

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.08.016

益气生血方对乳腺癌患者辅助化疗后骨髓抑制的影响

崔宇^{1,2}, 姚 婧^{2*}, 刘丽萍³, 赵秀梅³, 冯文茹³, 胡人杰³

(1. 天津中医药大学研究生学院, 天津市南开区鞍山西道 312 号, 300193; 2. 天津市人民医院; 3. 天津市医药科学研究所)
基金项目: 天津市卫生局中西医结合科研课题资助项目 (07038)

摘要 目的 探讨益气生血方对乳腺癌术后辅助化疗后骨髓抑制的影响。方法 将 80 例乳腺癌术后辅助化疗患者随机分为观察组和对照组各 40 例。对照组给予多西他塞 + 表阿霉素方案化疗, 每周第 1 天静脉滴注, 21 天为 1 个周期, 共 2 个周期。观察组在对照组化疗的基础上口服益气生血方, 每日 1 剂, 早晚分服, 从化疗前 1 周开始服用至化疗 2 个周期结束。检测两组患者化疗后外周血白细胞 (WBC)、血红蛋白 (HGB) 和血小板 (PLT) 计数, 比较两组患者化疗前后生活质量评分。结果 化疗后观察组白细胞减少发生率为 37.5%, 对照组为 72.5%, 观察组白细胞减少发生率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。观察组 HGB 减少发生率为 40.0%, 对照组为 70.0%, 观察组 HGB 减少发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组 PLT 减少发生率为 25.0%, 对照组 65.0%, 观察组 PLT 减少发生率明显低于对照组 ($P < 0.01$)。两组患者化疗后生活质量评分均明显改善 ($P < 0.05$); 观察组患者化疗后生活质量评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组化疗后 7.5% 患者生活质量下降, 对照组 45.0% 患者生活质量下降, 观察组明显低于对照组 ($P < 0.01$)。结论 益气生血方联合化疗可有效降低骨髓抑制的程度及发生率, 且可改善患者的生活质量。

关键词 益气生血方; 乳腺癌; 化疗; 骨髓抑制; 生活质量

近年来乳腺癌发病率逐年递增, 已跃居我国女性恶性肿瘤的首位, 城市地区尤为显著^[1]。手术仍是乳腺癌治疗的首选, 而肿瘤直径 $> 2\text{ cm}$ 可耐受化疗的患者, 多采用术后辅助化疗以降低复发转移风险^[2]。接受化疗患者均会不同程度地发生化疗相关骨髓抑制的不良反应, 严重影响患者生活质量及化疗的顺利进行。而治疗化疗所致的骨髓抑制, 西医多以粒细胞集落刺激因子促进白细胞生成^[3], 或以白细胞介素 - 11 促进血小板生成^[4], 这类方法存在一定的不良反应, 且没有从根本上调节患者的造血机能。中医中药在促进骨髓造血方面积累了丰富的经验, 采取调补脾肾、补气养血等方法取得了显著的疗效^[5]。本课题组前期研究显示, 益气生血方对骨髓细胞具有保护作用。本研究将益气生血方用于乳腺癌辅助化疗后骨髓抑制的预防中, 报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

80 例研究对象为 2011 年 6 月至 2013 年 6 月天津市人民医院收治的乳腺癌术后辅助化疗女性患

者, 根据随机数字表法分为观察组和对照组各 40 例。观察组年龄 33 ~ 62 岁, 平均年龄 (45.7 ± 6.9) 岁; 术后病理分期 I 期 4 例, II 期 20 例, III 期 16 例; 对照组年龄 24 ~ 66 岁, 平均年龄 (44.3 ± 6.7) 岁; 术后病理分期 I 期 5 例, II 期 19 例, III 期 16 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准

西医诊断以术后病理诊断为乳腺浸润性导管癌确诊。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[6]制定。气血两虚型: 面白无华或萎黄, 唇甲色淡, 心悸气短, 神疲肢倦, 食少纳呆, 头晕目眩, 舌质淡胖, 苔白, 脉细弱; 气阴两虚型: 精神不振, 头晕心悸, 气短乏力, 心烦易怒, 自汗盗汗, 低热, 手足心热, 口干不欲饮, 或饮而不多, 衄血, 发斑, 舌质偏红, 舌苔少或无苔, 脉虚或细数。

1.3 纳入标准

符合上述诊断标准者; 需行术后辅助化疗的女性患者; Karnofsky 评分^[7] ≥ 80 分; 既往未接受过化疗; 血常规及肝肾功能正常, 符合化疗适应症。

* 通讯作者: tjyaoqiang126@126.com, 13332089783

1.4 排除标准

合并有严重的心脑血管疾病者; 合并有血液系统疾病者; 肝肾功能严重损害者。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组接受多西他塞 + 表阿霉素方案化疗, 多西他塞 75 mg/m² (规格 20 mg/支, 江苏恒瑞药业股份有限公司, 批号 13112811), 表阿霉素 60 mg/m² (规格 10 mg/支, 辉瑞制药有限公司, 130403702), 每周第 1 天静脉滴注, 21 天为 1 个周期, 共 2 个周期。

观察组在对照组化疗的基础上口服益气生血方, 组成: 黄芪 20 g, 党参 15 g, 白术 10 g, 黄精 10 g, 每日 1 剂, 早晚分服。从化疗前 1 周开始持续服用至化疗 2 周期结束。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 血常规 化疗后检测外周血白细胞 (WBC)、血红蛋白 (HGB) 和血小板 (PLT) 计数。根据 CTCAE v3.0 化疗不良反应分级标准^[8] 将 WBC 下降分为 5 度, 0 度: $\geq 4.0 \times 10^9/L$; I 度: $(3 \sim 3.9) \times 10^9/L$; II 度: $(2 \sim 2.9) \times 10^9/L$; III 度: $(1 \sim 1.9) \times 10^9/L$; IV 度: $< 1 \times 10^9/L$ 。HGB 下降分 5 度, 0 度: $\geq 120 g/L$; I 度 100 ~ 119 g/L; II 度: 80 ~ 99 g/L; III 度: 65 ~ 79 g/L; IV 度: $< 65 g/L$ 。PLT 下降分为 5 度, 0 度: $\geq 100 \times 10^9/L$; I 度 $(75 \sim 99) \times 10^9/L$; II 度: $(50 \sim 74) \times 10^9/L$; III 度: $(25 \sim 49) \times 10^9/L$; IV 度: $< 25 \times 10^9/L$ 。

2.2.2 生活质量评价 化疗前后参照《癌症三阶梯止痛指导原则》^[9] 评价生活质量评分及生活质量改善率。生活质量满分为 60 分, 治疗后较治疗前评分增加 > 10 分为改善, 减少 > 10 分为下降, 增加或减少 < 10 分为稳定。下降率 = 下降例数/总例数 $\times 100\%$ 。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件处理数据。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 t 检验。计数资料用 χ^2 检验。组间比较用单因素方差分析。

3 结果

3.1 两组患者化疗后血常规情况比较

WBC 减少: 观察组 0 度 25 例, I 度 15 例; 对照组 0 度 11 例, I 度 26 例, II 度 3 例。观察组白细胞减少发生率为 37.5%, 对照组为 72.5%, 观察组白细胞减少发生率明显少于对照组 ($P <$

0.01)。HGB 减少: 观察组 0 度 24 例, I 度 13 例, II 度 3 例; 对照组 0 度 12 例, I 度 17 例, II 度 11 例。观察组 HGB 减少发生率为 40.0%, 对照组为 70.0%, 观察组 HGB 减少发生率明显少于对照组 ($P < 0.05$)。PLT 减少: 观察组 0 度 30 例, I 度 9 例, II 度 1 例; 对照组 0 度 14 例, I 度 23 例, II 度 3 例。观察组 PLT 减少发生率为 25.0%, 对照组为 65.0%, 观察组 PLT 减少发生率明显少于对照组 ($P < 0.01$)。

3.2 两组患者化疗前后生活质量评分比较

表 1 示, 观察组患者化疗后, 生活质量评分明显升高 ($P < 0.05$), 对照组治疗后生活质量评分明显下降 ($P < 0.05$), 观察组患者化疗后生活质量评分明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 1 两组乳腺癌患者化疗前后生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	生活质量评分
观察组	化疗前	40	50.8 $\pm$ 5.64
	化疗后	40	53.9 $\pm$ 5.91 * Δ
对照组	化疗前	40	50.9 $\pm$ 5.09
	化疗后	40	47.3 $\pm$ 7.18 *

注: 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$

3.3 两组患者化疗后生活质量比较

表 2 示, 观察组生活质量下降率明显低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

表 2 两组乳腺癌患者化疗后生活质量改善情况比较 [例 (%)]

组别	例数	改善	稳定	下降
观察组	40	17 (42.5)	20 (50.0)	3 (7.5)
对照组	40	5 (12.5)	17 (42.5)	18 (45.0)

4 讨论

从中医病因病机角度, 化疗后骨髓抑制是因为化疗药物作为邪毒侵害机体, 导致脏腑、气血损伤, 尤以肾精亏损、脾胃功能失调为著, 因此脾肾是化疗后骨髓抑制最重要的虚损器官, 如《灵枢·海论》所述“髓海不足, 则脑转耳鸣, 胫酸, 眩冒, 目无所见, 懈怠安卧。”研究显示中医药在骨髓保护方面具有一定的疗效^[10-12], 目前防治骨髓抑制, 也多是从小益气养血、调理脾肾为切入点^[13]。

本研究采用益气生血方, 以黄芪为君药, 党参为臣药, 白术、黄精为佐。黄芪、党参归脾肺经, 为补中益气之要药; 白术归脾胃经, 能健脾益气; 黄精归肺脾肾经, 能补肾益精。共奏补脾益肾、补中益气之功, 能调节脾胃虚弱, 适用于化疗后肾精

受损、脾胃功能失调的患者。既往研究显示,很多含有本研究药物的复方,能够有效地治疗化疗所致的骨髓抑制^[4-16]。本研究结果显示,益气生血方联合化疗与单纯化疗相比,可有效降低骨髓抑制的程度及发生率,协助化疗顺利进行,且可改善患者的生活质量。

参考文献

- [1] 杨玲,李连第,陈育德,等. 中国乳腺癌发病死亡趋势的估计与预测 [J]. 中华肿瘤杂志, 2006, 28(6): 438-440.
- [2] 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(2011 版) [J]. 中国癌症杂志, 2011, 21(5): 367-417.
- [3] Rajan SS, Lyman GH, Stearns SC, et al. Effect of primary prophylactic granulocyte-colony stimulating factor use on incidence of neutropenia hospitalizations for elderly early-stage breast cancer patients receiving chemotherapy [J]. Med Care, 2011, 49(7): 649-657.
- [4] Wu S, Zhang Y, Xu L, et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy [J]. Support Care Cancer, 2012, 20(8): 1875-1884.
- [5] 王茜,窦永起. 化疗后骨髓抑制的中药防治研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(14): 2141-2143.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 378-383.
- [7] Roland T, Samir N. 癌症化疗手册 [M]. 于世英, 译. 北

京: 科学出版社, 2011: 54.

- [8] Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. CTCAE v3.0: development of a comprehensive grading system for the adverse effects of cancer treatment [J]. Semin Radiat Oncol, 2003, 13(3): 176-181.
- [9] 孙燕,顾慰萍. 癌症三阶梯止痛指导原则 [M]. 北京: 北京医科大学出版社, 1999(8): 142-143.
- [10] 王茜,杨旭辉,高月,等. 补肾解毒活血方与益气补血方预防化疗后骨髓抑制的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 242-245.
- [11] 储真真,陈信义,孙韬,等. 补肾生血方防治化疗血液学毒性反应临床观察 [J]. 中华中医药杂志, 2009, 24(4): 542-543.
- [12] 闫东伟,张传霞. 二黄汤联合免疫治疗肿瘤化疗后骨髓抑制的临床观察 [J]. 实用中医内科杂志, 2012, 26(9): 9-12, 14.
- [13] 储真真,陈信义,李宏. 对化疗后骨髓抑制的中医临床理论探讨与防治对策 [J]. 中华中医药杂志, 2005, 20(11): 676-678.
- [14] 张红梅,范颖,林庶茹. 黄芪不同有效部位配伍对骨髓抑制模型小鼠粒系调控因子的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 134-137.
- [15] 胡微煦,文珠,戎吉平,等. 黄精多糖干预长春新碱诱导的骨髓基质细胞生长抑制及凋亡 [J]. 中药药理学与临床, 2012, 28(6): 79-82.
- [16] 沈君华. 中药治疗化疗所致骨髓抑制的疗效观察 [J]. 当代医学, 2012, 18(32): 144.

Effect of *Yiqi Shengxue Formula* on Bone Marrow Suppression After Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer CUI Yu^{1,2}, YAO Qiang², LIU Liping³, ZHAO Xiumei³, FENG Wenru³, HU Renjie³

(1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193; 2. Tianjin People's Hospital; 3. Tianjin Institute of Medical and Pharmaceutical Sciences)

ABSTRACT Objective To study the effect of *Yiqi Shengxue Formula* (qi-boosting blood-engendering formula) on bone marrow suppression (BMS) after adjuvant chemotherapy for breast cancer. **Methods** Eighty breast cancer patients who were undergoing adjuvant chemotherapy after operation were randomized into the observation group and control group, with 40 in each. The control group was given combination chemotherapy of docetaxel and epirubicin by intravenous infusion on the 1st day of a cycle (21 days) and for two cycles. The observation group was added with *Yiqi Shengxue Formula* one dose daily from one week before chemotherapy to the end of chemotherapy. The counts of white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB) and platelet (PLT) were detected, and the quality of life (QOL) was evaluated in both groups before and after chemotherapy. **Results** The incidence of WBC reduction in the observation group and control group was 37.5% and 72.5% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). The incidence of HGB reduction in the observation group and control group was 40.0% and 70.0% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.05$). The incidence of PLT reduction in the observation group and control group was 25.0% and 65.0% respectively, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). The QOL scores in both groups were significantly improved after chemotherapy ($P < 0.05$), especially in the observation group ($P < 0.05$). The QOL was declined in 7.5% patients in the observation group and in 45.0% patients in the control group, with a significant difference between groups ($P < 0.01$). **Conclusion** *Yiqi Shengxue Formula* combined with chemotherapy can effectively reduce the extent and incidence of BMS and improve QOL of patients.

Keywords *Yiqi Shengxue Formula*; breast cancer; chemotherapy; bone marrow suppression; quality of life

(收稿日期: 2013-09-25; 修回日期: 2013-10-30)

编辑: 王利芬