

乳康饮对乳腺癌患者化疗期间骨髓抑制的疗效观察

赵峰 李湘奇^(通讯作者) 苗鑫 苏合朋 殷雷 姜贺

(山东第一医科大学第二附属医院 科室(乳腺外科) 271000)

摘要:目的:观察乳康饮对乳腺癌患者化疗后骨髓抑制的保护作用。方法:将92例乳腺癌化疗患者随机分为2组,2组均予表柔比星、环磷酰胺方案化疗,对照组46例在化疗后采用人粒细胞刺激因子治疗骨髓抑制,治疗组46例在对照组治疗基础上加乳康饮。2组均21d为1个疗程,4个疗程后统计G-CSF用量及骨髓抑制情况。结果:治疗组G-CSF用量少于对照组($P<0.05$),骨髓抑制情况较对照组轻($P<0.01$)。结论:在乳腺癌化疗期间服用乳康饮方能明显减轻乳腺癌患者化疗后骨髓抑制的毒副反应,减少集落细胞刺激因子的使用量。

关键词:乳腺癌;骨髓抑制;乳康饮;中药治疗

随着乳腺癌发病率逐年递增,目前乳腺癌已成为我国女性恶性肿瘤的首位,严重危害着女性患者的身心健康,发达地区较为显著。目前针对乳腺癌治疗方法很多,化疗是乳腺癌的主要治疗方案,也是目前最有效的治疗方法^[1]。但是由化疗药物所引起相关的毒副作用也越来越多见,尤其是接受化疗的患者均会不同程度地发生化疗相关的骨髓抑制不良反应,严重影响患者生活质量及化疗的顺利进行。而化疗所致的骨髓抑制,多采用人粒细胞集落刺激因子促进白细胞生成,或用白细胞介素-11促进血小板生成^[2],这种提升白细胞或者血小板的方法相应的出现一些不良反应,如果大剂量应用会产生如肌肉酸痛、骨痛、腰痛、胸痛、发热、头疼、乏力、皮疹、食欲不振或肝脏谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高等一系列不良反应,给患者带来除化疗之外的痛苦。

近年来,许多研究者探究了中医中药防治化疗致骨髓抑制的作用及机制,也取得了一定的临床疗效和基础研究进展,但临床研究尚处于摸索阶段,缺乏可靠的治疗方案^[3]。我科在乳腺癌患者化疗期间配合服用乳康饮^[4]对预防化疗后骨髓抑制有明显的临床疗效,并进行了随机对照观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择山东第一医科大学第二附属医院2021年1月份至2021年12月份92例在接受乳腺癌手术及术后化疗治疗的患者,且均无化疗禁忌。以数字法随机分成观察组和对照组,两组年龄特征如表1,两组均予表柔比星、环磷酰胺方案化疗,且无严重肝、肾功能不全及严重的循环系统和血液系统疾病,一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

表1 观察组、对照组年龄特征

分组	例数	年龄特征		
		最大年龄	最小年龄	平均年龄
观察组	46	67	32	48.35±7.54
对照组	46	65	31	47.42±5.68

伦理审查 遵照赫尔辛基宣言及“涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)”^[5]方案获得山东第一医科大学第二附属医院伦理委员会批准并全过程跟踪。

1.2 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^[6]≥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。

1.3 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。

1.4 治疗方法

对照组46例在化疗后采用人粒细胞刺激因子(北京四环生

物制药有限公司,国药准字S20020052)治疗骨髓抑制,治疗组46例在对照组治疗基础上加乳康饮。药物组成:黄芪30g、茯苓15g、青皮12g、柴胡9g、莪术9g、薏苡仁15g。中药生药购于山东第一医科大学第二附属医院中药房,经山东第一医科大学药学院鉴定,由山东第一医科大学第二附属医院中药房制成颗粒口服剂型。每日1剂,200ml冲服,分早、晚2次餐后服用。

1.5 观察指标及方法

依据世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性和亚急性毒性反应分度标准^[7],对2组患者在化疗期间骨髓抑制情况进行评价。同时统计2组患者在化疗期间G-CSF用量。每次化疗前及化疗后第3、7、10、14天均检查血常规,分析骨髓抑制的分度见表2;记录患者应用集落细胞刺激因子情况,共观察4个化疗周期。

表2 骨髓抑制分度标准

	0度	I度	II度	III度	IV度
白细胞计数($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0 ~ 3.9	2.0 ~ 2.9	1.0 ~ 1.9	< 1.0

1.7 统计学方法

采用SPSS24.0统计软件进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{X} \pm S$)表示,采用t检验;等级资料比较采用秩和检验。2组G-CSF用量比较治疗组G-CSF用量为(1200 ± 80) μg ,对照组为(2000 ± 100) μg ,治疗组G-CSF用量少于对照组($P<0.05$)。

2 结果

表3 两组骨髓抑制情况比较

化疗周期	组别	n	白细胞分度					Z值	P
			0度	I度	II度	III度	IV度		
第1次	治疗组	46	20	13	8	4	1	0.359	0.720
	对照组	46	19	12	9	5	1		
第2次	治疗组	46	20	14	7	3	2	0.748	0.454
	对照组	46	18	12	8	6	2		
第3次	治疗组	46	19	16	5	3	3	2.032	0.042
	对照组	46	13	11	10	7	5		
第4次	治疗组	46	23	10	7	4	2	2.196	0.028
	对照组	44	12	12	10	6	4		

表2数据经秩和检验显示,前2个疗程化疗两组间白细胞计数分度无明显差异($P>0.05$);后2个疗程治疗组白细胞下降程度明显较对照组减轻,两组白细胞计数差异有统计学意义($P<0.05$),且治疗组全部完成化疗,对照组有2例因为严重粒细胞缺乏无法完成第4疗程化疗,表明乳康饮具有稳定白细胞的作用,能改善化疗引起的骨髓抑制。

3 讨论

祖国医学称乳腺癌为“乳岩”“妬乳”以及乳妬痛等,认为乳腺癌的发生、发展是一个因虚致实(癌)、因实(癌)更虚、虚实夹杂的过程,其病本虚而标实。诸多学者在总结自己的临床经验时阐述了“正气亏虚,余毒未尽”的观点,认为乳腺癌的转移由所谓的“伏邪”、“余毒”而引发,如刘胜提出了“余毒旁窜”核心病机理论^[8]。将乳腺癌看作是全身性疾病的一个局部表现,治疗上主张全面调整人体机能,治疗总原则应为扶正祛邪^[9]。尤其是随着近代生物医学的发展,各种治疗方法层出不穷,但手术治疗目前仍是乳腺癌患者首选治疗的方法。同时,术后化疗作为乳腺癌术后的重要辅助治疗手段之一,在乳腺癌整个治疗过程中也起着重要的作用,但化疗药物不能有效的对肿瘤细胞进行选择,在杀灭肿瘤细胞的同时对患者的血液系统及消化系统造成不同程度的伤害^[10],尤其是对造血系统的影响较大。化疗药物对骨髓造血干细胞的分化增殖产生毒性及抑制作用,从而使得产生以及释放入周围血液的血细胞数量减少,而且其固有的生理功能也会产生部分或全部障碍,导致白细胞数量减少。虽然重组人粒细胞刺激因子可以使白细胞升高,但是大量重复使用导致不良反应增加。另外,化疗药物可造成患者消化系统功能紊乱,影响患者正常营养物质吸收,从而导致造血系统原料缺乏,进一步加重了骨髓抑制。

化疗后骨髓抑制属中医学虚劳、血虚范畴。化疗药物为药毒内侵,郁而化火,火毒炽盛,耗伤精血,日久则耗伤气血,损伤肝肾阴阳等。而肾主骨藏精,气血同源,血精互化,因此治宜益气生血,补益肝肾,填精益髓。^[11]中医药界有学者认为化疗药为火热药毒之邪,会加重乳腺癌的正气亏损、本虚标实证候^[12],最后引起的诸多不良反应。而中医药中相应的凉血解毒药物适用性广,不良反应少,可以用来改善术后患者的放、化疗不良反应^[13],对提高机体免疫力有重要辅助作用^[14]。秦廷燕等认为乳腺癌可以在西医传统治疗的基础上,配合中医辨证,适当使用中医药调理,辨证施治,可以有减少传统放化疗对免疫系统的进一步损害,缓解其对机体其他系统的不良影响,借以提高肿瘤患者的生存期和生活质量^[15]。

乳康饮以疏肝健脾、活血化瘀、益气养阴的论治法则组方,黄芪属于补益类中药,具有增强机体免疫功能、保肝、利尿等作用,另外,黄芪中还含有可以促进抗体合成的成分,能抑制并减少癌细胞的分裂,有着稳定病情的效果。茯苓的主要成分茯苓多糖具有增强免疫功能的作用,它可保护免疫器官,抗胸腺萎缩、抗脾脏增大和抑瘤生长。因此,可作为免疫增强剂,用于提高机体免疫力。青皮的有效成分橙皮苷能诱发肿瘤细胞分化和凋亡;促进致癌物的排出和解毒反应,对人乳腺癌细胞增生有一定的抑制作用,并能显著拮抗环磷酰胺所致的小鼠生殖细胞损伤,故可用于癌症的预防。

人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)通过与粒系祖细胞及成熟中性粒细胞表面的特异性受体结合,促进前者的增殖分化并增强后者的功能(包括趋化性、吞噬和杀伤功能等),还可促进髓系造血祖细胞的增殖、分化和成熟,调节中性粒细胞系的增殖与分化成熟;也可驱使中性粒细胞释放至血流,使外周中性粒细胞数量增多^[16]。G-CSF临床应用已有20余年,关于其不良反应的报道并不少见,目前,G-CSF新的给药方式仍不断出现,特别是局部用药的载体变化直接影响透皮吸收的效率,从而影响药物的起效机制,进而影响不良反应的方式^[17]。所以在乳腺癌化疗期间减少人粒细胞刺激因子的使用剂量及频次,就会大大减少其所带来的相关不良反应。

本研究结果显示,在乳腺癌化疗期间辅助予中药成方乳康饮可减少患者G-CSF的使用量,减轻骨髓抑制,有效提高患者机体的免疫功能,改善患者体质,保证了化疗的效果,从而提高患者化疗期间的生活质量,值得临床使用推广。

参考文献:

- [1]周丽.补益气血类中药结合西药治疗乳腺癌术后化疗的骨髓抑制现象[J].光明中医,2017,(6):867-868
 - [2]石花,张志生.气血生化汤对乳腺癌患者化疗期间骨髓抑制的保护作用[J].Hebei TCM, March 2013, Vol 35, No.3: 337-338.
 - [3]陆清,赵磊,江科等.温肾升白方防治乳腺癌术后化疗致骨髓抑制的临床观察[J].上海中医药大学学报,第28卷第3期2014年5月29-31
 - [4]乳康饮对裸鼠乳腺癌组织 VEGF—C / D、VEGFR — 3mRNA 表达的影响[J],中华中医药杂志,(原 中国医药学报)2014年2月第29卷第2期 CJTCMP, February 2014, Vol. 29, No. 2
 - [5]中华人民共和国卫生部.涉及人的生物医学研究伦理审查办法(试行)[S].(2007-03-26)[2012-02-05].
 - [6]Roland T, Samir N.癌症化疗手册[M].北京:科学出版社,2011:54
 - [7]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].北京:北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社,1991:10-15.
 - [8]刘胜.花永强,孙霁平,等.乳移平抗乳腺癌术后复发转移的临床研究.中西医结合学报,2007,5(2):147-149
 - [9]孙飞,张楚,虞萍,等.中医药在乳腺癌综合疗法中的地位评价.中华中医药杂志,2010,25(8):1275-1280
 - [10]Li Y, Welm B, Podsypanina K, et al. Evidence that transgenes encoding components of the Wnt signaling pathway preferentially induce mammary cancers from progenitor cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2003, 100(26):15853-15858.
 - [11]气血生化汤对乳腺癌患者化疗期间骨髓抑制的保护作用 河北中医 2013;35(3):337-338.
 - [12]张云杰, 谢魁, 赵大尉, 等.薯蓣丸对化疗 4T1 乳腺癌小鼠 T 淋巴细胞亚群的影响 [J].中国现代医学杂志, 2018, 28(23):6-11.
 - [13]孙春霞, 闫翠环, 杨德华, 等.疏肝健脾 扶正消瘀中药对乳腺癌术后化疗患者胃肠道不良反应及生存质量的影响 [J].河北中医药学报, 2018, 33(1):9-10.
 - [14]王伟, 孔刘明, 姜明强. 防己黄芪汤对乳腺癌术后水肿及免疫的影响 [J].世界中医药, 2018, 13(5):95-98.
 - [15]秦廷燕. 乳腺癌术后的中医治疗体会 [J]. 光明中医, 2013, 28(6):1171-1172
 - [16]林晓明. 益血汤联合粒细胞集落刺激因子干预乳腺癌化疗骨髓抑制 88 例临床观察 实用中医内科杂志 Jan. 2015 vol.29 No.11:84-86
 - [17]单瑞睿.重组人粒细胞集落刺激因子不良反应的文献分析 临床合理用药杂志 Chin J of Clinical Rational Drug Use, Vol. 15 No. 16 June 10, 2022
- 作者简介:赵峰男,主治医师,(1988—),从事乳腺良恶性疾病的综合诊疗方向。
- 通讯作者:李湘奇男,主任医师,(1965—)从事乳腺良恶性疾病的中西医结合诊疗方向。