益氣養血湯改善卵巢惡性腫瘤化療後血小板減少症的臨床作用觀察

Use of Yi-Qi-Yang-Xue Decoction Improves Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia among Ovarian Cancer Patients: An Observational Study

丁萍萍[1]，王長林[2]，王雅玉[3] *DING Pingping, WANG Changlin, WANG Yayu*

（1. 山東中醫藥大學附屬醫院婦科，濟南，250000；
2. 山東省泰安市中心醫院中醫婦科，泰安，271299；
3. 山東省婦產醫院中醫婦科，濟南，250014）

（Deparment of Gynecology.Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine.）

[摘要] 目的：評價益氣養血湯對氣血兩虛型卵巢惡性腫瘤化療後血小板減少症的臨床療效。方法：選取本單位卵巢惡性腫瘤化療後連續2週期血小板減少，並在後續化療週期（至少2個週期）中服用中藥治療患者16例，分析後續化療週期中患者血小板計數，從而評價中藥治療效果。結果：服用益氣養血湯後，患者後續化療週期中血小板計數較前增多（$P<0.05$），同時中藥治療後血小板計數最低點較前增高，化療週期較前縮短，中醫臨床療效總有效率78.57%。結論：中藥益氣養血湯對於治療氣血兩虛型卵巢惡性腫瘤化療後引起血小板減少症有效。

[關鍵詞] 益氣養血湯；卵巢惡性腫瘤；化療後血小板減少症

化療引起骨髓抑制是婦科惡性腫瘤患者常見臨床併發症，其中化療後血小板減少症（Chemotherapy-induced thrombocytopenia，CIT）是最嚴重併發症之一[1]，除了增加出血風險，也是臨床治療中減少化療劑量，改變化療方案，並推遲化療計劃的主要原因。研究發現[2]，不同化療方案引起的CIT發生率是不同的，其中發生率最高的為含吉西他濱的化療方案（13.5%），其次為含卡鉑方案（13.2%）。而含卡鉑化療方案是婦科惡性腫瘤常用方案，因此化療後血小板減少症在治療婦科惡性腫瘤時成為一個難題，特別是在幾個化療週期之後。目前臨床對於血小板減少症暫無有效治療藥物[3]。

1. 資料與方法

1.1 資料 選取2016年1月1日至2019年12月31日於山東中醫藥大學附屬醫院因卵巢惡性腫瘤住院化療屬氣血兩虛型患者：平均年齡為68歲（49歲-89歲），沒有其他嚴重的合併症，有1病人有血糖控制良好的糖尿病，有1病人有血壓控制良好的高血壓病。這些患者具有局限性或遠處轉移的卵巢惡性腫瘤，並均已接受兩個療程的化療方案，卡鉑、紫杉醇是這些患者的化療藥物，其化療劑量由同一公式算得，化療方式均為全身靜脈化療，化療前後預處理無差異。並連續2週期化療後均出現血小板減少症的患者16例，征得患者及家屬同意前提下，在第2次化療後血小板減少時給予中藥口服治療，並在後續化療週期中持續中藥干預，其中後續化療至少2週期。

1.2.1 診斷標準 參照《血液病診斷及療效標準》制定：血小板：成人 $< 100\times10^9/L$

1.2.2 中醫證型（氣血兩虛型）臨床診斷標準：參照《中藥新藥治療氣虛證、血虛證的臨床研究指導原則》相及《中醫診斷學》相關標準擬定：

神疲乏力、少氣懶言、面色淡白或萎黃、頭暈眼花、口唇及爪甲顏色淡白、手足發麻、舌質淡白，脈細無

力。

1.3中藥組成：所有這些草藥都是亳州市滬譙藥業有限公司生產包裝，由山東中醫藥大學附屬醫院煎藥室統一煎藥，每付藥煎至400ml，分2袋包裝，患者早晚各1包溫服。患者可自由選擇是否服用中藥，並有權決定隨時停止服用。方劑組成如下（表1）

中藥組成　重量/每付（g）
當歸 24
白芍 15
白朮 12
黨參 30
黃芪 30
茯苓 12
鹿茸 3
鱉甲 9
生地黃　12
陳皮 12
龍眼肉　9
甘草 6

表1，中藥方劑組成。

2. 療效觀察

2.1評估指標 ①本研究的資料是服用中藥後血小板計數的變化。採集血液樣本的時間是服用中藥後第1次化療週期的第7-14天和再下一個週期的第1天、間隔3-5天，這取決於血小板減少的嚴重程度。並比較2次血小板計數。次要參數包括化療後血小板計數小於25×10^9/L、50×10^9/L和75×10^9/L的持續時間、血小板恢復到50×10^9/L、75×10^9/L及100×10^9/L的時間以及化療間隔。有需要輸血患者，記錄輸血次數及輸血量。

②中醫臨床療效判定標準：

參照《中藥新藥治療氣虛證、血虛證的臨床研究指導原則》

臨床痊癒：症狀、體征消失；

顯效：症狀、體征明顯改善；

有效：症狀、體征均有相應好轉；

無效：症狀、體征無改善。

總有效率 =（痊癒例數 + 顯效例數 + 有效例數）/本組總病例數x100%。

2.2　資料分析

採用Wilcoxon秩和試驗比較中藥治療前後血小板計數、持續時間、恢復天數及化療間隔。所有資料均由SPSS統計軟體分析，P值小於0.05的結果被認為具有統計學意義。

3. Results結論

共16例患者接受中藥治療，其中14例納入最終分析。在排除的患者中，1名患者因不能耐受中藥氣味而出組；1名患者在中藥治療中改變化療方案。既往化療間隔平均延長至31天（中位數：30.5天）。血小板計數最低值平均值約為24.1×10^9/l（中位數：16.5×10^9/l）（表2）。在中藥治療後，化療週期的間隔平均比前一個週期短約8天(中位值30.5天與24天，p=0.109)。此外，治療後血小板計數的下限也增高（16.5×10^9/L與32.0×10^9/L比較，p=0.002）。然而，最低點持續時間和恢復時間沒有顯著差異，儘管中藥治療後持續時間均變短（表3）。服用中藥益氣養血湯後，中醫臨床總有效率為78.57%，其中42.86%症狀、體征明顯改善（即顯效率）（表

4)

	用藥前 中位數	用藥後 中位數	p 值
化療間隔（天）	30.5	24	0.109
輸血			
次數（每週期）	0	0	
數量 (每週期)	0	0	
血小板計數			
最低值 (10^9/ L)	16.5	32	0.002

表2 化療間隔及血小板計數

	用藥前 中位數	用藥後 中位數	p 值
< 25×10^9/L持續時間(天)	4	0	0.999
< 50×10^9/L 持續時間(天)	8.5	8	0.211
< 75×10^9/L持續時間 (天)	14	10.5	0.279
恢復至50×10^9/L (天)	9	10	0.232
恢復至75×10^9(天)	10.5	10.5	0.629
恢復至100×10^9/L (天)	11.5	16.25	0.050

表3 血小板降至低值及恢復持續時間

sssss

	總例數	痊癒	顯效	有效	無效	總有效率
14例	2	4		5	3	78.57%

表4 中醫臨床療效

4. 討論

血小板減少屬於中醫學「血證」的範疇。血液來源有二，其一，源於脾胃化生的水穀精氣，其二，由腎精所化，由此可知，與腎及脾，即先天之本與後天之本關係密切。本文中藥方劑由12味中藥組成，用於補腎健脾，益氣養血。其中當歸、白芍、白朮、龍眼肉補血養血，黨參、黃芪、陳皮、茯苓補氣健脾，鹿茸補腎陽，益精血，且在補氣養血中少量應用能鼓舞氣血生長，鱉甲、生地養陰生津，緩解化療藥物的溫燥之性，且與鹿茸同用，達到陰陽雙補目的，全方志在氣血共治，陰陽雙補。

中藥益氣養血湯能提高晚期氣血兩虛型卵巢惡性腫瘤患者血小板計數而成為治療CIT的潛在有效的治療方法。血小板減少是延遲患者後續化療的最重要因素之一，本文研究發現中藥益氣養血湯能減少後續化療延遲，保證了化療能按時進行。延遲化療，尤其減小化療劑量，可降低患者生存率[4, 5]。此外，血小板減少可能會增加消化道出血甚至腦出血的風險[1]。如果化療後沒有任何干預，在臨床中逆轉CIT是困難的。本文研究發現患者口服中藥益氣養血湯後，血小板計數最低值提高，恢復時間縮短，化療間隔可縮短到約21天，即化療的最佳間隔，使化療能按照預定化療劑量、預計化療時間進行，保證了化療的有效性。血小板中位數高於30×10^9/L，與先前化療的16.5×10^9/L相比，具有更低的自發性出血風險(表2、3)。且益氣養血湯可以明顯改善患者的臨床症狀，總有效率高達78.57%，提高患者的生活質量。

逆轉CIT的趨勢，中藥益氣養血湯的治療效果似乎與當前的治療相媲美。IL-11是美國食品和藥物管理局批准的唯一用於CIT的藥物，它能夠將血小板計數的下限從40×10^9/L提高到60×10^9/L。臨床工作中，為預防因血

小板較少而推遲化療間隔，在化療後6-24小時，預防性應用IL-11[6]。陳志珍等[7]發現中藥聯合激素治療原發性血小板較少症既提高了療效，又減少復發次數。在我們的病例中，也可以發現CIT的持續時間和輸血率下降的趨勢，儘管沒有統計學差異（表3）。血小板計數小於50×10^9/L和75×10^9/L的持續時間可縮短2-3天，縮短1-2天即可恢復到安全的血小板水準。如果中藥治療在第3次化療週期的第一天開始，而不在第2化療週期發現血小板較少時開始，則這一趨勢可能更加明顯，因為它改善了第3化療週期時血小板的水準。本研究為小樣本病歷分析，仍然需要更大的樣本研究血小板減少症的持續時間和病人及用藥時間的影響。

另外，中藥口服治療在這些患者中接受度相對高，只有1個患者不能忍受中藥的氣味而停止服用。IL-11儘管有效，但用物相關的不良反應發生率高達30-50%，包括水腫、發熱、心血管系統異常、肝炎、凝血病、疲勞和關節痛[8]。據報導，對CIT有潛在影響的血小板生成素受體激動劑，如艾曲波帕和羅米司亭，可增加腦和門靜脈血栓形成、骨髓纖維化的風險[9]。CGPEF對CIT的治療作用可能與巨核細胞刺激和幹細胞增殖/分化有關[10]。確切的機制尚不明確。化療傷及人體正氣，損傷氣血，從而出現乏力、噁心、骨髓抑制等症狀，在中醫理論中，通常辨為氣血兩虛。本文中藥方劑由12味中藥組成，用於補氣養血。其中當歸、白芍、白朮、龍眼肉補血養血，黨參、黃芪、陳皮、茯苓補氣健脾，鹿茸補腎陽，益精血，且在補氣養血中少量應用能鼓舞氣血生長，鱉甲、生地養陰生津，緩解化療藥物的溫燥之性，且與鹿茸同用，達到陰陽雙補目的，全方志在氣血共治，陰陽雙補 。

5. 不足及展望

在本研究中，我們證實中藥治療CIT的有效性，但仍存在局限性。本研究為回顧性研究，沒有空白對照，樣本相對較小，但是本研究提供的關於藥物劑量和持續時間、隨訪時間甚至結論等為進一步的大規模隨機臨床試驗是至關重要的，到目前為止，這些試驗仍然缺乏[11]。本研究為進一步設計雙盲，對照臨床試驗及大樣本試驗奠定了基礎。

參考文獻：

[1] Hashiguchi Y., Fukuda T., Ichimura T., et al. Chemotherapy-induced thrombocytopenia and clinical bleeding in patients with gynecologic malignancy. European Journal of Gynaecological Oncology. 2015;36(2):168–173. doi: 10.12892/cjgo2595.2015.

[2] Weycker D, Hatfield M, Grossman A, et al. Risk and consequences of chemotherapy-induced thrombocytopenia in US clinical practice[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):151.

[3] 中國抗癌協會腫瘤臨床化療專業委員會，中國抗癌協會腫瘤支持治療專業委員會.中國腫瘤化療相關性血小板減少症專家診療共識（2019年版）[J].中國醫學前沿雜誌（電子版）,2020,12(1):51-56.

[4] Joseph N., Clark R. M., Dizon D. S., et al. Delay in chemotherapy administration impacts survival in elderly patients with epithelial ovarian cancer. Gynecologic Oncology. 2015;137(3):401–405. doi:10.1016/j.ygyno.2015.03.052.

[5] Liutkauskiene S., Janciauskiene R., Jureniene K., Grizas S., Malonyte R., Juozaityte E. Retrospective analysis of the impact of platinum dose reduction and chemotherapy delays on the outcomes of stage III ovarian cancer patients. BMC Cancer. 2015;15(1, article no. 105) doi: 10.1186/s12885-015-1104-5.

[6] 馬軍, 秦叔逵, 候明, 等. 重組人白介素-11治療血小板減少症臨床應用中國專家共識(2018年版)[J]. 臨床腫瘤學雜誌,2018,23(03):260-266.

[7] 陳治珍，李宏貴，張海丹，等. 中醫治療兒童慢性免疫性血小板減少症的臨床觀察[J].光明中醫，2017，32（5）：683- 685.

[8] Wu S., Zhang Y., Xu L., et al. Multicenter, randomized study of genetically modified recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in cancer patients receiving chemotherapy.Supportive Care in Cancer. 2012;20(8):1875–1884. doi: 10.1007/s00520-011-1290-x.

[9] Kim Y.-K., Lee S.-S., Jeong S.-H., et al. Efficacy and safety of eltrombopag in adult refractory immune thrombocytopenia. Blood Research. 2015;50(1):19–25. doi: 10.5045/br.2015.50.1.19.

[10] Udalamaththa V. L., Jayasinghe C. D., Udagama P. V. Potential role of herbal remedies in stem cell therapy: proliferation and differentiation of human mesenchymal stromal cells. Stem Cell Research & Therapy.2016;7(1):1–8. doi: 10.1186/s13287-016-0366-4.

[11] Zhang X., Chuai Y., Nie W., Wang A., Dai G. Thrombopoietin receptor agonists for prevention and treatment of chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with solid tumours. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2016;11 doi: 10.1002/14651858.CD012035. 80 cases of chronic thrombocytopenia with qi-supplementing and yin-nourishing therapy and western medicine. Journal of Traditional Chinese Medicine. 2011;31(4):277–281. doi: 10.1016/S0254-6272(12)60004-1.

Abstract: Objective: Aimed at reporting the potential of the Chinese herbs, for improving Chemotherapy-induced thrombocytopenia among ovarian cancer patients. Methods: Chose 12

patients with two consecutive CIT episodes received Chinese herbs and through the subsequent chemotherapy cycles (at least 2 cycles). The evolution of platelet counts after administration of Chinese herbs was analyzed. Results: The platelet increased after taking Chinese herbs. Also, the platelet nadir was higher after treatment, and the chemotherapy interval decreased. It can effectively improve the clinical symptoms and improve patients' life quality .Conclusion: Chinese herbs is a potentially effective treatment for CIT. Moreover, the treatment is a safe method.

Key words: YiQi YangXue Decoction; Ovarian cancer; Chemotherapy-Induced Thrombocytopenia

（編委：郭岳峰審校2021.11.02）