

四仙颗粒治疗化疗后血小板减少的疗效观察^{*}

汤利萍¹, 向生霞^{1,△}, 谢刚², 潘燕¹

(1. 四川省中西医结合医院肿瘤科, 四川 成都 610041; 2. 四川省第二中医医院, 四川 成都 610031)

摘要: 目的: 抗肿瘤的化疗药物大多会引起患者骨髓造血功能障碍, 往往导致治疗不能按时、按量进行, 影响化疗效果。血小板下降是骨髓功能被抑制的表现之一, 目前虽然皮下注射“白介素-11”、“TPO”对提升血小板疗效肯定, 但因价格昂贵等原因, 在临床上受到一定的限制。而采用口服的、价格较为低廉的药物来有效治疗化疗后血小板减少的报道甚少。本研究探讨笔者自拟中药“四仙颗粒”对化疗后血小板减少的治疗效果。方法: 2015 年 2 月~2016 年 12 月共观察 65 例化疗后血小板减少患者。其中治疗组 33 例, 除常规对症治疗外, 还每天分 3 次服用“四仙颗粒”1 剂, 连服 2 周。对照组 32 例, 仅行常规对症治疗, 观察 2 周。结果: 治疗组显效率 21.2%, 有效率 51.5%, 总有效率 73.7%; 对照组显效率 12.5%, 有效率 37.5%, 总有效率 25.0%, 两组比较, 有显著性差异 ($P<0.01$)。结论: “四仙颗粒”能有效提升化疗后下降的血小板水平。

关键词: 肿瘤; 化学疗法; 血小板减少; 中药

中图分类号: R 558⁺.2 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 07-0153-03

Efficacy of Sixian Granules in the Treatment of Thrombocytopenia After Chemotherapy^{*}/TANG Liping¹, XIANG Shengxia¹, XIE Gang², et al// (Department of Oncology, Sichuan Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Chengdu Sichuan 610041, China; 2. Sichuan Second Traditional Chinese Medicine Hospital, Chengdu Sichuan 610031, China)

Abstract: PURPOSE: Most of the anti-tumor chemotherapy drugs can cause hematopoietic dysfunction of bone marrow in patients, which often leads to treatment that cannot be performed on time and according to the amount, which affects the effect of chemotherapy. Thrombocytopenia is one of the manifestations of inhibition of bone marrow function. Although subcutaneous injection of “interleukin-11” and “TPO” is effective in improving platelets, it is clinically limited due to high price. There are few reports of effective treatment of thrombocytopenia after chemotherapy with oral, relatively inexpensive drugs. This study explored treatment effect of the author’s self-made Chinese medicine “Sixian Granule” on thrombocytopenia after chemotherapy. METHODS: A total of 65 patients with thrombocytopenia after chemotherapy were observed from February 2015 to December 2016. Among them, 33 patients who took 1 dose of “Sixian Granules” 3 times a day for 2 weeks in addition to conventional symptomatic treatment were in the treatment group. In the control group, 32 patients were treated with conventional symptomatic treatment for 2 weeks. RESULTS: The significant efficiency of the treatment group was 21.2%, the effective rate was 51.5%, and the total effective rate was 73.7%. The significant efficiency of the control group was 12.5%, the effective rate was 37.5%, and the total effective rate was 25.0%. There was significant difference between the two groups ($P<0.01$). CONCLUSION: “Sixian Granule” can effectively increase the decreased platelet level after chemotherapy.

Keywords: tumor; chemotherapy; thrombocytopenia; traditional Chinese medicine

血小板下降是化疗药物的毒副反应之一, 程度较轻时患者尚能耐受, 可自行恢复, 较重时则恢复缓慢, 导致化疗不能按时、按量进行, 影响治疗效果, 甚至产生严重的并发症而危及生命。目前对升血小板疗效较肯定的药物“白介素-11”、“TPO”为皮下注射剂或直接输注血小板等, 但价格昂贵, 副反应大, 临床上使用受到一定的限制^[1]。因此, 寻找对抗化疗药物毒副反应的中药, 已是目前临床研究的重要课题之一。笔者根据多年临床经验, 自拟中药“四仙颗粒”治疗并观察其对化疗后血小板减少

症的治疗效果, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 2 月~2016 年 12 月在我科住院及门诊接受化疗患者 65 例, 年龄 18~70 岁, 其中治疗组 33 例, 男性 18 例, 女性 15 例, 平均年龄 (51.02±10.25) 岁, 其中肺癌 8 例, 淋巴瘤 7 例, 卵巢癌 7 例, 乳腺癌 5 例, 胰腺癌 5 例, 其它 1 例。血小板下降情况: I 级 12 例 (36.4%), II 级 16 例 (48.5%), III 级 4 例 (12.1%), IV 级 1 例 (3.03%); 对照组 32 例, 男性 17 例, 女性 15 例,

^{*} 基金项目: 四川省科技厅重点研发项目 (编号: 2017SZ0026), 四川省区域创新合作项目 (编号: 2022YFQ005), 第四批全国中医优秀 (基础、临床) 人才研修项目 (编号: J20184832009)。作者简介: 汤利萍, 副主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤; △通讯作者: 向生霞, 主任中医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤, E-mail: 1260747782@qq.com。

平均年龄 (52.12±11.58) 岁, 其中肺癌 6 例, 淋巴瘤 5 例, 卵巢癌 8 例, 乳腺癌 6 例, 胰腺癌 5 例, 其它 2 例; 血小板下降情况: I 级 13 例 (40.7%), II 级 16 例 (50%), III 级 3 例 (9.3%), IV 级 0 例。两组平均年龄无显著性差异 ($P>0.05$), 病种分布及血小板下降幅度基本一致, 经统计学处理, 两组无显著性差异 ($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 诊断标准 按照 WHO 抗肿瘤药物不良反应血液毒性分度标准^[2], 依据测定的血小板数量: $100\times 10^9/L$ 为正常, $<100\times 10^9/L$ 可诊断为血小板减少症。分为 4 级: I 级 ($75\sim 99\times 10^9/L$), II 级 ($50\sim 74\times 10^9/L$), III 级 ($25\sim 49\times 10^9/L$), IV 级 ($<25\times 10^9/L$)

1.3 入组标准 (1) 所有病例均经病理检查确诊; (2) 所有病例均接受化疗; (3) 化疗前血小板均正常, 化疗后血小板 $<100\times 10^9/L$, 伴有或不伴有白细胞、红细胞下降; (4) 无严重的心脏疾患; (5) 治疗期间使用过“集落刺激因子”及/或输血的患者除外。

1.4 治疗方法 所有患者均在发现血小板下降的第 1、3、7、10、14 天各查血象 1 次, 其中对照组仅行常规对症治疗, 观察 2 周; 治疗组除常规对症治疗外, 在发现血小板下降的当天起即每天服用“四仙颗粒”1 剂, 连服 2 周。四仙颗粒组成: 仙鹤草 12g, 仙茅 10g, 仙灵脾 10g, 灵芝 10g, 茯苓 20g, 生黄芪 20g, 鸡血藤 15g, 郁金 10g, 连翘 12g, 大枣 5g。中药免煎剂, 开水冲服, 100mL tid 每日 1 剂。

1.5 疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则》及相关文献^[3] 制定疗效评定标准分为: (1) 显效: 1 周内血小板升至 $100\times 10^9/L$ 以上者。(2) 有效: 2 周内血小板升至 $100\times 10^9/L$, 或血小板已回升到 2 倍或以上但仍未至 $100\times 10^9/L$ 者。(3) 无效: 达不到显效及有效评定标准者。总有效率=显效+有效。

1.6 统计学方法 两组均数比较用 t 检验; 等级资料比较用 Ridit 分析。

2 结果

2.1 不同时间两组血小板恢复的病例数 从第 3 天起两组均有血小板开始恢复的病例, 在第 10 天左右达高峰。治疗组恢复的例数明显多于对照组 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同时期两组血小板恢复的病例数 (n)

组别	n	不同时期恢复				
		3d	7d	10d	14d	无变化
治疗组	33	2(6.06)	7(21.2)	10(30.3)	9(27.3)	5(15.14)
对照组	32	1(3.12)	3(9.37)	5(15.6)	5(15.6)	18(56.3)

注: $X^2=9.46$, $P=0.0324$

2.2 两组血小板恢复效果评价 两组血小板恢复幅度以治疗组为明显。治疗组总有效率 (显效+有效) 为 73.7%, 对照组也在一定程度上有所恢复 (总有

效率 37.6%), 但明显低于治疗组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组血小板恢复效果评价 (%)

组别	n	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	33	7(21.2)	17(51.5)	9(27.3)	24(73.7)
对照组	32	4(12.5)	8(25.0)	20(62.5)	12(37.5)

注: $X^2=8.38$, $P=0.0226$

3 讨论

化疗是目前治疗恶性肿瘤的重要手段之一。但大多数的化疗药物如环磷酰胺、阿霉素、卡铂、5-fu、吉西他滨等对骨髓均有不同程度抑制作用, 而骨髓各种造血细胞经化疗后细胞数减少的机会决定于其生命周期的长短^[4], 血小板及白细胞的半寿期较短, 分别为 5~7 天及 6 小时, 因此, 特别容易发生减少。目前, 对于血小板的减少, 使用“白介素-11”“TPO”“血小板制剂”也能取得良好疗效, 但因其价格昂贵及医保限制等原因, 尚不能广泛使用。

中医学认为, “脾”“肾”为气血化生之源, 化疗药物为攻伐之品, 极易损伤人体的正气, 导致体内脏腑功能失调或损害。化疗后患者骨髓抑制出现血小板下降等现象时, 往往伴有神疲乏力、头晕、四肢酸软、纳呆等症状, 严重者可伴有皮下出血点, 甚至身体重要脏器出血最终导致死亡。因此, 化疗药物所致的血小板减少症多属中医的“血证”范畴, 辨证为脾肾两虚、气血亏虚。脾气虚弱, 健运失职, 不能正常地运化水谷精微, 则致气血生化之源匮乏; 水谷精微又依赖肾精的化生成血, 肾亏则精血生化无权, 故出现乏力、头晕等血虚症状; 脾虚不统血, 气虚不能摄血, 血液不循常道而外溢, 致皮下或脏器出血。笔者所拟“四仙颗粒”, 以温肾健脾, 活血生血为治则。适用于恶性肿瘤患者放化疗后血小板减少症, 临床症见四肢倦怠, 气短乏力, 头晕目眩, 皮肤紫斑瘀点及鼻衄、便血、尿血等, 舌质色淡、暗紫或有瘀点瘀斑, 脉细弱而涩。

该方以仙茅、淫羊藿温补脾肾阳气为君药, 温阳益气以补血, 温阳行血以活血; 灵芝、仙鹤草扶正补虚益气为臣药, 助君药扶正温阳; 黄芪、茯苓健脾益气为臣药, 与君药共奏温补脾肾, 益气生血之功; 鸡血藤、郁金祛瘀生新, 取其活血补血之功为臣药, 与君药相合, 共奏温补脾肾、益气养血、活血化瘀之功, 直指脾肾阳虚、血瘀血虚之病机。连翘清热解毒为佐药, 在清解放化疗所致热毒的同时, 佐以寒凉之品, 防前药之温燥伤阴。大枣为使药, 补气养血, 调和诸药。全方切中病机, 药精力专。既补益气血, 又活血化瘀, 补中寓攻, 补而不滞, 补虚不恋邪; 攻中有补, 祛瘀生新, 攻邪不伤正, 从而标本兼顾, 使气血得补, 瘀血得消、新血得生, 共奏益气养血, 活血化瘀之功。药理研究也证实, 仙鹤草、仙灵脾等有增加外周血小板数目、提高血小板粘附性、聚集性及促进其伸展伪足, 加

加减柴胡温经汤治疗对围绝经期失眠（肝郁阴虚夹瘀型）患者中医症候积分、神经递质及炎症因子的影响

曹晓芳¹, 冷锋², 郑宁¹

(1. 青岛市第八人民医院疾控科, 山东 青岛 266100; 2 青岛市第八人民医院儿科, 山东 青岛 266100)

摘要: 目的: 探究加减柴胡温经汤治疗对围绝经期失眠（肝郁阴虚夹瘀型）患者中医症候积分、神经递质及炎症因子的影响。方法: 于 2021 年 12 月~2022 年 12 月本院收治的围绝经期失眠患者中选取 102 例作为研究对象, 并按随机数字表法分成对照组（51 例）和研究组（51 例）。对照组给予舒乐安定治疗, 研究组给予加减柴胡温经汤治疗, 时长均为 8 周。比较两组疗效、中医症候（长期失眠、健忘、心烦易怒、肌肤甲错瘙痒、疲乏酸痛）积分、神经递质因子 [β-内啡肽 (β-EP)、神经肽 Y (NPY)、5-羟色胺 (5-HT)] 水平、炎症因子 [肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-1β (IL-1β)、白介素-6 (IL-6)] 水平、睡眠结构 [总睡眠时间 (TST)、睡眠潜伏期 (SL)、睡眠效率 (SE)、觉醒时间 (AT)] 和不良反应发生率的变化。结果: 治疗 8 周后, 研究组的总有效率为 92.16% 高于对照组的 76.47% ($P<0.05$); 两组的各项症候积分低于治疗前 ($P<0.05$), 且研究组低于对照组 ($P<0.05$); 两组 NPY、β-EP、5-HT 水平高于治疗前, IL-6、TNF-α、IL-1β 水平低于治疗前, 且研究组变化的幅度高于对照组 ($P<0.05$); 两组 TST、SE 高于治疗前, SL、AT 均低于治疗前, 且研究组变化的幅度高于对照组 ($P<0.05$); 两组不良反应发生率对比, 差异无统计学意义 ($P>0.05$)。结论: 加减柴胡温经汤治疗肝郁阴虚夹瘀型围绝经期失眠患者的效果显著, 能有效改善中医症候, 提高神经递质含量, 降低炎症因子水平, 优化睡眠结构。

关键词: 围绝经期失眠; 肝郁阴虚夹瘀型; 加减柴胡温经汤; 中医症候积分; 神经递质; 炎症因子

中图分类号: R 271.11⁺6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1000-3649 (2024) 07-0155-05

Effects of modified Chaihu Wenjing Decoction on scores of TCM symptoms, neurotransmitters and inflammatory factors in patients with perimenopausal insomnia (liver-depression yin-deficiency and blood stasis type) / CAO Xiaofang¹, LENG Feng², ZHENG Ning¹ // (1. Department of Disease Control, The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao Shandong 266100, China; 2. Department of Pediatrics, The Eighth People's Hospital of Qingdao, Qingdao Shandong 266100, China)

Abstract: Objective To explore the effects of modified Chaihu Wenjing Decoction on scores of TCM symptoms, neurotransmitters and inflammatory factors in patients with perimenopausal insomnia (liver-depression yin-deficiency and blood stasis type). Methods A total of 102 patients with perimenopausal insomnia of liver-depression yin-deficiency and blood stasis type admitted to the hospital were enrolled as the research objects between December 2021 and December 2022. According to random number table method, they were divided into control group (51 cases) and study group (51 cases). The control group was treated with routine western medicines, while study group was treated with modified Chaihu Wenjing Decoction for 8 weeks. The curative effect, changes in scores of TCM symptoms (chronic insomnia, forgetfulness, irritability, skin itching, fatigue and ache), levels of neurotransmitters [β-endorphin (β-EP), neuropeptide Y (NPY), 5-hydroxytryptamine (5-HT)] and inflammatory factors [interleukin-1β (IL-1β), tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)], sleep structure [total sleep time (TST), sleep latency (SL), sleep efficiency (SE), awakening time (AT)] and incidence of adverse reactions were compared

速血小板内促凝物质释放的作用^[5]。

本方经临床使用, 疗效较好, 能有效地提升血小板水平, 有助于减少输注血小板的需求, 降低出血风险。并对患者头晕、乏力、纳差等临床症状也有明显改善, 有助于提高患者的生活质量。本方目前已加工成浓缩颗粒剂型, 使用方便, 价格低廉, 无毒副反应。因此, 凡化疗时出现血小板减少症的患者均可服用, 值得临床推广使用, 还需要进一步临床多中心、随机、对照、双盲大样本研究及规范化康复方案的研究。

参考文献

- [1] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗 [M]. 北京: 北京科学技术出版社 2010. 445-446
- [2] 孙燕主编. 临床肿瘤内科学 [M], 北京: 人民卫生出版社, 2007, 第 5 版: 142-145.
- [3] 张蓓, 胡丕丽, 丘惠娟, 等. 升板方治疗化疗后血小板减少的疗效观察 [J]. 癌症, 2004 (S1): 1470-1472.
- [4] 汤钊猷. 现代肿瘤学 [M]. 上海: 上海医科大学出版社, 1996: 373-374.
- [5] 陈奇. 中药药理研究方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1994: 480.

(收稿日期 2022-07-11)