

中药破壁饮片治肠癌化疗后造血抑制临床研究

林伟波¹, 周岱翰²

1. 广州中医药大学第一临床医学院, 广东 广州 510405; 2. 广州中医药大学肿瘤研究所, 广东 广州 510405

[摘要] 目的: 观察参芪固本方破壁饮片治疗大肠癌化疗后的造血功能改善情况及量效关系。方法: 将大肠癌化疗(行 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案化疗)后出现造血抑制的患者 60 例按入院顺序均分为 3 组, 研究组予参芪固本方破壁饮片, 每次 16 g, 每天 2 次, 冲服。对照 A 组予参芪固本方传统饮片煎剂, 每天 1 剂, 每剂 120 g, 煎成 200 mL, 分 2 次服。对照 B 组予中成药贞芪扶正颗粒, 每次 5 g, 每天 2 次, 冲服。均治疗 28 天为 1 疗程, 共治疗 2 疗程。结果: 3 组神疲乏力、食欲减退、腰脊酸痛、自汗盗汗的有效率分别为 (85.0%、70.0%、60.0%), (75.0%、80.0%、55.0%), (80.0%、85.0%、50.0%), (80.0%、70.0%、45.0%)。3 组间食欲减退、腰脊酸痛疗效比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组及对照组 A 组食欲减退、腰脊酸痛疗效分别与对照组 B 组比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组血白细胞 (WBC)、血红蛋白 (Hb) 治疗前后组内分别比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 研究组中性粒细胞 (NEU) 治疗前后比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组组间肿瘤缓解稳定率、Karnofsky 评分有效率比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。3 组肝功能指标天门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸基转移酶 (ALT) 分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。3 组肾功能指标血尿素氮 (BUN)、血清肌酐 (SCr) 分别与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 3 组 BUN、SCr 间比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 3 组皆可在不同程度上改善大肠癌化疗后出现造血抑制以脾肾亏虚为主的部分症状, 肝功能有所改善, 可能有减毒作用。低剂量的参芪固本方破壁饮片与参芪固本方传统饮片疗效相当, 提示有增效作用。3 组均可在临床上改善大肠癌化疗后造血功能抑制情况。

[关键词] 中药破壁饮片; 参芪固本方; 造血抑制; 血红蛋白 (Hb); 血白细胞 (WBC); 肝功能

[中图分类号] R283.6 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 08-0110-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.08.035

Clinical Observation of Chinese Medicinal Cell Wall-Broken Decoction Pieces for Hematopoietic Inhibition after Chemotherapy of Colorectal Cancer

LIN Weibo, ZHOU Daihan

Abstract: Objective: To observe improvement of hematopoietic function and dose-effect relationship of cell wall-broken decoction pieces of Shen qi guben recipe for hematopoietic inhibition after chemotherapy of colorectal cancer. Methods: Selected 60 patients with hematopoietic inhibition after chemotherapy of colorectal cancer, which were given FOLFOX or FOLFIRI into three groups according to their order of hospitalization randomly. The study group was given cell wall-broken decoction pieces of Shenqi guben recipe, 16 g/ time, twice a day, infused with water. The control group A was given traditional decoction pieces of Shen qi guben recipe once a day with 120 g, to be decocted in water of 200 mL which should be took two times. The control group B was given Chinese patent medicine Zhenqi fuzheng granule, 5g/time, twice a day, infused with water. Treatment of the three groups all lasted for two courses. One course lasted for 28 days. Results: The effective rate of lethargy, loss of appetite, aching in back, spontaneous sweat and night sweat of the three group were 85.0%, 70.0%, 60.0% and 75.0%, 80.0%, 55.0% and 80.0%, 85.0%, 50.0% and 80.0%, 70.0%, 45.0% respectively, differences of curative effect of loss of appetite and aching in back among the three groups being significant ($P < 0.05$); Compared curative effect of loss of appetite and aching in the study group and the control group A with those in the control group B, differences were significant ($P < 0.05$). Compared Hemoglobin (Hb) and White blood cell of the three groups with those before treatment, differences were significant ($P < 0.05$). After treatment, compared NEU of the study group with that before treatment, difference was significant ($P < 0.05$). Compared stable rate

[收稿日期] 2016-09-22

[作者简介] 林伟波 (1987-), 男, 博士研究生, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。

[通讯作者] 周岱翰, E-mail: 13902206571@139.com。

of tumor remission and Karnofsky score of the three group, differences all had no significance ($P > 0.05$). Compared liver function indexes AST and ALT of the three groups with those before treatment, differences were significant ($P < 0.05$). Compared renal function indexes blood urea nitrogen (BUN) and Creatinine (CRE) of the three groups with those before treatment, differences all had no significance ($P > 0.05$), and the difference among the three groups also had no significance ($P > 0.05$). Conclusion: Treatment of the three groups all can improve partial symptom like hematopoietic inhibition after chemotherapy of colorectal cancer, which mainly caused by deficiency of spleen and kidney in different degree. Improvement of liver function suggests attenuation of the therapies. Low dose of cell wall-broken decoction pieces of Shen qi guben recipe and traditional decoction pieces of Shen qi guben recipe has equivalent curative effect, which suggests the potentiation of the recipe. Treatment of the three groups all can improve hematopoietic inhibition after chemotherapy of colorectal cancer.

Keywords: Chinese medicinal cell wall-broken decoction pieces; Shen qi guben recipe; Hematopoietic inhibition; Hemoglobin (Hb); White blood cell; Liver function

我国癌症每年新增约 300 万人, 其中大肠癌患者人数急剧上升, 化疗是治疗大肠癌的有效方法, 但化疗容易导致患者造血抑制, 中医药治疗有一定的优势, 辨证多属脾胃亏虚为主的虚象。参芪固本方是周岱翰教授临床多年的经验方, 有健脾补肾、益气养血、扶正消癌的功效, 能缓解化疗后骨髓抑制患者的临床症状, 改善造血功能, 减轻部分毒副作用, 提高生存质量。中药破壁饮片是传统中药饮片全成分制成的超微饮片, 本研究采用中药破壁饮片剂型参芪固本方治疗肠癌化疗后造血抑制, 结果报道如下。

1 临床资料

1.1 西医诊断标准 参照《临床疾病诊断依据治愈好转标准》^[1], 同时参照《血液病诊断及疗效标准》^[2]及 WHO 抗癌药毒副反应分度标准: 恶性肿瘤患者在化疗过程中连续 2 次检查外周血白细胞数低于 $4.0 \times 10^9/L$, 粒细胞计数低于 $2.0 \times 10^9/L$ 。

1.2 中医诊断与辨证标准 参照王永炎《中医内科学》^[3]中虚劳病; 同时, 参照 1986 年全国中西医结合虚证与老年研究专业委员会在郑州修订的《中医虚证辨证参考标准》^[4]: ①具有引起虚劳的致病因素及较长病史; ②临床证候以脾胃亏损为主要表现, 见神疲乏力, 食欲减退, 腰脊酸痛, 头眩耳鸣, 手足心热, 失眠, 自汗或盗汗, 舌质淡或暗淡, 脉沉或细弱等。

1.3 纳入标准 经病理确诊并住院接受化疗或门诊大肠癌行 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案化疗后造血抑制的患者; 符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[5]中大肠癌的诊断标准; 符合中医诊断和辨证标准者(神疲乏力、食欲减退、自汗盗汗等症); 心、肾功能基本正常; 无骨髓转移瘤侵犯者; 预计生存期 > 3 月; Karnofsky 评分 ≥ 60 分。

1.4 一般资料 观察病例为广州中医药大学附属第一医院肿瘤科及南方医科大学中西医结合医院肿瘤中心 2015 年 7 月—2016 年 4 月住院或门诊大肠癌化疗后造血抑制的患者。按入院前后顺序随机选取大肠癌化疗后出现造血抑制的患者 60 例, 均分为 3 组。

2 治疗方法

2.1 研究组 参芪固本方破壁饮片(中山市中智药业集团有限公司资助提供), 每次 16 g, 每天 2 次, 冲服。

2.2 对照 A 组 参芪固本方传统饮片煎剂, 每天 1 剂, 每剂 120 g, 煎成 200 mL, 分 2 次服。

2.3 对照 B 组 中成药贞芪扶正颗粒(修正药业生产, 主要成分: 黄芪、女贞子等, 规格: 每袋 5 g), 每次 5 g, 每天 2 次, 冲服。

均治疗 28 天为 1 疗程, 治疗 2 疗程评价疗效。各组化疗前无明显造血抑制, 3 组均在治疗前 3 周及治疗期间停用有关升白细胞药, 既往化疗出现骨髓抑制。化疗后第 1 天开始检测血象并服用相关药物。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 包括血液分析[白细胞(WBC)、中性粒细胞(NEU)、血红蛋白(Hb)、红细胞(RBC)、血小板计数(BPC)], CT/MRI, 肿瘤稳定率, 肝肾功能, 生存质量(按 Karnofsky 积分法行相关评估), 症状评分(见表 1)。

表 1 造血抑制症状评分表

症状/评分	3分	2分	1分	0分
神疲乏力	极度疲乏, 卧床不欲语	中度疲倦, 卧床懒言	自觉疲倦, 懒言	无
食欲减退	无食欲, 食减 2/3 以上	食欲差, 食减 1/3 以上	饮无味, 量未减少	无
腰脊酸痛	腰脊柱酸痛难受	腰酸痛卧床可缓解	时有腰脊柱酸痛	无
自汗盗汗	汗出无时, 量多	汗出有时, 量中	时有汗出	无

3.2 统计学方法 应用 SPSS20.0 软件录入及运算相关数据, 基线资料比较选用 χ^2 检验及单因素方差分析; 计量资料属正态分布, 可行方差齐性检验, 再行单因素方差分析, 并予 LSD 检验行组间两两比较, 组内比较用配对 t 检验; 等级资料行 Kruskal-Wallis H 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①症状疗效标准: 根据患者表现评分(见表 1), 累积评出总症状积分; 疗效判定值 = (疗前分值 - 疗后分

值) 疗前分值 × 100%。显效: 症状消失, 或症状积分减少 ≥ 70%; 有效: 症状减轻, 50% ≤ 症状积分减少 < 70%; 稳定: 25% ≤ 症状积分减少 < 50%; 无效: 症状无减轻或症状积分减少 < 25%。②Karnofsky 积分疗效标准: 显效: 治疗后比治疗前提高 20 分以上; 有效: 治疗后比治疗前提高 10 分以上; 稳定: 治疗后比治疗前提高不足 10 分或者无变化; 无效: 治疗后比治疗前下降。有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数 × 100%。

4.2 3组临床症状疗效比较 见表2。3组食欲减退、腰脊酸痛疗效组间比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 研究组及对照A组食欲减退、腰脊酸痛组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 疗效相当; 研究组及对照组A组食欲减退、腰脊酸痛疗效分别与对照组B组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 提示在食欲减退、腰脊酸痛上, 研究组及对照A组的临床症状有效率均优于对照B组。3组神疲乏力、自汗盗汗疗效组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4.3 3组造血抑制情况比较 见表3。治疗前, 3组WBC、NEU、Hb、RBC、BPC指标分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。3组WBC、Hb组内治疗前后分别比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 3组RBC、BPC组内治疗前后分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$); 研究组NEU治疗前后比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 对照A组、对照B组NEU治疗前后分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 3组组间WBC、NEU、Hb、RBC、BPC分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4.4 3组肿瘤缓解、Karnofsky评分情况比较 见表4。3组组间肿瘤缓解稳定率、Karnofsky评分有效率分别比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4.5 3组肝肾功能比较 见表5。治疗前, 3组天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 3组肝功能指标AST、ALT分别与治疗前比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 3组间AST、ALT比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 提示3组均能改善肝功能, 且疗效相当。3组肾功能指标BUN、SCr分别与治疗前比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 3组间BUN、SCr比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示3组疗法对肾功能的影响不明显。

表2 3组临床症状疗效比较 例

组别	疗效等级	神疲乏力	食欲减退	腰脊酸痛	自汗盗汗
研究组 (n=20)	显效	6	5	15	12
	有效	11	10	1	4
	稳定	1	4	3	2
	无效	2	1	1	2
有效率(%)		85.0	75.0	80.0	80.0
对照A组 (n=20)	显效	7	7	13	8
	有效	7	9	4	6
	稳定	2	3	1	2
	无效	4	1	2	4
有效率(%)		70.0	80.0	85.0	70.0
对照B组 (n=20)	显效	4	5	8	6
	有效	8	6	2	3
	稳定	2	4	1	7
	无效	6	5	9	4
有效率(%)		60.0	55.0	50.0	45.0

与对照组B组比较, ① $P < 0.05$

表3 3组造血抑制情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	研究组				对照A组				对照B组			
	治疗前	治疗后	差值	t值	治疗前	治疗后	差值	t值	治疗前	治疗后	差值	t值
WBC($\times 10^9/L$)	3.93 ± 1.68	5.52 ± 2.07	1.59 ± 2.47	2.88	4.02 ± 1.35	4.88 ± 1.19	0.86 ± 1.53	2.50	4.14 ± 1.88	5.33 ± 1.80	1.18 ± 2.45	2.17
NEU($\times 10^9/L$)	2.17 ± 0.96	4.22 ± 1.78	2.05 ± 1.77	4.53	2.79 ± 1.44	2.96 ± 1.09	0.17 ± 1.70	0.44	3.12 ± 1.75	3.15 ± 1.45	0.03 ± 1.63	0.10
Hb(g/L)	100.95 ± 12.00	109.30 ± 9.90	8.35 ± 9.32	2.40	109.90 ± 21.76	118.50 ± 19.01	8.60 ± 18.37	2.09	102.45 ± 24.56	113.45 ± 19.40	11.00 ± 20.66	2.38
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.82 ± 0.80	3.99 ± 0.82	0.17 ± 0.13	0.66	3.72 ± 0.74	3.96 ± 0.68	0.24 ± 0.81	1.32	3.72 ± 0.77	4.03 ± 0.79	0.30 ± 0.94	1.45
BPC($\times 10^9/L$)	238.70 ± 76.66	225.85 ± 57.96	-12.85 ± 98.82	-0.60	240.10 ± 137.89	201.70 ± 135.53	-38.30 ± 111.83	-1.54	290.80 ± 191.39	227.60 ± 97.00	-63.20 ± 138.91	-2.03

与治疗前比较, ① $P < 0.05$

表4 3组肿瘤缓解、Karnofsky评分情况比较 例

组别	n	肿瘤缓解					稳定率(%)	Karnofsky评分				
		CR	PR	NC	PD	显效		有效	稳定	无效	有效率(%)	
研究组	20	0	1	15	4	80.0	0	2	18	0	10.0	
对照A组	20	0	0	17	3	85.0	0	3	17	0	15.0	
对照B组	20	0	1	14	5	75.0	0	2	18	0	10.0	

表5 3组肝肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

肝肾功能	研究组(n=20)			对照A组(n=20)			对照B组(n=20)		
	治疗前	治疗后	t值	治疗前	治疗后	t值	治疗前	治疗后	t值
AST(U/L)	48.45±35.90	26.95±13.41	-3.79	44.00±32.53	24.45±11.18	-3.37	37.80±32.00	23.90±10.60	-2.46
ALT(U/L)	37.50±38.46	23.15±15.69	-2.57	39.95±40.29	19.15±12.04	-2.83	35.20±37.39	19.00±12.60	-2.43
BUN(mmol/L)	3.77±1.14	3.60±0.87	-0.70	3.48±1.13	3.14±1.10	-1.87	3.25±0.90	3.36±0.89	0.84
SCr(μ mol/L)	76.70±25.43	74.00±15.21	-0.40	80.85±26.46	71.70±16.83	-1.36	70.45±16.73	74.90±21.21	1.49

与治疗前比较, ① $P < 0.05$

5 讨论

参芪固本方药物组成为党参、黄芪、白术、茯苓、淫羊藿、女贞子、五味子等药物, 功能健脾补肾、益气养血、扶正消瘕。陶志广等^[6]将72只小鼠随机均分为4组, 分别为荷瘤模型组(A组)、脾虚荷瘤模型组(B组)、脾虚荷瘤化疗组(C组)、脾虚荷瘤中药组(D组), 结果提示B组瘤体质量最重。去瘤体质量比较, D组略高于其他组, 但差异无统计学意义。B、C组较A组胸腺质量减轻。C、D组均可升高血清TNF- α 水平, D组IL-6水平有降低。考虑参芪固本方的抑瘤作用可能与免疫功能调节有关。刘长青兴^[7]观察59例肺癌、大肠癌化疗患者, 化疗方案: 非小细胞肺癌用GC方案, 小细胞肺癌用CAV方案; 大肠癌用FOLFOX方案。患者随机分为治疗组30例与对照组29例。治疗组口服参芪固本方每次200 mL, 每天2次, 治疗28天为1疗程, 共治疗2疗程; 对照组口服贞芪扶正胶囊, 每次3粒, 每天2次, 治疗28天为1疗程, 共治疗2疗程。结果提示参芪固本方在临床明显改善肿瘤化疗后骨髓抑制及神疲乏力、食欲减退、腰膝酸软、自汗盗汗、头晕耳鸣等临床症状, 体力状况Karnofsky评分提高, 外周血WBC、Hb、RBC数目升高。参芪固本方能提高机体的免疫功能, 对CD⁴⁺及CD⁴⁺/CD⁸⁺比对照组升高。参芪固本方有一定的抑瘤作用, 能提高机体免疫功能及生存质量。陈润邦^[8]观察化疗导致的胃肠反应病患83例, 随机分为针药组25例、中药组和对照组各29例。中药组单独服用参芪固本方煎剂, 针药组口服参芪固本方煎剂配合特定穴位针刺。结果提示参芪固本方可改善化疗后患者的脾虚症状, 如延迟食欲减退症状出现, 改善食欲减退、气虚便秘和乏力等情况。考虑针药组与中药组可能有增强骨髓抗化疗后损伤及调节免疫力水平的作用。考虑不同复方超微饮片临床用量不一, 大致用量为1/2~1/4剂量, 推荐量为中药传统饮片临床用量的1/3^[9]。本研究以此为临床用药剂量参照。

本研究结果提示: 参芪固本方破壁饮片、传统饮片及贞芪扶正颗粒组均可改善大肠癌化疗后出现造血抑制以脾肾亏虚为主的部分症状, 可能有减毒的作用, 症状改善以参芪固本方破壁饮片的研究组及参芪固本方传统饮片的对照A组为优, 各

组治疗后, 肿瘤稳定率高, 体现出中医“带瘤生存”的临床优势。破壁饮片在治疗过程中未发现明显的毒副作用, 本研究中低剂量的参芪固本方破壁饮片与参芪固本方传统饮片疗效相当, 提示有增效作用。参芪固本方破壁饮片的研究组、参芪固本方传统饮片的对照A组及贞芪扶正颗粒组均可在临床上改善大肠癌化疗后造血抑制情况, 治疗后外周血如白细胞、血红蛋白等数目相对增多, 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 效果相当。

[参考文献]

- [1] 中国人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 北京: 人民军医出版社, 1987: 116-180.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 北京: 科学出版社, 1999: 3-280.
- [3] 王永炎. 中医内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 840-859.
- [4] 沈自尹, 王文健, 整理. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中国中西医结合杂志, 1986(10): 598.
- [5] 全国肿瘤防治研究办公室, 中国抗癌协会编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范: 第3分册[M]. 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1991: 1-63.
- [6] 陶志广, 周岱翰, 陈林香, 等. 参芪固本方治疗脾虚荷Lewis肺癌小鼠的实验研究[J]. 广州中医药大学学报, 2008, (1): 56-59.
- [7] 刘长青兴. 参芪固本方对肿瘤化疗后骨髓抑制保护作用的临床与实验研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2006: 1-49.
- [8] 陈润邦. 针灸联合参芪固本方对化疗后脾虚症状及血液细胞的干预研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2015: 1-43.
- [9] 蔡光先, 李勇敏, 郑兵, 等. 中药超微饮片量效关系及安全性初探[J]. 中国新药杂志, 2007(9): 682-684.

(责任编辑: 刘淑婷)