附件1

项目编号：

**河南中医药大学研究生“科研创新”类**

**项目申请书**

项 目 名 称　九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响

项 目 类 别 　重点课题□ 一般课题□

所 在 院 部　　　 　第二临床医学院

所 属 学 科 　　 　 中医内科学

申请人姓名 　　 　 任 娟

年 级 专 业 　　 　 2019级中医内科学

指 导 教 师 　　 　 马纯政

填 表 日 期 　　 　 2020.10.20

**河南中医药大学大学研究生工作部、研究生院 制**

**填 报 说 明**

**一、请实事求是、逐条、认真地填写申请书的各项内容。表达应明确、严谨、简洁。**

**二、外来语要同时用原文和中文表达。第一次出现的缩写词须注明全称。**

**三、申请书为A4本，页面空格不够时请自行加页，并于左侧装订成册。**

**四、正式申请时需提交一式三份申请书（要求一律用打印稿件，并且至少一份为原件）及电子版。**

**五、凡格式不符合要求的申请书，不予接收。**

**六、**所属**学科按照二级学科填写。**

**一、基本信息**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| 研究项目 | | 名称 | 九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响 | | | | | | | |
| 关键词 | 白细胞减少；化疗；医院感染；针灸；九圣升血胶囊 | | | | | | | |
| 申请  金额 | 5000元 | | | | | 预定完成  时 间 | 2021 年 1 月~2021 年 12 月 | |
| 申请人 | | 姓名 | 任娟 | | 性别 | 女 | | 学号 | 2019005482 | |
| 专业 | 中医内科学 | |
| 研究  方向 |  | | | | | 电子邮箱 | 763071324@qq.com | |
| 联系电话 | 18303621718 | |
| 指导教师 | | 姓名 | 马纯政 | 职称 | | |  | 联系方式 | 18939255962 | |
| 课题组成员 | | 姓名 | 年龄 | 性别 | | | 年级专业 | | 联系方式 | 签名 |
|  |  |  | | |  | |  |  |
|  |  |  | | |  | |  |  |
|  |  |  | | |  | |  |  |
|  |  |  | | |  | |  |  |
| 项  目  摘  要  ︵  限  4  0  0  字  ︶ | **摘要：**目的：探讨九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响。方法：选取2021年1月－2021年10月医院收治的90例恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者作为研究对象，随机数表法分为研究组（45例）和对照组（45例），对照组利用重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）联合针灸治疗，研究组在对照组基础上加用九圣升血胶囊治疗,观察其相应指标。结果：观察两组患者治疗有效率，治疗前后白细胞计数、中医症状积分、医院感染率和炎性因子水平。最终通过SPSS 统计得出结论，判断九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响。 | | | | | | | | | |

**二、项目论证**

|  |  |
| --- | --- |
| 立  项  依  据 | 1.项目研究的背景及意义；2.国内外研究现状和发展趋势；3.项目的应用前景和学术价值。  随着医疗技术的进步，恶性肿瘤患者通过手术切除、放疗、化疗等多种治疗后，生存期得以延长，生活质量得到了提高[1-2]。但是，放疗的辐射和化疗药物的毒性会对患者机体其他健康细胞产生不良影响，长期使用会损伤心、肝等重要器官及中枢神经[3-4]。许多患者在接受放、化疗治疗后，出现恶心呕吐、白细胞减少、感染、脱发等常见放、化疗毒副反应，多数患者因白细胞持续下降而无法完成放、化疗，对其预后产生不良影响[5]。所以，如何有效减少放化疗后的白细胞减少，对恶性肿瘤患者而言意义非凡。目前，西医主张在应用放、化疗前后进行预防用药，如重组人粒细胞集落刺激因子（Human granulocyte colony stimulating factor，rhG-CSF），短期内虽可取得显著的疗效，但不能持续，且费用较高[6-7]。  中医可以根据白细胞减少症患者头晕乏力、毛发脱落、脉细弱等表现，将其归入虚劳症的范畴，病因分为先天和后天作用，外邪内伤相互作用，导致机体气血亏虚、脏腑虚弱，治疗围绕补血养气和健脾益肾展开。近年来，中医药在放化疗后不良反应的诊治中取得一定突破，归纳总结出多种中医疗法，除了以汤药、中成药为主的内治疗法，针灸在提高机体免疫力、减少放化疗毒副作用方面显示出独特优势。本文分析了九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响。  部分参考文献：  [1]Chung V , Mcdonough S , Philip P A , et al. Effect of Selumetinib and MK-2206 vs Oxaliplatin and Fluorouracil in Patients With Metastatic Pancreatic Cancer After Prior Therapy: SWOG S1115 Study Randomized Clinical Trial.[J]. Jama Oncol, 2017, 3(4):516-522.  [2]Tecza K , Pamula-Pilat J , Lanuszewska J , et al. Pharmacogenetics of toxicity of 5-fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide chemotherapy in breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2018, 9(10): 9114–9136.  [3]Satake H , Kondo M , Mizumoto M , et al. Phase I Study of Neoadjuvant Chemotherapy with Capecitabine and Oxaliplatin for Locally Advanced Gastric Cancer.[J]. Anticancer Research, 2017, 37(7):3703-3710.  [4]张天琰,阳梅,吴秋慧, 等.含硼替佐米化疗的两种方案治疗初治多发性骨髓瘤疗效及对患者总生存期和毒副反应的影响[J].实用医院临床杂志,2020,17(2):242-245.  [5]Olver I , Carey M , Boyes A , et al. The timeliness of patients reporting the side effects of chemotherapy[J]. Supportive Care in Cancer, 2018, 26(10):3579-3586..  [6]Yurie K, Jian X, Akitsu M,et al. Expression and purification of biologically active human granulocyte-macrophage colony stimulating factor (hGM-CSF) using silkworm-baculovirus expression vector system.[J]. Protein expression and purification, 2019 159:69-74.  [7]张日光,阳柳,陈绍俊.胃癌术后辅助放化疗毒副反应与患者营养状况的相关性研究[J].实用临床医药杂志,2020,24(2):52-54. |
| 研  究  内  容 | 1.研究目标、内容和拟解决的关键问题；2.项目创新之处。  目标：探讨九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响。内容：选取2020年1月－2021年12月医院收治的90例恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者作为研究对象，随机数表法分为研究组（45例）和对照组（45例），对照组利用重组人粒细胞集落刺激因子（rhG-CSF）联合针灸治疗，研究组在对照组基础上加用九圣升血胶囊治疗, 观察两组患者治疗有效率，治疗前后白细胞计数、中医症状积分、医院感染率和炎性因子水平。拟解决问题：最终通过SPSS 统计得出结论，判断九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响。  项目创新之处：经查阅文献，九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者医院感染率和血白细胞参数的影响，目前文献仍无报道，通过本次临床观察，试图证明九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少的有效性。 |
| 研  究  方  案 | 1. 研究思路和方法；2.项目进度安排。  |  | | --- | | 搜集符合纳入标准患者 |  |  | | --- | | 对照组  rhG-CSF+针灸治疗 |  |  | | --- | | 研究组  rhG-CSF+针灸治疗+九圣升血胶囊 |      |  | | --- | | 填写病例报告 |     炎性因子水平  医院感染率  白细胞计数  中医症状积分     |  | | --- | | 建立数据库统计分析 |  |  | | --- | | 评价九圣升血胶囊联合针灸对恶性肿瘤放化疗致白细胞减少的干预效果 |   技术路线图  **1病例数的估算**  病例数的估算（样本含量）：根据前期临床观察结果以及查阅相关文献，治疗组与对照组有效率分别为 52%和 36.84%。规定α=0.05，β=0.10，zα,=1.645，zβ=1.282，P=(P1+P2)/2，P1=0.52，P2=0.3684。样本量 n 计算公式：n=（zα+zβ)22p（1-p）/(p1－p2)2，计算试验组与对照组各 37 例，考虑 10%-20%的退出率，样本含量为 86，拟设试验组及对照组各 45 例。  **2 对象与方法**  **2.1对象** 选取2021年1月－2021年10月医院收治的90例恶性肿瘤放化疗致白细胞减少患者作为研究对象，根据随机数表法分为研究组和对照组各45例，纳入标准：（1）经穿刺活检确诊为恶性肿瘤患者。（2）均接受放疗或化疗治疗，且生存期＞3个月。（3）符合白细胞减少症的中西医诊断标准，西医诊断标准参考《血液病诊断及其疗效标准》，成人外周血中白细胞计数＜4.0×109/L，合并不同程度的单核细胞增加和中性粒细胞减少；中医标准参考《中医病证诊断疗效制定》诊断为虚劳病，主症5项依次为纳差、乏力、面色萎黄或苍白、舌质淡、脉沉或细弱，兼症5项依次为恶心呕吐、失眠、阳萎或月经不调、少气懒言、自汗，具有3各主症和2个次症即可确诊。（4）本研究经医院伦理委员会审批，患者或家属签署知情同意书。排除标准：（1）合并其他恶性肿瘤。（2）对研究所用药物过敏者。（3）合并肝肾功能代谢障碍者。（4）病情持续恶化者。（5）合并自身免疫性疾病者。（6）不宜针灸者。（7）入组前应用减少白细胞的药物，如抗疟类药物、抗菌药等；（8）妊娠或哺乳期妇女。  **2.2 方法**  **2.2.1治疗方法**  所有入组患者均行化疗或放疗治疗，所有化疗和放疗方案均为2个疗程（6周），期间给与患者止吐、营养支持。对出现白细胞减少的患者，（1）对照组通过皮下注射rhG-CSF进行治疗,150mg/次，1次/d；联合针灸治疗，针刺取穴：足三里、关元、膈俞、三阴交、气海；操作：患者取仰卧位，依次对穴位进行酒精消毒，采用毫针刺入，得气后采用重插轻提补法3min，留针适当深度，针柄穿置帽状无烟艾炷行艾灸，每段燃烧10min，灸2~3段，1d/次，共治疗14d。（2）研究组在此基础上加用九圣升血胶囊和针灸治疗，九圣升血胶囊（由黄芪、鸡血藤、黄精、女贞子、当归、枸杞子、薏苡仁、淫羊藿、陈皮组成，由中医院制剂室提供），6粒/次，3次/d，共治疗14d。  **2.2.2指标检测**  （1）疗效判定。治疗14d后，参考外周血白细胞计数对入组患者的治疗效果进行评价，显效：白细胞计数恢复至正常值（≥4.0×109/L）；有效：与治疗前相比，白细胞计数提升（0.5~1.0）×109/L；无效：治疗结束后白细胞计数无明显升高甚至出现降低。  （2）治疗前后白细胞计数情况。治疗前和治疗后1d、7d、14d，取患者空腹静脉血3 ml，使用DxH801全自动血液细胞分析仪（贝克曼库尔特商贸有限公司）对白细胞计数进行测量。  （3）治疗前后中医症状积分。3项主症：纳差、乏力、面色萎黄或苍白，根据无症状、轻度、中度和重度分别计0、2、4、6分；4项次症：恶心呕吐、失眠、阳萎或月经不调、少气懒言，根据症状计为0、1、2、3分。统计治疗前后两组患者的症状积分。  （4）医院感染率。根据《医院感染诊断标准》，记录两组患者治疗后出现呼吸道感染、肠胃道感染、泌尿系统感染、口腔感染等的人数。  （5）治疗前后血清炎症因子水平比较。患者于治疗前后，清晨空腹抽取静脉血3 ml，于3000 r/min离心5 min，取上层清液，于-80℃条件下保存。采用酶联免疫吸附法（ELISA）测定白介素-6（IL-6）、IL-1β、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和C-反应蛋白（CRP）水平，试剂盒由湛江安度斯生物有限公司和中国食品药物检定研究院提供。  **2.3统计分析** 采用统计软件SPSS处理研究数据，正态计量资料用均值±标准差（）描述，两组独立、正态、方差齐资料组间比较采用*t*检验，治疗前后数据的比较采用配对*t*检验，计数资料用率（%）描述，采用卡方检验，当*P*＜0.05时，差异有统计学意义。 |
| 已具备的条件及研究工作的基础 | 现有研究基础（与本项目有关的研究工作积累、已取得的研究工作成绩及目前承担项目的情况）、条件和手段等。   1. 查阅了国内外近 10 年有关文献，掌握了国内外研究状况及发展动态，为该课题的开展提供了一定的理论基础。 2. 河南中医药大学第二附属医院肿瘤科依托第二批国家中医临床研究基地，具有足够的恶性肿瘤放化疗后病源，为临床病例观察提供病源基础。   本课题组参与人员具备丰富的临床经验，有较高的科研水平， 可为本课题的顺利开展提供强有力的技术保证。 |
| 拟  结  项  成  果  形  式 |  |

**三、经费预算**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 申请经费金额及开支预 算 | 预算支出项目 | 金额  （元） | 计算依据及理由 |
| 调研差旅费 | 0.00 | 本科室完成研究，无需出差调研 |
| 资料费 | 500.00 | 完成课题需购买查阅相关资料 |
| 实验费 | 0.00 | 该课题为临床观察，无需实验 |
| 材料设备费 | 2000.00 | 课题完成研究需购买材料 |
| 版面费 | 2500.00 | 课题以论文形式结题 |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

**四、项目承诺书**

|  |  |
| --- | --- |
| 申  请  人  承  诺 | 我保证上述填报内容的真实性。如果获得资助，我与本项目其他成员将严格遵守《河南中医药大学研究生科研创新基金项目管理办法》的有关规定，切实保证研究工作时间，按计划认真开展研究工作，按约定承诺及时报送有关材料。    申请人签名：    年 月 日 |

**五、推荐及评审意见**

|  |  |
| --- | --- |
| 指导  教师  推荐  意见 | (选题的可行性、论证的科学性及履行指导责任的承诺)  指导教师签名：  年 月 日 |
| 培养  单位  意见 | 负责人签章：  年 月 日 |
| 专家评审组评审意见 | 负责人签章：  年 月 日 |
| 学  校  意  见 | 负责人（签名）： （盖章）  年 月 日 |