

综上所述,西药联合使用具有益气行血、化瘀通络作用的宽胸通痹汤治疗心血瘀阻型不稳定型心绞痛,比单纯依赖西医治疗手段,能获得更佳的临床疗效。除此之外,这种中西医结合治疗也能有效减缓患者的胸闷痛症状,减少心绞痛发作频次,从而提升患者的生活质量。

参考文献

- [1] 李弘毅,袁良胜,孔祥英. 不稳定型心绞痛的临床中医治疗[J]. 中医临床研究, 2022, 14(11): 127-131.
- [2] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:236-242.
- [3] 周仲瑛. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2007: 135-143.
- [4] 佚名. 冠心病心绞痛及心电图疗效评定标准(中西医结合治疗冠心病心绞痛及心律失常座谈会, 1979, 上海)[J]. 中国药事, 1987, 1(2): 71.
- [5] 杨惠月,边云飞,李小雷,等. 青年冠心病患者临床危险因素分析[J]. 山西医科大学学报, 2015, 46(5): 396-399.

- [6] 李曾玉,王永东. 老年高血压患者冠心病相关因素的潜在类别分析[J]. 心肺血管病杂志, 2023, 42(8): 807-813.
- [7] 吕明. 益气通脉汤联合西药治疗老年气虚血瘀型心绞痛临床观察[J]. 光明中医, 2023, 38(16): 3190-3193.
- [8] 刘明浩,张建平,尚新月,等. 冠心病血瘀证辨治[J]. 河南中医, 2023, 43(9): 1317-1319.
- [9] 方欢乐,陈衍斌,张鑫,等. 基于网络药理学-分子对接-实验验证的桃仁-红花药对干预动脉粥样硬化的作用机制研究[J]. 中药新药与临床药理, 2023, 34(9): 1245-1254.
- [10] 方彬宇,朱婷,张淑霞,等. 三七皂苷抗缺血性脑卒中的分子机制研究进展[J]. 中华全科医学, 2022, 20(6): 1027-1030, 1048.
- [11] 寿晔,秦宇芬. 当归挥发油对缺血再灌注致心肌损伤大鼠的心肌保护作用[J]. 浙江中医杂志, 2022, 57(2): 99-100.
- [12] 杨玉婕,薛慧文,胡超群,等. 瓜蒌皮水提物通过 PI3K/Akt/eNOS 信号通路抑制缺血缺氧大鼠原代心肌细胞的凋亡[J]. 厦门大学学报(自然科学版), 2023, 62(1): 111-118.
- [13] 杨涛,胡朗吉,葛郁芝. 中药甘松抗心律失常作用及其电生理机制研究[J]. 现代诊断与治疗, 2008, 19(5): 276-278.

(编辑:郭金秋 收稿日期:2023-11-08)

参苓白术散治疗急淋患儿化疗后胃肠功能紊乱临床观察

肖莹莹 袁敬敬[△] 韩月芹 代建华

摘要:目的 研究参苓白术散治疗急性淋巴细胞白血病患者化疗后胃肠功能紊乱的临床疗效。方法 将临床中需要化疗的急性淋巴细胞白血病患者 60 例随机分为 2 组,治疗组(30 例)患儿在化疗期间加用参苓白术散治疗,对照组(30 例)患儿单纯化疗,对 2 组患儿的胃肠功能进行观察。结果 化疗后试验组患儿胃肠道反应发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 参苓白术散治疗急性淋巴细胞白血病患者化疗后合并胃肠道紊乱有显著的临床效果。

关键词:急性淋巴细胞白血病;胃肠功能紊乱;参苓白术散;化疗;中医药疗法

doi:10.3969/j.issn.1003-8914.2024.15.025 文章编号:1003-8914(2024)-15-3039-04

Shenling Baizhu Powder in the Treatment of Gastrointestinal Dysfunction in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia after Chemotherapy

XIAO Yingying YUAN Jingjing[△] HAN Yueqin DAI Jianhua

(Department of Pediatric Hematology, Liaocheng People's Hospital, Shandong Province, Liaocheng 252000, China)

Abstract: **Objective** To study clinical research for Shenling Baizhu powder in the treatment of acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy of gastrointestinal dysfunction. **Methods** A total of 60 children with acute lymphoblastic leukemia were randomly divided into two groups. The treatment group of 30 cases was treated with Shenling Baizhu powder during chemotherapy, and the control group of 30 cases was treated with chemotherapy alone. The gastrointestinal function of the children in the two groups was observed. **Results** After chemotherapy, the incidence of gastrointestinal reactions in experimental group was significantly lower than that in control group, and the difference was statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusion** Shenling Baizhu powder in the treatment of acute lymphoblastic leukemia after chemotherapy of gastrointestinal dysfunction has significantly clinical effect.

Key words: acute lymphoblastic leukemia; gastrointestinal dysfunction; Shenling Baizhu powder; chemotherapy; therapy of TCM

恶性肿瘤已成为严重威胁儿童青少年健康成长的

疾病,成为中国儿童因病致残和家庭因病致贫的重要原因。急性淋巴细胞白血病(Acute lymphoblastic leukemia, ALL)是儿童时期最常见的恶性肿瘤性疾

作者单位:山东省聊城市人民医院儿科(山东 聊城 252000)

[△]通信作者:E-mail:1064944456@qq.com

病^[1,2]。近些年来,从多种药物的联合化疗、造血干细胞移植、靶向药物治疗,再到嵌合抗原受体 T 细胞疗法的出现,治疗方案不断完善,使儿童 ALL 的生存率已经提高到 90% 左右^[3,4]。但在临床工作中联合化疗依然是 ALL 的重要治疗手段,化疗药物本身对机体具有毒副作用,从而使患儿的化疗耐受程度下降,导致化疗延迟,以致于影响恶性肿瘤的治疗效果^[3]。近年来,大量的临床研究证实中医药对减轻恶性肿瘤化疗后胃肠道反应有较好的疗效,尤其是参苓白术散的应用可以减轻化疗后胃肠道的不良反应,并协助化疗的按期完成^[5]。参苓白术散在成人恶性肿瘤性疾病中的临床推广中应用非常广泛,但在儿童恶性肿瘤性疾病的群体中应用的推广比较少见。该临床研究对参苓白术散治疗儿童恶性肿瘤化疗后合并胃肠道紊乱提供了临床数据,以便于在儿童肿瘤性疾病中发挥中医药特色优势。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 6 月—2023 年 6 月聊城市人民医院儿科血液病房收治的 ALL 患儿 60 例,纳入研究的全部患儿均为初次诊断且符合 ALL 诊断标准,并严格按照形态学-免疫学-细胞遗传学-分子生物学 (Morphology-Immunophenotype-Cytogenetics-Molecular Biology, MICM) 进行分型诊断^[6,7],其中女 26 例,男 34 例;年龄在 1 岁 8 个月到 13 周岁;按照危险程度分层:低危组 18 例,中危组 32 例,高危组 10 例。化疗前患儿一般情况均可,无恶病质情况,常规完善血常规、肝功能、肾功能、心肌酶、凝血功能、腹部超声、心电图、心脏超声、胸片等检查,无明显化疗禁忌证,经患儿家属同意均自愿口服中药协助治疗化疗后胃肠道不良反应,并签署知情同意书。将新诊断的患儿随机分组进入治疗组(中西医结合组)30 例,对照组(西医组)30 例,2 组患儿一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗组 2 组患儿均采用 CCLG-ALL2018^[6] 方案化疗,治疗组患儿采用巩固治疗 CAML 方案治疗,具体方案如下:环磷酰胺(CTX)每天 1000 mg/m²,d1 静脉滴注 1 次;阿糖胞苷(Ara-C)每次 75 mg/m²,d3-6,d10-13,共 8 次,每天 1 次静脉滴注;6-巯基嘌呤(6-MP)每天 50 mg/m²,d1-14,每晚睡前空腹口服;培门冬酶(PEG-ASP)每天 2000 ~ 2500 IU/m²,d2,1 次,肌肉注射,期间行鞘内注射治疗预防中枢神经系统浸润 1 次,化疗过程中出现粒细胞缺乏时给予粒细胞刺激因

子(5 ~ 10 μg/kg)。在化疗的同时开始服用参苓白术散,药方组成:党参 15 g,白术 12 g,茯苓 12 g,莲肉 9 g,薏苡仁 24 g,山药 12 g,扁豆 10 g,桔梗 9 g,甘草 6 g。中药配方颗粒均由聊城市人民医院中医颗粒药房统一提供,1 岁 8 个月到 3 岁,每日 1/3 剂;3 ~ 6 岁,每日 1/2 剂;6 ~ 9 岁,每日 2/3 剂;9 ~ 13 岁,日 1 剂,分 2 次温服,连服 14 d。

1.2.2 对照组 对照组患儿予 CAML 方案治疗,化疗过程中出现粒细胞缺乏时给予粒细胞刺激因子(5 ~ 10 μg/kg)。在化疗期间常规予昂丹司琼 IV (3 ~ 5 mg/m²) 静脉滴注止吐治疗 d1 ~ 14。

1.3 观察指标 患儿从第 1 天化疗开始到第 14 天化疗结束,每天记录患儿胃肠道反应的情况,并进行比较。化疗不良反应分级标准:①食欲:0 度无食量下降,I 度食量下降,但能适当进食,II 度食量明显下降,但仍能进食,III 度几乎不能进食,IV 度不能进食;②恶心、呕吐:无为 0 度,I 度恶心,II 度短暂呕吐,III 度需要治疗的呕吐,IV 度难以控制的呕吐;③腹泻:0 度无腹泻,I 度短暂腹泻(≤2 d);II 度能耐受(>2 d);III 度不能耐受的腹泻,需治疗;IV 度血性腹泻^[8]。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件进行分析处理,其中计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组患儿治疗后胃肠功能比较,对照组和治疗组的 I ~ IV 级胃肠功能紊乱的发生率分别为 70%、43%,治疗组胃肠功能紊乱发生率显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患儿胃肠道反应比较 (例,%)

组别	例数	0 级	I ~ IV 级
对照组	30	9(30)	21(70)
治疗组	30	17(57)	13(43)
χ^2 值		-15.20	-14.81
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

儿童肿瘤性疾病呈逐年上升趋势,目前随着全球医学的快速发展,儿童急性淋巴细胞白血病的生存率已经得到大大的提高,化学药物治疗依然是治疗方案的重要组成部分,化疗药物在抑制肿瘤生长、杀伤肿瘤细胞的同时,对正常活跃细胞产生不同程度的细胞毒性,尤其是胃肠黏膜上皮细

胞^[9,10]。因此,以恶心、呕吐等为主要临床表现的消化道不良反应在化疗过程中仍普遍存在^[11],随着生活条件的提高,胃肠功能紊乱的问题逐步得到患儿家属的一致重视。胃肠症状较重,不仅给患儿带来痛苦,还严重影响患儿的生活质量,甚至威胁儿童身心健康的发展,可以影响患儿的长期生活质量^[12,13]。

在中医学研究中无化疗所致恶心呕吐的记载,但其可归于中医“呕吐”范畴,证属虚实夹杂而以正虚为主,故防治应益气以补正虚,降气以平上逆。恶性肿瘤患儿体质都很虚弱,加之化疗药物攻伐太过,而导致脾胃虚弱^[13]。恶性肿瘤患儿出现化疗后胃肠功能紊乱的因素是多方面的。可能的主要原因有^[14]:①化疗药物本身可以引起肠道黏膜的非感染性炎症,尤其是化学性炎症,主要是通过外周神经致敏的机制,从而导致肠道功能紊乱;②化疗药物增加了患儿肠道感染的易感性,导致肠道黏膜的感染性炎症,与感染后肠易激综合征的发病机制相似,最终导致了肠道功能紊乱的一系列症状。胃肠道紊乱可表现为食欲减退、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便秘等,其中恶心、呕吐是最常见的毒性反应^[15]。关于参苓白术散的作用机制方面,有学者通过动物实验观察证实参苓白术散能通过影响动物小肠的吸收、分泌功能及胃和胰腺的分泌功能及修复损伤的小肠组织细胞起到治疗脾虚证的作用^[16,17]。杜蕙^[18]通过研究证实,参苓白术散能够保护胃黏膜屏障,增强食欲,促进营养物质的吸收,也指出参苓白术散可以减轻化疗所致常见消化道反应。本研究结果发现,治疗组胃肠功能发生率显著低于对照组。

丁兰萍^[19]研究证实,中药对恶性肿瘤化疗后恶心、呕吐、腹泻、便秘等胃肠道反应有效,并且不良反应发生情况较少,具有一定的安全性。中医治疗恶性肿瘤化疗后恶心、呕吐、腹泻等胃肠道反应,组方多用甘温、入脾胃经之品,应以健脾益气为主,与燥湿、行气药物配伍使用。参苓白术散健脾益气、和胃渗湿,调理脾胃,寓补于调之中,使胃肠道恢复正常功能。方中党参、白术具有健脾益气止泻的功效;茯苓、薏苡仁淡渗利湿健脾;山药益肾健脾;莲肉补脾止泻,益肾补心;扁豆补益心脾、健脾渗湿;桔梗为引经药,如舟楫载药上行;甘草甘温调中补气^[20]。

随着现代医学的发展和对参苓白术散研究的不断深化,现代医家发现参苓白术散此方药理作用非常广

泛,参苓白术散不仅可以减轻化疗后胃肠道的不良反应,还可以提高免疫力、抗肿瘤、调节肠道菌群、保护肠道黏膜、协同化疗药物的治疗等。其机制可能与双向调控 IL-1 β 、IL-4、IL-8 及 IL-18 等炎症因子,调控 TLR2/MyD88、NF- κ B、NLRP3 等相关信号通路,调节 Treg/Th17 平衡以维持免疫稳态,上调 MUC2、TFF 等黏膜修复相关蛋白、基因表达,双向调节 SP、VIP、TRPC1 等胃肠运动相关蛋白紧密相关,各个机制之间相互影响、相互作用发挥治疗肠道疾病的作用^[21]。参苓白术散可通过调节 Th17/调节性 T 细胞平衡、细胞因子水平来维持免疫稳态。陈朝元等^[22]发现参苓白术散能使患者 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞数和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均明显升高,CD8⁺ T 淋巴细胞数显著下降,能激活肠黏膜的 T 淋巴细胞进行免疫应答,从而增强 T 淋巴细胞的免疫功能。匡微等^[23]研究表明,参苓白术散可降低患者血清钙结合蛋白水平,从而抑制 NF- κ B 激活,下调黏附分子和炎症因子的表达水平,从而调节机体的免疫功能。参苓白术散抗肿瘤机制可能与调节免疫、抑制肿瘤转移及促进肿瘤细胞凋亡有关。钟丽娅^[24]在研究中表明,参苓白术散可能通过调控 Linc01615/miR-491-5p 信号轴,促使结直肠癌细胞的增殖、侵袭能力减弱,阻滞 G0/G1 肿瘤细胞周期,促进肿瘤细胞的凋亡。肠道黏膜屏障功能的破坏、肠道微生态失衡均会导致很多种肠道疾病的发生,多项研究均表明,参苓白术散对肠道黏膜的机械屏障有明显的保护和修复作用,刘玉晖等^[25]研究表明,参苓白术散能显著提高肠上皮细胞中闭合蛋白、胞浆附着蛋白、咬合蛋白和细胞间连接黏附分子等紧密连接蛋白的表达,抑制肠上皮细胞间隙通透性,增强肠上皮细胞紧密连接。参苓白术散可改善肠道内环境与肠黏膜微循环状态,维持肠道微生态环境平衡。毛梦琳等^[26]发现参苓白术散能促进抗生素相关性腹泻大鼠肠道产丁酸菌数量和属种类的恢复,丰富产丁酸菌的结构,为该方调节肠道菌群紊乱提供了依据。临床上针对恶性肿瘤性疾病应用参苓白术散能有效地提高治疗有效率,改善患者的营养状况、促进机体免疫功能恢复、促进肠道损伤黏膜的修复、减轻肠道炎症反应、提升患者生活质量并降低疾病复发率;同时对于肿瘤患者在抗肿瘤基础上联用本方还能达到减毒增效、增强对化疗药物的耐受性并减轻胃肠道不良反应的作用,有助于改善患者预后。

本研究证明,应用参苓白术散治疗急性淋巴细胞

白血病患者化疗后引起的胃肠道反应,具有比较显著的临床效果,且经济安全,患儿及家属比较容易接受,使得患儿在化疗过程中的痛苦及家属的心理负担减轻,增强患儿与疾病抗争的信心,化疗并发症的发生得到预防,可以在临床中广泛推广。但研究的不足之处在于样本量较少,因此结果的可靠性有待扩大样本量后进一步在临床中得到证实。该方在儿童肿瘤方面应用缺乏大量规范化、构思严谨的临床试验,后期可以组织开展多中心、大样本的随机对照试验,寻找更多循证医学证据。中医治疗讲究个体化方案,在临床研究中医者不能仅仅局限于该方,还可以根据患者病情对其类方、加减方及合方进行研究应用。目前参苓白术散的药理机制还不够完善,还需要进一步挖掘,增强相应机制研究力度,并重视在基因表达水平上的机制研究^[27]。

中西医结合是现代医学理念的重要方向,通过中西医结合的模式充分发挥中医的独特优势,在儿童恶性肿瘤性疾病中,中医药作为主要辅助治疗手段,可以大大缓解患儿的痛苦和提高长期生活质量,故在临床工作中要大力发展中医药在儿童恶性肿瘤性疾病中的应用。中医现代研究需要严格的科学设计和临床实践的规范化,以提高研究的可信度和可靠性。关于参苓白术散试验研究有部分尚处于细胞或动物实验阶段,建议加强实验和临床之间的衔接,促进实验成果在临床中的转化和运用。

参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics, 2019 [J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1): 7-34.
- [2] ESPARZA SD, SAKAMOTO KM. Topics in pediatric leukemia: acute lymphoblastic leukemia [J]. MedGenMed, 2005, 7(1): 23.
- [3] ISHII E. Hematological disorders in children [M]. Berlin: Springer, 2017: 33-60.
- [4] HUNGER SP, MULLIGHAN CG. Acute lymphoblastic leukemia in children [J]. N Engl J Med, 2015, 373(16): 1541-1552.
- [5] 伍安银, 周玉, 姚德蛟. 参苓白术散治疗肿瘤的综述 [J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(1): 93-95.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 儿童急性淋巴细胞白血病诊疗规范(2018 版): (国卫办医函[2018]868 号) [EB/OL]. (2018-10-16) [2021-03-30]. [https://max. book118. com/html/2018/1023/8022131010001130. shtm](https://max.book118.com/html/2018/1023/8022131010001130.shtm)
- [7] BROWN P, INABA H, ANNESLEY C, et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia, version 2. 2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(1): 81-112.
- [8] 卢义, 肖宏宇, 杨焱. 参苓白术散对小细胞肺癌患者行 EP 方案化疗胃肠道反应的疗效观察 [J]. 中国中医药现代远程教育, 2011, 9(14): 150-151.
- [9] 杨锦亮. 针药联合对肿瘤患者化疗后胃肠道反应及血清胃动素、P 物质影响的临床研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2017.
- [10] 梁欣妍, 黄迪. 抗肿瘤化疗影响机体免疫功能的研究进展 [J]. 中国科学(生命科学), 2020, 50(10): 1068-1081.
- [11] 侍成锦. 熟地黄对甲氨蝶呤化疗副作用的预防作用及其机制研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.
- [12] 张萍, 汪龙德, 刘俊宏, 等. 恶性肿瘤化疗后消化道反应的中西医结合发生机制及治疗进展 [J]. 医学综述, 2021, 27(23): 4640-4644.
- [13] 胡琰, 邓慧, 赵冰洁, 等. 加味参苓白术散治疗化疗后胃肠功能紊乱的临床研究 [J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊), 2020, 20(85): 141-142.
- [14] 倪翔. 化疗后肠功能紊乱的临床和基础研究 [D]. 济南: 山东大学, 2010.
- [15] 荣世舫, 许正国. 参苓白术散治疗肿瘤化疗后恶心呕吐 49 例疗效观察 [J]. 中国现代医生, 2009, 47(33): 61, 103.
- [16] 雷英, 贺志有, 刘丽莎, 等. 参苓白术散对脾虚证小鼠血清淀粉酶、D-木糖、胃泌素及小肠组织学变化的研究 [J]. 中药药理与临床, 2012, 28(2): 6-9.
- [17] 李姿慧, 王键, 王又闻. 参苓白术散对脾虚湿困型溃疡性结肠炎大鼠血清 EGF、SOD、MDA 的影响 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(5): 410-413.
- [18] 杜蕙. 参苓白术散配合推拿辅助小儿厌食症脾胃虚弱型临床观察 [J]. 实用中医药杂志, 2023, 39(10): 2021-2023.
- [19] 丁兰萍. 中药治疗恶性肿瘤化疗后胃肠道反应的 Meta 分析与用药规律探究 [D]. 长春: 长春中医药大学, 2022.
- [20] 马永利, 李镜辉, 姚学清. 参苓白术散辅助化疗治疗结直肠癌疗效和安全性的 Meta 分析 [J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2022, 43(5): 532-546.
- [21] 梁磊, 杨勇军, 彭鑫, 等. 参苓白术散的药理作用及其在肠道疾病中的临床应用进展 [J/OL]. 世界中医药: 1-8 [2024-05-08]. [http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 5529. R. 20240116. 1625. 002. html](http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.5529.R.20240116.1625.002.html).
- [22] 陈朝元, 何顺勇, 赖金枚, 等. 加味参苓白术散对 D-IBS(脾胃虚弱证)结肠黏膜 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 福建中医药, 2013, 44(5): 4-6.
- [23] 匡微, 罗曼虹, 宋林秀. 柴胡疏肝散合参苓白术散对肝郁脾虚型克罗恩病患者血清 S100A12 蛋白的影响 [J]. 广州医药, 2019, 50(6): 56-59.
- [24] 钟丽娅. 参苓白术散通过 Linc01615/miR-491-5p 对结直肠癌细胞凋亡和侵袭的研究 [D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2022.
- [25] 刘玉晖, 胡婕, 易文凤, 等. 参苓白术散治疗炎症性肠病与肠上皮细胞紧密连接的关系探讨 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(3): 130-133.
- [26] 毛梦琳, 林萍, 熊林林, 等. 参苓白术散和理中汤对 AAD 动物模型肠道产丁酸菌群多样性变化的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(22): 23-30.
- [27] 陈一凡, 刘润芝, 王金湖, 等. 儿童肿瘤分子靶向药物研究进展 [J]. 药学进展, 2022, 46(12): 922-936.

(编辑: 张文娟 收稿日期: 2024-05-09)