

潜阳封髓丹加减治疗化疗相关口腔黏膜炎疗法浅探

卜文玉¹, 李新成²

¹湖北中医药大学第一临床学院, 湖北 武汉

²武汉市中西医结合医院中医科, 湖北 武汉

收稿日期: 2022年5月13日; 录用日期: 2022年6月1日; 发布日期: 2022年6月15日

摘要

化疗相关口腔黏膜炎是临床上恶性肿瘤患者化疗时常见的不良反应, 由于其发病机制复杂, 症状极易反复, 为其治疗带来困难且对患者的生存质量造成严重影响。从中医角度出发在辩证治疗化疗相关口腔黏膜炎时发扬郑钦安先生的“阴火理论”、“扶阳思想”, 结合化疗相关口腔黏膜炎患者多为虚症的体质特点, 辨其病机为阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎, 证型为阳虚阴盛, 善用潜阳封髓丹加减扶阳抑阴、收敛浮阳、引火归元, 疗效显著。列举验案一则以说明。

关键词

潜阳封髓丹, 化疗相关口腔黏膜, 阴火理论, 扶阳思想

Experience of Qianyang Fengsui Pill in the Treatment of Chemotherapy-Induced Oral Mucositis

Wenyu Bu¹, Xincheng Li²

¹The First Clinical Medical Institute, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan Hubei

²Department of Traditional Chinese Medicine, Wuhan Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Wuhan Hubei

Received: May 13th, 2022; accepted: Jun. 1st, 2022; published: Jun. 15th, 2022

Abstract

Chemotherapy-induced oral mucositis is a common adverse reaction in patients with malignant

tumors during chemotherapy. Due to its complex pathogenesis and recurrent symptoms, it is difficult to treat and has a serious impact on the quality of life of patients. From the perspective of traditional Chinese medicine, we dialectically treat chemotherapy-induced oral mucositis, carry forward Mr. Zheng Qin'an's theory of "Yin fire theory", "strengthening Yang thought", and in combination with the physical characteristics that most patients with chemotherapy-induced oral mucositis are deficiency syndrome, argue its pathogenesis is deficiency of Yang Qi, Yin failing to keep Yang, and inflammation of Yin Fire. The syndrome type is Yang deficiency and excess of Yin. Qianyang Fengsui pill is made good use of strengthening Yang and suppressing Yin, converging floating Yang and igniting fire and returning to Yuan. The curative effect is remarkable. One proved case is listed to show the efficacy.

Keywords

Qianyang Fengsui Pill, Chemotherapy-Induced Oral Mucositis, Yin Fire Theory, Strengthening Yang Thought

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

化疗相关口腔黏膜炎(Chemotherapy-induced oral mucositis, CTOM)是口腔上皮黏膜对化疗细胞毒作用的炎症反应,是恶性肿瘤患者在化疗周期多有发生的不良反应,其发生率约为40% [1]。CTOM的初期临床表现为口腔黏膜四周呈苍白色的红斑,逐渐发展致黏膜破溃糜烂,形成多个大小不等、形态不规则的溃疡,其周围红肿、脱皮、疼痛,严重时黏膜糜烂可达口咽部,甚至可达肌层,表面覆盖一层膜状坏死组织[2]。严重影响患者饮食,甚则延迟抗肿瘤治疗,导致患者生活质量降低、预后恶化以及患者管理成本增加[1]。目前尚未发现可有效干预CTOM的治疗手段,2020年MASCC/ISOO更新的《肿瘤继发黏膜炎指南》中将细胞因子重组人白细胞介素-2 (IL-2)、重组人角化细胞生长因子帕利夫明(KGF-1)、抗炎药、维生素、止痛药等作为推荐使用的治疗CTOM的药物,还有规范口腔护理、低剂量激光治疗、口腔冷冻疗法等支持治疗[3],但患者症状极易复发,长期疗效不佳。

“火神派”创始人郑寿全,字钦安,博采诸医家之所长,在《周易》太极八卦、《内经》阴阳五行、《伤寒论》六经辨证的基础上不断探索[4],融会贯通,形成了扶阳学术思想,为后世留下《医法圆通》《医理真传》等著作,并开办“扶阳论坛”,培养了诸多“扶阳派”医家。在临床实践中以郑钦安先生“阴火理论”、“扶阳思想”为理论基础,结合CTOM患者多为虚症的体质特点,辩其病机为阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎,证型为阳虚阴盛,用潜阳封髓丹加减以起扶阳抑阴、收敛浮阳、引火归元之效,疗效显著,现介绍如下。

2. 发病机制

目前对于CTOM的发病机制尚不完全明确,现研究表明其发展主要包括连续发生的五个阶段[1]:

- ① 起始阶段: 化疗药物导致细胞损伤, 活性氧(ROS)释放增加, DNA双链断裂, 激活细胞凋亡通路;
- ② 早期阶段: 死亡细胞释放内源性损伤相关模式分子(DAMP)和ROS信号促进NF- κ B介导的细胞因子转录, 诱导结缔组织和内皮细胞出现早期损伤的表现, 抑制组织氧合, 使得上皮基底细胞死亡;
- ③ 信号放大阶

段: 效应器释放肿瘤坏死因子- α (TNF- α)启动维持 NF- κ B 活性的丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)激活, 导致内皮细胞破坏、组织损伤、血管通透性增加, 通过正反馈机制放大损伤信号, 加速细胞凋亡进程; ④ 溃疡阶段: 黏膜和黏膜下完整性受损, 微生物侵入, 由巨噬细胞及中性粒细胞共同介导的炎症反应发生, 释放新的促炎因子, 进一步推动促凋亡介质的表达, 增加组织损伤, 根据中性粒细胞减少的持续时间和程度, 患者可能会出现主要由链球菌和葡萄球菌引起的菌血症或败血症; ⑤ 黏膜修复阶段: 来自黏膜下层细胞外基质和间质的刺激促进组织再上皮化, 口腔菌群恢复正常, 最终黏膜愈合。

3. 病因病机

在阴阳关系的论述上,《素问·生气通天论》提出阴阳协调平衡观点的同时强调了阳气的主导作用, 曰“凡阴阳之要, 阳密乃固”。郑钦安《医理圆通》云:“阳气流通, 阴气无滞, 自然百病不作。阳气不足, 稍有阻滞, 百病丛生。”同样论证了阳气的重要性。机体阳气固密, 才能够顾护全身, 抵御外邪。《医理真传》中也提到“阳气过衰, 阴气盛, 势必上犯。而阴中一线之元阳, 热必随阴气而上升”。阳气虚衰, 阴气过盛, 阳不能耗阴, 火热之邪随阴气上升, 虚阳外浮则致病[5]。

在中医体系里没有与 CTOM 完全对应的病名, 根据其临床症状, 多数学者认为可归属于“口疮”、“口糜”或“口疔”病范畴之内。《圣济总录》中指出:“心脾有热, 气冲上焦, 熏发口舌, 故作疮也。又有胃气弱、谷气少、虚阳上浮而为口疮者”。可见口疮之病不仅与心脾积热密切相关, 还可能与病人脾胃虚弱、虚阳上浮有关。虽 CTOM 归类为“口疮”范畴, 但因为恶性肿瘤患者体质特点多为阴阳气血俱虚[6], 加之化疗多属攻法[7], 化疗药物为大毒之品, 无论其寒热, 皆能伤人正气, 使阴阳失衡, 因此对于 CTOM 的病因, 一为化疗药毒损伤脾胃之气机, 使脾胃纳运失司, 不能生化濡养气血致口疮; 二为化疗药毒损伤心脾肾之阴液, 虚火内生, 聚而为毒, 虚火蕴毒上冲口腔黏膜致口疮[8]。郑钦安将潜藏于阴中之火称为“龙火”, 龙火不守其位, 则虚火上冲[9]。因此总结阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎是其发病的基本病机, 患者虽口疮四周红肿、灼热, 甚则出现溃疡、疼痛, 但同时伴有神疲、虚乏无力、怕冷、口干喜热饮、大便稀溏、小便清长、脉沉细无力、苔白等一派阳虚的临床症状, 也可反向证明其证型为阳虚阴盛。

4. 治法治则

针对 CTOM “阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎”的病机, 治疗当消除错踞于阳位的阴邪, 将浮越在外的阳气收敛归于本位, 使阴阳调和, 病安内守。郑钦安《医理真传》中提到“但见舌青, 满口津液, 脉息无神……即外现大热, 身疼, 头痛, 目肿, 口疮, 一切诸证, 一概不究, 用药专在这先天立极真种子上治之”。阳虚为病, 虽外现火热之证, 这种既火不是指阳气亢盛或邪热炽盛之实火, 也不是指阴虚阳亢之虚火, 而是因为阳虚阴盛、虚阳外越的一种虚火[10]。因此用药当以扶阳抑阴, 收敛浮阳, 引火归元为治则。

5. 方义解析

附子、砂仁、龟甲、炙甘草四药组成的潜阳丹, 出自清代郑钦安的《医理真传》, 有纳气归肾、引火归元之功, 郑钦安用潜阳丹治疗阳虚阴盛、虚阳上浮之证; 砂仁、黄柏、炙甘草三药组成的封髓丹, 出自元代许国祯的《御药院方》, 有纳气归肾、补益三焦、清下虚火之效, 郑钦安认为封髓丹的作用为回纳肾阳之气, 三焦并补, 调和阴阳水火, 将其用于阳虚火浮证。在《医理真传》和《医法圆通》中, 对封髓丹和潜阳丹的描述共有 12 条相关条文[10], 后世扶阳大家吴佩衡将两方合称为潜阳封髓丹。

古人认为, 肾主水, 水宜升而接济心火, 心主火, 火应降而温煦肾水, 此谓水火既济。砂仁辛温,

归脾胃肾经, 芳香化浊, 健运脾胃, 行气调中, 又能回纳五脏之气而归肾, 宣中焦脾胃之阴邪; 附子大辛大热, 乃命门主药, 能补益肾中命门真火, 壮肾中真阳, 又能引火归元。现代药理学研究表明, 附子水溶性生物碱具有镇痛、抗炎、抗癌的作用[11], 此外, 附子温肾助阳也能够调节机体免疫功能[12]。因此附子在治疗 CTOM 方面可能达到抗炎、调节免疫的效果。龟板咸甘微寒, 归肝肾经, 能佐金平木, 肃降肺气, 促金生水, 具有“通阴助阳”之力, 使心肾相交, 水火既济; 炙甘草甘温补中而调和阴阳, 补中焦以伏火, 有“伏火互根”之妙; 黄柏味苦性寒, 导相火下行而清诸热, 入脾肾而调和水火之枢机, 正如《景岳全书》云[13]: “相火, 当从其性而伏之, 惟黄柏之属可以降之。”因此潜阳封髓丹中黄柏之苦合甘草之甘, 苦甘能化阴, 砂仁之辛合甘草之甘, 辛甘能化阳, 阴阳合化, 交会中宫, 则水火既济[14]。CTOM 之根本为阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎, 潜阳封髓丹可镇潜外越之虚阳, 使“龙火”归于本位, 具体用药则临证化裁, 可通过加用补脾、益气、养血之药补后天以填先天, 使肾阳充旺, 阴阳调和。

6. 医案举隅

患者, 女, 72 岁, 2020 年 8 月 26 日初诊。主诉: 右半结肠腺癌根治术后, 出现口腔黏膜糜烂 1 周。患者 23 月前确诊右半结肠中分化腺癌, T3N0M0, IIa 期, 根治术后行四周期 XELOX (卡培他滨联合奥沙利铂) 化疗方案, 随后出现全血细胞减少, 给予地西他滨联合造血干细胞回输。患者 1 周前无明显诱因出现口腔黏膜多处糜烂, 散在分布, 大小不等, 溃疡面呈凹陷, 周围可见红肿, 伴疼痛不适, 昨日口腔颊部出现血泡, 今日增大至 1 cm², 尚未破溃, 暗紫色, 伴有全身疲乏无力, 口干, 偶有口苦, 四肢不温, 怕冷, 纳食不香, 夜寐可, 二便调, 无鼻衄、齿衄、血尿及便血, 舌红, 苔薄黄, 左关沉, 尺沉细, 右关濡。西医诊断: 结肠恶性肿瘤术后, 化疗相关口腔黏膜炎, 继发性血小板减少; 中医诊断: 口疮, 证属阳虚阴盛, 阴火上炎, 以扶阳抑阴、收敛浮阳、引火归元为治则, 方用潜阳封髓丹加减。处方: 附片(先煎) 10 g, 砂仁(后下) 20 g, 龟板 12 g, 黄柏 30 g, 生龙骨 15 g, 生牡蛎 15 g, 酒黄芩 10 g, 肉桂 10 g, 蝉花 6 g, 炙甘草 6 g。7 剂, 每日 1 剂, 水煎服。

2020 年 9 月 2 日二诊: 患者口腔黏膜糜烂范围较前缩小, 疼痛较前缓解, 口腔血泡已吸收, 纳少, 食欲欠佳, 仍乏力, 口干, 口苦较前稍好转, 怕冷, 寐尚可, 二便尚可, 未见齿衄、鼻衄、血尿及便血, 无腹痛、腰疼, 舌淡红, 色青紫, 苔薄白腻, 脉沉细。处方: 附片(先煎) 10 g, 砂仁(后下) 15 g, 龟板 10 g, 黄柏 15 g, 山药 20 g, 茯苓 15 g, 桂枝 15 g, 生姜 15 g, 蝉花 6 g, 炙甘草 6 g。7 剂, 每日 1 剂, 水煎服。

2020 年 9 月 9 日三诊: 患者口腔黏膜糜烂已基本痊愈, 口干口苦较上周好转, 疲乏无力, 纳可, 夜寐一般, 大便 1 天 1 解, 未见齿衄、鼻衄、血尿及便血, 舌淡红, 苔白腻, 脉沉细。处方: 附片(先煎) 10 g, 砂仁(后下) 15 g, 黄柏 15 g, 肉桂 15 g, 黄芪 30 g, 当归 20 g, 茯苓 15 g, 白术 15 g, 山楂 10 g, 淫羊藿 20 g, 巴戟肉 10 g, 熟地 20 g, 鹿角胶 10 g, 蝉花 6 g。7 剂, 每日 1 剂, 水煎服。随诊, 患者未再发 CTOM, 并继续行后续化疗疗程并中草药方补肾益髓。

按: 患者右半结肠腺癌根治术后行化疗治疗, 继发血小板减少, 1 周前并发 CTOM, 就诊时口腔黏膜散在分布多处糜烂, 周围红肿, 有灼热、疼痛感, 但患者神疲乏力, 四肢不温, 怕冷, 结合舌脉象, 一派阳虚之象, 此即郑钦安所谓“阴火”, 看似外现火热之象, 实则是真寒假热。因此其病机为阳气亏虚、阳不潜阴、阴火上炎, 方以潜阳封髓丹加减扶阳抑阴、收敛浮阳、引火归元, 在此基础上加以生龙骨、生牡蛎滋阴潜阳, 内潜浮游之火; 酒黄芩引药上行, 清头目上焦之火; 《本草求真》云: “肉桂辛甘大热, 大补命门相火, 益阳治阴。”故加用肉桂引火归元, 与附子配伍可补火助阳。二诊时患者 CTOM 症状明显好转, 但考虑到口腔黏膜糜烂数日致食纳不香, 且化疗日久克伐脾胃气机, 故运用山药、茯苓等培补中焦、健脾益气, 以后天脾胃摄入之精微物质培补先天之肾精, 先天之精充沛使后天之气血生化

有源; 生姜、桂枝合用共奏温阳散寒之效。三诊时患者 CTOM 症状已得到控制, 但由于患者结肠癌根治术后又行化疗治疗, 气血俱虚, 故在潜阳封髓丹的基础上辅以黄芪、当归等益气养血之药物, 使全方在扶阳抑阴, 引火归元, 纳气归肾的同时气血双补, 阴阳并调, 阴阳升降自如, 则病乃愈。

7. 小结

湖北省知名中医、首届中医大师李恩宽教授在运用潜阳封髓丹加减治疗阳虚阴盛证方面经验丰富, 他曾将人体比喻成一个不倒翁, 只有下实上虚才能维持机体稳态抵御外邪[15]。在临床诊疗过程中, 遵从郑钦安扶阳思想, 继承和发扬李恩宽教授扶阳抑阴理论思想, 用封髓丹以纳气归肾, 收敛浮阳。郑钦安先生曾指出: “众人皆云是火, 我不敢即云是火。” [16]即是云治病必求其本。对 CTOM 患者局部口腔黏膜红肿、脱皮甚则溃烂、血泡并伴有疼痛等一系列火热外现的症状, 观察其舌苔及脉象却为阳虚之征, 因此辨证时并不是只考虑邪热炽盛或阴虚阳亢, 而是应从整体辨证思想出发结合患者全身症状, 鉴别真假寒热, 辨别其实为阳虚的本质。故临床诊治只有不拘泥于局部症状表现, 辨证施治, 才能做到效如桴鼓, 覆杯而愈。

除了经方及验方的随症加减外, 目前已陆续开展关于潜阳封髓丹加减治疗 CTOM 的临床研究, 杨霖等[17]将 96 例肾阳不足型 CTOM 患者随机分为潜阳封髓丹组和对照组各 48 例, 结果表明潜阳封髓丹组卡氏功能状态评分(KPS 评分)较对照组高, 病程较对照组短, 疼痛评分较对照组减小。潜阳封髓丹给药能降低动物口腔颊囊宏观评分($P < 0.05$)。唐晓丽等[18]建立 5-氟尿嘧啶(5-FU)联合机械划伤致金黄地鼠 CTOM 的模型, 发现潜阳封髓丹对金黄地鼠 CTOM 有一定的改善作用, 能够减轻 5-FU 所致的颊囊组织病理损伤, 研究发现与模型组相比, 潜阳封髓丹各剂量组组织中未见胞核固缩深染、表皮层断裂、坏死肌细胞等现象, 视野中表皮结构完整正常, 真皮层胶原纤维排列紧密, 真皮层下疏松结缔组织中可见少量肥大细胞渗出, 炎症反应减轻。但目前大多数的中医药相关研究都是基于小样本临床数据, 且中药治疗 CTOM 的作用机制、副作用还有待探究。因此, 以后还需进行多中心、大样本的临床观察研究, 探究其机理及副作用, 为推广应用中医药治疗 CTOM 奠定基础。

参考文献

- [1] Pulito, C., Cristaudo, A., Porta, C., Zapperi, S., Blandino, G., Morrone, A., *et al.* (2020) Oral Mucositis: The Hidden Side of Cancer Therapy. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*, **39**, Article No. 210. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01715-7>
- [2] 曲仕宇. 扶正解毒法内外合治含 5-氟尿嘧啶方案化疗后口腔黏膜炎的临床疗效观察[D]: [硕士学位论文]. 山东中医药大学, 2021.
- [3] Elad, S., Cheng, K., Lalla, R.V., Yarom, N., Hong, C., Logan, R.M., *et al.* (2020) MASCC/ISOO Clinical Practice Guidelines for the Management of Mucositis Secondary to Cancer Therapy. *Cancer*, **126**, 4423-4431. <https://doi.org/10.1002/cncr.33100>
- [4] 杨海燕, 王博. 扶阳还看潜阳丹及临证举隅[J]. 中国民间疗法, 2018, 26(7): 1-2.
- [5] 郑盼, 唐农, 莫秋兰, 覃绿星. 潜阳封髓丹加减治疗阳虚型口腔溃疡[J]. 中医杂志, 2018, 59(4): 345-347.
- [6] 李可欣, 尚贝贝, 张青. 基于阴阳学说及引火归元理论探讨潜阳封髓丹治疗恶性肿瘤[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(6): 51-55.
- [7] 杨霖, 王笑民, 孙书贤. 潜阳封髓丹治疗肾阳不足型恶性肿瘤患者化疗相关性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 北京中医药, 2016, 35(4): 367-369.
- [8] 程淼, 张健烽, 刘燕, 刘云霞. 中医药治疗化疗性口腔黏膜炎研究进展[J]. 新中医, 2019, 51(8): 40-42.
- [9] 文秀华. 从潜阳封髓丹谈阳气通达与潜藏[J]. 中国中医药信息杂志, 2021, 28(5): 122-125.
- [10] 覃绿星, 周晓玲, 黎军宏, 黄兰, 莫秋兰, 郑盼, 等. 唐农运用扶阳法治疗老年复发性口腔溃疡经验[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(7): 682-685.

-
- [11] 许欣, 李刚敏, 孙晨, 陈俊仁, 彭成, 谢晓芳, 等. 附子水溶性生物碱及其药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(5): 213-219.
- [12] 杨巧丽, 郑好飞, 刘颖. 温补肾阳法对人体免疫功能低下的治疗作用探讨[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(4): 919-920.
- [13] 许云姣, 吴文笛, 周瑞彬, 杨翼豪, 姜莉云. 潜阳封髓丹与三才封髓丹的异同[J]. 山西中医, 2019, 35(7): 52-54.
- [14] 张万清, 林少贞, 陈传耀, 孔羽, 曹湘萍. 潜阳封髓丹治疗顽固性口腔溃疡[J]. 山西中医, 2016, 32(5): 17-18.
- [15] 张丽敏, 李恩宽, 薛莎. 李恩宽教授运用潜阳封髓丹验案举隅[J]. 湖南中医药大学学报, 2014, 34(11): 37-39.
- [16] 何娟娟, 李恩宽. 李恩宽运用潜阳封髓丹治疗口腔溃疡[J]. 湖北中医杂志, 2014, 36(10): 21-22.
- [17] 杨霖, 王笑民, 孙书贤. 潜阳封髓丹治疗肾阳不足型恶性肿瘤患者化疗相关性口腔黏膜炎的临床观察[J]. 北京中医药, 2016, 35(4): 367-369.
- [18] 唐晓丽, 杨霖, 刘悦, 牛芬溪, 方芳. 潜阳封髓丹对化疗致口腔黏膜炎的作用研究[J]. 中国现代中药, 2020, 22(4): 558-563.