

引用:盛丹丹,孙熙洋,李振前. 灸法治疗化疗后骨髓抑制的研究进展[J]. 湖南中医杂志,2024,40(3):205-208.

# 灸法治疗化疗后骨髓抑制的研究进展

盛丹丹<sup>1</sup>,孙熙洋<sup>2</sup>,李振前<sup>1</sup>

(1. 铜陵市中医医院,安徽 铜陵,244000;

2. 厦门特勤疗养中心,福建 厦门,361001)

[关键词] 骨髓抑制;化疗后;灸法;综述;学术性

[中图分类号] R273.053 [文献标识码] A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.03.041

目前在全世界范围内,恶性肿瘤的发病率均呈现增长趋势,癌症所引来的对整个社会经济及健康较为沉重的压力,是现人类的主要致死原因之一,同时也严重阻碍了人类延长生命的期望<sup>[1]</sup>。目前临床上广泛应用于抗肿瘤的手段如放疗、化疗、手术、靶向、免疫等均能在一定程度上杀伤正常细胞,导致免疫力降低,出现骨髓抑制,特别是化学治疗,其最常见的毒副作用便是骨髓抑制<sup>[2]</sup>。骨髓抑制会影响抗肿瘤治疗的疗程及效果,甚至危及患者生命。因此,如何防治化疗后骨髓抑制至关重要,西医治疗大多为红细胞输注、升白细胞药物、升血小板药物等治疗,但疗效不够理想<sup>[3]</sup>。近年来灸法治疗化疗后骨髓抑制的研究不断增加,疗效显著。

## 1 病因病机

中医学并无“骨髓抑制”这一病名的记载,但大多可归属于“虚劳”“血证”等范畴,其病位在骨髓,虚损脏腑为脾肾,机体之虚皆由脾肾二脏不调所致<sup>[4]</sup>。中医学提出虚劳病的病因不外乎先天禀赋不足、进食不节或疾病治疗被耽误甚至医治方法错误、慢性疾病虚损以致五脏六腑功能退化甚至丧失、人体气血阴阳失衡<sup>[5]</sup>。朱明辉等<sup>[6]</sup>认为骨髓抑制是因为化学治疗引起的脾肾损伤、气阴不足,所以补益脾肾、益气养血是防治化疗毒副作用的关键措施。杨婧妍等<sup>[7]</sup>认为化疗后骨髓抑制主要累及

脾肾二脏,脾肾亏虚为基本病机。王丹丹等<sup>[8]</sup>认为其病位主要在骨髓,病机繁杂,本虚标实,其中正气亏虚是其根本,瘀毒、化疗药毒、残留癌毒等为标,疾病终末期经常涉及许多重要脏器。蒋益兰提出化疗后骨髓抑制的重要病机为后天的脾胃亏虚以及先天的肾精不足<sup>[9]</sup>。庄礼兴认为骨髓抑制的主要病机为气血阴阳俱损,脾肾功能衰败<sup>[10]</sup>。由此可见,放化疗后骨髓抑制病位在骨髓,病机主要为脾肾气血亏虚。

## 2 西医治疗

细胞毒药物在医治恶性肿瘤的过程中,大多都会引起各种各样的相关不良反应,其中最为常见的就是骨髓抑制。化疗药物作用光谱不具备特异性,因此在杀伤肿瘤细胞的同时也会引起骨髓中分裂旺盛的造血细胞损伤及死亡,而后进一步导致处于不一样功能分化时刻的血小板、白细胞、中性粒细胞、红细胞等计数骤然下降。然而针对化疗后骨髓抑制的治疗,现无推荐的“金标准”,大多是对症治疗为主,目前有多种品类的药物应用于临床实践中。针对白细胞及中性粒细胞减少,目前临床常用的是短效剂型重组人粒细胞刺激因子(rhG-CFS)<sup>[11]</sup>。倪玲娜等<sup>[12]</sup>发现对结束化疗后48h的患者应用升白针聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子后,能够将骨髓抑制的等级显著降低,与此同时,还可以减少相关并发症。其治疗效果明确且显著,

基金项目:安徽省“十四五”省级中医优势特色专科建设项目(皖中医药服务秘[2021]71号);安徽省中医药传承创新科研项目-中医药科研课题(2020ccyb17)

第一作者:盛丹丹,女,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤

通信作者:李振前,男,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤,E-mail:lizhenqian81@163.com

毒副作用少,然而药物在血浆中最高浓度降低一半所需的时间短,因此需要频繁用药才能够起到临床医治的作用<sup>[13]</sup>。针对红细胞及血红蛋白减少时,重组人红细胞生成素使用后能够缓解患者贫血的相关症状,提升血红蛋白水平。单宇鹏等<sup>[14]</sup>研究发现,健脾益气补血汤联合重组人红细胞生成素可明显提升血红蛋白含量,其效果显著。而当贫血明显时,如血红蛋白 $<70\text{ g/L}$ ,或伴有明显不适症状如头晕、乏力、胸闷气短等时,建议尽快输注红细胞悬液改善贫血。目前治疗血小板减少的主要治疗手段为重组白细胞介素-11或重组血小板生成素(rhTPO)<sup>[15]</sup>,当出现严重血小板减少或伴有出血倾向时则要以输注血小板为主。但人粒细胞刺激因子、重组人红细胞生成素、重组血小板生成素等各类药物的使用可能导致乏力、发热、水肿等不良反应,同时还存在起效缓、疗效不稳定、价格昂贵等缺点。

### 3 灸法治疗

在现代临床研究中,灸法在肿瘤相关病症的临床治疗中应用广泛,其治疗效果均得以证实有效,对恶性肿瘤病患的癌性疼痛、癌因性疲乏、骨髓抑制、消化道反应、生存质量、免疫功能均可发挥功效以促进其改善。现代研究表明艾灸可以从不同环节以及不同的靶点发挥作用,提升机体的免疫状态,改善机体的全身症状,稳定而持久地促使粒细胞数上升<sup>[16]</sup>。

**3.1 灸法选择** 灸法作为一种中医外治法,其具体操作是通过灸火的热力对所选穴位或发生病变的部位进行烧灼、温熨。临床常选用直接灸、温针灸、灯火灸、雷火灸、隔姜灸、热敏灸等灸法。肖献辉等<sup>[17]</sup>在广泛期小细胞肺癌患者化疗时,点燃艾条同时对双侧足三里穴位施灸,发现艾灸足三里可显著减少小细胞肺癌广泛期化疗后骨髓抑制的发生率,在临床上值得推广运用。刘泉仪<sup>[18]</sup>通过随机临床试验,观察灯火灸治疗肺癌化疗后白细胞减少症的效果,研究表明,配合灯火灸可减缓白细胞降低的速度,可改善肿瘤化疗患者一般身体状况,提高患者生活质量。辛庆龄<sup>[19]</sup>通过研究温针灸改善恶性肿瘤患者化疗后骨髓抑制的治疗效果,发现对足三里、关元穴位进行温针灸治疗后能显著改善化疗后患者的骨髓功能,特别是对白细胞和粒细胞计数

水平的作用较为显著。郑艺等<sup>[20]</sup>观察雷火灸联合中西药疗法在大肠癌化疗后骨髓抑制方面的临床治疗效果,发现雷火灸联合中西药治疗后,可明显减轻大肠癌经化学治疗后患者的骨髓抑制程度,并提高患者生活质量。腾小雨<sup>[21]</sup>通过观察隔姜灸在脾肾阳虚型肺恶性肿瘤化疗后白细胞减少症上的临床治疗效果,发现对于该类病患,隔姜灸具有显著的治疗优势,其不仅能减轻患者的相关临床症状,还可以提升患者的生活质量及耐受性,降低骨髓抑制的发生率。廖慧慧<sup>[22]</sup>用热敏灸疗法医治肿瘤患者化疗后的骨髓抑制反应,发现热敏灸能缓解肿瘤患者化疗后的骨髓抑制反应,同时能提高肿瘤患者生活质量。

**3.2 灸法部位选择** 王星博等<sup>[23]</sup>整理文献发现,化疗后骨髓抑制常用的针灸干预措施中艾灸最多。涉及的穴位使用频次最高的腧穴为足三里,其次为三阴交、脾俞、膈俞、大椎、肾俞、血海、胃俞、气海、关元、合谷、肝俞、膏肓等。李思雨等<sup>[24]</sup>在临床研究中予治疗组艾灸及温肾升白方治疗,艾灸取神阙、气海、关元、足三里、三阴交,发现温肾升白方配合艾灸治疗不仅能够高效预防及治疗乳腺癌化疗后骨髓抑制,同时可以降低粒细胞刺激因子的临床用量,减少成本。崔馨悦等<sup>[25]</sup>选取神阙、关元、双侧三阴交、足三里这些穴位进行艾灸,同时予以口服自拟扶正安中汤方,发现扶正安中汤联合穴位艾灸对气阴两虚型放疗后的轻度骨髓抑制有明显的临床治疗效果,而且能够减少放疗后毒副作用的产生。宫园等<sup>[26]</sup>在临床研究中取穴命门、肾俞,配以足三里、大椎、膈俞进行隔药饼灸,观察预防紫杉醇联合卡铂化疗后患者发生骨髓抑制的疗效,结果显示隔药饼灸可有效维持紫杉醇联合卡铂化疗后患者的外周血细胞计数水平,进而避免了治疗骨髓抑制药物的临床使用数量。肖彩芝等<sup>[27]</sup>则通过观察艾灸(选穴:气海、关元、足三里、脾俞、肾俞)配合中药穴位贴敷防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制,发现艾灸配合中药穴位贴敷可以有效预防及治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的产生,同时无显著毒副作用,可在临床实践中被推广及使用。

**3.3 灸法防治骨髓抑制的机制** 目前尚未明确艾灸治疗骨髓抑制的作用机制。但大多包括促进骨

髓细胞 DNA 的修复、调控 Notch 信号通路及 Wnt 信号通路、激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路、下调骨髓中黏附因子 LFA-1 等。任华山等<sup>[28]</sup>研究了艾灸对骨髓抑制小鼠 PI3K-p85、AKT、mTOR 以及 PTEN 蛋白表达的影响,发现艾灸能够有效激活 PI3K/AKT/mTOR 信号通路,特别是在向上调整 AKT、mTOR 和减少抑癌基因 PTEN 的蛋白表达方面有显著作用,艾灸之所以能提升白细胞,很有可能是因为通路中有关细胞增殖、活化的关键蛋白被激活而起到作用。Notch 信号通路与骨髓的造血功能紧密相连,无论造血细胞处于哪个不同的发育时段,Notch 通路均可以影响造血细胞的生存、增殖及分化。庄语等<sup>[29]</sup>通过探论针灸改善环磷酰胺化疗后导致骨髓抑制的作用机制,发现针灸可以调控环磷酰胺荷瘤小鼠骨髓细胞的 Notch 信号路径中较为关键的差异基因 jag1、notch2、numb1/2 mRNA,从而减轻因环磷酰胺化疗所导致的骨髓抑制程度。叶强等<sup>[30]</sup>也经临床实验研究发现,艾灸足三里可提升引起骨髓抑制模型中的骨髓组织 Notch 信号通路有关蛋白表达,刺激活跃 Notch 信号通路,从而达到医治或减缓骨髓抑制的目的。路玫等<sup>[31]</sup>通过检验检测量 Notch 信号通路上相关差异基因 numb1、numb2 的蛋白表达含量及 mRNA 表达,发现针灸能向上调整环磷酰胺小鼠骨髓细胞 Notch 信号传导通路 numb 蛋白的表达,控制约束被过度活化的 Notch 信号,从而达到降低环磷酰胺化疗所导致的健康小鼠骨髓抑制的发生率,提升骨髓造血功效等目的。张师<sup>[32]</sup>在实验中通过观察 Wnt 信号通路中关键分子  $\beta$ -catenin、wnt5a mRNA 和蛋白的表达,发现艾灸足三里和鲨肝醇均可以向上调整骨髓细胞中  $\beta$ -catenin、Wnt5a mRNA 和有关蛋白的表达,表明艾灸足三里之所以能够提升骨髓细胞的造血功能、减缓环磷酰胺引起的骨髓抑制,很有可能是调控 Wnt 信号通路中关键分子  $\beta$ -catenin、wnt5a 而发挥的作用。李晓<sup>[33]</sup>在临床中设计方案来探讨艾灸对肿瘤化疗后骨髓抑制小鼠骨髓细胞 Wnt 信号通路关键蛋白 Wnt5a、 $\beta$ -catenin 表达的影响,发现艾灸足三里之所以能够改善骨髓抑制小鼠的骨髓造血微环境及促进其骨髓损伤的恢复,其治疗作用应该与调控 Wnt 信号通路关键细胞因子 Wnt5a 和  $\beta$ -catenin 蛋白表达密不可分。李昆珊<sup>[34]</sup>通过研究

发现,针刺和艾灸可以经减少环磷酰胺化疗小鼠骨髓中黏附因子 LFA-1 的表达,减轻造血干细胞与骨髓基质的牢固黏附,促使造血细胞进一步增殖和分化,稳定骨髓造血微环境,改善化疗后骨髓造血功能,而且相比较于针刺,艾灸降低环磷酰胺化疗小鼠骨髓中黏附因子 LFA-1 的表达更明显。

#### 4 结 语

灸法治疗化疗后骨髓抑制具有疗效明显、毒副作用小、无明显禁忌证、操作方便且无痛、价格便宜等绝对优势,同时还可以提高免疫力,预防骨髓抑制,可有效保证化疗周期的不间断,故在临床上得到广泛应用。然而灸法应用于化疗后骨髓抑制无统一的取穴及操作标准,且其机制尚未完全明确,因此要促进和发展灸法治疗骨髓抑制的研究,制定相对规范的标准,明确其作用机制,使灸法在化疗后骨髓抑制中的应用更加标准及普遍。

#### 参考文献

- [1] 刘宗超,李哲轩,张阳,等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [2] 叶强,王亚军. 针灸治疗骨髓抑制的研究进展[J]. 甘肃医药, 2019, 38(4): 304-307.
- [3] 王海南,孙艳舫,杨淑莲,等. 益气养阴方治疗骨髓抑制期气阴两虚型急性白血病临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(4): 465-468.
- [4] 王欢,郑梁艳. 补虚生髓汤对卵巢癌化疗后骨髓抑制的防治效果观察[J]. 中国中医药科技, 2023, 30(1): 199-201.
- [5] 任华山,燕平,侯玉铎. 艾灸治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制及其免疫调控研究进展[J]. 世界中医药, 2022, 17(24): 3549-3553.
- [6] 朱明辉,曹静,周玺,等. 补中益气汤对老年晚期消化系统恶性肿瘤骨髓抑制及生活质量的影响[J]. 中国医药导报, 2023, 20(5): 90-93.
- [7] 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, 41(5): 779-782.
- [8] 王丹丹,包艳敏,邢莹,等. 基于五脏相关理论探讨化疗后骨髓抑制的发病机制和治疗思路[J]. 中医临床杂志, 2022, 34(11): 2029-2032.
- [9] 摆丽,蒋明鸿,王其美. 蒋益兰运用脾胃方治疗化疗后骨髓抑制经验[J]. 湖南中医杂志, 2022, 38(8): 54-57.
- [10] 王淑婷,范靖琪,庄礼兴,等. 庄礼兴运用直接灸四花穴治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制思路探析[J]. 中医肿瘤学杂志, 2022, 4(2): 51-54.
- [11] 陈木兰,何朝光,黄静,等. 长短效细胞集落刺激因子用于乳癌化疗后骨髓保护的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,

- 2023,39(4):324-327.
- [12] 倪玲娜,陆超,刘永,等. 聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子注射液治疗恶性肿瘤患者化疗后骨髓抑制的临床疗效观察[J]. 名医,2020(14):85-86.
- [13] 蒋倩,徐媛,徐蔚蔚. PEG rhG-CSF 与 rhG-CSF 预防恶性肿瘤化疗后中性粒细胞减少的临床疗效及安全性比较[J]. 中国现代药物应用,2022,16(23):72-75.
- [14] 单宇鹏,孙静. 健脾益气补血汤结合重组人红细胞生成素治疗化疗后贫血临床疗效及安全性观察[J]. 中医药信息,2020,37(6):101-104.
- [15] 胡伟佳,吴玉华,喻心蕾,等. 吴玉华基于“虚、火、瘀”治疗化疗相关性血小板减少症经验[J]. 亚太传统医药,2023,19(5):102-106.
- [16] 任华山,燕平,侯玉铎. 艾灸治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制及其免疫调控研究进展[J]. 世界中医药,2022,17(24):3549-3553.
- [17] 肖献辉,贾润苗,李红珂,等. 艾灸足三里穴位治疗广泛期小细胞肺癌化疗后骨髓抑制疗效观察[J]. 中医药临床杂志,2019,31(2):339-342.
- [18] 刘泉仪. 灯火灸治疗肺癌化疗后白细胞减少症的临床疗效观察[D]. 长沙:湖南中医药大学,2022.
- [19] 辛庆龄. 温针灸足三里、关元对肿瘤化疗患者骨髓抑制疗效的临床研究[D]. 合肥:安徽中医药大学,2021.
- [20] 郑艺,何宁一,张毅鹏,等. 雷火灸配合中西药治疗大肠癌化疗后骨髓抑制疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2019,38(11):1233-1238.
- [21] 腾小雨. 隔姜灸治疗肺癌化疗后脾肾阳虚证白细胞减少症的临床研究[D]. 福州:福建中医药大学,2019.
- [22] 廖慧慧. 热敏灸减轻肿瘤化疗后患者骨髓抑制的临床研究[D]. 南昌:江西中医药大学,2020.
- [23] 王星博,王伟明. 肿瘤化疗后骨髓抑制针灸诊疗特点文献分析[J]. 西部中医药,2023,36(1):101-105.
- [24] 李思雨,季亚婕,张馨月,等. 温肾升白方结合艾灸对乳腺癌化疗性骨髓抑制的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2023,31(1):2945-2950.
- [25] 崔馨悦,李崇慧. 扶正安中汤联合艾灸治疗气阴两虚型放疗化疗后骨髓抑制疗效观察[J]. 山西中医,2023,39(2):49-50.
- [26] 宫园,杨丽华,侯庆梅. 隔药饼灸预防紫杉醇联合卡铂化疗患者骨髓抑制的效果观察[J]. 护理学杂志,2021,36(18):18-21.
- [27] 肖彩芝,王维,夏冬琴. 艾灸联合中药穴位贴敷防治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 中医肿瘤学杂志,2019,1(3):30-33.
- [28] 任华山,燕平,侯玉铎,等. 艾灸对骨髓抑制小鼠 PI3K-p85、AKT、mTOR 以及 PTEN 蛋白表达的影响[J]. 中医药学报,2022,50(12):22-26.
- [29] 庄语,于冬冬,程相琨,等. 针灸拮抗 CTX 荷瘤小鼠骨髓细胞中 jag1、Notch2 和 numb1/2 mRNA 的作用机制研究[J]. 中医药学报,2022,50(7):26-29.
- [30] 叶强,高彤,梁花花,等. 艾灸足三里对化疗后骨髓抑制小鼠 Notch 信号通路的影响[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1803-1807.
- [31] 路玫,杜雪源,滕迎春,等. 针灸对环磷酸胺化疗小鼠骨髓造血细胞中 Notch 信号传导通路相关差异基因 Numb1、Numb2 的影响[J]. 中华中医药学刊,2018,36(9):2055-2058.
- [32] 张师. 艾灸“足三里”对骨髓抑制荷瘤鼠骨髓细胞及 Wnt 信号通路关键分子的影响[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2022.
- [33] 李晓. 艾灸“足三里”对骨髓抑制小鼠骨髓细胞 Wnt5a、 $\beta$ -catenin 影响的实验研究[D]. 兰州:甘肃中医药大学,2021.
- [34] 李昆珊. 艾针对环磷酸胺化疗小鼠骨髓造血微环境中 SDF-1 及 LFA-1 影响的研究[D]. 郑州:河南中医药大学,2015.

(收稿日期:2023-11-10)

[编辑:韩晗]