

引用:汤利萍,向生霞,周铁成,等. 益气散结糕治疗气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发临床研究[J]. 陕西中医药大学学报, 2023, 46(5):104-108.

益气散结糕治疗气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发临床研究^{*}

汤利萍 向生霞^{**} 周铁成 潘燕 汪丽英 敖保琴

(四川省中西医结合医院, 四川 成都 610041)

摘要:目的 观察益气散结糕对气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发的疗效,为防治气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发提供科学依据。方法 将符合纳入标准的 32 例研究对象随机分为分成治疗组与对照组,每组各 16 例。对照组给予常规治疗,治疗组在常规治疗基础上增加益气散结糕,比较治疗后新生头发的生长疗效、Karnofsky 功能状态评分(Karnofsky performance status, KPS)、中医症状评分、安全性指标的变化。结果 治疗结束后治疗组与对照组的新生头发的总有效率有统计学差异($P < 0.05$),治疗组患者新生头发的生长情况优于对照组;治疗组与对照组相比,KPS 评分和中医证候积分均有统计学差异($P < 0.05$),安全性指标的变化无统计学差异($P > 0.05$)。结论 服用益气散结糕能改善气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后的脱发,能满足改善气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发的临床需求,安全方便值得广泛推广。

关键词:益气散结糕;气郁质;恶性肿瘤;化疗后脱发

中图分类号:R273

文献标识码:A

文章编号:2096-1340(2023)05-0104-05

DOI:10.13424/j.cnki.jscetcm.2023.05.017

化疗引起的脱发(chemotherapy-induced alopecia, CIA)会影响到 65% 接受化疗方案的患者^[1],这种影响通常与大量脱发阶段相联系。化疗及内分泌治疗致使体内激素水平改变也间接导致脱发。而化疗与靶向药、放疗的联合理论上都会加重 CIA,但尚缺乏临床研究。CIA 的发生率及脱发程度与药物剂量和给药时间、静脉给药呈正相关;药物的类型上紫杉类及蒽环类化疗药导致的脱发率高达 80%^[2]。治疗上,局部使用米诺地尔、比马前列素和骨化三醇已经在人类受试者中进行了初步探索^[3-5],需要进一步完成 III 期临床研究确定其在防治 CIA 方面是否有可重复性及显著的改进。此外,苯妥英钠、细胞因子、细胞周期调节剂、细胞凋亡抑制剂预防 CIA 的研究是在动物模型中完成的^[6-9],需进一步的研究证实其疗效。多靶铁螯合剂 M30 被认为是防治环磷酰胺引起脱发的一种有前景的治疗策略^[10],还有头皮止血带^[7]、头部冷

却^[11]等,但临床疗效还需要进一步论证。

目前我国乳腺癌、宫颈癌发病率已高居世界前列,女性乳腺癌、宫颈癌具有容易复发、进展及转移的特点。同时女性乳腺癌、宫颈癌相较其它恶性肿瘤而言,又是治疗效果较好、生存时间较长的疾病。由于女性肿瘤患者爱美的天性,持续性 CIA 对女性患者带来的自尊、社交自信的影响极大,可使乳腺癌、宫颈癌患者产生严重的自我形象扭曲及自卑感,较大程度地降低了患者的治疗效果及生存期^[12-13]。因此临床中极度需要防治脱发的药膳食品来改善持续性 CIA。所以,开发治疗 CIA 的药膳食品有重大临床意义,本研究在中医药理论指导下,融合中药研发、现代食品加工等技术,开发气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发适用的具有益气散结作用的药膳食品。本药膳产品主要用于防治气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发,临床观察中采用随机对照的研究方法,通过脱

^{*} 基金项目:四川省中医药管理局项目(2016C008);成都市科技项目(2015-NY02-00227-NC)

^{**} 通讯作者:向生霞,主任中医师。E-mail:1260747782@qq.com

发疗效比较及 KPS 评分、中医症状评分、安全性指标观察,评估益气散结糕治疗 CIA 的临床疗效。具体研究如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 受试对象均来自 2019 年 10 月—2020 年 8 月肿瘤门诊和住院部患者,共纳入乳腺癌、宫颈癌化疗后脱发的女性患者共 32 例,随机分成治疗组与对照组各 16 例。治疗组分别为乳腺癌 8 例、宫颈癌 8 例,对照组分别为乳腺癌 8 例、宫颈癌 8 例。年龄分布为 34 ~ 70 岁,平均 (49.68 ± 9.89) 岁,其中治疗组为 (51.55 ± 9.01) 岁,对照组为 (46.70 ± 10.51) 岁。组间无统计学差异。2 组年龄、脱发等级等数据经统计学处理,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 按中国抗癌协会编制的 1999 年版《新编常见恶性肿瘤诊治规范》的诊断,临床病理确诊为乳腺癌、宫颈癌。参照《WHO 关于抗肿瘤药物的疗效和毒副反应评价标准》^[14] 将化疗后脱发分为 0 度(无脱发)、I 度(轻微脱发)、II 度(中度脱发或斑秃)、III 度(完全脱发可再生)、IV 度(完全脱发不能再生)。气郁质^[15]是指长期情志不畅、气机郁滞而形成的以性格内向不稳定、忧郁脆弱、敏感多疑为主要表现的体质状态。

1.3 纳入标准 ①符合诊断标准与气郁质标准;②性别为女性;③预计生存期 ≥ 3 个月;④年龄 ≥ 18 岁, ≤ 70 岁;⑤体力状况尚好, Karnofsky 评分 ≥ 60 分;⑥肝肾功能正常,血常规血红蛋白 $\geq 70 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$;⑦受试者依从性好同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①存在斑秃、脂溢性脱发、拔毛癖、红斑狼疮型脱发等不同原因引起的脱发;②合并有心、脑血管、造血系统等严重原发性疾病;③精神病患者、有智力障碍、自身判别困难者;④过敏体质或对多种药物过敏者;⑤排除消化道梗阻、颅内高压、胃肠道并发症及肝肾功能不良者;⑥一个月内参加其它药物临床试验者。

1.5 研究方法 对照组给予常规治疗。治疗组在常规治疗基础上增加益气散结糕口服,每块益气散结糕的处方组成:茯苓、黑芝麻、桑葚、黄精各 2 g,毛木耳 1 g,青梅 0.5 g,玫瑰花 0.5 g。每次

1 块,每天 3 次。4 周为 1 疗程,共治疗 2 个疗程,每 2 周复诊 1 次。治疗后比较头发新生长的疗效、KPS 评分、中医症状评分、安全性指标的变化。随访 2 个月。

1.6 观察指标 研究者于治疗前、治疗结束后对以下指标进行评价和检测,并统计治疗期间患者是否出现全身或局部的不良反应。

①参照《5 种皮肤病的中西医结合诊断与疗效判定标准(草案)》^[16] 拟定疗效标准,头发生长的情况:痊愈:头发大量长出,发量明显增多、粗细、色泽基本正常。显效:新生毛发约占 2/3 以上,但毛发的粗细,色泽不均。有效:新生毛发级占 1/3 以上,但毛发仍细软、色浅。无效:仅见少量毳毛生长或无新生毛发长出。

②应用 Karnofsky 功能状态评分(KPS)^[17] 评估:使用 KPS 评分评估患者的生存质量,0 ~ 100 分,分数越高表示健康状况越好、生存质量越高。

③中医症状评分^[18]:主要症状包括:疲乏无力、纳差、郁郁寡欢、胸胁胀满、善太息、睡眠差、惊悸怔忡、健忘、痰多、不喜说话。每个症状按照无、轻、中、重 4 个等级分别计 0、1、2、3 分,计算中医证候积分,积分范围 0 ~ 30 分,分值越高表示临床症状越严重。

④安全性评价(包括血常规、肝肾功):监测与记录治疗过程中发生的不良反应及不良事件。

1.7 统计学方法 采用 SPSS 19.0 建立数据库, EpiData 对所有试验数据进行同步双输录入后,进行双输查错及逻辑查错。使用 FAS 分析集、PPS 分析集和安全性分析集,确定实验要求的最终病例数。对数据资料的类型和正态性判定后,选择适合的统计方法进行分析,判断结果有无统计学差异。符合正态分布的计量数据采用平均值 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)来说明,组间均数间比较采用单因素方差分析,不符合正态分布的数值变量数据采用秩和检验,计数资料采用卡方检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 新生头发结果分析 两组患者在入组前脱发级别评分无统计学差异 ($P > 0.05$),治疗结束后治疗组与对照组的新生头发的总有效率有显著性统

计学差异($P < 0.05$)。治疗组患者新生头发的生长情况优于对照组,说明服用益气散结糕对化疗后脱发患者的新生头发的生长有明显影响。见表1。

表1 新生头发生长情况(n)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	Z 值	P 值
治疗组	16	3	7	5	1	-2.274	0.029
对照组	16	1	5	2	8		

2.2 KPS 评分结果分析 两组自身前后对照,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明经过常规治疗不管是否服用益气散结糕均能一定程度上改善气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发患者的 KPS 评分。治疗后两组间比较,差异有统计学意义($P = 0.020 < 0.05$)。方差齐性检验, $P = 0.569 > 0.05$,符合方差齐性。采用方差分析两两比较结果显示,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明服用益气散结糕对气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发患者 KPS 评分有明显影响,其中,治疗组患者改善情况优于对照组。见表2。

表2 KPS 评分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	16	66.12 \pm 7.60	73.12 \pm 6.02	1.404	0.025
对照组	16	68.87 \pm 6.32	70.87 \pm 7.93	1.619	0.605

2.3 中医证候积分结果分析 两组自身前后对照,差异有统计学意义($P < 0.05$),说明经过常规治疗后不管是否服用益气散结糕均能一定程度上改善气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发患者的中医证候。治疗后两组组间比较,差异有统计学意义($P = 0.001 < 0.05$)。方差齐性检验, $P = 0.017 < 0.05$,不符合方差齐性。采用秩和检验两两比较结果显示,治疗组与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。说明服用益气散结糕对气郁质女性恶性肿瘤化疗后脱发患者的中医证候积分有明显改善。见表3。

表3 中医证候积分($\bar{x} \pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t 值	P 值
治疗组	16	18.43 \pm 4.58	13.75 \pm 7.30	2.111	0.041
对照组	16	19.37 \pm 3.79	18.12 \pm 3.51	0.966	0.342

2.4 安全性指标结果分析 两组患者在入组前

肝肾功未见异常,无统计学差异($P > 0.05$),治疗结束后治疗组与对照组都没有肝肾功异常和不良反应发生,两者无统计学差异。两组患者在入组前血常规的各项指标组间无统计学差异($P > 0.05$),治疗结束后治疗组血常规中的血红蛋白较对照组的血红蛋白升高,但两者无统计学差异($P > 0.05$)。

3 讨论

在中国,癌症的健康负担逐年增长,恶性肿瘤新增病例数和死亡数均位居全球首位,发病率、死亡率位居中等偏上水平,新发病例、死亡病例分别占全球恶性肿瘤新发病例、死亡病例的23.7%、30.2%^[19]。2020年,女性乳腺癌已超越肺癌成为全球癌症发病率最高的癌种^[20-21]。目前我国乳腺癌、宫颈癌发病率较高,女性乳腺癌、宫颈癌具有复发、进展及转移的趋势。同时女性乳腺癌、宫颈癌相较其它恶性肿瘤而言,又是治疗效果较好、生存时间较长的疾病。女性肿瘤患者出于对美的需求,化疗后脱发对其的身心都可能产生比较大的影响,其对防治化疗后脱发的药膳产品需求更高。因为女性以肝血为根本,生活中情绪波动大,在女性肿瘤患者当中肝郁气滞的比率高,所以气郁质女性肿瘤患者多。朱蕾等^[22]认为化疗药会导致毛囊细胞快速凋亡和影响毛发生长的细胞繁殖,进而导致化疗后脱发的发生,其根本原因是化疗药导致人体免疫功能抑制。西医学的免疫功能与中医学的气血精微相关。田浩君等^[20]则认为化疗药物从整体上直接损伤人体的精血,使精血更虚不能养发生。中医学认为“肾藏精,主生殖,其华在发”“发为血之余”“血为发之本”。肾为先天之本,头发为气血精微的产物,肾藏精,肝藏血,精血同源相互转化,两者缺一不可。因此研究者认为气郁质女性肿瘤患者化疗后脱发的病因病机是肝气郁结又使用化疗药,影响肾藏精、肝藏血的功能,导致气血精液的生成及输布失调,清窍失于濡养,头皮得不到气血精液的滋养,渐渐萎缩,就会引起脱发。治疗原则是补养肝肾的同时需兼有疏肝理气、益气散结防治肿瘤复发和转移的作用。因此,研究者在中医药理论指导下,创造出益气散结方防治化疗后脱发,该经验方在我院治疗化疗后脱

发促发生长长达 10 多年,临床疗效显著。现研究者根据该处方,融合中药研发、现代食品加工等技术,首次开发气郁质女性乳腺癌、宫颈癌化疗后脱发患者适用的具有益气散结作用的药膳食品,满足消费者对益气散结生发养生类药膳食品的迫切需求,填补同类产品的市场空白。

益气散结糕中黑芝麻补肝肾、益精血治疗后脱发,并有乌发美容的功效;茯苓、毛木耳健脾益气、除湿宁心,恢复脾脏功能,脾气得健,能正常运化水谷精液,使气血生化之源充足;其中毛木耳耳背的绒毛中含有丰富的多糖类物质,研究表明毛木耳多糖具有抗肿瘤、抗炎、抗氧化、抗凝血、抗菌、抗辐射、抗突变、降血糖、保肝和增强免疫等多种生物活性^[24-27]。三药合用达健脾、益精血、生发、抗癌的作用,是方中君药。桑葚、黄精补肝肾、养血生血,诸药共用达到补肝肾、补阴补阳补血之功效为方中臣药;青梅、玫瑰花疏肝理气散结为佐药。以上述诸药共用扶正固本、益气散结防脱发促生发的作用。并且在长期临床使用此药膳食品可显著缓解疲乏无力、纳差症状,该药膳组方中所有药物都是采用药食同源的中药,是安全的,且扶正固本、益气散结作用显著。

本研究临床观察发现服用益气散结糕可有效的改善气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发的生长,有效率达 87.5%,对患者的 KPS 评分和中医证候积分都有明显影响,其中,治疗组患者改善情况明显优于对照组,另外在观察中还发现能增加血红蛋白指标,提高患者的生活质量,满足防治气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发促发生长的临床需求,疗效确定,在众多的气郁质女性恶性肿瘤患者化疗后脱发中有应用价值和推广价值。另外该药膳食品具有配伍科学、服用量少、使用方便、携带方便、便于保存、效果显著等特点,较市场现有产品(药品、保健品)优势明显,具有广阔的市场前景和明显的经济效益。但因本研究入组病例数尚少,需进一步大样本研究证实本结论。

参考文献

[1] Franceschini C, Garelli V, Persechino F, et al. Dermoscopy and confocal microscopy for different chemotherapy-induced alopecia (CIA) phases characterization; Preliminary

study[J]. Skin Research and Technology, 2020, 26(2): 269-276.

[2] 杨慧, 陆颖, 黄海欣. 肿瘤患者化疗药物所致脱发的防治研究进展[J]. 肿瘤预防与治疗, 2020, 33(2): 196-202.

[3] Rodriguez R, Machiavelli M, Leone B, et al. Minoxidil (Mx) as a prophylaxis of doxorubicin-induced alopecia [J]. Annals of Oncology, 1994, 5(8): 769-770.

[4] Glaser DA, Hossain P, Perkins W, et al. Long-term safety and efficacy of bimatoprost solution 0.03% application to the eyelid margin for the treatment of idiopathic and chemotherapy-induced eye-lash hypotrichosis: A randomized controlled trial[J]. British Journal of Dermatology, 2015, 172(5): 1384-1394.

[5] Jimenez JJ, Alvarez E, Bustamante CD, et al. Pretreatment with 1,25(OH)2D3 protects from Cytoxan-induced alopecia without protecting the leukemic cells from Cytoxan[J]. The American Journal of the Medical Sciences, 1995, 310(2): 43-47.

[6] Onaolapo AY, Adebayo AA, Onaolapo OJ, et al. Oral phenytoin protects against experimental cyclophosphamide-chemotherapy induced hair loss [J]. Pathophysiology, 2018, 25(1): 31-39.

[7] Dunnill CJ, Al-Tameemi W, Collett A, et al. A clinical and biological guide for understanding chemotherapy-induced alopecia and its prevention [J]. Oncologist, 2018, 23(1): 84-96.

[8] Hussein AM. Chemotherapy-induced alopecia: New developments [J]. Journal of Southern Medical University, 1993, 86(5): 489-496.

[9] Tsuda T, Ohmori Y, Muramatsu H, et al. Inhibitory effect of M50054, a novel inhibitor of apoptosis, on anti-Fas-antibody-induced hepatitis and chemotherapy-induced alopecia [J]. European Journal of Pharmacology, 2001, 433(11): 37-45.

[10] Lim YC, Kim H, Lim SM, et al. Genetic analysis of a novel antioxidant multitarget iron chelator, M30 protecting against chemotherapy-induced alopecia in mice [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 149.

[11] Shah VV, Wikramanayake TC, DelCanto GM, et al. Scalp hypothermia as a preventative measure for chemotherapy-induced alopecia: A review of controlled clinical trials [J]. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology, 2018, 32(5): 720-734.

[12] Trusson D, Pilnick A. The Role of Hair Loss in Cancer Identity: Perceptions of Chemotherapy-Induced Alopecia Among Women Treated for Early-Stage Breast Cancer or Ductal Carcinoma in Situ [J]. Cancer Nursing, 2017, 40(2): E9-E16.

[13] 翁慧雯, 李映红. 化疗脱发对女性患者身体意象及生命质量的影响 [J]. 现代医院, 2017, 17(1): 151-153, 156.

[14] 冉梦龙, 陈见友, 彭洋, 等. BASP 分级在中国雄激素性秃发患者中的适用性研究 [J]. 临床皮肤科杂志, 2014, 43(2): 67-69.

[15] 王琦. 9 种基本中医体质类型的分类及其诊断表述依据 [J]. 北京中医药大学学报, 2005, 28(4): 1-8.

[16] 中国中西医结合学会皮肤性病学会. 5 种皮肤病的中西医结合诊断与疗效判定标准(草案) [J]. 中国中西医结合杂志, 1992, 12(1): 56.

[17] 葛均波, 徐永健, 王辰. 内科学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 75-86.

[18] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 38-39.

[19] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2018, 68(6): 394-424.

[20] Bray F, Parkin DM. African Cancer Registry Network. Cancer in sub-Saharan Africa in 2020: a review of current estimates of the national burden, data gaps, and future needs [J]. The Lancet. Oncology, 2022, 23(6): 719-728.

[21] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA: a cancer journal for clinicians, 2021, 71(3): 209-249.

[22] 朱蕾, 赵孟秋, 常晓明, 等. 冰帽联合乳胶按摩对脑部肿瘤治疗后脱发的效果观察 [J]. 齐鲁护理杂志, 2021, 8(15): 151-153.

[23] 田浩君, 马葳. 中医防治肿瘤放化疗后脱发思考 [J]. 内蒙古中医药, 2017, 36(5): 30-31.

[24] 余梦瑶, 张剑, 朱小牧, 等. 毛木耳多糖对小鼠免疫功能的影响 [J]. 时珍国医国药, 2012, 23(11): 2711-2713.

[25] 黄文丽, 李强, 陈祖琴, 等. 不同粒径毛木耳粉对高脂诱导肥胖大鼠的作用研究 [J]. 食品工业科技, 2015, 33(3): 372-378.

[26] 张丹凤, 陈国平, 潘裕添, 等. 白背毛木耳胞内多糖抗肿瘤作用的研究 [J]. 食用菌, 2014, 36(3): 75-77.

[27] 苗晶因, 徐丹, 李海霞, 等. 毛木耳多糖分离纯化方法及生物活性研究进展 [J]. 食品安全质量检测学报, 2020, 11(10): 3059-3066.

(修回日期: 2022-05-15 编辑: 蒲瑞生)