· 专家共识 ·

肿瘤放化疗后白细胞减少症中西医结合治疗专家共识(2022 年版)

中国中西医结合学会血液病专业委员会

摘要:鉴于中西医结合防治放化疗后白细胞减少症的临床优势,由中国中西医结合学会血液病专业委员会发起组织,山东中医药大学附属医院血液病科牵头,在广泛证据检索和系统评价基础上,采用改良德尔菲法系统征集专家意见后达成专家共识。共识分概述、中西医预防、治疗、健康指导等内容,提倡防治结合原则,深化辨病与辨证论治相结合理念,规范临床中西医合理用药,有利于中西医优势互补,并针对新型抗肿瘤药物治疗后白细胞减少症提出了中医治疗的理念和方法,有利于提高放化疗后白细胞减少症的中西医结合诊治水平。

关键词:放疗;化疗;白细胞减少;中西医结合;共识

中图分类号:R　**文献标识码**:　**文章编号**:1673－5269(2022)23－1641－06

Expert consensus on the treatment of leukopenia after tumor radiotherapy and chemotherapy with integrated traditional Chinese and Western medicine

Hematology Committee of Chinese Association of Integrated Traditional and Western Medicine

Abstract: In view of the clinical advantages of integrated traditional Chinese and Western medicine in the prevention and treatment of leukopenia after radiotherapy and chemotherapy, this study was jointly initiated and organized by Hematology Committee of Chinese Association of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, and led by the Department of Hematology of Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine. On the basis of extensive evidence retrieval and systematic evaluation, the modified Delphi method is adopted to collect expert opinions and reach expert consensus. The consensus includes overview, prevention and treatment of traditional Chinese and Western medicine, and health guidance. It is agreed to advocate the principle of combining prevention and treatment, deepen the concept of combining disease differentiation with syndrome differentiation, and standardize the rational use of traditional Chinese and western medicine in clinical practice, which is conducive to the complementary advantages of traditional Chinese and Western medicine, and put forward the new concept and method of traditional Chinese medicine treatment for leukopenia after the treatment of new anti-tumor drugs, which is conducive to improving the level of diagnosis and treatment of leukopenia after radiotherapy and chemotherapy.

Keywords: radiotherapy; chemotherapy; leukopenia; integrated Chinese and Western medicine; consensus

以中性粒细胞减少为突出表现的白细胞减少症是肿瘤放化疗引起的严重不良事件之一,预防和治疗白细胞减少症是保证足剂量、足疗程放化疗并最终改善患者生存的根本。对于放化疗后白细胞减少症,中医主要参照中华人民共和国国家标准-中医临床诊疗术语-疾病部分之“虚劳”进行诊断。中医和西医均倡导预防与治疗并重,中西医结合防治放化疗后白细胞减少症有利于扬长避短,优势互补,在临床有重要意义,值得推广普及。为提高放化疗后白细胞减少症的中西医结合诊治水平,为一线医师的临床实践工作提供依据,深化辨病与辨证论治相结合理念,规范临床合理用药,遵循循证医学原则,结合中医药自身特色,经过国内中、西医相关领域专家反复研究与讨论,制定本专家共识。

共识任务由中国中西医结合学会血液病专业委员会发起组织,山东中医药大学附属医院血液病科牵头,在广泛证据检索和系统评价基础上,采用改良德尔菲法系统征集专家意见后制定,旨在规范肿瘤放化疗后白细胞减少症的疾病评价、中西医治疗等措施[1]。本共识主要面向各级医院血液病临床医生,部分内容可供患者、护理人员、利益相关医疗管理人员等参考使用,目标人群为肿瘤放化疗后白细胞减少症患者。

1　概念及诊断

1.1　中医疾病诊断标准

参照中华人民共和国国家标准-中医临床诊疗术语-疾病部分之“虚劳”进行诊断[2]。

主要症状:头晕乏力、四肢倦怠、气短懒言、夜间少寐,舌淡苔薄,脉细弱。

推荐意见:强推荐。

DOI: 10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.23.01

通信作者:徐瑞荣,男,山东莱西人,博士,主任医师,教授,主要从事血液肿瘤中西医结合临床与基础的研究工作。

E-mail: xrr18@sina.com

1.2　西医疾病诊断标准

1.2.1　白细胞减少症的诊断标准　参照张之南、沈悌编著的《血液病诊断及疗效标准(第3版)》中白细胞减少症诊断标准拟定,即放化疗后成人外周血白细胞$<4.0\times10^9$ L^{-1};不同年龄儿童低于同龄儿童正常值下限,可诊断为"放化疗后白细胞减少症"[3]。为排除检查方法的误差,必要时需要反复检查血常规。

推荐意见:强推荐。

1.2.2　中性粒细胞减少症的诊断及分级　在白细胞减少症中,大部分患者表现为中性粒细胞减少甚至缺乏,临床上危害更大,尤其是中性粒细胞缺乏,需要引起足够的重视。中性粒细胞减少指血常规检查时外周血中性粒细胞绝对计数(absolute neutrophil count,ANC)$<2.0\times10^9$ L^{-1};当中性粒细胞严重减少($<0.5\times10^9$ L^{-1}),诊断为粒细胞缺乏症,10～12岁儿童中性粒细胞$<1.8\times10^9$ L^{-1},<10岁儿童中性粒细胞$<1.5\times10^9$ L^{-1},诊断为中性粒细胞减少症,粒细胞缺乏症的诊断标准同成人标准[3]。为排除检查方法的误差,必要时需要反复检查。根据NCI-CTCAE 5.0标准,中性粒细胞减少症可以分为Ⅰ级(轻度,ANC 1.5×10^9 L^{-1}～$<2.0\times10^9$ L^{-1})、Ⅱ级(中度,ANC 1.0×10^9 L^{-1}～$<1.5\times10^9$ L^{-1})、Ⅲ级(重度,ANC 0.5×10^9 L^{-1}～$<1.0\times10^9$ L^{-1})和Ⅳ级(危及生命,ANC$<0.5\times10^9$ L^{-1})[4]。

推荐意见:强推荐。

1.2.3　发热性中性粒细胞减少症诊断　发热性中性粒细胞减少症(fever neutropenia,FN)是白细胞减少症中最严重的情况之一,如不能得到有效控制,会危及生命。FN通常被定义为单次口腔温度≥38.3 ℃(腋温≥38 ℃)或口腔温度≥38.0 ℃(腋温≥37.7 ℃)>1 h,且ANC$<0.5\times10^9$ L^{-1},或ANC$<1.0\times10^9$ L^{-1}但预计48 h内$<0.5\times10^9$ L^{-1}[5]。

推荐意见:强推荐。

2　发病机制

2.1　西医发病机制

放化疗后白细胞减少症主要发病机制在于放化疗抑制骨髓造血功能,使成熟白细胞凋亡后得不到及时更新,导致循环中的白细胞计数减少。白细胞最低值取决于使用化疗药物类型和剂量以及放疗部位和剂量,大剂量或高密度化疗以及放疗时靶区大面积覆盖扁骨、不规则骨内造血功能活跃的骨髓时(如全身放疗和全脑全脊髓放疗等),如果得不到多能干细胞快速补充,则白细胞水平会出现长时间的低谷。

2.2　中医病因病机

放化疗后白细胞减少症中医发病机制不同于其他因素导致的白细胞减少症,关键病因是"毒邪"(化疗药物或放射线),其发生与进展是一个动态病机变化过程,并与人体气血阴阳、脏腑功能状态密切相关。"毒邪"初而损伤气血,累及心脾,后"毒邪"损伤阴血及精血,累及肝脾肾,最终精髓空虚,新血生化乏源[6-7]。

3　风险评估

3.1　风险评估概述

西医关注的主要是放化疗后粒细胞减少症,尤其重视FN的防治,一旦发生FN,患者感染率升高,死亡风险增大。因此,建议在首次化疗前进行FN发生风险评估,以预防FN发生,在第1个化疗周期结束后,每个后续化疗周期前也均应进行评价,以确定风险分类和治疗意图。

FN发生风险评估主要包括患者疾病类型、治疗目的、患者风险因素和化疗方案。风险评估的基本理念及基于风险评估的预防原则参照NCCN造血生长因子指南中性粒细胞减少症的管理以及中国临床肿瘤学会肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南执行[8-9]。

推荐意见:强推荐。

3.2　化疗相关因素

FN的发生风险与化疗方案显著相关,包括化疗药物的选择、联合或序贯、剂量强度与剂量密度等。目前常首先根据化疗方案本身进行FN发生风险的分类,一般将成人实体肿瘤以及非髓系血液肿瘤化疗方案分为3类[8-9]。

3.2.1　高风险方案　指对于化疗初治患者FN发生率>20%的化疗方案。如乳腺癌TCH方案(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗)、ddAC-2wP方案(剂量密集多柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇双周)、TAC方案(多西他赛+多柔比星+环磷酰胺)等,小细胞肺癌CDE方案(环磷酰胺+多柔比星+依托泊苷)、非小细胞肺癌DC方案(多西他赛+卡铂)等,结直肠癌FOLFOXIRI方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂+伊立替康)等,食管癌和胃癌DCF方案(多西他赛+顺铂+氟尿嘧啶)等,胰腺癌FOLFIRINOX方案(氟尿嘧啶+亚叶酸钙+伊立替康+奥沙利铂)等,骨肉瘤高剂量异环磷酰胺联合高剂量甲氨蝶呤方案等,霍奇金淋巴瘤BEACOPP方案(博来霉素+依托泊苷+多柔比星+环磷酰胺+长春新碱+丙卡巴肼+泼尼松)等,非霍奇金淋巴瘤HyperC-VAD±利妥昔单抗方案(环磷酰胺+长春新碱+多柔比星+地塞米松±利妥昔单抗)等,多发性骨髓瘤DT-PACE方案(地塞米松+沙利度胺+顺铂+多柔比星+环磷酰胺+依托泊苷)±硼替佐米方案等。

3.2.2　中风险方案　指FN发生率为10%～20%的化疗方案。如乳腺癌CMF方案(环磷酰胺+甲氨蝶呤+氟尿嘧啶)等,小细胞肺癌CAV方案(环磷酰胺+阿霉素+长春新碱)等,非小细胞肺癌的CP方案(卡铂+紫杉醇)等,食管癌和胃癌的表柔比星+顺铂+卡培他滨方案等,非霍奇金淋巴瘤的GDP(吉西他滨+地塞米松+顺铂)±利妥昔单抗方案、CHOP(环磷酰胺+多柔比

星＋长春新碱＋泼尼松)±利妥昔单抗方案等。

3.2.3　低风险方案　指 FN 发生率＜10%的化疗方案。

推荐意见:强推荐。

3.3　患者相关风险评估因素

目前尚无统一的评估模型,常用的患者相关风险评估因素参照 NCCN 造血生长因子指南[8]。包括(1)既往接受过化疗或放疗;(2)持续性中性粒细胞减少;(3)肿瘤累及骨髓;(4)近期外科手术和(或)开放性创伤;(5)肝功能障碍(胆红素＞2.0 mg/dL);(6)肾功能不全(肌酐清除率＜50 mL/min);(7)年龄＞65 岁且接受足剂量化疗强度治疗。

推荐意见:强推荐。

4　预防

4.1　西医预防

4.1.1　一级预防　精准的给予预防性粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF),包括聚乙二醇化重组人粒细胞刺激因子(pegylated recombinant human granulocyte colony stimulating factor, PEG-rhG-CSF)和重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony stimulating factor, rhG-CSF)。可降低肿瘤患者化疗相关中性粒细胞减少症的发生率、持续时间和严重程度,适应证主要参考风险评估,尤其是 FN 风险评估[8-9]。

对于接受高风险化疗方案的患者,不论何种治疗目标,均建议预防性使用 G-CSF。对于接受中风险化疗方案的患者,需结合患者相关风险评估因素。若具有≥1 条患者相关风险评估因素时,建议预防性使用 G-CSF,否则建议观察。对于接受低风险化疗方案的患者,不建议预防性使用 G-CSF。

推荐意见:强推荐。

4.1.2　二级预防　如果前 1 个化疗周期中患者发生 FN 或剂量限制性中性粒细胞减少症,则下个化疗周期可以考虑预防性使用 G-CSF。但要根据肿瘤对化疗的敏感性、肿瘤的恶性程度、增殖速度和患者的预后、化疗目的,决定是否需要使用 G-CSF 或进行方案调整[9]。

推荐意见:强推荐。

4.1.3　预防使用抗生素　中性粒细胞减少患者预防性使用抗生素尚存在争议,虽可能避免感染的发生,但也可能诱导耐药,抗生素的预防使用参考《中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)》[10]。高危粒缺患者可以应用喹诺酮类药物预防,降低血流感染的发生率,但对总体死亡率无影响[10-13],预防用药需结合本地区细菌耐药的流行病学特点综合考虑。最佳开始给药时间及给药持续时间尚无定论,推荐从粒细胞缺乏开始,应用至 ANC＞0.5×10^9 L^{-1} 或出现明显血细胞恢复证据[14-15]。需要注意长期使用喹诺酮类药物预防可能导致革兰阳性球菌感染,并可能导致多药耐药菌的定植或感染增加以及氟喹诺酮耐药菌血症菌株的增加。对于低危患者及多药耐药菌株定植的患者反对预防性应用抗菌药物,CRE 定植患者不推荐预防用药[10]。

推荐意见:强推荐。

4.1.4　预防性 G-CSF 使用方法　(1)rhG-CSF:化疗后次日或最长至化疗后 3～4 d 开始使用;rhG-CSF 5 μg/kg,皮下或静脉注射,1 次/d;直至 ANC 从最低点后恢复至正常或接近正常水平(＞2.0×10^9 L^{-1})。(2)PEG-rhG-CSF:每周期化疗结束 24～48 h 内使用 1 次;PEG-rhG-CSF 的使用至少需要距离下次化疗药物给药 12 d;皮下注射,固定剂量为 6 mg,或按患者体质量(100 μg/kg)进行个体化治疗。

注意事项:若使用 G-CSF 预防后,患者于本周期中性粒细胞恢复期 ANC＞30×10^9 L^{-1} 或白细胞计数＞50×10^9 L^{-1},则下周期 G-CSF 用量减半。

推荐意见:强推荐。

4.1.5　放疗相关中性粒细胞减少症的预防和治疗　既往放疗是 FN 发生的独立风险因素。对于接受放疗的患者,建议在密切监测患者血液学指标的情况下,参照化疗相关中性粒细胞减少的一级预防、二级预防原则以及治疗原则,使用 G-CSF 对同步放化疗所致中性粒细胞减少症及 FN 进行合理预防和治疗。同时要注意靶区位置和放射剂量,如靶区包括骨盆、脊柱内造血功能活跃的骨髓时,要更加注意预防中性粒细胞减少及白细胞减少症的发生。

推荐意见:强推荐。

4.2　中医预防

4.2.1　基本原则　基于疾病种类、化疗方案、药物剂量、患者身体状况及药物敏感性不同,放化疗后白细胞减少的具体程度和时间不同,遵循“未病先防、既病防变”的中医“治未病”理论,结合临床实际,建议所有符合西医一级预防、二级预防指征接受化疗和同步放化疗患者接受中医预防;对于不符合西医预防指征患者,如接受 FN 中风险化疗方案治疗但没有相关风险评估因素的患者以及接受 FN 低风险化疗方案治疗的患者,也可以接受中医药预防治疗。

推荐意见:强推荐。

4.2.2　食补预防　根据“脾为后天之本”的中医理论,饮食干预有助于预防患者化疗后白细胞减少症,可根据患者体质与证候合理搭配使用,常用于预防的食材多具有药食同源特征,常用培补脾胃、益气生血之品,可选用人参、太子参、西洋参、红枣、山药、海参、阿胶、鹿角胶、甲鱼、冬虫夏草、银耳、枸杞、黄芪、胡桃肉、花生仁等[16]。

推荐意见:强推荐。

4.2.3　外治预防　针灸可促进骨髓白细胞向外周血

中释放、延长白细胞寿命,同时其具有简、便、廉特点,常选取培元固本、调补脾肾的穴位,取穴:关元、气海、足三里、中脘、三阴交、合谷、太溪、脾俞、肾俞、悬钟等穴位。每次选择≥3 个穴位,其中血海、三阴交、悬钟直刺 1 寸,施以捻转平补平泻手法各 1 min 或用补法,主穴可加用温针灸,留针 30 min,隔 10 min 捻针 1 次。下肢穴位左右隔日交替施术。1 次/d,10 次 1 个周期,也可依据临床需要,延长治疗时间,针灸治疗要求血小板计数≥50×10^9 L^{-1}[17-18]。

穴位贴敷也是临床较为常用的外治方法,对于预防白细胞减少症疗效显著,常选用的穴位包括足三里、关元、内关、中脘、脾俞、肾俞等,贴敷药物的组成以益气健脾为主。

耳穴压豆、中药外洗等也是常用的有效预防外治法,常选用的外洗中药包括艾叶、桑枝、桂枝等药物;耳穴压豆可选用脾、胃、肾等穴位。

推荐意见:强推荐。

4.2.4　中药预防　中药汤剂以顾护脾胃、益气生血为基本治法,可单独应用,也可与针灸、穴位注射等外治法合用,推荐方剂:当归补血汤、八珍汤等[19-20]。常用药物:当归、黄芪、党参、茯苓、白术、炙甘草、当归、川芎、白芍、熟地等,根据患者病情,辩证使用中药膏方也是非常重要的预防选择。

在患者充分知情下,选择有充分文献支持能预防放化疗后白细胞减少症或配合放化疗能够舒缓白细胞减少速度和幅度的中成药,如血速升颗粒、地榆升白片和芪胶升白胶囊等[21-23]。

推荐意见:强推荐。

4.2.5　感染的中医预防　患者体能状态差,有感染的风险因素,或既往发生过感染再次接受放化疗治疗者,可给予中药益气固表合祛邪外出类方药进行预防,推荐玉屏风散加减,常用中药:黄芪、白术、防风、当归、肉桂、补骨脂、陈皮、僵蚕。常用中成药:玉屏风颗粒、玉屏风胶囊等。

推荐意见:强推荐。

5　治疗

5.1　西医治疗

5.1.1　rhG-CSF 治疗　对于接受预防性使用 rhG-CSF 的患者出现 FN 后,应继续使用 rhG-CSF 治疗,而接受预防性 PEG-rhG-CSF 用药的患者,由于 PEG-rhG-CSF 的作用时间较长,一般不建议额外给予 rhG-CSF 治疗[24],但如果 ANC<0.5×10^9 L^{-1},持续时间≥3 d,则考虑加用 rhG-CSF 进行补救治疗。

对于未接受预防性使用 G-CSF 的患者,需进行治疗性使用 rhG-CSF 的风险评估,如果存在治疗指征(见 5.1.2),需考虑使用 rhG-CSF 治疗。

推荐意见:强推荐。

5.1.2　治疗性使用 rhG-CSF 参考指征　(1)脓毒症;(2)年龄>65 岁;(3)ANC<1.0×10^9 L^{-1};(4)中性粒细胞减少持续时间预计>10 d;(5)感染性肺炎或临床上有记载的其他感染;(6)侵袭性真菌感染;(7)住院期间发热;(8)既往发生过 FN[25]。

推荐意见:强推荐。

5.1.3　治疗性使用 rhG-CSF 用法用量　(1)rhG-CSF 5 μg/kg,皮下注射,1 次/d;(2)持续用药,直至 ANC 从最低点后恢复至正常或接近正常水平(ANC 回升至>2.0×10^9 L^{-1});(3)与预防性用药比较,支持 rhG-CSF联合抗生素治疗 FN 的证据相对较少。

推荐意见:强推荐。

5.2　中医治疗

5.2.1　基本原则　中医治疗可以参考 NCI-CTCAE 5.0 标准中性粒细胞减少症的分级,根据白细胞、中性粒细胞减少程度以及患者中医证候诊断标准,选择中医治疗或联合治疗。治疗或辅助治疗可依据临床实际采用辨证治疗(包括辨证服用汤剂或中成药)。

中成药应用基于辨证施治原则,参考药品功能主治选用常用中成药,如为实体瘤患者化疗后白细胞减少,同时需对肿瘤进行治疗时,则建议选用既具有抗肿瘤作用,又具有防治化疗后白细胞减少作用的中成药。

推荐意见:强推荐。

5.2.2　中医证候诊断　参照国家中医药管理局医政司 2012 年制定的《24 个专业 104 个病种中医诊疗方案-白细胞减少症中医诊疗方案》。(1)气血两虚证:神疲乏力,四肢倦怠,面色少华,头晕乏力,少气懒言,夜间少寐,动则气急,舌淡,苔薄,脉细无力。(2)脾肾阳虚证:神疲乏力,四肢倦怠,纳谷不香,语言无力,腰酸怕冷,肢体欠温,夜尿清长,大便溏烂,舌淡胖,苔薄,脉沉细。(3)肝肾阴虚证:神疲乏力,四肢倦怠,腰膝酸软,午后或夜间潮热盗汗,五心烦热,失眠多梦,口干咽燥,舌红少苔,脉细数。

推荐意见:强推荐。

5.2.3　辩证使用中药汤剂和中成药　(1)气血两虚证,治法:补气养血;推荐方药:八珍汤加减;常用中药:熟地、炙黄芪、太子参、炒白芍、炒白术、当归、川芎、制首乌、茯苓、龙眼肉、枸杞、甘草等;中成药:芪胶升白胶囊、十一味参芪片、艾愈胶囊等。(2)脾肾阳虚证,治法:温补脾肾;推荐方药:金匮肾气丸合黄芪建中汤加减;常用中药:熟地、山萸肉、淮山药、炙黄芪、茯苓、干姜、附子、炒白术、红枣、炙甘草、饴糖等;中成药:参芪十一味颗粒、正元胶囊、四神丸等。(3)肝肾阴虚证,治法:滋补肝肾;推荐方药:生脉饮合六味地黄丸加减;常用中药:黄芪、党参、麦冬、五味子、玉竹、北沙参、熟地、山萸肉、淮山药、旱莲草、丹皮等;中成药:养正合剂、人参固本口服液、杞菊地黄丸等。

推荐意见：强推荐。

5.2.4　中医外治法治疗　在实际临床应用时，需从治疗的安全性、临床受益、经济负担等方面综合考虑，并建议由有丰富临床经验的医师具体实施。临床可单独应用，也可与中药汤剂、中成药等联合使用。

针灸是放化疗后白细胞减少症最为常用的外治法，雷火灸、艾灸等均显示有较好的治疗作用[26-27]。针法常选取培元固本、调补脾肾的穴位，取穴关元、足三里、三阴交、合谷、太溪等穴，针用补法，且主穴加用温针灸，每次 30 min，15 d 为 1 个周期，针灸治疗要求血小板计数≥50×10^9 L^{-1}。

穴位贴敷也是临床较为常用的外治方法，对于治疗白细胞减少症疗效显著，常选用的穴位包括足三里、关元、内关、中脘、脾俞、肾俞等，贴敷药物的组成以益气健脾为主。

耳穴压豆、中药外洗也是常用的有效疗法，常选的外洗中药包括艾叶、桑枝、桂枝等药物。耳穴可选用脾、胃、肾等穴位。

推荐意见：强推荐。

5.2.5　白细胞减少症伴有血小板减少　放化疗后白细胞减少症伴有血小板减少患者常见心慌气短、头晕乏力、腰膝酸软、恶心纳差以及紫癜、衄血等出血症状，大多归为中医学“虚劳”“血证”范畴，治疗上需重视是否具有出血症状。

如伴有鼻衄、齿衄、紫癜等出血症状，在辩证论治基础上加用仙鹤草、小蓟、肿节风、藕节炭、茜草炭、白茅根等。

如出血症状不明显，以心慌气短、头晕乏力、腰膝酸软等虚劳症状为主要表现，则加用补益固摄中药，如灵芝、补骨脂、黄精、五味子、阿胶、山萸肉、白芨等。

中成药：养血饮口服液、血复生胶囊等。

推荐意见：强推荐。

5.2.6　白细胞减少症伴有贫血　放化疗后白细胞减少症伴有贫血患者常见面色萎黄、疲倦乏力、心悸气短、失眠多梦、头目眩晕、食欲不振、腹胀便溏、耳鸣耳聋、腰膝酸软、神疲健忘等症状，治疗上需重视补益先天之本及顾护后天之本。

补益先天之本常选用熟地、山萸肉、女贞子、枸杞、菟丝子、肉桂、巴戟天、锁阳等。

顾护后天之本常选用太子参、茯苓、山药、苍术、白术、陈皮、砂仁、焦山楂等。

中成药：血速升颗粒、生血宝合剂等。

推荐意见：强推荐。

5.2.7　新型抗肿瘤药物治疗后白细胞减少症中医治疗　随着抗肿瘤新药的不断研发，新型抗肿瘤药物在肿瘤治疗中也发挥了越来越重要的作用，应用越来越广泛。新型抗肿瘤药物作用机制多样，包括小分子靶向药物、单克隆抗体类靶向药物、免疫检查点抑制剂、双特异性抗体、抗体偶联药物等，有些药物对白细胞影响较小，但有些药物常会引起明显的白细胞减少症，如维奈克拉、舒尼替尼、达沙替尼、哌柏西利、替雷利珠单抗等药物，有必要对这些药物引起的白细胞减少症的防治措施进行探讨。

靶向药物治疗后白细胞减少症病因病机与传统化疗药引起的白细胞减少症都具有“虚”的特点，但也有自己独特的病因病机，脏腑气血阴阳失和是其特有的病机特点，中医“和法”可以作为这类患者独特的治法选择，包括调和阴阳、和解少阳等可辩证选择。

常见证型：阴阳失调、肝脾不和证。

中医证候诊断：食欲下降，恶心、吐清水或呕吐，胸胁苦满或逆气上冲或腹痛，口苦，咽干，目眩，舌胖淡或暗，苔白滑或腻，脉弦。

治法：调和阴阳、疏肝和脾。

推荐方药：苓桂术甘汤合小柴胡汤加减[28-29]。

常用中药：茯苓、桂枝、白术、党参、柴胡、黄芩、清半夏、陈皮、生姜、大枣、炙甘草等。

推荐意见：强推荐。

5.3　提取物注射剂

根据病情，可酌情选用适应症标注为化疗后白细胞减少症的提取物注射剂，常用脾多肽注射液、康艾注射液、参麦注射液等[16,30]。临床应用应严格遵守药品说明书规定的使用方法，输液时滴速勿快，并加强用药监护，密切观察用药反应。

推荐意见：强推荐。

6　患者健康指导

6.1　血常规监测

FN 管理的成功关键在于及时识别及时处理，因此患者教育及当地监测也至关重要。化疗期间，患者应每周复查 1～2 次血常规，检测白细胞与中性粒细胞水平，无法做到每周检测的建议化疗 d_8、d_{11}、d_{14} 检测，以覆盖患者白细胞谷值；应告知患者在化疗后 7～14 d 自行测量体温，如发现 FN 症状需及时入院治疗。

推荐意见：强推荐。

6.2　中医调护指导

6.2.1　生活起居　由于中性粒细胞减少，肿瘤患者多有免疫功能受损。当患者出现 FN 时，应采取防护措施，注意室内通风，保持环境清洁，保持空气新鲜，尽量不去人群聚集的公共场所，外出时应当佩戴口罩，注意保暖，勿着凉，预防感冒，避免呼吸道感染，防止交叉感染；保持口腔卫生及皮肤清洁，避免皮肤破损。保持全身皮肤清洁，特别要注意会阴、肛门的清洁，预防肛周脓肿。对于白细胞水平过低的患者，需要预防性隔离，每日对房间进行空气消毒。如有条件，建议入住百级层流床。

6.2.2　饮食调护　注意饮食卫生，烹饪食物要做熟，避

免食用生冷、不洁、硬及刺激性食物,避免食用发酵类食物,避免饮酒、吸烟,作息规律。可进食高蛋白、高热量、高维生素饮食,多饮水,以增加机体抵抗力,促进康复。

6.2.3　情志调摄　保持心情舒畅,避免烦躁、焦虑等不良情绪。

推荐意见:强推荐。

本共识针对放化疗后白细胞减少症,对既往研究进行了广泛证据检索和系统评价,同时充分参考已发布的相关行业标准、共识、规范,在此基础上采用改良德尔菲法系统征集专家意见后达成专家共识,整体提倡防治结合原则,深化辨病与辨证论治相结合理念,希望通过共识的发布能达到规范临床中西医合理用药,促进中西医优势互补,提高放化疗后白细胞减少症的中西医结合诊治水平。

利益冲突　无

顾问专家

于金明 山东省肿瘤医院

中医专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

陈信义　北京中医药大学东直门医院
胡晓梅　中国中医科学院西苑医院
花宝金　中国中医科学院广安门医院
陆嘉惠　上海市中医院
史哲新　天津中医药大学第一附属医院
王金环　黑龙江中医药大学附属第一医院
徐瑞荣　山东中医药大学附属医院
叶宝东　浙江省中医院

西医专家组成员(按姓氏汉语拼音排序)

黄　岩　中山大学附属肿瘤医院
刘代红　解放军总医院
牛　挺　四川大学华西医院
伍　刚　同济医学院附属协和医院
王慧娟　河南省肿瘤医院
肖志坚　中国医学科学院血液学研究所血液病医院
夏小军　甘肃省肿瘤医院
杨同华　云南省第一人民医院
张利玲　同济医学院附属协和医院

方法学专家

陈　薇　北京中医药大学

执笔人

崔思远　山东中医药大学附属医院
郑　伟　山东中医药大学附属医院

参考文献

[1] 曾光. 现代流行病学方法与应用[M]. 北京:北京医科大学和中国协和医科大学联合出版社,1996:250-270.
[2] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准中医临床诊疗术语:疾病部分:GB/T16751.1-1997[S]. 北京:中国标准出版社,1997.
[3] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007:99-100.
[4] US Department of Health and Human Services,National Institutes of Health,National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) Version 5.0[EB/OL]. 2017[2022-07-15]. https://academy.myeloma.org.uk/wp-content/uploads/2015/04/CTCAE_v5.pdf.
[5] Klastersky J,de Naurois J,Rolston K,et al. Management of febrile neutropaenia:ESMO Clinical Practice Guidelines[J]. Ann Oncol,2016,27:v111-v118.
[6] 李鹄,宋亚男,蒋燕,等. 化疗所致白细胞减少症的中医药治疗思路与方法[J]. 北京中医药大学学报,2012,35(5):358-360.
[7] 储真真,陈信义,张涛,等. 肿瘤化疗后白细胞减少症的中医临床理论探讨与防治[J]. 国际中医中药杂志,2007,29(4):220-222.
[8] NCCN. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology-Hematopoietic Growth Factors(Version1. 2022)[EB/OL]. [2022-07-15]. https://www.nccn.org//login?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf.
[9] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤放化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)[J]. 临床肿瘤学杂志,2021,26(7):638-648.
[10] 中华医学会血液学分会,中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020 年版)[J]. 中华血液学杂志,2020,41(12):969-978.
[11] Alexander S,Fisher BT,Gaur AH,et al. Effect of levofloxacin prophylaxis on bacteremia in children with acute leukemia or undergoing hematopoietic stem cell transplantation:a randomized clinical trial[J]. JAMA,2018,320(10):995-1004.
[12] Owattanapanich W,Chayakulkeeree M. Efficacy of levofloxacin as an antibacterial prophylaxis for acute leukemia patients receiving intensive chemotherapy:a systematic review and meta-analysis[J]. Hematology,2019,24(1):362-368.
[13] Egan G,Robinson PD,Martinez J,et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis in patients with cancer and hematopoietic stem cell transplantation recipients:a systematic review of randomized trials[J]. Cancer Med,2019,8(10):4536-4546.
[14] Schmidt-Hieber M,Teschner D,Maschmeyer G,et al. Management of febrile neutropenia in the perspective of antimicrobial deescalation and discontinuation[J]. Expert Rev Anti Infect Ther,2019,17(12):983-995.
[15] Lehrbecher T,Fisher BT,Phillips B,et al. Guideline for antibacterial prophylaxis administration in pediatric cancer and hematopoietic stem cell transplantation[J]. Clin Infect Dis,2020,71(1):226-236.
[16] 田劭丹,董青,祁烁,等. 化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识[J]. 现代中医临床,2018,25(3):1-6.
[17] 刘爱芹,张继海,赵长林,等. 针灸治疗放化疗后白细胞减少症的研究近况[J]. 光明中医,2016,31(9):1353-1354.
[18] 向婷婷,曾柏荣. 中医药防治放化疗白细胞减少症临床研究进展[J]. 中医药报,2011,17(8):112-114.
[19] 庞小坤,韩梅江,心灿,等. 当归补血汤治疗肿瘤化疗不良反应随机对照临床试验的 Meta 分析[J]. 医学信息,2019,32(2):69-74.

(下转第 1652 页)

EClinical Medicine，2021，33：100756.

[4] Santucci C，Carioli G，Bertuccio P，et al. Progress in cancer mortality，incidence，and survival：a global overview[J]. Eur J Cancer Prev，2020，29(5)：367-381.

[5] 兰蓝，赵飞，蔡玥，等. 中国居民 2015 年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志，2018，39(1)：32-34.

[6] 傅晏红，饶蓁蓁，李若曈，等. 2030 年中国恶性肿瘤疾病负担预测研究与危险因素控制效果模拟[J]. 中华流行病学杂志，2022，43(1)：37-43.

[7] 柴静，张娟，沈兴蓉，等. 2013－2017 年安徽省农村胃癌患者住院医疗服务利用及经济负担分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2019，26(22)：1692-1699.

[8] 徐娟娟，李润华，程斌，等. 浙江省肿瘤医院 7387 例肺癌手术患者住院费用及影响因素研究[J]. 中国肿瘤，2020，29(12)：957-961.

[9] 谢丽莎，吴凌云，张磊，等. 2001－2016 年广州市某三甲医院肝癌住院患者费用影响因素分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2019，26(5)：336-340.

[10] 程斌，吴风琴，林振威. 以乳腺癌为例探讨单病种付费方式对肿瘤专科医院住院费用的影响[J]. 中国肿瘤，2021，30(1)：54-57.

[11] 李涛，焦良和，朱正才，等. 三种手术方式治疗 cT_1N_0 期甲状腺癌的近期疗效及安全性比较[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版)，2020，14(6)：624-627.

[12] Bispo J，Pinheiro PS，Kobetz EK. Epidemiology and etiology of leukemia and lymphoma[J]. Cold Spring Harb Perspect Med，2020，10(6)：a034819.

[13] 丁贤彬，吕晓燕，毛德强，等. 2012－2018 年重庆市白血病发病和死亡趋势分析[J]. 中国肿瘤，2020，29(10)：744-750.

[14] 黄先涛，靖超，赵丽娟，等. 2015 年－2017 年某三级综合医院恶性肿瘤住院患者费用的影响因素[J]. 中国病案，2021，22(9)：66-69.

[15] 龙东波，杜君，郭晓斐，等. 健康中国背景下肿瘤专科区域医疗中心建设探索[J]. 中国肿瘤，2020，29(8)：561-565.

[16] 乐新，刘敏，蒲春涛，等. 临床路径管理对住院天数和住院费用的影响分析[J]. 中国病案，2017，18(5)：31-33.

[17] 王琪，冯辉，王海冀，等. 利用公共数据集分析 RRM2 在肺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤学杂志，2018，24(7)：666-671.

[18] 查震球，李蕊，胡明军，等. 吸烟状况与胃癌患者发病年龄及其直接医疗费用的关系分析[J]. 中华流行病学杂志，2020，41(9)：1482-1486.

[19] 安徽省统计局. 安徽省统计年鉴[EB/OL][2019-09-15]. http://tjj.ah.gov.cn/tjjweb/web/tjnj_view.jsp？_index=1.

[20] 戴丹，李蕊，贾尚春，等. 2014 年安徽省肿瘤登记地区恶性肿瘤发病与死亡分析[J]. 安徽预防医学杂志，2018，24(1)：7-11.

收稿日期：2022-09-01　修回日期：2022-10-28　本文编辑：王海娟

【本文文献著录格式】

查震球，董腾飞，朱金亮，等. 2016－2018 年安徽省恶性肿瘤住院患者直接医疗费用分析[J]. 中华肿瘤防治杂志，2022，29(23)：1647-1652.

DOI：10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.23.02

(上接第 1646 页)

[20] 姜民，王约青，朱炯，等. 足三里穴位注射联合中药八珍汤防治化疗所致白细胞减少症的临床研究[J]. 辽宁中医杂志，2011，38(8)：128-129.

[21] 田艳花，胡宁，李力，等. 血速升颗粒对肺癌化疗患者血液及相关免疫功能指标的影响[J]. 肿瘤药学，2019，9(3)：490-498.

[22] 张蕊，唐尧，于磊，等. 地榆升白片预防及治疗恶性肿瘤放疗后白细胞减少的系统分析[J]. 中国医院药学杂志，2012，32(9)：719-722.

[23] 赵同德，田劭丹，侯丽，等. 苗药芪胶升白胶囊防治化疗相关白细胞减少的临床研究[J]. 世界中西医结合杂志，2020，15(8)：1547-1552.

[24] Johnston E，Crawford J，Blackwell S，et al. Randomized，doseescalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy[J]. J Clin Oncol，2000，18(13)：2522-2528.

[25] Smith TJ，Khatcheressian J，Lyman GH，et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors：an evidence-based clinical practice guideline[J]. J Clin Oncol，2006，24(19)：3187-3205.

[26] 林彤彦，陈爽，赵岩. 八珍汤联合雷火灸治疗乳腺癌化疗后白细胞减少的临床观察[J]. 中国中医药科技，2020，27(6)：984-985.

[27] Choi TY，Lee MS，Ernst E. Moxibustion for the treatment of chemotherapy-induced leukopenia：a systematic review of randomized clinical trials[J]. Support Care Cancer，2015，23(6)：1819-1826.

[28] 庄鹰. 苓桂术甘汤加味治疗肿瘤化疗后胃肠道反应 32 例[J]. 云南中医中药杂志，2010，31(12)：38-39.

[29] 亓润智，姜菊玲，花宝金. 小柴胡汤“和解少阳”临证体悟[J]. 中华中医药杂志，2019，34(5)：2223-2225.

[30] 李秀艳，陶娌娜，张杰，等. 脾多肽注射液辅助化疗治疗肿瘤的疗效与安全性 meta 分析[J]. 中国现代应用药学，2019，36(8)：977-984.

收稿日期：2022-11-30　修回日期：2022-12-02　本文编辑：马骏

【本文文献著录格式】

中国中西医结合学会血液病专业委员会. 肿瘤放化疗后白细胞减少症中西医结合治疗专家共识(2022 年版)[J]. 中华肿瘤防治杂志，2022，29(23)：1641-1646，1652.

DOI：10.16073/j.cnki.cjcpt.2022.23.01