

参芪扶正注射液联合穴位注射治疗紫杉类化疗后白细胞减少症的临床研究

祝敬燕

潍坊市中医院肿瘤三科, 山东 潍坊 261041

[摘要] 目的: 评价参芪扶正注射液联合足三里穴位注射治疗紫杉类化疗后外周血白细胞(WBC)减少症的有效性与安全性。方法: 将 73 例患者随机分为 2 组, 研究组 37 例予参芪扶正注射液静脉滴注联合足三里穴位注射地塞米松治疗, 对照组 36 例予粒细胞集落刺激因子皮下注射治疗。在各访视点记录 2 组的 WBC 计数和中性粒细胞绝对计数(ANC), 最终评价 2 组的 WBC、ANC、达标时间、KPS 评分和不良反应差异。结果: 2 组 WBC、ANC 在治疗后均升高, 研究组升白速度、达标时间均低于对照组, 但达标后细胞计数稳定, 且对 KPS 评分的改善能力优于对照组, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。2 组均未发生严重不良事件。结论: 参芪扶正注射液联合足三里穴位注射对紫杉类化疗导致的白细胞减少症有较好的疗效, 且安全性理想。

[关键词] 白细胞减少症; 紫杉醇; 化疗; 副作用; 参芪扶正注射液; 地塞米松; 足三里; 穴位注射; 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)

[中图分类号] R557⁺.1 [文献标识码] A [文章编号] 0256-7415 (2014) 12-0158-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.077

紫杉类药物对乳腺癌、胃癌、肺癌等恶性肿瘤有较好的治疗作用, 但因骨髓抑制而限制剂量甚至中断治疗者颇多, 其中, 白细胞因寿命较短而受该药影响进而减少者最多见, 临床常以粒细胞集落刺激因子(G-CSF)对症升白治疗, 但部分患者因 G-CSF 的不良反应或渴望解决更多临床不适而寻求中医药治疗。为更好地指导临床治疗, 笔者开展了前瞻设计、随机分组、开放对照的研究方法, 观察评价参芪扶正注射液联合地塞米松足三里穴位注射防治紫杉类化疗药所致的白细胞减少症, 取得良好效果。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 研究对象 观察病例选择自 2011 年 1 月~2013 年 12 月间因肺癌、胃癌到本科接受含紫杉类化疗方案治疗、且化疗完成后第 2 天检测外周血白细胞(WBC)计数及肝肾功能符合研究标准者为筛选对象, 向其充分告知研究目的及过程后, 同意入组并签署知情同意书者为研究对象。

1.2 研究标准 入组标准: 肺癌、胃癌诊断有病理学证据支持; 入组前的末次化疗方案含多西他赛或紫杉醇(用量: 多西他赛为 75 mg/m^2 , 紫杉醇为 175 mg/m^2 , 一般 3 周重复); 该次化疗前 WBC 和中性粒细胞(ANC)绝对计数正常, 但化疗后 $\text{WBC} < 4 \times 10^9/\text{L}$ 或 $\text{ANC} < 2.0 \times 10^9/\text{L}$; 血小板计数 $> 100 \times 10^9/\text{L}$, 血红蛋白 $> 90 \text{ g/L}$; 血清肌酐、总胆红

素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、 γ -谷氨酰转肽酶值均低于 1.25 倍正常上限范围; KPS 积分 > 60 分; 预生存期大于 6 月; 充分知情告知后自愿参加研究。排除标准: 合并血液系统肿瘤、原发再障等血液病及其他可影响结果判定的疾病; 入组前曾因化疗发生骨髓抑制者; 入组前已有骨转移灶; 妊娠期妇女; 认知障碍, 精神障碍或其他不能自主表达意愿的患者; 研究药物过敏者。

1.3 随机方法与访视计划 所有受试者根据入组顺序按照事先由 SPSS 编码的随机序号分入研究组或对照组接受不同干预措施。以入组第 1 天为基线, 以第 3、5、7、9、11、13、15 天为访视点, 即连续治疗 3 天后复查 WBC, 其后隔天复查 1 次, 待连续 2 次 WBC 和 ANC 计数均正常为达标, 停止干预, 计首次测得的两计数正常时间点为达标时间, 但继续隔天 1 次复查 WBC, 以第 15 天或出现需特殊治疗的严重不良事件为观察终点。

2 治疗方法

所有患者均给予常规对症及营养支持。

2.1 研究组 予参芪扶正注射液(丽珠集团利民制药厂生产, 批号: 1404139), 每次 250 mL, 静脉滴注, 每天 1 次, 不以达标为终点, 疗程 10 天; 另予地塞米松, 每次 5 mg, 足三里穴位注射, 每天 1 次。注射方法: 用 5 mL 注射器 7 号针头

[收稿日期] 2014-06-16

[作者简介] 祝敬燕 (1972-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 副教授, 研究方向: 恶性肿瘤中西医结合诊疗。

吸取地塞米松 5 mg，一侧足三里穴位消毒后，直刺进针约 1.5~2.0 cm，待有酸胀感且回抽无血时缓慢注药。第 2 天取对侧足三里穴位注射，其后每天更换注射侧，直至达标后或访视结束。

2.2 对照组 粒细胞集落刺激因子(G-CSF)(齐鲁制药有限公司生产,批号:201401001TF),每次 100 μg,皮下注射,每天 1 次,达标后结束治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 有效性指标 记录各访视点的 WBC 和 ANC,并根据 WHO 化疗药物毒性反应分级标准^[1]评价 WBC/ANC 细胞的毒性反应分级;评价达标时间和研究前后的 KPS 评分变化。

3.2 安全性指标 观察期内的不良反应发生数、不良事件发生数。

3.3 统计学方法 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行分析,一般资料采用秩和检验,对达标时间分布和访视点毒性反应分布等分级资料进行 Ridit 分析,对 WBC、KPS 评分等计量数据采用 t 检验,对达标时间进行 Kaplan-Meier 分析,描绘 2 组的 WBC/ANC 时间计数曲线、达标时间曲线。

4 治疗结果

4.1 2 组基线数据分析 研究实际入组受试者共 73 例,其中研究组 37 例,对照组 36 例,由于所有受试者均为住院患者,研究数据采集齐全,且依从性良好,未发生严重不良事件,无提前退出、无脱落,最终完成研究 73 例。2 组患者的基线数据经秩和检验,差异均无显著性意义(P>0.05)。见表 1。

4.2 2 组有效性评价

4.2.1 2 组受试者各访视点 WBC/ANC 计数变化情况及比较 见表 2。WBC/ANC 的计数评价:汇总研究结果发现,2 组研究结束时与基线数据比较均上升,差异均有显著性意义(P<0.05);对 2 组间 WBC、ANC 进行组间比较,研究开始时差异无显著性意义(P=0.763),但第 3 天起,2 组间细胞计数差异均有显著性意义(P<0.05),其中 WBC 方面,研究组在第

表 1 2 组患者的基线数据比较($\bar{x} \pm s$) 例

组别	n	性别		中位年龄 (岁)	原发肿瘤		有无转移		原发病治疗史			
		男	女		肺癌	胃癌	有	无	手术		放疗	
									有	无	有	无
研究组	37	20	17	60.24±18.72	13	24	7	30	32	5	10	27
对照组	36	17	19	58.52±14.63	15	21	5	31	30	6	13	23
P 值	-	0.562	0.866	0.569	0.565	0.508						

3~9 天计数低于对照组,但自第 11 天始反超对照组;而 ANC 方面,研究组至第 15 天才反超对照组。

根据采集的 WBC、ANC 描绘 2 组随时间变化的组间差异箱式图(图 1、2)发现,在变化趋势方面,研究组在治疗期间两细胞计数均平缓增加,至第 11 天达到高峰,随后 WBC 缓慢下降,ANC 基本持平;对照组在用药开始第 3 天两数值迅速增加,至第 7 天达到高峰,随后有较快的下降;组间比较,研究组在治疗开始后两细胞计数均低于对照组,但 WBC 在第 11 天超过对照组,而 ANC 直至第 15 天反超对照组;最后比较各访视点 2 组所含样本的离散度发现,研究组内受试者的组内差异始终小于对照组,这说明受试者对研究组的治疗均有较稳定的反应,但对 G-CSF 的治疗,则个体反应差异较大。

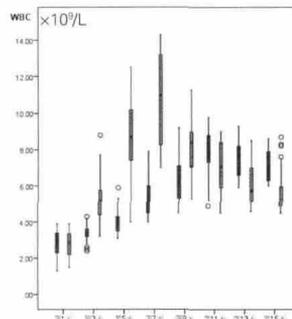


图 1 2 组 WBC 时间变化箱式图

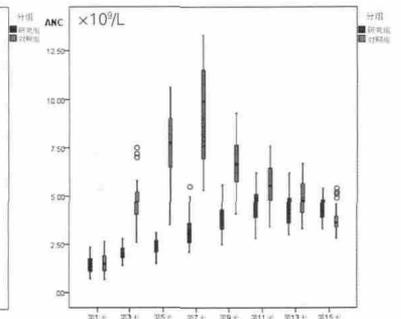


图 2 2 组 ANC 时间变化箱式图

表 2 2 组受试者各访视点白细胞/粒细胞计数变化情况及比较($\bar{x} \pm s$) × 10⁹/L

项目	组别	基线	第 3 天	第 5 天	第 7 天	第 9 天	第 11 天	第 13 天	第 15 天	P 值
WBC	研究组	2.79±0.65	3.40±0.42	3.97±0.63	5.55±1.18	6.29±1.26	7.72±1.31	7.46±0.98	7.21±0.86	0.000
	对照组	2.81±0.67	5.24±1.14	8.49±2.16	10.82±2.57	8.11±1.38	7.02±1.43	6.11±1.19	5.66±1.17	0.000
P 值		0.872	0.000	0.000	0.000	0.000	0.032	0.000	0.000	
ANC	研究组	1.45±0.42	2.04±0.32	2.35±0.41	3.27±0.91	3.84±0.77	4.51±0.96	4.41±0.80	4.42±0.56	0.000
	对照组	1.48±0.51	4.74±1.03	7.49±1.91	9.36±2.26	6.72±1.21	5.59±1.14	4.83±0.91	3.77±0.67	0.000
P 值		0.763	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.039	0.000	

4.2.2 2 组受试者各访视点白细胞/粒细胞的毒性反应分级比较 根据 WHO 化疗药物毒性反应分级标准对 2 组 WBC 和 ANC 进行定级发现,基线时 2 组的白细胞/粒细胞减少分级主要集中在 ~ 级, 级少见, 级没有。研究组受试者在第 7 天均恢复正常,对照组受试者的 ANC 在第 3 天均恢复正

常,WBC 在第 5 天均恢复正常,见表 3。采用 Ridit 分析,2 组间可评价的白细胞、中性粒细胞减少的分级分布情况可见,基线时和第 3 天时 WBC 以及基线的 ANC 分级差异均无显著性意义(对照组的 95% 可信区间包含 0.5, P>0.05)。进一步对 2 组达标时间进行评价可见(图 3),研究组平均达标时间长于

对照组[(5.9 ± 0.2)天 VS(3.2 ± 0.1)天], 差异有显著性意义($\chi^2=53.406, P=0.000$), 这说明对照组的 G-CSF 可更快地使受试者的 WBC/ANC 恢复正常。

表 3 2 组受试者各访视点白细胞/粒细胞的毒性反应分级比较

访视窗	毒副反应分级	基线				第 3 天				第 5 天						
		95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI	95% CI								
WBC	研究组	17	15	4	0	0.6015~0.4091	29	5	0	0	0.7598~0.0932	20	0	0	0	-
	对照组	14	18	2	0	$P>0.05$	3	0	0	0	$P>0.05$	0	0	0	0	
ANC	研究组	15	13	6	0	0.6742~0.4560	15	1	0	0	-	4	0	0	0	-
	对照组	10	10	8	0	$P>0.05$	0	0	0	0		0	0	0	0	

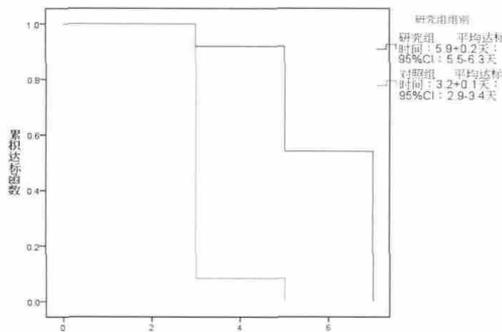


图 3 2 组达标时间分析曲线 (天)

4.2.3 2 组受试者各访视点 KPS 评分变化情况比较 见表 4。比较治疗前后 2 组的 KPS 评分可以发现, 2 组治疗后 KPS 评分均上升, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义($P<0.05$); 再对 2 组数据进行组间比较, 治疗前 2 组的 KPS 评分差异均无显著性意义($P>0.05$); 但治疗后, 研究组的 KPS 评分高于对照组, 差异有显著性意义($P=0.029$)。

组 别	基线	第 15 天	组内前后 t 检验
研究组	74.92 ± 9.15	86.62 ± 5.67	0.000
对照组	73.83 ± 8.03	83.86 ± 4.85	0.000
组间 t 检验	$P=0.592$	$P=0.029$	

4.2.4 2 组治疗的安全性评价 研究组有 1 例受试者在第 3 天注射前主诉穴位注射侧下肢有酸胀不适感, 经检查注射区域无红肿、硬结、皮损, 遂嘱患者按摩该侧, 并当天注射对侧下肢, 第 4 天查房已无不适主诉。对照组有 4 例受试者注射 G-CSF 后第 3 天主诉周身不适、肌肉酸疼, 另有 2 例在第 5 天出现骨痛, 均于停药后自行缓解。2 组均未发生严重不良事件, 也未发生过敏、感染等不良反应。

5 讨论

由于细胞毒类化疗后出现的骨髓抑制早期多表现为白细胞数减少, 患者可无任何特异性不适, 但却隐藏着极大的感染风

险。目前治疗多采用粒细胞集落刺激因子, 该因子特异性作用于骨髓粒系, 升白疗效确切。但由于其作用机理、疗效呈剂量依赖性, 治疗中断后外周血 ANC 可在 1~2 天内下降 50%, 并迅速回到基础水平, 且由于其可导致不同程度的骨痛、肌肉酸痛、流涕、发热、头痛等不适, 部分患者使用该药的依从性较差, 进而渴望获得替代治疗。本科多年来一直使用针灸、中药、穴位注射等传统疗法治疗白细胞减少症, 验效颇多。

本研究为避免受试者的研究风险, 选择既往未发生过骨髓抑制、且对骨髓抑制能力相对较弱的紫杉类化疗患者为研究对象, 以参芪扶正注射液联合足三里穴位注射地塞米松为目标治疗方案, 其中前者是目前在中、西医院临床使用率均极高的肿瘤科用药^[2]。本研究结果显示, 紫杉类化疗方案导致的 WBC、ANC 减少多为 ~ 级。参芪扶正注射液联合足三里注射地塞米松与 G-CSF 作用类似, 对骨髓抑制致 WBC、ANC 减少有较好的疗效。两者比较, G-CSF 可以迅速升高中性粒细胞计数, 进而提高 WBC 计数, 部分患者仅注射 3 次, ANC 即达到基线的 3 倍, 笔者考虑这与入选受试者的骨髓储备能力良好有关。但同时笔者发现, G-CSF 的升白能力存在较大的个体差异, 部分 ANC 增加较快的患者出现骨痛、肌肉酸疼等症状, 可能这与大量的骨髓动员有关, 且大部分患者在停药后 WBC 和 ANC 均有较大的下滑。反观研究组, 对 WBC 和 ANC 的增加趋势和缓, 恢复到正常的时间较对照组晚 3 天, 但达标后, 稳定时间较长且下滑趋势不明显。

查看研究的原始数据可以发现, 达标时大多数对照组患者的 ANC 占 WBC 计数的百分比达到 80%~90%, 但研究组多在 55%~70%之间, 且研究组生活质量评分的增加幅度多于对照组。笔者认为, 研究组取得如此疗效与强调整体观念的中医药多靶点、多途径治疗有关。具体可能与下述作用基础有关: 足三里穴为阳明胃经合穴, 有调理脾胃、补养气血之功效, 刺激该穴可通过调节神经体液及影响机体免疫系统, 提高外周血 WBC 总数, 调节机体免疫力^[9]。地塞米松的药理作用为抗炎、抗过敏, 也能促进骨髓中成熟的 ANC 释放, 抑制血中 WBC 及 ANC 向组织中游离, 从而改变血液中 WBC 的分

布。参芪扶正注射液中的黄芪皂苷^[4]具有增强非特异性免疫功能，增加血液中 WBC 总数及多核细胞数，激活单核 - 吞噬细胞系统，增强巨噬细胞及中性粒细胞的吞噬功能。

综上所述，参芪扶正注射液联合足三里穴位注射地塞米松治疗紫杉类化疗导致的白细胞减少症有较好的疗效，但该方案是否对其他化疗导致的白细胞减少症仍有较好的治疗效果，则有待更多的临床试验证实。

[参考文献]

[1] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生

出版社, 2007: 142.

[2] 赖云锋, 陆金健, 陈修平, 等. 基于市场状况的抗肿瘤中药注射剂分析[J]. 世界科学技术——中医药现代化, 2012, 14(5): 1958-1962.

[3] 施茵, 周珊玲. 足三里穴对神经 - 内分泌 - 免疫网络的调节作用[J]. 江西中医学院学报, 2003, 15(2): 37-39.

[4] 谢兴亮, 盛艳梅, 韩丽, 等. 不同来源黄芪多糖提取物对淋巴细胞增殖的影响及其化学组成分析[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(11): 2705-2707.

(责任编辑: 黎国昌)

中西医结合治疗晚期大肠癌 21 例疗效观察

姚成¹, 任函承²

1. 浙江中医药大学附属第二医院肿瘤科, 浙江 杭州 310005; 2. 诸暨市中医院肿瘤科, 浙江 诸暨 311800

[摘要] 目的: 观察中西医结合疗法治疗晚期大肠癌的临床疗效。方法: 将 42 例患者随机分为 2 组各 21 例, 对照组接受单纯 XELOX 化疗方案治疗, 治疗组在对照组化疗基础上加用健脾益气, 解毒散结中药治疗。观察临床疗效和毒副反应情况。结果: 中医症状疗效总有效率治疗组为 90.48%, 对照组为 57.14%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 肿瘤近期疗效总有效率治疗组为 38.09%, 对照组为 14.28%, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 治疗组恶心呕吐、贫血、食欲不振及白细胞减少发生率明显低于对照组, 2 组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组外周神经毒性发生率相仿, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。治疗后治疗组卡氏评分以及生活质量评分改善显著优于对照组, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后骨髓抑制情况轻于对照组, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组肝损伤情况相仿, 差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗后 CEA 显著下降, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组治疗后体重差异无显著性意义 ($P > 0.05$)。结论: 中西医结合疗法治疗晚期大肠癌疗效显著, 可提高有效率、降低不良反应。

[关键词] 晚期大肠癌; 中西医结合疗法; 健脾益气; 解毒散结; 化疗

[中图分类号] R735.3+4

[文献标识码] A

[文章编号] 0256-7415 (2014) 12-0161-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.12.078

临床上大肠癌起病较为隐蔽, 一经发现多属于中晚期^[1]。目前, 化疗已成为治疗晚期大肠癌的重要方法。但单纯化疗毒副作用明显, 会导致肝功能损伤、骨髓抑制、精神不佳等, 严重影响患者生活质量。为了进一步探究中药结合化疗治疗晚期大肠癌的疗效, 笔者开展了中西医结合疗法治疗晚期大肠癌的临床疗效观察, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 诊断标准参照 2002 年《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]相关标准, 主要临床表现为大便性状、次数、排

便习惯等改变, 腹胀腹痛, 肛门或腹部会触及肿块。经 X 线摄片、CT 及纤维结肠镜和脱落细胞学、组织病理学等检查, 确诊为大肠癌患者。辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]相关标准, 辨证分型属脾虚毒瘀型, 主要临床表现为腹内结块、腹痛、大便稀或干结, 或脓血便、或血便, 面色萎黄, 形体消瘦, 精神乏力, 舌淡或出现瘀点、苔腻或脉细涩。

1.2 纳入标准 临床组织病理学检查确诊为大肠癌, 且临床病理分期属于患者。辨证属脾虚毒瘀型。有影像学或

[收稿日期] 2014-08-06

[作者简介] 姚成 (1985-), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 中医药防治肿瘤。