

健脾补肾中药对恶性骨肿瘤化疗后 骨髓抑制患者外周血象的影响

许京华, 李东升, 李记天

(河南省洛阳正骨医院/河南省骨科医院, 河南 郑州 450016)

摘要 **目的:**观察健脾补肾中药对恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者外周血象的影响。**方法:**将符合要求的 60 例恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者随机分为 2 组, 每组 30 例。联合治疗组采用健脾补肾中药口服联合重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗, 单纯西药组采用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗; 均连续治疗 7 d 为 1 个疗程, 共治疗 1 个疗程。比较 2 组患者治疗前后外周血液中白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数, 并评估白细胞、血红蛋白及血小板抑制程度。治疗结束 1 周后, 评价患者临床症状改善情况及生活质量。**结果:**①白细胞计数。治疗前 2 组患者的白细胞计数比较, 差异无统计学意义 [$(3.28 \pm 0.64) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $(3.19 \pm 0.76) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $t=0.566$, $P=0.576$]; 治疗结束 1 周后, 2 组患者的白细胞计数均高于治疗前 ($t=-6.606$, $P=0.000$; $t=-3.583$, $P=0.000$), 且联合治疗组患者的白细胞计数高于单纯西药组 [$(8.68 \pm 1.75) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $(4.63 \pm 1.20) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $t=10.954$, $P=0.000$]。②血红蛋白含量。治疗前 2 组患者的血红蛋白含量比较, 差异无统计学意义 [$(112.47 \pm 10.05) g \cdot L^{-1}$, $(108.63 \pm 9.67) g \cdot L^{-1}$, $t=-1.941$, $P=0.062$]; 治疗结束 1 周后, 2 组患者的血红蛋白含量均高于治疗前 ($t=-11.750$, $P=0.000$; $t=-5.695$, $P=0.000$), 且联合治疗组患者的血红蛋白含量高于单纯西药组 [$(140.83 \pm 17.36) g \cdot L^{-1}$, $(126.87 \pm 15.56) g \cdot L^{-1}$, $t=4.331$, $P=0.000$]。③血小板计数。治疗前 2 组患者的血小板计数比较, 差异无统计学意义 [$(121.10 \pm 23.51) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $(126.90 \pm 30.52) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $t=-1.250$, $P=0.221$]; 治疗结束 1 周后, 2 组患者的血小板计数均高于治疗前 ($t=-12.528$, $P=0.000$; $t=-5.846$, $P=0.000$), 且联合治疗组患者的血小板计数高于单纯西药组 [$(224.23 \pm 60.28) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $(187.70 \pm 55.89) \times 10^9$ 个 $\cdot L^{-1}$, $t=2.741$, $P=0.010$]。④白细胞抑制程度。治疗结束 1 周后, 联合治疗组 0 度 9 例、I 度 11 例、II 度 7 例、III 度 3 例, 单纯西药组 0 度 4 例、I 度 7 例、II 度 8 例、III 度 6 例、IV 度 5 例; 联合治疗组患者的白细胞抑制程度优于单纯西药组 ($Z=-2.717$, $P=0.007$)。⑤血红蛋白抑制程度。治疗结束 1 周后, 联合治疗组 0 度 8 例、I 度 10 例、II 度 12 例, 单纯西药组 0 度 3 例、I 度 10 例、II 度 6 例、III 度 6 例、IV 度 5 例; 联合治疗组患者的血红蛋白抑制程度优于单纯西药组 ($Z=-2.547$, $P=0.011$)。⑥血小板抑制程度。治疗结束 1 周后, 联合治疗组 0 度 11 例、I 度 13 例、II 度 4 例、III 度 2 例, 单纯西药组 0 度 8 例、I 度 7 例、II 度 8 例、III 度 4 例、IV 度 3 例; 联合治疗组患者的血小板抑制程度优于单纯西药组 ($Z=-2.009$, $P=0.045$)。⑦临床症状改善情况。治疗结束 1 周后, 联合治疗组显著改善 13 例、部分改善 14 例、无效 3 例, 单纯西药组显著改善 7 例、部分改善 12 例、无效 11 例; 联合治疗组患者的临床症状改善情况优于单纯西药组 ($Z=-2.363$, $P=0.018$)。⑧生活质量。治疗结束 1 周后, 联合治疗组改善 16 例、稳定 10 例、降低 4 例, 单纯西药组改善 9 例、稳定 8 例、降低 13 例; 联合治疗组患者的生活质量高于单纯西药组 ($Z=-2.430$, $P=0.015$)。⑨其他。治疗过程中, 单纯西药组 6 例应用促红细胞生成素、3 例输注血小板, 联合治疗组无 1 例采取上述措施。**结论:**对于恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者, 在采用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗的基础上, 应用健脾补肾中药口服治疗, 可以增加外周血液中白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数, 减轻骨髓抑制程度, 有利于改善临床症状、提高生活质量, 其疗效优于单纯采用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗。

关键词 骨肿瘤; 抗肿瘤联合化疗方案; 骨髓抑制; 健脾; 补肾; 中药疗法; 骨肉瘤; 肉瘤, Ewing; 组织细胞瘤, 恶性纤维; 转移癌

Effects of Jianpi Bushen (健脾补肾) traditional Chinese medicine on peripheral hemogram of patients with myelosuppression after chemotherapy for treatment of malignant bone tumors

XU Jinghua, LI Dongsheng, LI Jitian

Luoyang Orthopedic - Traumatological Hospital, Zhengzhou 450016, Henan, China

ABSTRACT **Objective:** To observe the effects of Jianpi Bushen (健脾补肾, JPBS) traditional Chinese medicine (TCM) on peripheral hemogram of patients with myelosuppression after chemotherapy for treatment of malignant bone tumors. **Methods:** Sixty patients with myelosuppression after chemotherapy for malignant bone tumors were enrolled in the study and were randomly divided into 2 groups, 30 cases in

each group. The patients were treated with combination therapy of subcutaneous injection of recombinant human granulocyte colony – stimulating factor (rhG – CSF) and oral application of JPBS TCM (combination therapy group) and monotherapy of subcutaneous injection of rhG – CSF (monotherapy group) respectively for one course of treatment, consecutive 7 days for each course. The white blood cell (WBC) counts, hemoglobin (HGB) contents and platelet counts in peripheral blood were recorded and compared between pretreatment and posttreatment and between the 2 groups, and the inhibition degrees of WBC, HGB and platelet were evaluated. Moreover, the improvement of clinical symptoms and life quality of patients in the 2 groups were evaluated at 1 week after the end of the treatment. **Results:** There was no statistical difference in WBC counts between the 2 groups before the treatment (3.28 ± 0.64 vs $3.19 \pm 0.76 \times 10^9$) cells/L, $t = 0.566$, $P = 0.576$). The WBC counts were higher at 1 week after the end of the treatment compared to pretreatment in the 2 groups ($t = -6.606$, $P = 0.000$; $t = -3.583$, $P = 0.000$), and were higher in combination therapy group compared to monotherapy group (8.68 ± 1.75 vs $4.63 \pm 1.20 \times 10^9$) cells/L, $t = 10.954$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in HGB contents between the 2 groups before the treatment (112.47 ± 10.05 vs 108.63 ± 9.67 g/L, $t = -1.941$, $P = 0.062$). The HGB contents were higher at 1 week after the end of the treatment compared to pretreatment in the 2 groups ($t = -11.750$, $P = 0.000$; $t = -5.695$, $P = 0.000$), and were higher in combination therapy group compared to monotherapy group (140.83 ± 17.36 vs 126.87 ± 15.56 g/L, $t = 4.331$, $P = 0.000$). There was no statistical difference in platelet counts between the 2 groups before the treatment (121.10 ± 23.51 vs $126.90 \pm 30.52 \times 10^9$) cells/L, $t = -1.250$, $P = 0.221$). The platelet counts were higher at 1 week after the end of the treatment compared to pretreatment in the 2 groups ($t = -12.528$, $P = 0.000$; $t = -5.846$, $P = 0.000$), and were higher in combination therapy group compared to monotherapy group (224.23 ± 60.28 vs $187.70 \pm 55.89 \times 10^9$) cells/L, $t = 2.741$, $P = 0.010$). At 1 week after the end of the treatment, the inhibition degree of WBC belonged to grade 0 (9 cases), I (11 cases), II (7 cases) and III (3 cases) in combination therapy group; and belonged to grade 0 (4 cases), I (7 cases), II (8 cases), III (6 cases) and IV (5 cases) in monotherapy group. The patients in combination therapy group got better inhibition degree of WBC compared to the patients in monotherapy group ($Z = -2.717$, $P = 0.007$). At 1 week after the end of the treatment, the inhibition degree of HGB belonged to grade 0 (8 cases), I (10 cases) and II (12 cases) in combination therapy group; and belonged to grade 0 (3 cases), I (10 cases), II (6 cases), III (6 cases) and IV (5 cases) in monotherapy group. The patients in combination therapy group got better inhibition degree of HGB compared to the patients in monotherapy group ($Z = -2.547$, $P = 0.011$). At 1 week after the end of the treatment, the inhibition degree of platelet belonged to grade 0 (11 cases), I (13 cases), II (4 cases) and III (2 cases) in combination therapy group; and belonged to grade 0 (8 cases), I (7 cases), II (8 cases), III (4 cases) and IV (3 cases) in monotherapy group. The patients in combination therapy group got better inhibition degree of platelet compared to the patients in monotherapy group ($Z = -2.009$, $P = 0.045$). At 1 week after the end of the treatment, the clinical symptoms got dramatic improvement in 13 patients, partial in 14 patients and poor in 3 patients in combination therapy group; while the clinical symptoms got dramatic improvement in 7 patients, partial in 12 patients and poor in 11 patients in monotherapy group. The combination therapy group surpassed the monotherapy group in the improvement of clinical symptoms ($Z = -2.363$, $P = 0.018$). At 1 week after the end of the treatment, the life quality was improved in 16 patients, stabilized in 10 patients and reduced in 4 patients in combination therapy group; and was improved in 9 patients, stabilized in 8 patients and reduced in 13 patients in monotherapy group. The combination therapy group surpassed the monotherapy group in the life quality ($Z = -2.430$, $P = 0.015$). During the treatment period, erythropoietin (6 cases) and platelet transfusion (3 cases) were applied to patients of monotherapy group; while none of these measures was used in patients of combination therapy group. **Conclusion:** The combination therapy of subcutaneous injection of rhG – CSF and oral application of JPBS TCM can effectively increase WBC counts, HGB contents and platelet counts in peripheral blood, reduce myelosuppression degree, improve clinical symptoms and promote life quality of patients with myelosuppression after chemotherapy for treatment of malignant bone tumors, and it surpasses the monotherapy of subcutaneous injection of rhG – CSF in the clinical curative effects.

Keywords bone neoplasms; antineoplastic combined chemotherapy protocols; marrow suppression; STRENGTHENING SPLEEN; REINFORCING KIDNEY; DRUG THERAPY (TCD); osteosarcoma; sarcoma, Ewing; histiocytoma, malignant fibrous; metastatic carcinoma

恶性骨肿瘤按照肿瘤的病灶来源可分为原发性(如骨肉瘤、尤文肉瘤、软骨肉瘤)和继发性(如肺癌、乳腺癌、前列腺癌骨转移)2种类型,由于恶性程度高,治疗较为困难^[1]。恶性骨肿瘤的常用疗法包括手

术、放疗和化疗,不同疗法各有其适应证。化疗的常见不良反应是骨髓抑制,可严重影响患者的免疫功能及生活质量,甚至危及生命^[2]。《黄帝内经》载:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚。”正气亏虚,

邪气乘虚而入,是引起恶性肿瘤的主要原因^[3]。肾为先天之本、脾为后天之本,在化疗期间联合应用健脾补肾中药可以起到减毒增效的作用^[4]。为了观察健脾补肾中药对恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者外周血象的影响,我们采用健脾补肾中药联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制,并与单纯重组人粒细胞集落刺激因子治疗进行了比较,现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入研究的患者共 60 例,男 35 例、女 25 例。年龄 10~75 岁,中位数 24 岁。均为 2014 年 12 月至 2019 年 12 月在河南省洛阳正骨医院(河南省骨科医院)住院治疗的恶性骨肿瘤患者,其中骨肉瘤 23 例、尤文肉瘤 7 例、未分化多形性肉瘤 14 例、转移癌(均为非小细胞型肺癌)16 例。骨肉瘤、尤文肉瘤、未分化多形性肉瘤患者均参照《四肢骨肿瘤保肢治疗指南》中的化疗药物使用方案^[5](第 1 周静脉滴注多柔比星 $60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、顺铂 $100 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$,第 2 周水化治疗,第 3 周先静脉滴注甲氨喋呤 $8 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 、6 h 后再肌肉注射亚叶酸钙 9~15 mg)进行治疗,骨转移癌患者均采用多西紫杉醇($60 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)联合顺铂($30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$)的化疗方案^[6]进行治疗。试验方案经医院医学伦理委员会审查通过。

1.2 纳入标准 ①经病理学检查确诊为恶性骨肿瘤;②年龄 10~75 岁;③原发性恶性骨肿瘤采用同一治疗方案,骨转移癌采用同一治疗方案;④第 1 个化疗周期结束后 24 h 内白细胞计数 $\leq 4.0 \times 10^9 \text{ 个} \cdot \text{L}^{-1}$;⑤中医辨证为脾肾亏虚证^[7];⑥卡氏评分^[8] ≥ 60 分。

1.3 排除标准 ①合并骨髓疾病、感染性疾病或其他引起白细胞减少的疾病者;②合并脑、心、肝及造血系统等严重原发性疾病者;③肿瘤转移侵犯骨髓者;④过敏体质者;⑤妊娠期妇女;⑥精神病患者。

1.4 退出标准 ①自行退出试验者;②治疗依从性差者;③治疗期间出现严重不良反应不宜继续参加试验者。

2 方法

2.1 分组方法 采用随机数字表将符合要求的患者随机分为联合治疗组和单纯西药组。

2.2 治疗方法 联合治疗组采用健脾补肾中药联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗,单纯西药组采用重组人粒细胞集落刺激因子治疗,2 组均治疗 1 个疗程。

第 1 个化疗周期结束后,常规皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子 $150 \mu\text{g}$,每日 1 次,连续治疗 7 d 为 1 个疗程。健脾补肾中药药物组成:黄芪 30 g,党参 30 g,补骨脂 15 g,鸡血藤 15 g,熟地黄 15 g,当归 15 g,枸杞子 15 g,炙甘草 6 g。上药统一由本院药房煎煮,每次口服 200 mL,每日 2 次,连续服用 7 d 为 1 个疗程。

治疗期间,至少进行 2 次血常规检查,发现白细胞计数 $\geq 9.5 \times 10^9 \text{ 个} \cdot \text{L}^{-1}$ 时停用重组人粒细胞集落刺激因子。

2.3 临床疗效评价方法 比较 2 组患者治疗前后外周血液中白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数,并评估白细胞、血红蛋白及血小板抑制程度^[6]。治疗结束 1 周后,评价患者临床症状改善情况^[6]及生活质量。临床症状改善情况:显著改善,疗效指数 $\geq 80\%$;部分改善,疗效指数 $30\% \sim 79\%$;无效,疗效指数 $< 30\%$ 。疗效指数 = $[(\text{治疗前症状积分} - \text{治疗后症状积分}) / \text{治疗前症状积分} \times 100\%]$ 。生活质量:改善,治疗后卡氏评分较治疗前增加 10 分以上;稳定,治疗后卡氏评分较治疗前增加或减少 10 分及以内;降低,治疗后卡氏评分较治疗前减少 10 分以上。

2.4 数据统计方法 采用 SPSS22.0 统计软件对所得数据进行统计分析,2 组患者性别、恶性骨肿瘤类型的组间比较均采用 χ^2 检验,年龄、白细胞计数、血红蛋白含量、血小板计数的组间比较均采用 t 检验,白细胞抑制程度、血红蛋白抑制程度、血小板抑制程度、临床症状改善情况、生活质量的组间比较均采用秩和检验,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 分组结果 联合治疗组和单纯西药组各 30 例,2 组患者基线资料比较,组间差异无统计学意义,有可比性(表 1)。

3.2 疗效评价结果

3.2.1 白细胞计数 治疗前 2 组患者的白细胞计数比较,差异无统计学意义;治疗结束 1 周后,2 组患者的白细胞计数均高于治疗前,且联合治疗组患者的白细胞计数高于单纯西药组(表 2)。

3.2.2 血红蛋白含量 治疗前 2 组患者的血红蛋白含量比较,差异无统计学意义;治疗结束 1 周后,2 组患者的血红蛋白含量均高于治疗前,且联合治疗组患者的血红蛋白含量高于单纯西药组(表 3)。

3.2.3 血小板计数 治疗前 2 组患者的血小板计数比较,差异无统计学意义;治疗结束 1 周后,2 组患者的血小板计数均高于治疗前,且联合治疗组患者的血小板计数高于单纯西药组(表 4)。

3.2.4 白细胞抑制程度 治疗结束 1 周后,联合治疗组患者的白细胞抑制程度优于单纯西药组($Z = -2.717, P = 0.007$),见表 5。

3.2.5 血红蛋白抑制程度 治疗结束 1 周后,联合治疗组患者的血红蛋白抑制程度优于单纯西药组($Z = -2.547, P = 0.011$),见表 6。

3.2.6 血小板抑制程度 治疗结束 1 周后,联合治

疗组患者的血小板抑制程度优于单纯西药组($Z = -2.009, P = 0.045$),见表 7。

3.2.7 临床症状改善情况 治疗结束 1 周后,联合治疗组患者的临床症状改善情况优于单纯西药组($Z = -2.363, P = 0.018$),见表 8。

3.2.8 生活质量 治疗结束 1 周后,联合治疗组患者的生活质量高于单纯西药组($Z = -2.430, P = 0.015$),见表 9。

3.2.9 其他 治疗过程中,单纯西药组 6 例应用促红细胞生成素、3 例输注血小板,联合治疗组无 1 例采取上述措施。

表 1 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者的基线资料

组别	样本量/例	性别/例		年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	恶性骨肿瘤类型/例			
		男	女		骨肉瘤	尤文肉瘤	未分化多形性肉瘤	转移癌
联合治疗组	30	18	12	34.67 ± 17.83	13	4	6	7
单纯西药组	30	17	13	33.30 ± 19.73	10	3	8	9
检验统计量		$\chi^2 = 0.069$		$t = 0.415$	$\chi^2 = 1.070$			
P 值		0.793		0.681	0.784			

表 2 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗前后的白细胞计数

组别	样本量/例	白细胞计数/($\bar{x} \pm s, 10^9$ 个 · L ⁻¹)		t 值	P 值
		治疗前	治疗结束 1 周后		
联合治疗组	30	3.28 ± 0.64	8.68 ± 1.75	-6.606	0.000
单纯西药组	30	3.19 ± 0.76	4.63 ± 1.20	-3.583	0.000
t 值		0.566	10.954		
P 值		0.576	0.000		

表 3 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗前后的血红蛋白含量

组别	样本量/例	血红蛋白含量/($\bar{x} \pm s, g \cdot L^{-1}$)		t 值	P 值
		治疗前	治疗结束 1 周后		
联合治疗组	30	112.47 ± 10.05	140.83 ± 17.36	-11.750	0.000
单纯西药组	30	108.63 ± 9.67	126.87 ± 15.56	-5.695	0.000
t 值		-1.941	4.331		
P 值		0.062	0.000		

表 4 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗前后的血小板计数

组别	样本量/例	血小板计数/($\bar{x} \pm s, 10^9$ 个 · L ⁻¹)		t 值	P 值
		治疗前	治疗结束 1 周后		
联合治疗组	30	121.10 ± 23.51	224.23 ± 60.28	-12.528	0.000
单纯西药组	30	126.90 ± 30.52	187.70 ± 55.89	-5.846	0.000
t 值		-1.250	2.741		
P 值		0.221	0.010		

表 5 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗结束 1 周后的白细胞抑制程度

单位:例

组别	样本量	白细胞抑制程度				
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
联合治疗组	30	9	11	7	3	0
单纯西药组	30	4	7	8	6	5
合计	60	13	18	15	9	5

表 6 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗结束 1 周后的血红蛋白抑制程度

单位:例

组别	样本量	血红蛋白抑制程度				
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
联合治疗组	30	8	10	12	0	0
单纯西药组	30	3	10	6	6	5
合计	60	11	20	18	6	5

表 7 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗结束 1 周后的血小板抑制程度

单位:例

组别	样本量	血小板抑制程度				
		0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
联合治疗组	30	11	13	4	2	0
单纯西药组	30	8	7	8	4	3
合计	60	19	20	12	6	3

表 8 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗结束

1 周后的临床症状改善情况

单位:例

组别	样本量	临床症状改善情况		
		显著改善	部分改善	无效
联合治疗组	30	13	14	3
单纯西药组	30	7	12	11
合计	60	20	26	14

表 9 2 组恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者治疗结束

1 周后的生活质量

单位:例

组别	样本量	生活质量		
		改善	稳定	降低
联合治疗组	30	16	10	4
单纯西药组	30	9	8	13
合计	60	25	18	17

4 讨 论

近年来,恶性肿瘤的发生率逐渐增高,对患者的生命造成了严重威胁^[9]。不同类型恶性骨肿瘤的发病特点也不同,如 75% 的骨肉瘤发生于 30 岁以下人群^[10],而骨转移癌则多见于 50 岁以上人群^[11]。从手术、化疗、放疗到靶向治疗,恶性骨肿瘤的治疗方法逐渐增多,但多数患者在采用上述方法治疗后仍会出现肿瘤复发或转移,因此恶性骨肿瘤的治疗目前仍是世界难题^[12]。

有关恶性肿瘤化疗后骨髓抑制,尤其是白细胞减少的文献报道较为多见,但关于恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制的文献报道却相对少见。对于恶性程度较高且对化疗较为敏感的患者,化疗仍是主要治疗方法,但化疗药物的不良反应则限制了其应用,其中最严重的是骨髓抑制。骨髓抑制的出现可能与化疗药物诱导骨髓细胞凋亡、坏死有关^[13]。化疗药物可同时抑制或杀灭肿瘤细胞及增殖活跃的造血细胞^[14],引起骨髓抑制,导致患者的免疫功能低下、生活质量降低,

严重阻碍了化疗的顺利进行。化疗后骨髓抑制患者的常见临床表现是疲劳、纳差、心悸、气短、多汗、肢体酸软,严重时可出现继发性出血或感染,容易危及患者的生命,这也是终止化疗的重要原因。化疗后骨髓抑制的治疗,临床常用的是重组人粒细胞集落刺激因子和血小板,优点是起效快、疗效好、应用范围广,但疗效维持时间短,停药后白细胞可迅速下降,而且会促进大量未成熟细胞释放入血液,加速骨髓再生能力衰退,导致患者出现发热、疼痛等症状^[15]。此外,多次输注血小板可导致血小板产生抗体^[16]。利血生片和鲨肝醇片联合或单独应用,是治疗白细胞减少症的常用药物,但起效相对较慢、效果欠佳^[17]。中医药治疗恶性肿瘤,在减轻临床症状、提高免疫功能、改善生活质量等方面具有一定优势,有利于化疗顺利进行。因此,深入研究化疗后骨髓抑制特点,有针对性地选择相应中药进行治疗,具有重要临床意义。

化疗后骨髓抑制患者的食少便溏、体倦乏力、少气懒言、腰膝酸软、眩晕耳鸣、心悸气短、面白少华等症状,可归于中医学“虚劳”“血虚”等范畴^[18-19]。化疗药物引起的不良反应可视为邪气,邪气与正气交争,可伤及脾肾^[20]。脾主运化,为气血生化之源,脾虚则气血生化乏源;肾藏精,主骨生髓,精血互生,肾虚则髓不能满、血不能化生。因此,对于化疗引起的脾肾亏虚证,可采用健脾补肾中药进行治疗^[21]。我们采用的健脾补肾中药中,黄芪、党参,益气健脾、生津补血为君;补骨脂、枸杞子、熟地黄,补肾养阴、填精益髓为臣;当归、鸡血藤,补血活血为佐(因气虚可致血瘀,故佐用活血药);炙甘草调和诸药为使。研究表明,黄芪能增强机体免疫功能,提高淋巴因子激活的杀伤细胞的抗肿瘤能力,保护肝肾功能,恢复机体内

环境的平衡;党参可兴奋神经系统,提高免疫功能,诱导肿瘤细胞凋亡;补骨脂可提高骨髓造血功能,促进成骨细胞增殖、分化,抑制骨吸收及肿瘤细胞增殖;枸杞子能促进造血功能恢复,增强免疫功能;熟地黄可促进多功能造血干细胞的增殖、分化,能刺激骨髓红系造血祖细胞的生成,有利于减轻贫血症状;当归可直接或间接通过促进淋巴细胞和造血微环境中的基质细胞合成,促进血细胞的生成;鸡血藤具有促进造血、抗肿瘤、抗病毒、抗氧化等作用^[22]。黄芪、党参及当归联合应用,可增强免疫功能,能够有效抑制肿瘤细胞生长^[23-26]。具有补益功效的中药,可促进骨髓造血干细胞增殖、诱导骨髓基质细胞分化,提高造血功能^[26]。将健脾补肾中药与化疗同步或提前使用,可减轻化疗引起的白细胞减少症^[21]。大剂量化疗联合健脾补肾中药治疗恶性肿瘤,可增强化疗效果、减轻化疗药物的不良反应、减少重组人粒细胞集落刺激因子的应用,使化疗周期能按时、足量完成^[27]。

本研究发现,单纯西药组患者治疗结束后的血红蛋白含量及血小板计数均较治疗前提高,可能与停用化疗药后患者心情舒畅、饮食改善有关;联合治疗组患者治疗结束后的白细胞、血红蛋白、血小板抑制程度均优于单纯西药组,说明联合治疗组患者的骨髓抑制程度得到显著改善,因此联合治疗组患者的生活质量也高于单纯西药组。由于我们选择的研究对象均为第 1 个化疗周期结束后的患者,且观察时间有限,不适合进行肿瘤本身变化的评价。

本研究结果显示,对于恶性骨肿瘤化疗后骨髓抑制患者,在采用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗的基础上,应用健脾补肾中药口服治疗,可以增加外周血液中白细胞计数、血红蛋白含量及血小板计数,减轻骨髓抑制程度,有利于改善临床症状、提高生活质量,其疗效优于单纯采用重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗。由于本研究样本量较小,且观察时间有限,后期还需进一步深入研究。

参考文献

[1] 张剑峰,刘宽荣. 骨恶性肿瘤 36 例手术治疗临床分析[J]. 山西医药杂志,2015,44(1):80-82.
[2] 李建强,孙虹斐,靳宇,等. 补肾益精汤联合化疗预防肿瘤患者骨髓抑制的作用及对血清 G-CSF、IL-3 水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(33):3708-3710.
[3] 王和鸣,黄桂成. 中医骨伤科学[M]. 3 版. 北京:中国中

医药出版社,2012:377-378.

[4] 丁聚贤,谢兴文,许伟,等. 中医药在骨肉瘤放化疗中的作用研究进展[J]. 中医正骨,2018,30(5):43-46.
[5] 中华医学会骨科学分会骨肿瘤学组. 四肢骨肿瘤保肢治疗指南[J]. 中华骨科杂志,2019,39(1):1-9.
[6] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2003:537-555.
[7] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2017:120-125.
[8] SCHAG C C, HEINRICH R L, GANZ P A. Karnofsky performance status revisited: reliability, and guidelines[J]. J Clin Oncol, 1984, 2(3):187-193.
[9] CHEN W, ZHENG R, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2):115-132.
[10] CHOI Y Y, KIM J Y, YANG S O. PET/CT in benign and malignant musculoskeletal tumors and tumor-like conditions[J]. Semin Musculoskelet Radiol, 2014, 18(2):133-148.
[11] NIU X, XU H, INWARDS C Y, et al. Primary bone tumors: epidemic - logic comparison of 9200 patients treated at Beijing Ji Shui Tan Hospital, Beijing, China, with 10165 patients at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota[J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(9):1149-1155.
[12] 刘宏杰,张宁,李凌云,等. 甲磺酸阿帕替尼三线及以上治疗晚期恶性肿瘤 52 例疗效观察[J]. 皖南医学院学报, 2020, 39(3):242-245.
[13] 赵秀兰,张星星,郑寰宇,等. HIF 相关信号转导通路因子在宫颈癌中的研究进展[J]. 河北医科大学学报, 2018, 39(11):1360-1364.
[14] 王国华,刘凤玲,张振山,等. 参一胶囊联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察与血清 MMP-9 及 TIMP-1 变化[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6):896-901.
[15] 元建华,李建旺,张曙波,等. 吉西他滨联合替吉奥治疗铂类方案化疗失败晚期鼻咽癌患者临床观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2019, 26(3):170-174.
[16] HOU B, LIU R, QIN Z, et al. Oral Chinese herbal Medicine as an adjuvant treatment for chemotherapy, or radiotherapy, induced myelosuppression: a systematic review and Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017(5):1-13.
[17] 顾玉兰. 粒细胞集落刺激因子在化疗患者中的应用调查[J]. 中国癌症防治杂志, 2014, 6(2):177-180.
[18] 陈丹,陈理. 中医药防治化疗后骨髓抑制的研究进展[J]. 江苏中医药, 2012, 44(7):76-77.

(下转第 50 页)