

血必净干预晚期实体瘤相关类白血病反应临床观察

董霞, 张志明

内蒙古自治区肿瘤医院, 内蒙古医科大学附属人民医院, 内蒙古 呼和浩特 010020

[摘要] 目的: 观察血必净注射液对晚期实体瘤相关类白血病反应的临床疗效。方法: 将符合纳入标准的晚期实体瘤相关类白血病反应患者 60 例随机分为治疗组 32 例和对照组 28 例, 在常规抗感染、对症支持治疗的基础上, 治疗组加用血必净注射液 50 mL 静脉滴注, 每天 2 次, 连续治疗 14 天。2 组患者治疗前、治疗 7 天后、治疗 14 天后分别采血检测白细胞计数 (WBC)、C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6 (IL-6)、血浆凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血酶原时间 (APTT), 并记录观察期间的死亡率。结果: 与治疗前比较, 治疗 14 天后治疗组 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6、PT 和 APTT 均下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 治疗 14 天后, 治疗组 WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6 及 APTT 与对照组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察期内治疗组死亡率低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 血必净注射液可有效降低晚期实体瘤相关类白血病反应患者外周血中相关炎性介质的表达, 减轻全身炎症反应, 降低出血风险, 改善预后。

[关键词] 类白血病反应; 血必净注射液; 白细胞计数 (WBC); C-反应蛋白 (CRP); 降钙素原 (PCT); 肿瘤坏死因子- α (TNF- α); 血浆凝血酶原时间 (PT); 活化部分凝血酶原时间 (APTT)

[中图分类号] R595.4 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 02-0118-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.02.041

Clinical Observation on Intervention of Xuebijing on Advanced Solid Tumor Related Leukemoid Reaction

DONG Xia, ZHANG Zhiming

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of Xuebijing injection on advanced solid tumor related leukemoid reaction. Methods: Divided 60 cases of patients with advanced solid tumor related leukemoid reaction according with standard into the treatment group of 32 cases and the control group of 28 cases randomly. The treatment group additionally received Xuebijing injection 50ml intravenous drip on the basis of the treatment of anti-infection and palliatively supporting twice a day for consecutive 14 days. While before treatment, 7 days after treatment and 14 days after treatment, determined white blood cell (WBC) count, C-reactive protein (CRP), procalcitonin(PCT), tumor necrosis factor- α (TNF- α), prothrombin time(PT) and activated partial thromboplastin time(APTT) in both groups, and recorded the death rate during the observation period. Results: Comparing with those before treatment, WBC, CRP, PCT, TNF- α , IL-6, PT and APTT were all decreased 14 days after treatment, differences being significant ($P < 0.05$). Compared WBC, CRP, PCT, TNF- α , IL-6 and APTT of the treatment group with those of the control group 14 days after treatment, the differences being significant ($P < 0.05$). The death rate during the observation period of the treatment group was lower than that of the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). Conclusion: Xuebijing injection can effectively reduce the expression of related inflammatory mediators in peripheral blood in patients with advanced solid tumor related leukemoid reaction, relieve systemic inflammatory reaction, bring down the risk of hemorrhage and improve prognosis.

Keywords: Leukemoid reaction; Xuebijing injection; White blood cell (WBC) count; C-reactive protein (CRP); Procalcitonin (PCT); Tumor necrosis factor- α (TNF- α); Prothrombin time (PT); Activated partial thromboplastin time (APTT)

类白血病反应 (Leukemoid reaction, LR) 为某些因素刺激机体造血组织引起的一种类似白血病的血液学改变, 即白细胞

总数增高和 (或) 外周血象中出现幼稚细胞, 有些病例还可伴有贫血和血小板减少^[1]。肿瘤导致的类白血病反应称为肿瘤相关

[收稿日期] 2016-08-29

[作者简介] 董霞 (1977-), 女, 医学硕士, 主治医师, 主要从事姑息治疗、癌痛控制及临床关怀等临床工作。

[通讯作者] 张志明, E-mail: hdolif@sina.com。

类白血病反应(Paraneoplastic leukemoid reaction, PLR), 国内外均有病例报道^[2]。但治疗手段匮乏, 常规抗感染治疗无效, 且往往提示预后不良。本科室根据中医卫气营血辨证理论, 结合类白血病反应存在炎性因子介入的特点, 应用血必净治疗 32 例合并类白血病反应的 IV 期实体瘤患者, 取得一定临床疗效, 结果报道如下。

1 临床资料

选取本院 2014 年 7 月—2016 年 7 月住院治疗的 1 期实体瘤合并类白血病反应患者, 共 60 例。全部病例均有细胞学或病理学诊断为恶性实体瘤, 全身系统检查至少出现 1 处远处转移病灶; 男 34 例, 女 26 例; 年龄 31~76 岁, 平均(59.0± 6.3)岁; 肺癌 16 例, 结直肠癌 12 例, 胃癌 10 例, 肝癌 6 例, 胰腺癌 6 例, 胆管癌 4 例, 头颈部鳞癌 2 例, 非霍奇金淋巴瘤 2 例, 卵巢癌 2 例。临床合并发热, 白细胞异常升高, 常规抗感染治疗无效, 至少 3 次血培养阴性, 经骨髓穿刺检查排除白血病。按简单随机化法将患者分为 2 组, 对照组 28 例, 治疗组 32 例, 2 组患者年龄、性别、疾病分布、抗菌药物使用等经统计学分析, 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 常规给予双联或多联抗生素治疗。亚胺培南或 3~4 代头孢联合氟喹诺酮类药物, 不排除真菌感染的, 在此基础上联合氟康唑注射液治疗。

2.2 治疗组 在对照组抗感染治疗方案的基础上联合血必净注射液治疗。血必净注射液(天津红日药业集团生产), 每次 50 mL, 溶于 100 mL 生理盐水中静脉滴注, 每天 2 次, 连用 14 天。

2 组患者观察期间未行放疗、靶向治疗等抗肿瘤治疗。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 2 组患者分别在治疗前及治疗第 7、14 天后查白细胞计数(WBC)、C-反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白介素-6(IL-6)、血浆凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血酶原时间(APTT)。其中 TNF- α 、

IL-6 用双夹心酶联免疫吸附测定法(ELISA 法)测定。

3.2 统计学方法 所有数据用 SPSS17.0 统计软件处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料采用例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。

4 治疗结果

4.1 2 组 WBC、CRP、PCT、PT 及 APTT 比较 见表 1。治疗前, 2 组患者 WBC、CRP、PCT、PT 和 APTT 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 7 天后及治疗 14 天后, 治疗组上述指标均较治疗前下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 对照组治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 14 天后, 治疗组 WBC、CRP、PCT、APTT 情况均与对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 2 组 WBC、CRP、PCT、PT 及 APTT 比较

项目	治疗组(n=32)			对照组(n=28)		
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
WBC($\times 10^9/L$)	63± 12	37± 6 ^①	21± 3 ^{②③}	61± 11	57± 10	70± 16
CRP(mg/L)	210.8± 49.4	145.6± 56.8 ^①	58.4± 52.0 ^{②③}	213.2± 63.6	163.8± 60.0	183.2± 59.4
PCT(ng/mL)	5.7± 1.1	3.4± 0.5 ^①	0.3± 0.1 ^{②③}	6.0± 1.0	5.3± 0.9	4.8± 1.1
PT(s)	23.2± 3.6	13.8± 1.1 ^①	12.2± 0.9 ^①	22.9± 3.3	19.5± 2.6	19.6± 2.8
APTT(s)	60.1± 13.5	41.6± 5.7 ^①	38.1± 3.6 ^{②③}	58.9± 12.0	56.2± 10.4	55.9± 10.1

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗 14 天后比较, ② $P < 0.05$

4.2 2 组 TNF- α 、IL-6 比较 见表 2。治疗前, 2 组 TNF- α 、IL-6 水平比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 治疗 7 天后及治疗 14 天后, 治疗组 TNF- α 均较治疗前下降, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 治疗 14 天后, 治疗组 IL-6 较前下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗 14 天后, 2 组 TNF- α 、IL-6 分别比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。对照组 TNF- α 、IL-6 治疗前后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4.3 2 组患者死亡例数比较 治疗组 2 例(6.25%), 对照组 7 例(25.00%), 2 组死亡率比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 2 2 组 TNF- α 、IL-6 比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组(n=32)			对照组(n=28)		
	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后	治疗前	治疗 7 d 后	治疗 14 d 后
TNF- α (pg/mL)	1 088.54± 724.15	503.52± 337.08 ^①	103.77± 85.47 ^{②③}	1 194.34± 637.35	1 022.45± 589.69	1 075.07± 499.23
IL-6(pg/mL)	118.56± 91.26	73.66± 67.91	43.09± 35.00 ^{②③}	120.04± 85.98	98.43± 70.33	85.76± 44.27

5 讨论

类白血病反应系指机体因受某种刺激而发生的一种类似白血病的血象反应, 即白细胞总数增高, 周围血象中出现幼稚细胞, 是继发于某种疾病的一种临床综合征。1926 年由 Krumbhaar 首次报道^[3]。我国自 1954 年开始文献中见病例报道。按细胞类型可分为中性粒细胞型、淋巴细胞型、单核细胞

型、嗜酸性粒细胞型及浆细胞型等。其病因一般认为与重症感染、恶性肿瘤、中毒、大出血、溶血等相关^[4]。其中又以肿瘤及感染为主要病因。文献报道相关病例多见于复发转移的恶性肿瘤患者, 为副癌综合征中血液系统主要表现之一, 故有研究指出 LR 可作为恶性肿瘤复发的标志之一^[5]。

在临床实际工作中, 首先需要将类白血病反应与白血病相

鉴别。类白血病反应是继发于某种疾病的临床综合征,表现为外周血中白细胞升高,范围在 $50\sim 100\times 10^9/L$,罕见超过 $100\times 10^9/L$,外周血涂片显示核左移,可见幼稚细胞,但比例不太高,少见贫血及血小板减少,骨髓涂片表现粒系增生活跃,明显核左移,原始及早幼细胞比例不高,由感染引起者细胞形态可见中毒颗粒及胞浆空泡,红系和巨核细胞无明显改变,中性粒细胞碱性磷酸酶活性升高,Ph染色体阴性,各脏器无白血病细胞浸润现象,随原发病治疗好转,刺激因素消除,类白血病反应也自然消失,预后相对较好。白血病为血液系统恶性肿瘤,临床以发热、贫血、出血、骨痛、淋巴结及肝脾肿大为主要表现,血象及骨髓象中均出现大量幼稚细胞,细胞有畸形,无中毒颗粒,白细胞计数更高,可以超过 $100\times 10^9/L$,骨髓象表现为髓系或多系病态造血,Ph染色体可阳性,脏器活检存在白血病细胞浸润现象,中性粒细胞碱性磷酸酶活性降低。预后差。但在临床实际工作中,类白血病反应与白血病有时仍鉴别困难,需结合上述指标,动态观察,综合分析^[6-9]。

类白血病反应的出现往往预示肿瘤终末期,病情危重,预后凶险。Chen YW等^[10]报道,口腔鳞癌患者若存在LR多提示预后较差,中位生存期仅17天(3~73天)。刘洁凡等^[11]观察晚期恶性肿瘤患者预后与白细胞升高关系,分析认为白细胞计数升高幅度越大,生存期越短,白细胞计数升高程度与患者生存期负相关。本研究亦观察到同样临床结果,肿瘤合并类白血病反应患者在无有效抗肿瘤治疗前提下,总生存期不超过1月,且白细胞数越高者,生存时间越短。这可能与白细胞通过多种机制介导组织损伤相关。既然白细胞升高对机体的损伤是全身性炎症反应结果,那么,如果给予积极的抗炎治疗,是否可以改善组织损伤,延长晚期肿瘤患者的生存时间?虽然相关文献均提出类白血病反应主要是针对病因治疗,但肿瘤晚期患者因体力状况评分差,或合并症原因,往往丧失放疗等抗肿瘤治疗条件,而单纯对症治疗并不能从根本上改善类白血病反应患者症状及预后。根据中医卫气营血辨证,肿瘤晚期患者往往存在病入营分、血分表现,如身热口渴,心烦躁动,神昏谵语,手足厥冷,斑疹隐隐,吐血,便血,尿血,舌红绛,脉细数等,与类白血病反应表现的发热、意识障碍、异常出血等相吻合。血必净注射液化裁于中药方剂血府逐瘀汤,功效活血化瘀、清热解毒,具有显著抗炎症介质、抗内毒素、抗凝作用。用于温热类疾病,包括现代医学中全身炎症反应综合征。组方主要含有红花、赤芍、川芎、丹参、当归等,研究^[12]显示,在拮抗内毒素作用同时,也有强效拮抗内毒素诱导单核-巨噬细胞、T淋巴细胞、中性粒细胞等活性细胞产生的内源性的炎症介质释放的作用。樊玉祥等^[13]曾报道应有血必净辅助治疗消化道恶性肿瘤相关性腹膜炎,可以有效降低腹膜炎患者WBC、CRP、PCT、TNF- α 、IL-6等炎症相关因子,并有效改善发热、腹胀、腹痛等症状。高延秋等^[14]联合血必净治疗重

症肺炎,亦观察到其可降低TNF- α 、IL-6等炎症因子,改善严重感染患者的预后,缩短住院时间及费用。王煜等^[15]联合血必净治疗重症脓毒症患者,血必净组较常规治疗组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺比值和IgG、IgA、IgM显著增加,血必净能有效恢复重症脓毒症患者免疫稳态,阻止病情恶化,改善预后。陈建国等^[16]观察应用血必净治疗重症颅脑外伤患者,治疗后患者PT均优于单纯对症支持治疗,提示血必净具有改善凝血功能异常作用。本科室借鉴文献经验,试用血必净注射液治疗肿瘤相关性类白血病反应,从临床观察中看出,血必净注射液可以有效降低炎症反应介质,缩短凝血酶原时间和活化部分凝血酶原时间,抑制炎症反应继发的出凝血功能障碍,从而延长晚期恶性肿瘤患者生存时间,改善生活质量。上述临床观察中,患者用药后7~10天体温逐渐恢复正常,降低了恶性消耗,同时由于体温下降,白细胞回落,也使患者家属心理得到安慰。

本观察只是尝试性应用血必净辅助治疗晚期实体瘤合并类白血病反应,目前还缺乏大样本随机对照试验的进一步支持。

[参考文献]

- [1] 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 邓家栋临床血液学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2001:1020-1024.
- [2] 郑永昌,杜顺达,赵海涛,等. 胆囊癌合并类白血病反应及高钙血症1例并文献复习[J]. 癌症进展,2016,14(1):90-91.
- [3] Krumbhaar ER. Leukemoid blood pictures in various clinical conditions[J]. Amer J Med Sci, 1926, 172: 519.
- [4] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京:科技出版社,2007:150.
- [5] Dukes JW, Tierney LM Jr. Paraneoplastic Leukemoid reaction as marker for transitional cell carcinoma recurrence [J]. Urology, 2009, 73(4): 928.
- [6] 刘海川. 白血病和类白血病反应鉴别诊断的经验教训[J]. 实用内科杂志, 1991, 11(3): 124-125.
- [7] 浦权. 类白血病反应的诊断与鉴别诊断[J]. 新医学, 2006, 37(2): 122-124.
- [8] 李海宁,李伟,吴惠毅. 中性粒细胞碱性磷酸酶研究进展[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(7): 524-526.
- [9] 苏丽,李胜伟,张亚宾. 中性粒细胞碱性磷酸酶活性在血液病鉴别中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(20): 2680-2681.
- [10] Chen YW, Chen IL, Lin IC, et al. Prognostic value of hypercalcaemia and leucocytosis in resected oral squamous cell carcinoma [J]. Br J Oral and Maxillofac Surg, 2014, 52(5): 425-431.

- [11] 刘洁凡, 赵亚新, 曾谦, 等. 晚期恶性肿瘤患者外周血白细胞升高与预后的关系[J]. 浙江临床医学, 2006, 8(4): 342-343.
- [12] 高红梅, 常文秀, 曹书华. 血必净注射液对内毒素刺激的内皮细胞的影响[J]. 中国急救医学, 2005, 25(6): 437-438.
- [13] 樊玉祥, 吴林波, 曾凡业, 等. 血必净辅助治疗消化道恶性肿瘤相关性腹膜炎的临床疗效及安全性评价[J]. 临床研究, 2015, 31(9): 731-733.
- [14] 高延秋, 张华, 陈建丽, 等. 血必净注射液对重症肺炎患者血清中白细胞介素 -6、白细胞介素 -10 和肿瘤坏死因子 - α 影响的研究[J]. 中国医院用药评价与分析, 2014, 14(10): 881-883.
- [15] 王煜, 刘伟, 赵敏. 血必净注射液对严重脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 实用药物与临床, 2014, 17(1): 53-56.
- [16] 陈建国, 施炜, 张宇, 等. 血必净注射液治疗重症颅脑外伤患者的回顾性分析[J]. 中国药房, 2015, 26(32): 4567-4569.

(责任编辑: 刘淑婷)

通气散方联合布地奈德鼓室注射治疗分泌性中耳炎临床观察

陈彤

甘肃省人民医院, 甘肃 兰州 730000

[摘要] 目的: 观察通气散方联合布地奈德鼓室注射治疗分泌性中耳炎临床疗效。方法: 将分泌性中耳炎患者 90 例按随机数字表法分为 2 组各 45 例。对照组采用布地奈德鼓室注射治疗, 观察组联合通气散方治疗, 比较 2 组临床疗效及药物安全性。结果: 治疗后, 2 组不同频率下气导听力出现下降趋势, 观察组治疗后 0.5 kHz、1 kHz 及 2 kHz 下气导听力低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后听力指标鼓室压及语频气导听阈指标改善优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后观察组不良反应发生率为 4.44%, 对照组为 13.33%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 在布地奈德鼓室注射治疗基础上联合通气散方治疗分泌性中耳炎疗效好且安全。

[关键词] 分泌性中耳炎; 通气散方; 布地奈德; 鼓室注射; 不良反应

[中图分类号] R764.21 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2017) 02-0121-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.02.042

Observation of Tongqi San Prescription Combined with Budesonide Intratympanic Injection in Treating SOM

CHEN Tong

Abstract: Objective: To observe clinical curative effect of Tongqi san prescription combined with Budesonide intratympanic injection in treating secretory otitis media(SOM). Methods: Selected 90 patients with SOM and divided them into two groups of 45 cases in each. The control group was treated with budesonide intratympanic injection, and the observation group was given Tongqi san prescription combined with Budesonide intratympanic injection. Compared clinical curative effect and safety of drug in the two groups. Results: After treatment, air conduction hearing of the two groups appeared to decline in different frequency, and air conduction hearing of the observation group was lower than that of the control group in the frequency of 0.5 kHz, 1 kHz and 2 kHz ($P < 0.05$). The improvement of the hearing index tympanic pressure and speech frequency air conduction threshold audiometry of the observation group were better than those

[收稿日期] 2016-09-16

[作者简介] 陈彤 (1968-), 男, 副主任医师, 研究方向: 耳鼻咽喉头颈外科。