

扶正解毒饮防治乳腺癌术后围化疗期骨髓抑制临床观察

乔丽莉

舟山市妇幼保健院乳腺外科, 浙江 舟山 316000

[摘要] 目的: 观察扶正解毒饮防治乳腺癌术后围化疗期骨髓抑制的临床效果。方法: 将本院收治的116例乳腺癌术后围化疗期女性患者随机分为2组各58例, 对照组术后采用CEF化疗方案; 观察组在对照组治疗方案的基础上加用扶正解毒饮治疗, 治疗3周为1个周期, 连续治疗3个周期。记录骨髓抑制发生率及发生程度, 分析骨髓抑制发生时间、恢复时间, 监测化疗后血清白细胞数量(WBC)、血小板计数(BPC)、血红蛋白(Hb)含量水平。结果: 骨髓抑制发生率观察组13.8%, 对照组51.7%, 2组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组骨髓抑制出现时间较对照组晚, 而骨髓抑制恢复时间较对照组早, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后观察组WBC、BPC、Hb含量较对照组升高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者经化疗后的感染、出血等不良反应发生率为19.0%, 低于对照组的31.0%, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 扶正解毒饮防治乳腺癌术后围化疗期骨髓抑制效果突出, 能明显降低骨髓抑制的程度, 延缓骨髓抑制发生的时间、促进骨髓抑制的恢复, 降低感染、出血等不良反应的发生率, 值得临床运用。

[关键词] 乳腺癌术后; 骨髓抑制; 围化疗期; 扶正解毒饮; 白细胞数量(WBC)、血小板计数(BPC)、血红蛋白(Hb)

[中图分类号] R737.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 01-0101-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.01.028

Clinical Observation of Fuzheng Jiedu Tang in Preventing and Treating Myelosuppression of Postoperative Breast Cancer During Peri-operative Chemotherapy Period

QIAO Lili

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of Fuzheng Jiedu tang in preventing and treating myelosuppression of postoperative breast cancer during peri-operative chemotherapy period. **Methods:** Divided 116 cases of patients with postoperative breast cancer during peri-operative chemotherapy period into the control group and the observation group randomly, 58 cases in each group. Both groups were given centrifugation extractable fluid(CEF) therapy after operation, while the observation group was additionally given Fuzheng Jiedu tang for treatment for 3 weeks as one course, 3 courses continuously. Recorded the incidence and occurrence of myelosuppression, analyzed the time of occurrence and recovery, and monitored levels of white blood cell count(WBC), blood platelet count(BPC) and hemoglobin(Hb) in serum after chemotherapy. **Results:** The incidence of myelosuppression was 13.8% in the observation group and 51.7% in the control group, the difference being significant($P < 0.05$). The occurrence time of myelosuppression in the observation group was later than that in the control group, while the recovery time of myelosuppression was earlier than that in the control group, differences being significant($P < 0.05$). After chemotherapy, the content of WBC, BPC and Hb in the observation group were increased when compared with those in the control group, differences being significant($P < 0.05$). The incidence of adverse reaction such as infection and hemorrhage after chemotherapy was 19.0% in the observation group, being lower than that of 31.0% in the control group, differences being significant($P < 0.05$). **Conclusion:** The application of Fuzheng Jiedu tang in preventing and treating myelosuppression of postoperative breast cancer during peri-operative chemotherapy period has outstanding effects. It can obviously reduce the degree of myelosuppression, delay the occurrence time, promote recovery, and lower the incidence of adverse reactions such as infection and hemorrhage. Therefore, it is worth being applied in clinical application.

Keywords: Postoperative breast cancer; Myelosuppression; Peri-operative chemotherapy period; Fuzheng Jiedu tang; White blood cell count(WBC); Blood platelet count(BPC); Hemoglobin(Hb)

[收稿日期] 2017-06-29

[作者简介] 乔丽莉(1982-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事乳腺外科临床工作。

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤，病灶来自于乳腺腺上皮组织，早期乳腺癌患者不具备特异性症状和体征，多数患者仅为无痛性肿块，易于漏诊、误诊。在治疗方面以手术为首选，多结合放疗、内分泌药物等治疗，虽可避免新转移灶及耐药细胞株的形成，降低乳腺癌复发率及转移率，利于延长患者生存期、改善患者预后，但会增加骨髓抑制等副作用，影响患者的生存质量^[1]。本研究探讨扶正解毒饮防治乳腺癌术后围化疗期骨髓抑制的临床效果，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 符合《乳腺肿瘤学》^[2]中乳腺癌的诊断标准；年龄30~65岁；TMN分期为I~III期^[3]；接受保乳手术治疗；有完整的临床病理资料，术后行病理检查，结果证实为乳腺癌；具有乳腺癌术后化疗指征；其他脏器未出现严重器质性病变；预计生存期>1年；自愿参与本研究，认真阅读并签署知情同意书。

1.2 排除标准 男性乳腺癌；初治时已发现远处转移；依从性差、存在化疗禁忌症、有精神疾患病史者；合并心肺、肝肾、免疫、血液系统等严重病变者；治疗前近7天内有可能影响本观察疗效的药物治疗史者或入院前接受过手术、放疗、化疗治疗者；妊娠或哺乳期妇女；观察期间发生不良事件须更换治疗方案者；术后切口感染者。

1.3 一般资料 观察病例为2015年4月—2016年6月本院收治的116例乳腺癌术后围化疗期女性患者为研究对象，随机分为2组各58例。对照组年龄35~65岁；TMN分期I期19例，II期28例，III期11例；浸润性导管癌40例，小叶癌7例，导管内癌6例，髓样癌5例；行单侧乳腺癌改良根治术43例，单侧乳腺癌根治术9例，双侧乳腺癌改良根治术6例。观察组年龄35~65岁；TMN分期I期20例，II期26例，III期12例；浸润性导管癌41例，小叶癌6例，导管内癌7例，髓样癌4例；行单侧乳腺癌改良根治术40例，单侧乳腺癌根治术10例，双侧乳腺癌改良根治术8例。2组患者年龄、分期、病理类型等一般资料经统计学处理，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 患者术后采用CEF化疗方案。环磷酰

胺600 mg/m²，静脉滴注，术后第1天和第8天；表阿霉素65 mg/m²，静脉滴注，第1天；氟尿嘧啶800 mg/m²，静脉滴注，术后第1天和第8天；治疗3周为1疗程，共化疗3疗程。

2.2 观察组 在对照组常规化疗方案的基础上加用扶正解毒饮，处方：黄芪、当归、鸡内金各20 g，生晒参、巴戟天、炒杜仲、地榆各10 g，黄精、石斛各12 g，山药、鹿角霜、红景天、川芎、白花蛇舌草、姜半夏、薏苡仁、郁金各15 g，女贞子9 g，苦参、柴胡、陈皮各8 g，甘草6 g。随症加减：倦怠乏力甚者加入炒白术15 g；呕吐甚者加入淡竹茹；湿浊甚者加入苍术15 g；纳呆食少者加入炒麦芽30 g；泛酸甚者加入煅瓦楞子15 g；泄泻者加入白豆蔻15 g；大便干结者加入生大黄4 g；情志不畅者加入合欢皮10 g，白芍30 g；寐差者加入珍珠母30 g。每天1剂，治疗3周为1疗程，连续用药3疗程后观察疗效。

在研究过程中，若患者如出现III度、IV度骨髓抑制则给予皮下注射粒细胞集落刺激因子(G-CSF)300 μg/天以支持治疗；对于IV度骨髓抑制的患者还须一并进行抗生素预防感染、隔离处理，待病情好转则停用抗生素；若骨髓抑制病情转为III度以下者，则停用G-CSF。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 围化疗期每周复查1次血常规，监测白细胞数量(WBC)、血小板计数(BPC)、血红蛋白(Hb)水平，记录分析骨髓抑制发生率及发生程度，骨髓抑制参照亚急性毒性、WHO急性反应标准，程度分为0、I度、II度、III度、IV度^[4]，分析骨髓抑制发生时间、恢复时间。

3.2 统计学方法 所有数据采用SPSS20.0统计软件分析，计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，数据符合正态分布，且方差齐者，化疗后患者骨髓抑制出现、恢复时间、WBC、BPC、Hb含量的组间比较，采用独立样本 t 检验，计数资料采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 2组骨髓抑制发生率比较 见表1。骨髓抑制发生率观察组13.8%，对照组51.7%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

4.2 2组骨髓抑制出现及恢复时间比较 见表2。观察组骨髓抑制出现时间较对照组晚，而骨髓抑制恢复时间较对照组短，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组骨髓抑制发生率比较

组别	n	类型	I度	II度	III度	发生率(%)
对照组	58	白细胞减少	12	5	2	51.7
		血小板降低	6	3	2	
观察组	58	白细胞减少	3	2	0	13.8 ^①
		血小板降低	2	1	0	

与对照组比较, ①P<0.05

表2 2组骨髓抑制出现及恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	骨髓抑制出现时间	骨髓抑制恢复时间
对照组	58	20.42±2.75	52.21±13.89
观察组	58	14.36±1.63	61.50±19.34
t值		4.287	6.231
P		<0.05	<0.05

4.3 2组化疗后 WBC、BPC、Hb 含量变化情况比较见表3。化疗后, 观察组 WBC、BPC、Hb 含量较对照组升高, 差异均有统计学意义(P<0.05)。

表3 2组化疗后 WBC、BPC、Hb 含量变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	WBC($\times 10^9/L$)	BPC($\times 10^9/L$)	Hb(g/L)
对照组	58	2.85±0.73	84.35±10.21	93.57±11.73
观察组	58	5.24±1.40	97.84±14.62	111.26±12.45
t值		2.116	8.075	7.920
P		<0.05	<0.05	<0.05

4.4 2组化疗后感染、出血的发生率比较见表4。观察组患者经化疗后的感染、出血等不良反应发生率为19.0%, 低于对照组的31.0%, 差异有统计学意义(P<0.05)。

表4 2组化疗后感染、出血的发生率比较

组别	n	感染	出血	发生率(%)
对照组	58	12	6	31.0
观察组	58	5	6	19.0

与对照组比较, ①P<0.05

5 讨论

骨髓抑制是肿瘤术后围化疗期最常见的不良反应之一。究其原因在于, 放化疗过程中药物在非特异杀伤肿瘤细胞的同时, 亦会伤及正常细胞尤其是骨髓造血细胞, 引起骨髓基质的破坏, 其毒性作用表现为骨髓抑制, 临床表现在外周血白细胞、红细胞、血小板数量出现不同程度的下降, 严重时亦会降低血红蛋白含量, 进而诱发感染、出血、贫血等并发症, 导致治疗中断。现代医学针对放化疗引起的骨髓抑制多给予重组人促红细胞生成素(EPO)等造血生长因子对症治

疗, 但此类药物价格昂贵, 且存在明显的不良反应, 应用依从性差^[4]。相比而言, 中医药长于以整体观念和辨证论治为切入点, 在坚持“扶正补虚”原则上采用填精益髓、补气养血之法, 具有作用时间长、疗效好、费用低廉等独特优势^[5]。

临床多根据患者围化疗期出现的骨髓抑制乏力、腰膝酸软、头晕、出血、易外感发热等临床症状而将其归属为血虚、虚劳等范畴。虚是其关键的病机特点^[6]。中医学认为, 脾胃为后天之本, 气血生化之源; 肾主藏精生髓, 故骨髓抑制的发生与脾肾的关系最为密切。患者多因化疗之热毒、药毒性峻力猛伤及气血、阴津, 产生气滞、血瘀、痰阻、湿壅等病理产物, 相互掺杂, 抑制精血的生化, 致正气不足、气血精亏、阴津亏虚之病机特点。故临床治之当以扶正为要, 辅以解毒、活络之法。笔者自拟的扶正解毒方中黄芪功可补中益气, 升阳举陷, 利水消肿; 当归主血分之病, 气轻而辛, 专能补血、行血, 功可和血和营、养血活血、散瘀通脉; 黄芪与当归合理配伍合为当归补血汤, 在骨髓抑制模型中可促进 EPO、TPO、GM-CSF 表达, 利于骨髓造血干细胞/祖细胞增殖^[7], 促进骨髓造血功能, 还能促进造血生长因子的合成和分泌, 从而有效减轻环磷酰胺所致的骨髓造血功能抑制^[8]。生晒参具有补脾益肺、大补元气、安神益智、生津之效。现代医学认为, 人参能够明显减轻环磷酰胺化疗后所致骨髓抑制的毒副作用, 能升高机体白细胞数量和骨髓 DNA 系数^[9]。黄精补脾养阴, 生津润肺, 为肿瘤术后补益要药; 淮山药功可补脾肺肾、益气养阴; 现代研究认为, 淮山药提取物注射利于提高小鼠血液中的白细胞、血小板、红细胞, 维持骨髓微环境的稳定, 促进小鼠骨髓细胞增殖细胞核抗原等的表达, 从而恢复骨髓造血干细胞的增殖和造血功能, 减轻骨髓抑制^[10]。结合《内经》所曰: “盖髓者, 肾精所生, 精足则髓足”, 故临床防治骨髓抑制不能仅仅以补气血为主, 还须补肾生髓以治其本。巴戟天、炒杜仲、鹿角霜、女贞子均主入肾经, 可益肾气、填肾精、养肾阴以生精化髓; 现代研究认为, 补肾填精中药可促进骨髓干细胞的增殖, 保护造血功能, 减轻红细胞和血红蛋白下降趋势, 升高白细胞水平, 拮抗环磷酰胺引起的骨髓抑制^[11]。石斛益胃生津, 滋阴清热; 地榆功可凉血止血、解毒敛疮, 能有效防治骨髓抑制所致的出血, 现代药理学研究认为,

地榆具有抗氧化、抗菌、抗炎、促造血等作用^[12-13],地榆总皂苷对化疗所致骨髓抑制具有明显保护作用。红景天苷可益气活血、补气清肺,益智养心,现代医学认为,红景天苷可能通过升高骨髓细胞中SP及其受体NK-1R表达来促进骨髓造血功能的恢复^[14]。川芎主入血分,为血中气药,功可活血行气、入络祛风而止痛;现代研究认为,其有效成分川芎嗪利于修复化疗后小鼠的骨髓功能,改善血液的高凝状态,促进骨髓造血细胞的增生,提高血液中白细胞数量,促进骨髓基质细胞的增殖,减轻化疗后的骨髓抑制程度^[15-16]。苦参、白花蛇舌草、薏苡仁重在清热解毒、燥湿泄热;姜半夏长于降逆止呕,防治围化疗期恶心呕吐;鸡内金健脾和胃、宽中导滞;柴胡、郁金重在疏肝理气、调畅气机、解郁除烦;陈皮健脾化痰,防止补益之品滋腻碍胃;甘草调和诸药。

综上所述,全方脾肾同补,标本兼治,重在生气化血、填精生髓,使正气复,邪毒消,其防治乳腺癌术后围化疗期骨髓抑制效果突出,能降低骨髓抑制的程度,延缓骨髓抑制发生的时间、促进骨髓抑制的恢复,降低感染、出血等不良反应的发生率,其机制与方中黄芪、当归、人参、巴戟天等药物所具有的促进骨髓造血干细胞的增殖和造血功能密切相关,值得临床运用。

[参考文献]

- [1] Jung D, Lee KM, Kim WH, et al. Longitudinal Association of Poor Sleep Quality With Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer[J]. *Psychosom Med*, 2016, 78(8): 959-965.
- [2] 沈镇宙,邵志敏. 乳腺肿瘤学[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2005.
- [3] 陆云飞. NCCN 乳腺癌临床实践指南中国版[J]. 中华普通外科学文献: 电子版, 2008, 2(2): 8-22.
- [4] Duran A, Spaepen E, Lamotte M, et al. Cost analysis: treatment of chemotherapy-induced anemia with erythropoiesis-stimulating agents in five European countries [J]. *J Med Econ*, 2012, 15(3): 409-418.
- [5] 蓓蓓,张丹. 中医药治疗化疗后骨髓抑制研究进展[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(3): 290-293.
- [6] 范奎,代良敏,伍振峰,等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 210-214.
- [7] Yan S, Xie Y, Zhu B, et al. Effect comparison of different formulation of Dang-Gui-Bu-Xue-Tang on myelosuppression mouse [J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2011, 4(7): 556-559.
- [8] 黄小平,李菲,陈凌波,等. 黄芪和当归配伍对环磷酰胺所致骨髓造血功能抑制小鼠造血功能的影响[J]. 中草药, 2017, 48(1): 121-128.
- [9] 郑智茵,尹利明,庄海峰,等. 人参二醇组皂苷提取物对再生障碍性贫血小鼠免疫调节作用的研究[J]. 中国药理学通报, 2015, 31(6): 790-795.
- [10] 李方方. 怀山药提取物对骨髓抑制贫血小鼠造血功能影响的研究[D]. 郑州:河南师范大学, 2012: 51-53.
- [11] 路艳. 补肾法对骨髓抑制模型骨髓干细胞的调控机理研究[D]. 广州:广州中医药大学, 2012: 82-84.
- [12] 代良敏,熊永爱,杨桂燕,等. 地榆皂苷类成分对环磷酰胺致小鼠骨髓抑制的保护作用研究[J]. 天然产物研究与开发, 2016, 28(6): 852-859.
- [13] Yang JH, Hwang YH, Gu MJ, et al. Ethanol extracts of *Sanguisorba officinalis* L. suppress TNF- α /IFN- γ -induced pro-inflammatory chemokine production in HaCaT cells[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22: 1262-1268.
- [14] 张新胜,程航,徐曼曼,等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞SP和NK-1R表达的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2015, 31(9): 1195-1199.
- [15] 文珠,胡国柱,何丹,等. 川芎嗪对长春新碱诱导的骨髓基质细胞生长抑制和凋亡的干预[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(12): 2176-2179.
- [16] 王俊,曲铁兵,储利胜,等. 川芎嗪上调MMP-2、MMP-9表达促进骨髓间充质干细胞迁移[J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(6): 718-723.

(责任编辑:刘淑婷)