

乳腺癌患者中医体质类型与化疗后白细胞减少症的关系

刘 昶¹ 陈清华² 孙 烨¹ 蔡 云¹ 王 锐¹ 韩萍萍¹ 张 哲¹ 王 瑞¹ 叶 峰¹

摘要 目的 探讨原发性乳腺癌患者中医体质因素与化疗所致白细胞减少症(CIL)发生的相关性。**方法** 术后首次行辅助化疗的乳腺癌患者共 306 例,化疗全疗程结束后回收有效病例 291 例。首次化疗前应用《中医九种基本体质分类量表》进行调查,并对患者的中医体质类型进行分类及量化评分。化疗结束后记录每例患者整个疗程中出现不良反应的项目分度的最高级别。采用 SPSS 16.0 进行统计分析。**结果** 不同化疗方案和不同中医体质类型乳腺癌患者的 CIL 的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。阳虚体质是 CIL 的危险因素,且阳虚分值越大越容易出现取值较大的结果。**结论** 中医阳虚体质与化疗后 CIL 得分减少相关,且阳虚分值越高的乳腺癌患者发生Ⅲ-Ⅳ度 CIL 的风险越大。

关键词 中医体质;乳腺癌;化疗所致白细胞减少症

Relation between Chinese Medical Constitutions and Chemotherapy-induced Leucopenia in Breast Cancer Patients: a Clinical Study LIU Yi¹, CHEN Qing-hua², SUN Ye¹, CAI Yun¹, WANG Rui¹, HAN Ping-ping¹, ZHANG Zhe¹, WANG Rui¹, and YE Feng¹ 1 Department of Chinese Medicine, First Affiliated Hospital, Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710061), China; 2 Haidian District Ganjiakou Community Health Service Center, Beijing (100037), China

ABSTRACT Objective To analyze the relationship between Chinese medical constitutions and chemotherapy-induced leucopenia (CIL) of primary breast cancer patients. **Methods** Totally 306 breast cancer patients undergoing adjunctive chemotherapy for the 1st time, and effective 291 breast cancer patients were recruited in this study. *Nine Basic Constitutional Scale* was used before first chemotherapy. Chinese medical constitutions were classified and quantitatively scored. The highest grading for any item of adverse reactions in each case during the whole chemotherapy course was recorded after chemotherapy. Data were statistically analyzed using SPSS16.0. **Results** There was no significant difference in CIL between different chemotherapy regimens and various Chinese medical constitutions of breast cancer patients ($P > 0.05$). Yang deficiency constitution is one risk factor for CIL. The higher the score of yang deficiency constitution, the more severe the CIL. **Conclusions** Yang deficiency constitution was correlated with the degree of CIL. The higher the score of yang deficiency constitution, the greater the risk of Ⅲ-Ⅳ grade CIL in breast cancer patients.

KEYWORDS Chinese medical constitution; breast cancer; chemotherapy-induced leucopenia

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一。辅助化疗在乳腺癌综合治疗中占有重要地位。骨髓抑制是化疗最常见和最主要的不良反应,以白细胞减少和中性粒

细胞减少更多见。应用相同化疗方案的不同患者,不良反应发生的类型及严重程度难以预料^[1],目前仍无有效的评估手段来预测乳腺癌化疗不良反应的发生。这就为个体化评估化疗风险,防治化疗不良反应带来一定困难。

肿瘤及个体的遗传多态性是影响药物疗效和不良反应的重要因素。中医体质学说涵盖了遗传特征、心理因素、脏器功能等诸多方面^[2],因此从中医学角度来说,个体的体质类型(内因)是影响化疗不良反应的关键因素。有研究证实不同体质类型的肺癌患者,其

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81202672);陕西省中医药管理局基金项目(No. JC24)

作者单位:1.西安交通大学第一附属医院中医科(西安 710061);
2.北京市海淀区甘家口社区健康服务中心(北京 100037)

通讯作者:刘 昶, Tel: 029-85324132, E-mail: liuyi.jiaotong@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2015.06.0664

对化疗的敏感性以及化疗后发生骨髓抑制的严重程度存在差异。乳腺癌患者间存在 9 种中医体质类型的差异^[3]。而乳腺癌患者化疗后所致白细胞减少症(CIL)的发生及严重程度是否与患者不同中医体质类型相关,尚待研究。

资料与方法

1 乳腺癌诊断标准及分期标准 参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]。

2 纳入标准 (1)符合乳腺癌诊断标准,并经过组织病理学确诊;(2)女性,年龄 26~76 岁;(3)化疗前所有患者卡氏(KPS)评分 ≥ 60 分;(4)签署知情同意书者;(5)在调查前 1 年内未接受过相关针对性治疗;(6)血常规、肝、肾功能、心电图均在正常范围,无精神病、活动性感染者或其他系统严重潜在性疾病;(7)只应用了下述 8 种化疗方案(CAF、CEF、AC、EC、TA、TE、TAC、TEC)中的任意 1 种者。

3 排除标准 (1)治疗期间联合或更换化疗方案以及同时应用了其他抗肿瘤方法(包括放疗、内分泌治疗、中药抗肿瘤治疗)者;(2)合并有胃肠道、心、脑血管、肝脏、肾脏、造血系统和内分泌系统等严重原发性疾病者;(3)既往或正在持续应用对骨髓造血功能有影响的药物者;(4)合并有严重感染或严重恶液质者;(5)精神病患者;(6)不能自主回答问卷调查者。

4 一般资料 306 例均为 2008 年 9 月—2013 年 11 月在西安交通大学医学院第一附属医院、陕西省武警总队医院、陕西省中医院 3 家医院的患者,均符合纳入标准。化疗全疗程结束后回收有效病例 291 例,失访 15 例,失访率 4.90% [包括通信失访 4 例,转诊未完成全疗程观察和(或)资料不全者 3 例,疗程中更换化疗方案者 3 例,合并其他疗法 2 例,其他因素导致的中断化疗 3 例]。其中 <35 岁 21 例,35~60 岁 245 例,>61 岁 25 例,中位年龄 49 岁;有家族癌症史 49 例,无家族癌症史 215 例,不详 27 例;有家族乳腺癌史 15 例,无家族乳腺癌史 248 例,不详 28 例;TNM 分期中,I 期 60 例,II 期 158 例,III 期 58 例,IV 期 15 例;浸润型导管癌 238 例,浸润型小叶癌 37 例,非浸润型导管内癌 16 例;KPS 评分 60~70 分 115 例,80~90 分 135 例,90~100 分 41 例。

5 化疗方案及方法 CAF 方案:环磷酰胺 100 mg/m²,静脉注射,第 1 天;多柔比星 30 mg/m²,静脉注射,第 1,8 天;氟尿嘧啶 600 mg/m²,静脉注射,第 1,8 天,28 天 1 个周期。CEF 方案:环磷酰胺

600 mg/m²,静脉注射,第 1 天;多柔比星 70 mg/m²,静脉注射,第 1 天;氟尿嘧啶 500 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天 1 个周期。AC 方案:多柔比星 60 mg/m²,静脉注射,第 1 天;环磷酰胺 600 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天 1 个周期。EC 方案:表柔比星 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;环磷酰胺 600 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天为 1 个周期。TAC 方案:多西他赛 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;表柔比星 50 mg/m²,静脉注射,第 1 天;环磷酰胺 500 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天为 1 个周期。TEC 方案:多西他赛 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;表阿霉素 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;环磷酰胺 500 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天为 1 个周期。TA 方案:表柔比星 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;紫杉醇 175 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天为 1 个周期。TE 方案:表柔比星 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天;多西他赛 75 mg/m²,静脉注射,第 1 天,21 天 1 个周期。

将上述化疗分为含有蒽环类药物化疗方案包括 CAF、CEF、AC、EC 4 种,共计 123 例;含紫杉类药物化疗方案包括 TA、TE、TAC、TEC 4 种,共计 168 例。

参照 2008 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南中国版解读》^[5]指导原则结合患者治疗经费等情况,选择辅助化疗方案,每例化疗 2~6 个周期,中位周期数为 4 个周期。全部患者不预防性使用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)。第 1 次化疗后 1 周开始每 3 天复查 1 次血常规,记录外周血中白细胞计数。当出现粒细胞缺乏性发热的征兆时(如发热、头晕、虚弱、寒战等),随时复查血象。如出现 III 度以上 CIL 时才应用 G-CSF 进行支持治疗。

每个周期化疗前均复查肝、肾功能和心电图,并对化疗期间出现恶心、呕吐、肝肾功异常等不良反应给予对症处理。

6 观察内容及方法

6.1 中医体质分类及量化 所有患者化疗开始前均按《中医九种基本体质分类及判定标准出台》^[6]对患者的中医体质类型进行分类及量化评分。该量表由平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、瘀血质、气郁质、特禀质 9 个亚量表构成,各个亚量表含有 7~9 个条目,共 60 个条目。这些条目无序穿插分布在调查表中。各个条目是从“没有”、“偶尔”、“有时”、“经常”、“总是”5 段的 Likert 尺度中选择合适的回答,各个条目采用 1~5 分的 5 段计分法。各个亚量表是先计算原始分,即:原始分 = 各个条目分值相

加;然后再换算为转化分,转化分=(实际得分-该亚量表可能的最低得分)/该亚量表可能的最高得分与最低得分之差 $\times 100$,各亚量表转化分为 0~100 分,本次调研结果中的体质得分,均为转化分。最后进行中医体质诊断,平和质判定标准:按照量表原要求 8 种偏颇体质转化分均 <30 分,且平和质转化分 ≥ 60 分时,判定为“是”。其他 8 种偏颇体质诊断标准相同,均如下:即各个体质亚量表转化分 ≥ 40 分则诊断为该偏颇体质。平和质判定标准:按照量表原要求 8 种偏颇体质转化分均 <30 分,且平和质转化分 ≥ 60 分时,判定为平和质。

按照该标准,每位被调查者每个分量表往往均有得分,因此会出现体质类型的兼杂现象,即同一位被调查者可能存在多种体质类型兼夹。统计分析时,同一调查者的多种体质类型及分值均被录入数据中。故体质总例数大于患者病例数,共计 387 例体质。

在分析引起 CIL 的危险因素时,平和质以及特禀质(因例数太少),不纳入方程。

6.2 CIL 程度的判定 化疗过程中及结束后均按照 WHO 标准,对每例患者整个疗程中出现 CIL 分度进行判定,将每例患者全疗程中出现的最高分度级别纳入统计分析。考虑样本量并结合临床实际,统计学分析中参照文献[7,8],将化疗后 CIL 0~II 度归为轻度 CIL;III~IV 度归为严重 CIL。

7 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件进行数据统计分析。其中不同化疗方案 CIL 发生率间的比较、不同中医体质类型乳腺癌患者 CIL 发生率间的比较,采用 Pearson χ^2 检验;9 种中医体质得分与乳腺癌患者化疗后 CIL 间的关系采用 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 乳腺癌患者 9 种中医体质类型分布情况 平和质 181 例(46.77%),气虚质 42 例(10.85%),阴虚质 27 例(6.98%),湿热质 10 例(2.58%),气郁质 69 例(17.83%),阳虚质 31 例(8.01%),血瘀质 15 例(3.88%),痰湿质 10 例(2.58%),特禀质 2 例(0.52%)。

2 应用不同化疗方案乳腺癌患者 CIL 发生率比较(表 1) 4 类不同化疗方案的 CIL 发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=9.483, P>0.05$)。因此可以将上述 4 类不同化疗方案的乳腺癌患者合并为一类,进一步比较不同中医体质类型乳腺癌患者 CIL 发生率之间的差异。

表 1 不同化疗方案治疗后乳腺癌患者

CIL 发生率比较 [例(%)]

化疗方案	例数	CIL	
		0~II 度	III~IV 度
CAF/CEF	82	60 (73.17)	22 (26.83)
TA/TE	91	60 (65.93)	31 (34.06)
AC/EC	41	29 (70.73)	12 (26.27)
TAC/TEC	77	40 (51.95)	37 (48.05)

3 不同中医体质类型乳腺癌患者 CIL 发生率比较(表 2) 不同中医体质类型乳腺癌患者 CIL 发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=7.506, P>0.05$)。

表 2 不同中医体质类型乳腺癌患者

CIL 发生率比较 [例(%)]

体质类型	例数	CIL	
		0~II 度	III~IV 度
平和质	181	128 (70.72)	53 (29.28)
气虚质	42	26 (61.90)	16 (38.10)
阴虚质	27	17 (62.96)	10 (37.04)
湿热质	10	5 (50.00)	5 (50.00)
气郁质	69	44 (63.77)	25 (36.23)
阳虚质	31	16 (51.61)	15 (48.39)
血瘀质	15	10 (66.67)	5 (33.33)
痰湿质	10	6 (60.00)	4 (40.00)
特禀质	2	2 (100.00)	0

4 7 种中医病理体质得分与乳腺癌患者化疗后 CIL 间的关系(表 3) 阳虚分值 $P<0.05$, B 值=0.013,因此认为该中医体质是 CIL 的危险因素。且阳虚分值越大越容易出现取值较大的结果。

表 3 7 种中医病理体质得分与乳腺癌患者

化疗后 CIL 间的关系

项目	B 值	Wald 值	P 值	Exp(B)	95%EXP(B)	
					上限	下限
气虚质得分	-0.011	1.694	0.193	0.989	0.972	1.006
阴虚质得分	-0.008	0.600	0.439	0.993	0.974	1.012
湿热质得分	0.011	1.449	0.229	1.011	0.993	1.030
气郁质得分	0.005	0.481	0.488	1.005	0.991	1.019
阳虚质得分	0.013	4.278	0.039*	0.987	0.976	0.999
血瘀质得分	0.004	0.239	0.625	1.004	0.988	1.020
痰湿质得分	-0.002	0.041	0.839	0.998	0.978	1.018

注:采用 Logistic 回归进入法进行筛选分析,* $P<0.05$

讨 论

中医学体质理论源于《黄帝内经》。中医体质学说中体质是指人体生命过程中,在先天禀赋和后天获得的基础上所形成的形态结构、生理功能和心理状态方面综合的、相对稳定的固有特质。体质的特异性往往决定着对某些致病因素的易感性和发病后病变类型的倾向性,从而影响着后天疾病的证候类

型,不同体质的同一疾病的症状表现及对药物疗效的反应不同^[2]。

本研究采用的《中国人群九种中医体质判定量表》是根据文献学研究方法和流行病学调查制定,并经过大样本流行病学调查对量表的信度、效度进行评价,其实用性、再现性、一致性获得了良好的结果,确定为中华中医药学会的学会标准^[2]。该量表能对患者的中医体质类型进行分类及量化评分,为中医体质分类提供了标准化的工具和方法。

从不良反应角度来看,化疗药物是一种“致病之邪”。中医体质学说认为,同一邪气致病,在不同体质的人身上可以表现出不同病证。因此可能个体的不同体质将决定了同种“邪气”(同一化疗方案)在不同个体身上产生不同的不良反应。本研究将 CIL 分为轻度(0~II度)及重度(III~IV度)两类。结果显示:虽然 9 种不同体质类型的 CIL 的发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但是采用《中国人群九种中医体质判定量表》对 9 种不同体质进行量化研究后,采用 Logistic 回归的进入法进行筛选分析,阳虚分值 $P<0.05$,因此认为阳虚体质可能是 CIL 的影响因素,且阳虚分值高低与出现 CIL 的严重程度呈正相关,即阳虚分值越高的乳腺癌患者发生 III~IV 度 CIL 的风险越大。提示临床上阳虚质的乳腺癌患者其发生白细胞减少的可能性更高,因此应当加强对此类患者的血常规

检测,并应加强这类患者预防白细胞减少的相关治疗。

参 考 文 献

- [1] Kamisugi K, Matsusaka S, Imada H, et al. Preparation of a brochure for patients undergoing FOL-FIRI chemotherapy based on survey of adverse reactions[J]. Gan To Kagaku Ryoho, 2008, 35(8): 1331-1335.
- [2] 王琦主编. 中医体质学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 2-8, 73-82.
- [3] 徐巍, 卢雯萍. 从中医体质学说研究乳腺癌前病变[J]. 中国中医药信息杂志, 2006, 13(10): 90-91.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范·第八分册乳腺癌[M]. 北京: 北京医科大学·中国协和医科大学联合出版社, 1995: 54-57.
- [5] 王涛, 江泽飞. 乳腺癌辅助治疗若干问题的思考和讨论——2008 年《NCCN 乳腺癌临床实践指南中国版解读》[J]. 临床肿瘤学杂志, 2008, 13(9): 846-848.
- [6] 周颖, 冯磊. 中医九种基本体质分类及判定标准出台[J]. 中医药管理杂志, 2009, 4(17): 297.
- [7] 任树云. 恶性肿瘤化疗后严重白细胞减少症的治疗[J]. 中国药物与临床, 2006, 6(6): 546.
- [8] 王海燕, 朱正学. 健择联合卡铂治疗 70 岁以上进展期非小细胞肺癌患者的观察[J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(6): 433-435.

(收稿:2014-08-26 修回:2015-03-05)

第十七次全国中西医结合疡科学术交流会征文通知

第十七次全国中西医结合疡科学术交流会拟于 2015 年 9 月在四川省成都市召开。现将会议征文事项通知如下:

征文内容 (1)有关国内外中医、中西医结合疮疡、糖尿病足、周围血管病、肿瘤、骨伤科、烧伤、皮肤病、肛肠、乳腺病等的临床研究及其理、法、方、药的基础理论研究及临床简便、有效、实用的单验方(包括内外治法);(2)剂型改革,新技术、新药开发及推广等;(3)治疗与检查仪器的开发及推广使用;(4)国内外新技术、新方法应用经验介绍;(5)中西医结合外科、中医外科发展方向问题的探讨。

征文要求 (1)来稿以中医、中西医结合为主要内容。(2)来稿要求科学性强,论点鲜明,层次清楚。总结材料要有客观指标及数据,论证要充分,有实用价值。形式可以为研究报告、病例报道、论著或综述。(3)来稿请寄全文,5 000 字以内,内容依次为:论文题目、作者姓名、工作单位及部门、通讯地址及邮编、结构式摘要(500 字以内,包括目的、方法、结果、结论)、关键词、正文、参考文献。文中可有图表,应为清晰的原图或计算机图形文件。请标注通讯作者、电子邮箱、联系电话。论文如属省部级以上科研基金课题,请予注明。(4)论文经单位推荐并加盖公章。(5)来稿请同时发送电子文稿,主题请注明“会议投稿”,Word 文档排印,中文宋体字,英文 Times New Roman,标题用四号字体,作者姓名、摘要、关键词、正文、参考文献用五号字体。(6)投稿截止日期为 2015 年 7 月 31 日,以当地邮戳或邮件发送时间为准,请自留底稿,恕不退稿。

联系方式 联系人:张杨;电话:13821566229,022-23197072;电子邮箱:yangzhang1972@126.com;邮寄地址:天津市和平区睦南道 155 号(邮编 300050),天津市天津医院骨科研究所。