卵巢癌患者化疗后白细胞减少症与中医体质的相关性分析

徐佳越[1],胡佳裕[1],刘芳媛[1],郭滢[2],韩凤娟[2*]
(1. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040;
2. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘 要:目的:通过对卵巢癌化疗后出现白细胞减少症的患者进行中医体质的问卷调查,探讨中医体质与卵巢癌化疗后白细胞减少症的相关性。方法:对符合纳入标准的249例确诊为卵巢癌且在化疗之后出现白细胞减少症的患者进行调查问卷,采用皮尔逊χ^2检验的统计学方法分析中医体质与卵巢癌患者化疗后出现白细胞减少的相关性。结果:①49岁及以上年龄的卵巢癌患者化疗后出现白细胞减少症的发病率高达63.1%;②卵巢癌化疗后出现白细胞减少症的患者中气虚体质占27.7%;③卵巢癌患者化疗后出现白细胞减少与气虚体质具有一定的相关性。结论:卵巢癌化疗后出现白细胞减少症与气虚体质具有密切的联系,本研究结果可以为临床上卵巢癌患者化疗后白细胞减少症的预防提供临床依据。

关键词:卵巢癌;化疗后;气虚体质;白细胞减少症
中图分类号: **文献标识码**:A **DOI**:10.19656/j.cnki.1002-2406.XXXXXX01

引用格式
徐佳越,胡佳裕,刘芳媛,等. 卵巢癌患者化疗后白细胞减少症与中医体质的相关性分析[J]. 中医药信息, XXXX, XX(XX): 1-5.
XU J Y, HU J Y, Liu F Y, et al. Correlation analysis of leukopenia and TCM constitution in patients with ovarian cancer after chemotherapy[J]. Information on TCM, XXXX, XX(XX):1-5.

Correlation Analysis of Leukopenia and TCM Constitution in Patients with Ovarian Cancer after Chemotherapy

XU Jiayue[1], HU Jiayu[1], Liu Fangyuan[1], GUO Ying[2], HAN Fengjuan[2*]
(1. *Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*; 2. *The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine*, *Harbin* 150040, *China*)

Abstract: Objective: To investigate the correlation between TCM constitution and leukopenia in patients with ovarian cancer after chemotherapy. Methods: 249 patients diagnosed with ovarian cancer with leukopenia after chemotherapy were investigated. Pearson χ^2 test was used to analyze the correlation between TCM constitution and leukopenia after chemotherapy in ovarian cancer patients. Results: The incidence of leukopenia in ovarian cancer patients aged 49 years and above was up to 63.1% after chemotherapy. Qi deficiency accounted for 27.7% of the patients with leukopenia after chemotherapy of ovarian cancer. There was a certain correlation between leukopenia and constitution of Qi deficiency in ovarian cancer patients after chemotherapy. Conclusion: The occurrence of leukopenia after chemotherapy of ovarian cancer is closely related to constitution of Qi deficiency. This study provided clinical basis for the prevention of leukopenia after chemotherapy of ovarian cancer patients.

Key words: Ovarian cancer; Post-chemotherapy; Constitution of Qi deficiency; Leukopenia

---

基金项目:国家自然科学基金面上项目(82074484);黑龙江省自然科学基金项目(ZD2018020);黑龙江省中医药科研项目(ZHY19-018)
作者简介:徐佳越(1993-),女,博士研究生,主要从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究工作。
通讯作者:韩凤娟(1971-),女,主任医师,教授,博士研究生导师,主要从事中西医结合治疗妇科肿瘤的临床研究工作。

卵巢癌是最严重的妇科生殖系统恶性肿瘤之一,其发病率和病死率均位于妇科癌症首位[1]。由于卵巢组织的复杂性,其早期的症状较为隐匿,确诊困难,临床上主要通过手术联合化疗的方式进行治疗,其中铂类与紫杉醇联合运用在卵巢癌的治疗中取得了良好的临床疗效[2]。然而,即使经过标准的手术和化疗,卵巢癌的五年存活率依旧在较低水平[3-4]。化疗药物可以作用于癌细胞增殖周期,通过抑制癌细胞的分裂和增殖,抑制肿瘤的生长[5],但同时也会导致骨髓造血细胞的损伤,致使外周血细胞数量下降,其中以白细胞减少症的发生最为常见[6]。白细胞减少症患者的白细胞数量持续低于4.0×10^9/L,临床上多以免疫功能降低,反复发热,易发生感染,倦怠乏力等为表现。这不仅降低了治疗的疗效同时严重影响到卵巢癌患者的治疗进程和患者的生存质量[7-8]。

现代医学对于肿瘤患者化疗后白细胞减少症的治疗主要是以改善骨髓造血功能,升高白细胞为主[9]。中医学以整体观念、辨证论治为治疗原则,认为中医体质与人体的健康和疾病发生、发展及预后有着密切的关系,体质决定了疾病的证候类型、变化转归以及防治效果[10-11]。近年来,基于"治未病"思想探讨中医体质与恶性肿瘤发病机制的研究逐渐增多,并取得了颇为丰富的成果[12]。但对于中医体质与卵巢癌患者化疗后出现毒副作用的关系研究较少。中医学认为"邪之所凑,其气必虚",气能营养肌肤,化生血液,能护卫肌肤,防止外邪入侵,同时也可去除侵入人体的病邪,而气虚在临床上多表现为疲惫虚弱,倦怠乏力,免疫力低等。白细胞减少症的表现与气虚质的表现不谋而合。因此,本研究旨在分析气虚体质与卵巢癌化疗后白细胞减少症的相关性,从而为临床上化疗后白细胞减少症的未病先防提供一定的诊疗思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究选择2019年3月—2021年3月在黑龙江中医药大学附属第一医院妇一科及哈尔滨医科大学附属第三医院妇三科就诊并确诊为卵巢癌且在化疗之后出现白细胞减少症的患者249例。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

确诊为卵巢癌的患者且在化疗之后出现白细胞计数$<4.0\times10^9$/L,具体参照世界卫生组织(WHO)公布的抗癌药物急性及亚急性毒副反应分级标准中白细胞计数分度。

1.2.2 中医体质诊断标准

根据《中医体质分类与判定标准》[13]中中医体质分类与判定表对卵巢癌化疗后白细胞减少症患者进行调查问卷,根据问卷得分情况,判定患者的体质类型。

1.3 纳入标准

①有明确的卵巢癌病理诊断,且化疗均在本院进行的患者;②年龄在14~70岁之间,预计生存期>3个月;③化疗前外周血中白细胞计数在正常范围内;④化疗后外周血中白细胞计数$<4.0\times10^9$/L,且卡氏评分>60分以上者;⑤一般状态良好,无严重心、肝、肾功能异常者;⑥病例完整记录者;⑦自愿参加本次调查者。

1.4 排除标准

①非原发性卵巢癌,为转移性卵巢癌或诊断尚未明确者;②接受化疗前已经出现白细胞减少症的患者;③化疗后有感染症状或使用抗生素的患者;④有语言沟通困难,不能进行清楚问卷调查的患者;⑤有精神疾病的患者;⑥不愿意接受本次调查者;⑦病例资料不完整者。

1.5 观察指标

卵巢癌化疗后出现白细胞减少症患者的血象:以化疗期间患者白细胞计数的最高分度纳入统计分析。

1.6 统计学方法

采用Excel表格记录患者的基本数据,通过SPSS 26.0统计软件进行分析。计数资料采用频数及百分比来进行描述;两组计数资料的比较采用皮尔逊χ^2检验,计量资料采用单因素方差分析以及配对t检验,检验水准$\alpha=0.05$,以$P<0.05$为具有统计学意义。

2 结果

2.1 卵巢癌患者年龄分布情况

249例确诊为卵巢癌,且在化疗后出现白细胞减少症的患者年龄分布情况如下:年龄范围在14~70岁之间,以7年为一个阶段进行例数分布的统计。经过统计显示,42岁之前出现白细胞减少症的患者较少,多数患者化疗后出现白细胞减少症的年龄在42~70岁之间,其中49岁及以上患者有157例,占63.1%,发病率最高。见表1。

表1 249例卵巢癌化疗后白细胞减少症患者的年龄分布情况

年龄	<35岁	35~41岁	42~48岁	≥49岁	合计
例数	8	10	74	157	249
占比(%)	3.2	4.0	29.7	63.1	100.0

2.2 卵巢癌患者化疗前后中医体质分布情况

患者化疗前后体质的分布情况显示:经过化疗后,气虚质的患者显著增多,卡方检验中$P=0.001$(<

0.05),说明差异具有统计学意义,提示卵巢癌患者在化疗后以气虚体质为主。见表2和表3。

表2　患者化疗前后体质分布表[例(%)]

中医体质	化疗前例数	化疗后例数	χ^2值	P值
气虚质	38(15.3)	69(27.7)	11.439	0.001
阳虚质	53(21.3)	49(19.7)	0.197	0.370
阴虚质	11(4.4)	20(8.0)	2.786	0.068
气郁质	27(10.8)	25(10.0)	0.086	0.442
血瘀质	40(16.1)	31(12.4)	1.331	0.153
痰湿质	25(10.0)	20(8.0)	0.611	0.266
湿热质	22(8.8)	13(5.2)	2.489	0.080
平和质	18(7.2)	9(3.6)	3.172	0.056
特禀质	15(6.0)	13(5.2)	0.151	0.423

表3　不同中医体质化疗前后气虚体质分布情况

中医体质	化疗前例数	化疗后气虚体质例数
气虚质	38	29
阳虚质	53	12
阴虚质	11	1
气郁质	27	4
血瘀质	40	2
痰湿质	25	3
湿热质	22	7
平和质	18	5
特禀质	15	6

2.3　卵巢癌患者化疗后中医体质与白细胞计数情况

对患者化疗前白细胞计数进行单因素方差分析,$F = 0.904$,$P = 0.513$(> 0.05),差异无统计学意义,具有可比性;对患者化疗后白细胞计数进行单因素方差分析,$F = 22.305$,$P = 0.000$(< 0.05),差异具有统计学意义。对患者治疗前后白细胞计数进行配对t检验,气虚质$P = 0.000 < 0.05$;阳虚质$P = 0.001 < 0.05$;阴虚质$P = 0.000 < 0.05$;气郁质$P = 0.044 < 0.05$;血瘀质$P = 0.001 < 0.05$;痰湿质$P = 0.018 < 0.05$,均具有统计学意义,同时结合化疗前后白细胞计数差值分析,气虚质患者白细胞计数减少最为明显,提示卵气虚质卵巢癌化疗后白细胞减少有一定的相关性。见表4。

表4　患者化疗后中医体质与白细胞计数情况($\bar{x}\pm s$)

中医体质	例数	化疗前白细胞计数	化疗后白细胞计数	化疗前后白细胞计数差值	t值	P值
气虚质	69	5.62 ± 1.11	2.64 ± 0.61	2.98 ± 1.25	19.724	0.000
阳虚质	49	5.24 ± 1.03	6.57 ± 2.41	−1.32 ± 2.52	−3.665	0.001
阴虚质	20	5.46 ± 1.04	3.60 ± 1.71	1.86 ± 1.91	3.22	0.009
气郁质	25	5.43 ± 0.87	4.33 ± 2.40	1.09 ± 2.57	2.13	0.044
血瘀质	31	5.46 ± 1.02	4.35 ± 1.80	1.11 ± 1.60	3.852	0.001
痰湿质	20	5.74 ± 1.17	7.32 ± 2.77	−1.58 ± 2.71	−2.594	0.018
湿热质	13	5.78 ± 0.93	5.14 ± 1.68	0.63 ± 1.17	1.953	0.075
平和质	9	5.33 ± 0.97	4.57 ± 2.33	0.75 ± 1.84	1.742	0.099
特禀质	13	5.25 ± 0.90	5.91 ± 1.47	−0.66 ± 1.58	−1.514	0.156
F值		0.904	22.305			
P值		0.513	0.000			

3　讨论

3.1　卵巢癌患者化疗后白细胞减少症的病因病机

白细胞减少症在中医学中归属于“虚劳”“虚损”范畴,主要表现为头晕、乏力、气短、自汗、易感等。中医学认为,白细胞减少症的发生与脾、肾两脏的关系最为紧密。脾肾两虚是白细胞减少症的根本原因。脾为后天之本,气血化生之源,五脏六腑均需受脾之濡养,若脾气虚弱,则会导致五脏六腑功能失常;肾为先天之本,主骨生髓,受五脏六腑之精而藏之,若肾气不足,则髓海不充,此时也会导致脾气虚弱,运化水谷精微的功能失常,两者相互影响,以致脾肾气虚而成本病[14]。田卫卫等[15]研究发现,化疗后白细胞减少症的发生,其一是骨髓被药毒直接损伤破坏,由于肾主骨生髓,使其先天之本受损,则髓亏精耗;其二是由于脾胃被药毒侵袭损伤,致使气血化生乏源,脏腑失于濡养。李可馨等[16]研究发现,白细胞减少症发生的外在因素是化疗药物的邪毒,内在因素是疾病的本身,是由于邪毒引起内在脾肾功能异常发生一系列的病理改变,最

终导致其发生。

本研究中249例卵巢癌化疗后出现白细胞减少症的患者平均年龄54岁,年龄处于≥49岁的157例,所占比例最大,约63.1%。《素问》云:"六七三阳脉衰于上,面皆焦,发始白;七七任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也",说明女性到了49岁之后,天癸竭绝,脏腑皆虚,气血亏虚,其中尤以肾精及肾气亏虚为主要表现,会出现头发花白、牙齿枯槁、骨质脆弱等现象。因此,卵巢癌患者在49岁之后本身机体就肾精亏虚,髓海不足,气血生化无源,加之经手术后元气虚衰,一时无法恢复,在此种状况下进行化疗,化疗药物作为邪毒,不仅侵袭原本元气虚弱的机体,而且损伤脾肾,导致髓亏血枯,气血化生之源不足,津液化生减少,最终出现白细胞减少症[17-18]。

3.2 气虚体质与白细胞减少症的相关性

根据中医体质可调论[19],化疗药物作用于人体后,人体体质也可发生变化,结合本研究结果可知化疗后以气虚质为主。气具有推动、濡养、防御的作用,推动着人体五脏六腑的生理活动,调控着精、血、津、液的运行、输布和代谢,同时保护机体免受外邪侵袭,维系着人体的一切生命进程[20]。《素问》云:"气虚则不用",若气虚则不能充实肢体而导致四肢乏力,运动功能减退;《灵枢》云:"故上气不足,脑为之不满,耳为之苦鸣,头为之苦倾,目为之眩",若气不能上充于头面部,则会出现头晕健忘、耳鸣、头部低垂无力、眼花的表现[21];《医旨绪余》云:"卫气者,为言护卫周身……不使外邪侵犯也",卫气具有抵御外邪,固护肌表,同时具有司腠理开阖和控制汗液排出的功能,其防御作用决定着疾病的发生、发展、转归和预后。

同样,白细胞在人体免疫功能中有着不可忽视的防御作用,被称为人体与疾病抗争的"卫士",同时还是人体防御感染的第一道防线[22]。人体内细胞寿命的长短影响着外周血中各种细胞对化疗药物的敏感性和耐受性,而白细胞在所有细胞中的寿命最短,仅为10~12 d,所以其最先受到抑制,表现为数量的减少,最终导致机体免疫力下降,反复感染,倦怠乏力[23]。因此就其表现而言,与气虚质表现极为相似。结合本研究结果气虚质与白细胞减少症具有显著差异($P<0.01$),说明气虚质与卵巢癌化疗后出现白细胞减少症具有显著的相关性,气虚体质易在化疗后出现白细胞减少症。与萧百圆[24]、崔艳等[25]的研究一致,气虚质与肿瘤患者化疗后出现骨髓抑制、疲乏、疼痛、头晕头痛有明显的相关性,同时还可利用白细胞的变化情况对气虚体质进行疗效评估。

现代医学对于卵巢癌化疗后白细胞减少症的治疗多以对"症"治疗为主,中医"治未病"思想主要以"预防"为主,从而提出未病先防和既病防变两个理论[26],同时我们根据王琦教授提出的中医体质学说,了解到体质与疾病具有一定的相关性,并能影响疾病的发生发展及预后。"阴平阳秘,精神乃治",我们可以通过调节中医体质来使机体达到阴阳平和的状态,从而预防疾病的发生和发展。正所谓"正气内存,邪不可干",我们可以在化疗前体内化疗药物之邪毒未产生之时,重视增强机体之正气,改善机体的气虚体质,使机体正气充盛来提高其对化疗药物的耐受性,真正做到减毒增效。综上所述,本研究所证实的气虚体质与卵巢癌患者化疗后白细胞减少症具有一定的相关性,希望可以对今后临床上所出现的白细胞减少症的预防提供新的思路和方向。

参考文献:

[1] MOMENIMOVAHED Z, TIZNOBAIK A, TAHERI S, et al. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors[J]. Int J Womens Health, 2019, 11: 287-299.

[2] 李艺,祝洪澜,昌晓红,等. 初诊晚期上皮性卵巢癌的规范化治疗[J]. 现代妇产科进展,2020,29(10):778-782,787.

[3] 刘传忠,李力,赵冰冰. ⅢC~Ⅳ期上皮性卵巢癌预后影响因素分析[J]. 国际妇产科学杂志,2018,45(6):648-651,657.

[4] 杨红,钱麟,周华,等. 中药活性成分逆转卵巢癌化疗耐药机制的研究进展[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(6):861-864.

[5] 周文静. 理冲生髓饮对上皮性卵巢癌术后化疗后骨髓抑制的临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2018:3-10.

[6] 柴婷婷,黄浩. 卵巢上皮性癌的治疗现状及存在的热点问题[J]. 医学综述,2015,21(11):1992-1994.

[7] CHELLAPPAN D K, LENG K H, JIA L J, et al. The role of bevacizumab on tumour angiogenesis and in the management of gynaecological cancers: A review[J]. Biomedicine & pharmacotherapy, 2018, 102: 1127.

[8] RUSSO M, GIAVAZZI R. Anti-angiogenesis for cancer: current status and prospects[J]. Thrombosis Research, 2018, 164: S3-S6.

[9] HOU B, LIU R, QIN Z, et al. Oral Chinese herbal medicine as an adjuvant treatment for chemotherapy, or radiotherapy, induced myelosuppression: a systematic review and metaanalysis of randomized controlledtrials[J]. Evidence-Based Complementray and Alternative Medicine, 2017(5): 1-13.

[10] 孟博,孙红. 软组织肉瘤患者的中医体质分布规律及其对化学治疗后骨髓抑制的影响[J]. 中华中医药杂志,2020,35(6):3269-3272.

[11] 李玲孺,王济,李英帅,等. 中医病证关系的基础研究现状及引入中医体质维度的必要性[J]. 中华中医药杂志,2017,32(6):2347-2349.

[12] 王曼,周天,胡凯文. 恶性肿瘤的中医体质研究进展[J]. 中医药导报,2018,24(23):36-39.

[13] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京:中国中医药出版社,2009.

[14] 张淼,田劭丹,刘莉,等. 恶性肿瘤患者体质特点及化疗后白细胞减少症体质原因分析[J]. 吉林中医药,2017,37(1):14-18.

[15] 田卫卫,王庆苗. 恶性肿瘤化疗后骨髓抑制的病机及临床治疗探[J]. 河北中医,2000,22(10):791-792.
[16] 李可馨,曹勇. 从健脾补肾化瘀法探析化疗后骨髓抑制的治疗[J]. 中国中医基础医学杂志,2012,18(4):410-411.
[17] 李冰雪,袁嘉萌,郑佳彬,等. 生白口服液防治放化疗后白细胞减少症研究概况[J]. 中华中医药杂志,2018,33(4):1455-1458.
[18] 叶慧青,杨劲松,潘萍. 升白汤联合深部热疗防治化疗后骨髓抑制临床观察[J]. 新中医,2018,50(6):173-175.
[19] 王琦. 中医体质三论[J]. 北京中医药大学学报,2008,31(10):653-655.
[20] 孙广仁. 中医基础理论[M]. 北京:中国中医药出版社,2007.
[21] 徐佳越. 中医体质与卵巢癌化疗后骨髓抑制相关性的临床研究[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2019:3-10.
[22] 齐晓甜,张家祥,张晓亮,等. 中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展[J]. 中草药,2019,50(20):5088-5095.
[23] 刘新春,程玉峰,李德爱. 实用抗肿瘤药物治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002.
[24] 萧百圆. 肿瘤患者中医体质与化疗后毒副反应的关系[D]. 北京:北京中医药大学,2012:4-16.
[25] 崔艳,周琰,程丽娜. 白细胞计数值与气虚症诊治关系初探[J]. 河北中医药学报,1998,13(1):24-25.
[26] 李倩茹,王琦,李玲孺,等. 中医体质辨识在"治未病"中的应用[J]. 中医学报,2019,34(8):1586-1589.

(收稿日期:2021-10-31)