

三味生火丹治疗化疗相关难治性血小板减少症的临床研究

李茹¹, 熊绍权¹, 何粒芳¹, 吴国玉¹, 袁燕文^{2△}

1. 成都中医药大学附属医院 肿瘤科 (成都 610072); 2. 四川大学学报(医学版)编辑部 (成都 610041)

【摘要】目的 研究以三味生火丹为主方治疗化疗相关难治性血小板减少症(refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia, RCIT)的疗效和安全性。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集以三味生火丹为主方治疗的RCIT患者, 检测治疗后不同时间点外周血中血小板(platelet, PLT)水平变化, 分析有效率及显效率, 分析不同程度RCIT治疗前后外周血PLT计数的增长差异, 评估安全性。**结果** 共纳入35例RCIT, 以三味生火丹为主方治疗后2周有效率74.29%, 显效率14.29%; 2个月有效率84.38%, 显效率60.50%, 1年率有效92.31%, 显效率80.77%。治疗后各时间点PLT计数均较治疗前升高($P<0.01$)。亚组分析, 用药后2个月外周血PLT提升值在重度组达 $51.02\times 10^9 L^{-1}$, 高于中度组 $36.58\times 10^9 L^{-1}$ ($P<0.05$), 且差异持续至用药后1年。治疗期间未发生明显中药相关不良反应。**结论** 三味生火丹治疗RCIT起效快, 且持久稳定, 对重度RCIT疗效更显著。

【关键词】 中药 化疗 骨髓抑制 血小板减少症

Clinical Study of San Wei Sheng Huo Decoction in the Treatment of Refractory Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia LI Ru¹, XIONG Shao-quan¹, HE Li-fang¹, WU Guo-yu¹, YUAN Yan-wen^{2△}. 1. Department of Oncology, Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China; 2. Editorial Board of Journal of Sichuan University (Medical Sciences), Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: 1395737580@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the efficacy and safety of treating refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia (RCIT) with San Wei Sheng Huo Decoction (SWSHD) as the main formula. **Methods** A retrospective study was conducted and the data of RCIT patients treated with SWSHD as the main formula were collected. Changes in peripheral blood platelet (PLT) levels at different time points of treatment were examined and the significant effective rate (SER) and effective rate (ER) were analyzed. We measured the increase in peripheral blood PLT count before and after treatment, analyzed the differences in PLT count increase for different degrees of RCIT treatment, and evaluated the safety of the treatment. **Results** A total of 35 cases of RCIT were included in the study. With SWSHD as the main treatment formula, the 2-week ER and SER were 74.29% and 14.29%, respectively, the 2-month ER and SER were 84.38% and 60.50, respectively, and the 1-year ER and SER were 92.31% and 80.77%, respectively. PLT count increased at all time points after treatment compared with that before treatment ($P<0.01$). Subgroup analysis showed that, 2 months after treatment started, peripheral blood PLT counts increased by as much as $51.02\times 10^9 L^{-1}$ in the severe RCIT group, higher than that of the moderate RCIT group at $36.58\times 10^9 L^{-1}$ ($P<0.05$), and the difference persisted until 1 year after the treatment. No obvious traditional Chinese medicine-related adverse reaction was observed during the treatment. **Conclusion** SWSHD takes effect rapidly and its effect is long-lasting and stable. Furthermore, SWSHD has a more significant effect on severe RCIT.

【Key words】 Traditional Chinese medicine Chemotherapy Myelosuppression Thrombocytopenia

目前, 化疗仍然是恶性肿瘤最常用的治疗方法之一, 但一些患者由于肿瘤复杂多变, 采取的化疗方案周期长, 常需4~6个周期, 甚至长达十几周期, 频繁化疗难以避免骨髓造血干细胞发生不可逆损伤, 甚至出现化疗相关难治性血小板减少症(refractory chemotherapy-induced thrombocytopenia, RCIT)。有调查发现含铂类化疗方案的骨髓抑制发生率能高达72.22%^[1]。重组人白介素-11(recombinant human interleukin-11, rhIL-11)或重组人

血小板生成素(recombinant human platelet thrombopoietin, rhTPO)为中国国家食品药品监督管理局批准的促血小板(platelet, PLT)生长药物^[2], 其短期效果显著, 但长期疗效欠佳, 且一旦出现RCIT, 再使用此类药物几乎无效^[3-4]。

根据本团队多年临床总结, RCIT患者临床常以“肾阴阳亏虚, 精不化血”为主要病因病机。结合前期科研成果^[5], 逐步总结发现, 凡含有制附片、制黄精、大枣3味药的处方, 治疗RCIT疗效显著。基于中医阴阳互根理论, 三药相合, 壮命门之火, 肾阳得温, 故肾精充, 精血乃生。

△ 通信作者, E-mail: 1395737580@qq.com

生血之源在于壮肾火,故将此方命名为“三味生火丹”。为分析其疗效及安全性,我们进行了此项回顾性研究,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2019年01月–2021年01月,在成都中医药大学附属医院肿瘤一科门诊接受以三味生火丹为主方治疗的RCIT病例。本研究经成都中医药大学附属医院医学伦理委员会批准(No. 2015BL-003)。

1.1.1 诊断标准 参照2018版中国临床肿瘤协会关于化疗所致PLT减少症诊疗的专家共识^[6],设定RCIT的诊断标准:①病理诊断为恶性肿瘤,进行6~12个周期及以上化疗;②化疗期间PLT下降,反复使用促血小板生成药物,末次化疗连续使用促血小板生成药物14 d后,外周PLT计数仍 $<75\times10^9\text{ L}^{-1}$ 或PLT提升值 $<50\times10^9\text{ L}^{-1}$;③入组前测得外周PLT $<75\times10^9\text{ L}^{-1}$,连续使用3 d及以上促血小板生成药物,外周PLT计数仍无提升。

1.1.2 纳入标准 ①符合RCIT的诊断标准;②年龄在18~75岁之间;③已签署知情同意书。

1.1.3 排除标准 ①严重的器质性病变或功能性衰竭者;②原发性血小板减少症、原发性骨髓造血功能障碍、免疫系统等疾病者;③孕妇及哺乳期妇女;④感染等其他影响疗效判断的因素。

1.1.4 剔除标准 ①治疗期间同时接受放疗或化疗者;②治疗过程中使用其他影响PLT数量和功能的药物者。

1.2 方法

1.2.1 治疗用药 三味生火丹组成:制附片 15 g、制黄精 20 g、大枣 20 g,水煎服,每日1剂,分3次温服,每2周为1疗程,共用6个疗程。并依据中医证型加减,偏肾阴虚者加熟地黄15 g、山茱肉 30 g,阴性夹热者加盐黄柏10 g、砂仁 10 g,偏肾阳虚者加肉桂10 g、枸杞15 g等。

1.2.2 定期监测 采取门诊随访方式,分别于治疗前、治疗后2周、1个月、2个月、3个月、6个月、1年(查血时间均控制在标准时间点前后5 d内)复查外周血常规,监测PLT数值。

1.2.3 疗效指标 治疗后各时间点PLT复查值,与患者治疗前PLT值比较,评估有效率及显效率,并进行亚组分析评估中、重度RCIT疗效(中度RCIT为PLT计数 $\leq 75\times10^9\text{ L}^{-1}$,重度RCIT为PLT计数 $\leq 50\times10^9\text{ L}^{-1}$);持续记录不良反应发生情况。

PLT提升率=(复查PLT计数–治疗前PLT值)/治疗前PLT值 $\times 100\%$ 。

有效率为PLT提升率 $\geq 30\%$ 病例数占总病例数的比例。

显效率为PLT提升率 $\geq 50\%$ 病例数占总病例数的比例。

1.2.4 记录不良反应 参考WHO不良反应评价标准,记录与服用中药相关的恶心、呕吐及肝、肾功损害等不良反应。

1.2.5 统计学方法 符合正态分布的计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;不符合正态分布的组间数据比较采取秩和检验。计数资料以例数、百分率表示,采用 χ^2 检验进行比较; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总体疗效

本研究共入组35例患者,年龄29~71岁,平均47岁。中位治疗时间20.83个月(0.50~36.23个月)。脱失9例,其中5例患者因前期治疗有效而进行了再化疗(其数据统计截止于再化疗前1日),3例因肿瘤进展死亡,1例因其他原因死亡。本组患者用药2周有效率达74.29%,且连续随诊1年有效率稳定达到92.31%,相关指标见表1。

表1 本组患者RCIT疗效评估
Table 1 Evaluation of RCIT treatment efficacy in the subjects

Treatment time	<i>n</i>	SER	ER
2 weeks	35	14.29%	74.29%
1 month	34	52.94%	82.35%
2 months	32	62.50%	84.38%
3 months	29	68.97%	89.66%
6 months	27	70.37%	92.59%
12 months	26	80.77%	92.31%

SER: significant effective rate; ER: effective rate.

2.2 亚组分析

中、重度RCIT,治疗后各时间点PLT计数均较治疗前增长($P<0.01$),用药2周后重度组PLT提升值高于中度组($P<0.05$),且差异持续至用药后1年,见表2。

2.3 安全性评价

治疗期间,未发现患者出现中药相关不良反应如腹泻、恶心、呕吐等,也未查见患者出现中药相关肝、肾损害等不良事件。

3 讨论

化疗药物虽然对增殖旺盛的癌细胞抑制明显,但因其缺乏选择性,也容易损伤宿主体内同样增殖活跃的正

表 2 中、重度RCIT疗效
Table 2 Treatment efficacy in moderate RCIT and severe RCIT patients

Time	Moderate RCIT				Severe RCIT			
	<i>n</i>	PLT count /($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	ER	SER	<i>n</i>	PLT count /($\times 10^9 \text{ L}^{-1}$)	ER	SER
Before treatment	19	62.95±6.28	—	—	16	35.25±9.28	—	—
After treatment								
2 weeks	19	79.58±11.46*	68.42%	5.26%	16	49.00±10.01*	81.25%	25.00%
1 month	18	89.28±13.17*	72.22%	38.89%	16	66.69±12.98*	93.75%	68.75%
2 month	17	99.53±17.49*	76.47%	52.94%	15	86.27±23.64*	93.33%	73.33%
3 month	16	107.31±23.18*	87.50%	56.25%	13	97.38±24.52*	100%	84.62%
6 month	15	110.53±24.67*	86.67%	60.00%	12	98.50±26.32*	100%	83.33%
12 month	14	113.43±24.62*	85.71%	78.57%	12	102.00±24.54*	100%	83.33%

The abbreviations are explained in the footnote to Table 1. * $P<0.01$, vs. before treatment.

常细胞,如造血干细胞、皮肤基底细胞、小肠隐窝干细胞等。骨髓多能造血干细胞如在化疗中受损,将导致骨髓抑制,表现为外周血细胞减少。

目前关于化疗所致的一般性骨髓抑制研究较多,而针对难治性PLT减少未见报道。在临床观察中,本团队发现化疗初期PLT减少症多以气血亏虚为主,而发展为难治阶段则以肾阴阳亏虚为主。使用温肾填精类中药,如鹿角胶、巴戟天、菟丝子、制黄精、制附片、大枣等,不仅可短期促进RCIT患者PLT回升,而且持续性较好。进一步筛选发现,制附片、制黄精、大枣3味药可能是治疗RCIT的核心药物,因此我们设计了三味生火丹用于治疗RCIT患者,并观察其临床疗效。

本研究中,为便于疗效分析,我们只纳入中、重度RCIT患者。所有患者入组前均进行了6次以上化疗,其中13例化疗10次以上。患者既往均反复使用促血小板生长因子评估为无效,且入组前最后连续使用3 d促血小板药物PLT水平仍无明显改善。研究显示,以三味生火丹为主方治疗RCIT,用药2周~1年后,多时间点PLT计数均较治疗前明显提升,进一步分析发现,用药短短2周显效率达52.94%,1年远期有效率和显效率分别为92.31%、80.77%。多数患者均在用药3个月后评估为有效甚至显效,仅2例患者用药3个月后PLT提升值未达有效评估标准。虽未再继续用药,但后续观察显示,所有患者PLT水平持久稳定并未出现进一步降低。本研究还发现,有患者PLT低至 $17\times 10^9 \text{ L}^{-1}$,即使连续多次使用细胞因子均无效,使用本中药2周后PLT计数提升219%。

本研究中,重度RCIT者占45.71%,此类情况临床虽不常见,但会导致化疗剂量强度降低、时间推迟,甚至终

止治疗。亚组分析的结果表明:在用药2周、2个月、6个月后等多时间点,重度组PLT计数上升更加显著,明显优于中度组($P<0.05$)。这提示对重度RCIT患者,以三味生火丹为主方的治疗可能是更好的选择。

同时本研究还发现,本组多数患者使用中药后不仅PLT升高,其白细胞、红细胞、血红蛋白也有一定程度提高(本文中未列出),可能意味着三味生火丹对骨髓各系造血具有全面的改善作用,患者头晕乏力等临床症状在用药后亦明显改善。使用rhIL-11、rhTPO等细胞因子后,患者会出现水肿、乏力、肌肉关节疼痛等^[7]不良反应,而本研究以基础方辨证加减,可改善患者症状,提高生活质量,且治疗期间未发现中药相关不良反应。

关于三味生火丹的作用机制目前尚不明确。已有相关研究认为,补肾益精类中药^[8]可改善化疗所致的骨髓抑制,恢复骨髓造血功能。补益气血类中药^[9]能促进巨核系祖细胞增殖,从而促进PLT生成。三味生火丹组方中,制附片补命门之火,助肾阳生发,黄精、大枣补精益气,于阴中求阳,阳得阴助而生化无穷,故精血乃生。有实验证实,含附片制剂^[5]、黄精多糖^[10-11]、大枣多糖^[12]确可改善造血微环境,促进造血细胞增殖。本研究将制附片、制黄精、大枣组合使用,未见相关报道,其机制有待深入研究。

本次研究以单纯中药治疗RCIT,国内外还未见相同报道。但纳入病例量相对较少,一是由于反复化疗的患者多属癌症晚期,就诊机会少。二是本组病例仅来源于单一门诊。

综上,以三味生火丹为主方治疗RCIT,疗效好且持久稳定,对重度RCIT更多获益,值得进一步研究探索。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 钱嘉, 张雷, 吴楠. 108例铂类化疗药致药品不良反应报告分析. *中国医院用药评价与分析*, 2021, 21(8): 1014–1016. doi: [10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.028](https://doi.org/10.14009/j.issn.1672-2124.2021.08.028).
- [2] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版). *中国肿瘤临床*, 2019, 46(18): 923–929. doi: [10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914](https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-8179.2019.18.914).
- [3] 翟海龙, 汪玉芳. 重组人血小板生成素诱导小鼠反应性血小板增多症的病理变化. *重庆医科大学学报*, 2017, 42(9): 1161–1166. doi: [10.13406/j.cnki.cyx.001018](https://doi.org/10.13406/j.cnki.cyx.001018).
- [4] 韩蕊, 林文前, 刘裔军, 等. 化疗患者血小板输注疗效的影响因素研究. *中国输血杂志*, 2019, 32(11): 1131–1133. doi: [10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2019.11.011](https://doi.org/10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2019.11.011).
- [5] 王杰, 熊绍权, 陈宇, 等. 参附注射液对恶性肿瘤化疗患者血小板的影响. *现代中医药*, 2015, 35(1): 15–18. doi: [10.13424/j.cnki.mtcm.2015.01.007](https://doi.org/10.13424/j.cnki.mtcm.2015.01.007).
- [6] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会. 肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018版). *中华肿瘤杂志*, 2018, 40(9): 714–720. doi: [10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.09.014](https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.09.014).
- [7] 王志军, 徐红斌, 魏友英. 重组人血小板生成素治疗化疗所致血小板减少症的疗效分析. *现代肿瘤医学*, 2010, 18(5): 998–1000.
- [8] 王颖飞, 龙飞, 唐振, 等. 化疗减毒汤对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的保护作用. *四川大学学报(医学版)*, 2016, 47(2): 214–216. doi: [CNKI:SUN:HXYK.0.2016-02-015](https://doi.org/CNKI:SUN:HXYK.0.2016-02-015).
- [9] 祝晓玲, 祝彼得. 黄芪注射液对贫血小鼠巨核系造血的作用及其机理的研究. *华西医科大学学报*, 2001(4): 590–592. doi: [10.3969/j.issn.1672-173X.2001.04.032](https://doi.org/10.3969/j.issn.1672-173X.2001.04.032).
- [10] XIE Y, JIANG Z, YANG R, *et al.* Polysaccharide-rich extract from *Polygonatum sibiricum* protects hematopoiesis in bone marrow suppressed by triple negative breast cancer. *Biomed Pharmacother*, 2021(137): 111338. doi: [10.1016/j.biopha.2021.111338](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111338).
- [11] 胡微煦, 文珠, 戎吉平, 等. 黄精多糖干预长春新碱诱导的骨髓基质细胞生长抑制及凋亡. *中药药理与临床*, 2012, 28(6): 79–82. doi: [10.13412/j.cnki.zyyj.2012.06.028](https://doi.org/10.13412/j.cnki.zyyj.2012.06.028).
- [12] 郭乃丽, 苗明三. 大枣多糖对气血双虚模型小鼠全血细胞和血清粒-巨噬细胞集落刺激因子水平的影响. *中国临床康复*, 2006, 10(15): 146–147. doi: [10.3321/j.issn:1673-8225.2006.15.060](https://doi.org/10.3321/j.issn:1673-8225.2006.15.060).

(2022-03-21收稿, 2022-12-20修回)

编辑 汤 洁

