

# 清化益髓方防治化疗相关不良反应的疗效观察

王景良\*(菏泽市中医医院, 山东 菏泽 274035)

中图分类号 R283;R969.3;R979.1

文献标志码 A

文章编号 1001-0408(2013)35-3335-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.35.23

**摘要** 目的:观察清化益髓方防治化疗相关不良反应的临床疗效。方法:128例肿瘤科化疗患者随机分为治疗组65例和对照组63例,两组患者化疗前均常规给予5-羟色胺<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>)受体阻滞药止吐:托烷司琼5 mg,静脉推注,每天1次。治疗组患者在化疗当天加用自拟清化益髓方,水煎服,每日1剂。10 d为1个疗程。结果:治疗组在控制化疗引起的迟发性恶心呕吐、白细胞计数下降、化疗相关性便秘和改善Karnofsky评分方面均优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );在控制急性恶心呕吐的发生率方面,两组比较差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组在血红蛋白、血小板计数减少方面低于对照组,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论:清化益髓方可有效降低化疗引起的迟发性恶心呕吐和白细胞下降的发生率,有效预防化疗相关性便秘的发生,改善肿瘤患者的体能状态。

**关键词** 清化益髓方;化疗;不良反应

## Efficacy Observation of Qinghua Yisui Fang for Prevention and Treatment of Adverse Drug Reaction Related to Chemotherapy

WANG Jing-liang(Heze Hospital of TCM, Shandong Heze 274035, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe clinical efficacy of Qinghua yisui fang for prevention and treatment of adverse drug reaction induced by chemotherapy. METHODS: 128 patients underwent chemotherapy in oncology department were randomly divided into treatment group (65 cases) and control group (63 cases). 2 groups were given 5-HT<sub>3</sub> receptor blocker, tropisetron 5 mg, intravenous push, once a day. Treatment group was given Qinghua yisui fang, decocted in water for oral dose, a dose a day. A treatment course lasted for 10 days. RESULTS: The improvement of tardive nausea and vomiting, the decrease of leucocyte count, chemotherapy-related constipation and Karnofsky score in treatment group were all better than in control group; there was statistical significance ( $P<0.05$ ). The incidence of acute nausea and vomiting controlling had no statistical significance between 2 groups ( $P>0.05$ ). Hemoglobin and the decrease of blood platelet count in treatment group were lower than in control group, there was no statistical significance ( $P>0.05$ ). CONCLUSIONS: Qinghua yisui fang can reduce the incidence of tardive nausea and vomiting and the decrease of leucocyte count, prevent chemotherapy related constipation effectively and improve physical state of tumor patients.

**KEY WORDS** Qinghua yisui fang; Chemotherapy; Adverse drug reaction

明基础治疗联合阿拉坦五味丸在治疗功能性消化不良的疗效和症状改善方面均明显优于仅用多潘立酮和奥美拉唑的基础治疗,且不良反应小。

### 参考文献

- [1] 孙琛明,王萍,吴杰,等.抗抑郁药物联合艾司唑仑治疗功能性消化不良疗效观察[J].实用医学杂志,2010,26(9):1631.
- [2] 孙菁,房静远,李兆申,等.铝碳酸镁咀嚼片治疗功能性消化不良上腹痛综合征的多中心、随机、开放、平行阳性对照临床研究[J].中华消化杂志,2010,30(9):619.
- [3] 杨勇.莫沙必利联合氟西汀治疗功能性消化不良的临床研究[J].重庆医学,2010,39(5):598.
- [4] 覃黎葵,龚正,庄小强,等.三氧自血疗法联合伊托必利治疗功能性消化不良的疗效[J].实用医学杂志,2012,28(7):1103.
- [5] 罗马委员会.功能性胃肠病罗马Ⅲ诊断标准[J].胃肠病学,2006,11(12):761.

- [6] 冯子南,徐湘江,许迪,等.参苓胃消胶囊联合伊托必利治疗功能性消化不良108例[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(2):224.
- [7] 刘汶,范萌,陈言言,等.柴胡疏肝散对功能性消化不良肝气郁结证患者胃动力及胃肠激素的影响[J].中医杂志,2010,51(1):30.
- [8] 宋素贞,任卿,王洪波.氟哌噻吨/美利曲辛片治疗老年功能性消化不良[J].中国老年学杂志,2010,30(23):3564.
- [9] 肖琳,李岩.加减半夏厚朴汤治疗伴心理因素功能性消化不良随机对照研究[J].中国中西医结合杂志,2013,33(3):298.
- [10] 焦良山.疏肝消痞汤治疗功能性消化不良150例[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(21):261.
- [11] 吴启斌,谢崇凡,冯晓霞.舒肝解郁胶囊联合莫沙必利治疗功能性消化不良疗效观察[J].重庆医学,2011,40(21):2149.
- [12] 安丽,曹国强,张照兰.张照兰教授治疗功能性消化不良临床经验[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):278.

(收稿日期:2013-06-03 修回日期:2013-07-06)

\* 主治医师。研究方向:肿瘤内科。E-mail: wangjingliang0816@126.com

目前,有关恶性肿瘤的治疗模式均为多学科综合治疗,而化疗作为治疗恶性肿瘤的重要手段之一,在肿瘤治疗过程中的不同阶段均发挥着重要作用。但是化疗引起的恶心、呕吐(Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)、骨髓抑制等诸多不良反应,严重影响了患者的生活质量,降低了患者的用药依从性和药物的临床疗效。因此,如何有效预防和控制化疗相关不良反应,是保证化疗计划的顺利进行、提高化疗疗效的重要环节。我院肿瘤科遵循中医辨证论治的原则,结合现代药理研究,自拟清化益髓方,于2011年1月至2011年12月对65例肿瘤化疗患者进行治疗,并与63例对照病例进行了对比观察。

1 资料与方法

1.1 一般资料

所有病例均来源于我院肿瘤科,均经组织学或细胞学确诊,Karnofsky评分≥60分,预计生存期≥3个月,均选择含顺铂的二联化疗方案,同种疾病或同种病理分型所用化疗方案相同或相近,化疗前血象、肝肾功能、心电图等检查无明显异常,均无合并感染、无骨转移、无脑转移、无胃肠梗阻,中医辨证为以正虚阴亏、痰热腑实为主要临床表现的虚实夹杂证候患者。本临床试验经过医院伦理委员会批准,患者及家属知情同意并签署知情同意书。

入选128例患者,随机分为两组:治疗组65例,男性34例,女性31例,年龄30~74岁,平均年龄58岁;非小细胞肺癌15例,小细胞肺癌10例,乳腺癌9例,食管癌6例,卵巢癌10例,宫颈癌4例,膀胱癌3例,软组织恶性肿瘤3例,头颈部恶性肿瘤3例,恶性黑色素瘤2例。对照组63例,男性32例,女性31例,年龄32~75岁,平均年龄59岁;非小细胞肺癌16例,小细胞肺癌9例,乳腺癌11例,食管癌5例,卵巢癌9例,宫颈癌4例,膀胱癌3例,软组织恶性肿瘤2例,头颈部恶性肿瘤3例,恶性黑色素瘤1例。两组患者性别、年龄、病种、病理类型、分期及化疗方案选择等方面,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性;化疗前血象、肝肾功能、心电图等检查指标差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 治疗方法

两组患者根据不同病种应用全身化疗,方案均为指南推荐的标准方案,非小细胞肺癌选择NP(长春瑞滨+顺铂)或GP(吉西他滨+顺铂)或PC(紫杉醇+顺铂)或PP(培美曲塞+顺铂),小细胞肺癌选择EP(VP-16+顺铂),乳腺癌选择NP(长春瑞滨+顺铂)或GP(吉西他滨+顺铂),食管癌、卵巢癌、宫颈癌、头颈部恶性肿瘤选择PC(紫杉醇+顺铂),膀胱癌选择GP(吉西他滨+顺铂),软组织恶性肿瘤选择AP(阿霉素+顺铂)或GP(吉西他滨+顺铂),恶性黑色素瘤选择DP(氮烯咪胺+顺铂)。

两组治疗前均常规给予5-羟色胺<sub>3</sub>(5-HT<sub>3</sub>)受体阻滞药止吐:托烷司琼(海南灵康制药有限公司,批号:1111011)5 mg,静脉推注,每天1次,化疗前给予;治疗组在化疗当天加用清化益髓方(黄连、牡丹皮、升麻、枳实、厚朴、半夏、生姜、橘皮、竹茹、砂仁、人参、白术、茯苓、生甘草、生地黄、当归、麦冬、天冬,饮片由本院药剂科提供),饮片剂量依寒热虚实侧重临证加减,以水煎服,每日1剂,分早晚两次服,10 d为1个疗程。

1.3 观察指标与疗效评价指标

(1)CINV:其中,急性CINV:化疗24 h内发生的恶心、呕吐;延迟性CINV:化疗24 h后至第7天出现的恶心、呕吐。(2)骨髓抑制——血象变化:比较化疗后白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)的最低值。(3)体能状态变化:依据Karnofsky评分情况拟定<sup>[1]</sup>,治疗后评分增加≥10分者为好转,减少≥10分者为下降,增加或减少10分以内者为稳定。好转+稳定为有效。(4)便秘发生情况。(5)不良反应。

1.4 统计学方法

所有数据均采用SPSS 17.0统计软件进行分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者预防CINV的疗效比较

治疗组迟发性CINV发生率低于对照组,两组患者比较差异有统计学意义( $P<0.05$ ),但两组患者急性CINV发生率比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组患者预防CINV的疗效比较见表1。

表1 两组患者预防CINV的疗效比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of therapeutic efficacy of CINV prevention between 2 groups[case(%)]

| 组别  | <i>n</i> | 未发生      | 急性       | 迟发性       |
|-----|----------|----------|----------|-----------|
| 治疗组 | 65       | 12(18.5) | 32(49.2) | 21(32.3)* |
| 对照组 | 63       | 7(11.1)  | 24(38.1) | 32(50.8)  |

与对照组比较: \* $P<0.05$   
vs.control group: \* $P<0.05$

2.2 两组患者化疗后血象最低值比较

治疗组化疗后WBC最低值高于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );HGB、PLT最低值两组比较差异无统计学意义。两组患者化疗后血象最低值比较见表2。

表2 两组患者化疗后血象最低值比较( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Comparison of minimum value of hemogram between 2 groups after chemotherapy( $\bar{x} \pm s$ )

| 血象                        | 治疗组                | 对照组                | <i>t</i> | <i>P</i> |
|---------------------------|--------------------|--------------------|----------|----------|
| WBC, $\times 10^9 L^{-1}$ | 2.58 $\pm$ 0.73    | 2.29 $\pm$ 0.69    | 2.258    | 0.026    |
| HGB, g/L                  | 98.26 $\pm$ 10.36  | 95.13 $\pm$ 9.65   | 1.761    | 0.081    |
| PLT, $\times 10^9 L^{-1}$ | 109.31 $\pm$ 18.68 | 104.60 $\pm$ 16.96 | 1.490    | 0.139    |

2.3 两组患者体能状态变化比较

治疗组有效率为83.1%,对照组为63.5%,治疗组在改善患者体能状态方面优于对照组,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组Karnofsky评分比较见表3。

表3 两组Karnofsky评分比较(例)

Tab 3 Comparison of Karnofsky score between 2 groups (case)

| 组别  | <i>n</i> | 好转 | 稳定 | 下降 | 有效率, % | $\chi^2$ | <i>P</i> |
|-----|----------|----|----|----|--------|----------|----------|
| 治疗组 | 65       | 25 | 29 | 11 | 83.1   | 6.291    | 0.012    |
| 对照组 | 63       | 19 | 21 | 23 | 63.5   |          |          |

2.4 两组患者便秘发生率比较

治疗组患者便秘发生率为38.5%,对照组患者为57.1%,两组比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。两组患者便秘发生率比较

见表4。

表4 两组患者便秘发生率比较(例)

Tab 4 Comparison of the incidence of constipation between 2 groups(case)

| 组别  | n  | 未发生 | 发生 | 发生率, % | $\chi^2$ | P     |
|-----|----|-----|----|--------|----------|-------|
| 治疗组 | 65 | 40  | 25 | 38.5   | 4.476    | 0.034 |
| 对照组 | 63 | 27  | 36 | 57.1   |          |       |

## 2.5 不良反应

治疗组病例未发现与中药具有明显相关性的不良反应。

## 3 讨论

CINV和骨髓抑制是化疗最常见的不良反应,也是影响恶性肿瘤规范化治疗的关键因素。顺铂是致吐性最强的化疗药,5-HT<sub>3</sub>受体阻滞药对于急性CINV的抑制和预防作用显著,但对迟发性CINV的抑制作用十分有限,且其导致的便秘进一步降低了患者的用药依从性。对骨髓抑制引起的WBC减少,西医常用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)治疗,短期疗效虽好,但容易反复发作,且常伴发热、肌肉骨骼疼痛等不良反应,价格亦较昂贵;促红细胞生成素、促血小板生成素对化疗性贫血和血小板减少有一定疗效,价格亦较昂贵。

祖国医学认为,恶性肿瘤患者的病理状态为正虚邪实,化疗药物作为一种热毒之邪<sup>[2]</sup>,耗气伤阴,导致脏腑功能失调,进而加重了肿瘤患者正虚邪实的病理状态,其病虽涉及五脏,但主要与脾胃、肾脏有关,脾胃受损则清气不升、浊阴不降,肾元虚亏则精不化血、骨不生髓,故笔者针对病因病机,筛选传统中药进行有机组合,以清中化浊通腑、益气养阴生髓为基本治则,自拟清化益髓方,防治化疗相关不良反应。方中黄连、牡丹皮能清胃中热毒;升麻、枳实能升清降浊、理气通腑;半夏、生姜、橘皮、竹茹、厚朴、砂仁能化浊和胃、降逆止呕;人参、白术、茯苓、生甘草、生地黄、当归、麦冬、天冬能益气养阴、固本生髓;甘草生用,取其味甘性缓,能和药性、解药毒,从而减轻或消除化疗药毒对机体的损伤,又有益气补中的疗效。诸药合用,共奏益气养阴固本、和胃降逆通腑之功。

纵观全方,由清胃散、小半夏汤、半夏厚朴汤、橘皮竹茹汤、六君子汤诸方化裁而成。《金匱要略》曰:“诸呕吐,谷不得下者,小半夏汤主之”。现代药理研究证实,小半夏汤有对抗胃动素及5-HT<sub>3</sub>受体的作用<sup>[3]</sup>。橘皮竹茹汤是治疗胃虚有热呕

吐之经典效方。黄仕文等<sup>[4]</sup>报道,半夏厚朴汤能有效地延长顺铂所致呕吐的潜伏期和降低呕吐次数,认为该方抗化疗呕吐作用与降低外周血中促胃泌素和升高外周血中表皮生长因子的含量有关。六君子汤含有的生物碱、白术内酯等可缓解化疗引起的消化道反应<sup>[5]</sup>。方中厚朴、砂仁煎剂可增强胃的功能,促进消化液的分泌,增进肠道运动,排除消化管内的积气;麦冬、天冬具有升高外周血WBC、增强网状内皮系统吞噬能力及体液免疫功能的作用<sup>[6]</sup>;人参对人体免疫功能有良好的调节和提高作用,对化疗所致的巨噬细胞吞噬功能下降、WBC减少均有对抗作用<sup>[7]</sup>;当归多糖对小鼠造血干细胞、小鼠与人髓系造血祖细胞的增殖分化有显著促进作用,特别是在外周血细胞减少和骨髓受到抑制时尤为明显<sup>[8]</sup>。

本试验立足于肿瘤患者正虚邪实的临床特征,标本兼顾,消补兼施,清不伤阴,补不恋邪,既能缓解化疗引起的胃脘不和的症状,同时又兼护正气、固本生髓。本治法简便、价廉、疗效显著,未见明显不良反应,值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等.肿瘤放射治疗学[M].北京:中国协和医科大学出版社,2008:1349.
- [2] 罗雪冰.益气养阴化浊汤改善乳腺癌患者化疗恶心呕吐证的临床观察[J].第四军医大学学报,2007,28(18):1725.
- [3] 王欣.小半夏汤研究述要[J].中成药,2010,32(9):1580.
- [4] 黄仕文,袁冬平,吴颖昕,等.半夏厚朴汤对化疗呕吐家兔外周血中EGF和Gas的影响[J].浙江中医药大学学报,2010,34(1):60.
- [5] 苏旭春,程国华,梁傍顺,等.炮制后六君子汤有效成分变化与缓解化疗消化道反应的关系[J].中药材,2010,33(5):694.
- [6] 高学敏.中药学[M].7版,北京:中国中医药出版社,2002:240,551-552.
- [7] 杨金坤.现代中医肿瘤学[M].上海:上海中医药大学出版社,2004:525.
- [8] 李成军,金香兰,沈云虹,等.当归多糖的成分及其生物学作用[J].齐齐哈尔医学院学报,2007,28(9):1096.

(收稿日期:2012-09-07 修回日期:2012-10-18)

## 国家卫生和计划生育委员会主任李斌会见科摩罗副总统、佛得角总理助理等非洲国家代表

本刊讯 2013年8月16-17日,国家卫生和计划生育委员会主任李斌分别会见了来华出席中-非部长级卫生合作发展会议的科摩罗副总统、佛得角总理助理,以及马达加斯加、毛里求斯、科特迪瓦、苏丹、赞比亚、喀麦隆和贝宁卫生部部长。

会见科摩罗副总统穆哈吉时,李斌表示,自1975年建交以来,中科友好关系持续稳定发展,在政治、经贸等领域交往不断,愿进一步巩固和深化中-科卫生合作,探讨建立卫生合作机制,加强人才培养、医院和医学院校对口交流等方面的合作。穆哈吉祝贺中非部长级卫生合作发展会议的成功举办,感谢中国政府长期对科的支持,以及双方在医疗队、人才培养、青蒿素快速防控等卫生合作领域取得的丰硕成果,赞赏中国援外医疗队精湛的技术和职业精神,愿同中方一道,进一步发展双方卫生合作。

在会见佛得角总理助理利马女士时,李斌感谢利马对中-佛卫生合作和中国医疗队的支持,将继续协调推动中佛卫生

合作取得新进展。利马感谢中方长期的医疗卫生支持和帮助,赞赏本次会议形成的《北京宣言》提出的中-非卫生合作措施,希望开拓非传染性疾病相关的人才培养等新的合作。

会见马达加斯加卫生部部长恩达马南加拉女士时,李斌表示,中国政府高度重视中-非卫生合作。自1975年起,中方从未间断地向马派遣援外医疗队,受到了马政府和人民的欢迎,希望马方继续关心和支持医疗队工作。恩达马南加拉高度评价中国医疗队工作和中-马卫生合作成果,感谢中方长期无私援助,希望在基层医疗卫生服务、妇幼健康等方面提供更多的支持。

会见毛里求斯卫生部部长班多时,李斌高度评价了中-毛卫生合作,并表示中方正在探索多层次、多形式卫生援助新模式。《北京宣言》将进一步推进中-非卫生合作。班多感谢多年来中方向毛提供的卫生援助,希望在慢性病防控等方面与中方分享经验,培训医护人员。