

“扶正护膜汤”联合西药治疗Ⅲ期结直肠癌XELOX化疗后骨髓抑制33例临床研究

张晓妮 任秀东 戴玲玲 司文涛 孟 鹏 侯爱画

(烟台市中医医院, 山东烟台 264000)

摘要 目的:观察扶正护膜汤联合西药对Ⅲ期结直肠癌奥沙利铂联合卡培他滨方案(XELOX)化疗后骨髓抑制的干预作用。方法:将70例Ⅲ期结直肠癌行XELOX方案化疗1周期结束后出现骨髓抑制的患者随机分为治疗组和对照组,每组35例,最终2组各完成33例。2组均接受XELOX方案化疗6个周期并在化疗第1个周期结束后出现骨髓抑制情况时给予干预措施,对照组予常规西医对症治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用扶正护膜汤中药口服,2组均干预至6周期化疗结束。观察并比较2组患者化疗第1、6周期结束后骨髓抑制情况,白细胞、血红蛋白、血小板计数水平及中医证候积分变化情况。结果:治疗组化疗第6周期结束后Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的发生率明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组化疗第6周期结束后白细胞水平明显高于化疗第1周期结束后($P<0.05$),白细胞、血红蛋白、血小板计数水平均明显高于同期对照组($P<0.05$)。治疗组化疗第6周期结束后中医证候积分明显低于化疗第1周期结束后($P<0.05$),且明显低于同期对照组($P<0.05$);对照组化疗第6周期结束后中医证候积分明显高于化疗第1周期结束后($P<0.05$)。2组治疗期间发生不良事件发生情况差异无统计学意义($P>0.05$),予对症治疗后均改善。结论:在常规西药基础上加用扶正护膜汤干预Ⅲ期结直肠癌XELOX化疗所致骨髓抑制可以改善患者骨髓造血功能和临床症状,提高生活质量。

关键词 结直肠癌;抗肿瘤联合化疗方案;药物相关性副作用和不良反应;骨髓抑制;扶正护膜汤;中西医结合疗法

中图分类号 R735.3 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)09-0028-04

基金项目 山东省重点研发计划项目(2019GSF108245);山东省中医药科技发展计划项目(2017-373);烟台市科技计划项目(2016WS050)

结直肠癌为我国常见的恶性肿瘤之一,近30年其发病率和死亡率在我国明显升高,其中Ⅲ期结直肠癌占30%~40%。XELOX方案为Ⅲ期结直肠癌主要的

化疗方案^{[1]403},如出现骨髓抑制时需要在化疗前24 h及化疗完全结束48 h后才可使用粒细胞集落刺激因子等药物,若与化疗药物合用可影响粒细胞集落刺

- [7] 王清海.论高血压的中医概念与病名[J].中华中医药学刊, 2008(11): 2321.
- [8] 梁燕,鲍晓华,李晨梅,等.调督息风针法对非杓型高血压病30例昼夜节律及临床疗效的影响[J].江苏中医药, 2019, 51(8): 68.
- [9] 王志栋,谢素春,王艳君,等.李东垣重视脾胃对燕赵高氏调和脾胃针法的影响[J].现代中西医结合杂志, 2015, 24(33): 3736.
- [10] 李佳.调督熄风针法对肝阳上亢非杓型高血压病患者血浆内皮素和血清一氧化氮的影响[D].张家口:河北北方学院, 2019.
- [11] 宋磊,刘永明,鲁成,等.高血压病中医证型与动态血压相关性研究[J].四川中医, 2015, 33(1): 61.
- [12] SCHILLACI G, SACCHI N. Diurnal blood pressure variation and left ventricular mass[J]. Am J Cardiol, 1996, 77(4): 325.

- [13] 刘峰.高血压病合并糖尿病患者中医体质分布的研究[J].中国处方药, 2014, 12(10): 108.
- [14] 汪国海,霍勇,王梦德,等.轻中度高血压人群叶酸与同型半胱氨酸水平的相关分析[J].疾病控制杂志, 2007, 11(2): 171.
- [15] 王宏伟,吕雪霞,胡吉东.同型半胱氨酸及血脂检测在心脑血管疾病预防治疗中的应用分析[J].临床检验杂志(电子版), 2018, 7(3): 521.

第一作者:梁燕(1979—),女,硕士研究生,副主任医师,主要从事中西医结合防治心血管病、高血压病工作。

通讯作者:王艳君,博士,主任医师,博士生导师。wangyj@sina.com

修回日期:2020-03-05

编辑:蔡 强

激因子的疗效。同时,迅速分化的造血细胞对放化疗敏感,影响造血功能,同时产生发热、骨痛等毒副作用^[2]。近年来中医药在治疗骨髓抑制方面疗效明显,扶正护膜汤为我院肿瘤科学带头人侯爱画教授的经验方,由四君子汤化裁而来,临床中对骨髓抑制及减轻消化道反应有很好的疗效。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,现代研究表明其可改善乳腺癌化疗所致白细胞下降及恶心呕吐等毒性反应^[3],还可改善肺癌化疗骨髓抑制^[4]。本研究我们观察了在常规西药基础上加用扶正护膜汤对Ⅲ期结直肠癌XELOX化疗所致骨髓抑制的干预作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2017年6月至2019年6月我院确诊为Ⅲ期结直肠癌行奥沙利铂联合卡培他滨方案(XELOX)化疗1周期结束后出现骨髓抑制且符合“气血双亏型”证候的患者70例,按患者就诊顺序编号采用随机数字表法分为对照组与治疗组,每组35例。对照组脱落2例(1例病情进展,1例严重肝功能异常),治疗组脱落2例(1例严重消化道反应,1例中途自行停用中药退出研究),最终每组完成33例。治疗组男18例,女15例;平均年龄(55.34 ± 10.75)岁;平均病程(143.14 ± 8.72)d;其中低分化腺癌10例,中分化腺癌18例,高分化腺癌5例。对照组男20例,女13例;平均年龄(52.06 ± 10.03)岁;平均病程(144.09 ± 9.49)d;其中低分化腺癌12例,中分化腺癌17例,高分化腺癌4例。2组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。本研究经烟台市中医医院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[5]中结直肠癌的诊断标准,具有明确的恶性肿瘤病灶,并行病理学检验明确肿瘤部位和组织学类型。病理分期参照美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)第8版结直肠癌TNM分期系统^[6]。骨髓抑制判定标准参考《急性和亚急性毒副反应的表现和分度标准(WHO 1997)》^[7],见表1。

表1 骨髓抑制判定标准

	0	I度	II度	III度	IV度
血红蛋白/(g/L)	≥110	109~95	94~80	79~65	<65
白细胞/(10^9 /L)	≥4.0	3.9~3.0	2.9~2.0	1.9~1.0	<1.0
粒细胞/(10^9 /L)	≥2.0	1.9~1.5	1.4~1.0	0.9~0.5	<0.5
血小板/(10^9 /L)	≥100	99~75	74~50	49~25	<25

1.2.2 中医辨证标准 参考《实用中西医结合肿瘤内科学》^[8]中“大肠癌气血双亏型”诊断标准。主症:面色苍白,气短乏力。次症:纳差食少,形体瘦削,四肢浮肿,腹部胀满,便溏,脱肛下坠。舌脉:舌质淡白或淡红,苔薄白,或少苔,脉细或细弱无力。具备全部主症,次症2项,参考舌脉,即可诊断。

1.3 纳入标准 经病理诊断为结直肠癌Ⅲ期,行XELOX方案化疗1周期后出现骨髓抑制;年龄18~70岁;卡氏评分(KPS)在60分以上;无严重的心、肝、肾、脑和其他器质性或功能性疾病及精神病;患者自愿参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 有自身免疫系统疾病及血液系统疾病、造血功能障碍者;因身体其他原因无法耐受本化疗方案的患者;治疗过程中病情进展,更换化疗方案者;不能遵守规定完成本次治疗者;对本研究处方中任一中药成分过敏患者;要求退出本研究者。

2 治疗方法

2组均采用XELOX方案进行化疗。化疗第1天,奥沙利铂(江苏恒瑞医药集团,批准文号:国药准字H20000337,规格:50 mg/瓶,批号:200119 AM),每次130 mg/m²,静脉滴注2 h;化疗第1到14天,卡培他滨(正大天晴药业集团,批准文号:国药准字H20143044,规格500 mg×12片,批号:190218183),每日1000 mg/m²,分早晚2次口服;化疗第15天至21天,停用化疗药物。以21 d为1个周期,连续治疗6个周期。

2.1 对照组 化疗第1个周期后出现骨髓抑制情况时予常规西医对症治疗。患者骨髓抑制持续下降至Ⅲ度抑制以上,需联合细胞集落刺激因子等治疗(重组人粒细胞刺激因子,杭州九源基因工程有限公司,批准文号:国药准字S10980031,规格150 μg/支,批号:20191004,每次150 μg,1次/d,皮下注射,持续用药,直至白细胞升至 10×10^9 /L以上即停药;注射用重组人白介素-11,华润昂德生物药业有限公司,批准文号:国药准字S20080009,规格:1.5 mg/支,批号:201911014,每次1.5 mg,1次/d,皮下注射,至少连用7~10 d,直至血小板 $\geq 100 \times 10^9$ /L或者血小板升高 50×10^9 /L)。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用扶正护膜汤中药汤剂口服。药物组成:党参15 g,鸡血藤30 g,玉竹12 g,大枣10 g,白花蛇舌草15 g,六神

曲30 g, 灵芝30 g, 炒鸡内金30 g, 姜半夏10 g, 炙甘草6 g, 麸炒白术15 g, 茅苳30 g, 白及30 g, 黄芩30 g, 酒女贞子30 g, 酒黄精30 g, 仙鹤草30 g, 竹茹12 g, 陈皮15 g。水煎, 日1剂, 取汁约400 mL, 分早晚2次口服, 自第1周期化疗后开始服药至6周期化疗结束。中药来源均取自烟台市中医医院中药房, 经相关鉴定机构鉴定为真实药材。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 骨髓抑制情况 比较2组患者化疗第1、6周期结束后骨髓抑制情况。

3.1.2 血液学指标 化疗第1、6周期结束后检测2组患者外周静脉血中白细胞、血红蛋白、血小板计数水平。

3.1.3 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]选取神疲乏力、食少纳呆、气短、恶心等相关症状, 按无、轻、中、重, 分别赋予0、1、2、4分。比较2组患者化疗第1、6周期结束后中医证候总积分变化情况。

3.1.4 不良事件 参照《常见不良事件评价标准(CTCAE)》将不良事件等级分为5级^[10]。1级: 轻度, 无症状或轻度症状, 仅为临床或诊断发现, 无需治疗。2级: 中度, 需要较小、局部或非侵入性治疗, 与年龄相关的工具性日常生活活动受限。3级: 严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命, 导致住院或者延长住院时间, 致残, 自理性日常生活活动受限。4级: 危及生命, 需要紧急治疗。5级: 与AE(不良事件)相关的死亡。

3.2 统计学方法 采用SPSS 17.0统计分析。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 满足正态性、方差齐性计量资料, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用成组 t 检验; 若不满足正态性、方差齐性, 组内比较采用配对样本秩和检验, 组间比较采用两独立样本秩和检验。等级计数资料比较采用秩和检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者化疗第1、6周期结束后骨髓抑制情况比较 见表2。

3.3.2 2组患者化疗第1、6周期结束后白细胞、血红蛋白、血小板计数水平比较 见表3。

3.3.3 2组患者化疗第1、6周期结束后中医证候积分比较 见表4。

表2 治疗组与对照组化疗第1、6周期结束后骨髓抑制情况比较 单位: 例

组别	例数	时间	I度	II度	III度	IV度	III、IV度发生率/%
治疗组	33	化疗第1周期结束后	12	10	7	4	33.33
		化疗第6周期结束后	10	9	4	3	21.21*
对照组	33	化疗第1周期结束后	13	8	9	3	36.36
		化疗第6周期结束后	12	6	9	6	45.45

注: 与对照组同期比较, * $P < 0.05$ 。

表3 治疗组与对照组化疗第1、6周期结束后白细胞、血红蛋白、血小板计数水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	白细胞/ $(10^9/L)$	血红蛋白/(g/L)	血小板/ $(10^9/L)$
治疗组	33	化疗第1周期结束后	3.28 $\pm$ 2.14	112.66 $\pm$ 8.09	174.84 $\pm$ 49.34
		化疗第6周期结束后	3.94 $\pm$ 2.26*	109.30 $\pm$ 7.52*	150.78 $\pm$ 34.94*
对照组	33	化疗第1周期结束后	2.94 $\pm$ 2.06	114.27 $\pm$ 11.87	168.15 $\pm$ 42.77
		化疗第6周期结束后	2.48 $\pm$ 1.53	104.81 $\pm$ 11.64	133.21 $\pm$ 36.65

注: 与本组化疗第1周期结束后比较, # $P < 0.05$; 与对照组化疗第6周期结束后比较, * $P < 0.05$ 。

表4 治疗组与对照组化疗第1、6周期结束后中医证候积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 单位: 分

组别	例数	时间	中医证候积分
治疗组	33	化疗第1周期结束后	10.78 $\pm$ 4.70
		化疗第6周期结束后	8.93 $\pm$ 5.10*
对照组	33	化疗第1周期结束后	11.39 $\pm$ 5.06
		化疗第6周期结束后	12.78 $\pm$ 5.99#

注: 与本组化疗第1周期结束后比较, # $P < 0.05$; 与对照组化疗第6周期结束后比较, * $P < 0.05$ 。

3.4 不良事件 治疗期间治疗组出现2例1级轻度肝功能异常, 1例1级轻度肾功能异常, 2例1级消化道反应; 对照组出现3例1级轻度肝功能异常, 1例1级轻度肾功能异常, 3例1级消化道反应。2组不良事件发生情况比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 予对症治疗均改善。

4 讨论

化疗后骨髓抑制产生的机制为化疗药物作用于细胞的不同增殖周期, 抑制肿瘤细胞分裂, 针对的是生长活跃的细胞, 除恶性肿瘤细胞外, 骨髓造血干细胞、消化道黏膜、皮肤及附属器、子宫内膜和卵巢等器官或组织的细胞更新亦较快, 这是化疗药物导致相应不良反应的组织学基础^[11]。研究表明, 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、白介素-11(IL-11)、促红细胞生成素(EPO)、地塞米松、输血等治疗方法可以改善恶性肿瘤患者化疗后骨髓抑制情况^[12], 但存在远期疗效不稳定、毒副作用明显、价格昂贵等缺点。

骨髓抑制可归属于中医学“虚劳”“内伤发热”

等范畴。肾为先天之本,脾为后天之本,化疗药物损伤脾胃,气血化生无源,而致气血不足^[12]。本病病机为气血亏虚,肾精亏虚,脾胃虚弱。中医药治疗化疗后所致的骨髓抑制,旨在调节气血、阴阳及脏腑功能平衡^[13],治疗原则为顾护正气、补肾健脾、益气养血。侯爱画教授经验方扶正护膜汤,由四君子汤化裁而成,具有补气养血、养阴生津,降逆和胃的功效。方中党参补脾肺气、补血生津,为君药;白术既助党参补益脾胃之气,为脾脏补气健脾第一要药,更以其苦温之性,健脾燥湿,助脾运化,共奏补益脾胃之气,并兼司运化之职;黄芪补气健脾,与白术共为臣药;佐以灵芝补心血、益心气、安心神;大枣补中益气,养血安神;鸡血藤行血补血;玉竹养阴润燥、生津,酒黄精补气养阴、健脾益肾,酒女贞子滋补肝肾,三药合用共奏滋补肝肾之阴,益气生津,具有气阴同补,津血同源之意;鸡内金、六神曲消食和胃;陈皮理气健脾,半夏降逆止呕,竹茹除烦止呕;茅苈味甘性寒,可润燥化痰,清热解毒,与陈皮、半夏共奏健脾和胃降逆止呕之效;白及收敛止血,消肿生肌;白花蛇舌草、仙鹤草解毒消肿;炙甘草补脾肺气,调和诸药为使药。扶正护膜汤选用多种健脾补肾,滋阴养血的药物,气血阴阳同补,补气药与补血药相配,气血双补,补气为重,气为血之帅,气能升血,气旺则血生,补阳药与补阴药相配,则阳得阴助,生化无穷,起到阴中求阳之效。

血细胞计数为骨髓抑制的客观依据,其数值可判断骨髓抑制的程度^[7]。骨髓抑制主要表现为血象中白细胞、血小板、血红蛋白减少,其中白细胞下降最为明显,白细胞中又以中性粒细胞的下降为主,其次是血小板降低,红细胞降低相对不明显。白细胞为人体免疫系统的重要组成部分,具有极其重要的免疫功能。血小板主要是在止血和凝血过程中起重要作用,还有保护血管内皮、参与内皮修复、防止动脉粥样硬化的作用。血红蛋白主要存在于红细胞内,除作为血液缓冲物质而发挥作用外,其主要功能在于携带氧气和二氧化碳,实现机体与外界的气体交换^[14]。化疗期间检测三系数值变化,是使用骨髓抑制的化疗药物的指征,也是使用粒细胞集落刺激因子、白介素-11、促红细胞生成素等药物的指征^[196]。

本研究结果显示,化疗第6周期结束后治疗组Ⅲ、Ⅳ度骨髓抑制的发生率21.21%,明显优于对照组的45.45% ($P<0.05$),且白细胞、血红蛋白、血小板计数水平及中医证候积分均明显优于对照组

($P<0.05$);2组治疗期间不良事件的发生情况差异无统计学意义 ($P>0.05$),予对症治疗均改善。表明扶正护膜汤治疗XELOX化疗所致骨髓抑制可以改善患者临床症状,提高患者的生存质量,对患者骨髓造血功能具有较好的保护作用。下一步拟进行多样本量研究,并对中药的药理进行深入的探讨,进一步证实本治疗方案的有效性。

参考文献

- [1] 石远凯,孙燕.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2015.
- [2] 王中奇,邓海滨,吴继,等.双黄升白颗粒治疗肺癌化疗后骨髓抑制的临床研究[J].上海中医药杂志,2013,47(6):35.
- [3] 陈彦.加味四君子汤对乳腺癌化疗毒副作用的影响[J].中医药导报,2009,15(1):38.
- [4] 陈皎皎,胡陵静,张国铎,等.四君子汤加味对肺癌化疗骨髓抑制的作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2018,24(2):180.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会肿瘤学会分会.中国结直肠癌诊疗规范(2015版)[J].中华普通外科学文献(电子版),2015,9(6):506.
- [6] GREENE F L, PAGE D L, FIEMING I D, et al. AJCC 癌症分期手册[M].毛伟征,苏东朋,李雪萍,等,主译.沈阳:辽宁科学技术出版社,2005:113.
- [7] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2001:648.
- [8] 李佩文,崔慧娟,贾立群.实用中西医结合肿瘤内科学[M].北京:中国中医药出版社,2015:245.
- [9] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:197.
- [10] 皋文君,刘砚燕,袁长蓉.国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版[J].肿瘤,2012,32(2):142.
- [11] 武迎磊,崔向丽,袁耀辉,等.抗肿瘤药物引起骨髓抑制的预防及治疗[J].药品评价,2010,7(14):30.
- [12] 陈志国,郑秋慧.化疗后骨髓抑制中西医结合研究现状[J].世界最新医学信息文摘,2018,18(86):27.
- [13] 王振强,陈宝义,李小江,等.中医药治疗化疗后骨髓抑制的进展[J].中国中医药现代远程教育,2010,8(23):206.
- [14] 高英茂,李和.组织学与胚胎学[M].北京:人民卫生出版社,2010:69.

第一作者:张晓妮(1989—),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合治疗肿瘤。

通讯作者:侯爱画,本科学历,主任医师,硕士研究生导师。zlk2127926@163.com

修回日期:2020-05-10

编辑:蔡强