

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.19.011

# 益髓生血丸辅助治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者 40 例临床观察

焦宁, 张登山, 师丽娜<sup>✉</sup>, 毛毛, 谭国昌

淄博市中医医院, 山东省淄博市周村区新建中路 75 号, 255300

**[摘要]** **目的** 观察益髓生血丸对恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者的临床疗效、安全性, 并探讨其可能作用机制。**方法** 80 例恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者随机分为观察组和对照组, 每组 40 例。两组均给予常规西医治疗, 对照组在此基础上加用安慰剂口服, 观察组加用益髓生血丸口服, 两组均连续治疗 21 天。分别于治疗前后检测两组粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、齿状蛋白 1 (Jag1)、Notch 同源物 2 (Notch2)、细胞命运决定因子膜相关蛋白 1 (Numb1)、中性粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平; 治疗前后评价两组骨髓抑制分级及中医症状评分, 比较两组临床疗效及不良反应发生情况。**结果** 治疗后两组间骨髓抑制分级比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ )。与本组治疗前比较, 两组患者治疗后血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1、Numb1 表达、血小板计数、中性粒细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、CD4<sup>+</sup> 水平降低, Jag1、Notch2 表达和 CD8<sup>+</sup> 水平升高, 神疲乏力、自汗、心悸、盗汗、失眠、面色少华、口糜、五心烦热评分均降低 ( $P<0.05$ )。与对照组治疗后比较, 观察组患者血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1、Numb1 表达、血小板计数、中性粒细胞计数、白细胞计数、血红蛋白、CD4<sup>+</sup> 水平升高, Jag1、Notch2 表达和 CD8<sup>+</sup> 水平降低, 神疲乏力、自汗、心悸、盗汗、失眠、面色少华、口糜、五心烦热评分均降低 ( $P<0.05$ )。观察组总有效率为 95.00%, 明显高于对照组的 80.00% ( $P<0.05$ )。两组肝功能损伤、肾功能损伤发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 观察组胃肠道损伤发生率低于对照组 ( $P=0.02$ )。**结论** 益髓生血丸辅助治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者可改善其骨髓抑制情况和临床症状, 提高临床疗效, 具有良好的增效减毒作用, 其作用机制可能与调节 Notch 信号通路、减少免疫功能损伤有关。

**[关键词]** 恶性肿瘤; 化疗; 骨髓抑制; 气阴两虚证; 益髓生血丸; Notch 信号通路; 免疫功能

化疗是恶性肿瘤的重要治疗方式, 可抑制肿瘤细胞生长、杀死肿瘤细胞, 化疗的连续性、周期性是保证化疗疗效的重要条件, 但连续化疗易产生多种毒性反应<sup>[1]</sup>。骨髓抑制是化疗常见不良反应之一, 中性粒细胞、白细胞、血小板等减少为其临床特征<sup>[2]</sup>。中医药辅助化疗治疗可显著改善恶性肿瘤患者临床症状、提高生活质量, 并能增效减毒<sup>[3-4]</sup>。中医学认为, 不同类型肿瘤的发生都与所主脏腑功能失调、气血失衡存在密切关系, 肿瘤虽在局部,

实则反映全身脏腑盛衰情况, 肿瘤化疗后骨髓抑制与患者素体虚弱、正气不足有关, 属于“虚劳”“血证”等范畴<sup>[2]</sup>。据此本课题组认为, 针对恶性肿瘤化疗后气阴两虚证患者, 除气血双补外, 还应益气健脾、补肾益髓、祛瘀生新, 故在八珍汤基础上加减而成益髓生血丸。前期研究<sup>[5]</sup>显示, 益髓生血丸治疗慢性再生性障碍性贫血临床疗效确切, 但该药对恶性肿瘤化疗后骨髓抑制患者的作用仍需进一步探讨。本研究开展临床对照试验观察益髓生血丸对恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者的临床疗效和安全性, 并探讨其可能作用机制, 旨在为其临床应用提供参考。本研究已通过淄博市中医医院医学伦理委员会审核 (批号: 2022-伦审-007)。

基金项目: 山东省中医药科技项目 (2020M113); 淄博市人才孵育计划 (2022156)

✉ 通讯作者: 14510183@qq.com

## 1 资料

### 1.1 一般资料

选择 2022 年 6 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日于本院治疗的恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者 80 例，随机分为对照组和观察组各 40 例。对照组中女 19 例，男 21 例；年龄 23~77 岁，平均年龄  $(57.40 \pm 8.07)$  岁；病程 4~14 个月，平均病程  $(9.55 \pm 2.01)$  个月；肿瘤类型：肺癌 18 例，乳腺癌 16 例，食管癌 6 例；病理分期<sup>[6]</sup>：Ⅲ期 22 例，Ⅳ期 18 例。观察组中女 18 例，男 22 例；年龄 23~77 岁，平均年龄  $(57.33 \pm 8.02)$  岁；病程 5~15 个月，平均病程  $(9.63 \pm 2.26)$  个月；肿瘤类型：肺癌 19 例，乳腺癌 17 例，食管癌 4 例；病理分期：Ⅲ期 21 例，Ⅳ期 19 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 西医诊断及中医辨证标准

恶性肿瘤诊断标准参照《中国恶性肿瘤日间诊疗专家共识(2022 版)》<sup>[7]</sup>，并经病理学检查确诊。

气阴两虚证辨证标准参照《中医肿瘤学》<sup>[8]</sup> 和《中医诊断学》<sup>[9]</sup> 拟定，主症：神疲乏力、自汗、盗汗、心悸，次症：失眠、面色少华、口糜、五心烦热，舌脉：舌胖或有齿痕、苔少或无、脉虚无力，具备主症 2 项、次症 2 项，结合舌脉即可诊断。

### 1.3 纳入标准

1) 符合上述诊断及辨证标准者，年龄 20~80 岁；2) 均行紫杉醇+顺铂 (TP) 方案化疗后产生骨髓抑制<sup>[10]</sup> 的肺癌、乳腺癌、食管癌患者；3) 预计生存期 3 个月以上；4) 病理分期为Ⅲ、Ⅳ期；5) 患者及家属签署知情同意书。

### 1.4 排除标准

1) 对本研究治疗方案中的药物过敏者；2) 化疗前或其它因素引起的骨髓抑制者；3) 伴随凝血功能障碍、免疫系统疾病、感染性疾病者；4) 精神障碍者；5) 妊娠期、哺乳期妇女；6) 存在肿瘤肝转移、脾功能亢进、脑转移、骨转移等；7) 依从性差者；8) 入组前 7 天内服用过铁制剂或阿胶、人参、枸杞子、当归等补血生血中药者。

## 2 方法

### 2.1 研究设计

样本量估算：采用两组率的样本量计算公式<sup>[11]</sup>： $N = 2 (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 (p_0 q_0 + p_1 q_1) / (p_0 - p_1)^2$ ，根据统计学专家建议取  $\alpha = 0.05$ 、 $\beta = 0.10$ ，查表得  $Z_{\alpha/2} = 1.96$ 、 $Z_{\beta} = 1.28$ ， $p_0$  和  $p_1$  分别为两组治疗有效率， $q_0 =$

$1 - p_0$ ， $q_1 = 1 - p_1$ ，两组样本量比例为 1:1，代入预试验对照组治疗有效率  $p_0$  (72%) 和观察组治疗有效率  $p_1$  (96%)，计算得出两组样本量约为 40 例。

随机方法：将患者按入组顺序从 1~80 进行编号，然后利用随机数字表随机系统从任一行、任一列开始读取 3 位数作为随机数，将随机选出的 80 个随机数从小到大进行编号，前 40 个作为对照组，后 40 个作为观察组。

盲法：对观察指标数据收集、疗效评价、数据统计分析相关人员、患者均设盲。本研究过程中未见严重事件发生不存在紧急揭盲。试验结束后进行一级揭盲，将患者分为两组，但不知晓哪个组为治疗组，进行统计分析后明确两组的区别，再进行二级揭盲，知晓用药组别信息。

### 2.2 治疗方法

两组患者均给予常规西医治疗，进行补液、护胃、防吐等对症治疗；重组人粒细胞刺激因子注射液 [协和发酵麒麟 (中国) 制药有限公司，批号 J20150007，300  $\mu$ g/0.7 ml] 2 g/kg，每日 1 次，皮下或静脉注射给药，连续治疗 21 天。白细胞计数及中性粒细胞计数恢复正常者停止给药。

对照组患者在常规西医治疗基础上口服安慰剂，安慰剂由玉米淀粉、可食用色素、甜味剂和苦味剂等制成，颜色、性状、口味、包装和规格等与益髓生血丸完全一致，由本院中药制剂室制备，每次 10 g，每日 3 次，连续治疗 21 天。

观察组患者在常规西医治疗基础上口服益髓生血丸，药物组成：人参 20 g，白术 15 g，熟地黄 20 g，女贞子 15 g，龟甲 15 g，巴戟天 10 g，当归 20 g，鹿角胶 10 g，三七 10 g，仙鹤草 10 g。益髓生血丸由本院中药制剂室制备 (批号：190304)，规格 10 g/丸，每日 3 次，每次 10 g，连续治疗 21 天。

### 2.3 观察指标及方法

2.3.1 主要观察指标 治疗前后评价两组骨髓抑制分级<sup>[12]</sup>：白细胞  $\geq 4.0 \times 10^9/L$ ，血小板  $\geq 100 \times 10^9/L$ ，血红蛋白  $\geq 110$  g/L，计为 0 级；白细胞  $(3.0 \sim 3.9) \times 10^9/L$ ，血小板  $(75 \sim 99) \times 10^9/L$ ，血红蛋白 95~100 g/L，计为 I 级；白细胞  $(2.0 \sim 2.9) \times 10^9/L$ ，血小板  $(50 \sim 74) \times 10^9/L$ ，血红蛋白 80~94 g/L，计为 II 级；白细胞  $(1.0 \sim 1.9) \times 10^9/L$ ，血小板  $(25 \sim 49) \times 10^9/L$ ，血红蛋白 65~79 g/L，计为 III 级；白细胞  $0 \sim 1.0 \times 10^9/L$ ，血小板  $< 25 \times 10^9/L$ ，血红蛋白  $< 65$  g/L，计为 IV 级。

2.3.2 次要观察指标 1) 治疗前后清晨空腹抽取

患者 5 ml 静脉血, 检测血浆粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF)、可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 表达水平, 采用酶联免疫吸附法检测。试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司, G-CSF 试剂盒批号: 220407, GM-CSF 试剂盒批号: 220513, sICAM-1 试剂盒批号: 220518。2) 治疗前后检测两组患者全血齿状蛋白 1 (Jagged 1, Jag1)、Notch 同源物 2 (Notch2)、细胞命运决定因子膜相关蛋白 1 (Numb1) 表达水平。采用总核糖核酸 (RNA) 提取试剂 (天根生化科技有限公司, 批号: DP424) 提取静脉血总 RNA, 采用 Quant 互补脱氧核糖核酸 (cDNA) 第一链试剂盒 (天根生化科技有限公司, 批号: KR103) 将总 RNA 逆转录为 cDNA, 在 PTC-200 型定量聚合酶链反应仪 (RT-PCR) (美国 MJResearch 公司) 中测量各指标表达水平, 以  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法计算最终测量结果。3) 治疗前后检测两组患者血常规指标和免疫指标 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平。通过 BC-6800Plus 血液分析仪 (深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司) 检测患者中性粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白水平; 通过 DxFLEX 型流式细胞计数仪 (贝克曼库尔特商贸有限公司) 检测患者 CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup> 水平。4) 中医症状评分<sup>[13]</sup>: 治疗前后对患者神疲乏力、自汗、心悸、盗汗、失眠、面色少华、口糜、五心烦热进行评分, 根据症状的无、轻、中、重程度依次计为 0、1、2、3 分。

#### 2.4 临床疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》<sup>[14]</sup> 拟定, 显著改善: 患者临床症状明显改善, 中医症状评分减少 > 70%; 改善: 患者临床症状改善, 证候评分减少 30%~70%; 无效: 未达到上述标准。总有效率 (%) = (显著改善例数 + 改善例数) / 总例数 × 100%。

#### 2.5 不良反应

参照常常见不良事件分级标准<sup>[15]</sup> 评估患者不良反应。肝功能损伤诊断标准: 丙氨酸氨基转移酶 > 40 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶 > 40 U/L, 总胆红素 > 17.1 μmol/L; 肾功能损伤诊断标准: 肌酐 (男性) > 106 μmol/L、肌酐 (女性) > 97 μmol/L, 有蛋白尿, 有血尿; 胃肠道损伤诊断标准: 口腔有红斑、溃疡、疼痛表现, 腹泻, 便秘, 恶心呕吐。以上各类损伤符合其中 1 项即可确诊。记录两组患者治疗过程中肝功能损伤、肾功能损伤、胃肠道损伤的发生情况。

#### 2.6 统计学方法

采用 SPSS 23.0 软件进行数据处理和分析, 计数资料采用例或百分率 (%) 表示, 采用  $\chi^2$  检验; 等级资料进行秩和检验; 计量资料均行 Shapiro-Wilk 检验和 Levene's 检验, 符合正态分布且方差齐者以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 通过配对  $t$  检验进行组内比较, 通过成组  $t$  检验进行组间比较。  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

### 3 结果

#### 3.1 两组患者治疗前后骨髓抑制分级比较

表 1 示, 治疗前两组患者骨髓抑制分级情况差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。治疗后两组患者骨髓抑制分级均减轻, 与本组治疗前比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 治疗后观察组骨髓抑制分级较对照组轻, 且两组间比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

#### 3.2 两组患者治疗前后血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1 水平比较

表 2 示, 两组患者治疗后血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1 水平均较本组治疗前降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后观察组患者血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1 水平均较对照组升高 ( $P < 0.05$ )。

表 1 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者治疗前后骨髓抑制分级比较

Table 1 Comparison of myelosuppression grading before and after treatment in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (例)

| 组别  | 例数 | 治疗前 |     |       |       |      | 治疗后 |     |       |       |      | Z 值   | P 值    |
|-----|----|-----|-----|-------|-------|------|-----|-----|-------|-------|------|-------|--------|
|     |    | 0 级 | I 级 | II 级  | III 级 | IV 级 | 0 级 | I 级 | II 级  | III 级 | IV 级 |       |        |
| 对照组 | 40 | 0   | 15  | 13    | 8     | 4    | 6   | 14  | 18    | 2     | 0    | 2.486 | 0.013  |
| 观察组 | 40 | 0   | 16  | 12    | 7     | 5    | 12  | 19  | 8     | 1     | 0    | 4.478 | <0.001 |
| Z 值 |    |     |     | 0.081 |       |      |     |     | 2.517 |       |      |       |        |
| P 值 |    |     |     | 0.935 |       |      |     |     | 0.012 |       |      |       |        |

表2 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者血浆 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1 水平比较

Table 2 Comparison of plasma G-CSF, GM-CSF, and sICAM-1 levels in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (x̄±s)

| 组别         | 例数 | G-CSF/ng·L <sup>-1</sup> |                            | GM-CSF/ng·L <sup>-1</sup> |                          | sICAM-1/pg·ml <sup>-1</sup> |                           |
|------------|----|--------------------------|----------------------------|---------------------------|--------------------------|-----------------------------|---------------------------|
|            |    | 治疗前                      | 治疗后                        | 治疗前                       | 治疗后                      | 治疗前                         | 治疗后                       |
| 对照组        | 40 | 407.25±20.21             | 272.82±16.75 <sup>a)</sup> | 31.88±5.48                | 21.51±3.52 <sup>a)</sup> | 211.58±10.42                | 193.65±8.16 <sup>a)</sup> |
| 观察组        | 40 | 407.74±20.38             | 302.21±18.21 <sup>a)</sup> | 31.42±5.38                | 26.82±4.31 <sup>a)</sup> | 210.64±10.28                | 201.23±7.25 <sup>a)</sup> |
| <i>t</i> 值 |    | 0.108                    | 7.513                      | 0.370                     | 6.042                    | 0.406                       | 4.395                     |
| <i>P</i> 值 |    | 0.914                    | <0.001                     | 0.712                     | <0.001                   | 0.686                       | <0.001                    |

注：G-CSF，粒细胞集落刺激因子；GM-CSF，粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子；sICAM-1，可溶性细胞间黏附分子-1。  
a) 与本组治疗前比较，*P*<0.05。

3.3 两组患者治疗前后全血 Jagl、Notch2、Numb1 表达水平比较

表3示，与本组治疗比较，治疗后两组患者全血 Jagl、Notch2 表达升高，Numb1 表达降低 (*P*<0.05)。治疗后两组间比较，观察组 Jagl、Notch2 表达水平较对照组降低，Numb1 表达水平较对照组升高 (*P*<0.05)。

3.4 两组患者血常规指标比较

表4示，与本组治疗前比较，治疗后两组中性

粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白水平均降低 (*P*<0.05)。治疗后组间比较，观察组中性粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白水平均高于对照组 (*P*<0.05)。

3.5 两组患者治疗前后 CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup> 水平比较

表5示，两组患者治疗后 CD4<sup>+</sup> 水平较本组治疗前降低、CD8<sup>+</sup> 水平较本组治疗前升高 (*P*<0.05)。治疗后组间比较，观察组 CD4<sup>+</sup> 水平高于对照组，CD8<sup>+</sup> 水平低于对照组 (*P*<0.05)。

表3 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者全血 Jagl、Notch2、Numb1 表达水平比较

Table 3 Comparison of whole blood Jagl, Notch2, and Numb1 expression levels in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (2<sup>-ΔΔCT</sup>, x̄±s)

| 组别         | 例数 | Jagl          |                                | Notch2         |                                | Numb1         |                                |
|------------|----|---------------|--------------------------------|----------------|--------------------------------|---------------|--------------------------------|
|            |    | 治疗前           | 治疗后                            | 治疗前            | 治疗后                            | 治疗前           | 治疗后                            |
| 对照组        | 40 | 2004.36±72.23 | 2347.21±82.25 <sup>a)</sup>    | 3928.89±112.15 | 4386.56±90.33 <sup>a)</sup>    | 3127.47±87.15 | 2612.83±102.16 <sup>a)</sup>   |
| 观察组        | 40 | 2006.28±71.45 | 2205.33±73.37 <sup>a) b)</sup> | 3929.21±111.24 | 4268.12±83.35 <sup>a) b)</sup> | 3116.59±83.43 | 2721.27±94.25 <sup>a) b)</sup> |
| <i>t</i> 值 |    | 0.120         | 8.142                          | 0.013          | 6.095                          | 0.570         | 4.935                          |
| <i>P</i> 值 |    | 0.905         | <0.001                         | 0.990          | <0.001                         | 0.570         | <0.001                         |

注：Jagl，齿状蛋白1；Notch2，Notch同源物2；Numb1，细胞命运决定因子膜相关蛋白1。  
a) 与本组治疗前相比，*P*<0.05；b) 与对照组治疗后相比，*P*<0.05。

表4 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者血常规指标水平比较

Table 4 Comparison of blood routine indexes in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (x̄±s)

| 组别         | 例数 | 中性粒细胞/%                                 |                          | 血小板计数/×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> |                            |
|------------|----|-----------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
|            |    | 治疗前                                     | 治疗后                      | 治疗前                                     | 治疗后                        |
| 对照组        | 40 | 60.31±5.27                              | 52.15±3.14 <sup>a)</sup> | 212.26±10.03                            | 188.13±9.06 <sup>a)</sup>  |
| 观察组        | 40 | 60.28±5.19                              | 57.92±4.23 <sup>a)</sup> | 212.18±11.33                            | 202.28±10.07 <sup>a)</sup> |
| <i>t</i> 值 |    | 0.034                                   | 6.918                    | 0.034                                   | 6.607                      |
| <i>P</i> 值 |    | 0.973                                   | <0.001                   | 0.973                                   | <0.001                     |
| 组别         | 例数 | 白细胞计数/×10 <sup>9</sup> ·L <sup>-1</sup> |                          | 血红蛋白/g·L <sup>-1</sup>                  |                            |
|            |    | 治疗前                                     | 治疗后                      | 治疗前                                     | 治疗后                        |
| 对照组        | 40 | 6.73±1.09                               | 3.89±0.82 <sup>a)</sup>  | 110.24±10.65                            | 79.19±8.21 <sup>a)</sup>   |
| 观察组        | 40 | 6.76±1.05                               | 4.85±0.87 <sup>a)</sup>  | 110.35±10.78                            | 87.46±9.19 <sup>a)</sup>   |
| <i>t</i> 值 |    | 0.125                                   | 5.078                    | 0.046                                   | 4.245                      |
| <i>P</i> 值 |    | 0.901                                   | <0.001                   | 0.963                                   | <0.001                     |

注：a) 与本组治疗前比较，*P*<0.05。

表5 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者  
治疗前后CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平比较

Table 5 Comparison of CD8<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> levels in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (% ,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别         | 例数 | CD4 <sup>+</sup> |                          | CD8 <sup>+</sup> |                          |
|------------|----|------------------|--------------------------|------------------|--------------------------|
|            |    | 治疗前              | 治疗后                      | 治疗前              | 治疗后                      |
| 对照组        | 40 | 35.23±2.79       | 25.42±3.89 <sup>a)</sup> | 30.56±2.47       | 39.23±3.51 <sup>a)</sup> |
| 观察组        | 40 | 35.18±2.82       | 30.22±5.11 <sup>a)</sup> | 30.93±2.28       | 34.11±3.08 <sup>a)</sup> |
| <i>t</i> 值 |    | 0.080            | 4.724                    | 0.678            | 6.922                    |
| <i>P</i> 值 |    | 0.936            | <0.001                   | 0.500            | <0.001                   |

注：a) 与本组治疗前比较，*P*<0.05。

### 3.6 两组患者治疗前后中医症状评分比较

表6示，与本组治疗前比较，两组治疗后神疲乏力、自汗、心悸、盗汗、失眠、面色少华、口糜、五心烦热评分均降低 (*P*<0.05)，且治疗后观察组各项中医症状评分均低于对照组 (*P*<0.05)。

### 3.7 两组患者临床疗效比较

表7示，观察组临床疗效等级分布优于对照组 (*P*<0.05)，总有效率高于对照组 (*P*<0.05)。

### 3.8 两组患者不良反应比较

表8示，两组肝功能损伤、肾功能损伤发生率比较，差异无统计学意义 (*P*>0.05)，观察组胃肠道损伤发生率低于对照组 (*P*<0.05)。

## 4 讨论

骨髓抑制是化疗常见不良反应，其可降低患者机体外周血白细胞、血细胞水平等，严重影响患者化疗结果<sup>[16]</sup>。中医学认为，化疗后骨髓抑制多由患者素体虚弱、正气不足，加上药毒损伤肝、脾、肾等脏器所致；肾主骨，生髓，藏精，肾之精气充足可保髓之充盈，药物损伤所致的肾阴虚是产生骨髓抑制的主要病机；肝藏血，肝脏损伤是骨髓抑制

表7 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者  
临床疗效比较

Table 7 Comparison of clinical effectiveness in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome [例(%)]

| 组别                    | 例数 | 显著改善      | 改善        | 无效       | 总有效       |
|-----------------------|----|-----------|-----------|----------|-----------|
| 对照组                   | 40 | 15(37.50) | 17(42.50) | 8(20.00) | 32(80.00) |
| 观察组                   | 40 | 25(62.50) | 13(32.50) | 2(5.00)  | 38(95.00) |
| <i>Z</i> / $\chi^2$ 值 |    |           | 2.497     |          | 4.114     |
| <i>P</i> 值            |    |           | 0.013     |          | 0.043     |

表8 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者  
不良反应发生情况比较

Table 8 Comparison of adverse events in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome [例(%)]

| 组别         | 例数 | 肝功能损伤     | 肾功能损伤    | 胃肠道损伤     |
|------------|----|-----------|----------|-----------|
| 对照组        | 40 | 12(30.00) | 5(12.50) | 13(32.50) |
| 观察组        | 40 | 7(17.50)  | 2(5.00)  | 2(5.00)   |
| $\chi^2$ 值 |    | 1.726     | 0.626    | 9.928     |
| <i>P</i> 值 |    | 0.189     | 0.429    | 0.002     |

的重要病理变化；药毒可损耗气血，损伤脾脏，阻碍脾脏运化，脾肾肝受损，气血生化乏源，导致骨髓抑制<sup>[17]</sup>。益髓生血丸中人参大补元气、益气生津，熟地黄益精填髓、滋阴补血，两者共为君药；当归补血、活血化瘀，女贞子补益肝肾，共为臣药；龟甲补肾养血，白术燥湿健脾、补气固表，巴戟天补肾祛湿、强筋壮骨，鹿角胶补肾活血、生津益血，三七、仙鹤草止血活血、祛瘀生新，均为佐使。诸药合用，共达益气养阴、补肾益髓、健脾养血之功，与西医治疗联用发挥协同增效作用。

sICAM-1 通常在活化的血管内皮细胞及肿瘤细胞中表达，肿瘤患者较健康人 sICAM-1 水平呈现高

表6 两组恶性肿瘤化疗后骨髓抑制气阴两虚证患者治疗前后中医症状评分比较

Table 6 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores before and after treatment in two groups of patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome (分,  $\bar{x}\pm s$ )

| 组别  | 时间  | 例数 | 神疲乏力                       | 自汗                         | 心悸                         | 盗汗                         |
|-----|-----|----|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 2.03±0.53                  | 2.13±0.61                  | 2.05±0.50                  | 1.98±0.53                  |
|     | 治疗后 | 40 | 0.95±0.32 <sup>a)</sup>    | 0.85±0.36 <sup>a)</sup>    | 0.93±0.27 <sup>a)</sup>    | 0.85±0.36 <sup>a)</sup>    |
| 观察组 | 治疗前 | 40 | 1.98±0.48                  | 1.95±0.60                  | 2.15±0.48                  | 2.03±0.58                  |
|     | 治疗后 | 40 | 0.60±0.50 <sup>a) b)</sup> | 0.65±0.48 <sup>a) b)</sup> | 0.50±0.51 <sup>a) b)</sup> | 0.51±0.51 <sup>a) b)</sup> |
| 组别  | 时间  | 例数 | 失眠                         | 面色少华                       | 口糜                         | 五心烦热                       |
| 对照组 | 治疗前 | 40 | 2.06±0.55                  | 2.08±0.53                  | 1.88±0.56                  | 2.03±0.42                  |
|     | 治疗后 | 40 | 0.75±0.44 <sup>a)</sup>    | 0.75±0.44 <sup>a)</sup>    | 0.78±0.42 <sup>a)</sup>    | 1.03±0.16 <sup>a)</sup>    |
| 观察组 | 治疗前 | 40 | 2.08±0.57                  | 1.90±0.55                  | 2.05±0.60                  | 2.03±0.53                  |
|     | 治疗后 | 40 | 0.38±0.49 <sup>a) b)</sup> | 0.40±0.50 <sup>a) b)</sup> | 0.43±0.50 <sup>a) b)</sup> | 0.63±0.49 <sup>a) b)</sup> |

注：a) 与本组治疗前比较，*P*<0.05；b) 与对照组治疗后比较，*P*<0.05。

表达现象, sICAM-1 参与淋巴细胞激活与巨噬细胞浸润, 并参与造血细胞的迁移、定位、增殖与分化<sup>[18]</sup>。机体免疫系统失衡与肿瘤的发生有关, 化疗可进一步破坏免疫系统, 抑制癌细胞增殖, 干扰癌细胞分裂, 与此同时, 化疗药物对骨髓基质细胞产生毁灭性的毒性反应, 导致骨髓抑制, 不同程度破坏造血干细胞, 还可累及白细胞、中性粒细胞、红细胞与血红蛋白, 产生或加重贫血<sup>[19]</sup>。Notch 是一种跨膜受体, 在造血系统中发挥着调节造血的关键作用<sup>[20]</sup>。此外, Jag1 与 Notch 信号通路是骨髓损伤修复的调控机制之一, 共同参与骨髓抑制后造血恢复, Numb 可抑制 Notch 活性, 改善骨髓抑制<sup>[21]</sup>。

本研究结果显示, 观察组 Jag1、Notch2 表达水平较对照组降低, Numb1 表达水平较对照组升高, 提示益髓生血丸可能通过调节 Jag1、Notch2、Numb1 表达来改善恶性肿瘤化疗后骨髓抑制。基于以上药理作用和作用机制, 益髓生血丸辅助西医治疗能够减轻免疫损伤, 改善造血功能和骨髓抑制。本研究发现, 治疗后, 观察组 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1、中性粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白、CD4<sup>+</sup>水平均较对照组高, CD8<sup>+</sup>水平较对照组低, 说明益髓生血丸治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制患者, 可提升造血功能和改善血常规指标, 减轻化疗对机体免疫功能的损伤。此外, 骨髓抑制评价结果显示, 治疗后观察组与对照组骨髓抑制分级存在差异, 这证实了益髓生血丸辅助西医治疗能够改善骨髓抑制。本研究还发现, 两组肝功能损伤、肾功能损伤发生率接近, 但观察组胃肠道损伤发生率低于对照组, 这可能得益于益髓生血丸中人参、白术均可补益脾胃, 人参皂苷、当归能减毒抑癌<sup>[22-23]</sup>, 故辅助西医治疗能够减少胃肠道损伤。骨髓为中医理论中奇恒之腑之一, 其生成与肾、脾、肝三脏密切相关, 化疗后骨髓抑制的病机特点为正虚邪实, 加之药毒侵犯, 加重了毒瘀互结的病理进程, 正气亏虚是化疗后骨髓抑制的主要病机, 正气亏虚可导致面色少华、神疲乏力、五心烦热及失眠等症状。本研究发现, 治疗后, 观察组各项中医症状评分均低于对照组, 提示益髓生血丸可改善患者临床症状, 促进气血化生、正气恢复。

综上所述, 益髓生血丸治疗恶性肿瘤化疗后骨髓抑制患者可改善 G-CSF、GM-CSF、sICAM-1 水平, 调节 Notch 信号通路, 抑制中性粒细胞、血小板计数、白细胞计数、血红蛋白下降, 减少免疫功能损伤, 缓解患者临床症状, 减少毒性反应, 提升

临床疗效。但本研究仅针对 TP 化疗产生骨髓抑制患者进行了观察, 且未对比分析不同分类恶性肿瘤患者的疗效差异, 故存在一定的局限性。后续可继续探讨益髓生血丸在不同恶性肿瘤各类化疗方案产生骨髓抑制中的辅助治疗效果和安全性, 为临床治疗提供更多参考。

## 参考文献

- [1]王燕婷, 戴媛媛, 杨珺, 等. 细胞毒化疗药物不良反应支持治疗的指南进展及实践总结[J]. 中国药学杂志, 2020, 55(20): 1726-1735.
- [2]于姣姣, 王杰, 陈超. 化疗引起骨髓抑制的机制及中医药防治的研究进展[J]. 中国医药导报, 2023, 20(22): 47-50.
- [3]迟文成, 耿雪, 姜家康, 等. 中西医结合治疗肿瘤化疗后不良反应的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(8): 126-130, 136.
- [4]李武浩, 许尤琪. 中医药防治肝动脉灌注化疗相关不良反应研究进展[J]. 陕西中医, 2022, 43(5): 673-676.
- [5]田宏俊, 卢建峰, 潘国良. 益髓生血丸的制备与临床应用[J]. 中国医药导报, 2009, 6(13): 52-53.
- [6]程颖. 恶性肿瘤 TNM 分期速查手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 140.
- [7]中国肿瘤日间诊疗协作组. 中国恶性肿瘤日间诊疗专家共识(2022 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(4): 307-320.
- [8]周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 2020: 30-47.
- [9]李灿东. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 157-163.
- [10]中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2 版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版, 1991: 1-2.
- [11]李康, 贺佳. 医学统计学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 164.
- [12]中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11): 1020-1027.
- [13]李佩文, 崔慧娟. 实用中西医结合肿瘤内科学[M]. 北京中国中医药出版社, 2007: 63-65.
- [14]郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 221-224.
- [15]BASCH E, BECKER C, ROGAK LJ, et al. Composite grading algorithm for the National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE) [J]. Clin Trials, 2021, 18(1): 104-114.
- [16]FERRAROTTO R, ANDERSON I, MEDGYASSZAY B,

- et al. Trilaciclib prior to chemotherapy reduces the usage of supportive care interventions for chemotherapy-induced myelosuppression in patients with small cell lung cancer: pooled analysis of three randomized phase 2 trials [J]. *Cancer Med*, 2021, 10(17): 5748–5756.
- [17] 陈琳, 程宗琦, 姚鑫, 等. 扶正养血膏干预化疗致骨髓抑制的临床疗效及安全性研究[J]. *中国药房*, 2022, 33(21): 2643–2646.
- [18] 陈延杰. 多发性骨髓瘤患者血清 sICAM-1、sVCAM-1、Treg 水平与预后的相关性分析[J]. *临床血液学杂志*, 2021, 34(4): 259–263.
- [19] YOU R, HOU D, WANG B, et al. Bone marrow micro-environment drives AML cell OXPHOS addiction and AMPK inhibition to resist chemotherapy [J]. *J Leukoc Biol*, 2022, 112(2): 299–311.
- [20] BIGAS A, MARTIN DI, MILNER LA. Notch1 and Notch2 inhibit myeloid differentiation in response to different cytokines[J]. *Mol Cell Biol*, 1998, 18(4): 2324–2333.
- [21] 庄语, 于冬冬, 程相琨, 等. 针灸拮抗 CTX 荷瘤小鼠骨髓细胞中 jag1、Notch2 和 numb1/2 mRNA 的作用机制研究[J]. *中医药学报*, 2022, 50(7): 26–30.
- [22] 赵明燕, 胡述博, 楚旭, 等. 人参皂苷 Rh2 联合顺铂+培美曲塞化疗治疗晚期肺癌的疗效[J]. *癌症进展*, 2022, 20(24): 2553–2556.
- [23] 郑利军. 当归补血汤在肿瘤术后辅助治疗对临床疗效及消化道反应的影响研究[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2018, 23(A1): 18.

### ***Yisui Shengxue Pills* (益髓生血丸) as Adjuvant Treatment for Myelosuppression after Chemotherapy for 40 Patients of Malignant Tumours with *Qi* and *Yin* Deficiency Syndrome: A Randomised Controlled Trial**

JIAO Ning, ZHANG Dengshan, SHI Lina, MAO Mao, TAN Guochang

Hospital of Traditional Chinese Medicine of Zibo City, Shandong Province, 255300

**ABSTRACT Objectives** To observe the clinical effectiveness, safety, and potential mechanism of *Yisui Shengxue Pills* (益髓生血丸) as adjuvant treatment for myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome. **Methods** Eighty patients of myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome were randomly divided into trial group and control group, with 40 cases in each group. Both groups received conventional western medicine treatment, while the control group added placebo taken orally, and the trial group received *Yisui Shengxue Pills* orally, and both groups were treated for 21 consecutive days. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), soluble intercellular cell adhesion molecule-1 (sICAM-1), Jagged 1 (Jagl), Notch homolog 2 (Notch2), cell fate determinant membrane associated protein 1 (Numb1), neutrophils, platelet count, white blood cell count, hemoglobin, cluster of differentiation 4<sup>+</sup> (CD4<sup>+</sup>), and cluster of differentiation 8<sup>+</sup> (CD8<sup>+</sup>) were detected before and after treatment; myelosuppression grade and TCM syndrome scores of the two groups were evaluated before and after treatment, and clinical effectiveness and adverse events of the two groups were compared. **Results** The difference in myelosuppression grading between the two groups after treatment was statistically significant ( $P < 0.05$ ). Compared with this group before treatment, plasma G-CSF, GM-CSF, sICAM-1, Numb1 expression, platelet count, neutrophil count, leukocyte count, haemoglobin, CD4<sup>+</sup> level decreased, Jagl, Notch2 expression and CD8<sup>+</sup> level increased, and fatigue, spontaneous sweating, palpitation, night sweating, insomnia, scanty complexion, mouth erosion, vexing heat in chest, palms and soles scores all reduced ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group after treatment, plasma G-CSF, GM-CSF, sICAM-1, Numb1 expression, platelet count, neutrophil count, leukocyte count, haemoglobin, CD4<sup>+</sup> levels increased, Jagl, Notch2 expression and CD8<sup>+</sup> levels decreased, and fatigue, spontaneous sweating, palpitations, night sweating, insomnia, pale face, mouth erosion, and vexing heat in chest, palms and soles scores decreased in trial group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the trial group was 95.00%, which was significantly higher than that of the control group, which was 80.00% ( $P < 0.05$ ). Comparison of the incidence of liver function damage and renal function damage between the two groups showed no statistically significant difference ( $P > 0.05$ ), and the incidence of gastrointestinal damage in the trial group was lower than that in the control group ( $P = 0.02$ ). **Conclusion** *Yisui Shengxue Pills* as adjuvant treatment for myelosuppression after chemotherapy for malignant tumours with *qi* and *yin* deficiency syndrome can improve the myelosuppression and clinical symptoms, improve the clinical effectiveness, and has a good synergistic and toxicity-reducing effect, and its mechanism of action may be related to the regulation of the Notch signalling pathway and the reduction of immune function impairment.

**Keywords** malignant tumours; chemotherapy; myelosuppression; *qi* and *yin* deficiency syndrome; *Yisui Shengxue Pills* (益髓生血丸); Notch signaling pathway; immune function

(收稿日期: 2024-04-27; 修回日期: 2024-06-21)

[编辑: 邓媛]