

双黄升白颗粒预防肺腺癌化疗后白细胞减少症临床观察

王立芳¹, 项怡², 徐振晔¹, 王中奇¹, 张铭³, 邓海滨¹, 吴继¹, 赵晓珍¹, 苏婉¹

1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海 200032
2. 上海市虹口区提篮桥街道社区卫生服务中心, 上海 200080
3. 上海交通大学附属胸科医院中西医结合科, 上海 200030

[摘要] 目的: 观察双黄升白颗粒预防肺腺癌化疗后白细胞减少症的临床疗效。方法: 将 118 例肺腺癌化疗患者随机分为治疗组 60 例与对照组 58 例, 2 组均作常规化疗治疗, 自化疗第 1 天开始, 治疗组口服双黄升白颗粒; 对照组口服利可君片, 连续服用 14 天。观察白细胞 (WBC)、中性粒细胞 (NEUT)、临床症状、免疫功能 (CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞) 等的变化情况, 并对其安全性进行评价。结果: 2 组均有不同程度的 WBC、NEUT 绝对值下降, 治疗组 WBC、NEUT 绝对值下降例数均少于对照组 ($P < 0.05$)。按照 0 级、~ 级进行区组, 治疗组发生 WBC、NEUT 毒性反应例数少于对照组 ($P < 0.05$); 按照 0 级、~ 、~ 级进行区组, 治疗组 ~ 级的 WBC、NEUT 毒性反应少于对照组 ($P < 0.05$)。2 组 rh-G-CSF 平均使用量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。总有效率治疗组为 85.00%, 对照组为 55.17%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平较治疗前提高 ($P < 0.05$); 对照组 NK 细胞水平较治疗前下降 ($P < 0.05$); 治疗组 CD3⁺、NK 水平改善较对照组更显著 ($P < 0.05$)。结论: 双黄升白颗粒具有良好的预防肺腺癌化疗后白细胞减少的作用, 且能改善临床症状, 提高免疫功能, 安全性良好。

[关键词] 肺腺癌; 化疗; 双黄升白颗粒; 白细胞减少症; 预防

[中图分类号] R271.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2016) 06-0194-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2016.06.086

肺癌发病率逐年升高, 腺癌比例亦逐年升高, 化疗是其主要治疗手段之一, 白细胞减少症是其主要毒副反应, 主要表现为白细胞(WBC)总数及中性粒细胞(NEUT)绝对值的降低, 常因此影响化疗的进行及患者生活质量。双黄升白颗粒来源于上海市名中医徐振晔教授治疗肿瘤化疗骨髓抑制的经验方药, 该方药主要用于精气两亏证候患者, 以补肾生髓为组方原则, 对化疗造成的白细胞减少症具有良好的治疗作用^[1-2], 本研究对其预防肺腺癌化疗后白细胞减少症的作用进行观察, 并对其安全性进行评价, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 肺癌诊断与分期参照国际肺癌研究协会 2009 年第七版分期标准(IASLC 2009)。WBC 及 NEUT 毒性分级按照世界卫生组织抗癌药物急性及亚急性毒性反应分度标准分为 0~ 级。0 级: WBC $\geq 4.0 \times 10^9/L$, NEUT $\geq 2.0 \times 10^9/L$; ~ 级: WBC(3.0~3.9) $\times 10^9/L$, NEUT $\geq 1.5 \times 10^9/L$; 级: WBC(2.0~2.9) $\times 10^9/L$, NEUT $\geq 1.0 \times 10^9/L$; 级: WBC(1.0~1.9) $\times 10^9/L$, NEUT $\geq 0.5 \times 10^9/L$; 级: WBC(0~1.0) $\times 10^9/L$, NEUT(0~0.5) $\times 10^9/L$ 。

1.2 中医诊断标准 中医诊断参照《肺癌中西医结合治疗》^[9]原发性支气管肺癌的辨证分型, 选择精气两亏患者。主证: ①气短, 神疲乏力; ②腰酸腿软; ③头晕耳鸣; ④畏寒怕冷; ⑤舌淡红少苔。次证: ①自汗盗汗; ②口干欲饮或少饮; ③夜尿频多; ④脉虚无力或脉弱少数。凡主证符合 3 项, 次证符合 1 项; 或主证符合 2 项, 次证符合 2 项者, 即可确诊。

1.3 纳入标准 ①经影像学、病理学、细胞学检查确诊为肺腺癌者; ②TNM 分期为 ~ 期者; ③中医辨证为精气亏虚者; ④年龄 18~75 岁; ⑤性别不限; ⑥符合化疗要求者; ⑦签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①伴有感染者; ②过敏体质或对多种药物过敏者。

1.5 剔除标准 ①治疗期间未按规定用药者; ②试验过程中自行退出者; ③联合用药影响有效性和安全性评价者; ④发生严重不良事件、并发症和特殊生理变化, 不宜接受继续试验者。

1.6 一般资料 收集 2011 年 1 月—2015 年 12 月上海中医药大学附属龙华医院的肺癌住院患者。120 例患者按照随机数

[收稿日期] 2016-03-05

[基金项目] 龙华医院龙医团队课题 (LYTD-18); 国家自然科学基金青年基金课题 (81202670); 上海市卫生局课题 (2011XY006)

[作者简介] 王立芳 (1976-), 女, 副主任医师, 主要从事中医药治疗恶性肿瘤及相关疾病研究工作。

[通讯作者] 徐振晔, E-mail: xuzhenye1947@126.com。

字表随机分配进入治疗组和对照组, 治疗组 61 例、对照组 59 例。治疗组和对照组各 1 例未按时服药剔除, 可统计患者对照组 60 例、治疗组 58 例。治疗组中男 38 例, 女 22 例; 平均年龄(66.17± 5.23)岁; 期 49 例, 期 11 例; 入组前平均化疗(1.81± 0.96)个疗程。对照组男 36 例, 女 22 例; 平均年龄(66.82± 4.96)岁; 期 47 例, 期 11 例; 入组前平均化疗(1.41± 1.11)个疗程。2 组患者性别、年龄、疾病分期、入组前化疗次数无统计学差异($P>0.05$), 具有可比性。

2 治疗方法

2.1 治疗组 化疗第 1 天开始口服双黄升白颗粒(由黄芪、黄精、骨碎补、女贞子、淫羊藿、天花粉等组成, 上海中医药大学附属龙华医院药房提供, 15 g/ 包, 沪药制字: Z05170773), 每次 2 包, 每天 2 次, 连续用药 14 天。

2.2 对照组 化疗第 1 天开始口服利可君片(江苏吉贝尔药业有限公司生产, 20 mg/ 粒), 每次 2 粒, 每天 3 次, 连续用药 14 天。

2 组化疗统一采用 NP 方案: 长春瑞滨 25~30 mg/m², 第 1, 8 天静脉滴注; 顺铂 70~80 mg/m², 第 1~3 天, 静脉滴注。度、度毒副反应以重组人粒细胞集落刺激因子(rh- G- CSF)注射, 每次 5 μg/kg, 皮下注射, 白细胞回升至 4× 10⁹/L 以上时停药。

3 观察指标与统计学方法

3.1 血常规检测 化疗第 0、4、7、10、14 天各测定血常规 1 次, 度毒副反应隔天检测, 度毒副反应每天检测。记录 WBC 及 NEUT 绝对值下降人数, 记录患者 WBC 及 NEUT 的毒性分级。

3.2 rh-G-CSF 使用量 记录使用 rh- G- CSF 人数及每例使用者 rh- G- CSF 使用总剂量。

3.3 症状体征 化疗第 0、14 天记录精气两亏相关症状, 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》症状评价标准进行计分。明显改善: 治疗后症状积分值下降≥ 2/3; 部分改善: 治疗后症状积分值下降≥ 1/3, 但 <2/3; 无改善: 治疗后症状积分值下降 <1/3; 恶化: 治疗后症状积分值上升。

3.4 免疫功能检测 化疗前 1 周内、观察结束后 1 周内各测定一次 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞)水平。

3.5 安全性指标 化疗第 0、14 天观察血压、呼吸、静息心率、脉搏、尿常规、粪常规、心电图、肝功能、肾功能, 随时记录不良反应。

3.6 统计学方法 统计分析将采用 SPSS20.0 统计分析软件进行。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)、计数资料采用频数(构成比)进行统计描述; 计量资料采用 *t* 检验或非参数检验比较, 计数资料采用 χ^2 检验比较。

4 结果

4.1 2 组白细胞绝对值下降例数比较 见表 1。2 组均有不同程度的 WBC、NEUT 绝对值下降, 治疗组 WBC、NEUT 绝对

值下降例数均少于对照组($P<0.05$)。

4.2 2 组白细胞毒性分级比较 见表 2。按照 0 级、~ 级进行区组, 治疗组发生毒性反应例数低于对照组($P<0.05$)。按照 0 级、~ 级、~ 级进行区组, 2 组 WBC、NEUT 毒性分级, 治疗组 ~ 级毒性反应低于对照组($P<0.05$)。

表 1 2 组 WBC 与 NEUT 下降例数比较 例(%)

组别	n	WBC(%)	NEUT(%)
治疗组	60	42(70.00) ^①	43(71.67) ^①
对照组	58	54(93.10)	53(91.38)

与对照组比较, ① $P<0.05$

表 2 2 组治疗后白细胞毒性分级比较 例(%)

组别	n	分度	WBC(%)	NEUT(%)
治疗组	60	0 级	34(56.67)	34(56.67)
		级	14(23.33)	16(26.67)
		级	9(15.00)	7(11.67)
		级	2(3.00)	3(5.00)
		~ 级	1(1.67)	0
		~ 级	23(38.33)	23(38.33)
		~ 级	3(5.00) ^①	3(5.00) ^①
		~ 级	26(43.33) ^①	26(43.33) ^①
		0 级	20(34.48)	21(36.21)
		级	15(25.86)	15(25.86)
对照组	58	级	13(22.41)	12(20.69)
		级	9(15.51)	8(13.79)
		级	1(1.72)	2(3.45)
		~ 级	28(48.28)	27(46.55)
		~ 级	10(17.24)	10(17.24)
		~ 级	38(65.52)	37(63.79)

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.3 rh-G-CSF 使用情况比较 rh- G- CSF 治疗组有 3 例使用, 平均使用量(100.00+57.73)μg; 对照组有 11 例使用, 平均使用量(190.91+83.12)μg。2 组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.4 2 组治疗后中医证候积分比较 见表 3。总有效率(显著改善 + 部分改善)治疗组为 85.00%, 对照组为 55.17%, 2 组比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 2 组治疗后中医证候积分比较 例(%)

组别	n	显著改善	部分改善	无改善	恶化	总有效
治疗组	60	18(30.00)	33(55.00)	10(16.67)	0	51(85.00) ^①
对照组	58	11(18.97)	21(36.21)	26(44.83)	0	32(55.17)

与对照组比较, ① $P<0.05$

4.5 2 组治疗前后免疫功能比较 见表 4。治疗后治疗组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞水平较治疗前提高($P<0.05$); 对照组

NK 细胞水平较治疗前下降($P < 0.05$); 治疗后治疗组 CD3⁺、NK 水平改善较对照组更显著($P < 0.05$)。

表 4 2 组治疗前后免疫功能比较($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	NK
治疗组	60	治疗前	53.41±8.50	31.28±7.63	22.12±6.02	19.13±7.60
		治疗后	58.67±8.21 ^②	34.11±6.91 ^①	22.35±7.62	22.55±7.22 ^②
对照组	58	治疗前	55.67±8.91	31.77±8.87	25.81±8.49	20.71±7.99
		治疗后	54.42±8.66	33.88±7.83	23.07±7.79	16.38±7.32 ^①

与同组治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较,

② $P < 0.05$

4.6 安全性评价 2 组患者血压、心率、脉搏、呼吸、尿常规、粪常规、肾功能、心电图观察期间未见异常。治疗组 1 例出现肝功能轻度异常、对照组出现 2 例肝功能轻度异常, 未经处理自行缓解, 考虑与化疗药物有关。治疗组出现 1 例轻度腹泻, 减量后缓解。

5 讨论

白细胞减少症是化疗常见毒副反应, 目前治疗主要采用集落刺激因子(CSF)促进骨髓造血干细胞(HSCs)增殖分化。然而, HSCs 的增殖分化更多地依赖于造血微环境的调控^[4], CSF 仅是其中的一方面因素。而近年来, 研究者在多种肿瘤细胞上发现了 CSF 及其受体的高表达让临床医师为其安全性担忧^[5], CSF 促进肿瘤生长的报道则加剧了这种担忧^[6]。

双黄升白颗粒主要用于防治精气两亏型化疗患者, 组方重在补肾填精生髓, 方由黄芪、黄精、骨碎补、女贞子、淫羊藿、天花粉组成。方中黄芪性味甘温, 擅补肾气, 黄芪补诸虚不足, 益元气(为肾所藏); 黄精性味平和, 补诸虚, 填精髓, 两者共为君药; 女贞子滋阴养血, 骨碎补强髓坚骨, 二药并用增强黄芪、黄精之力, 同为臣药; 天花粉养阴生津, 可减轻黄芪、骨碎补的温燥之性, 为佐药; 诸药并用, 共奏补肾填精生髓之功。前期临床研究显示该药具有良好的治疗肿瘤化疗骨髓抑制的作用, 基础研究显示该药能促进骨髓造血, 改善造血微环境, 且能在促进骨髓细胞周期进行同时抑制肿瘤细胞生长^[7-8]。

本研究就双黄升白颗粒预防肺腺癌化疗后白细胞减少的作用进行了观察, 并对安全性进行了评价。结果显示预防性应用双黄升白颗粒, 可以减少白细胞及中性粒细胞下降例数, 降低化疗毒性反应程度, 提示双黄升白颗粒具有预防化疗后白细胞减少症的作用。治疗组中医证候的改善作用明显优于对照组, 提示双黄升白颗粒能减轻肺腺癌化疗患者的临床症状。治疗组 CD3⁺、CD4⁺、NK 细胞活性增强, 提示双黄升白颗粒能提高肺腺癌化疗患者的免疫功能。值得注意的是, 对照组 NK 细胞活性化疗后明显降低, 考虑与化疗药物在杀伤肿瘤同时抑制免

疫功能有关。研究过程中未发现不良反应, 心电图、肝肾功能、尿常规、粪常规未见明显异常, 考虑双黄升白颗粒与化疗同时应用具有良好的安全性。

结合前期研究, 笔者认为, 双黄升白颗粒具有良好的预防和治疗肿瘤化疗后白细胞降低的作用, 且安全可靠, 具有良好的新药开发价值。

[参考文献]

- [1] Xu Zhen-ye, Zhu Yan-wei, Zhou Wei-dong, et al. Clinical Observation on Effect of Shuanghuang Seng-bai Granule on Chemotherapy Induced Myelosuppression in Tumor Patients and on Ultrastructure of Bone Marrow in Mice[J]. CJIM, 2001, 7(4): 277-281.
- [2] Xian-Gu, Zhen-ye Xu, LingYu-Zhu, et al. Dual control of Shuanghuang Shengbai Granule on CyclinD-CDK4/6 signal pathway of cell reproductive cycles in Lewis-bearing mice with cyclophosphamide-induced myelosuppression [J]. Onco Targets and Therapy, 2013, 22(6): 199-209.
- [3] 徐振晔, 杨宇飞. 肺癌中西医结合治疗[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 451-456.
- [4] Williams B, Nilsson SK. Investigating the interactions between haemopoietic stem cells and their niche: methods for the analysis of stem cell homing and distribution within the marrow following transplantation [J]. Methods Mol Biol, 2009, 482: 93-107.
- [5] Wei LX, Chang WL, Guo AT, et al. Expression of granulocyte colony stimulating factor in patients with non-small cell lung cancer and its clinicopathological significance[J]. Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi, 2011, 40(11): 721-725.
- [6] Voloshin T, Gingis-Velitski S, Bril R, et al. G-CSF supplementation with chemotherapy can promote revascularization and subsequent tumor regrowth: prevention by a CXCR4 antagonist [J]. Blood, 2011, 118(12): 3426-3435.
- [7] 王立芳, 徐振晔, 金长娟, 等. 双黄升白颗粒对化疗所致骨髓抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠细胞周期的双重调控作用及其机制[J]. 中西医结合学报, 2009, 5(7): 453-457.
- [8] 顾贤, 徐振晔, 王立芳, 等. 双黄升白颗粒双向调控细胞周期 CyclinD-CDK4/6 信号途径的进一步研究[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 13(12): 32-35.

(责任编辑: 冯天保)