

## 益气生髓方联合 rhG-CSF 治疗上皮性卵巢癌化疗所致中性粒细胞减少症的临床疗效观察

李 晶<sup>1</sup> 陈瑞芳<sup>1</sup> 陈宏亮<sup>2</sup> 胡建英<sup>1</sup> 朱芝玲<sup>1</sup> 曹 琦<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>复旦大学附属妇产科医院中西医结合科, <sup>2</sup>乳腺外科 上海 200011)

**【摘要】 目的** 评价益气生髓方治疗上皮性卵巢癌化疗所致中性粒细胞减少症的临床疗效和安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照非盲临床研究方法,将复旦大学附属妇产科医院 60 例上皮性卵巢癌化疗后出现以白细胞减少为主的重度骨髓抑制患者随机分为研究组和对照组,每组各 30 例。在化疗间歇期对照组采用重组人粒细胞刺激因子注射液(recombinant human granulocyte stimulating factor injection, rhG-CSF) 150  $\mu$ g 皮下注射 q6-24 h,直至血常规恢复正常;研究组在使用 rhG-CSF 的基础上加中药经验方“益气生髓方”口服。监测治疗后下次化疗时白细胞总数(white blood cells, WBC)和中性粒细胞计数(absolute neutrophil count, ANC)水平,比较两组患者化疗后第 7 天和第 10 天 WBC 和 ANC 水平,记录化疗间隔时间、升白治疗时间和 rhG-CSF 使用剂量,检测肝肾功能水平,采用癌症生活质量通用量表 FACT-G (V4.0)中文版评估两组患者的生活质量。**结果** 化疗后第 7 天和第 10 天研究组患者的 WBC 和 ANC 均高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );进一步的多因素 Logistic 回归分析显示,“益气生髓方”是缓解第 10 天中性粒细胞中重度减少的显著相关因素。研究组和对照组的化疗间隔时间分别为( $22.31 \pm 1.25$ )天和( $25.79 \pm 4.76$ )天,升白治疗时间分别为( $4.67 \pm 2.11$ )天和( $6.86 \pm 2.35$ )天,组间差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。rhG-CSF 使用量在研究组和对照组分别为( $552.6 \pm 173.6$ )  $\mu$ g 和( $852.6 \pm 200.3$ )  $\mu$ g,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者肝肾功能损伤情况差异无统计学意义。研究组 FACT 的量表总分、生理状况评分、情感状况评分和功能状况评分方面均高于对照组( $P < 0.05$ )。**结论** 益气生髓方联合 rhG-CSF 治疗可以有效升高白细胞,缩短化疗间隔时间和升白治疗时间,减少 rhG-CSF 使用剂量,提高患者生活质量。采用益气生髓方治疗并未增加患者肝肾功能的损伤。

**【关键词】** 益气生髓方; 中性粒细胞减少症; 卵巢癌; 化疗不良反应

**【中图分类号】** R737.31 **【文献标志码】** A **doi:** 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.02.013

## Clinical effects of YiQiShengSui formula combined with rhG-CSF on neutropenia of epithelial ovarian cancer patients caused by chemotherapy

LI Jing<sup>1</sup>, CHEN Rui-fang<sup>1</sup>, CHEN Hong-liang<sup>2</sup>, HU Jian-ying<sup>1</sup>, ZHU Zhi-ling<sup>1</sup>, CAO Qi<sup>1△</sup>

(<sup>1</sup>Department of Integrative Medicine, <sup>2</sup>Department of Breast Surgery, Obstetrics and Gynecology Hospital, Fudan University, Shanghai 200011, China)

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy and safety of YiQiShengSui (YQSS) formula, a traditional Chinese medicine (TCM) herbal prescription, on neutropenia of epithelial ovarian cancer patients caused by chemotherapy. **Methods** This was a prospective randomized controlled non-blind clinical study. A total of 60 patients from Obstetrics and Gynecology Hospital of Fudan University were

上海市综合医院中西医结合专项(ZHYY-ZXYJHZX-2-23);上海市卫健委中医药科研项目(2020LP021)

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: 13918168038@163.com

网络首发时间:2022-02-22 12:41:42 网络首发地址:https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1885.R.20220221.1427.002.html

randomly assigned to the research group and the control group with a ratio of 1:1. During the intermission of chemotherapy, the patients in the control group took recombinant human granulocyte stimulating factor injection (rhG-CSF), the dose of rhG-CSF was 150  $\mu\text{g}$  i.h. q6-24h, according to grade of neutropenia. The patients in the research group took YQSS formula for 21 days along with rhG-CSF in the same period. The changes of white blood cells (WBC), absolute neutrophil count (ANC) of the next chemotherapy, as well as the changes on the 7<sup>th</sup> day and 10<sup>th</sup> day after this chemotherapy, duration of chemotherapy interval, treatment time of leukocyte elevation and dosage of rhG-CSF, as well as the hepatic and renal function, and quality of life scale (FACT-G) were observed for safety and efficacy evaluation. **Results** The levels of WBC and ANC in the research group were higher than those in the control group on the 7<sup>th</sup> and 10<sup>th</sup> days after chemotherapy, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Further Logistic multivariate regression analysis showed that YQSS was a significant correlation factor for alleviating moderate and severe ANC reduction on the 10<sup>th</sup> day after this chemotherapy. The interval time of chemotherapy in the research group and the control group was ( $22.31 \pm 1.25$ ) days and ( $25.79 \pm 4.76$ ) days, respectively, and the treatment time of leukocyte elevation was ( $4.67 \pm 2.11$ ) days and ( $6.86 \pm 2.35$ ) days, respectively, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The dosage of rhG-CSF in the research group and the control group was ( $552.6 \pm 173.6$ )  $\mu\text{g}$  and ( $852.6 \pm 200.3$ )  $\mu\text{g}$ , respectively, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference in hepatic and renal function damage between the two groups. The total FACT scale score, physiological status score, affective status score and functional status score of the research group were higher than those of the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** YQSS combined with rhG-CSF can effectively increase white blood cells, shorten the time between chemotherapy and the treatment time of leukocyte elevation, reduce the dosage of rhG-CSF, and improve the quality of life of patients. The use of YQSS did not increase the damage of hepatic and renal function of patients.

**【Key words】** YiQiShengSui formula; neutropenia; ovarian cancer; adverse reaction of chemotherapy

\* This work was supported by the Special Project of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of Shanghai General Hospital (ZHY-YZXYJHZX-2-23) and TCM Scientific Research Project of Shanghai Municipal Health Commission (2020LP021).

卵巢癌是致死率最高的妇科恶性肿瘤,在全球范围内,发达国家的卵巢癌发病率为9.1/10万,发展中国家为5.0/10万<sup>[1]</sup>。卵巢癌有许多类型,其中以上皮性卵巢癌最常见,约占卵巢癌的90%<sup>[2]</sup>。多数上皮性卵巢癌患者发现时已为晚期,5年生存率仅约35%<sup>[3]</sup>。卵巢癌的标准治疗方法以手术为主,辅以术后化疗<sup>[1]</sup>,目的是最大限度减少残存肿瘤细胞,延长生存期。然而远期效果却不太理想,超过70%的晚期上皮性卵巢癌患者在疾病稳定(完全或部分缓解)后复发而需要再次接受化疗<sup>[4]</sup>。由于化疗疗程增加以及化疗药物种类增多而导致重度骨髓抑制是目前卵巢癌治疗中遇到的难题。

重度骨髓抑制是化疗的常见不良反应,主要包括白细胞、粒细胞、血小板和血红蛋白的减少。其

中,白细胞减少(主要表现为中性粒细胞的减少)最先出现,也是化疗最严重的血液毒性,有可能导致粒细胞减少性发热(febril neutropenia, FN)<sup>[5]</sup>。中性粒细胞的减少程度和持续时间与感染甚至死亡风险直接相关,严重影响了化疗药物相对剂量强度和既定周期,临床上不得不降低化疗药物剂量、延迟化疗时间乃至终止化疗,从而影响患者预后<sup>[5-6]</sup>。目前对于中性粒细胞减少症主要的处理方法是使用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF),但费用高,且容易发生骨痛、过敏、脾脏破裂等不良反应,部分患者需要长时间使用大量的G-CSF才能恢复,增加了患者的经济负担和心理负担。因此,如何有效治疗骨髓抑制,减少G-CSF的使用剂量,缩短升白治疗时间,是

保证足剂量化疗和剂量密集化疗的根本。

近年来,中医药防治骨髓抑制已取得一定疗效,中医对化疗所致骨髓抑制的病机认识以虚证为主,大量研究结果也证实了中医治疗确实能够有效减轻化疗所致的骨髓抑制等毒性作用与不良反应<sup>[7-9]</sup>,然而对于化疗所致中性粒细胞减少症的相关研究目前较少,中医对于该病症的临床研究也尚稀缺。本研究探讨益气生髓方联合 G-CSF 治疗卵巢癌化疗后中性粒细胞减少症的临床疗效及安全性,为探索化疗后中性粒细胞减少症的有效中西医结合治疗方案做前期铺垫。

## 资 料 和 方 法

### 病例选择

**诊断标准** 上皮性卵巢癌的西医诊断参考《妇产科学》<sup>[10]</sup>中卵巢癌的诊断标准,以手术病理结果为诊断依据。中性粒细胞减少症诊断标准为外周血中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $<2.0\times 10^9/L$ 。根据中性粒细胞减少症的管理指南,中性粒细胞减少的程度可分为轻度(ANC $>1.0\times 10^9/L$ )、中度(ANC为 $0.5\times 10^9/L\sim 1.0\times 10^9/L$ )和重度(ANC $<0.5\times 10^9/L$ )<sup>[5]</sup>。

**纳入标准** (1)手术病理诊断明确为上皮性卵巢癌<sup>[10]</sup>初始治疗的患者,均采用紫衫醇+卡铂(TC)化疗方案,紫衫醇用量为 $175\text{ mg}/\text{m}^2$ ,卡铂用量为AUC5。(2)前次化疗周期后出现以白细胞细胞减少为主的Ⅲ度及上骨髓抑制患者:化疗后出现白细胞(white blood cell, WBC) $<2.0\times 10^9/L$ ,或者外周血中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC) $<1.0\times 10^9/L$ ,并且血红蛋白 $\geq 95\text{ g}/L$ 和血小板 $\geq 75\times 10^9/L$ 的患者。(3)化疗前患者血尿便常规、生化肝肾功能及心电图基本正常,KPS(Karnofsky Performance Status)评分 $\geq 60$ 分。(4)年龄大于18岁,患者本人可描述病情。(5)受试者知情,自愿签署知情同意书者。

**排除标准** (1)复发性卵巢癌,之前已多程化疗的患者。(2)合并重度内科疾病的患者。(3)出现全身感染和出血等并发症的患者。(4)出现肠梗阻、恶液质等疾病进展的晚期卵巢肿瘤患者。(5)精神病患者。

**脱落标准** (1)试验中不能坚持治疗者。(2)出

现重度不良事件或重度不良反应者。(3)临床试验中出现重度的其他并发疾病者。(4)未严格按照试验方案进行研究者。

**试验设计** 本临床试验采用前瞻性随机对照非盲的研究方法。采用SPSS18.0统计软件生成随机数字表。根据随机数字表填写随机分配卡并纳入信封密封,由与本试验无关的操作者控制分配方案,按照入组受试者的先后顺序依顺序号拆开信封,根据其中的分组号码将受试者按1:1比例分别纳入研究组和对照组。统计者、分配操作者及研究者三分离。

### 治疗方法

**对照组** 在本周期化疗后的间歇期,根据患者血WBC和ANC下降情况,予重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF) $150\text{ }\mu\text{g}$ 皮下注射q6~24 h/d。Ⅳ度WBC或者ANC下降者予抗生素预防感染。**停药标准**:当血WBC $\geq 4.0\times 10^9/L$ 或者ANC $\geq 2.0\times 10^9/L$ ,停用rhG-CSF[商品名惠尔血,协和发酵麒麟(中国)制药有限公司]。

**研究组** 在本周期化疗后即开始服用经验方“益气生髓方”治疗,一日2次,共21天。“益气生髓方”由党参、黄芪、炒白术、当归身、生白芍、熟地黄、山茱萸、杜仲、川断、补骨脂、骨碎补、女贞子等组成,采用颗粒剂配方,由江阴天江药业有限公司生产。同时根据患者血WBC和ANC下降情况,予rhG-CSF常规治疗,治疗方法和停药标准同对照组。

### 观察项目

**血常规** rhG-CSF治疗期间,每天监测WBC和ANC水平。记录患者入组后每个治疗周期化疗后第7天和第10天的血WBC和ANC数值。

**化疗间隔期和升白治疗时间** 记录化疗间隔时间(本次化疗开始日至下次化疗开始日之间的间隔天数)和升白治疗时间。

**升白药物使用剂量** 记录升白治疗期间rhG-CSF用量。

**肝肾功能** 治疗前后检测肝肾功能。肝肾功能损伤参照NCICTCAE 4.0标准,用药期间出现1次1级肝肾功能异常即为肝肾功能损伤事件。

**生活质量** 采用癌症生活质量通用量表FACT-G(V4.0)中文版<sup>[11]</sup>评估两组患者的生活质量。

**观察节点和观察周期** 患者入组后,根据分组

情况进行治疗,直至全部化疗疗程结束。观察节点为治疗期间每疗程化疗后第7天和第10天。入组后每次化疗间隔期为1个观察周期,直至化疗疗程结束。根据患者入组的情况,观察2~5个周期。

**疗效评价标准** (1)治愈:WBC和ANC恢复至正常水平。(2)显效:WBC:  $(3.0\sim3.9)\times10^9/L$ , ANC:  $(1.5\sim1.9)\times10^9/L$ 。(3)有效:WBC  $(2.0\sim2.9)\times10^9/L$ , ANC:  $(1.0\sim1.4)\times10^9/L$ 。(4)无效:WBC在  $2.0\times10^9/L$  以下,ANC在  $1.0\times10^9/L$  以下。

**结局指标** 主要结局指标是中性粒细胞的减少程度,次要结局指标是常规升白药物的使用剂量。

**统计学方法** 数据采用SPSS 18.0统计软件处理分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,采用ANOVA检验,非正态性方差不齐的资料采用秩和检验,等级资料采用秩和检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验及Fisher精确检验,对可能影响化疗后中性粒细胞减少程度的相关因素分别行单因素分析和多因素Logistic回

归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

**一般情况** 收集2016年1月—2018年12月在复旦大学附属妇产科医院诊治的上皮性卵巢癌化疗后出现以白细胞细胞减少为主的重度骨髓抑制患者60例,随机分为研究组和对照组,每组各30例。研究过程中,研究组3例患者脱落(2例患者因为中药服用后胃肠道反应比较重,主动要求退出临床试验,另1例是外地患者失访),对照组脱落2例(因化疗不良反应重无法耐受而拒绝后续化疗,要求退出临床试验),最后完成临床试验的患者共55例。研究组和对照组患者的平均年龄分别为  $(47.7\pm10.9)$  岁和  $(49.2\pm12.3)$  岁,各组之间病理类型、临床分期、肿块大小、重度骨髓抑制出现前完成化疗疗程次数、骨髓抑制程度均无显著性差异(表1)。

表1 两组卵巢癌患者一般情况

Tab 1 The general information of ovarian cancer patients in the two groups

Item	Total [n(%)]	Research group (n=27)	Control group (n=28)	$\chi^2$	P
Age					
<50 y	21 (38.2)	11	10	0.147	0.701
≥50 y	34 (61.8)	16	18		
BMI					
<25 kg/m <sup>2</sup>	32 (58.2)	15	17	0.150	0.698
≥25 kg/m <sup>2</sup>	23 (41.8)	12	11		
Pathology					
Serous ovarian carcinoma	35 (63.6)	16	19	2.073	0.355
Clear cell carcinoma	8 (14.6)	3	5		
Endometrioid carcinoma	12 (21.8)	8	4		
Clinical stage					
I—II	18 (32.7)	8	10	0.231	0.631
III—IV	37 (67.3)	19	18		
Tumor size					
<3 cm	24 (43.6)	9	15	2.289	0.130
≥3 cm	31 (56.4)	18	13		
Completed chemotherapies before the onset of III—IV myelosuppression					
1—2	12 (21.8)	7	5	0.525	0.469
3—4	43 (78.2)	20	23		
Degree of myelosuppression					
III	36 (65.5)	16	15	0.181	0.671
IV	19 (34.5)	11	13		

**两组治疗前后血白细胞总数和中性粒细胞计数情况比较** 一般情况下,采用TC方案化疗的患

者,在化疗后就会出现血白细胞和中性粒细胞的持续降低,通常在化疗后10~14天达最低点,因此我



们选取白细胞和中性粒细胞下降过程的2个时间点,即化疗后第7天和化疗后第10天作为观察点,比较两组患者WBC和ANC的数值。结果显示,化疗前两组患者WBC和ANC均无明显差异,化疗后

第7天和第10天研究组患者的WBC和ANC水平均高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ,表2)。

表2 两组患者化疗前后WBC和ANC变化情况

Tab 2 The changes of WBC and ANC between the two groups before and after chemotherapy

( $\bar{x} \pm s$ )

Group	Pre-chemotherapy						7h days after chemotherapy						10 <sup>th</sup> days after chemotherapy					
	WBC ( $\times 10^9/L$ )	F	P	ANC ( $\times 10^9/L$ )	F	P	WBC ( $\times 10^9/L$ )	F	P	ANC ( $\times 10^9/L$ )	F	P	WBC ( $\times 10^9/L$ )	F	P	ANC ( $\times 10^9/L$ )	F	P
Research	6.64 $\pm$ 1.56	0.145	0.761	3.58 $\pm$ 1.12	0.246	0.622	3.31 $\pm$ 1.23	5.739	<b>0.027</b>	2.12 $\pm$ 1.07	7.538	<b>0.008</b>	2.13 $\pm$ 0.36	6.565	<b>0.012</b>	1.05 $\pm$ 0.21	7.341	<b>0.009</b>
Control	6.76 $\pm$ 1.02			3.71 $\pm$ 1.78			2.52 $\pm$ 1.44			1.38 $\pm$ 0.91			1.27 $\pm$ 0.43			0.62 $\pm$ 0.57		

治疗后中性粒细胞减少程度的相关因素分析 在上述结果的基础上,为进一步排除混杂因素对化疗后中性粒细胞减少的影响,我们进行了单因素分析和多因素 Logistic 回归分析。以中性粒细胞减少程度为因变量,以治疗分组、年龄、BMI、病例类型、临床分期和既往化疗疗程为协变量,分析了化疗后7天和化疗后10天ANC减少程度的影响因素,以ANC I~II度减少为轻度、III~IV度减少为重度,结果显示,因本研究样本量较小,并且化疗后7天ANC中、重度比例较小,因此化疗后7天ANC没有较为显著的影响因素。对于化疗后10天ANC,治疗分组是有统计学意义的影响因素,其余因素包括年龄、BMI、病例类型、临床分期和既往化疗疗程对化疗后10天ANC减少的严重程度的影响无统计学意义(表3、4)。尽管本项研究样本量尚小,但从 Logistic 多因素回归分析仍可得出,研究组“益气生髓方”是缓解第10天中性粒细胞中重度减少的显著相关因素。

两组化疗间隔时间、升白治疗时间和升白药物用量情况比较 研究组化疗间隔期为(22.31  $\pm$  1.25)天,对照组化疗间隔期为(25.79  $\pm$  4.76)天,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组升白治疗时间为(4.67  $\pm$  2.11)天,对照组为(6.86  $\pm$  2.35)天,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。研究组的升白药物 rhG-CSF 使用量为(552.6  $\pm$  173.6)  $\mu\text{g}$ ,低于对照组升白药物的使用量(852.6  $\pm$  200.3)  $\mu\text{g}$ ,差异有统计意义( $P<0.01$ )。

两组治疗期间肝肾功能情况比较 两组均有部分患者出现肝功能异常,研究组有7例、对照组有9例,采用保肝治疗后复查肝功能均有明显好转。

表3 化疗后10天ANA减少严重程度的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of the severity of ANA at 10<sup>th</sup> day after chemotherapy

Factor	ANA (10 <sup>th</sup> day) slightly	ANA (10 <sup>th</sup> day) moderate-serious	$\chi^2$	P
Group			6.623	<b>0.010</b>
Research group	19	8		
Control group	10	18		
Age			1.148	0.284
<50 y	13	8		
$\geq 50$ y	16	18		
BMI			1.051	0.305
<25 kg/m <sup>2</sup>	15	17		
$\geq 25$ kg/m <sup>2</sup>	14	9		
Histology			0.425	0.809
Serous	19	17		
Endometrioid	7	5		
Clear cell	3	4		
Clinical stage			0.080	0.305
I	1	0		
II	8	9		
III	20	15		
IV	0	2		
Completed cycles			5.543	0.136
1	2	0		
2	4	6		
3	17	14		
4	3	9		

\*Factors with  $P<0.5$  were further included in the multivariate analysis due to small sample size.

此外,对照组有1例患者肾功能轻度异常,无须临床处理。两组间肝肾功能损伤情况差异无统计学意义(表5)。

表4 化疗后10天ANA减少严重程度的Logistic多因素分析

Tab 4 Multivariate Logistic analysis of the severity of ANA at the 10<sup>th</sup> day after chemotherapy

Factor	HR	95% CI	P
Group			
Research vs. Control	0.207	0.055–0.780	<b>0.020</b>
Age (y)			
<50 vs. ≥50	0.358	0.081–1.584	0.176
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
<25 vs. ≥25	1.207	0.318–4.584	0.782
Stage			0.508
Complete cycles			0.228

两组治疗后生活质量情况比较 如表6所示,在FACT (Functional Assessment Cancer Therapy) 的量表总分、生理状况评分、情感状况评分和功能

表5 两组患者肝肾功能损伤情况

Tab 5 The results of hepatic and renal function damage of the two groups

Damage	Research group (n=27)	Control group (n=28)	$\chi^2$	P
Hepatic function damage			0.258	0.612
Yes	7	9		
No	20	19		
Renal function damage			0.982	1.000
Yes	0	1		
No	27	27		

状况评分方面研究组均高于对照组( $P<0.05$ ),社会/家庭状况方面两组患者并无明显差异( $P>0.05$ ),提示研究组患者生活质量好于对照组。

表6 两组患者FACT生活质量问卷评分比较

Tab 6 The quality of life scale (FACT-G) of the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

Domain	Research group (n=27)	Control group (n=28)	Z	P
Total scale score	84.70 ± 14.36	69.21 ± 15.92	-5.925	<b>&lt;0.001</b>
Physical well-being	24.37 ± 2.06	18.11 ± 3.25	-6.114	<b>&lt;0.001</b>
Social/Family well-being	19.74 ± 2.51	18.61 ± 2.39	-1.814	0.100
Emotional well-being	21.85 ± 1.81	18.82 ± 1.85	-3.415	<b>&lt;0.001</b>
Functional well-being	18.74 ± 3.12	13.68 ± 3.45	-5.644	<b>&lt;0.001</b>

讨 论

化疗是上皮性卵巢癌的重要治疗方法,多次化疗导致的中性粒细胞减少症是化疗常见的剂量限制性毒性,因此,如何治疗化疗所致中性粒细胞减少症是妇科恶性肿瘤中迫切需要解决的问题<sup>[12]</sup>。本文研究结果显示益气生髓方联合rhG-CSF治疗可以有效升高白细胞,与单独使用rhG-CSF相比,中西医结合治疗方案可能会缩短化疗间隔时间和升白治疗时间,减少rhG-CSF使用剂量,并提高患者生活质量,具有较好的安全性。骨髓抑制的影响因素有很多,包括患者年龄、化疗方案、化疗剂量和既往化疗疗程等。本研究入组病例均采用卵巢癌标准治疗方案和剂量,即紫衫醇+卡铂(TC)化疗方案,紫衫醇用量为175 mg/m<sup>2</sup>,卡铂用量为AUC5的化疗方案。为了排除其他混杂因素对于化疗后中性粒细胞减少的影响,我们以中性粒细胞减少程度

为因变量,以治疗分组、年龄、BMI、病理类型、临床分期和既往化疗疗程为协变量,行Logistic多因素回归分析,结果表明尽管本项研究样本量尚小,但研究组“益气生髓方”是缓解化疗第10天中性粒细胞中重度减少的显著相关因素。该研究结果提示,采用益气生髓方联合rhG-CSF的中西医结合治疗方案,减少rhG-CSF使用剂量可以减轻患者经济负担,缩短化疗间隔时间和升白治疗时间有利于保证化疗疗程按时进行,中药治疗对于患者的生活质量有所提高,可能是一种有效的针对化疗导致的中性粒细胞减少症的治疗方案。

目前现代医学治疗中性粒细胞减少症的方法主要采用粒细胞集落刺激因子,包括短效和长效两种<sup>[5-6]</sup>,虽能迅速提高中性粒细胞,但不能促进造血干、祖细胞增殖,因此有部分患者用药后仍出现一定程度的骨髓抑制,并可能出现骨痛、过敏反应、脾脏破裂、肺毒性,甚至急性呼吸窘迫综合征、肺泡出血、镰状细胞病患者发生镰状细胞危象等不良反

应<sup>[6]</sup>。此外,长效粒细胞集落刺激因子价格比较昂贵,加重了肿瘤患者的经济负担。中医理论认为骨髓抑制属于“虚症”,以“虚则补之”为治疗原则<sup>[13-19]</sup>。本文所用益气生髓方以中医理论为指导,采用益气健脾、补肾生髓的治疗原则,该方由党参、黄芪、炒白术、当归身、生白芍、熟地黄、山茱萸、杜仲、川断、补骨脂、骨碎补、女贞子、花生衣、旱莲草、炒谷芽、炒麦芽、炙鸡内金、鸡血藤等药味组成。本研究未进行益气生髓方的作用机制探讨,但现代中药药理学研究表明黄芪有效成分可能通过调控细胞因子调控粒系造血,黄芪多糖与皂苷、黄酮配伍后促进粒系造血效果较优<sup>[20]</sup>。而从中药鸡血藤中提取的单体化合物可刺激骨髓抑制小鼠造血祖细胞的增殖<sup>[21]</sup>。芍药苷能够促进骨髓间充质干细胞增殖,提高骨髓间充质干细胞分泌IL-6水平和基因表达,进而促进造血细胞的造血功能修复<sup>[22]</sup>。当归多糖能增加电离辐射骨髓损伤小鼠的外周血细胞和骨髓有核细胞数,降低G0/G1期细胞比率和凋亡率,促进骨髓造血<sup>[23]</sup>。

本研究采用前瞻性随机对照研究方法,因为中药安慰剂制作方面的困难,本研究未采用盲法,这是研究设计的不足之处。本研究对象是手术病理诊断明确为上皮性卵巢癌,初始治疗采用TC标准化疗方案,且前次化疗周期后出现以白细胞减少为主的Ⅲ度及以上骨髓抑制的患者,但患者的肿瘤分期不一、出现白细胞减少的化疗疗程及BMI等不同,都可能会影响结果,因此我们采用了Logistic多因素回归分析,以排除这些混杂因素。本研究着眼于中性粒细胞减少症,因此对于结局指标的选择主要是以中性粒细胞减少的程度为主,次要结局指标是常规升白药物的使用剂量。本研究的临床意义是发现益气生髓方联合rhG-CSF的中西医结合治疗方案可能作为一种可供选择的化疗导致的中性粒细胞减少症的有效方案,未来有待进一步验证。

本文的不足之处还包括以下几点:一是样本量较小,二是本研究只关注于中药改善化疗所致中性粒细胞减少症的短期疗效,尚未关注中药对于患者长期生存的影响,缺乏长期预后的随访数据,不够完善。因此上述研究结果有待于将来扩大样本量进行多中心临床试验以进一步研究验证。

综上所述,本研究显示益气生髓方联合rhG-

CSF治疗可以有效升高白细胞,缩短化疗间隔时间和升白治疗时间,减少rhG-CSF使用剂量,提高患者生活质量,降低患者经济负担,保证化疗按时按疗程完成,并且不增加肝肾功能损害的风险。此种中西医结合的疗法具有较好的临床疗效,值得开展进一步的临床研究。

**作者贡献声明** 李晶 论文撰写,数据统计。陈瑞芳,胡建英 数据收集和整理。陈宏亮 数据分析,论文修订。朱芝玲 试验指导。曹琦 试验设计,论文撰写。

**利益冲突声明** 所有作者均声明不存在利益冲突。

## 参 考 文 献

- [1] 狄文,胡媛.卵巢癌的大数据研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,1(34):18-22.
- [2] TORRE LA, TRABERT B, DESANTIS CE, et al. Ovarian cancer statistics, 2018[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(4):284-296.
- [3] ORONSKY B, RAY CM, SPIRA AI, et al. A brief review of the management of platinum-resistant-platinum-refractory ovarian cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(6):103.
- [4] LEDERMANN JA, RAJA FA, FOTOPOULOU C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2018, 29(Suppl 4):iv259.
- [5] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.肿瘤放疗化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南[J].中华肿瘤杂志, 2017, 39(11):868-878.
- [6] 史艳侠,邢镭元,张俊,等.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识(2019年版)[J].中国肿瘤临床, 2019, 46(17):876-882.
- [7] 陈绮华,梁健,邓鑫,等.中医药防治肿瘤化疗后骨髓抑制的研究进展[J].湖南中医杂志, 2019, 35(11):155-156.
- [8] 苏轲,司文涛,侯爱画.中医治疗化疗所致骨髓抑制的研究进展[J].中医肿瘤学杂志, 2020, 2(5):87-91.
- [9] 刘世儒,王鑫,邵向阳.中医药防治放疗化疗所致骨髓抑制的研究进展[J].世界中西医结合杂志, 2020, 15(6):1169-1171.
- [10] 沈铿,马丁.卵巢肿瘤.妇产科学[M].3版.北京:人民卫生出版社, 2018:326.
- [11] 万崇华,罗家洪,杨铮,等.癌症患者生命质量测定与应用[M].北京:科学出版社, 2016:335-336.
- [12] 谭先杰,吴鸣,郎景和.妇科恶性肿瘤化疗后骨髓抑制处

- 理中的实用问题[J]. 实用妇产科杂志, 2009, 25(5): 272-274.
- [13] 肖春, 窦永起. 化疗后骨髓抑制从肾论治的临床与基础研究进展[J]. 疑难病杂志, 2009, 8(5): 317-319.
- [14] 周露, 牛会琴, 田杰, 等. 化疗后骨髓抑制脾虚血瘀病机当议[J]. 贵州中医药大学学报, 2020, 42(4): 48-50.
- [15] 李闪闪, 魏丹丹, 蒋士卿. 基于藏象理论探讨化疗药的药物毒性[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(5): 198-205.
- [16] 李鹤, 宋亚男, 蒋燕. 化疗所致白细胞减少症的中医药治疗思路与方法[J]. 北京中医药大学学报, 2012, 35(5): 358-360.
- [17] 白雪, 陆明. 中医药防治化疗后白细胞减少症的临床研究进展[J]. 内蒙古中医药, 2020, 39(9): 165-167.
- [18] 王杰, 胡钟竞. 健脾补肾方对肺癌化疗后骨髓抑制的临床疗效观察[J]. 中医临床杂志, 2020, 32(10): 1899-1902.
- [19] 庄凌云, 毕倩宇, 季旭明. 益气补血法治疗癌症化疗后骨髓抑制疗效的Meta分析[J]. 时珍国医国药, 2020, 31(8): 2033-2037.
- [20] 张红梅, 范颖, 林庶茹. 黄芪不同有效部位配伍对骨髓抑制模型小鼠粒细调控因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(22): 134-137.
- [21] 刘屏, 王东晓, 陈桂芸, 等. 鸡血藤单体化合物对造血祖细胞增殖的调控作用研究[J]. 中国药理学通报, 2007, 23(6): 741-745.
- [22] 晁二涛, 白海, 王存邦, 等. 芍药苷对骨髓间充质干细胞增殖的影响[J]. 中国组织工程研究, 2015, 19(1): 101-104.
- [23] 何晓莉, 张雁, 吴宏, 等. 当归多糖对辐射损伤小鼠造血系统保护作用研究[J]. 重庆医学, 2012, 41(35): 3734-3736.
- (收稿日期: 2021-04-29; 编辑: 张秀峰)

#### (上接第 233 页)

- [23] 李慧华, 吕慧, 陆建灿, 等. 糖尿病合并冠状动脉粥样硬化性心脏病患者冠状动脉病变程度与糖化血红蛋白及胆红素水平相关性分析[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(2): 233-236.
- [24] 梁东亮. 老年冠心病合并高血压及糖尿病患者血压及血糖控制水平、影响因素及降压降糖药物应用现况调查[D]. 中国人民解放军医学院, 2016.
- [25] 龚军, 杜超, 钟小钢, 等. 基于机器学习算法的原发性高血压并发冠心病的患病风险研究[J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(7): 735-741.
- [26] ALIZADEHSANI R, ABDAR M, ROSHANZAMIR M, *et al.* Machine learning-based coronary artery disease diagnosis: a comprehensive review[J]. *Comput Biol Med*, 2019, 111: 103346.
- [27] 尹春燕. 基于集成特征选择的冠心病筛查模型研究[D]. 山东大学, 2019.
- [28] 崔佳旭, 杨博. 贝叶斯优化方法和应用综述[J]. 软件学报, 2018, 29(10): 3068-3090.
- [29] CHAIR-KRISHNAPURAM BG, CHAIR-SHAH MG, CHAIR-SMOLA AP, *et al.* Proceedings of the 22nd ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery and Data Mining, August 13-17, 2016[C]. New York: ACM, 2016.
- [30] CHERKASSKY V. The nature of statistical learning theory[J]. *IEEE Trans Neural Netw*, 1997, 8(6): 1564.
- [31] 王奕森, 夏树涛. 集成学习之随机森林算法综述[J]. 信息技术, 2018, 12(1): 49-55.
- [32] WANG X, ZHAI M, REN Z, *et al.* Exploratory study on classification of diabetes mellitus through a combined Random Forest Classifier[J]. *BMC Med Inform Decis Mak*, 2021, 21(1): 105.
- [33] 谈军涛, 许晓梅, 何雨芯, 等. 基于机器学习算法的肝硬化相关肝性脑病预测模型的构建[J]. 解放军医学杂志, 2021, 46(4): 1-16.
- [34] 杨弘, 田晶, 王可, 等. 混合型缺失数据填补方法比较与应用[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(3): 395-399.
- (收稿日期: 2021-05-13; 编辑: 段佳)