

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.05.010

中药温肾升白方结合艾灸治疗乳腺癌蒽环类药物化疗患者白细胞减少症 34 例临床观察

沙珊焱¹, 李思雨¹, 朱玮², 季亚婕^{1,3}, 张馨月¹, 乔宇^{1,3}, 张颖¹, 吴焕淦³, 薛晓红^{1✉}

1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路 110 号, 200437; 2. 复旦大学附属中山医院; 3. 上海市针灸经络研究所

[摘要] **目的** 探讨温肾升白方结合艾灸在改善乳腺癌蒽环类药物化疗所致白细胞减少症的作用。**方法** 纳入计划使用蒽环类药物化疗、中医辨证为气血两亏证兼肝肾阴虚证的乳腺癌患者 105 例, 采用分层随机(区组)分组方法分为对照组、艾灸组及灸药组各 35 例。各组均给予蒽环类药物化疗, 对照组不给予任何中医药治疗。艾灸组予艾灸治疗, 化疗当天不艾灸, 每个化疗周期第 2 天开始, 连续灸 13 天, 每个穴位每次灸 15 min, 每日 2 次; 同时口服安慰剂中药, 每次化疗结束后, 避开胃肠道反应急性期(一般为化疗后 5~7 天)开始服用, 每日 1 剂, 连续服用 2 周。灸药组给予温肾升白方口服(服用方法同安慰剂中药), 并结合艾灸治疗(方法同艾灸组)。各组均观察 4 个化疗周期, 记录患者白细胞(WBC)计数、中性粒细胞(ANC)绝对值的最低值, 以及注射重组人粒细胞集落刺激因子注射液(rhG-CSF)的使用剂量, 并监测其肝肾功能、心电图、乳酸脱氢酶、肌酸肌酶、肌酸激酶同工酶等安全性指标。**结果** 与本组治疗前比较, 各组患者 4 个化疗周期的 WBC 计数、ANC 计数均降低($P<0.05$)。与对照组比较, 艾灸组在第 3、4 化疗周期的 WBC 计数、ANC 计数均升高, 灸药组 4 个周期的 WBC 计数、ANC 计数亦升高($P<0.05$)。与艾灸组比较, 灸药组 4 个周期的 WBC 计数, 第 1、2、4 周期的 ANC 计数均升高($P<0.05$)。艾灸组、灸药组在各化疗周期的 rhG-CSF 使用剂量均低于对照组($P<0.05$), 但两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。各组安全性指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 艾灸或温肾升白方联合艾灸均可改善化疗性白细胞减少症, 减少 rhG-CSF 使用剂量, 且安全性较好。

[关键词] 乳腺癌; 白细胞减少症; 艾灸; 气血两亏证; 肝肾阴虚证; 蒽环类化疗药; 温肾升白方

2020 年全球女性乳腺癌新发 230 万例, 占全部新发癌症病例的 11.7%, 已超过肺癌成为发病率最高的癌症^[1]。手术治疗是目前治疗乳腺癌的首选方式, 化疗亦是非常重要的综合治疗手段。但化疗在杀伤或抑制肿瘤细胞的同时, 还会对人体正常的细胞产生影响, 导致白细胞减少症等常见的不良反应, 不但影响肿瘤治疗, 还可能并发严重的感染, 降低患者的依从性^[2]。我们在治疗乳腺癌化疗患者的长期经验及前期研究^[3]中发现, 可以采用温肾法来帮助患者减弱乳腺癌化疗的毒副作用, 并发现

艾灸可以调节身体机能, 提高生活质量, 尤其是对于蒽环类药物化疗的患者疗效更佳^[4]。目前对于中药或是艾灸单方面改善癌症患者生活质量及化疗后白细胞减少症的研究已经显示了较好的临床疗效, 但在乳腺癌患者中的应用研究较少, 且两者联合使用的临床研究更少, 故设计艾灸、中药结合的临床研究^[5], 以期温肾法结合艾灸改善患者化疗后白细胞减少症的临床应用提供依据。本研究通过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批(审批号 2016-070-03)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断及分期标准: 西医诊断参照文献[6-7]。

基金项目: 上海市科学技术委员会科技计划项目(20Y21901100); 上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划(16CR2026B)

✉ 通讯作者: 195641459@qq.com

结合临床诊断及病理结果,参照美国癌症联合委员会(AJCC)第八版癌症分期标准^[8]进行肿瘤大小病理分期:将肿瘤直径 ≤ 20 mm者,分为T₁;直径 > 20 mm且 ≤ 50 mm者,分为T₂;直径 > 50 mm者,分为T₃。在此基础上进行临床分期^[8]:根据原发肿瘤(T)、区域淋巴结(N)和远处转移(M)的情况分为I、II、III期。

中医诊断及辨证标准:中医诊断标准参照《实用中医外科学》^[9]中“乳岩”的诊断标准。中医证候诊断参照中华中医药学会《肿瘤中医诊疗指南》^[10],辨证属气血两亏证兼肝肾阴虚证。主症:头晕目眩,气短乏力,面色苍白,纳呆;次症:口燥咽干,大便干结,月经紊乱,舌淡红或红,苔少,脉沉细或细数。其中主症必备,兼有2项及以上次症,结合舌脉,即可确诊。

1.2 纳入标准

1)符合上述诊断及辨证标准;2)年龄18~80岁的女性;3)乳腺癌术后即将使用蒽环类药物化疗的患者;4)同意参加临床试验观察并能配合按期随访,签署书面知情同意书并注明日期。

1.3 排除标准

1)合并其他原发性恶性肿瘤;2)曾因其他疾病接受过放化疗;3)存在严重慢性疾病病史者,如冠心病、慢性阻塞性肺疾病等;4)肝肾功能明显异常[血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)或门冬氨酸氨基转移酶(AST)高于正常上限值2.5倍或以上,血清肌酐(sCr) ≥ 150 μ mol/L,经对症治疗难以恢复];5)有自身免疫性疾病、严重过敏史或近期接受免疫抑制剂治疗;6)妊娠期或哺乳期妇女;7)已加入其他临床试验;8)不能配合临床研究,如不能前往临床研究中心就诊、无自理能力等。

1.4 脱落标准

1)在治疗期间因非化疗因素导致的严重并发症,无法继续参与临床试验;2)不遵守临床设计方案,未按时使用艾灸或按疗程服药;3)随机化后无数据。

1.5 各组患者一般情况

患者均来自2018年5月1日至2019年6月30日在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院使用蒽环类化疗药物进行化疗的乳腺癌患者。采用分层随机(区组)分组方法,由随机系统(<http://crk.sdwgem.com/shiyan-jiuyao/login.php>)进行随机分组。初始入组105例,其中艾灸组年龄27~69岁,灸药组27~76岁,对照组33~74岁。对各组患者

入组前的月经情况(是否绝经)、乳腺肿瘤激素受体情况、人表皮生长因子受体2(Her-2)表达、Ki67(增殖细胞抗原,主要用于标记增殖周期中的细胞,标记率高则提示肿瘤生长快、组织分化能力差)表达情况、肿瘤大小病理分期、临床分期以及化疗前白细胞(WBC)及中性粒细胞(ANC)绝对值等进行比较,结果显示各组患者的基线水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

2 方法

2.1 研究设计与样本量计算

本研究为半开放式随机对照临床试验,主要研究目标是各组均数比较的差异性检验,设 α (检验水准)=0.05, β (检验效能)=0.10, ν (自由度)=3-1=2,查表得 $\Psi=2.52$,对照组、艾灸组、灸药组三组采用1:1:1的入组方式,根据文献^[11]设治疗后WBC均数分别为 $\mu_1=3.6$ 、 $\mu_2=4.0$ 、 $\mu_3=4.6$ 标准差分别为0.8、1.0、1.34代入公式如下:

$$n = \varphi^2 \left(\sum_{i=1}^k \varphi^2 / k \right) / \left[\sum_{i=1}^k (\mu_i - \mu)^2 / (k - 1) \right]$$

通过计算得出每组需观察28例,3组共需84例,按照20%的脱落率,共需105例。共纳入105例,每组各35例。

2.2 治疗方式

入组患者术后均给予含有蒽环类药物的辅助化疗方案。具体化疗方案^[12]:表柔比星注射液(每支10 mg,辉瑞制药有限公司,批号H20171280)80~90 mg/m²,每个化疗周期的第一天静脉滴注1次,21天为1个化疗周期,使用4个周期。

对照组:仅给予化疗药物,不使用任何中医药治疗。

艾灸组:化疗当天不艾灸,每个化疗周期第二天开始,连续灸13天,每个穴位每次灸15 min,每日2次^[13],灸毕轻轻按摩穴位。取穴:关元、神阙、气海、足三里(双侧)、三阴交(双侧)。具体方法:充分暴露施术部位,取5~10 cm长的艾条(苏州医疗用品厂有限公司,批号Z20043435)置于艾灸盒中,点燃艾条,将灸盒置于穴位上,以施术部位感受到局部温热为宜。同时口服安慰剂中药,安慰剂模拟中药复方制剂颗粒(由江阴天江药业制成,采用辅料:糊精和调味剂制成,包装、外形、重量、气味、颜色与中药剂一致),每次化疗结束后,避开胃肠道反应急性期(一般为化疗后5~7天)^[14]开始服用,每日1剂,将颗粒用200 ml温水搅拌溶解,早晚饭后各服用1次,连续服用2周。

灸药组:在艾灸(方法同艾灸组)的基础上,

表1 各组乳腺癌蒽环类药物化疗患者患者基线情况

Table 1 Baseline Characteristics of Breast Cancer Patients Receiving Anthracycline Chemotherapy in Different Groups

项目	对照组 (35 例)	艾灸组 (35 例)	灸药组 (35 例)	χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	53.34 ± 9.89	52.34 ± 11.29	53.37 ± 12.81	0.18	0.91
月经情况/例 (%)					
未绝经	21 (60.0)	13 (37.1)	20 (57.1)	3.31	0.19
已绝经	14 (40.0)	22 (62.9)	15 (42.9)		
乳腺肿瘤激素受体/例 (%)					
阳性	18 (51.4)	21 (60.0)	19 (54.3)	0.54	0.76
阴性	17 (48.6)	14 (40.0)	16 (45.7)		
Her-2 表达/例 (%)					
阳性	30 (85.7)	31 (88.6)	31 (88.6)	0.18	0.92
阴性	5 (14.3)	4 (11.4)	4 (11.4)		
Ki67 表达/例 (%)					
Ki67 < 20%	2 (5.7)	2 (5.7)	3 (8.6)	0.31	0.86
Ki67 ≥ 20%	33 (94.3)	33 (94.3)	32 (91.4)		
肿瘤大小病理分期/例 (%)					
T ₁	13 (37.1)	19 (54.3)	14 (40.0)	3.56	0.47
T ₂	19 (54.3)	15 (42.9)	17 (48.6)		
T ₃	3 (8.6)	1 (2.9)	4 (11.4)		
临床分期/例 (%)					
I	14 (40.0)	12 (34.3)	7 (20.0)	4.61	0.33
II	20 (57.1)	20 (57.1)	24 (68.6)		
III	1 (2.9)	3 (8.6)	4 (11.4)		

注: Her-2, 人表皮生长因子受体 2; Ki67, 增殖细胞抗原。

口服中药温肾升白方颗粒剂(处方:黄芪 30 g, 麸炒白术 15 g, 党参 30 g, 茯苓 15 g, 枸杞子 15 g, 南沙参 15 g, 石见穿 30 g, 莪术 30 g, 苦参 9 g, 黄精 9 g, 补骨脂 9 g, 淫羊藿 18 g, 巴戟天 18 g, 鹿角片 10 g), 服用方法及时间同安慰剂中药。本研究采用的中药颗粒剂均由江阴天江药业制成。

若化疗期间患者出现 I° 以上白细胞减少症^[15], 则根据情况予以注射重组人粒细胞集落刺激因子注射液(rhG-CSF, 每支 100 μg, 齐鲁制药有限公司, 批号 S19990049)。

2.3 观察指标和方法

2.3.1 主要观察指标 记录患者 4 个化疗周期的 WBC 计数和 ANC 绝对值的最低值(若血常规无异常, 每周检测 1 次; 若 WBC 和 ANC 降低, 将在使用 rhG-CSF 后第二天进行复查, 直至 WBC 和 ANC 正常), 进一步统计各组最低值。

2.3.2 次要观察指标 记录每组患者在化疗期间注射 rhG-CSF 剂量。

2.3.3 安全性指标 监测每个化疗周期的肝肾功能(包括 ALT、AST、sCr)、心电图、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸肌酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)

等安全性指标。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 不符合正态分布的计量资料及等级资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 进行统计学描述。计量资料满足正态性和方差齐性时, 组内比较数据采用配对 *t* 检验, 组间比较采用单因素方差分析; 不满足正态性或方差齐性时, 组内比较采用非参数检验(*k* 个相关样本), 组间比较采用 Kruskal-Wallis *H* 检验。计数资料采用频数(构成比)进行统计描述, 采用卡方检验。等级资料采用非参数检验(*k* 个相关样本)。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

对照组脱落 2 例(因患者回当地化疗, 无法继续前往研究中心), 艾灸组和灸药组各脱落 1 例(艾灸组患者因不能配合按疗程艾灸, 灸药组患者因自行服用退热药后导致肝功能衰竭), 本研究最终纳入患者共计 101 例, 其中对照组 33 例, 艾灸组 34 例, 灸药组 34 例。

3.1 各组患者治疗前后不同时间 WBC 及 ANC 计数比较

表 2 示, 各组患者治疗前 WBC、ANC 计数比较无统计学意义 ($P>0.05$)。各组患者在 4 个化疗周期期间的 WBC、ANC 计数组内比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

与本组治疗前比较, 各组患者治疗后的 WBC 计数均明显降低($P<0.05$)。与对照组比较, 艾灸组在第 3、4 化疗周期 WBC 计数升高 ($P<0.05$), 在第 1、2 周期时两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。灸药组在 4 个周期 WBC 计数均高于对照组及艾灸组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。

与本组治疗前比较, 各组患者治疗后 ANC 计数均明显降低 ($P<0.05$)。与对照组比较, 艾灸组在第 3、4 化疗周期 ANC 计数升高 ($P<0.05$), 在第 1、2 周期时两组比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。灸药组在 4 个周期 ANC 计数均高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 在第 1、2、4 化疗周期灸药组高于艾灸组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 在第 3 周期时两组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2 各组患者治疗后不同时间点 rhG-CSF 使用剂量比较

表 3 示, 各组患者组内比较, 在 4 个周期 rhG-

CSF 使用剂量差异无统计学意义 ($P>0.05$)。各组患者组间比较, 在 4 个周期应用 rhG-CSF 剂量差异有统计学意义 ($P<0.05$), 艾灸组、灸药组在各化疗周期的使用剂量均低于对照组 ($P<0.05$), 艾灸组与灸药组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 各组乳腺癌蒽环类药物化疗患者在不同时间点 rhG-CSF 使用剂量比较

Table 3 Comparison of rhG-CSF Dosage at Different Time in Breast Cancer Patients Receiving Anthracycline Chemotherapy [μg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]			
组别	时间	例数	rhG-CSF 使用剂量
对照组	第 1 周期	33	200 (50, 200)
	第 2 周期	33	200 (0, 200)
	第 3 周期	33	200 (50, 250)
	第 4 周期	33	200 (100, 250)
艾灸组	第 1 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}
	第 2 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}
	第 3 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}
	第 4 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}
灸药组	第 1 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}
	第 2 周期	34	0 (0, 50) ^{a)}
	第 3 周期	34	0 (0, 50) ^{a)}
	第 4 周期	34	0 (0, 100) ^{a)}

注: rhG-CSF, 重组人粒细胞集落刺激因子。
a) 与对照组同周期比较, $P<0.05$ 。

表 2 各组乳腺癌蒽环类药物化疗患者治疗前及不同化疗周期后 WBC 计数及 ANC 计数比较

Table 2 Comparison of WBC and ANC Counts in Breast Cancer Patients before Treatment and After Each Anthracycline Chemotherapy among All Groups [×10⁹/L, M (P₂₅, P₇₅)]

组别	时间	例数	WBC	ANC
对照组	治疗前	33	5.70 (4.65, 6.45)	3.30 (2.90, 4.00)
	第 1 周期	33	2.50 (2.07, 3.32) ^{a)}	1.05 (0.50, 2.12) ^{a)}
	第 2 周期	33	2.70 (2.00, 3.30) ^{a)}	1.20 (0.87, 1.90) ^{a)}
	第 3 周期	33	2.45 (2.10, 2.97) ^{a)}	1.20 (0.80, 1.42) ^{a)}
	第 4 周期	33	2.40 (2.17, 3.12) ^{a)}	1.10 (0.80, 1.40) ^{a)}
艾灸组	治疗前	34	5.45 (4.35, 6.40)	3.10 (2.48, 3.40)
	第 1 周期	34	3.25 (2.27, 5.12) ^{a)}	1.70 (0.77, 3.25) ^{a)}
	第 2 周期	34	3.30 (2.30, 4.40) ^{a)}	1.60 (0.97, 2.42) ^{a)}
	第 3 周期	34	3.30 (2.77, 4.60) ^{a) b)}	1.95 (1.40, 2.80) ^{a) b)}
	第 4 周期	34	3.45 (2.80, 3.97) ^{a) b)}	1.90 (0.97, 2.52) ^{a) b)}
灸药组	治疗前	34	5.60 (5.10, 6.70)	3.70 (2.90, 4.48)
	第 1 周期	34	4.85 (2.80, 6.12) ^{a) b) c)}	2.90 (1.37, 4.02) ^{a) b) c)}
	第 2 周期	34	4.30 (3.10, 6.50) ^{a) b) c)}	2.80 (1.30, 3.95) ^{a) b) c)}
	第 3 周期	34	4.45 (3.25, 6.00) ^{a) b) c)}	2.65 (1.27, 3.85) ^{a) b)}
	第 4 周期	34	4.00 (3.05, 5.80) ^{a) b) c)}	2.35 (1.47, 3.95) ^{a) b) c)}

注: WBC, 白细胞; ANC, 中性粒细胞。
a) 与本组治疗前比较, $P<0.05$; b) 与同一化疗周期对照组比较, $P<0.05$; c) 与同一化疗周期艾灸组比较, $P<0.05$ 。

表 4 各组乳腺癌蒽环类药物化疗患者化疗期间不良事件发生情况

Table 4 Occurrence of Adverse Events during Chemotherapy in Each Group of Breast Cancer Patients with Anthracyclines [例(%)]

组别	例数	ALT 升高	AST 升高	sCr 升高	心电图异常	CK-MB 升高	CK 升高	LDH 升高
对照组	33	6 (18.2)	7 (21.2)	0	5 (15.2)	1 (3.0)	0	0
艾灸组	34	7 (20.6)	6 (17.6)	0	5 (14.7)	0	0	0
灸药组	34	8 (23.5)	4 (11.8)	0	6 (17.6)	0	0	0
χ^2 值		0.22	1.09	—	0.13	—	—	—
P 值		0.86	0.58	—	0.94	—	—	—

注: ALT, 丙氨酸氨基转移酶; AST, 天冬氨酸氨基转移酶; sCr, 血肌酐; CK-MB, 肌酸激酶同工酶; CK, 肌酸激酶; LDH, 乳酸脱氢酶。

3.3 安全性分析

表 4 示, 在本临床研究期间各组患者共出现 ALT 升高 21 例, AST 升高 17 例, 均为化疗药物导致的药物性肝损伤, 经保肝治疗后, 肝功能均恢复正常并完成后续临床试验。各组共有 16 例患者出现心电图异常, 1 例患者出现 CK-MB 增高, 均为使用蒽环类药物的不良反应, 经辅酶 Q10 口服后均缓解, 未影响后续治疗, 化疗结束后, 患者的肝功能及心脏功能均未有明显异常。经统计学分析, 各组不良事件发生情况组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

4 讨论

乳腺癌患者经手术治疗后癌肿虽除, 但气血津液亦有所耗伤, 加上化疗药物具有刚猛峻烈之性, 攻伐术后余毒, 复伤阴津气血, 损伤脏腑, 导致患者气血不足; 同时部分乳腺癌患者术后过度思虑, 肝气郁结, 日久肝失疏泄, 肝肾亏虚, 冲任渐竭, 先天之精损耗, 无以濡养后天, 后天之气难补, 不足充养先天, 脏腑机能下降, 整体属于正气内虚。气有温煦作用, 气虚为阳虚之渐, 阳虚为气虚之极, 故气虚患者多有阳虚症状。且乳腺癌在中医外科当属阴证, 使用温阳之品才能使癌肿之中的阴寒之物得以温化, 阳气得充, 肾气得健, 气血得盛^[16]。

白细胞减少症属中医学“虚劳病”“血虚”范畴。肾主骨, 生髓, 又主藏精, 肾藏有形之精, 滋养髓腔, 若化疗药物耗伤精气, 致肾精亏虚, 则气血无以化生。乳腺癌好发于患者七七之年^[17], 肝肾亏虚, 肝之疏泄、藏血功能减弱, 调摄冲任之力渐退, 肾主藏精之功能亏损, 肝肾同源, 精血不能充分濡养冲任二脉, 更是难以滋养后天之精, 加之化疗药物作为外来邪毒耗气伤津, 正气复耗, 髓海空虚, 气血生化乏源。故化疗性白细胞减少症病位在肾, 对于乳腺癌化疗的患者应当注重温阳补肾、益气养血。

本研究选取的温肾升白方是在陆德铭教授的乳腺癌术后方^[18]基础上加减化裁而来。此方在多年临床应用及研究中已证明能够调节化疗引起的体质变化^[19], 调节 Toll 样受体 4/核转录因子- κ B 通路降低乳腺癌复发转移风险^[20], 提高患者术后五年生存率^[21]。温肾升白方以淫羊藿、巴戟天、肉苁蓉温补肾阳, 补骨脂温肾助阳, 鹿角片作为血肉有情之品可温肾阳、益精血, 诸药合用, 能够温肾填精, 调补冲任, 固先天之本, 充养后天之精。党参、黄芪、茯苓、麸炒白术等健脾气、顾护后天之本, 使脾运得健, 气血充盛。制黄精、南沙参、枸杞子滋阴益肾, 石见穿、莪术行气活血、解毒散结, 苦参清热燥湿。全方调补气血、滋阴温阳, 补而不滞, 共奏益气养阴、解毒散结、温阳益肾、调摄冲任之效。方中黄芪的主要成分黄芪多糖有明显的杀伤肿瘤细胞作用, 其机制可能与促进 γ -干扰素的分泌有关^[22]; 能够刺激粒细胞集落刺激因子增殖, 正向调控造血因子, 同时降低肿瘤坏死因子 β (TNF- β) 含量, 减轻造血负调控, 达到改善白细胞减少症的目的^[23]。黄精、党参单味药均可减少由环磷酰胺所致的 WBC 值和红细胞值的下降^[24]。苦参中所含的氧化苦参碱与低剂量 (30 mg/kg) 环磷酰胺合用时, 能达到与高剂量 (60 mg/kg) 环磷酰胺相当的抑制肿瘤生长的效果, 且 WBC 计数的降低程度得到改善^[25]。鹿角可以升高环磷酰胺导致的血虚证模型小鼠的红细胞、WBC 等^[26], 鹿角提取物中的蛋白在低浓度时可以促进成纤维细胞的生长, 从而达到增强机体免疫力的效果^[27]。

艾灸作为传统中医治疗手段, 具有温通经络、益气升阳等作用^[28], 已经成为临床上治疗恶性肿瘤患者的重要辅助手段。在临床研究方面, 艾灸能降低 ANC 减少相关严重不良事件发生率, 提高乳腺癌患者化疗依从性和安全性, 对恶心、骨关节肌肉痛、手术切口疼痛和眩晕等不良反应有明显改善作用, 且对阳虚型体质最为明显^[29-33]; 针刺及艾灸

可促进骨髓细胞表达,加速细胞转化,刺激细胞有丝分裂,以达到提高机体细胞修复能力,改善化疗所致的白细胞减少症^[34]。

从经络循行而言,足太阴脾经络胃上膈,布于胸中,足阳明胃经行贯乳中,足少阴肾精上行胸部与乳房相连;从脏腑功能角度而言,脾胃可化生冲任气血,肾气盛则冲任二脉通。综上可知,乳房与脾胃、肝、肾、冲任二脉有着密切联系。神阙、关元、气海均属于任脉,任脉为阴脉之海,可调节一身之阴经气血。艾灸神阙可益气健脾,扶阳固脱;气海穴乃先天元气汇聚之处,居于人之下焦,故有调畅气机、补益元气、温肾固精之功效;关元穴乃小肠经之募穴,足三阴经与任脉之会,别名丹田,为一身元气之所在,《难经集注》云:“丹田也,人之根本也,精神之所藏,五气之根元,太子之府也”,《圣济总录》中有记载艾灸关元可“疗五劳羸瘦,七伤虚乏”。艾灸关元能温补元阳,达到补肾培元、温阳纳气、调摄冲任、理气活血之效。足三里属足阳明胃经,为足阳明经之合穴,可补虚养血,三阴交属足太阴脾经,为足三阴经之会,有健脾益气、调补肝肾之功。以上诸穴配伍具有扶正益气、温阳固本的作用。结合本研究结果可以发现,在4个疗程中,艾灸组在化疗后期、灸药组在化疗全程,WBC及ANC减少均明显低于对照组,且灸药结合效果优于单纯艾灸,相应地,在rhG-CSF的使用剂量上艾灸组及灸药组也都少于对照组。这可能是由于随着化疗疗程的推进,药物毒邪积聚体内,加上术后本为正虚之体,患者的正气逐渐亏耗,脾肾之精逐渐衰少,气血津液生化乏源,导致白细胞减少,艾灸及温肾升白方均可扶正益气、温阳固本,冲任得固,肾精得充则虚劳之体有所改善。由此可知,艾灸或温肾升白方联合艾灸可减轻化疗所致白细胞减少症,从而达到减少rhG-CSF使用剂量的目的。

综上所述,温肾升白方结合艾灸、单独使用艾灸均可以改善蒽环类化疗患者的白细胞减少症。另在研究期间,未发现患者出现严重不良反应,证实了综合治疗的安全性,可以反映出中医药内外治联合在防治乳腺癌化疗所致白细胞减少症方面的优势。本次研究样本仅限于使用蒽环类药物化疗的术后患者,且样本量不充足,随访时间较短。今后的研究中可将化疗策略进一步扩展,开展多中心、大样本量的深入研究,更全面地评价中医药治疗的疗效。

参考文献

- [1]SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2]张敏璐,彭鹏,吴春晓,等. 2008-2012年中国肿瘤登记地区女性乳腺癌发病和死亡分析[J]. 中华肿瘤杂志, 2019,41(4):315-320.
- [3]陆清,赵磊,江科,等. 温肾升白方防治乳腺癌术后化疗致白细胞减少症的临床观察[J]. 上海中医药大学学报, 2014, 28(3):29-31, 46.
- [4]JI Y, LI S, ZHANG X, et al. The efficacy of moxibustion for breast cancer patients with chemotherapy-induced myelosuppression during adjuvant chemotherapy: a randomized controlled study [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021(4):1347342.
- [5]JI Y, LI S, ZHANG X, et al. The prophylactic and therapeutic effects of moxibustion combined with traditional Chinese medicine decoction for treating chemotherapy-induced myelosuppression in early-stage breast cancer: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2020, 21(1):844-855.
- [6]邵志敏,沈镇宙,徐兵河. 乳腺肿瘤学[M]. 2版. 上海:复旦大学出版社, 2018:129-178.
- [7]TAN PH, ELLIS IO. Myoepithelial and epithelial-myoeptithelial, mesenchymal and fibroepithelial breast lesions: updates from the WHO Classification of Tumours of the Breast 2012 [J]. J Clin Pathol, 2013, 66(6): 465-470.
- [8]AMIN MB, EDGE SB, GREENE FL, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017: 27-32.
- [9]陆德铭,陆金根. 实用中医外科学[M]. 2版. 上海:上海科学技术出版社, 2010: 172-177.
- [10]中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2008:13-14.
- [11]肖献辉,贾润苗,李红珂,等. 艾灸足三里穴位治疗广泛期小细胞肺癌化疗后骨髓抑制疗效观察[J]. 中医药临床杂志, 2019,31(2):339-342.
- [12]GRADISHAR WJ, MORAN MS, ABRAHAM J, et al. NCCN Guidelines® insights: breast cancer, version 4. 2021 [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(5): 484-493.
- [13]梁繁荣,王华. 针灸学[M]. 4版. 北京:中国中医药出版社, 2016:147.
- [14]李丹. 针刺联合5-HT受体拮抗剂对乳腺癌化疗急性胃肠道反应的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2017.
- [15]TRAN D, ROHAN M, RAKSHA B, et al. The risk of

- febrile neutropenia and need for G-CSF primary prophylaxis with the docetaxel and cyclophosphamide regimen in early-stage breast cancer patients: a meta-analysis [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2015, 153(3): 591-597.
- [16] 余志红, 陈嘉斌, 徐国暑, 等. 柴可群运用中医辨治肿瘤四则四法论治肝癌经验[J]. *中医杂志*, 2019, 60(7): 559-561.
- [17] 陈红凤, 秦国政, 陈明岭, 等. 中医外科学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 139-140.
- [18] 佚名. 注重冲任、擅治乳病的外科专家: 陆德铭[J]. *上海中医药杂志*, 1997(3): 37-38.
- [19] 季亚婕, 唐菁, 陈玮黎, 等. 辅助化疗对乳腺癌患者中医体质的影响及“乳腺癌术后方”的调节作用[J]. *上海中医药大学学报*, 2016, 30(1): 11-14.
- [20] 盛佳钰, 张馨月, 李琼, 等. 基于肿瘤微环境中 TLR4/NF- κ B 通路的变化探讨乳腺癌术后对乳腺癌小鼠肺转移的影响[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(12): 2864-2867.
- [21] 瞿文超, 吴雪卿, 冯佳梅, 等. 中药复方对不同分子分型乳腺癌患者无病生存率及总生存率的影响[J]. *中医药学报*, 2017, 45(6): 92-95.
- [22] 廖大忠. 黄芪多糖诱导淋巴细胞增殖及肿瘤细胞杀伤作用的研究[J]. *四川中医*, 2019, 37(11): 58-60.
- [23] 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.
- [24] 薄芯, 董历平, 屠衡菁. 黄精、党参和绿茶减轻环磷酰胺毒副作用初探[J]. *中医研究*, 1997, 10(3): 22-24.
- [25] 张明发, 沈雅琴. 苦参碱类生物碱免疫促进作用的研究进展[J]. *药物评价研究*, 2019, 42(3): 579-585.
- [26] 李晶, 李娜, 律广富, 等. 鹿角胶对环磷酰胺所致血虚模型小鼠的影响[J]. *吉林中医药*, 2014, 34(10): 973-975.
- [27] 曹胜男, 包海鹰. 鹿角的化学成分及药理活性研究进展[J]. *经济动物学报*, 2011, 15(4): 230-233.
- [28] 吴焕淦. 中国灸法学现代研究[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013: 544-552.
- [29] 雷菲, 赵继梦, 吴焕淦, 等. 针灸联合止吐剂防治化疗相关性恶心呕吐临床研究进展[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(11): 57-60.
- [30] 翁志军, 王立东, 季亚婕, 等. NMDA 受体 NR2B 亚基在慢性内脏痛敏及针灸治疗中的作用[J]. *世界中医药*, 2016, 11(6): 1114-1118.
- [31] LIN YY, ZHAO JM, JI YJ, et al. Typical ulcerative colitis treated by herbs-partitioned moxibustion: a case report [J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(8): 1515-1524.
- [32] 季亚婕, 李思雨, 吴焕淦, 等. 化疗对乳腺癌患者中医体质的影响及艾灸的调节作用[J]. *世界中西医结合杂志*, 2020, 15(4): 735-741.
- [33] 崔云华, 冯静, 吴焕淦, 等. 隔药饼灸治疗脾肾阳虚型桥本甲状腺炎的疗效观察[J]. *上海针灸杂志*, 2020, 39(12): 1483-1490.
- [34] 路玫, 曹大明, 赵喜新, 等. 针灸对环磷酰胺所致骨髓抑制小鼠骨髓细胞周期调节蛋白 Cyclin D1 表达及细胞周期的动态影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(2): 238-243.

Clinical Observation on *Wenshen Shengbai Formula* (温肾升白方) Combined with Moxibustion in Improving Anthracycline Chemotherapy-induced Leukopenia in 34 Cases of Breast Cancer

SHA Shanyan¹, LI Siyu¹, ZHU Wei², JI Yajie^{1,3}, ZHANG Xinyue¹, QIAO Yu^{1,3}, ZHANG Ying¹, WU Huangan³, XUE Xiaohong¹

1. Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437; 2. Zhongshan Hospital, Fudan University; 3. Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian

ABSTRACT Objective To investigate the effect of *Wenshen Shengbai Formula* (温肾升白方, WSF) combined with moxibustion in improving leukopenia induced by anthracycline chemotherapy for breast cancer patients.

Methods A total of 105 breast cancer patients with *qi* and blood depletion syndrome and liver and kidney *yin* deficiency syndrome who were about to receive anthracycline chemotherapy were randomized into control group, moxibustion group and moxibustion+WSF group by stratified (block) randomization, with 35 patients in each group. During anthracycline chemotherapy for all groups, the control group was not given any traditional Chinese medicine treatment. The moxibustion group was given moxibustion treatment from the 2nd day of each chemotherapy cycle for 13 days; the moxibustion time at each acupoint was 15min, twice daily; simultaneously, placebo of WSF was orally taken after chemotherapy but avoiding the acute phase of gastrointestinal reactions (usually 5 to 7 days after chemotherapy), one dose daily for 2 consecutive weeks. The moxibustion+WSF group was given WSF with the same administration method of placebo, and moxibustion with the same method used in the moxibustion group. After four cycles of chemo-

therapy, the lowest white blood cell (WBC) count and absolute neutrophil count (ANC) were recorded, as well as the dosage of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor injection (rhG-CSF), and the safety indicators including liver and kidney function, electrocardiogram, lactate dehydrogenase, creatine kinase, creatine kinase isoenzyme were observed. **Results** After chemotherapy, the WBC and ANC counts in each of the four cycles were significantly reduced ($P < 0.05$). Compared to those in the control group, the WBC and ANC counts in the moxibustion group increased in the 3rd and 4th chemotherapy cycles, as well as those of all four chemotherapy cycles in the moxibustion+WSF group ($P < 0.05$). Compared to those in the moxibustion group, the WBC counts of the four cycles and the ANC counts of the 1st, 2nd, and 4th cycles in the moxibustion+WSF group all increased ($P < 0.05$). The dosage of rhG-CSF in the moxibustion group and the moxibustion+WSF group in all chemotherapy cycles were significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the safety indicators among the groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Moxibustion alone or in combination with WSF can improve chemotherapy-induced leukopenia, reduce the dosage of rhG-CSF with safety.

Keywords breast cancer; leukopenia; moxibustion; *qi* and blood depletion syndrome; liver and kidney *yin* deficiency syndrome; anthracyclines; *Wenshen Shengbai Formula* (温肾升白方)

(收稿日期: 2021-11-23; 修回日期: 2022-05-30)

[编辑: 叶 晨]

· 信 息 窗 ·

《2022 年度中医医院学科(专科)学术影响力评价研究报告》在京发布

据中华中医药学会消息, 2023 年 2 月 19 日, 中华中医药学会、中国中医科学院在北京共同召开《2022 年度中医医院学科(专科)学术影响力评价研究报告》发布会暨学科(专科)建设经验交流会。国家中医药管理局医政司司长贾忠武, 中华中医药学会副会长兼秘书长王国辰, 中国中医科学院副院长唐旭东, 人民日报健康客户端、人民日报社健康时报副总编辑王君平, 中国中医科学院中医药信息研究所所长李海燕等出席会议, 上榜单位代表中国中医科学院西苑医院党委书记张允岭、中国中医科学院广安门医院风湿科主任姜泉、广东省中医院大科主任陈前军、上海中医药大学附属曙光医院肝病科主任孙学华等受邀进行学科(专科)建设经验交流。部分在京中医药专家及相关媒体等出席会议。会议由中华中医药学会副秘书长陈俊峰主持, 同步进行线上直播。

贾忠武在讲话中指出专科建设是弘扬中医药特色优势的重要抓手, 是构建新时代中医药服务体系的重要内容, 国家中医药管理局十分重视专科建设, 接下来将在提高临床疗效、加强科学研究、强化人才培养等方面加大工作力度。他对中华中医药学会与中国中医科学院联合开展的中医医院学科(专科)学术影响力评价工作给予肯定, 希望未来进一步优化评价指标体系, 为专科建设提供有效引导。

王国辰介绍《2022 年度中医医院学科(专科)学术影响力评价研究报告》编制说明。他表示, 开展中医医院学科(专科)学术影响力评价, 旨在建立和健全中医药学术影响力评价长效机制, 客观看各医疗机构中医药相关学科(专科)学术发展现状, 以评价促发展。2021 年首次发布了“2021 年度中医医院学科(专科)学术影响力评价研究报告”, 受到行业内外广泛关注。2022 年在保持评价指标体系总体稳定的基础上, 对评价方案与指标体系进行了优化和完善。目前评价指标体系主要包括学术平台、专家团队、学术论文、科研项目、科技奖励、成果产出等 6 个一级指标及 23 个二级指标。所有评价数据均来源于权威数据库或官方机构, 真实、准确, 且可通过公开途径获取、核查。

李海燕宣读 2022 年度中医医院学科(专科)学术影响力榜单, 王国辰、唐旭东为上榜单位代表颁发证书。张允岭、姜泉、陈前军、孙学华从不同角度分享了本单位开展学科(专科)建设的经验。唐旭东对四家单位的交流情况进行点评, 他指出四家单位开展专科建设工作的思路、做法和经验体现了创新意识、特色意识、品牌意识和协同意识, 具有示范意义。中医医院学科(专科)学术影响力评价工作将突出战略性、实效性、导向性、科学性、准确性、长效性, 以推动中医专科建设稳步持续发展。

陈俊峰对会议进行总结, 表示中医医院学科(专科)学术影响力评价为一项长期性工作, 评价结果将每年进行发布。主办单位将根据专家意见建议不断完善指标体系, 使评价结果更权威、更有效。