

损伤均有积极意义。

[参考文献]

- [1] 沈莹, 王陶陶, 高敏, 等. 基于健康信念模式的健康教育对社区高血压患者的干预效果评价[J]. 中华预防医学杂志, 2020, 54(2): 155-159.
- [2] 邢冬梅, 刘新灿, 张俊华, 等. 中医药防治高血压病及其并发症的问题与解决策略[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 277-279.
- [3] 《中国高血压防治指南》修订委员会. 中国高血压防治指南 2018 年修订版[J]. 心脑血管病防治, 2019, 19(1): 1-44.
- [4] 刘靖, 卢新政, 陈鲁原, 等. 中国中青年高血压管理专家共识[J]. 中华高血压杂志, 2020, 28(4): 316-324.
- [5] 中华中医药学会心血管病分会. 高血压中医诊疗专家共识[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(15): 217-221.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 77.
- [7] 熊筱璐, 马一鸣, 周卫红, 等. 南京某医院中青年体检人群高血压前期和高血压病流行现状及其危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2021, 60(4): 338-344.
- [8] 陈启亮, 曾萌薇, 陈婷婷, 等. 基于中医状态辨识的高血压风险预警思考[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2227-2229.
- [9] 王淼, 郑贵森, 陈也佳, 等. 天麻钩藤饮防治原发性高血压的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2021, 37(11): 1455-1458.
- [10] 徐男, 王亮, 时海燕, 等. 基于整合药理学平台探究半夏白术天麻汤治疗高血压的分子机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 109-117.
- [11] 郭航, 赵春燕, 战丽彬, 等. 基于网络药理学的六味地黄丸治疗高血压、2 型糖尿病、阿尔茨海默病的异病同治机制分析[J]. 中药药理与临床, 2021, 37(1): 41-49.
- [12] 孟醒, 熊兴江. 初发高血压病、青年高血压病的中医认识及天麻钩藤饮的临床治疗体会[J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 2752-2759.
- [13] 颜晓睿, 隋国媛, 贾连群. 六味地黄丸联合西药治疗高血压病效果的 Meta 分析[J]. 中华中医药学刊, 2021, 39(1): 127-131.

[文章编号] 1007-0893(2024)04-0035-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2024.04.010

益气养血汤联合海曲泊帕治疗肿瘤相关性血小板减少症的临床疗效

杨柳 黄雪青 胡彦伟 洪永贵*

(安阳市肿瘤医院, 河南 安阳 455000)

[摘要] 目的: 观察益气养血汤联合海曲泊帕治疗肿瘤相关性血小板减少症(CIT)的疗效。方法: 选取安阳市肿瘤医院 2021 年 9 月至 2022 年 9 月期间收治的 60 例 CIT 患者, 随机数字表法分为观察组和对照组, 每组 30 例。对照组患者给予海曲泊帕治疗, 观察组患者采用益气养血汤联合海曲泊帕治疗, 比较两组患者治疗前后中医证候积分、血小板(Plt)计数及凝血指标、临床疗效、免疫功能指标水平变化。结果: 治疗后两组患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐评分均低于治疗前, 且治疗后观察组患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐评分低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者 Plt 计数均有升高, 平均血小板体积(MPV)均有降低, 且治疗后观察组患者 Plt 计数高于对照组, MPV 低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均有缩短, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 但治疗后两组患者 PT、APTT 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者治疗总有效率为 93.33%, 高于对照组的 70.00%, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者外周血簇分化抗原(CD)3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值均高于治疗前, 且治疗后观察组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值均高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 益气养血汤联合海曲泊帕治疗 CIT 可有效改善患者的中医临床证候, 提升 Plt 和凝血功能, 且临床疗效显著, 对加强患者免疫功能具有积极作用。

[关键词] 肿瘤相关性血小板减少症; 益气养血汤; 海曲泊帕

[中图分类号] R 558⁺.2 **[文献标识码]** B

[收稿日期] 2023-12-27

[作者简介] 杨柳, 女, 主治医师, 主要研究方向是消化道肿瘤。

[*通信作者] 洪永贵 (E-mail: 1101785187@qq.com; Tel: 15005349995)

近几年国内恶性肿瘤发病率高达 17.24%，且随着时间推移仍在不断上升，严重威胁人们的生命安全^[1]，肿瘤相关性血小板减少症（chemotherapy-related thrombocytopenia, CIT）是治疗肿瘤中最常见的并发症，当血小板（platelet, Plt）减少时可能导致患者无法良好地吸收化疗药物，从而不得不减少剂量，导致化疗时间延迟，甚至终止化疗，患者预后差，并可能引发出血而威胁患者生命安全^[2]。目前临床上常用的药物有重组人白细胞介素-11（recombinant human interleukin-11, rhIL-11）、重组人血小板生成素（recombinant human thrombopoietin, rhTPO）等，有研究^[3]表明其治疗有效率可达 89.3%，但也因人而异，因为 rhIL-11、rhTPO 起效慢且若注射时操作不当，则易导致患者发生水肿、乏力、肌肉关节疼痛等不良反应，但是直接输入 Plt 费用高且血源紧张，操作不当可能导致输血传播性疾病，故该法在临床应用中十分限制。故寻找一种安全有效、价格实惠、不良反应少的辅助治疗方法，是当前治疗 CIT 的重要方向。海曲泊帕是用于 Plt 减少或因临床条件导致出血风险增加的 Plt 减少症患者，疗效良好，运用广泛。此外，中医认为 CIT 与气血两虚有关，治疗应大补气血、滋养经脉。益气养血汤^[4]由黄芪、党参、当归等药材组成，具有健脾益气、养血补血的功效，已运用于胃癌等疾病的治疗，但其用于治疗 CIT 患者的研究尚不多见。本研究观察益气养血汤联合海曲泊帕治疗 CIT 的疗效。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取安阳市肿瘤医院 2021 年 9 月至 2022 年 9 月期间收治的 60 例 CIT 患者，随机数字表法分为观察组和对照组，每组 30 例。两组患者性别、年龄、病程、文化水平无明显差异，具有可比性（ $P > 0.05$ ），见表 1、表 2。本研究经安阳市肿瘤医院医学伦理委员会审批同意（批准号 2023WZ27K01）。

表 1 两组患者一般计数资料比较（ $n = 30$ ，例）

组别	性别		文化水平		
	男	女	小学及以下	初中	高中及以上
对照组	17	13	7	13	10
观察组	18	12	6	15	9

表 2 两组患者一般计量资料比较（ $n = 30$ ， $\bar{x} \pm s$ ）

组别	年龄 / 岁	病程 / 年
对照组	57.28 ± 3.64	2.48 ± 0.46
观察组	56.98 ± 3.77	2.54 ± 0.38

1.2 病例选择

1.2.1 纳入标准

（1）符合 CIT 诊断标准^[5]；

（2）符合《中医病证诊断疗效标准》^[6]中虚证相关标准，血虚主症：面色苍白、唇色淡白、头晕眼花、手足麻木、舌质淡、脉细无力；气虚主症：面色无华、少气懒言、自汗、声音低沉、食欲下降、脉虚弱、舌质淡；（3）预计生存时间超过 1 年，中途不得退出研究者；（4）年龄大于 18 岁，小于 80 岁；（5）患者及家属对本研究知情同意。

1.2.2 排除标准

（1）凝血功能障碍；（2）合并心、肾等重要器官功能障碍及老年痴呆、脑梗死；（3）过敏体质，有药物禁忌证；（4）治疗依从性差；（5）哺乳期或妊娠期女性。

1.3 方法

两组患者治疗期间均给予常规饮食干预，提供高蛋白、高营养的食物，保证患者机体的营养状况。

1.3.1 对照组

给予海曲泊帕乙醇胺片（江苏恒瑞医药股份有限公司，国药准字 H20210022）， $2.5 \text{ mg} \cdot \text{次}^{-1}$ ， $1 \text{ 次} \cdot \text{d}^{-1}$ ，口服。且在治疗过程中，应监测 Plt 计数，根据计数情况，采用能使 Plt 计数达到并维持 $\geq 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 的最低剂量，最高剂量不可超过 $7.5 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗 4 周。

1.3.2 观察组

在对照组的基础上给予益气养血汤治疗，组方：黄芪 30 g，熟地黄、白术、茯苓、川芎、当归、白芍、何首乌、枸杞子各 15 g，菟丝子 10 g，三七 6 g。 $1 \text{ 剂} \cdot \text{d}^{-1}$ ，上述药物加水混匀并煎煮，每剂煎取药汁 200 mL，早晚分服。治疗 4 周。

1.4 观察指标

（1）治疗前后中医证候积分，按照《中医病证诊断疗效标准》^[6]对失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐进行积分计算，分值越低表示症状越轻微。（2）治疗前后 Plt 及凝血指标，使用全自动血细胞分析仪检测 Plt 计数、平均血小板体积（mean platelet volume, MPV）、凝血酶原时间（prothrombin time, PT）、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）水平。

（3）治疗前后临床疗效，显效：症状消失，Plt 计数 $> 50 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ；有效：症状减轻，Plt 计数为 $(30 \sim 50) \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ ；无效：未达最低标准^[7]。总有效率 =（显效 + 有效）/ 总例数 $\times 100\%$ 。（4）免疫功能测定：采集患者空腹肘静脉血 5 mL。外周血簇分化抗原（cluster of differentiation, CD） 3^+ 、 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 水平使用流式细胞仪及配套试剂盒进行检测，以上器材均供自武汉博士德生物工程公司。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后各项中医证候积分比较

治疗后两组患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶

心呕吐评分均低于治疗前，且治疗后观察组患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐评分低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 3。

表 3 两组患者治疗前后各项中医证候积分比较

($n = 30, \bar{x} \pm s, \text{分}$)

组别	时间	失眠	厌食	疲乏	头晕目眩	恶心呕吐
对照组	治疗前	2.38 ± 0.32	2.44 ± 0.31	2.78 ± 0.48	2.05 ± 0.56	2.64 ± 0.72
	治疗后	1.65 ± 0.31 ^a	1.89 ± 0.23 ^a	1.89 ± 0.38 ^a	1.88 ± 0.38 ^a	1.37 ± 0.35 ^a
观察组	治疗前	2.19 ± 0.35	2.34 ± 0.28	2.65 ± 0.45	1.85 ± 0.54	2.25 ± 0.67
	治疗后	1.28 ± 0.28 ^{ab}	1.74 ± 0.21 ^{ab}	1.65 ± 0.34 ^{ab}	1.62 ± 0.31 ^{ab}	1.12 ± 0.33 ^{ab}

注：与同组治疗前比较，^a $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^b $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者治疗前后 Plt 及凝血指标比较

治疗后两组患者 Plt 计数均有升高，MPV 均有降低，且治疗后观察组患者 Plt 计数高于对照组，MPV 低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后两组患者

PT、APTT 均有缩短，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，但治疗后两组患者 PT、APTT 比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 Plt 计数及凝血指标比较

($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	Plt/ $\times 10^9 \cdot L^{-1}$	MPV/fL	PT/s	APTT/s
对照组	治疗前	29.30 ± 3.54	16.11 ± 2.08	18.45 ± 2.45	43.12 ± 4.78
	治疗后	47.45 ± 5.54 ^c	8.12 ± 0.78 ^c	16.39 ± 1.28 ^c	36.12 ± 4.34 ^c
观察组	治疗前	29.51 ± 3.64	16.78 ± 2.34	19.12 ± 2.12	41.56 ± 5.08
	治疗后	65.48 ± 8.34 ^{cd}	6.64 ± 0.57 ^{cd}	16.23 ± 1.23 ^c	35.78 ± 4.23 ^c

注：Plt—血小板；MPV—平均血小板体积；PT—凝血酶原时间；APTT—活化部分凝血活酶时间。与同组治疗前比较，^c $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^d $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者治疗总有效率比较

观察组患者治疗总有效率为 93.33%，高于对照组的 70.00%，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 5。

表 5 两组患者治疗总有效率比较 [$n = 30, n(\%)$]

组别	显效	有效	无效	总有效
对照组	12(40.00)	9(30.00)	9(30.00)	21(70.00)
观察组	17(56.67)	11(36.67)	2(6.67)	28(93.33) ^e

注：与对照组比较，^e $P < 0.05$ 。

2.4 两组患者治疗前后免疫指标比较

治疗后两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前，且治疗后观察组患者 CD3⁺、CD4⁺ 水平、CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 6。

表 6 两组患者治疗前后免疫指标比较 ($n = 30, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组	治疗前	56.43 ± 10.02	30.64 ± 7.91	30.03 ± 8.12	0.98 ± 0.55
	治疗后	68.67 ± 10.08 ^f	36.18 ± 7.19 ^f	25.72 ± 7.19 ^f	1.29 ± 0.91 ^f
观察组	治疗前	57.24 ± 10.03	30.42 ± 8.84	30.28 ± 7.29	0.93 ± 0.64
	治疗后	76.76 ± 11.23 ^{fg}	39.68 ± 9.22 ^{fg}	23.24 ± 6.72 ^{fg}	1.42 ± 1.01 ^{fg}

注：CD—簇分化抗原。与同组治疗前比较，^f $P < 0.05$ ；与对照组治疗后比较，^g $P < 0.05$ 。

3 讨论

由于现今临床肿瘤患者的增多，抗肿瘤治疗常会导

致骨髓抑制，部分肿瘤患者化疗后骨髓抑制率高达 80% 以上^[8]，CIT 是其中的一种剂量限制性的毒性反应，在治疗肿瘤中非常棘手。导致 CIT 的原因可能有化疗、放疗抑制骨髓造血功能，化疗药物诱发免疫性 Plt 减少症，骨转移伴骨髓坏死致 Plt 减少等^[9]。且 Plt 的功能是参与凝血，所以出现 Plt 减少会引起出血倾向，如果出现自发性出血，比如经常鼻出血，牙龈出血，经常皮下淤青，严重的可以出现内部脏器出血，一旦有脑出血，可能危及生命，故应寻找一种疗效最好的治疗方法，海曲泊帕乙醇胺片是一种常用的治疗 Plt 减少的药物^[10]，尤其是对糖皮质激素、免疫球蛋白等治疗反应不佳的慢性原发免疫性 Plt 减少症，或适用于对免疫抑制治疗疗效不佳的重型再生障碍性贫血，可以帮助提升 Plt 计数，减少或防止出血。另外从中医的角度分析，应以整体观念和辨证论治的思想为基础，探讨该病的中医病机。有中医相关研究^[11]把 CIT 的病机特点概括为肝脾肾亏虚，火热毒盛，瘀血内停，分别采用健脾柔肝，泻火解毒，活血祛瘀，运用变法来获得疗效。但对于 CIT 的疗效尚不清晰，故本研究联合益气养血汤和海曲泊帕治疗 CIT 患者 60 例，观察临床疗效。

本研究结果显示，治疗后两组患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐评分均较治疗前降低，且观察组患者各项评分低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，说明益气养血汤联合海曲泊帕治疗 CIT 可有效改善患者

的中医临床证候，其中黄芪益气固表、利尿消肿，熟地黄补血滋阴，白术补气健脾、燥湿利水，茯苓也可利水消肿、宁心安神，川芎活血祛瘀、行气开郁、祛风止痛，当归也可养血活血，全方共奏益气活血、健脾补肾、养血滋阴、渗湿利水之效，从而可有效改善患者失眠、厌食、疲乏、头晕目眩及恶心呕吐等不良症状，这与刘美艳^[12]研究具有一致性，同时该研究指出益气养血汤可调和患者脏腑阴阳不和、气血虚损，减少肿瘤治疗过程中脾胃功能的衰退。且本研究治疗后两组患者Plt计数均有升高，MPV均有降低，且治疗后观察组患者Plt计数高于对照组，MPV低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后两组患者PT、APTT均有缩短，差异具有统计学意义($P < 0.05$)，但治疗后两组患者PT、APTT比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果说明益气养血汤联合海曲泊帕治疗CIT可有效提升Plt数量、加强凝血功能，这是因为白芍养血调经、敛阴止汗、柔肝止痛，何首乌补益肝肾、延年益寿、乌须黑发、安神益智，枸杞子可提高免疫力、抗癌明目、降血脂、抗衰老，菟丝子能滋补肝肾、固精缩尿，而三七则化瘀止血、活血定痛，诸药合用可发挥益气、养血及活血之功效。既往有药理学研究^[13]显示，组方中的黄芪可有效调节机体免疫系统功能，提高Plt抗体合成水平，并有助于提高骨髓造血功能；熟地黄能够显著提高机体应激能力，促进内分泌稳态恢复，并一定止血作用；三七有缩短模型动物凝血时间，增加Plt数量及诱导Plt释放凝血物质等作用，故益气养血汤辅助治疗CIT时可有效提升Plt数量，加强凝血功能。

此外，观察组患者总有效率为93.33%，高于对照组的70.00%，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。可知益气养血汤联合海曲泊帕治疗CIT临床疗效佳，说明加用益气养血汤可缓解CIT患者的出血症状，减少气血亏损，保存患者体力，更有利于术后康复，郝莉莉等^[14]研究报道益气养血汤可改善癌症患者免疫功能，促进效应细胞发挥抗肿瘤作用。且治疗后两组患者外周血CD3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值均高于治疗前，且治疗后观察组患者外周血CD3⁺、CD4⁺水平、CD4⁺/CD8⁺比值均高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。可推测益气养血汤联合海曲泊帕可提高CIT患者的免疫功能，改善T淋巴细胞紊乱状态，有文献报道^[15]益气养血汤可整体提高患者机体的营养情况，调和脏腑功能，提升患者免疫能力，从而保护患者机体免于肿瘤治疗过程中对Plt的伤害。

综上所述，益气养血汤联合海曲泊帕治疗CIT可有效改善患者的中医临床证候，提升Plt和凝血功能，且临床疗效显著，对提高患者免疫功能具有积极意义。

[参考文献]

- [1] 谢英丽, 王小路, 葛仁英. 健脾益气摄血方联合重组人血小板生成素治疗脾气虚型免疫性血小板减少症疗效及对患者疲劳状况的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(33): 3696-3699.
- [2] 李琦, 范凌, 佟长青, 等. 益气养血活血方联合长春地辛治疗难治性血小板减少症的疗效及对IL-17、IL-21表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 240-244.
- [3] 王聪慧. 综合护理干预联合健脾活血汤对血小板减少症的临床疗效及患者血清学指标的影响[J]. 实用中医内科杂志, 2021, 35(10): 83-86.
- [4] 贺欢. 中药益气养血汤联合复方苦参注射液治疗肿瘤恶病质临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 349-351.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会. 中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019版)[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(18): 923-929.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [7] 贺欢. 中药益气养血汤联合复方苦参注射液治疗肿瘤恶病质临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2019, 46(2): 349-351.
- [8] 黄仁宝, 周晋华, 李崇慧. 益气养血法对消化道肿瘤化疗后血细胞及凝血功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 64-66.
- [9] 刘莉, 黎纬明, 黄知平, 等. 艾曲泊帕治疗酪氨酸激酶抑制剂相关性血小板减少症5例临床分析[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(12): 886-887.
- [10] DHAKAL B, REIN L, SZABO A, et al. Use of IV Immunoglobulin G in Heparin-Induced Thrombocytopenia Patients Is Not Associated With Increased Rates of Thrombosis A Population-Based Study[J]. Respiration and Related Systems, 2020, 18(3): 158-164.
- [11] 葛明, 汪明云, 徐天舒, 等. 益气养血汤加减对老年非小细胞肺癌患者术后化疗后血清肿瘤标志物及免疫水平的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(6): 660-664.
- [12] 刘美艳. 益气养血汤联合参芪扶正注射液治疗肿瘤恶病质对改善患者血红蛋白指标及生活质量的效果[J]. 临床合理用药杂志, 2021, 14(14): 18-20, 23.
- [13] 杨思霞, 李纬, 孙美花, 等. 含红芪、黄芪的益气养血汤与补中益气汤含药血清对SAMP8小鼠脾淋巴细胞免疫功能影响的比较研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(3): 335-341.
- [14] 郝莉莉, 刘小溪. 益气养血汤减轻胃癌患者癌症疲劳疗效及其相关细胞免疫学机制[J]. 天津中医药, 2018, 35(9): 659-663.
- [15] 黄仁宝, 周晋华, 李崇慧. 益气养血法对消化道肿瘤化疗后血细胞及凝血功能的影响[J]. 湖北中医药大学学报, 2021, 23(4): 64-66.