

# 中西医结合治疗促红细胞生成素拮抗的肿瘤相关性贫血临床研究

付焯, 运强, 朱学明

湖北中医药大学附属襄阳中医医院, 湖北 襄阳 441000

**[摘要]** 目的: 观察中西医结合治疗促红细胞生成素 (EPO) 拮抗的肿瘤相关性贫血 (CRA) 患者的效果和安全性。方法: 选取 60 例 EPO 拮抗的 CRA 患者作为研究对象, 随机分为研究组和对照组各 30 例, 研究组采用健脾益肾、气血双补法联合常规对症治疗, 对照组以常规对症治疗, 2 组均治疗 8 周。观察 2 组患者治疗期间血红蛋白 (Hb)、T 淋巴细胞亚群 (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8)、自然杀伤 (NK) 细胞的变化情况以及不良反应。结果: 2 组 Hb 水平在治疗前、治疗 7 天以及治疗 14 天时比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 而研究组治疗 21、28、35、42、49 以及 56 天的 Hb 水平均较对照组增高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 研究组 CD3、CD4、CD8 和 NK 细胞水平均较治疗前升高, CD4/CD8 值较治疗前降低, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 2 组各指标值比较, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。研究组各项 ~ 度和 ~ 度不良反应的发生率均较对照组有所减少或一致, 差异并不具有统计学意义 ( $P > 0.05$ )。结论: 中西医结合治疗能有效提高 EPO 拮抗的 CRA 患者的 Hb 水平, 改善机体免疫功能, 并对减少治疗过程中不良反应的发生具有一定的作用。

**[关键词]** 肿瘤相关性贫血 (CRA); 促红细胞生成素 (EPO); 中西医结合疗法; 血红蛋白 (Hb); T 淋巴细胞亚群; 自然杀伤 (NK) 细胞

**[中图分类号]** R730 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 09-0150-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.09.068

## Clinical Study on Integrated Chinese and Western Medicine for Cancer Related Anemia of Erythropoietin Antagonism

FU Yang, YUN Qiang, ZHU Xueming

**Abstract:** Objective: To observe the effect and safety of integrated Chinese and western medicine for patients with cancer related anemia (CRA) of Erythropoietin (EPO) antagonism. Methods: Selected 60 cases of patients with CRA of EPO antagonism as research objects, and divided into the research group and the control group, 30 cases in each group. The research group was given the therapy of strengthening spleen and nourishing kidney and tonifying qi-blood combined with Ferrous Fumarate granules, meanwhile the control group was given therapy of Ferrous Fumarate granules. The patients in both groups were all treated for 8 weeks. Compared level changes of hemoglobin (Hb), subpopulations of T lymphocytes (CD3, CD4, CD8, CD4/CD8) and Natural killer (NK) cells, and adverse response during treatment in two groups. Results: Compared Hb levels before therapy, 7 days and 14 days after therapy between the two groups, there were no statistical significance ( $P > 0.05$ ), while 21 days, 28, 35, 42, 49 and 56 days after treatment, Hb levels were increased obviously in the research group, the differences between the two groups being statistically significant ( $P < 0.05$ ). After treatment, levels of CD3, CD4, CD8 and NK cells in the research group were increased, CD4/CD8 level was decreased ( $P < 0.05$  compared with before treatment). Comparing levels of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and NK cells between the two groups, the differences were significant ( $P < 0.05$ ). ~ and ~ adverse reaction rates in the research group were all lower than those in the control group, but there being no statistical significance ( $P > 0.05$ ). Conclusion: Integrated Chinese and Western medicines not only can increase Hb levels of patients with CRA of EPO antagonism, improve body immunologic function, but also have a certain effect on reduce adverse reaction rate during treatment.

**Keywords:** Cancer related anemia (CRA); Erythropoietin (EPO); Integrated Chinese and western medicines; Hemoglobin; Subpopulations of T lymphocytes; Natural killer (NK) cells

**[收稿日期]** 2016-05-20

**[作者简介]** 付焯 (1979-), 女, 主治医师, 研究方向: 中医治疗肿瘤。

肿瘤相关性贫血(Cancer Related Anemia, CRA)是恶性肿瘤疾病常见的伴随疾病之一,该病的产生由多种因素引发,主要包括肿瘤所致的失血、溶血、骨髓受侵或肿瘤治疗方案(如化疗的骨髓抑制作用、放射治疗)等<sup>[1-2]</sup>。促红细胞生成素(EPO)是目前治疗CRA的主要药物之一,因贫血可加重肿瘤细胞缺氧的程度,并降低肿瘤细胞对放射的敏感性,增加肿瘤患者的死亡风险,而EPO一方面可刺激骨髓的造血功能,提高血液的携氧能力,另一方面也可增强机体对氧的结合、运输和供应能力,对改善缺氧有着显著的作用,进而起到治疗CRA的效果。虽然EPO治疗CRA疗效较为确切,但临床研究表明,有40%~60%的患者会对EPO产生拮抗而使治疗无效,而该类患者的贫血则成为临床治疗的难点<sup>[3]</sup>。本研究遵循循证医学原则结合中医症状学观察,对CRA患者给予健脾益肾、气血双补法治疗,旨在运用中医学理论为临床治疗CRA探索新的途径。

### 1 临床资料

1.1 纳入标准 ①年龄40~80岁;②符合恶性肿瘤的诊断标准,经含铂类药物方案治疗后发生贫血或血红蛋白(Hb)降低明显,经EPO治疗8周无效;③中医辨证属脾肾亏虚证;④化疗前Karnofsky功能状态评分(KPS)>60分;⑤经本院医学伦理委员会批准,患者或家属知情并签署知情同意书。

1.2 排除标准 伴有其他严重疾病、出血症状及生存期不足6月的患者。

1.3 一般资料 研究对象均为本院收治的住院肿瘤患者,共60例。将患者的性别、年龄和肿瘤类型录入SPSS17.0统计软件进行随机分组,分为研究组和对照组各30例。研究组男17例,女13例;年龄42~76岁,平均(51.23±4.76)岁;肺癌12例,结直肠癌11例,食道癌5例,其他肿瘤2例;贫血程度:轻度14例,中度11例,重度5例。对照组男18例,女12例;年龄40~75岁,平均(52.89±5.02)岁;肺癌13例,结直肠癌9例,食道癌5例,其他肿瘤3例;贫血程

度:轻度13例,中度10例,重度7例。2组一般资料经统计学处理,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 2 治疗方法

2.1 对照组 给予补充铁剂,药用富马酸亚铁颗粒(广西恒拓集团仁盛制药有限公司),每次口服0.2g,每天3次。必要时输血治疗。

2.2 研究组 在对照组用药基础上给予健脾益肾、气血双补中药治疗,方选益气补血汤,处方:黄芪、熟地黄各20g,党参、茯苓、枸杞子各15g,女贞子、补骨脂、菟丝子各12g,白术、冬虫夏草各10g,树舌灵芝5g。每天1剂,以水煎煮,分3次温服。

2组患者均连续治疗8周。

### 3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①Hb:2组分别于治疗前与治疗7、14、21、28、35、42、49、56天分别抽取静脉血对Hb进行检测。②外周血细胞免疫指标:对2组患者治疗前后的T淋巴细胞亚群(CD3, CD4, CD8, CD4/CD8)、自然杀伤(NK)细胞水平进行检测和比较。③不良反应:根据世界卫生组织(WHO)抗癌药物急性及亚急性毒性分级标准,记录2组患者治疗过程中的不良反应发生情况。

3.2 统计学方法 采用SPSS10.0软件进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

### 4 治疗结果

4.1 2组治疗前后Hb水平比较 见表1。对照组治疗后各时段的Hb水平与治疗前相比,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),研究组自治疗21天起的Hb水平均较治疗前提高( $P<0.05$ );2组Hb水平在治疗前、治疗7天以及治疗14天时比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),治疗21、28、35、42、49以及56天后,研究组的Hb水平均较对照组增高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表1 2组治疗前后Hb水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	治疗前	治疗7天	治疗14天	治疗21天	治疗28天	治疗35天	治疗42天	治疗49天	治疗56天	g/L
研究组	83.2±18.6	85.2±18.9	89.3±18.7	93.4±18.4 <sup>①</sup>	93.6±18.4 <sup>①</sup>	94.4±18.6 <sup>①</sup>	94.9±18.5 <sup>①</sup>	95.6±18.2 <sup>①</sup>	99.2±19.0 <sup>①</sup>	
对照组	84.2±18.4	85.0±18.7	85.0±18.8	85.2±18.3	85.4±18.4	85.8±18.7	86.0±18.6	86.4±18.3	89.8±18.8	
$t$ 值	0.897	0.963	1.573	2.013	2.008	2.025	1.997	2.039	2.114	
$P$ 值	0.102	0.098	0.061	0.047	0.048	0.046	0.049	0.044	0.039	

与同组治疗前比较,① $P<0.05$

4.2 2组治疗前后外周血T细胞水平比较 见表2。治疗前,2组CD3、CD4、CD8、NK细胞水平和CD4/CD8值比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。治疗后,研究组CD3、CD4、CD8和NK细胞水平均较治疗前升高,CD4/CD8值较治疗前降低,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );2组各指标比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

4.3 2组治疗过程中不良反应发生情况比较 见表3。2组患者在治疗过程中出现的不良反应以血液系统、消化系统症状为主,组间比较,研究组各项~度和~度不良反应的发生率均较对照组有所减少或一致,差异并不具有统计学意义( $P>0.05$ )。

表2 2组治疗前后外周血T细胞水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8	NK细胞(%)
研究组	治疗前	68.25±5.15	38.33±7.36	23.56±3.78	1.61±1.03	30.51±5.43
	治疗后	73.21±6.09 <sup>①②</sup>	47.87±8.29 <sup>①②</sup>	27.67±2.83 <sup>①②</sup>	1.34±0.92 <sup>①②</sup>	37.33±8.61 <sup>①②</sup>
对照组	治疗前	69.14±10.34	37.72±12.68	24.05±4.64	1.59±1.05	30.69±7.85
	治疗后	67.25±5.82	35.44±4.62	24.18±2.76	1.48±0.73	31.93±5.13

与同组治疗前比较, ①P < 0.05; 与对照组治疗后比较,

②P < 0.05

表3 2组治疗过程中不良反应发生情况比较 例(%)

不良反应	研究组(n=30)		对照组(n=30)	
	~ 度	~ 度	~ 度	~ 度
血液系统				
白细胞下降	7(23.33)	4(13.33)	9(30.00)	6(20.00)
血红蛋白下降	2(6.67)	1(3.33)	6(20.00)	4(13.33)
血小板下降	5(16.67)	1(3.33)	8(26.67)	3(10.00)
消化系统				
恶心呕吐	4(13.33)	0	8(26.67)	4(13.33)
腹泻	1(3.33)	0	2(6.67)	1(3.33)
便秘	4(13.33)	2(6.67)	7(23.33)	3(10.00)
其他				
肾脏、膀胱不良反应	1(3.33)	0	3(10.00)	0
心脏不良反应	2(6.67)	0	2(6.67)	0
脱发	1(3.33)	1(3.33)	4(13.33)	1(3.33)
周围神经毒性	1(3.33)	0	3(10.00)	1(3.33)

5 讨论

目前对于CRA的治疗主要包括红细胞悬液输注、EPO应用以及铁剂治疗。EPO是近年来应用较为广泛的药物,其弥补了输血疗法的缺陷,具有持续平稳地升高Hb值、耐受性良好以及操作较简便等优势,但有研究表明大部分患者在治疗4周后起效<sup>[4]</sup>,作用效果较慢,临床疗效有限。而对于EPO拮抗患者的治疗仅推荐对症治疗及根据症状输血,疗效欠佳,因此寻求更加安全有效的治疗方法成为临床关注的焦点。

中医文献中并无“肿瘤相关性贫血”的记载,根据临床症状和体征,可归属于中医学的疲劳、虚损、血虚等疾病范畴,其发病多与饮食失调、劳倦思虑过度、脾胃损伤导致气血生化不足,或因其他病因所致脾胃、气血、阴阳受损等有关。中医学认为,脾为后天之本,脾胃功能受损则可致水谷精微腐熟、运化的过程失调,进而导致气血生成不足,表现出面色苍白、神疲乏力、头晕等血虚症状。另一方面,肾为先天之本,其储存之精气具有化生元气,促进脾胃运化水谷精微于心、并化赤为血之功,因此脾、肾两脏在气血生化过程中有着不可忽视的地位。由此可见,治疗CRA时应着重调补脾胃,使气血生化有源,同时也要注意补益肾气,固本存精。

本研究基于中医基础理论,运用健脾益肾、气血双补法对EPO拮抗的CRA患者进行治疗,方中以茯苓、白术健脾燥湿,女贞子、枸杞子、补骨脂、菟丝子补益肝肾,并加黄芪、党参、冬虫夏草健脾补气,树舌灵芝、熟地黄滋阴补血,诸药合用,共奏健脾益肾、气血双补之效。

本研究表明,与常规对症治疗的对照组患者比较,应用健脾益肾、气血双补法联合西药治疗的研究组患者在治疗21天后Hb水平即有显著增长,且在治疗过程中持续维持较高水平,在治疗21、28、35、42、49以及56天均高于对照组,提示该法能快速有效地提高Hb水平,且疗效持续,可弥补常规对症治疗疗效快、但作用时间短的缺点。其次,T淋巴细胞亚群的检测作为肿瘤患者细胞免疫状况的检测指标,其检测结果对判断肿瘤的发展和预后有着重要的作用,而NK细胞是对肿瘤细胞具有特异性和杀伤性的细胞,其活性水平是研究肿瘤免疫功能的重要指标<sup>[5]</sup>。本研究表明,研究组治疗后CD3、CD4、CD8和NK细胞水平均升高,CD4/CD8值降低,与对照组相比,差异均有统计学意义(P < 0.05),提示研究组患者的机体免疫功能有明显提高,并对提高NK细胞活性有积极的作用,有利于肿瘤的治疗。而在不良反应方面,虽然研究组各种程度不良反应的发生率均较对照组患者有所减少或一致,但差异并不具有统计学意义(P > 0.05)。

由此,笔者认为健脾益肾、气血双补法联合西药治疗能有效提高EPO拮抗的CRA患者的Hb水平,改善机体免疫功能,并对减少治疗过程中不良反应的发生具有一定的作用。

【参考文献】

- [1] 薛晓弘. 重组人促红细胞生成素在肿瘤相关性贫血中的临床应用[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(10): 30-32.
- [2] 董志强, 任秀梅, 杜更全, 等. 促红细胞生成素治疗肿瘤相关性贫血的疗效观察[J]. 河北医药, 2013, 35(3): 388-389.
- [3] Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: updated meta-analysis of 57 studies including 9353 patients[J]. J Natl Cancer Inst, 2006, 98(10): 708-714.
- [4] Gasco P, Almenrez J, Artal A, et al. Management of lung cancer-associated anaemia: the Spanish Lung Cancer Anaemia Survey[J]. Clin Transl Onco, 2011, 13(5): 328-334.
- [5] 魏玮, 高勇, 王理伟, 等. 细胞免疫状况与肿瘤相关性贫血患者生活质量的关系[J]. 肿瘤, 2010, 30(5): 406-409.

(责任编辑: 吴凌)