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Δ

陈　琳*，程宗琦，姚　鑫，毛叶勤#（苏州大学附属第一医院药学部，江苏 苏州　215006）

中图分类号　R730.6；R285　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408（2022）21-2643-04
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2022.21.15

摘　要　目的　观察扶正养血膏干预化疗致骨髓抑制的临床疗效及安全性。**方法**　回顾性收集2018年1月—2020年12月于我院首次确诊为恶性肿瘤拟行“紫杉醇联合铂类”化疗方案的患者资料。患者共200例，根据有无使用扶正养血膏分为试验组和对照组，每组各100例。对照组常规化疗；试验组在首次化疗开始后联合口服扶正养血膏，直至该次化疗周期结束。比较2组患者首次出现骨髓抑制的时间、骨髓抑制发生率、补救用药情况和生活质量等指标。**结果**　首次化疗后，对照组患者的白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板和血红蛋白水平均显著低于首次化疗前（$P<0.05$）；试验组患者的白细胞计数和中性粒细胞计数均显著低于首次化疗前（$P<0.05$），但显著高于对照组（$P<0.05$）。试验组患者骨髓抑制发生率（39.00%）显著低于对照组（63.00%）（$P<0.05$）。试验组首次出现骨髓抑制的时间（化疗后第11.0天）滞后于对照组（化疗后第6.7天）。首次化疗周期内，对照组使用升白细胞药物的患者例数（28例）显著多于试验组（11例）（$P<0.05$）。首次化疗后，2组患者的KPS评分均显著低于首次化疗前（$P<0.05$），但试验组患者KPS评分显著高于对照组（$P<0.05$）。首次化疗后，2组患者神疲乏力、食少纳呆、头晕心悸、恶心呕吐、自汗盗汗评分均显著高于首次化疗前，但试验组患者的自汗盗汗评分显著低于对照组（$P<0.05$）。2组患者首次化疗前后谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素和肌酐水平均在正常范围内。**结论**　扶正养血膏能有效降低化疗致骨髓抑制的发生率，延缓出现骨髓抑制的时间，减少临床补救性升白细胞药/升血小板药的使用量，降低中医证候评分，提高患者生活质量。

关键词　扶正养血膏；骨髓抑制；恶性肿瘤；化疗；中医证候评分

Study on clinical efficacy and safety of Fuzheng yangxue ointment on myelosuppression induced by chemotherapy

CHEN Lin, CHENG Zongqi, YAO Xin, MAO Yeqin (Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Suzhou 215006, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To observe the clinical efficacy and safety of Fuzheng yangxue ointment in the intervention of chemotherapy-induced myelosuppression. **METHODS** The data of 200 patients were collected retrospectively, who were diagnosed as malignant tumors in our hospital for the first time from January 2018 to December 2020 and were to receive the chemotherapy scheme of “paclitaxel combined with platinum”. According to whether Fuzheng yangxue ointment was used or not, they were divided into trial group and control group, with 100 cases in each group. The control group received routine chemotherapy, and the trial group took Fuzheng yangxue ointment orally after the first chemotherapy until the end of this chemotherapy cycle. The time of the first occurrence of myelosuppression, the incidence of myelosuppression, the use of rescue drugs, quality of life and other indicators were compared between 2 groups. **RESULTS** After the first chemotherapy, white blood cell count, neutrophil count, the levels of platelet and hemoglobin in control group were significantly lower than those before the first chemotherapy ($P<0.05$). The white blood cell count and neutrophil count of patients in the trial group were significantly lower than those before the first chemotherapy ($P<0.05$), but significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). The incidence of myelosuppression in the trial group (39.00%) was significantly lower than that (63.00%) in control group ($P<0.05$). The occurrence time of myelosuppression for the first time in the trial group (11.0th day after chemotherapy) was later than that in the control group (6.7th day after chemotherapy). During the first chemotherapy cycle, the number of patients in the control group (28 cases) using drugs for increasing white cells was significantly higher than that in the trial group (11 cases) ($P<0.05$). After the first chemotherapy, KPS scores of patients in both groups were significantly lower than those before the first chemotherapy ($P<0.05$), but KPS scores of patients in the trial group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). After the first chemotherapy, the scores of fatigue, anorexia, dizziness, palpitation, nausea and vomiting, and spontaneous sweating

Δ**基金项目**　“十二五”国家临床重点专科建设项目（No.国卫办医函〔2018〕292号）；苏州市科技发展计划项目（No.SYSD2020175）

＊**第一作者**　副主任中药师，硕士。研究方向：中药临床药学。电话：0512-67780241。E-mail：chenliner198506@163.com

＃**通信作者**　副主任中药师。研究方向：中药制剂。电话：0512-67780241。E-mail：13913159302@163.com

and night sweating in 2 groups were significantly higher than those before the first chemotherapy, but the scores of spontaneous sweating and night sweating in the trial group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The levels of glutamic pyruvic transaminase, glutamic oxaloacetic transaminase, urea and creatinine in the two groups were within the normal range before and after the first chemotherapy. **CONCLUSIONS** Fuzheng yangxue ointment can effectively reduce the incidence of chemotherapy-induced myelosuppression, delay the time of myelosuppression, reduce the consumption sum of clinical remedial drug for increasing white cells/ for increasing platelet, reduce the score of TCM syndrome and improve the quality of life of patients.

KEYWORDS Fuzheng yangxue ointment; myelosuppression; malignant tumor; chemotherapy; TCM syndrome score

近年来，恶性肿瘤的发病率和病死率呈明显上升趋势，严重威胁国民生命健康[1]。随着科技的进步，靶向治疗、免疫治疗等新的抗癌治疗方式层出不穷，但由于治疗费用、基因选择性等条件限制，化疗仍是目前最主要的抗癌治疗方式之一。化疗是利用特殊化学药物通过多种途径作用于肿瘤细胞使其死亡或抑制其增殖的治疗方式，但其对正常细胞也会有所损害。常见化疗后药物不良反应包括消化道反应、骨髓抑制、肝功能损伤等[2-3]。其中，骨髓抑制最早表现为白细胞和中性粒细胞减少，血小板减少通常出现较晚，严重时红细胞也会减少[4]。世界卫生组织将化疗后骨髓抑制分为0～Ⅳ级，严重的骨髓抑制是导致患者感染、身体素质下降、治疗受限甚至被迫中断治疗的主要原因[5]。

“扶正养血方”为我院国家级重点学科、国家临床重点专科血液科的协定处方，由黄芪、当归、鹿角胶等10多味中药组成，具有扶正固本、补气生血之功效，多用于气血亏损导致的贫血及白细胞减少症，多年临床使用经验证实其有助于肿瘤放、化疗后血象的恢复。但由于该协定处方是汤剂剂型，具有使用、携带、储存不便等弊端，经过剂型改良，自2017年起改为单剂量包装的膏剂剂型——扶正养血膏。本研究主要探讨扶正养血膏干预化疗致骨髓抑制的临床疗效及安全性，以期考察更改后的剂型是否合理，为临床推广使用本品提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集2018年1月－2020年12月于我院首次确诊为恶性肿瘤拟行“紫杉醇联合铂类”化疗方案的患者资料，共计200例，根据有无使用扶正养血膏分为试验组和对照组，每组各100例。对照组常规化疗，试验组在首次化疗开始后联合口服扶正养血膏，直至该次化疗周期结束。试验组中男性58例、女性42例；患者平均年龄（62.15±6.34）岁；疾病种类包括肺癌49例、卵巢癌35例、食管癌16例。对照组中男性61例、女性39例；患者平均年龄（64.55±7.08）岁；疾病种类包括肺癌55例、卵巢癌28例、食管癌17例。2组患者的性别、年龄、疾病种类等一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。本试验方案已通过我院医学伦理委员会审查批准，批件号：（2022）伦研批第332号。

1.2 纳入与排除标准

本研究的纳入标准：（1）经病理学或组织细胞学诊断为恶性肿瘤，根据《临床肿瘤内科手册》[6]拟行“紫杉醇联合铂类”化疗的患者；（2）年龄18～80岁；（3）预计生存期＞3个月；（4）患者一般情况良好，Karnofsky功能状态（Karnofsky performance status，KPS）评分≥60分[7]；（5）无明显的化疗禁忌证；（6）自愿参加本研究，治疗依从性好。

本研究的排除标准：（1）发生肝、肾、血液系统等重要脏器功能损害；（2）有既往化疗史；（3）化疗期间联合靶向治疗、免疫治疗等其他治疗手段；（4）肿瘤已出现骨髓转移或侵犯；（5）妊娠或哺乳期妇女；（6）智力、精神、语言表达障碍。

1.3 方法

1.3.1 治疗方案 （1）化疗方案：“紫杉醇联合铂类”化疗。按照患者体表面积予以标准剂量化疗，观察周期为21 d，即首次化疗开始至第2次化疗开始前（即“首次化疗前后”）。（2）给药方案：对照组患者采用常规化疗，化疗方案为注射用紫杉醇脂质体（135～175 mg/m^2）+奈达铂（80～100 mg/m^2），每3周给药1次。试验组患者在对照组基础上，从首次化疗第1天起口服扶正养血膏，每日2次，每次1袋（20 g/袋），温开水送服，连续服用21 d，直至第2次化疗开始前。

1.3.2 临床疗效观察 比较2组患者首次化疗的相关指标，评估扶正养血膏对化疗致骨髓抑制的临床疗效。（1）外周血常规指标：记录2组患者首次化疗前后的血常规情况，包括白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板水平、血红蛋白水平。（2）骨髓抑制发生情况：参照世界卫生组织公布的化疗药物急性、亚急性毒性反应分级标准[8]，观察2组患者在首次化疗期间首次出现骨髓抑制的时间，计算骨髓抑制发生率（骨髓抑制发生率＝发生Ⅰ～Ⅳ级骨髓抑制的患者例数/本组患者总例数×100%）。（3）补救用药情况：设置干预窗口，即出现一定程度的骨髓抑制时，根据患者血常规指标按需给予一定量的升白细胞、升血小板药物对症治疗。如首次化疗后中性粒细胞计数降至1×10^9 L^{-1}及以下或白细胞计数降至2×10^9

L^{-1}及以下时，给予患者重组人粒细胞刺激因子升白细胞治疗。统计首次化疗周期内每组患者使用补救用药的例数。(4)KPS评分：记录首次化疗前后2组患者的KPS评分情况。KPS评分越高，表示患者的健康状况越好，越能忍受治疗给身体带来的不良反应，因而可能接受彻底的治疗；KPS评分越低，表示患者的健康状况越差，若KPS评分＜60分，则患者无法继续实施化疗。(5)中医证候评分：本研究参照《证候类中药新药临床研究技术指导原则》[9]，结合临床实际自拟中医证候常见症状表，见表1。中医证候包括神疲乏力、食少纳呆、恶心呕吐、头晕心悸、自汗盗汗5个方面的症状表现。根据症状的有无及轻重程度进行评分，无症状计1分，轻度计2分，中度计3分，重度计4分。记录首次化疗前后2组患者中医证候评分。

表1　化疗患者不同程度的中医证候常见症状

常见症状	无症状	轻度	中度	重度
神疲乏力	无	肢体稍倦，可坚持轻体力工作	四肢乏力，勉强坚持日常活动	全身无力，终日不愿活动
食少纳呆	无	食量减少1/3以下	食量减少1/3～1/2	食量减少1/2以上
恶心呕吐	无	偶有恶心	时有恶心，偶有呕吐	频频恶心，有时呕吐
头晕心悸	无	偶尔头晕心悸	反复头晕心悸	经常出现头晕心悸，症状明显
自汗盗汗	无	偶有头颈部出汗	反复出现胸背潮湿	经常出现周身潮湿如水洗

1.3.3　安全性评价　通过检测谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素氮和肌酐水平，比较化疗后2组患者肝肾功能损伤情况，并记录其他不良反应的发生情况，以评价扶正养血膏的临床安全性。

1.3.4　统计学方法　采用Excel软件建立患者数据表，导入SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料以$\bar{x}\pm s$表示，符合正态分布的数据采用两独立样本t检验；计数资料以率(%)表示，组间比较采用χ^2检验；等级资料采用非参数秩和检验。检验水准$\alpha=0.05$。

2　结果

2.1　2组患者首次化疗前后外周血常规指标比较

首次化疗前，2组患者的白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板和血红蛋白水平比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)。首次化疗后，对照组患者的白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板和血红蛋白水平均显著低于首次化疗前($P<0.05$)；试验组患者的白细胞计数和中性粒细胞计数均显著低于首次化疗前($P<0.05$)，但显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

表2　2组患者首次化疗前后外周血常规指标比较($\bar{x}\pm s$，$n=100$)

组别	时间	白细胞计数/10^9 L^{-1}	中性粒细胞计数/10^9 L^{-1}	血小板/10^9 L^{-1}	血红蛋白/(g/L)
对照组	首次化疗前	6.49±1.40	4.38±1.41	219.00±75.96	129.00±12.77
	首次化疗后	3.48±1.87[a]	1.99±1.41[a]	163.00±58.23[a]	119.00±14.24[a]
试验组	首次化疗前	6.42±2.69	4.37±2.26	212.00±100.34	129.00±15.69
	首次化疗后	4.91±2.58[ab]	3.12±2.05[ab]	172.00±88.00	122.00±15.43

a：与同组化疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组首次化疗后比较，$P<0.05$

2.2　2组患者首次化疗后骨髓抑制发生情况比较

首次化疗后，对照组发生骨髓抑制63例，骨髓抑制发生率为63.00%；试验组发生骨髓抑制39例，骨髓抑制发生率为39.00%。试验组患者骨髓抑制发生率显著低于对照组($\chi^2=3.015$，$P=0.011$)。试验组首次出现骨髓抑制的时间(化疗后第11.0天)滞后于对照组(化疗后第6.7天)。结果见表3。

表3　2组患者首次化疗后骨髓抑制发生情况比较($n=100$)

组别	总例数	发生骨髓抑制例数					骨髓抑制发生率/%	首次发生骨髓抑制时间
		0级	Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级		
对照组	100	37	15	10	16	22	63.00	第6.7天
试验组	100	61	14	13	7	5	39.00[a]	第11.0天

a：与对照组比较，$P<0.05$

2.3　2组患者补救用药情况比较

首次化疗周期内，对照组使用升白细胞药物的患者例数(28例)显著多于试验组(11例)($\chi^2=3.505$，$P=0.026$)，使用升血小板药物的患者例数(12例)与试验组(8例)比较差异无统计学意义($\chi^2=1.763$，$P=0.125$)。

2.4　2组患者首次化疗前后KPS评分比较

首次化疗前，2组患者的KPS评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。首次化疗后，2组患者的KPS评分均显著低于首次化疗前($P<0.05$)，但试验组患者KPS评分显著高于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表4　2组患者首次化疗前后KPS评分比较

组别	时间	患者例数						平均分($\bar{x}\pm s$)
		90～100分	80～89分	70～79分	60～69分	50～59分	40～49分	
对照组	首次化疗前	65	33	2	0	0	0	91.8±3.3
	首次化疗后	31	15	27	9	10	8	74.1±9.4[a]
试验组	首次化疗前	62	35	3	0	0	0	92.5±4.2
	首次化疗后	45	23	17	8	4	3	83.2±7.7[ab]

a：与同组化疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组首次化疗后比较，$P<0.05$

2.5　2组患者首次化疗前后中医证候评分比较

首次化疗前，2组患者在神疲乏力、食少纳呆、恶心呕吐、头晕心悸、自汗盗汗5个方面的评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。首次化疗后，2组患者神疲乏力、食少纳呆、头晕心悸、恶心呕吐、自汗盗汗评分均显著高于首次化疗前，但试验组患者的自汗盗汗评分显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表5。

表5　2组患者首次化疗前后中医证候评分比较($\bar{x}\pm s$，$n=100$，分)

组别	时间	神疲乏力	食少纳呆	头晕心悸	恶心呕吐	自汗盗汗
对照组	首次化疗前	1.11±0.36	1.12±0.20	1.08±0.12	1.08±0.08	1.09±0.23
	首次化疗后	2.41±1.07[a]	2.16±0.98[a]	2.14±0.83[a]	1.58±0.67[a]	1.75±0.45[a]
试验组	首次化疗前	1.08±0.29	1.09±0.14	1.06±0.19	1.10±0.09	1.10±0.18
	首次化疗后	2.01±0.77[a]	1.81±0.97[a]	1.80±0.45[a]	1.41±0.62[a]	1.32±0.52[ab]

a：与同组化疗前比较，$P<0.05$；b：与对照组首次化疗后比较，$P<0.05$

2.6 2组患者首次化疗前后安全性指标比较

首次化疗前，试验组患者谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素和肌酐水平均在正常范围内，且与对照组比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。首次化疗后，试验组与对照组各项指标水平与首次化疗前相比略有变化，但仍在正常范围内，差异无统计学意义（$P>0.05$）。结果见表6。

表6 2组患者首次化疗前后安全性指标比较（$\bar{x}\pm s$，$n=100$）

组别	时间	谷丙转氨酶/(U/L)	谷草转氨酶/(U/L)	尿素/(mmol/L)	肌酐/(μmol/L)
对照组	首次化疗前	30.90±11.34	27.38±12.31	5.48±1.45	63.23±11.25
	首次化疗后	33.46±13.22	29.29±6.98	5.44±2.30	62.23±9.67
试验组	首次化疗前	28.44±12.23	25.66±11.05	5.22±1.87	65.50±13.11
	首次化疗后	35.32±12.98	27.49±12.2	5.58±1.43	60.21±10.21

3 讨论

化疗是目前抗肿瘤治疗最常用的手段，在临床获益的同时，也会给患者带来不良反应，其中骨髓抑制是最常见的化疗不良反应之一。从中医理论分析，气血两虚是化疗后骨髓抑制的主要证候，患者常表现出乏力纳差、精神萎靡、头晕目眩、多汗气促等症状，而固本培元、补气调血是改善骨髓抑制的重要治疗方式。国内对中医药防治化疗致骨髓抑制已有较多研究[10-12]。

扶正养血膏是我院的中药协定处方，具有扶正固本、补气生血之功效。从中医基础理论来看，扶正养血膏方中重用黄芪，甘温益脾，补气生血[13]；鹿角胶甘咸而温，温补肝肾，填精养血[14]；龟甲胶甘咸而寒，滋补肝肾，益阴养血[15]。三药配伍，补脾气助运化而裕生血之源，滋肾精养肝血而彰生血之效，共为君药。党参甘平，炒白术甘温，与黄芪相伍更增补气健脾之功而资化源[16-17]；生当归甘温，功擅补养肝血，与黄芪配伍有“当归补血汤”之义，与龟鹿二胶相合加强补养精血之效，且当归补血之中兼以活血，可使补血而不滞血[18]，三药同为臣药。枸杞子、酒女贞子等药共为佐药。诸药配伍，性味甘润平和，归经肝肾脾胃，阳气精血并补。全方补而不滞，通而不破，共成益气补血、滋阴填精、固本培元之良方，适用于化疗致骨髓抑制见气血亏虚者。本研究结果显示，试验组患者的骨髓抑制发生率（39.00%）显著低于对照组（63.00%），首次出现骨髓抑制的时间（第11.0天）晚于对照组（第6.7天），使用补救性升白细胞或升血小板药物的患者例数（19例）少于对照组（40例），中医证候评分低于对照组，在缓解“自汗盗汗”方面尤为显著，谷丙转氨酶、谷草转氨酶、尿素和肌酐等肝肾功能指标与对照组比较无明显差异。以上结果表明，扶正养血膏对化疗致骨髓抑制具有良好的治疗效果，且安全性较好。

综上所述，扶正养血膏能有效降低化疗致骨髓抑制的发生率，延缓出现骨髓抑制的时间，减少临床补救性升白细胞药或升血小板药的使用量，降低中医证候评分，提高患者生活质量。

参考文献

[1] 曹毛毛，陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床，2019，46(3)：145-149.

[2] TYL M，DOMAGAŁA-KULAWIK J. Lung cancer and COPD-growing clinical problem[J]. Pol Merkur Lekarski，2017，43(253)：5-9.

[3] 刘玲. 肺癌患者化疗期间不良反应及护理对策[J]. 现代医药卫生，2020，36(3)：446-448.

[4] 李高勤，雍文兴，张志明，等. 肿瘤患者放化疗导致骨髓抑制的机制[J]. 医药前沿，2020，10(1)：10-12.

[5] 刘仕琦，许凯霞，门九章. 从功能五态学说论治癌症术后及化疗不良反应[J]. 新中医，2019，51(5)：302-304.

[6] 石远凯，孙燕. 临床肿瘤内科手册[M]. 6版. 北京：人民卫生出版社，2015：111.

[7] 韩燕红，吴红艳，成方，等. 肺癌患者治疗相关性症状与生活质量及功能状况的关系研究[J]. 护理学杂志，2021，36(20)：36-39.

[8] 中国临床肿瘤学会（CSCO）中西医结合专家委员会，华海清，姚庆华，等. 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.

[9] 黄蓓.《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布[J]. 中医药管理杂志，2018，26(21)：107.

[10] 杨祎南，张亚丽. 化疗后骨髓抑制的中医理论及治疗思路探讨[J]. 中医临床研究，2019，11(5)：17-19.

[11] 孙庆兰，孟庆坤，雷咏震. 化疗后骨髓抑制的中医治疗研究进展[J]. 中医临床研究，2020，12(1)：145-148.

[12] 苗耀东，李英红，沈浩玥，等. 恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的中医药研究进展[J]. 吉林中医药，2019，39(2)：273-277.

[13] 李博，耿刚. 黄芪的化学成分与药理作用研究进展[J]. 中西医结合研究，2022，14(4)：262-264.

[14] 李娜，胡亚楠，王晓雪，等. 鹿角胶化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中药材，2021，44(7)：1777-1783.

[15] 唐宇，肖丹，刘子毓，等. 龟甲胶的研究现状及展望[J]. 中华中医药杂志，2019，34(6)：2593-2598.

[16] 谢琦，程雪梅，胡芳弟，等. 党参化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 上海中医药杂志，2020，54(8)：94-104.

[17] 杜航，何文生，胡红兰，等. 白术活性成分药理作用研究进展[J]. 江苏中医药，2022，54(5)：76-80.

[18] 马艳春，吴文轩，胡建辉，等. 当归的化学成分及药理作用研究进展[J]. 中医药学报，2022，50(1)：111-114.

（收稿日期：2022-05-06 修回日期：2022-08-23）

（编辑：舒安琴）