

基于“卫气稽留”论治化疗后中性粒细胞减少症*

高颖, 叶欣, 向句一, 夏婷, 曾进浩**

(成都中医药大学附属医院 成都 610075)

摘要:化疗后中性粒细胞减少症(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)是化疗患者常见的不良反应,与临床患者感染甚至死亡风险直接相关。研究表明,“卫气”的防御作用与中性粒细胞免疫功能密切相关,中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)异常堆积是化疗后中性粒细胞减少症发生的关键病理环节,与中医“卫气稽留”病机表征关联。基于中医理论和临床实践,结合现代医学及分子生物学研究成果,认识到肺、脾、肾三脏亏虚是“卫气稽留”病因病机之根,因卫气虚损,失其慄疾,推动无力,卫气行迟,以及卫虚营损,血少脉道不充,脉道艰涩,营血壅滞,均致卫气稽留,诱发或加重CIN。据此提出“肺脾肾亏虚-卫气稽留-NETs异常堆积-CIN关联”病因病机新假说,丰富中医CIN病因病机的科学内涵,为益气行卫、养血通营方药干预CIN提供新策略、开辟新思路。

关键词:卫气稽留 化疗后中性粒细胞减少症 病机 中性粒细胞胞外诱捕网 益气行卫 养血通营
doi: 10.11842/wst.20210720018 中图分类号: R256 文献标识码: A

化疗是肿瘤临床综合治疗的重要方法之一,化疗后中性粒细胞减少症(chemotherapy-induced neutropenia, CIN)是其常见的不良反应,使得化疗药物剂量降低、周期延长和住院治疗时间延长,是患者感染相关发病率的主要原因,甚至可导致严重感染而死亡^[1-2]。现代医学主要应用粒细胞集落刺激因子进行治疗,此类药物虽起效迅速,但可能造成一些不良反应比如发热、肌肉酸痛、骨骼疼痛等,且药物作用时间不长、稳定性差,从而影响其临床推广使用^[3-4]。

中医药对CIN的防治具有独特优势,对于增强患者免疫功能、升高中性粒细胞具有一定作用,并可减轻化疗引起的诸多不良反应,提高患者化疗依从性^[5-6]。现代研究已证实中性粒细胞的免疫功能与中医“卫气”的防御作用之间有着紧密关联性。《灵枢·口问》曰:“脉道不通,阴阳相逆,卫气稽留,经脉空虚,血气不次,乃失其常”^[7]。此处“卫气稽留”是指卫气运行失常,即卫气不能如常地敷布于外而留滞脉中,经脉

虚空,影响营血运行,导致营卫失调。基于“卫气稽留”理论,结合现代医学及分子生物学研究成果,认识到中性粒细胞胞外诱捕网(Neutrophil extracellular traps, NETs)异常堆积与中医“卫气稽留”相契合,据此提出“肺脾肾亏虚-卫气稽留-NETs异常堆积-CIN关联”病因病机新假说,旨在为中医药防治CIN的研究开辟新思路。

1 卫气与中性粒细胞的生理相关性

1.1 解“卫气”

《说文解字》载:“卫,护也。”《医旨绪余·宗气营气卫气》云:“卫气者,为言护卫周身……不使外邪侵犯也”,表明卫气为机体屏障,具有卫外防御、避免外邪入侵的作用。卫气为水谷之悍气,其运行滑疾流畅。《灵枢·邪客》云:“卫气者,出其悍气之剽疾,而先行于四末分肉皮肤之间而不休者也。”这说明,卫气慄疾滑利,其性刚悍属阳,在人体中活动力强、流动快速、强

收稿日期:2021-07-20

修回日期:2022-01-12

* 四川省中医药管理局中医药重点学科建设项目(2100601):中医肿瘤病学,负责人:由凤鸣;成都中医药大学附属医院科研能力提升“百人计划”项目(21-Y17):肿瘤的中医药防治优势及特色研究,负责人:曾进浩。

** 通讯作者:曾进浩,博士,副教授,主要研究方向:中医药防治肿瘤的临床及基础研究。

悍有力、滑疾利落,行于脉外时主要循四肢肌肉皮肤之间及脏腑诸窍流动。卫气慄悍,驱邪才能强大有力;卫气滑疾,祛邪才能快速利落,从而使人体不易感受外邪的侵袭而致病^[8]。

中医学认为,卫气功能正常发挥依赖于肺、脾、肾三脏,“卫气根源于下焦,资生于中焦,升发于上焦”。详述之,“肺主气属卫”,上焦肺为卫气宣发的门户,卫气的输布运行通过肺气的宣发而布散,从而起到充养肌肤之功^[9];《灵枢·五癯津液别》载:“脾为之卫”,中焦脾的运化功能正常所产生的水谷精微为卫气的化生提供物质基础^[10];下焦为卫气之根,肾气作为一身之气的根本,可蒸腾鼓动卫气使其升而运行有序^[11]。因此,肺、脾、肾三脏是卫气功能正常发挥的关键所在,在人体防卫功能中起着举足轻重的作用。

1.2 卫气的防御作用与中性粒细胞的免疫功能密切相关

中性粒细胞是人体固有免疫系统的重要组成部分,是血液中最丰富的免疫细胞类型,是抵抗许多病原体的第一道防线^[12],这与中医“卫气”的防御作用异曲同工。《灵枢·本藏》篇云:“卫气充则分肉解利,皮肤调柔,腠理致密矣。”可知卫气充盛有保护皮肤粘膜的屏障作用,是对抗邪气最主要的正气;卫气虚损,则不能温养皮肤肌腠,外邪易乘虚入侵,使卫气的正常循行受阻,导致疾病发生。在现代医学中,中性粒细胞是护卫机体、抵御外邪的中坚力量,其通过吞噬作用、分泌细胞因子、产生各种抗体等方式来防御和消灭入侵人体的病原体。而卫气虚损多表现为疲乏、无力、头晕、食欲减退、发热等,这与中性粒细胞减少症的临床表现相似^[13]。

《素问·痹论》记载“卫者,水谷之悍气也,其气慄疾滑利”,说明卫气的正常循行是机体快速运动,防范各种外邪所必需的^[14]。外邪侵袭人体后,卫气会自动地向病邪侵入处聚集,以祛邪外出,这是疾病过程中卫气循行变化的特点之一。如《灵枢·痈疽》云:“寒邪客于经络之中,则血泣,血泣则不通,不通则卫气归之”,其中,“归”字生动形象地阐述了卫气向病邪侵入处聚集的过程。现代免疫学认为,血液中发挥重要免疫作用的中性粒细胞能以变形运动的方式穿过血管内皮到达周围组织,形成中性粒细胞胞外诱捕网吞噬、消灭入侵的细菌或肿瘤细胞,它们具有的变形运动及趋化性与中医认为的卫气慄疾滑利、游走窜透的

特性十分酷似^[15]。若卫气虚损,流动迟缓,失其滑疾,则易导致中性粒细胞胞外诱捕网异常堆积^[16-18]。因此,卫气强盛、循行滑疾是卫气功能正常发挥的前提。

2 中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)异常堆积所致CIN与“卫气稽留”病理相关性

2.1 “卫气稽留”根于肺、脾、肾三脏虚损

早在《黄帝内经》中就有对“卫气稽留”一词的描述,正如《灵枢·口问》曰:“脉道不通,阴阳相逆,卫气稽留,经脉空虚,血气不次,乃失其常”^[7]。“稽留”指滞留于此、不往前行之意,“卫气稽留”则意为卫气停滞不行,是卫气功能失调的一种常见病理变化^[18]。“卫气稽留”由卫气生成、输布障碍所致,其根源在于肺脾肾三脏亏虚。由前述可知,卫气得脾以生化,赖肺以宣发,依肾以循行,中焦生成的卫气要发挥其卫外的功能,需依靠上焦肺气的宣发以及下焦肾气的蒸腾作用,才能得以正常发挥。若脾气虚弱,运化失健,则卫气化生乏源,卫气亏虚;肺气虚弱,宣发无力,卫气不得敷布体表;肾气虚衰,蒸腾鼓动无力,则卫气不得上升,均可致卫外功能减退,发为疾病^[9]。

首先,肺脾肾亏虚致卫气虚损,运行无力,则卫气失其滑疾,流动迟缓,日久形成卫气稽留的状态。然而,卫气稽留并不单纯只是卫气的病变,由于营卫二气均源于水谷精微,二者互根互用、协调运行,卫气功能异常往往会引起营血的病理改变^[20]。正所谓“气旺则血充,气虚则血少”,卫气亏虚则营血衰少,卫虚营损,血少脉道不充,脉道艰涩,或气虚无以推运血行,均可招致血流不畅,营血壅滞,如清代医家王清任《医林改错》云:“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”;营血瘀滞可进一步影响卫气的运行,加重卫气行迟,从而形成“卫气稽留”,产生恶性循环^[21]。正如《灵枢·痈疽》曰:“血泣而不行,不行则卫气从之而不通”。因此,“卫气稽留”并不单纯只是卫气的病变,其本有肺、脾、肾不足致卫气虚损、卫气行迟之基础,且营血衰少、血液瘀滞是其常见病理状态。虽是营卫俱病,然营卫不和病机产生的主导方面在于卫。这种“卫气稽留”状态,是卫气升降运行失常中极为重要的病理变化^[18],若其循脉而行,则不会表现出临床症状。但卫气留滞脉中,卫气功能失调,失其慄疾,亦影响营血运行,从而导致营卫关系的失调。

2.2 NETs的异常堆积所致CIN与“卫气稽留”密切相关

近年来,越来越多研究着眼于一种新的中性粒细胞防御机制——中性粒细胞胞外诱捕网(NETs)。NETs是一种由髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶、组织蛋白酶G和DNA组蛋白酶复合物组成的胞外纤维网状结构^[22]。NETs在很多方面起到均衡器的作用,形成网状结构抓捕循环中的细菌或肿瘤细胞,因此,多数情况下NETs的产生对于机体的固有免疫是有利的。然而研究表明,NETs就像一把双刃剑,在病理过程中若NETs生成过多或降解不及导致异常堆积时,为肿瘤细胞的产生、浸润及转移提供良好的微环境^[23-25],重要的是,肿瘤化疗过程中中性粒细胞的减少与NETs的过度生成、堆积现象密切相关^[16-17,26]。髓过氧化物酶是富含于中性粒细胞特有酶,粒细胞进入循环之前在骨髓内合成并存储于嗜天青颗粒内,是NETs产生过程中的关键酶^[27],外界刺激可导致中性粒细胞聚集,从而释放髓过氧化物酶。化疗药物进入人体后可激活活性氧自由基,使髓过氧化物酶、中性粒细胞弹性蛋白酶等关键酶从嗜天青颗粒转运到细胞核,髓过氧化物酶作用产物次氯酸为释放NETs所必需,中性粒细胞弹性蛋白酶催化连接组蛋白的H1断裂并修饰核心组蛋白,从而促进NETs过度生成^[28-29],诱发或加重CIN。此外,研究证实,造血物质骨髓中含有大量髓过氧化物酶,化疗药例如依托泊苷可上调髓过氧化物酶活性代谢产生依托泊苷醌,该代谢物具有细胞毒性,可抑制p53、NF-1等抑癌基因的活性表达,进一步加重CIN^[30-31]。

中医古籍并无CIN病名,根据其乏力、短气、精神不佳、头晕、四肢酸软、易外感、发热等临床表现,属于中医学“虚劳”范畴^[32]。目前,中医药对CIN的病因病机虽然还没有形成完全统一的认识,但CIN虚证的病机得到大多数医家认可,而肺、脾、肾亏虚是其关键^[33-35]。肺、脾、肾是主司卫气生成、输布环节的重要脏腑,因此肺、脾、肾三脏亏虚,则卫气生化乏源、输布障碍,导致卫气虚损,失其慄疾,推动无力,卫气留滞脉中,营血运行迟缓;卫虚营损,营血亏虚,脉道艰涩,血流不畅,营血壅滞,从而致使“卫气稽留”,此为CIN的中医病机关键^[36]。《素问·气穴论篇》:“荣卫稽留,卫散荣溢,气竭血著,外为发热,内为少气”,其中,荣卫稽留可认为是卫气留滞脉中,影响营血运行,则瘀血

停留,导致的发热、少气与中性粒细胞减少症的临床表现极为相似^[21]。脾为后天之本、气血生化之源,如《景岳全书》谓:“血者水谷之精也,源源而来,而实生化于脾”。化疗药物性峻猛,常损伤脾胃之气,脾虚失于健运,气血无以化生,故见乏力、食欲减退、神疲困倦、口淡乏味、发热等;脾主肌肉,脾虚则见四肢倦怠。另一方面,化疗药可伤及骨髓精气,肾为先天之本、主骨生髓,“肾藏精,精者,血之所成也”(《诸病源候论》),故肾精亏损,精不养髓,可见腰酸腿软、头晕眼花等表现。除此之外,《灵枢·本输》谓:“少阴属肾,肾上连肺,故将两脏”,即只有肾的功能正常,肺方能正常宣发,卫阳才能固密腠理。化疗药可通过损伤肾中精气,致使肺气失于资助,则卫阳虚弱,不得敷布于体表肌腠^[37]。肺为气之本、主一身之气,脾之化生血液与肺脏生理功能的正常发挥密切相关^[38-39],正如《灵枢·营卫生会篇》载:“中焦亦并胃中……化其精微,上注于肺脉,乃化而为血”。若肺气虚弱,则见短气;肺气失充,卫外不固,可见易汗出、易外感等^[40]。综上所述,NETs的异常堆积是CIN的核心病理过程,卫气虚损、卫气稽留与化疗后中性粒细胞减少、NETs异常堆积的病理状态不谋而合。

3 从“卫气稽留”论治化疗后中性粒细胞减少症

《理虚元鉴·治虚有三本》强调:“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,治肺、治脾、治肾,治虚之道毕矣”。此外,有学者根据中药治疗化疗后骨髓抑制的归经统计分析发现,补益药主要归于脾、肺、肾三经^[41]。由此可见,补益肺、脾、肾三脏在治疗CIN中扮演重要角色。然而对于肺脾肾亏虚后所致卫气稽留、营血瘀滞的病理状态缺乏足够而全面的认识。因此,CIN的临证治疗应以培补肺脾肾,增益卫气为主,使卫气强则运行畅,从而对卫气稽留的源头进行治疗。同时,卫气虚损导致营血衰少,脉道艰涩,瘀血内停,因此在益气行卫的基础上还应强调养血和血,化瘀通营。

3.1 补益肺气,行卫通滞

卫气的输布与肺气的宣发功能密不可分。临证发现,治疗CIN中药复方常含有补肺益气、调和营卫之品,如桂枝、黄芪、五味子、灵芝等^[42-44]。其中,桂枝辛温,为温阳助卫、行卫通滞的经典药物,《本草求真》谓桂枝“此体气轻扬……能窜上达表,以通营卫”;黄芪

归肺经,为补肺气要药,《本草纲目》记载“黄芪既补三焦、实卫气,与桂枝同功”,与桂枝相比,黄芪重在养气以巩固卫气,不仅如此,黄芪能“利营卫之气,故凡营卫间阻滞,无不尽通”(《本经疏证》)^[45],因此亦可通行卫气。此外,五味子、灵芝均能补益肺气,五味子味酸,可敛营助卫,《本草经疏》曰:“五味子主益气者,肺主诸气,酸能收,正入肺补肺,故益气也”;灵芝味甘性平,功能补气养血,《本草纲目》记载其:“益肺气”,通过补肺气以实卫气,使卫气得以正常敷布。

3.2 健运脾土,卫气有源

卫气的生成与脾气的健旺密切相关,可通过补脾气以益卫气之化生之源,并促进营血生成,临证治疗时常用到人参、白术、茯苓、山药、炙甘草等健脾之品,常用方如人参养荣汤、归脾汤、薯蓣丸等^[44,46-47]。人参味甘,大补元气,被誉为“治虚劳内伤之第一要药”,与茯苓、白术、炙甘草同用,取“四君子”之意,起到健脾益气之功效。《太平惠民和剂局方》认为四君子汤擅治“荣卫气虚,脏腑怯弱”。脾为后天之本,营卫气血生化之源,脾胃强则营卫强,白术甘温,为补脾益气之正药,与茯苓相伍为健脾之经典药对;薯蓣丸主治“虚劳诸不足,风气百疾”,方中重用薯蓣(即山药)为君药,山药味甘性平,培补中焦脾胃,且山药入肺脾肾三经,可三脏并补,兼顾营卫气血^[48];甘草培土固本,益气血生化之源,张锡纯曰:“甘草性微温,其味至甘,得土气最全……有调和脾胃之功”^[49]。故健脾中药通过补益中焦脾土之气以益卫气之源,使卫气充足、运行流畅。

3.3 补肾益精,血充卫和

卫气的化生赖下焦肾气的滋养补充,卫气的运行亦靠下焦肾气的蒸腾鼓动。因此,临证治疗CIN时常用方如六味地黄丸、左归丸等,常用熟地黄、紫河车、黄精、枸杞子、女贞子、补骨脂等药物补益肾精^[50-51],《诸病源候论》曰:“肾藏精,精者,血之所成也”,肾精充足则营血得充,卫气和畅。其中,紫河车峻补肾血,补益卫气的功能值得重视,正如清代著名医家熊笏云:“欲在表之卫气盛,必须益其肾间动气,如树木培其根本,则枝叶畅茂也,然诸药总不如紫河车之妙,其得血气之余,既非草木可比,且又不寒不热,而为卫气生发之源”;熟地黄调益荣卫、滋养气血,为填精益血之要药;黄精“补诸虚,填精髓”(《本草纲目》),枸杞子“能补益精诸不足”(《药性论》),均可益肾填

精,滋养营血。此类补肾之药可使肾精充盛,精血同源,则营血充足,卫气化生有源,从而使卫气运行得畅。

3.4 养血和血,化瘀通营

营卫二气互根互用,卫气稽留的病理状态往往伴随营血瘀滞,故化瘀通营之品必不可少。如当归、鸡血藤、川芎、三七等中药不仅可以活血化瘀,亦可滋养营血。常用复方例如补肾健脾活血方、补虚化瘀方等^[52-54]。《本草纲目拾遗》言“人参补气第一,三七补血第一”,三七补血之妙在于其不是呆补而是通补,有逐瘀血畅脉道之功,使新血可生、可行、可达于脏腑;当归为补血活血要药,例如《本草正》言:“当归,其味甘而重,故专能补血,其气轻而辛,故又能行血,补中有动,行中有补,诚血中之气药,亦血中之圣药也”;鸡血藤既可活血又兼补血,为“血分之圣药”,具有去瘀生新之功;川芎行气活血,《日华子本草》谓其:“治一切气,一切劳损,一切血,补五劳,壮筋骨,调众脉,破症结宿血,养新血”。因此,养血通营之药既可滋营养血,营血充足则卫气化生有源,卫气乃行,又能活血通营使血脉通利,改善血液瘀滞,促进卫气布散。

4 结语

CIN的发病机制与中性粒细胞胞外诱捕网的过度生成、异常堆积密切相关,本文创新性地以《内经》“卫气稽留”理论为切入点,提出“卫气稽留”是化疗后中性粒细胞减少症的核心病机。肿瘤患者久病本有正虚之象,因化疗药性峻猛,在攻伐体内癌毒的同时,损伤肺脾肾三脏之气,导致卫气虚损,久之卫气愈虚行血无力,脉道不通,营血不行,终致“卫气稽留”,从而诱发CIN。前期课题组一直致力于卫气稽留与CIN发生发展的相关研究。例如,化疗药依托泊苷与NETs髓过氧化物酶结合可代谢形成依托泊苷醌,而益气行卫、养血通营法对NETs髓过氧化物酶及代谢产物的活性均有显著抑制作用,能促进NETs降解,继而改善CIN。据此,我们提出“肺脾肾亏虚-卫气稽留-NETs异常堆积-CIN关联”病因病机新假说,为化疗后中性粒细胞减少症的中医药防治提供了重要的理论依据。中药有毒副作用小、延缓疾病进展、减轻化疗副作用等优势特色,因此从中医“卫气稽留”理论研究CIN的中医治疗具有巨大的理论价值及临床意义。

参考文献

- Weycker D, Chandler D, Barron R, *et al.* Risk of infection among patients with non-metastatic solid tumors or non-Hodgkin's lymphoma receiving myelosuppressive chemotherapy and antimicrobial prophylaxis in US clinical practice. *J Oncol Pharm Pract*, 2017, 23(1): 33-42.
- Lyman G H, Allcott K, Garcia J, *et al.* The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. *Support Care Cancer*, 2017, 25(8): 2619-2629.
- Baig H, Somlo B, Eisen M, *et al.* Appropriateness of granulocyte colony-stimulating factor use in patients receiving chemotherapy by febrile neutropenia risk level. *J Oncol Pharm Pract*, 2019, 25(7): 1576-1585.
- Lyman G H, Allcott K, Garcia J, *et al.* The effectiveness and safety of same-day versus next-day administration of long-acting granulocyte colony-stimulating factors for the prophylaxis of chemotherapy-induced neutropenia: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2017, 25(8): 2619-2629.
- 张驰, 张久荣, 童维佳, 等. 芪胶升白胶囊对改善非小细胞肺癌患者化疗所致中性粒细胞减少症的临床药物疗效研究与分析. *东南国防医药*, 2018, 20(1): 26-29.
- 张平. 十一味参芪片联合重组人粒细胞刺激因子治疗化疗后中性粒细胞减少症的疗效观察. *现代药物与临床*, 2018, 33(6): 1472-1475.
- 田代华, 刘更生整理. *灵枢经*. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 25.
- 沈丕安. 中医卫气理论与免疫性风湿病. *风湿病与关节炎*, 2013, 2(3): 41-44.
- 王凤仪, 赵党生. 卫气、津液——肺主皮毛的媒介和途径. *中医研究*, 2009, 22(12): 4-6.
- 刘新华, 周小青, 罗尧岳. “脾为之卫”浅析. *中医杂志*, 2005, 46(9): 715.
- 张宁一, 周春祥. “卫气根于肾”释义. *云南中医学院学报*, 2008, 31(6): 20-21.
- Liew P X, Kubes P. The neutrophil's role during health and disease. *Physiological Reviews*, 2019, 99(2): 1223-1248.
- 夏菲菲. 中医卫气与西医免疫的比较研究. 青岛: 青岛大学硕士学位论文, 2019: 16.
- 周东浩, 房辉. 代谢和免疫相互作用稳态——复杂性科学视角下的营卫解读. *中华中医药杂志*, 2008, 23(10): 856-859.
- 王普霞, 孙桐. 卫气防御作用研究概览. *南京中医药大学学报*, 2003, 19(5): 316-317.
- Moosavi M A, Djavaheri-Mergny M. Autophagy: New insights into mechanisms of action and resistance of treatment in acute promyelocytic leukemia. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019, 20(14): 3559.
- Li T, Ma R, Zhang Y, *et al.* Arsenic trioxide promoting ETosis in acute promyelocytic leukemia through mTOR-regulated autophagy. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 75.
- 周东浩. 《黄帝内经》卫气运行失常规律浅析. *中华中医药杂志*, 2014, 29(1): 43-45.
- 薛武更, 孙广仁. 谈卫气与五脏的关系. *辽宁中医药大学学报*, 2006, 8(4): 13-14.
- 王秋月, 张茂云. 《灵枢经》“营卫”探源及“营卫失谐”致病机理探赜. *上海中医药杂志*, 2019, 53(5): 45-49.
- 申屠埔, 沈一平, 叶宝东. 卫气及其临床应用探讨. *中国现代医生*, 2019, 57(6): 112-115.
- Demers M, Wagner D. NETosis: a new factor in tumor progression and cancer-associated thrombosis. *Semin Thromb Hemost*, 2014, 40(3): 277-283.
- Park J, Wysocki R W, Amoozgar Z, *et al.* Cancer cells induce metastasis-supporting neutrophil extracellular DNA traps. *Sci Transl Med*, 2016, 8(361): 361ra138.
- Garley M, Jabłońska E, Dąbrowska D. NETs in cancer. *Tumour Biol*, 2016, 37(11): 14355-14361.
- Erpenbeck L, Schön M P. Neutrophil extracellular traps: Protagonists of cancer progression? *Oncogene*, 2017, 36(18): 2483-2490.
- Fomenko Y, Kolesnikova Y, Beynikova I, *et al.* Influence of combined therapy on generation of neutrophil extracellular traps in patients with cervical cancer. *Open Access Maced J Med Sci*, 2018, 6(11): 2097-2100.
- Palmer L J, Cooper P R, Ling M R, *et al.* Hypochlorous acid regulates neutrophil extracellular trap release in humans. *Clin Exp Immunol*, 2012, 167(2): 261-268.
- Rochael N C, Guimarães-Costa A B, Nascimento M T C, *et al.* Classical ROS-dependent and early/rapid ROS-independent release of Neutrophil Extracellular Traps triggered by *Leishmania* parasites. *Sci Rep*, 2016, 5: 18302.
- Jorch S K, Kubes P. An emerging role for neutrophil extracellular traps in noninfectious disease. *Nat Med*, 2017, 23(3): 279-287.
- Atwal M, Lishman E L, Austin C A, *et al.* Myeloperoxidase enhances etoposide and mitoxantrone-mediated DNA damage: A target for myeloprotection in cancer chemotherapy. *Mol Pharmacol*, 2017, 91(1): 49-57.
- Ezoe S. Secondary leukemia associated with the anti-cancer agent, etoposide, a topoisomerase II inhibitor. *Int J Environ Res Public Health*, 2012, 9(7): 2444-2453.
- 章伟, 赵林林, 陈立伟, 等. 恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的中医药防治进展. *四川中医*, 2014, 32(6): 179-182.
- 翟韵怡, 高静东. 化疗后骨髓抑制的中医治疗研究进展. *中医临床研究*, 2021, 13(6): 67-71.
- 陈健, 孙志强, 田英. 从肺脾肾论治恶性肿瘤化疗后骨髓抑制. *湖北中医杂志*, 1999, 21(7): 314.
- 杨祎南, 张亚丽. 化疗后骨髓抑制的中医理论及治疗思路探讨. *中医临床研究*, 2019, 11(5): 17-19.

- 36 郎海燕,刘雅峰,高宽,等.血液肿瘤疾病中医理论创新与发展.现代中医临床,2019,26(3):55-58.
- 37 谭峰,管华全,樊巧玲.人参固本口服液治疗化疗骨髓抑制机制探讨.世界中医药,2021,16(22):3363-3366.
- 38 孙慧媛,李圣耀,李英贤,等.浅谈肺生血.中华中医药杂志,2019,34(2):507-508.
- 39 田梅,张伟.论肺为血脏.中华中医药杂志,2014,29(3):680-682.
- 40 欧田田,代兴斌,孙雪梅.基于“五脏一体观”运用炙甘草汤辨治化疗后白细胞减少症.中国中医药信息杂志,2020,27(8):120-123.
- 41 王璐瑶,张培彤,林月洁,等.基于数据挖掘和网络药理学探讨肺癌化疗后骨髓抑制的用药规律及作用机制.湖南中医药大学学报,2022,42(3):418-424.
- 42 祝晓玲,林志彬.灵芝及灵芝多糖对造血的影响.中药药理与临床,2012,28(1):194-196.
- 43 郭毅峻,金长娟,沙慧芳.七叶灵颗粒对骨髓抑制小鼠造血系统的影响.医药导报,2012,31(12):1547-1549.
- 44 王芳,吴文通,方军.加味人参养荣汤对肺癌化疗骨髓抑制的疗效研究.中华中医药学刊,2018,36(10):2558-2560.
- 45 邹澍.本经疏证.北京:中国中医药出版社,2015:43.
- 46 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.湖北:湖北中医药大学硕士学位论文,2017:18-19.
- 47 杨强强.不同浓度薯蓣丸在升高白细胞方面疗效对比.中国实用医药,2015,10(25):275-276.
- 48 赵大尉,谢甦,张意,等.薯蓣丸重用山药机制探讨.吉林中医药,2016,36(4):398-401.
- 49 张锡纯.医学衷中参西录.山西:山西科学技术出版社,2009:222.
- 50 刘学,赵林林.归脾汤合六味地黄丸加减治疗晚期肺癌化疗骨髓抑制.吉林中医药,2014,34(7):705-706.
- 51 王巧利,姜涛,刘建.补心生血法与补肾生血法对辐照后骨髓抑制小鼠造血的影响.中药药理与临床,2015,31(2):153-154.
- 52 李可馨,曹勇.从健脾补肾化痰法探析化疗后骨髓抑制的治疗.中国中医基础医学杂志,2012,18(4):410-411.
- 53 付正丰,岳秀永.西药联合补肾健脾活血方治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制30例.中国民族民间医药,2017,26(18):108-110.
- 54 雷小林,张敬卫,杨蕾,等.应用补肾化痰法组方对化疗骨髓功能保护的临床研究.中西医结合研究,2013,5(6):288-290.

Treatment of Chemotherapy-induced Neutropenia Based on "Retention of wei qi"

Gao Ying, Ye Xin, Xiang Juyi, Xia Ting, Zeng Jinhao

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610075, China)

Abstract: Chemotherapy-induced neutropenia (CIN) is a common adverse reaction in chemotherapy patients, which is directly related to the risk of infection and even death in clinical patients. Studies have shown that the defensive effect of "wei qi" is closely related to the immune function of neutrophils, and the abnormal accumulation of neutrophil extracellular traps (NETs) is the key mechanism of CIN, which is consistent with the pathogenesis of "wei qi retention". Based on TCM theory and clinical practice, combined with modern medicine and molecular biology research, the author has recognized that the deficiency of lung, spleen and kidney is the fundamental cause of "wei qi retention". Due to the deficiency of wei qi, the flow of wei qi becomes sluggish, and deficiency of wei qi, damage of camp blood, insufficiency of blood vessel, resulting in blood stasis, leading to "retention of wei qi", induce or aggravate CIN. Accordingly, a new hypothesis of "deficiency of lung, spleen and kidney-wei qi retention-abnormal accumulation of NETs-CIN association" was proposed to enrich the scientific connotation of the etiology and pathogenesis of CIN in Traditional Chinese medicine, and to provide new strategies and ideas for the intervention of CIN with the treatment of "replenishing qi, running wei qi, nourishing blood and promoting the circulation".

Keywords: Retention of wei qi, Chemotherapy-induced neutropenia, Pathogenesis, Neutrophil extracellular traps, Replenishing qi and running wei qi, Nourishing blood and promoting the circulation

(责任编辑:李青,审稿人:王瑀、张志华)