

复方阿胶浆与重组人促红细胞生成素改善化疗相关性贫血临床研究

张公正¹, 陈红涛²

1. 平顶山市第二人民医院肿瘤科, 河南 平顶山 467000

2. 郑州大学第二附属医院中医科, 河南 郑州 450000

[摘要] 目的: 观察复方阿胶浆与重组人促红细胞生成素在改善恶性肿瘤患者化疗相关性贫血中的效果。方法: 将 76 例已经接受化疗并出现化疗相关性贫血的恶性肿瘤患者随机分为复方阿胶浆组与 rhEPO 组, 复方阿胶浆组给予复方阿胶浆; rhEPO 组静脉注射益比奥 (注射用重组人促红细胞生成素)。2 组均持续治疗 6 周。治疗开始前和每 2 周采集清晨空腹静脉血检测血细胞指标红细胞 (RBC)、白细胞 (WBC)、血小板计数 (BPC) 及血红蛋白 (Hb) 浓度以及 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺ 和 CD8⁺, 比较分析 2 组的差异。记录并统计比较 2 组治疗前后贫血等级分布及治疗过程中的不良反应发生情况。结果: 2 组 WBC 水平均升高, 且复方阿胶浆组升高趋势更明显, 差异均有统计学意义 ($P < 0.01$); 在 42 天时, 复方阿胶浆组高于 rhEPO 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组 RBC 相对于治疗前均升高, 呈升高趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 2 组 Hb 浓度均升高, 呈升高趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。且 rhEPO 组 RBC 及 Hb 浓度均在 14 天时高于复方阿胶浆组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 在 28 天和 42 天时, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组 BPC 均升高, 呈升高趋势, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 但组间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。2 组贫血等级分布情况在治疗前后分别比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$); rhEPO 组不良反应出现率 13.2% (5/38), 复方阿胶浆组无不良反应出现。治疗 42 天后, 复方阿胶浆组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且复方阿胶浆组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别与 rhEPO 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 复方阿胶浆改善化疗相关性贫血相对于人重组促红细胞生成素初期见效较慢, 但中长期疗效相同, 且无不良反应出现, 同时可在一定程度上增强患者免疫功能。

[关键词] 贫血; 化学疗法; 复方阿胶浆; 重组人促红细胞生成素; 免疫功能; T 淋巴细胞亚群; 红细胞; 血红蛋白

[中图分类号] R556.9 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 10-0123-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.10.039

Clinical Study on Effect of Compound E Jiao Jiang and Recombinant Human Erythropoietin in Improving Chemotherapy-Related Anemia

ZHANG Gongzheng, CHEN Hongtao

Abstract: **Objective:** To observe the effect of compound E Jiao Jiang and recombinant human erythropoietin in improving chemotherapy-related anemia. **Methods:** Divided 76 cases of malignancy patients with chemotherapy-related anemia after receiving chemotherapy into compound E Jiao Jiang group and rhEPO group randomly. The compound E Jiao Jiang group was treated with compound preparations of E Jiao Jiang; The rhEPO group was treated with recombinant human erythropoietin for injection, three times a week. The two groups both received treatment for six weeks. Before treatment, and every two weeks after treatment, adopted fasting venous blood in the morning so as to detect serum indexes which include count of erythrocyte, white blood cell and platelet count, hemoglobin (Hb) concentration, T-lymphocyte subsets CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺, compared and analyzed differences of the two groups. Recorded and compared distribution of anemia grade and the adverse reaction of the two groups. **Results:** Level of white blood cell of both groups were increased, and the increasing trend of the compound E Jiao Jiang group was more obvious, the difference being significant ($P < 0.01$). In the 42th day of treatment, Level of white blood cell of the compound E Jiao Jiang group was higher than that of the rhEPO group, the difference being significant ($P < 0.01$). After treatment, erythrocyte and Hb concentration of both groups were both higher than that before treatment, and were getting higher, differences being significant ($P < 0.01$), and the erythrocyte and Hb

[收稿日期] 2017-02-08

[作者简介] 张公正 (1973-), 男, 主治医师, 医学硕士, 研究方向: 恶性肿瘤的综合治疗。

concentration of the rhEPO group were higher than those of the compound E Jiao Jiang group in the 14th day after treatment, the difference being significant ($P > 0.05$). while in the 28th day and the 42rd day, the difference being not significant ($P > 0.05$). Compared with those before treatment, platelet of both groups were getting higher, the difference being significant ($P < 0.01$), while there was no significance when comparing the difference of the two group ($P > 0.05$). After treatment, compared distribution of anemia grade of both groups with that before treatment respectively, there was no significant difference ($P > 0.05$). Incidence of adverse reaction rate of the rhEPO was 13.1% (5/38), while there had no adverse reaction in the compound E Jiao Jiang group. After 42 days of treatment, compared T-lymphocyte subsets $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ of the compound E Jiao Jiang group with that before treatment respectively, difference being significant ($P < 0.05$); differences of T-lymphocyte subsets $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ between the two groups also being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Compared with recombinant human erythropoietin, efficacy of compound E Jiao Jiang in improving chemotherapy-related anemia is less significant at the beginning, while Long-term curative effect of compound E Jiao Jiang is equal to that of recombinant human erythropoietin, with no adverse reaction and immune function improved.

Keywords: Anemia; Chemotherapy; Compound E Jiao Jiang; Recombinant human erythropoietin; Immune function; T-lymphocyte subsets; Erythrocyte; Hemoglobin

贫血是恶性肿瘤患者化疗后常见的不良反应之一, 出现率接近 40%, 一般表现为红细胞、血小板及血红蛋白浓度降低等^[1-2], 同时也伴随着免疫力的急剧下降, 降低恶性肿瘤患者化疗后不良反应的出现率, 改善化疗相关性贫血和免疫低下是影响患者生存质量甚至预后的关键之一。重组人促红细胞生成素(recombinant human erythropoietin, rhEPO)是临床常用的预防化疗相关性贫血的药物, 可有效缓解癌性贫血及化疗相关性贫血^[3], 但其成本较高, 且可能引起不良反应。已有许多研究表明, 复方阿胶浆可以明显改善贫血气虚等症状, 对骨髓造血功能有一定保护作用, 并可以增强患者的免疫功能^[4-6]。本研究通过观察肿瘤患者化疗同时加用复方阿胶浆或 rhEPO 后的血象及免疫水平的变化, 对二者在化疗相关性贫血的临床疗效进行综合评价, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 年龄 ≤ 60 岁; 接受全身化疗且化疗结束后 2 周内出现不同程度贫血症状^[7] [男血红蛋白(Hb) < 120 g/L, 女 Hb < 110 g/L]; 预计生存期 > 3 月的恶性肿瘤患者。本研究参与者均签署知情同意书, 且本研究经本院伦理审查委员会审批通过。

1.2 排除标准 合并严重感染者, 癌细胞远处转移者, 高血压者。

1.3 一般资料 观察对象为 2014 年 6 月—2016 年 5 月平顶山市第二人民医院收治的恶性肿瘤患者, 共 76 例。其中胃癌 18 例, 乳腺癌 14 例, 非小细胞肺癌 12 例, 结肠、直肠癌 12 例, 肝癌 10 例, 其他 10 例。男 42 例, 女 34 例; 平均年龄 (52.6 ± 12.3) 岁。将病例按照随机队列法平均分为复方阿胶浆组和 rhEPO 组各 38 例。复方阿胶浆组男 20 例, 女 18 例; 年龄 (53.1 ± 11.7) 岁; 肿瘤类型: 胃癌 11 例, 乳腺癌 6 例, 肺

癌 5 例, 结直肠癌 7 例, 肝癌 5 例, 其他 4 例。rhEPO 组男 22 例, 女 16 例; 年龄 (51.9 ± 9.1) 岁; 肿瘤类型: 胃癌 7 例, 乳腺癌 8 例, 肺癌 7 例, 结直肠癌 5 例, 肝癌 5 例, 其他 6 例。2 组患者一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

主要化疗方案: 胃癌: 5- 氟尿嘧啶(5-Fu), 顺铂。乳腺癌: AC-T 方案(多柔吡星, 环磷酰胺, 紫杉醇)。肺癌: 吉西他滨, 顺铂; 结直肠癌: XELOX 方案(卡培他滨, 奥沙利铂)。肝癌: 化疗总持续周期为 3~6 月。

2.1 复方阿胶浆组 复方阿胶浆(山东东阿阿胶股份有限公司, 国药准字 Z37021371), 每次 20 mL, 每天 3 次。

2.2 rhEPO 组 益比奥(注射用重组人促红细胞生成素, 沈阳三生制药有限责任公司, 国药准字 S20010001), 每次 6 000 IU, 每周 3 次, 静脉注射。

治疗在化疗结束后 2 周进行, 共进行 6 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 在贫血治疗开始前及开始后每 2 周, 抽取清晨空腹静脉血进行血常规分析及 T 淋巴细胞亚群活性检测, 所用仪器分别为 BD-DxH800 血液分析仪和 BD-CytoFLEX 流式细胞仪, 操作按照试剂说明书进行。血细胞分析包括红细胞(RBC)、白细胞(WBC)、血小板(BPC)和 Hb, T 淋巴细胞亚群包括 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 含量和 $CD4^+/CD8^+$ 比值。根据血液病诊断标准^[8], 将贫血程度分为 4 个等级: 1 级贫血: 男 90 g/L $< Hb \leq 120$ g/L; 女 90 g/L $< Hb \leq 110$ g/L; 2 级贫血: 60 g/L $< Hb \leq 90$ g/L; 3 级贫血: 30 g/L $< Hb \leq 60$ g/L; 4 级贫血: $Hb \leq 30$ g/L。统计治疗前后各组贫血等级分布, 记录治疗过程 2 组患者出现的不良反应。

3.2 统计学方法 应用 SPSS19.0 软件进行数据分析, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 同期 2 组间指标采用独立样本 t 检验, 2 组间长期总体差异采用重复测量方差分析, 观察 F 值和 P 值, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。单向有序计数资料采用 Mann-Whitney U 秩和检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

4 治疗结果

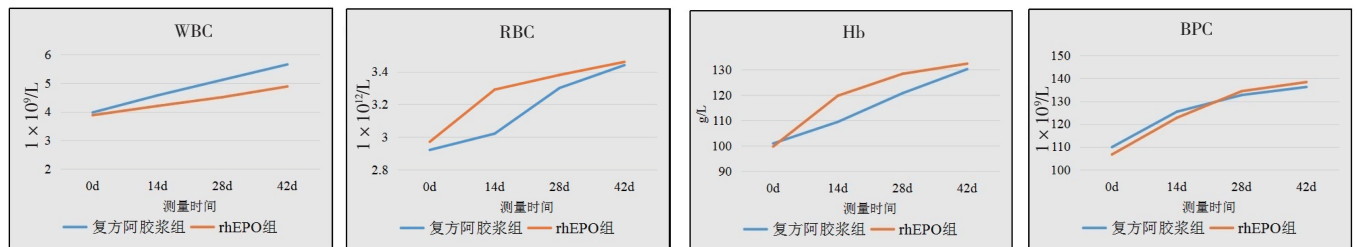
4.1 2 组不同时期血常规主要指标比较 见表 1, 图 1。2 组 WBC 水平均升高, 且复方阿胶浆组升高趋势更明显($F_{\text{时间}} = 259.1, P = 0.000; F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 15.86, P = 0.001$), 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 在 42 天时, 复方阿胶浆组高于 rhEPO 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。2 组 RBC 相对于治疗前均升高, 呈升高趋势($F_{\text{时间}} = 163.3, P = 0.000; F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 9.838, P = 0.002$), 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 2 组 Hb 浓度均升高, 呈升高趋势($F_{\text{时间}} = 203.5, P = 0.000; F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 5.249, P = 0.004$), 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。且 rhEPO 组 RBC 及 Hb 浓度均在 14 天时高于复方阿胶浆组, 差异均有统计学

意义($P < 0.05$); 在 28 天和 42 天时, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 组 BPC 均升高, 呈升高趋势($F_{\text{时间}} = 202.2, P = 0.000$), 差异有统计学意义($P < 0.01$); 但组间比较($F_{\text{时间} \times \text{组别}} = 2.477, P = 0.104$), 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组不同时期血常规主要指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	BPC($\times 10^9/L$)
复方阿胶浆组 ($n=38$)	治疗前	3.97 \pm 1.46	2.92 \pm 0.56	100.6 \pm 22.7	109.43 \pm 26.27
	14 d	4.56 \pm 1.37	3.02 \pm 0.63 ^②	109.2 \pm 27.2 ^②	125.25 \pm 30.14 ^①
	28 d	5.12 \pm 1.46 ^①	3.30 \pm 0.65 ^①	120.6 \pm 26.3 ^①	132.67 \pm 32.56 ^①
	42 d	5.66 \pm 1.56 ^{①②}	3.44 \pm 0.45 ^①	128.4 \pm 20.3 ^①	136.36 \pm 35.94 ^①
rhEPO 组 ($n=38$)	治疗前	3.88 \pm 1.22	2.97 \pm 0.53	98.8 \pm 25.6	106.58 \pm 23.62
	14 d	4.18 \pm 1.36	3.29 \pm 0.45 ^①	117.3 \pm 23.1 ^①	122.23 \pm 28.17 ^①
	28 d	4.52 \pm 1.34	3.38 \pm 0.75 ^①	124.6 \pm 26.5 ^①	134.68 \pm 26.37 ^①
	42 d	4.88 \pm 1.41 ^①	3.46 \pm 0.59 ^①	130.5 \pm 26.7 ^①	138.36 \pm 28.69 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与同期 rhEPO 组比较, ② $P < 0.05$



A: 白细胞计数; B: 红细胞计数; C: 血红蛋白浓度; D: 血小板计数

图 1 各血液指标变化趋势图

4.2 2 组治疗前后贫血等级分布情况比较 见表 2。治疗前, 2 组贫血等级情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 42 天后, 2 组贫血等级分布情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示 2 组改善贫血的临床疗效相当。

表 2 2 组治疗前后贫血等级分布情况比较

组别	时间	正常	1 级	2 级	3 级	4 级	Z 值	P 值
复方阿胶浆组	治疗前	0	18	14	4	2	0.712	0.477
rhEPO 组	治疗前	0	20	15	2	1		
复方阿胶浆组	治疗 42 d 后	22	14	2	0	0	0.338	0.736
rhEPO 组	治疗 42 d 后	24	11	3	0	0		

4.3 不良反应情况 rhEPO 组用药后出现头痛患者 2 例, 胃肠道不良反应(恶心、食欲不振)3 例, 不良反应发生率为 13.2%, 而复方阿胶浆组无不良反应病例。

4.4 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较 见表 3。治疗 42 天后, 复方阿胶浆组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 且复方阿胶浆组 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 分别与 rhEPO 组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 3 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
复方阿胶浆组	治疗前	62.4 \pm 7.6	39.6 \pm 7.3	28.6 \pm 10.1	1.35 \pm 0.29
	治疗 42 d 后	69.8 \pm 10.3 ^{①②}	46.8 \pm 8.2 ^{①②}	29.8 \pm 9.6	1.51 \pm 0.22 ^{①②}
rhEPO 组	治疗前	63.6 \pm 8.4	38.8 \pm 6.9	29.3 \pm 9.2	1.34 \pm 0.23
	治疗 42 d 后	65.2 \pm 8.1	41.6 \pm 7.8	29.8 \pm 10.3	1.38 \pm 0.15

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与同期 rhEPO 组比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

化疗药物的毒副作用一般可波及全身, 造成局部的骨髓抑制和全身器官功能紊乱和衰弱。贫血是癌症患者化疗后常见的不良反应, 严重时不仅降低患者的生活质量, 甚至危及生命^[9-10], 因此减轻化疗不良反应、改善贫血和免疫功能是当前提高恶性肿瘤化疗预后的研究重点之一。恶性肿瘤患者化疗后引起贫血的原因是多方面的, 一方面患者本身存在癌性贫血, 而化疗药物尤其是铂类药物会引起骨髓抑制, 减少内源性促红细胞生成素的生成, 合并自身免疫性溶血等, 临床上常采用外源性促红细胞生成素 rhEPO 来改善化疗引起的相关性贫血,

迅速有效弥补患者本身 Hb、RBC 等的不足^[11~12]，但不少临床研究表明该药可能引起一些不良反应，用药剂量需要慎之又慎，且对于合并有高血压的患者不宜使用。

有研究表明，传统中药复方阿胶浆能有效提高外周血中 WBC、BPC 和 Hb 的含量，在改善贫血的同时也可以增强机体的免疫力^[13~14]。本研究通过观察分析 rhEPO 和复方阿胶浆治疗恶性肿瘤患者化疗相关性贫血后的外周血象和 T 淋巴细胞亚群水平，探究两种药物在改善化疗相关性贫血疗效方面的差异，结果发现，在改善贫血疗效方面，rhEPO 与复方阿胶浆效果相当，但 rhEPO 组不良反应出现率为 13.2%，复方阿胶浆组未有不良反应，该结果提示与 rhEPO 相比较，复方阿胶浆能够有效地改善化疗相关性贫血，且无不良反应。

本研究还发现，在治疗 14 天时 rhEPO 组红细胞和血红蛋白高于复方阿胶浆组，提示 rhEPO 见效时间优于复方阿胶浆，在治疗 28 天和 42 天后 2 组 RBC 和 Hb 水平相当，提示两者长期疗效相似，该结果从血细胞水平进一步说明复方阿胶浆能够改善化疗相关性贫血；同时复方阿胶浆组白细胞上升趋势较 rhEPO 组更明显，且治疗 42 天后 T 淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 明显高于 rhEPO 组，提示复方阿胶浆组患者的免疫水平高于 rhEPO 组。该研究结果提示，复方阿胶浆具有有效改善贫血，提高患者 WBC 水平、改善免疫力低下等疗效。

本研究中所采用的复方阿胶浆主要由阿胶、人参、党参、山楂和熟地黄等精制而成。其中，阿胶的主要成分是胶原降解物，研究发现，其降解后含有 8 种人体必需氨基酸及多种微量元素，可以补精益气，增强免疫力^[15~16]。人参和党参主要健脾益肺，安神补中，且与阿胶相合后可以互相增强药效，共同发挥补精益气功效；山楂主用于促进消化，减轻患者恶心呕吐、食欲下降^[17]；而熟地黄主要作用为补血，归肝益肾；诸药共同作用通过补精益气、补肾健脾来改善化疗相关性贫血，提高机体免疫力。

综上所述，传统中药复方阿胶浆能够有效改善化疗相关性贫血，且无不良反应，同时能够提高患者的白细胞水平、增强机体免疫力等疗效，是临床上值得推广的化疗后机体调理的辅助中药之一。

【参考文献】

- [1] Balducci L. Myelosuppression and its consequences in elderly patients with cancer [J]. Oncology (Williston Park), 2003, 17(11 Suppl 11): 27-32.
- [2] Baribeault D, Auerbach M. Iron replacement therapy in cancer-related anemia[J]. Am J Health Syst Pharm, 2011, 68(10 Suppl 1): S4-S14.
- [3] 刘艳茹. 恶性肿瘤化疗后贫血应用促红细胞生成素治疗的研究[J]. 中国实用医药, 2013, 8(6): 93.
- [4] Liu M, Tan H, Zhang X, et al. Hematopoietic effects and mechanisms of Fufang e'jiao jiang on radiotherapy and chemotherapy-induced myelosuppressed mice [J]. Journal of ethnopharmacology, 2014, 152 (3): 575-584.
- [5] 张荻, 侯丽, 孙韬, 等. 复方阿胶浆改善化疗相关性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2012, 19(3): 15-18.
- [6] 陈慧慧, 尤金花, 田守生, 等. 复方阿胶浆药理及临床研究概况[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(20): 3021-3023.
- [7] 马军, 王杰军, 张力, 等. 肿瘤相关性贫血临床实践指南(2015-2016 版)[J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35 (11): 921-930.
- [8] 张之南, 沈悝. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 2007: 130-131.
- [9] 刘小芳, 王凌云, 杜涛, 等. 血清 EPO 及 sTfR 水平与恶性肿瘤性贫血的相关性研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2010, 17(2): 107-110.
- [10] Lee KW, Chow KM, Chan NP, et al. Piperacillin/tazobactam Induced Myelosuppression [J]. J Clin Med Res, 2009, 1(1): 53-55.
- [11] 卢忠, 税悦, 曾英. 不同剂量重组人促红细胞生成素治疗恶性肿瘤贫血的疗效观察[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2014, 21(5): 629-632.
- [12] 王武明, 王正军. 重组人红细胞生成素注射液治疗恶性肿瘤化疗患者贫血的疗效观察[J]. 医学综述, 2010, 16 (19): 3016-3017.
- [13] Wu H, Ren C, Yang F, et al. Extraction and identification of collagen-derived peptides with hematopoietic activity from Colla Corii Asini [J]. J Ethnopharmacol, 2016, 182: 129-136.
- [14] 栗敏, 马洪宇, 沈继朵, 等. 复方阿胶浆对 H22 肝癌荷瘤小鼠 5-FU 化疗的增效减毒作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(20): 216-219.
- [15] 陈萍红, 王书芳, 田守生, 等. 柱前衍生 RP-HPLC 法测定阿胶中 13 种氨基酸[J]. 中草药, 2013, 44(14): 1995-1999.
- [16] Wang D, Ru W, Xu Y, et al. Chemical constituents and bioactivities of Colla corii asini [J]. Drug Discov Ther, 2014, 8(5): 201-207.
- [17] 沈燕琳, 董文轩, 李鲜, 等. 山楂酚类物质及其生物活性研究进展[J]. 园艺学报, 2013, 40(9): 1691-1700.

(责任编辑: 刘淑婷)