [49] HSU W H, SHEN Y C, SHIAO Y J, et al. Combined proteomic and metabolomic analyses of cerebrospinal fluid from mice with ischemic stroke reveals the effects of a Buyang Huanwu decoction in neurodegenerative disease [J]. *PLoS One*, 2019, 14(1):e0209184.
- [50] 顾展丞. 基于铂蓄积机制探讨黄芪桂枝五物汤对奥沙利铂致周围神经病变的防治作用[D]. 南京:南京中医药大学, 2016.
- [51] 张恩环, 代玉娟, 纪荣佳, 等. 双料喉风散联合复合维生素B片治疗鼻咽癌放疗致口腔黏膜反应的效果 [J]. *解放军预防医学杂志*, 2017, 35(7):777-779, 801.
- [52] LI T S, CHEN L, WANG S C, et al. Magnesium isoglycyrrhizinate ameliorates fructose-induced podocyte apoptosis through downregulation of miR-193a to increase WT1 [J]. *Biochem Pharmacol*, 2019, 166:139-152.
- TALIFU A, SAIMAITI R, MAITINUER Y, et al. Multiomi analysis profile acute liver injur module clusters to the therapeutic efficacy of bifendate and muaddil sapra [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1):4335.
- [54] ZHOU J Y, GU X R, FAN X R, et al. Anti-inflammatory and regulatory effects of huanglian jieduo decoction on lipid homeostasis and the TLR4/MyD88 signaling pathway in LPS-induced zebrafish [J]. *Front Physiol*, 2019, 10:1241.
- [55] CHENG Z A, HAN L N, WEI J A, et al. Regulation effects of Liuwei Dihuang pill, Jingui Shenqi pill, jiangou erxian pill containing serums on adipogenic and osteogenic differentiation-related genes expressions in the differentiation process of preadipocytes to osteoblasts [J]. *Chin J Jintegr Med*, 2013, 33(2):261-265.
- [56] ZHANG S, YOU Z Q, YANG L, et al. Protective effect of Shenmai injection on doxorubicin-induced cardiotoxicity via regulation of inflammatory mediators [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1):317.
- [57] 陈恕之, 祁小明, 钱德元, 等. 参芪扶正注射液预防蒽环类药物心脏毒性临床观察 [J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(9):163-164, 167.
- [58] 张新峰, 乔翠霞, 程旭锋, 等. 生脉散加味对乳腺癌接受含蒽环类药物化疗患者的心脏保护作用 [J]. *辽宁中医杂志*, 2016, 43(11):2307-2310.

[责任编辑 张丰丰]