

· 针灸经络 ·

刺络拔罐联合温针灸治疗化疗相关性血小板减少症的临床观察[※]

● 薛利凤¹ 吴艳荣²

摘要 目的:探究肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸在化疗相关性血小板减少症(CIT)中的应用价值。方法:将化疗相关性血小板减少症患者70例按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组各35例。两组患者均给予常规西医对症治疗,治疗组在此基础上给予肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸治疗。比较两组患者临床疗效、治疗前后血小板(PLT)水平、治疗前后血清白介素-7(IL-7)、白介素-18(IL-18)水平以及不良反应发生情况。结果:治疗组临床总有效率为91.43%,明显高于对照组的65.71%,比较差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者PLT水平在第7天、第10天、第14天与治疗前比较均存在统计学差异($P<0.05$),且组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$);治疗2周后,治疗组患者血清IL-7、IL-18水平均较治疗前明显升高,且明显高于对照组,比较差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗组患者不良反应总发生率(17.14%)明显低于对照组(40.00%),比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸可有效提高CIT常规治疗效果,减少不良反应发生,通过上调患者IL-7、IL-18水平,从而减轻化疗导致的免疫抑制可能是其中的主要机制之一。

关键词 血小板减少症;刺络拔罐;温针灸;IL-7;IL-18;免疫功能

血小板减少症(Chemotherapy-induced thrombocytopenia, CIT)是化疗药物毒副作用导致患者骨髓抑制的重要临床表现和主要并发症之一,其对患者化疗疗程的正常完成和对患者机体功能均有严重影响,甚至导致内脏器官大出血威胁患者生命^[1-2]。目前血小板减少症的临床治疗主要以西医治疗为主,包括重组人白介素注射、血小板输注、重组人血小板生成素等,这些治疗方法疗效尚可,但均存在明显的弊端,如血小板来源紧张、保存困难且反复应用后易形成无效输

注^[3],重组人白介素-11有较强的心脏毒性,副作用较大,易导致多种炎症并发症等^[4]。因此,进一步提高血小板减少症的疗效并最大限度降低不良反应发生率是临床关注的焦点和亟待解决的问题。近年来,我国传统中医理论、技术得到不断深入研究和发展的,其中针灸技术已广泛应用于临床各类疾病的治疗,对于肿瘤疾病的辅助治疗也显示出不错的效果^[5]。笔者近年来将肝俞、脾俞穴刺络拔罐与足三里温针灸结合应用于CIT的治疗,取得不错效果,并探究了其中可能的作用机制,现将研究情况汇报如下,旨在为CIT的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象选取2017年3月至2019年3月济源市人民医院收治的化疗相关性血小板减少症患者70例,采用随机数字表法将患者随机分为

※ 基金项目 国家中医临床研究基地科研专项课题(No.2019JDZX099)

• 作者单位 1.河南省济源市人民医院针灸科(河南 济源 459000);2.郑州大学第二附属医院针灸理疗科(河南 郑州 450007)

治疗组和对照组,各 35 例。两组患者年龄、性别、肿瘤类型、血小板减少程度经比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经济源市人民医医学伦理委员会审批通过。

表 1 两组患者治疗前一般资料比较[n(%)]/(\bar{x}±s)

项目	治疗组(n=35)	对照组(n=35)
性别[n(%)]		
男	16(45.71)	14(40.00)
女	19(54.28)	21(60.00)
年龄(岁)	52.35±6.72	50.85±6.42
主要疾病[n(%)]		
肺癌	10(28.57)	8(22.86)
消化系统肿瘤	8(22.86)	7(20.00)
妇科系统肿瘤	5(14.29)	6(17.14)
血液系统肿瘤	10(28.57)	11(31.43)
其他肿瘤	2(5.71)	3(8.57)
血小板减少程度[n(%)]		
≤Ⅱ级	18(51.43)	20(57.14)
>Ⅲ级	17(48.57)	15(42.86)

1.2 诊断标准 参考第 3 版《血液病诊断及疗效标准》^[6]中相关诊断标准:①新诊断 CIT:3 个月以内血小板持续低于 $100\times 10^9/L$;②持续性 CIT:确诊后 3~12 个月血小板持续减少;③慢性 CIT:血小板减少持续超过 12 个月。重症 CIT:血小板 $<10\times 10^9/L$,伴出血症状。

1.3 纳入标准 ①患者经实验室检查均确诊血小板减少症;②血小板减少症由化疗所致;③患者在一个月内均未进行过血小板输注、重组人白介素-11 及重组人促血小板生成素(rhTPO)等升血小板治疗;④预计生存期>3 个月;⑤患者或家属对本研究内容知情,自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①其他原因所造成的血小板减少者;②合并严重的全身性感染、心肺功能和肾功能异常者;③针刺穴位处皮肤有破溃者。

1.5 治疗方法 对照组:给予重组人 IL-11(齐鲁制药有限公司,国药准字 S20030017)注射治疗,每日 1 次,每次 1.5 mg,疗程为 1 周,如果患者 $PLT>100\times 10^9/L$,则停止治疗,若未达标则继续治疗 1 周。

治疗组:在对照组基础上实施肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸治疗。(1)肝俞、脾俞穴刺络拔

罐^[8]:①穴位标记:采用记号笔标记患者背部足太阳膀胱经上的肝俞、脾俞穴;②体位及消毒:患者取俯卧位,以穴位皮肤为中心进行常规消毒;③针刺:采用一次性无菌采血针(天津华鸿科技有限公司生产)以穴位为中心进行迅速点刺 6~8 下;④拔罐:针刺后立即用闪火法将玻璃罐倒扣于穴位上,停留 8~10 min,确保每个罐的出血量在 5~8 mL,起罐后用 75%酒精棉球(挤掉多余的酒精)擦干净针孔及附近血迹,并用干棉球进行按压 1 min。每周 2 次,每次治疗间隔 3 天,共治疗 2 周。(2)足三里温针灸^[9]:①穴位:选择双侧小腿前外侧足三里穴;②体位及消毒:患者取仰卧位,先进行双侧穴位按摩约 1 min,然后以穴位皮肤为中心进行常规消毒;③温针灸操作:采用直径 0.35 mm,长度 5 cm 的毫针垂直于穴位皮肤,且针尖稍偏向胫骨前嵴进行针刺,进针 1.2~1.5 寸,提插捻转,得气后在靠近皮肤处放置垫片并于针尾处放置 4 cm 艾柱,点燃艾柱行温针灸。当进针处皮肤出现直径约 2 cm 红晕,患者自觉温热感上传和肠蠕动感时即可出针,采用无菌干棉签按压穴位上,捻转退针,出针后用棉签轻揉针孔约 1 min,防止出血或形成血肿。每日 1 次,共治疗 14 天。

1.6 观察指标 ①两组患者临床疗效,分为显效、有效、无效。显效即患者在 1 周内 PLT 升至 $100\times 10^9/L$ 以上,并在疗程中疗效能维持至第 14 天;有效即患者在 2 周内 PLT 升至 $100\times 10^9/L$ 以上,或 PLT 已升高 2 倍及以上但仍未达到 $100\times 10^9/L$;无效即患者在 2 周内 PLT 水平未升高 2 倍,或无明显升高者。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②两组患者治疗前后 PLT 水平。③两组患者治疗前后血清 IL-7、IL-18 水平,抽取患者静脉血,采用比色法及配套试剂盒进行测定。④两组患者不良反应发生情况。

1.7 统计学方法 统计学资料均应用 SPSS 23.0 进行数据统计分析。计数资料以例(百分比)[n(%)]表示,并行 χ^2 检验,检验水准选取双侧 $\alpha=0.05$;计量资料以均数±标准差(\bar{x}±s)表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较行配对样本 t 检验,重复测量资料行重复测量方差分析,检验水准选取双侧 $\alpha=0.05$ 。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 治疗组总有效率为 91.43%,明显高于对照组的 65.71%,两组差异具有统

计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	35	21(60.00)	11(31.43)	3(8.57)	32(91.43)*
对照组	35	15(42.86)	8(22.86)	12(34.28)	23(65.71)

注:与对照组比较,* $P<0.05$

表3 两组患者治疗前后PLT水平变化比较($\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$)

组别	例数	治疗前	第3天	第7天	第10天	第14天
治疗组	35	78.68±10.22	81.32±11.25	95.38±10.52*#	107.73±10.94*#	118.48±11.65*#
对照组	35	79.05±11.16	76.55±9.34	84.62±9.85*	91.42±11.15*	96.87±10.39*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后血清IL-7、IL-18水平比较 两组患者治疗前血清IL-7、IL-18水平比较均无统计学差异($P>0.05$);治疗2周后,两组患者血清IL-7、IL-18水平均较治疗前明显升高($P<0.05$),且治疗组明显高于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后血清IL-7、IL-18水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-7(pg/mL)		IL-18(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	35	72.66±11.42	96.15±7.18*#	45.16±7.18	86.73±8.46*#
对照组	35	73.15±12.03	79.68±8.86*	44.85±6.92	65.21±7.65*

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.4 两组患者治疗后不良反应发生情况比较 治疗组患者各类不良反应,特别是胃肠道反应均低于对照组,治疗组患者不良反应总发生率(17.14%)明显低于对照组(40.00%),比较差异具有统计学意义($\chi^2=4.480, P=0.034$)。见表5。

表5 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	胃肠道反应	肌肉酸痛	发热	头晕	总数
治疗组	35	2(5.71)	1(2.86)	2(5.71)	1(2.86)	6(17.14)
对照组	35	6(17.14)	2(5.71)	3(8.57)	3(8.57)	14(40.00)*

注:与对照组比较,* $P<0.05$

3 讨论

中医学中无血小板减少症疾病概念,从中医病因角度看,化疗药物乃内毒、攻伐之物,其通过损耗人体正气从而导致患者神疲乏力、厌食纳差、消瘦、头晕、

2.2 两组患者治疗前后PLT水平比较 两组患者PLT水平均随治疗时间呈逐渐升高趋势,重复测量方差分析显示,两组患者PLT水平在第7天、第10天、第14天与治疗前比较均存在统计学差异($P<0.05$),且组间比较差异均具有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

失眠、多梦等气血虚弱症状,重者可有出血征象,故本病在中医学中可归为“虚劳”“血证”范畴^[10-11],多由脾胃不和、邪气伤肝所致。脾胃为后天之本,气血生化之源,脾胃密切合作,完成饮食消化、运输精微,以供养全身。《景岳全书·血证》载:“血……,源源而来,生化于脾。”《沈注金匱要略·卷十六》亦云:“人五脏六腑之血,全赖脾气统摄。”李东垣则指出:“内伤脾胃,百病丛生。”肝藏血,主凝血,《图书编》云:“肝者,凝血之本。”肝生血气之说最早见于《素问·六节藏象论》:“肝者,罢极之本,魂之居也,其华在爪,其充在筋,以生血气。”《灵枢·决气》云:“中焦受气取汁,变化而赤是谓血。”此处中焦包括肝胆和脾胃,所化生的血液来自肝、胆、脾、胃的协同作用。唐容川在《血证·吐血》中指出:“补血者,总以补肝为要。”从以上中医理论可知,脾胃不和、邪气伤肝乃本病重要机理所在,中医治疗当以益气养血、补益肝脾、调和脾胃功能为主。

针灸疗法是中医最重要的治疗方法之一,有着悠久的历史,近年来在临床多种疾病中的治疗取得显著效果,得到国内外的广泛认可。本研究采用肝俞、脾俞穴刺络拔罐与足三里温针灸联合治疗CIT,得到显著成效,患者治疗总有效率较常规治疗方法得到显著提高(91.43% vs 65.71%)。《素问·血气形志》曰:“凡治病先去其血……然后泻有余补不足。”《血证论》云:“瘀血在身,不能加于好血,而反阻新血之生机,故凡血证总以祛瘀为要。”而《脾胃论》中说:“凡脾胃虚弱,感湿成痿者,汗大泄,妨食,三里气冲以三棱针出血,若汗,不减不止者,于三里下三寸上廉穴出血。”近年来的临床研究^[12]也证实,刺络放血具有促进造血机能、改善微循环等作用。故进行肝俞、脾俞穴刺络拔罐可有效祛瘀通络、祛邪扶正,恢复肝脾脏腑功能。

足三里既为足阳明胃经的合穴,又是胃腑之下合穴,具有扶正培元、调和气血、调理脾胃的作用^[13]。而足三里温针灸还可将灸火热力通过毫针作用于腧穴,进一步增强通络散瘀、调和气血之功。王均海等^[14]的研究显示,足三里穴位艾灸联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗可有效改善肿瘤化疗后骨髓抑制。《素问·调经论》云:“血气者,喜温而恶寒,寒则泣不能流,温则消而去。”而现代研究证实^[15],温针灸具有免疫因子调节功能,从而发挥肿瘤抑制作用。

为进一步探究针灸疗法治疗 CIT 的具体作用机制,本研究进一步对患者血清 IL-7、IL-18 水平进行检测。IL-7 是刺激 B 细胞和 T 细胞前体细胞生长的重要细胞因子,对骨髓组织的生产也具有促进作用^[16]。研究显示^[17],IL-7 在机体免疫效应、抗肿瘤免疫反应调节中扮演重要角色。IL-18 由巨噬细胞、角质细胞及 DC 产生,是促进 Th1 细胞分化、干扰素释放以及 NK 细胞活性增强的重要细胞因子^[18]。近年来的研究发现 IL-18 具有显著抗肿瘤作用^[19]。本研究结果显示,肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸治疗后患者血清 IL-7、IL-18 水平均显著提高,提示患者机体免疫功能得到显著改善,缓解了化疗对患者造成的免疫抑制效应,从而促进骨髓造血功能恢复。

综上所述,肝俞、脾俞穴刺络拔罐联合足三里温针灸可有效提高 CIT 常规治疗效果,并减轻不良反应,其可能是通过上调患者 IL-7、IL-18 水平,从而减轻化疗导致的免疫抑制,促进造血功能恢复。

参考文献

[1] 焦俊云. 穴位贴敷配合穴位注射护理对肺癌化疗后恶心呕吐的影响效果观察[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(12): 2116-2117.
 [2] SKOETZ N, BOHLIUS J, ENGERT A, et al. Prophylactic antibiotics or G(M)-CSF for the prevention of infections and improvement of survival in cancer patients receiving myelotoxic chemotherapy[J]. Cochrane database of systematic reviews (Online), 2015, 12(12): 7107-7112.
 [3] 孙少勤. 重组人血小板生成素治疗血液肿瘤化疗所致血小板减少症疗效[J]. 临床输血与检验, 2018, 20(6): 77-80.
 [4] 苏雁, 郑杰, 马洁, 等. 免疫抑制疗法联合重组人血小板生成素治疗儿童重型再生障碍性贫血的疗效[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(15): 1165-1169.
 [5] 中国临床肿瘤学会肿瘤化疗所致血小板减少症共识专家委员会.

肿瘤化疗所致血小板减少症诊疗中国专家共识(2018 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(9): 714-720.

[6] 孙慧平, 胡琦, 游建华, 等. 重组人血小板生成素在成人原发免疫性血小板减少症患者围手术期的应用[J]. 中华血液学杂志, 2019, 40(3): 191-194.
 [7] 路玫, 杜雪源, 滕迎春, 等. 针灸对环磷酰胺化疗小鼠骨髓造血细胞中 Notch 信号传导通路相关差异基因 Numb1、Numb2 的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018, 25(9): 1-6.
 [8] 路玫, 付雪鸽, 滕迎春, 等. 针灸对环磷酰胺化疗小鼠骨髓细胞 Notch 信号通路差异基因蛋白表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 14(5): 22-28.
 [9] 张圣宏, 孙民权, 许玲, 等. 基于数据挖掘分析国内放疗化疗导致的骨髓抑制的用穴特点[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8): 1809-1812.
 [10] 许崇艳, 马志强, 牛占恩. 八珍汤对急性白血病化疗后骨髓抑制的疗效观察及部分机制探析[J]. 世界中医药, 2019, 14(8): 531-537.
 [11] 吴涛, 艾兰·塔拉干. 健脾生血法对恶性消化道肿瘤化疗后骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 贵州医药, 2018, 15(6): 368-394.
 [12] 李姗姗, 唐慧玲, 祝秋梅, 等. 针灸治疗放疗化疗后骨髓抑制研究进展[J]. 针灸临床杂志, 2019, 32(5): 943-949.
 [13] 王均海, 黄河, 李冰, 等. 黄芪注射液足三里穴位注射+艾灸联合重组人粒细胞集落刺激因子治疗肿瘤化疗后骨髓抑制随机平行对照研究[J]. 实用中医内科杂志, 2015, 29(12): 172-174.
 [14] 陈丽芳, 关次宜, 张伟兰, 等. 艾灸大椎、足三里穴位防治乳腺癌化疗后白细胞减少症的临床研究[J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 72-73.
 [15] 王媛媛, 吴加花, 陈佩仪. 耳穴压豆联合穴位贴敷治疗化疗所致恶心呕吐的疗效观察[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 32(7): 1018-1022.
 [16] 张娟丽, 段传谊, 聂璐, 等. 艾灸加双侧足三里穴位注射维生素 B1 对胃肠癌术后患者胃肠功能恢复的影响研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2019(24): 2687-2690.
 [17] LEE H R, YOO N, JEONG J, et al. PLAG alleviates chemotherapy-induced thrombocytopenia via promotion of megakaryocyte/erythrocyte progenitor differentiation in mice[J]. Thrombosis Research, 2017, 161(33): 84-90.
 [18] RABON A, FISHER J, MAZUR J, et al. 666: Incidence And Risk Factors For Linezolid-associated Thrombocytopenia In Critically Ill Patients[J]. Critical Care Medicine, 2018, 46(1): 319-326.
 [19] TANG G, WANG X M, MENG J X, et al. Efficacy of Recombinant Human Thrombopoietin and Recombinant Human Interleukin 11 for Treatment of Chemotherapy Induced Thrombocytopenia in Acute Myeloid Leukaemia Patients[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2018, 26(1): 234-238.

(收稿日期: 2020-02-29)

(本文编辑: 金冠羽)