

益肾升白贴联合穴位注射治疗放疗所致骨髓抑制的疗效观察

王金惠¹, 郑维波², 罗建芬¹, 奚江¹, 于馨然¹, 刘红英^{3*}

(1. 文山州人民医院, 云南 文山 66300; 2. 文山州中医医院, 云南 文山 663000;

3. 云南中医药大学, 云南 昆明 650500)

摘要: **目的** 观察益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗恶性肿瘤放疗所致骨髓抑制的疗效及副作用。**方法** 将 101 例恶性肿瘤放疗后发生骨髓抑制的病人随机分成 3 组, 35 例采用益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗, 35 例仅采用穴位注射地塞米松治疗作为对照组 1 组, 31 例以重组人粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗作为对照组 2 组。观察骨髓功能恢复情况及用药的不良反应。**结果** 3 组病人骨髓功能恢复时间及总有效率无统计学差异 ($P>0.05$), 3 组病人经治疗后再程放疗, 骨髓功能分级有统计学意义 ($P<0.05$), 益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗组再程放疗期间, 仍对骨髓功能有显著保护作用。3 组病人均无特殊不良反应。**结论** 益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗恶性肿瘤放疗后骨髓抑制安全、有效, 且对骨髓功能保护时间长, 无明显不良反应, 值得临床推广使用。

关键词: 益肾升白贴; 穴位注射; 放疗; 骨髓抑制; 随机对照试验

中图分类号: R273

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2023)03-0019-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2023.03.004

Effect of Yishen Shengbai Plaster Combined with Acupoint Injection on Myelosuppression Caused by Chemoradiotherapy

WANG Jinhui¹, ZHENG Weibo², LUO Jianfen¹, XI Jiang¹, YU Xinran¹, LIU Hongying³

(1. The People's Hospital of Wenshan Prefecture, Wenshan 663000, China; 2. Wenshan Prefecture Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenshan 663000, China; 3. Yunnan University of Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To observe the efficacy and side effect of Yishen Shengbai Plaster combined with acupoint injection on myelosuppression caused by chemoradiotherapy in malignant tumors. **Methods** Chemotherapy were randomly divided into three groups, 35 patients were treated with combined acupoint injection dexamethasone, 35 patients with only acupoint injection dexamethasone treatment as a control group 1, 31 patients with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor subcutaneous injection treatment as a control group 2. Bone marrow function recovery and drug adverse effects were observed. **Results** There was no statistical difference in recovery time and total response rate ($P>0.05$). The three groups underwent chemoradiotherapy and bone marrow function was significant ($P<0.05$) in the treatment group of dexamethasone injection. None of the three groups of patients had special adverse effects. **Conclusion** Bone marrow suppression combined with acupoint injection is safe and effective, and has no obvious adverse effects against bone marrow function, which is worthy of clinical application.

KEY WORDS: Yishen Shengbai Plaster; acupoint injection; chemoradiotherapy; bone marrow suppression; randomized controlled trial(RCT)

恶性肿瘤发病率逐年升高, 严重威胁着人民身体健康, 并且已经成为我国居民的第 1 位死亡原因^[1]。放疗是恶性肿瘤的主要治疗方法, 骨髓抑制是放疗

常见的毒副反应。化学药物是细胞毒性药物, 其进入血液后, 随血流到全身各个器官、组织及细胞内, 攻击癌细胞而发挥抗肿瘤作用^[2]。化疗药物不但能杀灭癌

基金项目: 右江民族医学院 2019 年度校级科研课题(yy2019ky026)

作者简介: 王金惠(1982-), 女, 主治医师, E-mail: 1057676347@qq.com

* **通信作者:** 刘红英(1958-), 女, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向: 中医肿瘤、脾胃病的防治研究, E-mail: 1hy0221292@163.com

细胞,对正常细胞也有毒性,特别是对那些新陈代谢旺盛的细胞,如骨髓细胞。骨髓抑制是肿瘤患者进行化疗时最常见的不良反应,发生率约 34.8%^[3]。骨髓是主要的造血器官,骨髓造血组织和细胞对放射线高度敏感,因而在放疗的过程中,特别容易被放射线损伤,骨髓造血功能因此受损并导致骨髓抑制的发生。骨髓抑制发生后,患者多表现为乏力头晕、肢体酸软、骨关节疼痛、食欲下降、无精打采、低热等反应,处理不及时可能导致严重的感染甚至死亡。严重的骨髓抑制使得患者不得已支付额外治疗成本,推迟相关肿瘤治疗,贻误控制肿瘤的时机,影响疗效,所以针对放化疗所致骨髓抑制的研究具有重要意义。

本研究对文山州人民医院肿瘤科 2019 年 5 月至 2022 年 6 月放化疗后出现 I°~II°骨髓抑制的 101 例病人给予 3 组不同治疗,发现 3 组治疗对骨髓抑制的长程影响有统计学差异,报告如下:

1 资料和方法

1.1 纳入病例标准 (1)符合中西医诊断标准,经病理学检查明确诊断为恶性肿瘤的住院患者。(2)具备放化疗适应症,可根据个体的情况采用不同的联合化疗、联合放化疗方案,放化疗后出现 I°~II°骨髓抑制的患者。(3)KS 评分 ≥ 60 分,预计生存期在 3 个月以上的患者。

1.2 排除标准 (1)放化疗后出现 III°、IV°骨髓抑制或出现高热等感染症状的患者。(2)有严重心脑血管、肝、肾、造血系统等疾病者及精神病患者。(3)营养状态差,呈恶病质者;或生存时间估计 < 3 个月、KS 评分 < 60 分者。(4)对本课题药物曾有过敏史的患者。(5)正在参加其他药物临床试验者。

1.3 病例剔除、脱落及终止临床试验标准 (1)纳入后发现不符合纳入标准,或不能配合试验方案的病例,需予剔除。(2)纳入病例出现严重副作用或在临床试验过程中出现严重的感染及其它并发症,不宜继续接受试验或自行退出,未完成整个疗程而影响疗效判断的病例,均应认为脱落。(3)病情急剧恶化、必须采取紧急措施者应终止试验。

1.4 一般临床资料 根据 WHO 抗癌药物毒性反应分度标准,所选病例均为文山州人民医院肿瘤科 2019 年 5 月至 2022 年 6 月住院的 101 例放化疗后出现 I°~II°骨髓抑制的恶性肿瘤患者,其中化疗患者为末次化疗后三周,放疗患者为放疗期间任何时间

复查血象异常患者。男性 29 例,女性 72 例;年龄 15~79 岁;其中化疗患者 91 例,放疗患者 10 例。肿瘤分类:宫颈癌 23 例、直肠癌 21 例、卵巢癌 11 例、乳腺癌 9 例、上颌鳞癌 5 例、子宫内膜癌 6 例、鼻咽癌 5 例、肺癌 4 例、腮腺癌 2 例、食管癌 2 例、卵黄囊瘤 2 例、输尿管癌 2 例、恶性滋养细胞肿瘤 1 例、颈椎骨肉瘤 1 例、舌癌 1 例、胆管癌 1 例、结肠癌 1 例、NK/T 细胞淋巴瘤 1 例、霍奇金淋巴瘤 1 例、颊部鳞癌 1 例、胃癌 1 例。所收集病例均有病理学诊断确诊;所有患者行为症状 karnofsky 评分 ≥ 70 分。

2 方法

2.1 治疗方法 将 101 例患者随机分成治疗组、对照组 1 组和对照组 2 组。

治疗组(35 例):采用益肾升白贴贴敷在足三里、三阴交穴位,放疗期间或化疗后血液常规回报出现骨髓抑制即开始使用,联合地塞米松注射液 5 mg 穴位注射足三里,1 次/d,连续治疗 3 d 后,复查血液常规进行疗效评价。

对照组 1 组(35 例):放疗期间或化疗后血液常规回报出现骨髓抑制即开始使用地塞米松注射液 5 mg 穴位注射足三里,1 次/d,连续治疗 3 d 后,复查血液常规进行疗效评价。

对照组 2 组(31 例):放疗期间或化疗后血液常规回报出现骨髓抑制即开始使用重组人粒细胞集落刺激因 150 μg 常规行上臂三角肌下缘皮下注射,1 次/d,连续治疗 3 d 后,复查血液常规进行疗效评价。

2.2 方剂组成 益肾升白贴方剂组成为:淫羊藿、吴茱萸、丁香、三七粉。淫羊藿别名仙灵脾,性温,味辛甘,归肝、肾经,具有补肾阳、强筋骨之功效;吴茱萸性热,味辛苦,归肝、脾、胃、肾经,具有散寒止痛、助阳之功效;丁香性温,味辛,归脾、胃、肾经,具有温中补肾助阳之功效;三七又名田七,为文山本地特色中药,性温,味甘微苦,入肝、胃、大肠经,善活血而止痛、补虚而强体。四药联用,兼顾了化疗所致骨髓抑制的“脾肾亏虚,气血两亏”及“正气内虚,毒瘀并存”两大病因病机,最终经络、穴位、药物三者结合起来对人体产生强烈刺激,通过健脾胃、生气血、益肾精、补骨髓,从而达到防治骨髓抑制的目的。方中药物研末,又以茶树油调和诸药混匀为敷料。茶树油性温润滑油腻、无刺激性,于皮肤能形成封闭性油膜,既降低药物对于皮肤的刺激,又能维持较长的药效作用时间。

2.3 制剂制备与使用 将淫羊藿、吴茱萸、丁香、三七粉以2:1:1:2的比例研末过筛,加适量茶树油自制成益肾升白贴,该贴剂规格:5 cm×5 cm(内1.5 cm),每贴药量为3 g,采用患者手指比量法取穴,三阴交在小腿内侧,足内踝尖上3寸,胫骨内侧缘后方,足三里穴在犊鼻(外膝眼)下3寸,以安尔碘或碘酒、75%酒精消毒穴区局部皮肤,将益肾升白贴贴敷在足三里、三阴交穴位,益肾升白贴于穴位注射后约6 h使用,联合穴位注射使用3 d,每天每穴1贴,穴位敷贴时间12 h。

2.4 疗效判定标准 参照WHO(1979)抗癌药物急性和亚急性毒副反应表现和骨髓抑制分度标准进行判定,记录治疗前、治疗后的白细胞、血红蛋白、血小板及中性粒细胞计数值,根据3组病例数据分析比较来评价升白效果。放化疗骨髓抑制经治疗后,升至0°骨髓抑制的判定为显效(效果明显);Ⅱ°升至Ⅰ°判定为有效;无改变或降至Ⅲ°、Ⅳ°判定为无效。总有效率=显效率+有效率。

2.5 统计学处理 统计分析使用SPSS 24.0软件包。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用Wilcoxon秩和检验分析。

3 结果

3.1 基线资料比较 3组患者基线资料中性别、年龄、病程、放化疗例数及骨髓抑制分级组间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。见表1。3组患者治疗前骨髓功能:3组患者治疗前白细胞、粒细胞、血红蛋白、血小板水平差异均无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。见表2。

3.2 疗效 3组患者骨髓功能恢复时间及总有效率无统计学差异($P>0.05$)。见表3、表4。3组患者经治疗后再程放化疗骨髓功能分级比较:治疗组与对照组2组、对照组1组与对照组2组均有统计学意义($P<0.05$);治疗组与对照组1组无统计学差异($P>0.05$);治疗组及对照组1组再程放化疗后骨髓功能稳定性

表1 3组基线资料比较

组别	例数	性别 (男/女,例)	无年龄 (岁)	病程 (年)	放化疗例数		骨髓抑制分级	
					化疗	放疗	Ⅰ°	Ⅱ°
治疗组	35	10/25	53.60±14.23	1.63±1.69	33	2	21	14
对照组1组	35	8/27	47.49±12.43	1.26±0.50	32	3	22	13
对照组2组	31	11/20	54.74±11.67	1.19±0.40	26	5	12	19

表2 3组患者治疗前骨髓功能比较

组别	治疗前白细胞水平 ($\times 10^9/L$)	治疗前粒细胞水平 ($\times 10^9/L$)	治疗前血红蛋白 (g/L)	治疗前血小板水平 ($\times 10^9/L$)
治疗组($n=35$)	3.11±0.55	1.77±0.50	117±17	197±60
对照组1组($n=35$)	3.18±0.42	1.74±0.38	118±12	205±88
对照组2组($n=31$)	2.83±0.41	1.57±0.44	121±19	174±62

明显优于对照组2组,尤以治疗组骨髓功能稳定性最高。见表5。

3.3 不良反应 参照WHO化疗不良反应分级标准:3组病人均无特殊不良反应。

4 讨论

目前临床针对放化疗后骨髓抑制主要应用重组人粒细胞集落刺激因子注射液(CSF)治疗,但此类药物价格高,且有一定的不良反应,短期内白细胞有显

表3 3组患者治疗前后及再程放化疗后骨髓功能水平

组别	治疗前(末次化疗后21 d)	治疗后3 d	再程放化疗后3 d
白细胞水平($\times 10^9/L$)			
治疗组($n=35$)	3.11±0.55	6.52±2.42	4.89±2.32
对照组1组($n=35$)	3.18±0.42	6.11±2.01	4.35±1.49
对照组2组($n=31$)	2.83±0.41	10.56±5.59	3.29±0.89

续表 3				
	组别	治疗前(末次化疗后 21 d)	治疗后 3 d	再程放化疗后 3 d
粒细胞水平($\times 10^9/L$)	治疗组($n=35$)	1.77 $\pm$ 0.50	5.0 $\pm$ 2.23	3.59 $\pm$ 2.29
	对照组 1 组($n=35$)	1.74 $\pm$ 0.38	4.48 $\pm$ 1.89	3.15 $\pm$ 1.60
	对照组 2 组($n=31$)	1.57 $\pm$ 0.44	8.98 $\pm$ 5.31	2.19 $\pm$ 0.88
血红蛋白(g/L)	治疗组($n=35$)	117 $\pm$ 17	115 $\pm$ 18	118 $\pm$ 16
	对照组 1 组($n=35$)	118 $\pm$ 12	119 $\pm$ 12	123 $\pm$ 11
	对照组 2 组($n=31$)	121 $\pm$ 19	118 $\pm$ 17	121 $\pm$ 19
血小板水平($\times 10^9/L$)	治疗组($n=35$)	197 $\pm$ 60	204 $\pm$ 78	215 $\pm$ 78
	对照组 1 组($n=35$)	205 $\pm$ 88	219 $\pm$ 121	207 $\pm$ 79
	对照组 2 组($n=31$)	174 $\pm$ 62	170 $\pm$ 58	181 $\pm$ 65

表 4 3 组患者经治疗临床疗效					
组别	例数	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	35	32(91.4)	1(2.9)	2(5.7)	94.3
对照组 1 组	35	33(94.3)	0(0)	2(5.7)	94.3
对照组 2 组	31	28(90.3)	0(0)	3(9.7)	90.3

表 5 3 组患者经治疗后再程放化疗,骨髓功能分级比较						
组别	例数	0°	I°	II°	III°	0°骨髓抑制占比/%
治疗组	35	23	9	3	0	65.7
对照组 1 组	35	20	10	5	0	57.1
对照组 2 组	31	5	12	13	1	16.1

注:3 组间再程放化疗后 0°骨髓抑制例数与 I°、II°、III°例数总和对比 χ^2 值、 P 值。治疗组与对照组 1 组: $\chi^2=0.543$, $P=0.461$; 治疗组与对照组 2 组: $\chi^2=16.548$, $P=0.00047$; 对照组 1 组与对照组 2 组: $\chi^2=11.752$, $P=0.00061$ 。3 组患者经治疗后再程放化疗,骨髓功能分级比较有统计学意义($P<0.05$)。

著提升,但停药 2~3 d 后白细胞迅速下降,远期疗效差^[4],并且近年研究显示 CSF 具有刺激肿瘤生长风险^[5-7]。近年来,中医工作者在防治放化疗致骨髓抑制方面作了大量的研究工作,中医药在治疗放化疗后骨髓抑制的理论、临床以及基础研究中都取得了一定进展。中医古籍中没有骨髓抑制相关的记载,现据患者化疗后的临床表现,多认为其属于中医“血虚”“虚劳”等范畴^[8]。化疗药物毒性剧烈,攻伐之力迅猛,一经入血随即耗血伤气,损伤后天脾胃运化功能,久之气血日渐亏虚,生化无源。四君子汤、六君子汤及八珍汤等经典方剂,从

补气养血、调整脾胃运化功能、补充后天气血生化之源着手,在放化疗后骨髓抑制的临床治疗中发挥着举足轻重的作用。现代实验研究亦表明益气养血法可以通过改善骨髓造血微环境,促进造血生长因子的合成和分泌,进而促进骨髓造血细胞的增殖,减轻放化疗所致的白细胞降低^[9-11]。近年的研究显示针灸、艾灸、穴位注射等同样具有良好的刺激骨髓功能恢复的作用,赵方超等^[12]观察经皮电刺激穴位对非小细胞肺癌患者化疗后骨髓抑制的效果观察,选取取大椎、膈俞、合谷、足三里、三阴交治疗,结果显示电刺激穴位能有效缓解化疗后骨髓抑制。李思雨等^[13]通过观察温肾升白方结合艾灸对化疗后骨髓抑制的乳腺癌患者的影响,发现温肾升白方结合艾灸可有效防治乳腺癌化疗后骨髓抑制,能够减少 CSF 的临床用量,其中蒺藜类化疗患者及已绝经患者获益更为明显。李颖等^[14]观察足三里穴位注射地塞米松治疗恶性肿瘤患者放疗、化疗后白细胞减少症,18 例全部有效,提示腧穴、经络和药物的作用相互协同而起效迅速,疗效持久。本课题以中医中药理论基础着手,尤其是中医经络学说,采用益肾升白贴贴于足三里、三阴交,通过经络传导使药达病所,调整脏腑机能,补血生髓,配合地塞米松注射液穴位注射,应用于治疗放化疗所致骨髓抑制,其实质是一种融经络、穴位、药物为一体的有机结合的治疗方法。地塞米松为糖皮质激素类药物,具有提高机体对有害刺激的应激能力,刺激骨髓造血,可应用于血液系统疾病的再生障碍性贫血、白细胞及血小板减少等^[15]。足三里穴是足阳明胃经的主要穴位之

一,是气血生化之源;三阴交为肝脾肾三经交会穴,具有调脾胃、益肝肾、补血生髓之功效,与足三里合理配伍,先天之肾气与后天之脾土相互资生,源源不绝,从而达到防治骨髓抑制的目的,故选取足三里、三阴交为益肾升白贴所贴穴位。益肾升白贴选用淫羊藿、吴茱萸、丁香、三七粉组方,四药联用,兼顾了化疗所致骨髓抑制的“脾肾亏虚,气血两亏”及“正气内虚,毒瘀并存”两大病因病机,最终经络、穴位、药物三者结合起来对人体产生强烈刺激,通过健脾胃、生气血、益肾精、补骨髓,从而达到防治骨髓抑制的目的。

通过3组患者接受不同治疗前后对照观察发现:对恶性肿瘤放化疗后骨髓抑制的病人,益肾升白贴联合穴位注射地塞米松、单纯穴位注射地塞米松及皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子的疗效短期无统计学差异,但恶性肿瘤的放化疗治疗均为长程治疗,单纯穴位注射或重组人粒细胞集落刺激因子升白效果多呈现短期疗效,尤其使用重组人粒细胞集落刺激因子后短期白细胞及粒细胞上升速度非常快,停药及再次放化疗后白细胞迅速下降,远期疗效差。而益肾升白贴联合穴位注射地塞米松再程放化疗期间,仍对骨髓功能有显著保护作用,通过观察再程放化疗患者的骨髓功能变化,治疗组及对照组1组再程放化疗后骨髓功能稳定性明显优于对照组2组,尤以治疗组骨髓功能稳定性最高,治疗组0°骨髓抑制占比高于对照组2组49.6%,高于对照组1组8.6%。对于再次接触放化疗患者,益肾升白贴联合穴位注射地塞米松组骨髓功能较两组对照组稳定性更高,源于益肾升白贴之益肾、健脾、生髓之功效,由此可见益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗对骨髓功能恢复及促进有着显著的长程影响,在放化疗所致I°~II°骨髓抑制上体现出其显著优势。益肾升白贴联合穴位注射地塞米松治疗具有安全、疗效好、无明显不良反应、费用低廉的优点,易被患者接受,值得临床推广。

参考文献:

- [1] 孙可欣,郑荣寿,张思维,等. 2015年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(1):1-11.
- [2] 林千鹤子. 抗癌药物毒副反应的对策[J]. 日本医学介绍,2001,22(11):491-493.
- [3] 李德爱,王大志,张书瑜,等. 抗肿瘤药物与化疗患者发生骨髓抑制情况的药物流行病学研究[J]. 中国药学杂志,2010,45(24):94-96.
- [4] 田娜,杜昭林,张颖,等. 血海穴注射治疗化疗所致II度骨髓抑制的研究[J]. 现代护理,2005,11(6):467.
- [5] LIU Q Q, QIAO K K, HU P P, et al. The effect of granulocyte and granulocyte-macrophage colony stimulating factors on tumor promotion[J]. Journal of Buon, 2017, 22(1): 21-28.
- [6] ALEXANDER M A, VICTORIA P F K, ANTON B, et al. A role for G-CSF and GM-CSF in nonmyeloid cancers cancer[J]. Cancer Med, 2014, 3(4):737-746.
- [7] ZHAO J, ZHAO Q, NING P, et al. G-CSF inhibits growths of osteoblasts and osteocytes by upregulating nitric oxide production in neutrophils[J]. Journal of Craniofacial Surgery, 2019, 30(8):e776-e780.
- [8] 贾英杰,于建春,杨佩颖,等. 中医药防治化疗后骨髓抑制的临床研究概况[J]. 辽宁中医杂志,2014,41(10):2253-2255.
- [9] BAO W, ZHANG Q, ZHENG H, et al. Radix astragali polysaccharide RAP directly protects hematopoietic stem cells from chemotherapy-induced myelosuppression by increasing FOS expression[J]. International Journal of Biological Macromolecules, 2021, 183:1715-1722.
- [10] 熊家青,徐基平,李逵,等. 中医药辨证调控骨髓造血微环境的机制研究[J]. 湖南中医药大学学报,2020,40(11):1421-1426.
- [11] 刘粉叶,沙其朋,王妮妮. 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,2019,37(10):2328-2331.
- [12] 赵方超,叶程远,王伟健,等. 经皮穴位电刺激预防非小细胞肺癌化疗相关性骨髓抑制临床观察[J]. 中国针灸,2020,40(6):596-600.
- [13] 李思雨,季亚婕,张馨月,等. 温肾升白方结合艾灸对乳腺癌化疗性骨髓抑制的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2022,31(21):2945-2950.
- [14] 李颖,李海斌,黄韬. 足三里穴位注射治疗放化疗后白细胞减少[J]. 云南中医学院学报,2002,25(1):44-45.
- [15] 陈新谦,金有豫,汤光. 新编药理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2007:622-624.

(收稿日期:2022-10-31)