

·理论研究·

虫类药物“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境的理论探讨*

李家铭, 曾丽蓉

(天津中医药大学, 天津 301617)

摘要:骨髓微环境是造血干细胞生长发育的场所,在血液系统疾病中,骨髓微环境的稳态对于疾病的预后具有重要意义。血液病的临床治疗中,靶向药、免疫调节类药物及骨髓移植等技术不断发展,精准治疗的背后,是否有药物能配合改善骨髓微环境进而提高疗效,是一个值得研究的方向。虫类药“虫蚁搜剔”专能疗“久病入络”之疾。血液系统疾病中骨髓微环境的异常亦是“病在络”的体现。基于此,本文结合中医理论、临床及实验相关研究成果探讨虫类药“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境的理论依据,以期为未来的研究方向开拓思路。

关键词:骨髓微环境;虫蚁搜剔;瘀毒入络;虫类复方药物

中图分类号:R285.1

文献标志码:A

文章编号:1673-9043(2022)02-0162-04

骨髓微环境这一概念在1978年由Scolfield首先提出,其认为骨髓微环境可支持造血干细胞的生长、发育^[1]。其构成包括骨内膜微环境和血管周微环境两部分^[2],主要由基质细胞(如间充质干细胞、成骨细胞、血管内皮细胞、单核细胞和巨噬细胞等)及其细胞外物质(如细胞因子、钙离子、骨桥蛋白等)所组成^[3]。研究表明:当骨髓造血微环境中的基质细胞发生异常时,会诱导造血干细胞性状发生改变,造成骨髓衰竭性疾病、骨髓增殖性肿瘤、白血病、骨髓增生异常综合征等血液系统疾病的发生^[4]。而骨髓中恶性细胞又能影响微环境使其成为自己的庇护所,这也是形成微小残留白血病以及缓解后复发的主要原因。血液病的临床治疗中,靶向药、免疫调节类药物及骨髓移植等技术不断发展,精准治疗的背后,是否有药物能配合改善骨髓微环境进而提高疗效,是一个值得研究的方向。近年来,中医药多靶点作用优势的研究不断深入,其在改善骨髓微环境

的作用方面也积累了部分研究成果^[5]。而其中,少见虫类药相关研究。虫类药“虫蚁搜剔”专能疗“久病入络”之疾。血液系统疾病骨髓微环境的异常何尝不是“病在络”的体现。基于此,本文将从中医理论、临床及实验相关研究的角度探讨虫类药“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境的理论基础,以期为未来的研究方向开拓思路。

1 虫类药“虫蚁搜剔”的中医理论渊源

虫类药物的使用源远流长,上可以追溯到秦汉时期,并在历朝历代均有发展^[6]。但直到明清之际,叶天士才首开虫类药理论之先河,在《临证指南医案》中记载了叶天士应用虫类药诸多妙法,并首次提出“久病入络”“虫蚁搜剔”之说,并广泛应用在各种疾病之中,诸如头痛、积聚、疟病、痹等多篇医案。其结合前人所述,加之继承创新,首次提出了“久病在络”的理论,叶天士认为“初病气结在经,久病血伤在络”,其中有病程的长短,也有疾病的传变,但核心在于邪气在气血之间的传变和搏结,这个理论散见于诸多痛症病案,对于久病、重病、难愈之病提供了方法和思路,同时其治疗络病多用辛温通络、搜邪通络、活血化瘀、降气通络、补气通络等方法^[7],但病有在气在血,有轻重缓急。在治疗癥瘕、积聚、疟等重病之时,叶天士习于用虫类之药通络,其药效可见一斑,非草木之属所能及。

* 基金项目:天津市教委科研计划项目(2018KJ041)。

作者简介:李家铭(1998-),男,硕士研究生在读,主要研究方向为《金匱要略》理论与应用研究。

通讯作者:曾丽蓉,E-mail:zlr87108@126.com。

引用格式:李家铭,曾丽蓉.虫类药物“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境的理论探讨[J].天津中医药大学学报,2022,41(2):162-165.

叶天士仿仲景鳖甲煎丸法用以治疟病,但阐发新意,创造性的提出将虫类动物之习性与药性之升降浮沉相联系,飞者升,走者降,用以治疗癥瘕痞母。在治疗积聚之病时,从阳气阴血之间的关系考虑积聚的形成,指出了经络阳不运阴,导致阴血凝结,纯阴而无阳,最后导致癥瘕积聚的产生,而在治疗处方上选用了逆其病势的虫类药物,宣通阳气,深入阴分之痼结,松透病根,使癥瘕积聚消散。

总结虫类药“虫蚁搜剔”具有以下特点:虫蚁可飞升走降,追拔邪气;虫蚁可入阴出阳,松透病根。

2 虫类药“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境——有理可依

血液系统疾病根据其临床表现,中医范畴里通常归于“血证”“虚劳”“癥瘕”等。张仲景在《金匮要略》中记述干血劳一证^[8]:“五劳虚极羸瘦,腹满不能饮食……内有干血,肌肤甲错,两目黯黑。缓中补虚,大黄蛰虫丸主之。”其描述与血液病输血依赖继发的血色病、以及伴有肝脾肿大的骨髓增殖性疾病所见症状体征非常类似。

现在常认为毒邪是恶性血液病发病的重要因素^[9]。毒邪致病有内外之分,病情胶着难解,有时又急骤而发,往往使病情更加复杂多变,多为危急之证,毒邪蕴结之后又会入络入血,导致毒瘀血络,络气闭阻,产生癥瘕积聚^[10-11],其临床症状与现今恶性血液病中白血病细胞浸润人体器官,而导致的肝脾淋巴肿大相类似。临床上亦有许多医家治疗血液病与此相应,如名老中医周霁祥先生创新性地提出了有关骨髓增殖性肿瘤的“毒-瘀-毒”理论,并首用“以毒攻毒”治法治疗急慢性白血病,创制青黄散,用以治疗慢粒,疗效显著^[12]。除此之外,周永明等^[13]认为毒邪是再障发病的主要因素,其多用解毒之法以祛邪,消除毒邪对脏腑的损害,恢复亏损脏腑正气,改善骨髓造血微环境的功能。同时苏鑫等^[14]学者从理论与临床角度分析,得出毒损髓络是急性白血病发生发展的基本病机,其认为毒邪随着人身之络脉游走,损伤人体本原。

基于这些理论而开展的临床与实验研究也证实了瘀毒入络与骨髓微环境障碍密切相关。例如复方活血汤在对小鼠的实验中可改善小鼠骨髓微环境的供氧情况,有利于基质细胞以及细胞外物质的生长与分泌,达到改善骨髓微环境的作用^[15]。运用活血化瘀类鸡血藤复方治疗发现治疗后骨髓网状纤维与骨髓微血管网会同时增生,同时骨髓造血功能会有一定恢复^[16]。中药川芎单体川芎嗪在研究中发

现能够改善骨髓微血管的情况从而改善骨髓微环境,恢复骨髓造血功能等^[17]。

综合前人与今人的经验,临床中从毒瘀入络角度辨治血液病,正合骨髓微环境障碍之病机。结合前述虫类药“虫蚁搜剔”能够追拔邪气、松透病根之特性,说明应对骨髓微环境障碍之毒瘀阻络的病机,虫类药以及包含虫类药的复方如大黄蛰虫丸的使用,有理可依。

3 虫类药“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境——有据可循

近年来,一些虫类药干预血液系统恶性肿瘤的基础研究的证据显示单味虫类药的提取物或者以虫类药为主的复方能够诱导血液肿瘤细胞凋亡、也能保护间充质干细胞、骨髓造血干细胞等,揭示了虫类药具有改善骨髓微环境潜力,值得进一步探究。

如杨文华教授团队发现蝎毒多肽提取物不仅可以诱导人白血病 HL-60 细胞凋亡,也可以通过下调 SDF-1/CXCR4 轴的表达来降低白血病干细胞脱离周围骨髓基质细胞的粘附以及抑制 μ PA 及 μ PAR、MMP2、MMP9 等基因与蛋白酶的表达来达到有效的抑制骨髓微环境中细胞外基质的降解,在这些理论上可以减少白细胞的增殖以及向骨髓外浸润,从而改善生存状态^[18-20]。除此之外,也有研究表明蝎毒多肽对于辐射损伤小鼠骨髓微环境中的骨髓造血干细胞有一定的保护作用,同时可以恢复其一定的增殖能力^[21]。

水蛭提取物对人白血病 HL60 细胞具有抑制作用并存在着诱导其凋亡的可能性,也有学者研究水蛭中氨基酸成分与人白介素-6 联合运用时比单独应用人白介素-6 时,骨髓相和血象有了更好的改善,并认为其可能与改善骨髓造血微环境的造血功能有关^[22-23]。

除此之外中华真地鳖血(即土鳖虫)血淋巴也被报道能抑制人红白血病 HEL 细胞增殖,可以激活线粒体凋亡通路并诱导该细胞的凋亡^[24]。斑蝥也同样发现在实验中具有抑制人白血病细胞 HL60 增殖的功能,并发现这一功能与其下调端粒酶逆转录酶 hTERT mRNA 的表达有关。

还有一些以虫类药为主要组成的中成药,如大黄蛰虫丸、鳖甲煎丸等,基于其破血消癥、祛瘀生新的作用特点,在临床中多用于肿瘤的治疗。近年来一些基础研究也证实了大黄蛰虫丸可以调节骨髓增殖性肿瘤中的骨髓微环境、鳖甲煎丸在体外实验中能够调节骨髓间充质干细胞的分化等。

4 结语和展望

整体而言,虫类药“虫蚁搜剔”改善骨髓微环境有理可依、有据可循。然而,目前大多数研究围绕单味虫类药的单体成分展开,以经典方药来源的成方开展的基础研究还是明显不够。中医药发挥作用的途径是多靶点的,基于“虫蚁搜剔”的特性挖掘虫类复方药物特别是大黄蛰虫丸、鳖甲煎丸等经典中成药干预骨髓微环境从而协助治疗血液肿瘤或改善骨髓造血功能等,既是对传统的继承,也是对经典的创新。期待开展更深入的机制研究并最终反哺到临床应用中。

参考文献:

[1] ENVER T,PERA M,PETERSON C,et al. Stem cell states, fates, and the rules of attraction[J]. Cell Stem Cell,2009,4(5):387-397.

[2] CALVI L M,LINK D C. The hematopoietic stem cell niche in homeostasis and disease[J]. Blood,2015,126(22):2443-2451.

[3] 陆荣,黄慧芳.白血发病与骨髓微环境的关系[J].医学综述,2011,17(18):2762-2765.

LU R,HUANG H F. The relationship of leukemia and bone marrow microenvironment[J]. Medical Recapitulate,2011,17(18):2762-2765.

[4] SARKARIA S M,DECKER M,DING L. Bone marrow micro-environment in normal and deranged hematopoiesis: Opportunities for regenerative medicine and therapies [J]. BioEssays:News and Reviews in Molecular,Cellular and Developmental Biology,2018,40(3):10.1002/bies.201700190.

[5] 沈凤麟,王金环,代月,等.中医药对骨髓造血生态位调控与构建的研究进展[J].中草药,2019,50(18):4470-4476.

SHEN F L,WANG J H,DAI Y,et al. Research progress on regulation and construction of bone marrow hematopoietic niche by traditional Chinese medicine[J]. Chinese Traditional and Herbal Drugs,2019,50(18):4470-4476.

[6] 孟繁洁,于虹.虫类药应用源流谈[J].中华医史杂志,1998,(4):26-28.

MENG F J,YU H. Discussion on the origin of insect medicine application [J]. Lishizhen Medicine and Materia Medica,1998,(4):26-28

[7] 崔冰慧,郑旭锐.叶天士“久病入络”学术思想及络治法探析[J].中医学报,2020,35(1):59-62.

CUI B H,ZHENG X R. Analysis of YE Tianshi's academic thought of “chronic diseases transforming to collaterals” and the method of treating collaterals[J]. Acta Chinese Medicine,2020,35(1):59-62.

[8] 赵珍品,张惠臣,古学奎.活血化瘀法在骨髓增生性疾病中

的应用概况[J].广州中医药大学学报,2001,18(1):88-91.

ZHAO Z P,ZHANG H C,GU X K. General situation of the application of the method of promoting blood circulation to remove blood stasis in myeloproliferative diseases [J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine,2001,18(1):88-91.

[9] 代兴斌,蒋楠,魏学礼,等.“毒”邪与恶性血液病[J].吉林中医药,2011,31(9):822-823.

DAI X B,JIANG N,WEI X L,et al. “Poison” evil and malignant hematological diseases[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine,2011,31(9):822-823.

[10] 张蕾,刘更生.毒邪概念辨析[J].中国中医基础医学杂志,2003,9(7):7-8.

ZHANG L,LIU G S. Analysis of the concept of poisonous evil[J]. China Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine,2003,9(7):7-8.

[11] 苏凤哲.从郁论治原发性血小板增多症:附20例临床疗效分析[J].中国中医基础医学杂志,2006,12(1):45-46.

SU F Z. Treatment of primary thrombocytosis from depression theory: clinical analysis of 20 cases [J]. Chinese Journal of Basic Medicine in Traditional Chinese Medicine,2006,12(1):45-46.

[12] 陈信义,陈珮.中医治疗血液病名家学术观点撷菁[J].北京中医药,2021,40(5):466-469.

CHEN X Y,CHEN P. Summary of academic views of famous doctors in treating hematological diseases with traditional Chinese medicine [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine,2021,40(5):466-469.

[13] 周永明,陈其文.试论毒邪与再生障碍性贫血[J].上海中医药杂志,2008,42(12):51-53.

ZHOU Y M,CHEN Q W. Toxic evils and aplastic anemia[J]. Shanghai Journal of Traditional Chinese Medicine,2008,42(12):51-53.

[14] 苏鑫,陈成顺,许亚梅.基于“毒损髓络”理论辨治急性白血病经验[J].北京中医药,2020,39(1):44-47.

SU X,CHEN C S,XU Y M. Clinical experience of differentiating and treating acute leukemia based on the theory of “toxic damage to medullary collaterals” [J]. Beijing Journal of Traditional Chinese Medicine,2020,39(1):44-47.

[15] 舒砚君,孙汉英,刘文励,等.复方活血汤对免疫诱导再生障碍性贫血小鼠骨髓微环境的作用研究[J].中国中西医结合杂志,1998,18(6):359-361.

SHU Y J,SUN H Y,LIU W L,et al. Effects of composite blood-activating decoction on bone marrow microenvironment in mice of immune-induced aplastic anemia[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine,1998,18(6):359-361.

[16] 苏尔云,邵俊.鸡血藤复方对再生障碍性贫血骨髓网状

- 纤维的影响[J].浙江医学,1998,20(1):14-16.
- SU E Y,SHAO J. Effects of the compound of spatholobi on aplastic anemia bone marrow reticular fibers [J]. Zhejiang Medical Journal,1998,20(1):14-16.
- [17] 刘振芳,孙汉英,刘文励,等.川芎嗪促进急性放射损伤小鼠骨髓造血修复作用的研究[J].中华放射医学与防护杂志,2004(5):396-398.
- LIU Z F,SUN H Y,LIU W L,et al. Study on the effects of ligustrazine on recovery of hematopoiesis in acute irradiation injured mice[J]. Chinese Journal of Radiation Mediation and Protection,2004(5):396-398.
- [18] 郝征,杨文华.蝎毒多肽干预急性白血病髓外浸润传变的机制[J].中华中医药杂志,2012,27(4):1106-1110.
- HAO Z,YANG W H. Study of molecular mechanism on PESV in inhibiting acute leukemic cell extramedullary infiltration and transmutation [J]. China Journal of Traditional Chinese Medicine and Pharmacy,2012,27(4):1106-1110.
- [19] 吕俊秀,杨文华,于文俊,等.蝎毒多肽提取物对人白血病小鼠 SDF-1/CXCR4 轴的影响[J].吉林中医药,2009,29(9):816-817.
- LYU J X,YANG W H,YU W J,et al. The effect of scorpion venom polypeptide extract on SDF-1/CXCR4 axis in mice with human leukemia[J]. Jilin Journal of Traditional Chinese Medicine,2009,29(9):816-817.
- [20] 万增智,杨文华,史哲新,等.全蝎诱导 HL-60 细胞程序性死亡[J].中药药理与临床,1999,15(1):21-23.
- WAN Z Z,YANG W H,SHI Z X,et al. Programmed cell death of HL 60 induced by Scorpion[J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica,1999,15(1):21-23.
- [21] 贺艳杰,孔天翰,董伟华.蝎毒多肽对辐射损伤小鼠骨髓造血干细胞及祖细胞的作用[J].中华生物医学工程杂志,2007,13(5):272-275.
- HE Y J,KONG T H,DONG W H. Effects of scorpion venom polypeptide on bone marrow hematopoietic stem cells and progenitor cells of radiation-damaged mice[J]. Chinese Journal of Biomedical Engineering,2007,13(5):272-275.
- [22] 肖移生,廖夫生,赵志冬,等.水蛭提取物对人白血病 HL60 细胞体外抑制作用研究[J].江西中医学院学报,2013,25(4):63-66.
- XIAO Y S,LIAO F S,ZHAO Z D,et al. Study on inhibitory functions of leech extract on HL60 cells *in vitro* experiment[J]. Journal of Jiangxi University of Traditional Chinese Medicine,2013,25(4):63-66.
- [23] 余昭群,熊良钟,吴祖泽.水蛭中氨基酸成分与人白介素-6 伍用对 60Co- γ 照射小白鼠造血功能的影响[J].中成药,1999,21(4):31-33.
- YU Z Q,XIONG L Z,WU Z Z. Effect of compatibility of amino acid component in Hirudo and human interleukin-6 on hematopoietic function of mice by 60 co-r irradiation [J]. Chinese Traditional Patent Medicine,1999,21(4):31-33.
- [24] 张越,马佑芬,余佳,等.中华真地鳖血淋巴对人红白血病 HEL 细胞增殖及凋亡的影响[J].中国药理学杂志,2021,56(7):539-545.
- ZHANG Y,MA Y F,YU J,et al. Effects of Eupolyphaga sinensis walker hemolymph on proliferation and apoptosis of human erythroleukemia HEL cells[J]. Chinese Pharmaceutical Journal,2021,56(7):539-545.

(收稿日期:2021-11-08)

Theoretical discussion on the improvement of the bone marrow microenvironment by the “insects and ants scavenging” of insect medicine

LI Jiaming,ZENG Lirong

(Tianjin University of Traditional Chinese Medicine,Tianjin 301617,China)

Abstract: The bone marrow microenvironment is the place where hematopoietic stem cells grow and develop. In blood system diseases, the homeostasis of the bone marrow microenvironment is of great significance to the prognosis of the disease. In the clinical treatment of blood diseases, technologies such as targeted drugs, immunomodulatory drugs, and bone marrow transplantation continue to develop. Behind precision treatment, whether there are drugs that can improve the bone marrow microenvironment and improve the efficacy is a direction worth studying. The “insects and antsscavenging” of insect medicine can cure the disease of “long-term sickness into the network”. The abnormality of the bone marrow microenvironment in blood system diseases is also a manifestation of “the disease is in the network”. Based on this, this article combines the theory of traditional Chinese medicine, clinical and experimental research results to explore the theoretical basis for the insect medicine “insects and ants scavenging” to improve the bone marrow microenvironment, hoping to open up ideas for future research directions.

Keywords: bone marrow microenvironment; insects and ants scavenging; stasis toxin enters the network; insect compound medicine