

## ◆文献研究◆

## 恶性肿瘤化疗后白细胞减少症中医治疗概况

陈超<sup>1</sup>, 丁权威<sup>2</sup>, 陈志炉<sup>3</sup>

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053

2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江 杭州 310053

3. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012

[摘要] 白细胞减少症是恶性肿瘤化疗后最常见的毒副作用之一, 很多患者因此而中断化疗。中医药在防治化疗毒副作用方面有一定优势。现通过检索近年来的文献资料, 就中医药治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症进行综述, 为临床治疗提供参考。

[关键词] 化疗; 白细胞减少症; 中医治疗; 文献综述

[中图分类号] R730.53; R273 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2018) 10-0018-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2018.10.005

## An Overview of Chinese Medicine Treatment for Leukopenia after Chemotherapy for Malignant Tumors

CHEN Chao, DING Quanwei, CHEN Zhilu

**Abstract:** Leukopenia is one of the most common toxic side effects after chemotherapy for malignant tumors, and many patients therefore discontinue the chemotherapy. Chinese medicine has certain advantages in preventing and treating side effects after chemotherapy. By searching the literature data in recent years, the authors reviewed the treatment of Chinese medicine treatment for leukopenia after chemotherapy for malignant tumors and provided references for clinical treatment.

**Keywords:** Chemotherapy; Leukopenia; Chinese medicine treatment; Literature review

化疗是目前治疗恶性肿瘤的重要手段。然而化疗药物有许多毒副作用, 临床常见骨髓抑制等副反应, 影响患者的治疗效果, 延长住院时间, 甚至导致死亡。白细胞减少是骨髓抑制的表现之一。外周血白细胞总数持续低于  $4.0 \times 10^9/L$  称为白细胞减少症。其主要机制是化疗药物直接导致骨髓造血细胞衰老、损伤和化疗药物影响造血微环境, 使参与骨髓细胞坏死的血管细胞黏附分子 1 异常表达, 减少造血干/祖细胞增殖分化所需的“养分”及调控因子等的供给, 从而影响造血功能<sup>[1]</sup>。中医药因其在防治化疗药物毒副作用方面具有效果好、经济负担小等优点<sup>[2-3]</sup>, 在辅助化疗中发挥着重要作用。本研究就中医药治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症进行综述。

## 1 病因病机

中医学中无白细胞减少症的病名, 但其典型表现头晕乏

力、肢体酸软、食欲减退、精神萎靡、低热等, 与《医学入门》:“食少神昏, 精不荣, 筋骨酸痛, 潮汗咳嗽, 此虚证也, 但见一二便是”症状极为相似<sup>[4]</sup>, 当属中医学“虚劳”范畴。陈水星等<sup>[5]</sup>认为此病多属本虚标实证, 其病机以阴阳气血亏虚为本, 热毒、痰浊等为标。《素问·五运行大论》云:“肾生骨髓”。肾藏精, 精生髓, 髓居骨中而化生血液。肾精主要赖于脾的运化功能正常, 将水谷精微输送于肾, 并依靠肾的滋养、温煦作用, 充盈于骨髓, 化生为血液注之于脉中。脾化后天之精微, 肾藏先天之精髓, 互为资生, 相辅为用。肿瘤患者受化疗药物之邪侵犯骨髓, 损耗肾精, 肾精亏损, 骨髓不充, 血液化生受阻, 精血不能复生。且化疗药物常损害脾胃。脾胃受损, 则水谷不化, 气血和肾精的化源减少, 最终导致营卫气血不足, 全身失养而成本病。故治疗此病多以补气养血, 补益

[收稿日期] 2018-03-28

[基金项目] 浙江省名老中医传承工作室建设项目 (GZS2012004)

[作者简介] 陈超 (1993-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合临床。

[通信作者] 陈志炉, E-mail: chendaifu120@126.com。

脾肾为主。

## 2 辨证论治

**2.1 健脾补肾法** 脾肾两脏是化疗药物最常损害的脏腑，是化疗后白细胞减少症的主要病位，故健脾补肾法在治疗化疗后白细胞减少症中占据重要地位，用于治疗脾肾亏虚为主的白细胞减少症。临床常用黄芪、白术、茯苓等益气健脾，淫羊藿、菟丝子、补骨脂等补肾生髓。冯兵兵<sup>[6]</sup>采用健脾补肾法治疗化疗后白细胞减少症，显示健脾补肾法对恶性肿瘤放、化疗后白细胞减少具有良好的治疗作用。张荣华等<sup>[7]</sup>将 64 例恶性肿瘤放、化疗白细胞降低患者随机分为 2 组，治疗组 34 例采用健脾益肾升白汤治疗，对照组 30 例采用利可君片治疗，结果治疗组的总有效率为 91%，而对照组仅为 63%。另有 Meta 分析统计了 2 369 例关于中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的临床研究文献，结果显示采用中药健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的总有效率和显效率明显高于常规服用升白药物组<sup>[8]</sup>。

**2.2 补气养血法** 补气养血法在化疗后白细胞减少症中应用较多，用于治疗气血虚型白细胞减少症。常用黄芪、党参等益气健脾，当归、大枣等补血养血。刘学武等<sup>[9]</sup>采用中药益气养血汤治疗白细胞减少症 350 例，总有效率达 90.6%。冯燕燕等<sup>[10]</sup>对 46 例确诊为白细胞减少症患者随机分为治疗组和对照组，治疗组采用八珍汤，对照组给予口服利血生，结果加味八珍汤治疗白细胞减少症疗效显著。动物实验研究显示，使用补气养血法可以减轻化疗后小鼠白细胞下降的水平，使小鼠白细胞更快恢复到正常状态<sup>[11-12]</sup>。气为血之帅，血为气之母，气血兼顾治疗化疗后白细胞减少症往往能取得不错的疗效。

**2.3 益气健脾法** 益气健脾法是治疗化疗后白细胞减少症的基本方法，主治脾气亏虚为主的白细胞减少症。用四君子汤、补中益气汤等化裁。龚丹霞等<sup>[13]</sup>将 44 例恶性肿瘤化疗患者随机分为治疗组和对照组，治疗组口服健脾益气中药，对照组口服鲨肝醇和利血生，结果治疗组和对照组比较，健脾益气法防治化疗后白细胞减少临床疗效显著。周晓燕等<sup>[14]</sup>自拟益气健脾补肾汤辅助化疗，发现中药益气健脾法可以明显减轻肿瘤患者化疗所致白细胞抑制，且能明显减少重组人粒细胞刺激因子的使用量，减轻病人的经济负担。

**2.4 补益肝肾法** 化疗药物损害肾精，精不化血，肝血亏虚，而成肝肾不足之证，症见头晕耳鸣、腰酸酸楚、夜寐不安等。此时当以补益肝肾法治之，用六味地黄丸等化裁。黄利华等<sup>[15]</sup>使用中药补益肝肾法辅助乳腺癌化疗，发现补益肝肾法可以降低白细胞减少症发生率及程度，减少粒细胞集落刺激因子的临床用量。夏清山等<sup>[16]</sup>将 60 例患者随机分为治疗组与对照组，治疗组化疗时给予六味地黄丸口服，对照组单用化疗，结果与对照组比较，六味地黄丸辅助化疗可抑制肿瘤进展，降低毒副反应，提高机体的免疫功能和改善生活质量。

**2.5 滋阴清热法** 中医认为化疗药物为火热之邪，耗伤阴液，

常导致阴虚内热证候。滋阴清热法可以清热凉血，养阴生津，改善患者潮热盗汗，五心烦热等症状，减轻化疗副反应。用沙参麦冬汤等加减。邓生明等<sup>[17]</sup>将 90 例恶性肿瘤患者随机分为对照组和观察组各 45 例，对照组单纯进行化疗，观察组在对照组基础上加用滋阴清热解毒方，结果观察组白细胞减少、胃肠道反应及肝、肾损害等毒副反应发生率均显著低于对照组。钟柳清<sup>[18]</sup>予沙参麦冬汤辅助治疗肺癌化疗后白细胞减少症 40 例，发现沙参麦冬汤辅助化疗治疗晚期肺癌可提高治疗效果，减轻化疗毒副作用。

**2.6 益气养阴法** 肿瘤患者长期化疗后易出现气阴两虚的症状，故益气养阴法在化疗后期较为常用。用生脉散等加减。魏瑶碧<sup>[19]</sup>将 78 例患者随机分为治疗组和对照组，治疗组给予益气养阴汤，对照组给予鲨肝醇、利血生口服，结果治疗组总有效率 90.47%，对照组总有效率 69.44%。王景良<sup>[20]</sup>自拟加味三才封髓汤辅助化疗，结果显示此方不仅升高白细胞疗效可靠，且对患者体能状态恢复及机体免疫力的提高均有裨益，可减少感染等并发症的出现，降低化疗延迟率，保证了肿瘤病人化疗计划的顺利实施，安全有效，经济实用。

## 3 中成药治疗及针灸

**3.1 中成药** 中成药使用方便，在临床治疗中应用广泛，常见注射剂、乳剂、胶囊剂、片剂、丸剂等。其中注射剂因其药效迅速、作用可靠，在白细胞减少症中使用较多。参芪扶正注射液是以党参、黄芪为主要成分来源的中药制剂，能补气生血，补益脾胃。蔡小平<sup>[21]</sup>使用参芪扶正注射液联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗化疗后白细胞减少症，发现参芪扶正注射液可以缩短中性粒细胞恢复时间，降低感染率。参麦注射液是以红参、麦冬为主要原料的中成药，具有益气固脱，养阴生津的功效。Cao Y 等<sup>[22]</sup>使用参麦注射液治疗晚期非小细胞肺癌化疗不良反应，发现参麦注射液虽不能提高化疗有效率，但是能提高患者的生活质量，增加患者的体质量，缓解化疗后骨髓抑制，提高机体对化疗的耐受性。Xu ZY 等<sup>[23]</sup>用双黄升白冲剂治疗小鼠化疗后骨髓抑制，结果双黄升白冲剂能保护和改善化疗后小鼠骨髓造血微环境，促进白细胞升高。陈强松等<sup>[24]</sup>将 60 例中晚期肿瘤患者随机分为 2 组，治疗组 30 例应用康艾注射液联合化疗治疗，对照组 30 例单纯应用化疗治疗，结果显示治疗组白细胞减少率和胃肠道反应发生率较对照组低。胡谦等<sup>[25]</sup>将 33 例非霍奇金侵袭性淋巴瘤患者随机分为观察组和对照组，观察组(17 例)采用地榆升白片加常规方案化疗，对照组(16 例)只进行常规方案化疗，发现地榆升白片可预防恶性淋巴瘤化疗的骨髓抑制作用，提高外周血白细胞水平，减少集落刺激因子的用量。许能文等<sup>[26]</sup>使用复方阿胶浆辅助化疗，结果显示复方阿胶浆可以升高白细胞和中性粒细胞数量，减少白细胞和粒细胞减少症的发生，减轻白细胞和中性粒细胞减少的程度，明显缩短白细胞和中性粒细胞从最低值到恢复正常需要的天数。

**3.2 针刺** 针灸治疗化疗后白细胞减少症的机制在于促进骨髓细胞向外周血中释放、延长白细胞寿命、通过提高血清集落刺激因子的活性,促使造血干/祖细胞尽快增殖、减轻造血干/祖细胞受化疗药物的损伤<sup>[27]</sup>。治疗时的穴位主要以气海、关元、足三里等补益穴为主。许多学者使用针灸配合化疗取得了一定的疗效。付亚红等<sup>[28]</sup>选取恶性肿瘤化疗后白细胞减少症患者 76 例,其中观察组 38 例,进行针灸疗法双侧足三里、三阴交治疗,对照组 38 例,采用利血生治疗,结果治疗组总有效率为 89.47%,对照组总有效率为 71.05%。杨嘉恩<sup>[29]</sup>使用温针灸(足三里、关元、气海、膈俞)治疗化疗后白细胞减少症,发现针灸能够有效降低化疗药物引起的骨髓抑制,减轻化疗后白细胞下降,缓解临床症状。

**3.3 艾灸** 由于化疗后白细胞减少症多为虚证,故多使用艾灸补法。选取穴位亦以足三里、脾俞、膈俞等强壮保健穴为主。其中隔姜灸、附子饼隔物灸可以加强艾灸的补益作用,在临床治疗中较为常用。高飞<sup>[30]</sup>将 120 例患者随机分为治疗组和对照组各 60 例,治疗组采用麦粒灸治疗,对照组采用利血生、鲨肝醇治疗,结果显示麦粒灸可有效提高肿瘤患者化疗后降低的白细胞计数,与升高白细胞药物疗效相当。Zhao XX 等<sup>[31]</sup>用隔姜灸大椎、膈腧、脾腧治疗 113 例化疗后白细胞减少症也取得了不错的疗效,治愈率和有效率分别为 66.4% 和 84.1%。林婉冰等<sup>[32]</sup>将 44 例多发性骨髓瘤化疗后骨髓抑制患者随机分为治疗组和对照组,每组 22 例。治疗组采用隔姜灸治疗,对照组采用口服利可君片。治疗组总有效率为 81.8%,对照组为 63.6%。

**3.4 穴位注射** 穴位注射法,是将药水注入穴位以防治疾病的一种治疗方法。它可将针刺刺激和药物的性能及对穴位的渗透作用相结合,发挥其综合效应。足三里是穴位注射治疗白细胞减少症的常用穴。库保庆等<sup>[33]</sup>在足三里穴位注射黄芪注射液治疗 30 例化疗后白细胞减少症患者,结果发现此疗法可调节患者细胞免疫功能,治疗化疗后白细胞减少症。程纬民等<sup>[34]</sup>对 38 例肿瘤化疗后白细胞减少症患者进行足三里穴位注射参麦注射液,发现此疗法对化疗后白细胞减少症具有良好的效果。姜鹤群等<sup>[35]</sup>将化疗后白细胞减少症患者 60 例分为治疗组与观察组,治疗组予足三里、肾俞穴位注射当归注射液治疗,对照组用口服鲨肝醇、利血生等,结果穴位注射组治疗效果优于对照组。

#### 4 结语

综上,中医药在治疗化疗后白细胞减少症上取得了一定的疗效。随着我国人口结构的老龄化发展,恶性肿瘤总体发病率快速升高<sup>[36]</sup>,因化疗产生的白细胞减少症也越来越多。目前临床升高白细胞效果较好的是粒细胞集落刺激因子。然而此药价格昂贵,加重病人经济负担,并且临床常见骨骼肌肉疼痛、低热等副反应,还有一些研究提示使用粒细胞集落刺激因子存在增加肿瘤风险的可能<sup>[37]</sup>。另有一些常规升高白细胞药如利血

生、维生素 B4、鲨肝醇等往往效果一般。中医药可以减轻患者白细胞减少的程度,减少感染发生率,使化疗得以顺利进行,同时还可以减轻患者的经济负担,在恶性肿瘤的临床治疗中占有重要地位。然而当前的研究亦存在一些不足,如样本量少、部分药物相关作用机制尚不明确、辨证标准尚不统一等。故而,应对中医药进行大样本、标准化以及相关作用机制的研究,以更好地促进中医药应用于本病的临床治疗。

#### [参考文献]

- [1] 熊艳美. 地榆升白片联合 rhG-CSF 治疗紫杉类药物化疗后骨髓抑制的临床疗效观察[D]. 大连: 大连医科大学, 2014.
- [2] 柏长青, 倪殿涛, 李宁秀, 等. 参芪扶正注射液拮抗肺癌化疗毒副作用的成本分析[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(2): 130-134.
- [3] Tian H, Wei Q, Wu W, et al. Effects of Traditional Chinese Medicine on Chemotherapy-Induced Myelosuppression and Febrile Neutropenia in Breast Cancer Patients[J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2015, 2015: 1-11.
- [4] 钱丹萍. 养血生白糖浆治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的临床疗效[D]. 南京: 南京中医药大学, 2011.
- [5] 陈水星, 陈岩, 金晓霞. 癌症放化疗后白细胞减少症中医治疗八法[J]. 实用中医内科杂志, 2010, 24(2): 5-7.
- [6] 冯兵兵. 健脾补肾法联合西药治疗急性髓系白血病化疗后白细胞减少的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2014.
- [7] 张荣华, 柏干苹, 唐倩. 健脾益肾升白汤治疗肿瘤放化疗后白细胞减少症[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(9): 1013-1014.
- [8] 李成银, 易宗毕, 李俊娇, 等. 健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症的 Meta 分析[J]. 湖南中医药大学学报, 2016, 36(10): 91-95.
- [9] 刘学武, 张芳兰. 益气养血法治疗白细胞减少症 350 例临床观察[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(5): 20-21.
- [10] 冯燕燕, 全中文. 八珍汤加减治疗白细胞减少症疗效观察[J]. 光明中医, 2016, 31(12): 1757-1759.
- [11] 王颖飞, 龙飞, 唐振, 等. 化疗减毒汤对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的保护作用[J]. 四川大学学报: 医学版, 2016, 47(2): 214-216.
- [12] Huang GC, Wu LS, Chen LG, et al. Immuno-enhancement effects of Huang Qi Liu Yi Tang in a murine model of cyclophosphamide-induced leucopenia[J]. Journal of Ethnopharmacology, 2007, 109(2): 229-235.
- [13] 龚丹霞, 张杉, 姚德蛟. 健脾益气法防治化疗后白细胞



- 减少的临床观察[J]. 陕西中医学院学报, 2013, 36(2): 55-56.
- [14] 周晓燕, 王鹏利. 益气健脾补肾法防治乳腺癌化疗后白细胞减少症 60 例效果观察[J]. 世界中医药, 2016, 11(B3): 1111.
- [15] 黄利华, 余文洁, 古学奎. 补益肝肾为主治疗乳腺癌化疗致白细胞减少症疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(15): 54-56.
- [16] 夏清山, 张旭升. 六味地黄丸在化疗中增效减毒作用的临床观察[J]. 湖北中医杂志, 2005, 27(11): 14-15.
- [17] 邓生明, 陆用莲, 林小清. 滋阴清热解毒中药联合化疗对晚期非小细胞肺癌的疗效分析[J]. 北方药学, 2012, 9(10): 12.
- [18] 钟柳清. 沙参麦冬汤辅助化疗治疗晚期肺癌临床观察[J]. 北方药学, 2017, 14(10): 54-55.
- [19] 魏瑶碧. 益气养阴汤治疗恶性肿瘤放疗后白细胞减少 42 例临床观察[J]. 四川中医, 2009, 27(10): 66-67.
- [20] 王景良. 加味三才封髓汤治疗化疗后白细胞减少症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21): 248-250.
- [21] 蔡小平. 参芪扶正注射液治疗急性白血病化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 中国中医急症, 2012, 21(3): 463.
- [22] Cao Y, Li P, Tan KJ. Clinical observation on shenmai injection in preventing and treating adverse reaction of chemotherapy on advanced non-small cell lung cancer[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine, 2006, 26(6): 550-552.
- [23] Xu ZY, Zhu YW, Zhou WD. Clinical and experimental study on effect of shuanghuang shengbai granule on myelosuppression induced by chemotherapy and ultrastructure observation of bone marrow in mice[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional & Western Medicine, 2001, 21(5): 328-331.
- [24] 陈强松, 欧武, 黄伟章, 等. 康艾注射液联合化疗对晚期肿瘤患者生活质量的影响[J]. 河北中医, 2010, 32(2): 242-244.
- [25] 胡谦, 官晓红, 练颖, 等. 地榆升白片对恶性淋巴瘤化疗中血细胞下降的临床观察[J]. 成都中医药大学学报, 2010, 33(3): 33-35.
- [26] 许能文, 陈红霞, 李琳洁, 等. 复方阿胶浆防治 B 细胞性淋巴瘤化疗相关性白细胞减少症的临床观察[J]. 全科医学临床与教育, 2014(6): 677-679.
- [27] 赵喜新, 黄喜梅, 王和平, 等. 针灸抗化疗骨髓抑制提升白细胞机制[J]. 上海针灸杂志, 2003, 22(1): 29-33.
- [28] 付亚红, 迟春艳, 张春艳, 等. 针灸治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症的临床疗效观察[J]. 中国医药指南, 2014, 12(12): 269.
- [29] 杨嘉恩. 温针灸治疗化疗后白细胞减少症的临床观察[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2013.
- [30] 高飞. 麦粒灸治疗肿瘤放疗后白细胞减少症的疗效观察[J]. 中医药导报, 2013, 19(12): 81-82.
- [31] Zhao XX, Lu M, Zhu X, et al. Multi-central clinical evaluation of ginger-partitioned moxibustion for treatment of leukopenia induced by chemotherapy[J]. Zhongguo zhen jiu, 2007, 27(10): 715.
- [32] 林婉冰, 周洁莹, 蒋蓓, 等. 隔姜灸治疗多发性骨髓瘤化疗所致骨髓抑制疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2017, 36(7): 816-820.
- [33] 库保庆, 陈立, 罗斌, 等. 穴位注射黄芪注射液对肿瘤患者放疗后白细胞减少症及细胞免疫功能的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2012, 34(11): 984-986.
- [34] 程伟民, 曾清, 陈逸恒, 等. 足三里穴位注射参麦注射液治疗化疗后白细胞减少症的临床研究[J]. 广西中医药, 2012, 35(1): 10-11.
- [35] 姜鹤群, 王少龙, 何依群, 等. 穴位注射治疗放疗致白细胞减少症 30 例临床观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2006, 26(6): 53-54.
- [36] 张建新. 中国: 人口老龄化是恶性肿瘤发病率上升的主导因素[J]. 中国医药指南, 2007(3): 56.
- [37] Zhao CL, Zhang GP, Xiao ZZ, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor promotes preinvasive and invasive estrogen receptor-positive tumor development in MMTV-erbB2 Mice[J]. Journal of Breast Cancer, 2015, 18(2): 126-133.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)