

DOI:10.16305/j.1007-1334.2024.05

中西医结合治疗卵巢癌骨髓抑制临床诊疗专家共识

李鹤¹, 茹丹¹, 周艳¹, 张旭¹, 丁忱欢¹, 俞超芹², 张婷婷³, 徐莲薇⁴, 董莉³

1. 上海交通大学医学院附属仁济医院(上海 200127); 2. 海军军医大学第一附属医院(上海长海医院)(上海 200433); 3. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院(上海 200437); 4. 上海中医药大学附属龙华医院(上海 200032)

【关键词】 卵巢癌骨髓抑制; 海派中医妇科; 中西医结合; 专家共识

Expert consensus on clinical diagnosis and treatment of myelosuppression in ovarian cancer with integrated Chinese and Western medicine

LI He¹, RU Dan¹, ZHOU Yan¹, ZHANG Xu¹, DING Chenhuan¹, YU Chaoqin², ZHANG Tingting³, XU Lianwei⁴, DONG Li³

1. Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200127, China; 2. The First Affiliated Hospital of Naval Medical University (Changhai Hospital of Shanghai), Shanghai 200433, China; 3. Yueyang Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200437, China; 4. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Keywords: myelosuppression in ovarian cancer; Shanghai style traditional Chinese medicine gynecology; integration of traditional Chinese and Western medicine; expert consensus

卵巢癌常用的治疗方法是手术联合化学治疗(简称“化疗”),其中铂类与紫杉醇联合应用是一线化疗方案^[1]。骨髓抑制是化疗后最常见的毒副反应之一,由于化疗药物抑制了细胞的快速分裂,致使骨髓中细胞活性降低,从而出现骨髓抑制^[2],临床上主要以白细胞、红细胞、血小板及血红蛋白数量减少为主要表现,其中以白细胞数量减少较为多见,常伴随不同程度的贫血、出血及继发感染。

1 引起骨髓抑制的主要抗肿瘤药物

1.1 引起骨髓抑制的细胞毒药物 作为细胞毒药物的副作用中最普遍的一种反应,骨髓抑制的表现包括进行性减少的中性粒细胞,与此同时,通常还会伴有程度不一的血小板减少或者贫血反应。

其中中性粒细胞减少症是最主要的血液学毒性,中性粒细胞减少伴发热(FN)是最严重的临床并发症^[3]。国内多项临床研究^[4-5]证实,中西医结合治疗化疗后骨髓抑制,对减缓血红蛋白下降速度、减轻中性粒细胞下降具有明显优势,能提高卵巢癌患者生存质量和总体治疗有效率。

1.1.1 引起中性粒细胞减少的化疗药物 白细胞的半衰期约为6~8 h,中性粒细胞绝对计数低于 $2 \times 10^9/L$ 为中性粒细胞减少症,低于 $0.5 \times 10^9/L$ 为中性粒细胞缺乏症^[6]。中性粒细胞最低值一般在化疗后1~2周出现,2~3周后恢复,但是中性粒细胞减少的具体出现时间、持续时间以及减少程度,除了患者因素以外,主要与使用的细胞毒药物的种类和剂量强度相关^[7-8]。通常情况下,针对特定肿瘤的化疗方案往往由多种细胞毒药物所构成,其各自的作用机制不尽相同,且所用剂量强度亦会根据病情不同酌情做一定的调整。在美国国家综合癌症网络(NCCN)指南中,将治疗方案分为3个档次,分别为高危方案、中危方案、低危方案,其主要判断依

[基金项目] 上海市卫健委进一步加快中医药传承创新发展三年行动计划项目(ZY[2021-2023]-0209-04)

[通信作者] 李鹤,主任医师,博士研究生导师;

E-mail:lihe1972@hotmail.com

据是 FN 发生风险,分别对应着 FN 发生率>20%,FN 发生率 10%~20% 和 FN 发生率<10%。

通常来说,高危方案的典型类型包括但不限于:

①3种及以上细胞毒药物所组成的化疗方案[如铂加环磷酰胺加阿霉素的 PAC(DDP/卡铂+EADM+CTX)方案];②骨髓毒性特别大的细胞毒药物(如环磷酰胺、顺铂);③剂量密集型化疗方案(如 dd-TC 紫杉醇联合卡铂剂量密集静脉化疗)。中危方案的典型类型包括但不限于大部分以紫杉类/阿霉素联合顺铂/卡铂的方案。

1.1.2 引起血小板减少的化疗药物 当患者接受抗肿瘤药物治疗后,外周血小板计数 $<100\times 10^9/L$ 即可诊断肿瘤化疗相关性血小板减少症^[9]。如奥沙利铂可引起药源性的免疫性血小板减少症,并且在反复使用时发生率明显提高^[10]。铂类化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时打破了体内骨髓造血细胞成熟及外周血细胞衰老的平衡,抑制巨核细胞产生血小板的能力^[11]。此外,铂类及紫杉醇还可引起肝窦损伤阻塞,进而导致门静脉高压和脾功能亢进,导致血小板在脾内滞留和破坏增加,出现分布异常^[12]。

1.1.3 引起贫血的化疗药物 卵巢癌患者在疾病进展和治疗过程中出现外周血中单位容积内红细胞数减少、血红蛋白浓度降低或红细胞比容(HCT)降低至正常水平以下为肿瘤化疗相关性贫血^[13]。红细胞的半衰期较长,受化疗的影响较小,通常下降不明显。恶性肿瘤患者因合并缺乏铁、叶酸、维生素 B₁₂ 而影响血红蛋白合成,此外其体内多含有干扰素 γ 、白介素(IL)-1 和组织坏死因子抑制内源性促红细胞生成素(EPO),还会影响调素水平与铁代谢过程导致贫血发生^[14-15]。在针对卵巢癌的方案中常用的铂类样药物十分容易诱发中性粒细胞减少,当经过多个化疗疗程后,会诱发贫血。与此同时,肾毒性是诱发贫血的另一不可忽视的诱因,药物在起到促进红细胞凋亡作用的同时亦会造成因肾小管细胞损伤导致 EPO 所诱发的贫血。骨髓抑制效应作为常见副作用,在进行多个疗程的治疗中会蓄积,从而导致贫血的发生率及严重程度与重复性化疗的次数呈明显的正相关关系。

1.2 引起骨髓抑制的新型抗肿瘤药物 新型抗肿瘤药物包括靶向药物以及免疫抑制剂。靶向药物是指小分子的络氨酸激酶抑制剂、多酶抑制剂以及大分子单克隆抗体等,对肿瘤细胞的分子靶点进行特异性干扰以达到抗癌作用,卵巢癌的靶向治疗主要包括抗血管生成、聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂治疗、有丝分裂原活化蛋白激酶等信号通路及免疫检查点治疗。

1.2.1 引起骨髓抑制的靶向药物 奥拉帕利、氟唑帕

利、尼拉帕利及帕米帕利作为 PARP 抑制剂用于铂敏感的复发性卵巢癌及对一线含铂化疗达到完全缓解或部分缓解后的维持治疗。骨髓抑制的主要发生机制为抑制骨髓细胞的生长。细胞实验表明,靶向聚 ADP-核糖聚合酶(PARPi)发挥抗肿瘤作用的浓度与抑制骨髓细胞的浓度接近。作为使用 PARP 抑制剂最常见的血液学不良反应,贫血的总体发生率为 21.0%~89.4%,3~4 级不良反应发生率为 5.0%~41.6%。血小板减少的发生率为 14%~61%,3~4 级血小板减少的发生率为 1%~34%。中性粒细胞减少是第 3 种常见的血液学不良反应,总发生率为 5.0%~61.1%,其中 4.0%~33.6% 为 3~4 级不良反应^[16]。贫血常见于奥拉帕利、尼拉帕利,血小板减少常见于尼拉帕利。贝伐珠单抗可以特异性地与人血管内皮生长因子(VEGF)结合并阻断其生物活性,其可抑制肿瘤内皮细胞增生和新生血管生成,以及使现有肿瘤血管正常化,从而持续抑制肿瘤细胞的生长。贝伐单抗的骨髓抑制副作用发病率低于 PAPI,其以胃肠道副反应为主。

1.2.2 引起骨髓抑制的免疫检查点 肿瘤的免疫微环境在卵巢癌发生发展中发挥着重要作用,逆转免疫抑制性肿瘤的微环境可有效发挥抗肿瘤作用,包括细胞毒性 T 淋巴细胞相关性蛋白 4(CTLA-4) 及其配体(B7/CD80)和程序性死亡受体(PD-1)及其配体(PD-L1)。铂耐药复发卵巢恶性肿瘤、晚期卵巢恶性肿瘤化疗后卵巢癌的前 2 年复发率超过 70%,几乎没有治疗选择。使用免疫检查点抑制剂(ICIs)的免疫疗法显示出很高的疗效。复发卵巢恶性肿瘤对于基因检查结果中微卫星高不稳定性(MSI-H)或高频度的微卫星不稳定性(dMMR)或肿瘤突变负荷(TMB) ≥ 10 个突变/百万碱基且无满意替代治疗方案,可以考虑使用派姆单抗、阿替利珠单抗或纳武利尤单抗。PD-1/PD-L1 抑制剂引起的血液学毒性较为少见,最常见有中性粒细胞减少、自体免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少等。

2 引起骨髓抑制的危险因素评估及风险评估

2.1 危险因素 患者本身的情况及疾病的状况,同样作为引起骨髓抑制的重要危险因素。一般认为,具有以下危险因素的患者,更容易出现骨髓抑制^[3]:①年龄 ≥ 65 岁,体质指数(BMI) $<18.5 \text{ kg/m}^2$:高龄和消瘦者造血机能变差;②女性;③体力状态差[东部合作肿瘤处理团体评分(ECOG-PS)评分 ≥ 2 分],重度营养不良(恶病质、低蛋白血症、营养不良性贫血),合并疾病(肝硬化、脾功能亢进、自身免疫性疾病等);④既往治疗期间曾经出现过骨髓抑制;⑤开放性创伤/近期手术,或合并有感染;⑥肿瘤侵犯骨髓;⑦既往有放射治疗(简称“放疗”)/化疗史(放疗化疗周期多);⑧其他脏器功能异常,如

肝、肾和心功能不全;⑨慢性免疫抑制状态,如由于移植或者自身免疫性疾病,长期使用免疫抑制剂等。

2.2 风险评估 在当前的医疗机构中,已有一些国外同仁开发出面向肿瘤患者所定制的针对骨髓抑制的风险评估模型,其可支持在线评估,典型的模型之一就是由国际癌症支持治疗多国协会(MASCC)所制定的。目前国内在这块领域还是空白。

3 骨髓抑制的发病机制

3.1 西医发病机制 骨髓由造血细胞和造血微环境(HM)两大部分所构成。造血细胞由造血干细胞(HSC)、造血祖细胞(HPC)及各系前体细胞等组成。HSC是整个造血系统的先端,具有高度的增殖分裂和定向迁移至脾脏的潜能,可分化成所有造血细胞,可无限自我更新以维持正常的造血功能,具有可移植性,生长分化受细胞因子、细胞周期相关蛋白、检验点等多因素调控^[17-19]。HM是HSC存活和发挥功能的基础,由骨髓基质细胞(BMSCs)、细胞外基质、网状细胞、其他结缔组织,各种造血调控因子以及骨髓血管和神经等构成的复杂系统,由交感去甲肾上腺素能神经支配,共同调节HSC及其子细胞的数量、自我更新、增殖、分化和定位。HSC和造血微环境的相互作用对补充血液、维持免疫系统稳态具有重要的意义^[20]。化疗诱导骨髓抑制的机制可能涉及以下几个方面:①化疗诱导HSC凋亡与衰老。当化疗药物使机体造血功能受损时,机体便诱导休眠的HSC进入造血微环境的同时诱导HSC阻滞在G₁细胞周期,伴随生成的细胞衰老有关异染色质位点,抑制了HSC的自我更新与复制,进入了不可逆的衰老阶段^[21-22]。化疗还可引起活性氧(ROS)大量释放,造成HSC的凋亡^[23]。②化疗干预造血微环境分泌相关造血因子^[24]。化疗药物直接导致BMSCs分泌的促造血因子[如粒细胞单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)、血管源性神经生长因子(SDF)、IL-1 β 、IL-3、IL-6]、黏附因子[如血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、内皮细胞黏附分子-1(PECAM-1)]、趋化因子[如趋化因子配体12(CXCL12)、丝氨酸-苏氨酸激酶(RAF)、血小板因子4(PF4)]等因子的表达降低或能力减弱,使BMSCs细胞分裂,周期停滞,致使HSC/HPC的增殖分化成熟与存活能力受损。综上,化疗导致骨髓抑制的诱因包括但不限于HSC功能异常、骨髓细胞异常增生、骨髓微环境损伤、骨髓造血组织形态结构的改变、骨髓机制的破坏等。靶向、免疫检查点抑制剂等新型抗肿瘤药物与传统化疗药物所致的骨髓抑制机制不尽相同,如PARPi造成PARP1-DNA复合物解离减缓进一步抑制骨髓造血祖细胞生长,以及抑制PARP2酶活性引起红系祖细胞克隆数量下降,引起贫血。免疫检查点抑制剂则会

出现免疫功能紊乱造成免疫性血小板减少症或自身免疫性溶血性贫血。

3.2 中医对化疗后骨髓抑制的认识 化疗所致的骨髓抑制属于“虚劳”“血劳”“内伤发热”,临床上多表现为神疲乏力,气短,心悸,自汗或盗汗,头晕目眩,面色及唇甲苍白,易反复发热或出血,或伴有颧红、潮热、口干少饮、纳差、腰膝酸软,或伴有畏寒肢冷等,舌淡,脉细。

化疗后骨髓抑制病因主要与药毒有关。卵巢癌患者多由先天不足,正气亏虚所诱发,机体气血瘀滞、气郁痰凝与癌毒等病理因素相互作用而形成癥瘕、包块等。化疗药物多属于热毒、邪毒、药毒类的药物,以期以毒攻毒,达到消癥散结的效果。海派中医妇科结合临床经验提出化疗期间机体正气受损,化疗药毒之邪乘虚而入癌毒淤积,阴阳失和,脏腑受损,脾胃运化失常,精微物质生化无源,先天之本肾无以得到濡养,肾精亏虚,骨髓失充,精血不得互化,血液生化乏源,最终出现气血亏虚的症状,其病机在脾肾亏虚,治当以固护脾肾为主,随症加减。

化疗是骨髓抑制的致病邪气。《内经》云:“正气存内,邪不可干”“邪之所凑,其气必虚”。化疗后致骨髓抑制从中医角度来看,化疗药物的毒性被认为是为“邪毒损伤”,毒随脉行,伏于气血,久而入髓,骨髓受损,血液难以生成,导致阴血不足。《素问·通评虚实论》曰:“精气夺则虚。”

脾肾不足、精血亏虚是化疗后骨髓抑制的病理基础。《素问·五常政大论》指出:“脾胃者,仓廩之官,五味入之,化而为精,输精而化气,气化而为形。”说明脾胃运化功能的强弱直接影响血液的化生。《医述》云:“先后天相互资生:脾主运化水谷精微,化生气血,为后天之本;肾藏精,主命门真火,为先天之本。”先天为后天之根,强调了脾肾之间互助关系。《张隶青医案》指出:“脾胃之腐化,尤赖肾中这一点真阳蒸变,炉薪不熄,釜爨方成。”脾胃运化水谷精微的功能依赖于肾阳的气化,这样才能“变化”成为气血。肾主藏精,为先天之本,是元气之根,为生血之源。《灵枢·经筋》云:“人始生,先成精,精成而脑髓生,骨为干,脉为营……血气乃行。”王肯堂《证治准绳》曰:“心肾者,气血之母也。”可见,血的生成离不开肾,肾是血液化生的源泉和动力,如果肾精不足,髓海失养,髓枯精亏,血无以生,则见血虚,如“肾不生,则髓不能满”。若肾脏受损,肾精不足,必导致骨髓空虚、生血障碍。脾胃亦可为肾所藏之精提供物质基础。

化疗药物作为治病之药毒伤及脾肾。化疗后骨髓抑制的治疗原则主要有:扶正固本、补肾健脾、益气养血等。《诸病源候论》谓:“凡脾肾不足,虚弱失调之人,多有积聚之病,脾虚则中焦不化,肾虚则下焦不化,脾

肾亏虚则正气不足,不能化滞则应岩瘤”。《医宗金鉴》关于肿瘤记载云:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”可见,肿瘤的形成与脾肾二脏关系密切,多由正气不足造成,因此扶正固本是其主要治疗原则之一。扶正固本可理解为调动机体的抗病能力,同时提高机体的免疫功能以达到防治疾病的目的,其治疗以健脾益肾为重点,同时也包括了对气血的补益、调节。肾藏五脏六腑之精,主宰人一身元气。《素问·平人气象论》载:“脏真下于肾,肾藏骨髓之气也。”骨髓抑制患者骨髓亏损以致精血互化不畅,治疗当以补益肾精,益骨生髓为宜。脾为气血生化之源,主生血、统血;武之望在《济阴纲目》中提到:“血生于脾,故云脾统血。”尤在泾也提出:“脾统血,脾虚则不能摄血;脾化血,脾虚则不能运化,是皆血无所主,因而脱陷妄行。”血小板等血细胞的减少与“血热迫血妄行”相关,应注重脾的调理,补益脾胃,养血生血。

4 骨髓抑制的临床表现

①白细胞减少。白细胞减少是受到化疗影响最明显的,一般在化疗的7 d后开始下降,在10~14 d左右达到低谷,并维持2~3 d,然后逐渐开始上升,21~28 d左右恢复到正常状态。白细胞减少症为外周血中白细胞计数持续小于 $4.0 \times 10^9/L$,而中性粒细胞减少症为外周血中中性粒细胞计数低于 $2.0 \times 10^9/L$,而当其低于 $0.5 \times 10^9/L$ 时称为中性粒细胞缺乏症。化疗后骨髓抑制以白细胞数量减少较为常见,也是最早出现的症状,一般轻度减少的患者在临床上多无症状。中度和重度减少者易发生感染和出现疲乏、无力、头晕、食欲减退等非特异性症状。粒细胞明显减少的患者可突然出现畏寒、高热、出汗等症状,在2~3 d内发生严重感染。

②血小板减少。血小板大概在停药7 d以后开始下降,但是它的下降速度会比粒细胞更快,到达10~14 d低谷后,迅速开始回升。血小板减少症为外周血中血小板数量低于 $100 \times 10^9/L$ 。轻中度血小板减少一般无明显出血症状,可能仅在碰撞后出现皮肤黏膜的瘀斑或出血;重度血小板减少有皮肤黏膜、消化、呼吸、泌尿系统及颅内出血等症状,严重者危及生命。

③血红蛋白减少。成年男性血液中血红蛋白含量低于120 g/L或女性血红蛋白含量低于110 g/L。化疗后出现的血红蛋白含量减少的患者,血红蛋白浓度 $> 90 g/L$ 为轻度,症状较轻微易缓解; $60 \sim 90 g/L$ 为中度贫血,活动时感到心悸气促; $30 \sim 59 g/L$ 为重度贫血,静息状态下仍觉心悸气促; $< 30 g/L$ 则为极重度贫血,常并发贫血性心脏病。

诊断标准:化疗后白细胞数量 $< 4.0 \times 10^9/L$,血小板数量 $< 100 \times 10^9/L$,血红蛋白浓度 $< 110 g/L$,化疗后骨髓抑

制分度参考见表1。

表1 化疗后骨髓分度参考值

类别	0度	I度	II度	III度	IV度
血红蛋白	≥ 110	95~109	80~94	65~79	< 65
白细胞数	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	< 1.0
粒细胞数	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	< 0.5
血小板数	≥ 100	75~99	50~74	25~49	< 25

5 骨髓抑制的中医治疗

化疗药毒损伤部位不同、发展病程不同,临床表现呈现多样性,邪气初伤气血,久及脏腑,影响骨髓化生气血从而导致阴亏液少,机体失去濡养的营养物质,血不得气推行而化瘀,同时因为阴虚出现阳亢而生内热,治疗需辨证使用“补益气血”“滋阴清热”“补阳活血”保护骨髓,缓解患者化疗副反应。

5.1 白细胞减少辨证论治及用药

5.1.1 辨证论治 ①气血两虚证。神疲乏力,四肢倦怠,面色少华,头晕心悸,少气懒言,失眠多梦,舌淡苔薄,脉细无力。

治法:补气养血。

代表方药:归脾汤加减。

药物组成:人参10 g,茯苓15 g,白术15 g,甘草9 g,熟地黄12 g,川芎9 g,当归12 g,白芍15 g。

②阴虚内热证。神疲乏力,四肢倦怠,头晕目眩,耳鸣健忘,午后或夜间潮热盗汗,五心烦热,失眠多梦,口干咽燥,腰膝酸软,舌红少苔,脉细数。

治法:养阴清热。

代表方药:知柏地黄丸加减。

药物组成:知母9 g,熟地黄12 g,黄柏9 g,制茺萸9 g,山药20 g,牡丹皮9 g,茯苓15 g,泽泻9 g。

③阳虚血瘀证。神疲乏力,四肢倦怠,面色苍白或晦暗,纳谷不香,气短懒言,腰酸怕冷,爪甲色暗,肢端麻木,畏寒肢冷,夜尿清长,大便溏稀,舌淡暗苔薄,脉细涩。

治法:温肾阳,补血活血。

代表方药:金匱肾气丸合补阳还五汤加减。

药物组成:地黄12 g,山药24 g,山茺萸12 g,白茯苓12 g,牡丹皮12 g,泽泻9 g,桂枝9 g,制附子6 g,牛膝9 g,车前子12 g,丹参9 g。

5.1.2 其他中医特色外治法 ①针刺治疗。选取膈俞、膏肓俞、足三里、血海、三阴交、大椎、脾俞、肾俞、悬钟等。每次至少选择3个穴位,其中血海、三阴交、悬钟直刺1寸,施以捻转平补平泻手法各1 min,留针30 min,隔10 min加强捻针1次。下肢穴位左右隔日交替施术。

②灸法治疗。采用隔姜灸,选用脾俞、肾俞、膈俞、

胃俞、大椎穴等。

③穴位注射。取穴：足三里。用参麦注射液，每穴注射 2 mL。方法：穴位常规消毒，5 mL 注射器针尖垂直刺入双侧足三里，注入参麦注射液，每穴注射 2 mL。

5.2 血小板减少的中医治疗 化疗相关的小血小板减少属于本虚标实病变，根据“虚则补之，实者泻之”的原则，治疗时当注意虚实缓急，根据病变的不同阶段，掌握标本，急则治其标，当补气益血，收敛止血，权衡健脾柔肝补肾、泻火活血之轻重，分别施治。

5.2.1 辨证论治 ①气血亏虚证。面色萎黄或苍白，体倦乏力，头晕耳鸣，心悸气短，唇甲色淡，纳呆食少，少寐多梦，舌淡苔薄白，脉细弱。

治法：补气养血，收敛止血。

代表方药：八珍汤加减。

药物组成：人参 12 g，茯苓 15 g，白术 15 g，甘草 9 g，当归 9 g，白芍 15 g，熟地黄 10 g，川芎 9 g。

②脾胃虚弱证。面色萎黄少华，体倦乏力，口淡不渴，纳呆食少，食入难化，恶心呕吐，时作时止，脘腹痞闷，大便溏薄，舌淡苔薄白，脉濡缓。

治法：益气健脾，和胃降逆。

代表方药：六君子汤加减。

药物组成：陈皮 9 g，半夏 9 g，人参 12 g，茯苓 15 g，白术 15 g，甘草 9 g，木香 9 g，炒枳实 12 g，六神曲 9 g，鸡内金 10 g。

③肝肾阴虚证。皮肤青紫斑点或斑块，颧红，心烦口渴，手足心热，或有潮热，盗汗，夜寐不安，时有牙龈出血、尿血，舌红少津，脉细涩。

治法：补益肝肾，滋阴养血。

代表方药：左归丸加减。

药物组成：熟地黄 12 g，山药 20 g，枸杞子 9 g，山茱萸 9 g，川牛膝 12 g，菟丝子 12 g，鹿胶 9 g，龟胶 9 g。

④瘀血阻络证。皮下瘀斑，色暗青紫，或胁下有癥积，月经量多，色黑伴血块，毛发枯黄无泽，面色黧黑，唇甲色暗，舌质紫暗有瘀斑、瘀点，脉细涩。

治法：活血通络，化瘀止血。

代表方药：桃红四物汤加减。

药物组成：当归 12 g，熟地黄 12 g，川芎 12 g，白芍 9 g，桃仁 9 g，红花 9 g，川楝子 9 g，丹参 10 g。

5.2.2 其他中医特色疗法 ①中药外敷。如有皮下出血，局部外用侧柏炭、生地炭、地榆炭研磨冷敷，若局部伴红、痒，可涂。

②穴位贴敷。出血处瘀血严重伴疼痛可加用止痛中药，如乳香、没药等研末外敷或穴位贴敷。

5.3 血红蛋白降低的中医治疗 卵巢癌多耗精血以自养，导致患者脾胃日益亏虚，肾精气亏无以化生为元气，无力促进脾胃化生水谷精微；化疗药物的毒性导致

脾胃损伤，功能失调，使患者造血功能障碍，新血无以化生，最终导致贫血的发生。治法以“健脾补肾，填精益髓”为本，随证辨证加减用药。

5.3.1 辨证论治 ①脾肾亏虚证。记忆力下降、注意力不集中、精力不足、经常头晕、烦躁、焦虑、腹胀、神疲乏力、少言寡语、身体消瘦、大便黏稠、面色暗淡、浮肿，舌质淡胖，苔白，脉濡。

治则：健脾补肾，填精益髓。

代表方药：右归丸加减。

药物组成：炒白术 15 g，白茯苓 15 g，甘草 6 g，党参 20 g，淮山药 30 g，山茱萸 9 g，熟地黄 15 g，牛膝 15 g，枸杞子 15 g，菟丝子 12 g，鹿角霜 12 g，陈皮 9 g，制半夏 15 g。

②阴虚火旺证。腰膝酸软无力，头晕沉，五心烦热，两颧潮红，口干口苦，偶有耳鸣耳聋，小便清长，大便偏干，寐差多梦，舌红苔少，脉细弱。

治则：滋补肝肾，滋阴养血。

代表方药：左归丸加减。

药物组成：地榆 15 g，石韦 20 g，仙茅 10 g，巴戟天 10 g，女贞子 10 g，旱莲草 10 g，党参 15 g，白术 10 g，莲子心 3 g，酸枣仁 15 g，龟甲 15 g。

③心脾两虚证。面色少华，神疲乏力，头目眩晕，失眠多梦，心悸气短，食欲不振，食后腹胀，大便不调。舌质淡，舌苔薄白，脉细弱。

治则：补益心脾。

代表方药：归脾汤或十全大补汤加减。

药物组成：黄芪 45 g，太子参 12 g，当归 15 g，炒白术 15 g，龙眼肉 9 g，蜜炙甘草 9 g，炒白芍 15 g，肉桂 9 g。

④阴阳两虚证。畏寒肢冷、面色无华、五心烦热、咽干舌燥，舌质淡红，舌苔白润，脉象细弱。

治则：阴阳双补，养阴温阳。

代表方药：龟鹿二仙胶加减。

药物组成：太子参 15 g，白术 15 g，淮山药 30 g，白茯苓 20 g，黄芪 30 g，肉苁蓉 15 g，当归 15 g，鹿角胶 10 g，龟甲 12 g，枸杞子 15 g，肉桂 9 g，白芍 12 g。

⑤气阴亏虚证。

神疲乏力，气短，心悸，自汗或盗汗，口干少饮，五心烦热，失眠。舌质淡或红，苔少，脉细弱。

治则：益气养阴。

代表方药：生脉饮加减。

药物组成：人参 15 g，麦冬 9 g，五味子 9 g，炒白术 15 g，白茯苓 15 g，甘草 9 g，北沙参 15 g，地黄 15 g，当归 15 g。

5.3.2 其他中医特色疗法 ①耳针。取皮质下、脾、胃、心、肾、膈、内分泌、肾上腺。每次选用 3~4 穴，毫针刺法，或压丸法。

②穴位注射。取血海、膈俞、脾俞穴、足三里。用当归注射液进行穴位注射。

③穴位埋线。取血海、肾俞、脾俞穴、肝俞。用可

溶性羊肠线埋藏,每次选2穴,两周1次。

5.4 临床中常见中成药推荐 见表2^[25]。

5.5 围化疗期卵巢癌骨髓抑制的中医管理 见表3^[25]。

表2 卵巢癌化疗后骨髓抑制的中成药干预方法

处方	治则	主要临床表现	用药组成	用法用量及疗程	证据级别	推荐意见
贞芪扶正颗粒	补气养阴	神疲乏力	黄芪,女贞子	1次1袋,2次/d,连服3周	C	弱推荐
复方皂矾丸	生血止血,益气养阴	头晕,胸闷乏力	皂矾,西洋参,海马,肉桂,大枣,核桃仁	1次8丸,3次/d,连服10d	C	强推荐
芪胶升白胶囊	补血益气	头昏眼花,气短乏力,自汗盗汗	大枣,阿胶,血人参,淫羊藿,苦参,黄芪,当归	1次4粒,3次/d,连服4周	C	弱推荐
生白合剂	补肾益气	头晕耳鸣	淫羊藿,枸杞子,甘草,黄芪,冬虫夏草	化疗前3日,3次/d,每次40mL,连服2周	C	弱推荐
地榆升白片	生血	头晕目眩	地榆	1次2片,3次/d,每日6片,连服2周	C	强推荐
复方阿胶浆	补气养血	气血两虚,头晕目眩,心悸失眠,食欲不振	阿胶,红参,熟地黄,党参,山楂	1次20mL,3次/d,连服2周	C	弱推荐
血速升颗粒	益气温阳,养血活血	头晕目眩,心悸失眠	黄芪,淫羊藿,鸡血藤,当归,阿胶,山楂	1次1袋,3次/d,连服2周	C	弱推荐
生血宝颗粒	养肝肾,补气血	神疲乏力,头晕耳鸣	制何首乌,女贞子,桑椹,墨旱莲,白芍,黄芪,狗脊	1次1袋,2次/d,连服2周	C	强推荐

注:C表示证据级别为低质量。

表3 围化疗期卵巢癌骨髓抑制的中医管理(适宜技术)

干预措施	穴位	操作方法	证据级别	推荐意见
直接灸	神阙、气海、关元、足三里	患者取仰卧位,充分暴露所灸穴位,点燃艾条于上述穴位进行施灸治疗,施灸时以患者感到温热但无灼痛感为度,治疗时注意定时去除烟灰,避免烫伤或烧坏衣物,每穴灸20min左右,1次/d,治疗6次/周,共治疗3周	D	弱推荐
针刺	足三里、三阴交、血海、肾俞(均双侧取穴)	取侧卧位,均直刺进针1.5寸后,采用捻转补法,针下得气后,捻转角度小,用力轻,频率慢,操作时间短,每10min手法1次,1次/d,每次30min,连续5d	B	弱推荐
穴位注射	足三里(双侧取穴)	患者取平卧位,抽取2mL黄芪注射液,右手持注射器对准足三里穴,快速进入皮下,然后缓慢将针推进,达到一定深度后提插补泻手法使之产生得气感应,无回血后,缓慢注入黄芪注射液,以局部酸胀能忍为度,每日1次,双侧交替,从患者化疗前1天至化疗结束后1天为1个疗程,共10d	C	弱推荐

注:B说明证据级别为中等质量;C说明证据等级为低质量;D说明证据等级为极低质量。

6 骨髓抑制的西医治疗

总体的治疗原则是保证在抗肿瘤治疗的过程中,以预防和减轻骨髓抑制作为首要目标,针对性地采用各种医疗方案。同时针对骨髓抑制的程度不同,亦有不同的治疗方案。

针对一般状态较好且骨髓抑制在1~2级的患者,可采用纯中医药治疗,仅在必要时配合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、重组人白介素-11(rhIL-11)、血小板生成素(TPO)等治疗;针对状态不佳且骨髓抑制在3~4级的患者,建议采用中医与西医结合的方案进行以提高疗效,改善患者生活质量,减少并发症的发生。

6.1 治疗目标 西医治疗的首要目标为在短时间内尽可能减轻骨髓抑制的程度,最大限度减少对抗肿瘤治疗的干扰,从而一定程度上提高治疗的成功率,与此同时,还可以预防各类风险。中性粒细胞减少治疗的首要目标是针对粒细胞减少相关性发热、感染、脓毒综合征,甚至死亡等风险,做到一定程度的预防和降低。血

小板减少治疗的首要目标是减少出血风险,主要手段是将血小板维持在一定的水平范围内。贫血治疗的首要目标是为了缓解血液携氧能力的不足,改善机体组织缺氧状态及其带来的贫血症状。

6.2 治疗方法 (1)中性粒细胞减少。G-CSF通常会引起中性粒细胞减少,在使用中分为预防性和治疗性两类情形使用,前者又分为一级预防和二级预防。所谓的一级预防针对可能出现严重粒细胞减少的患者,在首次使用化疗药物后的24h以内使用G-CSF,作为预防性治疗手段;而二级预防指的是对既往化疗未预防性使用G-CSF但发生过FN或剂量限制性中性粒细胞减少症的患者,在进行下次化疗后预防性使用G-CSF。值得关注的是,针对在进行预防性使用G-CSF后仍然会发生FN的患者,需要做一定程度的特殊处理,主要包括降低或改变化疗方案;针对既往未发生FN或剂量限制性中性粒细胞减少症的患者,本周期不推荐预防性使用G-CSF,接下来化疗周期需重新评估;G-CSF不推荐应用于放疗、化疗患者的预防;粒细胞-巨噬针对

FN 的预防,不推荐使用 G-CSF。G-CSF 的治疗性使用需要以是否预防性使用过 G-CSF 作为判定依据进行针对性的处理:①针对已预防性使用短效 G-CSF 的患者,可以继续给药至中性粒细胞恢复或接近正常水平;②针对已预防性使用过长效 G-CSF 的患者,并不推荐再额外补充短效 G-CSF;③针对未预防性使用 G-CSF 且伴有感染风险因素,可考虑治疗性使用。需要说明的是,G-CSF 应在化疗后 24~72 h 给予,化疗前 48 h 内或化疗同时禁止给药。

(2) 血小板减少。

预防与治疗方法有促血小板生成药物重组人血小板生成素(rhTPO)、rhIL-11 和直接血小板输注。与 G-CSF 一样,前述药物的使用同样分为预防性和治疗性用药两种,其一级预防的适用指征尚未明确;二级预防:出现过 3 级及以上血小板减少或 2 级血小板减少但伴有出血高风险因素,在化疗后 6~24 h 开始使用。已知血小板最低值出现时间的患者,可提前 10~14 d 开始预防性用药。促血小板生成药物的治疗性用药推荐:在血小板减少 2 级及以上时给予用药,同时监测血小板水平至正常范围或较用药前升高 $50 \times 10^9 / L$ 时停药。针对重度患者,血小板输注是最快、最有效的治疗方法,其指征包括 WHO 规定的 2 级及以上出血症状,或只有 0~1 级出血症状但血小板计数达到预防性输注指征的患者。

针对有高出血风险的患者,当血小板 $\leq 10 \times 10^9 / L$ 时,需预防性输注血小板;对于某些有活动性出血或有坏死成分的实体瘤,即便血小板计数超过 $10 \times 10^9 / L$,也应该预防性血小板输注。

(3) 贫血。

预防与治疗方法主要包括口服铁剂、叶酸、维生素 B_{12} 、注射促红细胞生成素(EPO)和输血治疗。建议所有接受 EPO 治疗的患者均考虑补充铁剂以保证原材料供应充足,同时对铁、总铁结合能力、转铁蛋白饱和度或铁蛋白水平进行实时检测。与口服铁剂相比,静脉补充铁剂能直接被人体吸收,起效快,无胃肠道刺激症状,因此作为补铁的首要手段。与此同时,常规补铁治疗应每日补充叶酸和维生素 B_{12} 。对于临床上,推荐高度疑似叶酸和维生素 B_{12} 缺乏且排除营养不良的患者直接使用静脉铁剂。补充 EPO 符合人体的正常生理,是临床上最常用的治疗方法,以改善生活质量,使输血需求下降。推荐 EPO 治疗的血红蛋白初始值 $\leq 100 g/L$,血红蛋白 $< 80 g/L$ 时不建议化疗,目标值为 $110 \sim 120 g/L$,EPO 治疗的剂量应根据血红蛋白水平和治疗反应而定。虽然说全血或红细胞输注是治疗贫血最有效且见效最快的治疗措施,但存在输血相关风险,同时常常面临资源有限的困境,所以在临床中必须严谨地评估输

血指征,输血的同时也可联用 EPO、补充铁剂等。

7 中医调护

饮食调理。在食物选择上,应以清淡、易消化、营养丰富作为准则,四证合参合理选择药膳,如太子参、西洋参、党参、石斛、黄芪、当归、红枣、龟胶、制黄精、阿胶、鱼胶等搭配粥类,预防和改善骨髓抑制。

运动康复。不可剧烈运动,根据实际身体状况慢走、太极拳、八段锦、五禽戏等以微微出汗,舒缓心情为主要目的。

情志调适。放化疗引起的身体不适,患者易出现肝郁气滞、焦虑等情况,要适当给予心理疏导,关注其身心健康。

参考文献:

- [1] FRIEDRICH M, FRIEDRICH D, KRAFT C, et al. Multimodal treatment of primary advanced ovarian cancer [J]. *Anticancer Res*, 2021, 41(7): 3253-3260.
- [2] CRAWFORD J, DALE D C, LYMAN G H. Chemotherapy-induced neutropenia: risks, consequences, and new directions for its management [J]. *Cancer*, 2004, 100(2): 228-237.
- [3] LYMAN G H, ABELLA E, PETTENGE L R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2014, 90(3): 190-199.
- [4] 王炳胜,李永申,彭东长,等.中西医结合治疗重度骨髓抑制疗效观察 [J]. *中国中医急症*, 2006, 15(7): 714-715.
- [5] 何流,钱志英.中西医结合防治肿瘤化疗所致骨髓抑制的临床研究 [J]. *肿瘤研究与临床*, 2006, 18(6): 411-412.
- [6] 李万珍,谢守勇.中西医结合治疗化疗中常见的骨髓抑制反应 [J]. *四川中医*, 2005, 23(9): 18-19.
- [7] 武迎磊,崔向丽,袁耀辉,等.抗肿瘤药物引起骨髓抑制的预防及治疗 [J]. *药品评价*, 2010, 7(14): 30-36.
- [8] BLAYNEY D W, SCHWARTZBERG L. Chemotherapy-induced neutropenia and emerging agents for prevention and treatment: A review [J]. *Cancer Treat Rev*, 2022, 109: 102427.
- [9] 徐瑞华,石远凯,冯继锋,等.中国肿瘤化疗相关性血小板减少症专家诊疗共识(2019 版) [J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2020, 12(1): 51-58.
- [10] FORCELLO N P, KHUBCHANDANI S, PATEL S J, et al. Oxaliplatin-induced immune-mediated cytopenias: a case report and literature review [J]. *J Oncol Pharm Pract*, 2015, 21(2): 148-156.
- [11] MACHLUS K R, THON J N, ITALIANO J E Jr. Interpreting the developmental dance of the megakaryocyte: a review of the cellular and molecular processes mediating platelet formation [J]. *Br J Haematol*, 2014, 165(2): 227-236.
- [12] ZORZI D, LAURENT A, PAWLIK T M, et al. Chemotherapy-associated hepatotoxicity and surgery for colorectal liver metastases [J]. *Br J Surg*, 2007, 94(3): 274-286.
- [13] 马军,王杰军,张力,等.肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015—2016 版) [J]. *中国实用内科杂志*, 2015, 35(11): 921-930.
- [14] 李笑秋. 肿瘤患者贫血发生率及相关因素分析 [J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(4): 446-447.
- [15] 宋正波,陆舜,冯继锋,等.中国肿瘤相关性贫血发生率及治疗现

- 状的流行病学调查研究[J]. 中国肿瘤, 2019, 28(9): 718-722.
- [16] 温灏. PARP 抑制剂不良反应管理的中国专家共识(2021 年版) [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(11): 1119-1130.
- [17] 郭荣霞, 高荣美, 黄清香, 等. 造血干/祖细胞造血记忆机制的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(1): 16-23.
- [18] ITO K, ITO K. Hematopoietic stem cell fate through metabolic control [J]. Exp Hemato, 2018, 64: 1-11.
- [19] HE M, WANG N, ZHENG W, et al. Ameliorative effects of ginsenosides on myelosuppression induced by chemotherapy or radiotherapy[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 268: 113581.
- [20] AL-SABAH J, BACCIN C, HAAS S. Single cell and spatial transcriptomics approaches of the bone marrow microenvironment[J]. Curr Opin Oncol, 2020, 32(2): 146-153.
- [21] CRANE G M, JEFFERY E, MORRISON S J. Adult haematopoietic stem cell niches[J]. Nat Rev Immunol, 2017, 17(9): 573-590.
- [22] ZHENG P, CHANG X, LU Q, et al. Cytopenia and autoimmune diseases: a vicious cycle fueled by mTOR dysregulation in hematopoietic stem cells[J]. J Autoimmun, 2013, 41: 182-187.
- [23] STURGEON C M, DITADI A, AWONG G, et al. Wnt signaling controls the specification of definitive and primitive hematopoiesis from human pluripotent stem cells[J]. Nat Biotechnol, 2014, 32(6): 554-561.
- [24] 曾妙, 黄洋, 甘家丽, 等. 基于造血干细胞衰老及造血微环境损伤探讨骨髓抑制机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(22): 3990-3994.
- [25] 吴仙. 中医疗法对化疗后骨髓抑制干预效果的网状 Meta 分析[D]. 南昌: 江西中医药大学, 2023.

编辑: 季春来

收稿日期: 2024-04-17

