

中西医结合治疗结直肠癌术后化疗骨髓抑制的研究进展

周堂云

大方县中医医院, 贵州 大方 551600

摘要: 结直肠癌术后化疗所致的骨髓抑制会影响化疗进程, 降低患者生活质量, 威胁患者的生存期限。骨髓抑制的防治在化疗进程中显得尤为重要, 现代医学主要采用重组人粒细胞刺激因子 (G-CSF) 等药物进行治疗, 但成本较高。中医药在缓解化疗所致的毒害反应方面体现了显著的优势。通过研究大量文献分析, 探索中西医结合在治疗结直肠癌术后化疗所致骨髓抑制上的选择方案与研究进展, 并做此综述, 为中医进一步发展, 探索中西医创新疗法奠定基础。

关键词: 骨髓抑制; 结直肠癌; 化疗; 免疫功能

0 引言

消化系统中常见的恶性肿瘤包括结直肠癌。结直肠癌的发病率与致死率高。中国在世界范围内属于结直肠癌低发地区, 但中国的结直肠癌患者数量仍在不断增长, 已升高至我国恶性肿瘤第二位, 致死率高居第五位。由于发病早期症状表现并不明显, 确诊时大部分患者往往已处于结直肠癌晚期, 错失外科手术最佳根治时间。因此, 化疗成为了治疗该群体的主要方式。化疗药物不加选择地对增殖迅速的细胞进行灭杀, 在这一过程当中, 骨髓细胞也一并被损伤、消灭。所以化疗过后常常出现毒副作用, 骨髓抑制作为其中常见的不良反应之一。骨髓抑制将降低患者体内红细胞、白细胞、血小板等的计数水平, 出现贫血、免疫机制下降等现象, 严重阻碍了治疗方案的顺利进行。基于骨髓抑制的不利影响, 本文将从中西医两方面针对结直肠癌患者术后化疗产生骨髓抑制的治疗方案进行综述。

1 骨髓抑制病因病机

1.1 传统中医药对化疗所致骨髓抑制的病理研究

骨髓抑制临床症状表现为面色苍白或萎黄、头晕乏力、四肢酸软、心悸、脱发等症状, 舌质淡或淡红, 脉细无力或沉等体征, 当属于中医学“虚劳(气血亏虚证)”范畴。中医理论认为, 脾胃为气血生化之源; 此外还指出, 肾藏精气, 内寓元阳, 为元气之根。化疗药物会损害脾胃, 进而影响骨髓造血功能, 导致骨髓抑制^[6]。

1.2 现代医学对于化疗所致骨髓抑制的病理研究

骨髓抑制主要分为两大类, 即为急性骨髓抑制和潜在骨髓损伤。急性骨髓抑制是由于化疗过程中造血祖细胞耗竭, 骨髓无法满足正常造血需求; 当化疗药物作用于造血干细胞时, 其自我更新能力将受到药物毒性, 导致潜在骨髓抑制。综上所述, 功能异常的造血干细胞与造血祖细

胞将导致骨髓抑制。此外, 造血组织形态结构改变, 集落刺激因子的破坏, 骨髓增殖周期异常, 骨髓细胞凋亡等均作为骨髓抑制的病因。

2 影响骨髓抑制发生率的因素

结直肠癌发病率随着年龄增长呈升高趋势。由于免疫系统退化严重, 老年结直肠癌患者存在更高的骨髓抑制风险, 外周血中全血细胞减少发生频率更高, 免疫功能破坏程度更为严重, 感染系数更高。张宁刚^[1]等通过对 83 例结直肠癌患者进行观察, 发现其中有 49 例出现骨髓抑制, 骨髓抑制发生率为 59%。基于老年群体发生骨髓抑制危险性更高, 苏贺^[2]等对该高发群体进行骨髓抑制影响因素的探究。经过筛选, 回顾性分析了 80 例老年结直肠癌病例。通过将具有统计学意义的个体资料进行单项回归分析, 将资料总体建立多元分析模型, 该研究表明多药联合化疗方案的选择、化疗时间长、化疗前血清核因子 E2 相关因子 2 低表达、化疗前白细胞计数低表达均是结直肠癌患者化疗后骨髓抑制的影响因素。

3 骨髓抑制预防和治疗方案选择思路

3.1 提高化疗前血清核因子 E2 相关因子 2 表达水平

Nrf2 是细胞防御系统的核心调控分子, Nrf2 高表达可避免骨髓细胞受到亲电性、氧化性应激导致损伤。阙琳玲^[3]团队针对 Xrf2mRNA 表达水平与骨髓抑制程度的相关性进行研究。该研究表明 Nrf2 表达水平与白细胞、中性粒细胞减少程度呈负相关性, 与骨髓抑制程度存在显著相关性。患者在化疗前 Nrf2 低表达, 其造血祖细胞对化疗药物毒性抵抗力较弱。对此, 可针对使用药物, 例如富马酸二甲酯等增强 Nrf2 活性, 芍药汤激活 Nrf2 的信号通路。王晓燕团队^[4]评估了芍药汤的细胞保护作用。该研究使用在 H2O2 诱导的氧化应激模型和棕榈酸诱导的炎症模型进行

评估,证实芍药汤的作用,为临床提供了替代疗法。

3.2 提高血细胞计数水平

白细胞、中性粒细胞计数高表达可增强人体免疫力,减轻化疗药物所致骨髓抑制程度。临床上主要采用重组粒细胞集落刺激因子进行防治。通过药物刺激骨髓中粒细胞进行增殖分化,提高中性粒细胞计数水平。传统中医则根据病理,从健脾补肾、益气养血入手,促进白细胞再生,恢复免疫状态,改善骨髓抑制。

4 西医治疗骨髓抑制研究进展

4.1 粒细胞刺激因子预防和治疗骨髓抑制

骨髓抑制主要表现为患者白细胞、血红蛋白、红细胞、中性粒细胞与血小板数量减少。当前,临床上主要采用重组粒细胞集落刺激因子刺激骨髓细胞迁移,诱导造血干细胞增殖分化,缓解骨髓抑制程度。其中,重组人粒细胞刺激因子和聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子属于常用的 G-CSF。

重组人粒细胞刺激因子临床疗效好,但在体内半衰期短,重度骨髓抑制患者往往无法承受该药物产生的医疗负担。聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子是基于重组人粒细胞刺激因子短效问题而研制出的衍生物,在基因重组技术的作用下将重组人粒细胞刺激因子的氨基酸序列 N 末端共价结合聚乙二醇构建的一种长效 rh G-CSF^[5]。其长效性实现每个化疗周期仅需用药一次便可保障药效,缓解骨髓抑制程度,在降低患者化疗毒害作用的同时改善患者生活质量,具有推广使用的价值。

4.2 药物调节机体免疫机制

乌苯美司可以抗肿瘤,调节免疫功能。王政^[6]等采用伊立替康-亚叶酸钙-氟尿嘧啶标准化疗方案对观察组进行治疗,在此基础上,将乌苯美司给药于实验组,观察治疗效果。实验结果表明,在治疗效果无明显差异的前提下,实验组的白细胞与中性粒细胞减少发生率均低于对照组,可见实验组的骨髓抑制发生率较低。该结果有效说明了,乌苯美司胶囊联合化疗治疗结直肠癌,可以减轻骨髓抑制作用,提高治疗效果。

我国自主研发的阿帕替尼,对于肿瘤的血管生成起抑制作用,在治疗结直肠癌中彰显巨大的潜力^[7]。临床研究表明奥沙利铂与卡培他滨联合化疗可有效治疗结直肠癌,改善结直肠癌病症。邱学科团队^[8]对于阿帕替尼与奥沙利铂、卡培他滨联合治疗方案对于结直肠癌的临床疗效进行探究。通过对 120 例结直肠癌患者治疗效果进行观察,发现采用阿帕替尼联合 XELOX 方案治疗患者 VEGF-2、

MVD 水平低于采用 XELOX 方案治疗患者。阿帕替尼的联合使用对于增强抗肿瘤效果有显著作用,并可能与改善患者免疫功能,缓解不良反应有关。该研究提示了临床试验新方向,为结直肠癌化疗方案提供了新可能。

5 中医治疗骨髓抑制研究进展

5.1 中药

中医将骨髓抑制病因归属于内外两部分,外因为化疗药的毒副作用损伤阴阳,内因则为自身机体五脏功能失调。骨髓抑制治疗应以五脏功能的调理为根基,或健脾和胃,或滋补肾精,或养阴柔肝等,辅助补气养血、活血化瘀、清热解毒等法以治其标,以促进血液化生,改善生存质量,提高化疗完成率。

5.1.1 补中益气

“气旺则血充”,气能生血,气盛则化生血液功能增强。健脾益气将促进骨髓造血功能恢复。参芪扶正注射液具有补中益气功效,其主要成分包括党参和黄芪,能够调剂机体免疫系统。粒-巨噬系祖细胞会受其促进作用,进行增殖和分化,从而在一定程度上缓解骨髓抑制程度。张小燕团队^[9]对于参芪扶正注射液联合 XELOX 化疗方案后患者毒副反应进行观察,结果显示:参芪扶正注射液联合化疗患者毒副反应明显少于单一使用 XELOX 标准方案进行化疗的患者。该研究证实了参芪扶正注射液联合 XELOX 化疗方案可大幅度改善结直肠癌患者骨髓抑制,提高患者免疫功能。

5.1.2 健脾益气

升血汤可健脾益气,补肝肾,重用生黄芪、太子参调节脾的运化功能。黄芪甘温扶阳,补益中气,配合太子参服用可健运脾气。许炜茹团队^[10]观察升血汤辅助 Xelox 方案化疗患者骨髓抑制程度,结果表明联合使用升血汤治疗患者白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白减少程度均低于仅使用 Xelox 方案化疗患者。该研究证实升血汤联合 Xelox 方案治疗能有效减轻骨髓抑制程度,提高疗效,改善生活质量。

5.1.3 健脾养血

现代医学常采用细胞因子进行升血,针对重组人粒细胞刺激因子短效性的特点,可采取聚乙二醇化方式延长其在体内半衰期。此外可以通过中药方剂健脾养血辅助化疗方案,改善骨髓抑制情况。

肖遥团队^[11]针对加味当归补血汤联合 FOLFOX 方案治疗结直肠癌案例进行研究。通过对于使用加味当归补血汤进行干预前后患者骨髓抑制水平差异分析(对照世界卫

生组织关于《抗癌药物常见毒副反应分级标准》),得出结论:加味当归补血汤可以调节机体免疫功能,降低骨髓抑制发生率。

葛善义^[12]等人将 60 例大肠恶性肿瘤患者分为实验组与对照组,进行对照实验,观察中药健脾养血方剂影响化疗所致骨髓抑制的程度。实验组在此常规化疗的基础上结合口服健脾养血方剂进行治疗。通过对于重度(III-IV)骨髓抑制发生频次的比较,发现实验组重度(III-IV)骨髓抑制发生率明显低于对照组;血常规指标均明显高于对照组。该研究得出结论,中药健脾养血方剂联合化疗可有效降低化疗导致的骨髓抑制水平,并且对于 III-IV 度骨髓抑制有效。

5.1.4 滋补肝肾

《素问》有云:“肾主骨生髓”“髓者,骨之充也”,补肾法能够有效提高血细胞计数水平,常用于骨髓抑制的预防。临床实验表明,健脾补肾膏方、补肾健脾方、脾肾方等滋补肝肾的方剂均可有效缓解骨髓抑制。秦丽^[13]团队对于补肾解毒活血方、益气补血方两药剂进行研究,同样证实了此二药方可缓解骨髓抑制,提高疗效。上述研究综合验证了补肾法对于改善骨髓抑制方面的作用。

5.2 针灸

针灸作为另一种辅助疗法,在骨髓抑制方面也起到了显著的效果。通过经络穴位,可调理机体整体;通过局部针刺,可缩小药物作用范围,实现靶向给药,降低毒副作用^[14]。为缓解患者毒害反应,改善骨髓抑制,中医主要选择补益要穴,具体为足三里、气海和关元等,并且配合背俞穴进行针灸。艾灸是主流疗法,此外有温针灸、天灸、灸药结合等方式^[15]。

6 中医药对改善肠癌化疗患者免疫功能的研究

免疫缺陷常表现易患恶性肿瘤、易反复感染、易发生免疫系统疾病^[16],免疫缺陷致肿瘤细胞生长,肿瘤细胞重素致免疫抑制加剧。因此,提高患者免疫功能对于肿瘤患者来说至关重要。增强细胞免疫功能,可以减轻肿瘤抑制免疫^[17]。现如今,免疫治疗成为治疗肿瘤的一大热点,但目前还未在全国普及开展治疗。免疫治疗的领域也还为健全,2021 年是开展免疫治疗肺癌的第一年^[18]。帕博利珠单抗作为晚期肠癌的一线免疫治疗药物于 2021 年获批,目前也还未在全国开展治疗。而回输 DC-CIK 细胞是目前较广的生物免疫治疗方式^[19]。

中医药在增强肿瘤患者免疫功能方面独具特色,中医将免疫功能低下归属于“虚劳”范畴,以脾肾亏虚为主^[20],

治疗强调补肾健脾。补脾方如四君子汤、六君子汤、二苓苡仁汤、小建中汤、理中汤等,补肾方如龟鹿二仙胶、右归丸,以及各医家的验方。费雁等^[21]通过建立肠癌小鼠模型,四君子汤灌入肠癌小鼠胃内,第八天进行采血,检测小鼠免疫球蛋白 IgA、IgM、IgG 及 T 淋巴细胞 CD3+、CD4+、CD8+。结果显示,治疗组模型免疫功能指标较空白组明显升高,这表明四君子汤能提高肠癌小鼠免疫功能。屠建国等^[22]研究了龟鹿二仙胶对晚期结直肠癌患者的免疫功能。观察组采用龟鹿二仙胶+FOLFOX6 方案化疗,对照组采用常规 FOLFOX6 方案化疗。结果表明,CD3+、CD4+、CD4+/CD8+/NK 细胞活性均显著高于对照组。龟鹿二仙汤能改善患者的免疫功能。颜地雪^[23]以健脾利湿为方药(党参 10g、茯苓 15g、陈皮 15g、炒白术 10g、半夏 15g、枳壳 15g、厚朴 10g、薏苡仁 20g、半夏 10g、炙甘草 6g)治疗结肠癌患者。化疗方案是 XELOX。结果患者免疫功能明显提高,总有效率为 88.89%。中医药在提升患者免疫功能方面疗效显著,大力扶持中医也是“十四五”规划中提出的,未来中医将得到很好发展。

7 讨论

大多数结直肠癌患者确诊是已经发展至中后期,需进行化疗缓解肿瘤生长,延续患者生命。化疗药物在抑制肿瘤生长的同时还会引起神经、消化道、骨髓等方面的不良反应。本综述则是针对骨髓抑制展开研究。现代医学多采用粒细胞集落刺激因子治疗,效果良好但价格昂贵;中医秉持“扶正驱邪”的观念,从整体入手进行调理,辅之以药物。多数研究表明口服中药、药灸疗法等中药学疗法均可降低白细胞、中性粒细胞、血小板、血红蛋白含量减少发生的可能性,能够较为安全、有效且实惠地防治骨髓抑制。中西医结合医治结直肠癌术后化疗骨髓抑制作用的成效显而易见。

从结直肠癌术后化疗后骨髓抑制的治疗方案切入,愿进一步思考,中医药学的魅力,中西医结合疗法的重大意义。中医药学作为中华民族几千年流传而来的瑰宝,作为中国古代科学的伟大成就,作为中华优秀传统文化不可或缺的一部分,保障了无数中华儿女的生命安全,是当之无愧的宝藏。应积极探索中西医结合方式,充分发挥中医的协同作用。然而,当前对于中西医结合疗法的研究仍存在较大的发展空间:(1)多数研究结果取证于小样本,其普适性有待考证;(2)中医疗法仍缺充分的循证医学证据,仍需学者们深入分子水平进行研究。例如叶强团队探究艾灸足三里对 Notch 信号通路的影响^[24]这类深入分子结构的

研究还需我们共同丰富与发展。

参考文献:

- [1]张宁刚,王育生,李秀秀,宋雪峰,温璐.贝伐珠单抗联合不同化疗方案治疗晚期结直肠癌的不良反应[J].药物不良反应杂志,2017,19(05):346-352.
- [2]苏贺,李志刚,王一尧.老年结直肠癌患者化疗后骨髓抑制发生情况及其影响因素[J].中国老年学杂志,2021,41(20):4391-4394.
- [3]曹宝山,阙琳玲,张煜,陈森,尹文琤,王世凡,马力文,余四旺.外周血单个核细胞中 Nrf2 mRNA 表达水平与化疗后骨髓抑制程度的相关性分析[J].肿瘤,2012,32(02):124-129.
- [4]王晓燕,花宝金,李卫东.芍药汤激活 Keap1/Nrf2/ARE 信号通路抗氧化损伤的体外效应机制[J].中华中医药学刊,2020,38(12):94-99.
- [5]周建红,陈海辉,张日光,黄慧娟.聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子预防老年消化道肿瘤患者化疗后中性粒细胞减少的临床效果[J].实用医学杂志,2020,36(20):2825-2829.
- [6]王政,张晓燕,杜珂.乌苯美司胶囊联合化疗对转移性结直肠癌患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J].中国医院用药评价与分析,2016,16(09):1224-1226.
- [7]黄广优.阿帕替尼在治疗消化系统恶性肿瘤中的研究进展[J].临床合理用药杂志,2021,14(01):179-180.
- [8]邱学科,林恒军,章波,张继超,吴海啸,项美姣.阿帕替尼联合奥沙利铂、卡培他滨治疗结直肠癌的临床疗效[J].中国新药与临床杂志,2021,40(08):578-582.
- [9]张小燕,侯晓春.参芪扶正注射液联合 XELOX 化疗对老年结直肠癌患者 T 淋巴细胞亚群、CEA、CA125 和 CA724 及生存质量的影响[J].中国老年学杂志,2021,41(23):5201-5203.
- [10]许炜茹,张青,富琦,徐咏梅,于洁,杨国旺,王笑民,许金,王皓.升血汤对转移性结直肠癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(06):2230-2232.
- [11]肖遥.加味当归补血汤治疗结直肠癌化疗后骨髓抑制及免疫功能下降的临床研究[D].南京中医药大学,2018.
- [12]葛善义,宋晓冬,肖羽,邵荣江.中药健脾养血方剂对改善大肠恶性肿瘤化疗患者骨髓抑制的疗效[J].中国慢性病预防与控制,2018,26(07):533-536.
- [13]秦丽,许成勇,王毓国,窦永起.应用益气养血、健脾补肾法治疗化疗后骨髓抑制[J].中医杂志,2017,58(12):1017-1020.DOI:10.13288/j.11-2166/r.2017.12.008.
- [14]黄金昶.发挥针灸治疗肿瘤优势促进中西医结合发展[J].中国针灸,2018,38(10):1123-1124.
- [15]李姗姗,唐慧玲,祝秋梅,刘宝虎,徐枝芳,孟红.针灸治疗放化疗后骨髓抑制研究进展[J].针灸临床杂志,2019,35(05):86-89.
- [16]Hanahan D,Weiberg R A .Hallmarks of cancer:the next generation.[J].Cell,2011,144(5):646-674.
- [17]陈海,毛建平.肿瘤免疫逃逸与 T 淋巴细胞关系的研究进展[J].中国生物工程杂志,2012,32(10):86-92.
- [18]方文峰,张力.夯实标准,突破禁区,早赢未来:2021 年肺癌免疫治疗进展[J].肿瘤综合治疗电子杂志,2022,8(01):78-84.
- [19]王铁,韩锦胜,韩亚妹,马新杰,孙智广,于景超,蔡建辉.结肠癌患者 CME 术后化疗联合 DC-CIK 细胞免疫治疗的临床疗效和安全性[J].中国肿瘤生物治疗杂志,2016,23(03):397-402.
- [20]魏文培,管佳宁,由凤鸣,祝捷,郑川.中医药调节结肠癌免疫功能的研究进展[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(04):60-63.
- [21]欧阳庆武,费雁,魏运姣,段青.四君子汤对结肠癌小鼠肠道菌群及免疫功能的调节作用[J].中国老年学杂志,2021,41(21):4819-4823.
- [22]徐炜,屠建国,王际云,王安镭.龟鹿二仙胶加味辅助化疗治疗晚期大肠癌患者疗效及对免疫功能及生存质量的影响[J/OL].中华中医药学刊:1-6[2022-02-16].
- [23]严地雪.健脾渗湿方联合化疗治疗结肠癌患者术后对免疫功能、远期预后的影响[J].江西医药,2021,56(11):1955-1958.
- [24]叶强,高彤,梁花花,王亚军.艾灸足三里对化疗后骨髓抑制小鼠 Notch 信号通路的影响[J].中国中医基础医学杂志,2020,26(12):1803-1807.

作者简介:周堂云(1995—),男,汉族,贵州大方,研究生学历,大方县中医医院,主治医师,中医肛肠疾病。