

归芍升白方改善乳腺癌术后化疗骨髓抑制的临床观察 *

马 璐, 王晓培, 杨 鑫, 肖 丽, 游紫萱, 刘 韶
(成都中医药大学附属医院乳腺外科, 四川 成都 610072)

摘要: 目的 探究归芍升白方对乳腺癌术后化疗患者骨髓抑制的临床疗效。方法 选取2018年1月~2020年12月我院收治乳腺癌术后化疗患者106例,随机分为对照组和观察组,每组53例,对照组采用CEF化疗方案,观察组在化疗同时给予归芍升白方,观察一个化疗周期(21 d)后临床疗效、中医证候评分、骨髓抑制程度、生活质量评分并评价药物安全性。结果 化疗后,观察组中医证候积分降低($P<0.05$),对照组中医证候积分升高($P<0.05$),观察组化疗后中医证候积分各项均显著低于对照组($P<0.05$);与化疗前比较,2组化疗后各时间点的外周血WBC、Hb、PLT水平均降低($P<0.05$),而观察组化疗后各时间点上述指标均显著高于对照组($P<0.05$);化疗后,观察组骨髓抑制 \geqslant III级发生率为9.43%,显著低于对照组的24.53%($P<0.05$);化疗后,2组KPS评分均降低($P<0.05$),但化疗后观察组KPS评分高于对照组($P<0.05$);化疗期间,观察组恶心呕吐、腹泻和便秘的发生率显著低于对照组($P<0.05$),2组肝肾功能异常率差异不具有统计学意义($P>0.05$)。结论 归芍升白方可有效抑制乳腺癌术后化疗患者骨髓抑制,安全性较高,值得临床推广。

关键词: 归芍升白方;中药;乳腺癌术后;化疗;骨髓抑制

中图分类号: R273 文献标志码: A 文章编号: 1000-2723(2021)06-0028-06

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2021.06.005

Clinical observation of Guishao Shengbai Decoction on Improving Bone Marrow Suppression in Breast Cancer Chemotherapy after Surgery

MA Lu, WANG Xiaopei, YANG Xin, XIAO Li, YOU Zixuan, LIU Tao

(Department of Breast Surgery, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the clinical efficacy of Guishao Shengbai decoction on bone marrow suppression in patients undergoing chemotherapy after breast cancer surgery. **Methods** 106 patients undergoing chemotherapy after breast cancer surgery in the hospital were selected between January 2018 and December 2020, and they were randomly divided into control group and observation group with 53 cases in each group. The control group was treated with CEF chemotherapy, and the observation group was given Guishao Shengbai decoction during chemotherapy. The clinical efficacy, scores of TCM syndromes, bone marrow suppression degree and quality of life score were observed after a chemotherapy cycle (21 d), and the drug safety was evaluated. **Results** After chemotherapy, the scores of TCM syndromes were decreased in observation group ($P<0.05$) while the scores were increased in control group ($P<0.05$). After chemotherapy, the scores of various TCM syndromes in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$). Compared with before chemotherapy, the levels of peripheral blood WBC, Hb and PLT were reduced at each time point after chemotherapy in the two groups ($P<0.05$), and the above indicators in observation group at each time point after chemotherapy were significantly higher than those in control group ($P<0.05$). After chemotherapy, the incidence rate of bone marrow suppression \geqslant grade III of 9.43% in observation group was significantly lower than 24.53% in control group ($P<0.05$). The KPS scores in the two groups were lowered after chemotherapy ($P<0.05$), but the KPS score was higher in observation group than that in control

收稿日期: 2021-11-13

* 基金项目: 四川省中医药科学技术研究专项项目(2016Q015)

第一作者简介: 马璐(1994-),女,护师,研究方向:乳腺病的中医药治疗。

group after chemotherapy ($P<0.05$). During chemotherapy, the incidence rates of nausea and vomiting, diarrhea and constipation in observation group were significantly lower than those in control group ($P<0.05$), and there was no statistically significant difference in abnormal rate of liver-kidney function between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Guishao Shengbai decoction can effectively inhibit the bone marrow suppression in patients undergoing chemotherapy after breast cancer surgery, and it has high safety and is worthy of clinical promotion.

KEY WORDS: Guishao Shengbai decoction; traditional Chinese medicine; after breast cancer surgery; chemotherapy; bone marrow suppression

乳腺癌是我国女性发病率最高的癌症,每年新增发病约30.4万人,临床治疗方案多为手术联合放、化疗^[1-2]。骨髓抑制是乳腺癌术后化疗常见不良反应,化疗药物在抑制肿瘤细胞快速分裂的同时也抑制了骨髓中血细胞前体分裂,导致患者外周血细胞减少,感染、贫血风险增加^[3-4]。西医应对骨髓抑制多采用造血细胞集落刺激因子,但这类疗法往往价格高昂,大大增加了患者的经济负担^[5]。化疗后骨髓抑制在中医暂无对应病名,归属“内伤发热”、“虚劳”等范畴,多为脾肾亏虚,气血不足,患者术后正气不足,加之化疗药物之毒,脾肾更伤,气血生化失源,可见发热、气短乏力、神疲懒言、面色淡白或萎黄、头晕眼花、自汗等症状。中医药具有调节患者免疫功能、抑制肿瘤生长、提高患者生活质量的作用^[6],并且在治疗化疗后骨髓抑制上亦取得了一定成效,治法多为扶助正气、补益气血,临床多采用四物汤、八珍汤、十全大补汤、当归补血汤等经典方剂,常用药物包括人参、当归、黄芪、川芎等^[7-8],与造血细胞集落刺激因子比较,副作用较少、安全性高且价格相对较低。归芍升白方由当归、白芍、黄芪等8味中药组成,具有益气养血的功效,目前关

于归芍升白方治疗癌症化疗后骨髓抑制的报道较少,本研究旨在观察归芍升白方对乳腺癌根除术后化疗引起骨髓抑制的作用,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 将我院2018年1月至2020年12月收治的106例乳腺癌术后化疗病例作为研究对象。诊断标准:①西医诊断符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范》(2017年版)^[9]乳腺癌临床表现、术后组织病理检查和影像学检查确诊为乳腺癌,TNM分期标准分期为I、II、III期。②中医诊断标准符合《中药新药证候及疗效评价》^[10]中气虚证和血虚证,主症:气短乏力、神疲懒言、面色淡白或萎黄;次证:头晕眼花、自汗;舌脉:舌淡、脉细。纳入标准:①符合乳腺癌诊断患者,分期为I、II、III期;②年龄30~55岁;③中医证型符合气血两虚型;④患者知情同意并签署知情同意书。排除标准:①合并其他脏器严重原发病;②化疗前1个月或化疗时进行放疗患者;③有精神疾病患者。106例患者随机分为观察组和对照组各53例,2组年龄、临床分期、病理类型比较均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 2组患者基线资料比较

组别	n	年龄	临床分期			病理类型		
			I期	II期	III期	浸润性小叶癌	浸润性导管癌	腺癌
对照组	53	46.62±6.31	8(15.09)	31(58.49)	14(26.42)	26(49.06)	16(30.19)	7(13.21)
观察组	53	44.93±7.39	10(18.68)	26(49.06)	17(32.36)	23(43.40)	19(35.85)	8(15.09)
$t/Z/\chi^2$			1.266	0.196			0.650	
P			0.208	0.845			0.885	

1.2 治疗方法 对照组患者行乳腺癌根治术后采用FEC方案化疗,氟尿嘧啶(500 mg/m²)、表柔比星(50 mg/m²)和环磷酰胺(400 mg/m²)于第1天和第8天静脉滴注1次,21 d为1周期,化疗期间出现白细胞、

血小板减少和贫血时予以对症治疗。观察组在对照组的基础上加用归芍升白方,组成:当归9 g,白芍9 g,黄芪30 g,枸杞子9 g,白术9 g,阿胶3 g,熟地黄9 g,炙甘草6 g。加减:恶心、呕吐加姜半夏、竹茹,食

欲不振加麦芽、山楂、神曲,失眠加酸枣仁、茯神,大便秘结加麻子仁。归芍升白方由我院药房煎制,每日1剂,早晚分服,连服21 d。

1.3 观察指标 ①中医证候评分:按照中医诊断标准,将气短乏力、神疲懒言、面色淡白或萎黄、头晕眼花、自汗按无、轻、中、重分为0、2、4、6分,比较化疗前、后患者中医证候评分变化。②外周血象:在化疗前、化疗开始后每7 d抽取患者静脉血,离心得到血清,采用全自动生化分析仪分析患者外周血象指标,包括白细胞(white blood cell,WBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、血小板(platelet,PLT)水平。③骨髓抑制情况:按照世界卫生组织《抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准》^[11]进行骨髓抑制分级,对比2组骨髓抑制发生率。④生活质量评分:记录并比较

患者化疗前、后的KPS评分^[12]。⑤安全性评价:采集患者化疗前、后空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测患者肝、肾功能;记录并比较化疗前、后患者恶心呕吐、腹泻、便秘等胃肠道反应发生次数。

1.4 统计学方法 所有数据采用SPSS 24.0软件进行统计学分析,计数资料用[n(%)]表示,统计方法 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验,组内不同时间比较采用配对样本t检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2组中医证候积分比较 化疗后,观察组中医证候积分降低($P < 0.05$),对照组中医证候积分升高($P < 0.05$),观察组化疗后中医证候积分各项均显著低于对照组($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$,n=53)

组别	气短乏力		神疲懒言		面色淡白/萎黄		头晕眼花		自汗	
	化疗前	化疗21 d								
对照组	3.16±0.48	4.39±0.66*	3.71±0.76	4.71±0.87*	3.13±0.37	4.38±0.63*	2.96±0.42	3.68±0.55*	4.67±0.75	5.01±0.81*
观察组	3.23±0.54	2.86±0.37*	3.68±0.63	3.06±0.40*	2.98±0.46	2.19±0.41*	3.04±0.57	2.47±0.36*	4.84±0.89	3.43±0.39*
t	0.705	14.721	0.221	12.545	1.850	21.211	0.823	13.401	1.063	12.795
P	0.482	<0.001	0.825	<0.001	0.067	<0.001	0.413	<0.001	0.290	<0.001

注:与治疗前同组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 2组外周血象比较 与化疗前比较,2组化疗后各时间点的外周血WBC、Hb、PLT水平均降低

($P < 0.05$),而观察组化疗后各时间点上述指标均显著高于对照组($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组患者血常规指标比较($\bar{x} \pm s$,n=53)

组别		WBC ($\times 10^9/L$)	Hb (g/L)	PLT ($\times 10^9/L$)
对照组	化疗前	4.90±0.92	110.96±14.32	152.02±9.37
	化疗第7 d	3.04±1.04*	101.84±11.49*	125.35±10.56*
	化疗第14 d	2.91±1.05*	97.98±9.49*	91.36±8.28*
	化疗第21 d	3.23±1.16*	99.58±10.31*	106.89±9.92*
观察组	化疗前	4.48±1.40	109.61±12.88	151.08±10.14
	化疗第7 d	3.75±1.43**	108.85±10.81*	146.28±11.70**
	化疗第14 d	3.46±1.12**	107.48±13.81*	141.29±9.91**
	化疗第21 d	3.32±1.06**	102.65±12.56**	137.26±10.67**

注:与化疗前同组比较,* $P < 0.05$;与同时间对照组比较,** $P < 0.05$ 。

2.3 2组骨髓抑制程度比较 化疗后,观察组骨髓抑制 \geqslant III级发生率为9.43%,显著低于对照组的24.53%($P<0.05$)。见表4。

2.4 2组KPS评分比较 化疗前,2组KPS评分差异无统计学意义($P>0.05$),化疗后,2组KPS评分降低($P<0.05$),且观察组高于对照组($P<0.05$),见表5。

表4 2组患者骨髓抑制分级比较[n(%)]

组别	n	0级	I级	II级	III级	IV级	\geqslant III级发生率
对照组	53	0(0.00)	7(13.21)	33(62.26)	8(15.09)	5(9.44)	13(24.53)
观察组	53	3(5.66)	18(33.96)	27(50.94)	5(9.44)	0(0.00)	5(9.44)
Z/χ^2				11.783			4.283
P				0.001			0.039

表5 2组患者KPS评分比较($\bar{x}\pm s$,n=53)

组别	KPS评分	
	化疗前	化疗21 d
对照组	77.48 \pm 6.39	69.31 \pm 6.08*
观察组	76.82 \pm 7.31	74.11 \pm 9.74*
t	0.495	3.551
P	0.622	0.001

注:与化疗前同组比较,* $P<0.05$ 。

2.5 安全性评价 化疗后,观察组恶心呕吐、腹泻和便秘的发生率显著低于对照组($P<0.05$),两组肝肾功能异常率差异不具有统计学意义($P>0.05$)。

表6 2组患者治疗安全性评价[n(%)]

组别	n	肝功能 异常	肾功能 异常	恶心 呕吐	腹泻	便秘
对照组	53	5(9.43)	2(3.77)	35(66.04)	8(15.09)	12(22.64)
观察组	53	4(7.55)	3(5.66)	14(26.42)	2(3.77)	4(7.55)
χ^2		0.121	0.210	16.737	3.975	4.711
P		0.738	0.647	<0.001	0.046	0.030

3 讨论

乳腺癌在中医属“乳岩”范畴,其根本病机为肝脾亏虚,阴阳失调,造成气滞血瘀,痰浊内阻,临床多采用手术联合放、化疗手段,但化疗药物在中医属“药毒”,通过药物的细胞毒性抑制肿瘤细胞,也会损伤机体正常细胞^[13-14]。中医认为长期化疗会损伤脾、肾,肾为先天之本,脾为后天之本,肾脾虚损气血无以化生,容易耗伤正气,脾不统血则出现瘀血,瘀血与药毒互

结进一步耗伤气血导致脏腑失调,因此中医治疗化疗后骨髓抑制多以补益气血为主,李仁廷教授^[15]将骨髓抑制分为气血两虚、脾胃亏虚、肝肾不足、正虚瘀结4个证型,临床效果显著。刘粉叶等^[16]发现益气养血法通过促进造血生长因子合成、分泌,促进骨髓抑制小鼠骨髓造血细胞增殖,李红涛^[17]使用中药扶正抗癌方联合化疗对乳腺癌患者进行治疗后患者临床疗效较好,免疫功能及生存质量也得到了有效改善,祝微等^[18]分析了中医治疗骨髓抑制的用药规律,发现所用药材性味多温平,主要归脾、肾,黄芪、白术、当归、党参和茯苓是高频使用药物。虽然中医药治疗化疗致骨髓抑制的机制尚不明确,但目前的研究结果表明,中药可改善化疗后骨髓抑制引起的贫血,还可降低感染发生率,避免病情进一步加重。

归芍升白方由8味药组成,方中当归为“血中圣药”,具有补血活血之功,白芍养血敛阴、柔肝止痛,黄芪健脾益气,白术健脾益气、燥湿止汗,熟地、阿胶滋阴补血,枸杞补益肝肾,炙甘草补脾益气、和中缓急、调和诸药,8味药配伍一方面健脾益气,补气以生血,推动气血化生,另一方面气血双补滋养脏腑。中医药在现代药理学方面也有改善化疗后骨髓抑制的研究基础^[19-20],本方当归中的当归多糖通过促进造血干细胞增殖、分化发挥补血作用,阿魏酸可抗血小板凝集^[21],徐昊等^[22]发现黄芪和当归1:1配伍后,其中5种活性成分可促进骨髓抑制小鼠多种血细胞增殖,芍药内酯苷可调控造血细胞抑制改善小鼠血虚状态^[23]。Huang等^[24]发现健脾补血方通过上调HRF2/HO1/NQO1信号通路减轻化疗后骨髓抑制,该方组成中黄

芪、当归、白术、白芍与本方相似。本研究中观察组加用归芍升白方可显著改善乳腺癌术后气血两虚患者气短乏力、神疲懒言、面色淡白或萎黄、头晕眼花、自汗、舌淡、脉细等中医症状，显著降低中医症候积分，提高KPS评分，这与贾震宇等^[25]的研究结果类似。乳腺癌患者经手术治疗本就正气受损，长期化疗进一步损伤正气，损及脾肾，致使气血两虚，归芍升白方可改善患者气血亏虚，恢复机体正气，发挥中医整体观念的优势，减轻疾病带来的身心负担，提高患者生存质量。化疗后观察组血细胞水平高于对照组，骨髓抑制 $\geq III$ 级的发生率较低，这与刘雄伟等^[26]的研究结果类似，表明归芍升白方可有效改善乳腺癌术后化疗引起的骨髓抑制。分析原因，对照组外周血WBC、Hb、PLT先降低后升高趋势可能与化疗过程中出现白细胞、血小板减少和贫血后采取对症治疗相关，这种疗法可暂时提升血细胞水平；而观察组外周血WBC、Hb、PLT虽呈持续降低趋势，且各时间点水平均高于对照组，说明加用归芍升白方可减缓血细胞降低趋势，这可能与归芍升白方中当归、白芍、黄芪、熟地、阿胶等药物协同发挥补血的药理作用相关。

比较2组患者化疗前、后肝、肾功能以及恶心呕吐、腹泻、便秘等化疗造成的不良反应，发现归芍升白方可有效降低胃肠道不良反应发生率，这与潘志欣等^[27]的研究结果一致。中医药改善癌症患者放、化疗毒副作用及增加放化疗耐受性已有诸多报道证实^[28-29]，本文中归芍升白方可明显降低乳腺癌术后化疗患者胃肠道反应及骨髓抑制情况，主要与汤方中黄芪、白术、炙甘草等药材发挥健脾益胃、益气建中之功效有关，随证加减的姜半夏、竹茹可降逆化痰止呕，与黄芪、白术等配伍协同发挥功效。

综上所述，归芍升白方可有效降低乳腺癌术后化疗患者中医证候积分，提高外周血血清WBC、Hb、PLT水平，降低骨髓抑制和胃肠道不良反应发生率，提高患者KPS评分，整体安全性较高，值得临床推广。

参考文献：

- [1] WU C C, LI M, MENG H B, et al. Analysis of status and countermeasures of cancer incidence and mortality in China[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(5): 640-647.
- [2] BARZAMAN K, KARAMI J, ZAREI Z, et al. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84: 106535.
- [3] HE M J, WANG N, ZHENG W X, et al. Ameliorative effects of ginsenosides on myelosuppression induced by chemotherapy or radiotherapy[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113581.
- [4] OUN R, MOUSSA Y E, WHEATE N J. The side effects of platinum-based chemotherapy drugs: a review for chemists [J]. Dalton Trans, 2018, 47(19): 6645-6653.
- [5] 苗耀东, 李英红, 沈浩玥, 等. 恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的中医药研究进展[J]. 吉林中医药, 2019, 39(2): 273-277.
- [6] 王冬, 谈遥, 于海洋, 等. 中药多靶点抗乳腺癌的研究进展[J]. 中南药学, 2019, 17(10): 1600-1607.
- [7] 翟文娟, 梁栋, 时光喜, 等. 自拟调和营卫1号方治疗乳腺癌术后化疗中骨髓抑制及恶心呕吐的临床研究[J]. 中医药导报, 2019, 25(3): 99-102.
- [8] 邵永华, 孙晖, 张宁. 中药辅助治疗化疗后骨髓抑制的实验研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(9): 21-24.
- [9] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017年版)[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(9): 695-759.
- [10] 商洪才, 王保和, 张伯礼. 中药新药证候及疗效评价[J]. 中药新药与临床药理, 2004, 15(5): 365-368.
- [11] 世界卫生组织. 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准(WHO标准)[J]. 癌症, 1992, 4(3): 254.
- [12] 陈剑, 王宙, 吕丽媛, 等. 黄芪升白胶囊预防结直肠癌术后化疗骨髓抑制临床研究[J]. 北京中医药, 2021, 40(7): 747-750.
- [13] 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(17): 876-882.
- [14] 陈芳芳, 王英浩, 王玲玲, 等. 中医治疗乳腺癌放化疗后骨髓抑制临床进展[J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 1974-1978.
- [15] 刘璐, 李仁廷, 崔旭旭. 李仁廷教授治疗化疗相关性骨髓抑制临床经验[J]. 陕西中医, 2020, 41(7): 954-956.
- [16] 刘粉叶, 沙其朋, 王娓娓. 益气养血法对骨髓抑制小鼠骨髓造血的促增殖作用及机制[J]. 中华中医药学刊, 2019, 38(10): 218-222.

- 2019,37(10):2328–2331.
- [17] 李红涛. 中药扶正抗癌方联合化疗对乳腺癌患者肿瘤标志物及免疫功能的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(3): 131–133.
- [18] 祝微, 王文娟, 周杰, 等. 中医药防治肿瘤放化疗后骨髓抑制的用药规律分析[J]. 环球中医药, 2020, 13(1): 40–47.
- [19] 丁欢, 吴承杰, 潘娅岚, 等. 黄芪及当归改善化疗后骨髓抑制的分子机制研究进展[J]. 中国医药导报, 2020, 17(5): 23–26.
- [20] 曾妙, 甘家丽, 黄培锋, 等. 中医药防治化疗后骨髓抑制疗效及药理机制研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(10): 213–216.
- [21] 黄红泓, 覃日宏, 柳贤福. 中药当归的化学成分分析与药理作用探究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(58): 127.
- [22] 徐昊, 黄小平, 张伟, 等. 黄芪和当归的主要活性成分配伍对骨髓抑制小鼠造血功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(5): 707–713.
- [23] 王成龙, 王林元, 朱映黎, 等. 芍药内酯苷对放射线辐照法致血虚免疫抑制小鼠的补血作用及机制研究[J]. 环球中医药, 2017, 10(7): 782–787.
- [24] HUANG Q J, FENG L Z, LI H, et al. Jian-Pi-Bu-Xue-Formula Alleviates Cyclophosphamide-Induced Myelo-suppression via Up-Regulating NRF2/HO1/NQO1 Signaling[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 1302.
- [25] 贾震宇, 李彦品, 魏玉芳, 等. 扶正益髓方防治乳腺癌术后化疗骨髓抑制的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2017, 32(1): 20–22.
- [26] 刘雄伟, 周楚瑶, 刘静冰, 等. 益髓方改善晚期胃癌患者应用卡培他滨所致的骨髓抑制症状的研究[J]. 华南国防医学杂志, 2020, 34(1): 27–31.
- [27] 潘志欣, 程旭锋, 沈秀华, 等. 温阳健脾理气汤联合穴位注射防治乳腺癌化疗后胃肠道不良反应临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(10): 1442–1444.
- [28] 曹迪, 张亚密, 全建峰. 中医药改善化疗毒副反应的研究进展[J]. 中国中医急症, 2020, 29(7): 1302–1305.
- [29] 刘娟, 胡臻, 吕茜倩, 等. 基于SCI文献分析的中药不良反应科研态势研究[J]. 成都医学院学报, 2019, 14(4): 525–529.