

复方皂矾丸联合重组人粒细胞刺激因子治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效观察[△]

桑媛媛^{1*}, 王晓玲¹, 孙莉², 冯翠影³, 林紫薇⁴ (1. 亳州市人民医院药学部, 安徽 亳州 236800; 2. 亳州市人民医院肾内科, 安徽 亳州 236800; 3. 亳州市人民医院肿瘤科, 安徽 亳州 236800; 4. 亳州市人民医院老年科, 安徽 亳州 236800)

中图分类号 R932 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2022)09-1072-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2022.09.011

摘要 目的:探讨复方皂矾丸联合重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效。方法:选取2021年该院收治的94例化疗后白细胞减少症患者,根据随机数字表法分为对照组和观察组,每组47例。对照组患者接受rhG-CSF治疗,观察组患者接受复方皂矾丸联合rhG-CSF治疗。比较两组患者的临床疗效,中医证候积分,不良反应发生情况,外周血白细胞计数(WBC)、中性粒细胞计数(NEUT)、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺和CD4⁺/CD8⁺水平。结果:观察组患者的总有效率为89.36%(42/47),明显高于对照组的72.34%(34/47),差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者中医证候积分和外周血CD8⁺水平明显降低,外周血WBC、NEUT、CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平明显升高;且观察组患者中医证候积分和外周血CD8⁺水平明显低于对照组,外周血WBC、NEUT、CD3⁺、CD4⁺和CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。对照组、观察组患者的不良反应发生率分别为17.02%(8/47)、12.77%(6/47),两组比较的差异无统计学意义($P>0.05$)。结论:复方皂矾丸联合rhG-CSF治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效显著,能有效提升白细胞数量,改善免疫功能,且安全性高。

关键词 化疗;白细胞减少症;复方皂矾丸;重组人粒细胞刺激因子

Efficacy of Compound Zaofan Pills Combined with Recombinant Human Granulocyte Colony-Stimulating Factor in the Treatment of Leukopenia After Tumor Chemotherapy[△]

SANG Yuanyuan¹, WANG Xiaoling¹, SUN Li², FENG Cuiying³, LIN Ziwei⁴ (1. Dept. of Pharmacy, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 2. Dept. of Nephrology, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 3. Dept. of Oncology, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China; 4. Dept. of Geriatrics, Bozhou People's Hospital, Anhui Bozhou 236800, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To probe into the efficacy of compound Zaofan pills combined with recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF) in the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy. METHODS: A total of 94 patients with leukopenia after tumor chemotherapy admitted into the hospital in 2021 were extracted to be divided into the control group and the observation group via the random number table method, with 47 cases in each group. The control group received rhG-CSF treatment, while the observation group was given compound Zaofan pills combined with rhG-CSF treatment. The clinical efficacy, traditional Chinese medicine syndrome score, incidence of adverse drug reactions, peripheral blood white blood cell (WBC) count, neutrophil count (NEUT), CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were compared between two groups. RESULTS: The total effective rate of the observation group was 89.36% (42/47), significantly higher than 72.34% (34/47) of the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the traditional Chinese medicine syndrome score and peripheral blood CD8⁺ levels decreased significantly, while peripheral blood WBC, NEUT, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels increased significantly in two groups; the traditional Chinese medicine syndrome score and peripheral blood CD8⁺ levels of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the peripheral blood WBC, NEUT, CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ levels of the observation group were significantly higher than those of the control group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The incidence of adverse drug reactions in the control group and the observation group were respectively 17.02% (8/47) and 12.77% (6/47), and there was no significant difference between two groups ($P>0.05$). CONCLUSIONS: The efficacy of Zaofan pills combined with rhG-CSF in

[△] 基金项目:安徽省重点研究与开发计划项目(No. 1804h08020296)

* 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail:syy999663@163.com

the treatment of leukopenia after tumor chemotherapy is significant, which can effectively increase the WBC and improve the immune function with higher safety.

KEYWORDS Chemotherapy; Leukopenia; Compound Zaofan pills; Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor

恶性肿瘤是全球主要死亡原因之一,2020 年我国新发、死亡的恶性肿瘤例数分别为 456.9 万、300.3 万,疾病负担严重^[1]。化疗是恶性肿瘤常用治疗手段之一,但由于化疗药缺乏特异性,会造成一系列不良反应,尤其是骨髓抑制。以粒细胞为主的白细胞数量呈进行性下降,称为白细胞减少症,其不仅严重影响化疗方案实施,还会危及患者生命安全^[2]。西医对肿瘤化疗后白细胞减少症通常给予重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)等药物治疗,但单一使用疗效较差,且不良反应较多^[3]。中医认为,肿瘤化疗后白细胞减少症的关键病因为“药毒”,其发生发展是一个动态病机变化过程,在中医辨证论治的理论指导下,中医能有效舒缓或阻止白细胞减少,且安全性高^[4]。复方皂矾丸为中药制剂,对骨髓抑制具有显著减轻和保护作用^[5]。本研究旨在观察复方皂矾丸联合 rhG-CSF 治疗肿瘤化疗后白细胞减少症的疗效,以期对肿瘤化疗后白细胞减少症的临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选取 2021 年我院收治的 94 例化疗后白细胞减少症患者。诊断标准:(1)西医诊断标准,根据《血液病诊断与疗效标准》^[6]进行诊断,化疗后外周血白细胞计数(WBC)<4.0×10⁹/L;(2)中医辨证标准,根据《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7]确诊为气血两虚证。纳入标准:肿瘤均经病理检查确诊;年龄≥18 岁;初次确诊,并首次接受化疗;符合中西医诊断标准;患者及家属均知情研究,并签署知情同意书。排除标准:感染、免疫系统损害、抗结核等非化疗引起的白细胞减少症者;再生障碍性贫血患者;对本研究使用药物过敏者;病情恶化需接受紧急治疗,不能完成研究者;合并急慢性感染性疾病者;近 2 周内接受抗感染或免疫治疗者。

根据随机数字表法分为两组,对照组患者(*n*=47)中,男性 19 例,女性 28 例;年龄 36~77(60.79±10.33)岁;常见不良事件评价标准(CTCAE)白细胞减少分级:I 级 28 例,II 级 13 例,III 级 5 例,IV 级 1 例;中性粒细胞降低分级:I 级 23 例,II 级 14 例,III 级 8 例,IV 级 2 例;肿瘤类型:子宫内膜癌 1 例,肺癌 9 例,肝癌 9 例,宫颈癌 7 例,骨髓瘤 1 例,结直肠癌 3 例,颅内肿瘤 1 例,卵巢癌 5 例,前列腺癌 1 例,乳腺癌 4 例,食管癌 2 例,胃癌 3 例,鼻咽癌 1 例。观察组患者(*n*=47)中,男性 21 例,女性 26 例;年龄 37~81(61.43±9.69)岁;CTCAE 白细胞降低分级:I 级 25 例,II 级 12 例,III 级 8 例,IV 级 2 例;中性粒细胞降低分级:I 级 20 例,II 级 15 例,III 级 9 例,IV 级 3 例;肿瘤类型:胸腺癌 1 例,肺癌 16 例,肝癌 5 例,肾癌 1 例,宫颈癌 2 例,结直肠癌 1 例,卵巢癌 1 例,室管膜癌 1 例,乳腺癌 2 例,食管癌 7 例,胃癌 4 例,胆管癌 1 例,大网膜继发恶性肿瘤 1 例,眼肿瘤 1 例,胰腺癌 3 例。两组患者基线资料具有可比性,本研究经医院伦理委员会批准(亳医伦审 2021 第 5 号)。

1.2 方法

两组患者均皮下注射重组人粒细胞刺激因子注射液[规格:1.2×10⁷ IU(200 μg)/1.2 mL/支],根据患者外周血 WBC 水平给予 2~5 μg/(kg·d),1 日 1 次,若疗程未结束时外周血 WBC 升至 10.0×10⁹/L 则停止使用。观察组患者在接受 rhG-CSF 治疗的基础上给予复方皂矾丸(规格:每丸重 0.2 g)治疗,1 次 7~9 丸,1 日 3 次。两组患者均连续治疗 28 d。

1.3 观察指标

(1)中医证候积分:参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[7],统计中医证候总积分,见表 1。(2)血液指标:采集患者治疗前后清晨空腹外周静脉血,3 000 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,取上清液置于-20 ℃冰箱中保存至检测。通过 ProCyt Dx 血细胞分析仪计算 WBC、中性粒细胞计数(NEUT),通过 BD FACSCelesta™ 流式细胞仪检测外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD8⁺百分比,计算 CD4⁺/CD8⁺。(3)不良反应:治疗前后进行心电图、肝肾功能和血尿常规检查,记录治疗过程中不良反应发生情况。

表 1 中医证候积分量化表
Tab 1 Quantitative table of traditional Chinese medicine syndrome score

症状	轻度(2分)	中度(4分)	重度(6分)
气短	活动后气短	稍动后气短	不动即气短
神疲	精神不振	精神疲乏	精神萎靡不振
乏力	劳则即乏	动则即乏	不动亦乏
自汗	皮肤微潮	皮肤潮湿	汗出
懒言	不喜多言	懒于言语	不欲言语
面色淡白或萎黄	淡白	淡白无华	苍白或萎黄
头晕眼花	偶尔发生	经常发生	反复发作,不易缓解
心悸	偶尔发生	时常发生	经常发生
失眠	易醒,或睡而不实	每日睡眠<4 h	彻夜不眠
手足麻木	偶尔发生	经常发生	经常发生,不易缓解

1.4 疗效评定标准

参考《化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识》^[2]进行疗效评价,显效:治疗后白细胞(含中性粒细胞)CTCAE 分级上升 1 个等级;有效:治疗后白细胞(含中性粒细胞)CTCAE 分级稳定在同 1 个等级;无效:治疗后白细胞(含中性粒细胞)CTCAE 分级下降 1 个等级。总有效率=(显效病例数+有效病例数)/总病例数×100%。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 28.0 统计学软件进行分析,临床疗效等计数资料以率(%)表示,进行 χ^2 检验;中医证候积分、T 细胞亚群等计量资料经 S-K 检验均呈正态分布,以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

观察组患者的总有效率为 89.36%(42/47),明显高于对照组的 72.34%(34/47),差异有统计学意义($\chi^2=4.398, P=$

0.036),见表2。

表2 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab 2 Comparison of clinical efficacy between two groups [cases (%)]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组(n=47)	32 (68.09)	10 (21.28)	5 (10.64)	42 (89.36)
对照组(n=47)	25 (53.19)	9 (19.15)	13 (27.66)	34 (72.34)

2.2 中医证候积分和外周血 WBC、NEUT 水平比较

治疗后,两组患者中医证候积分较治疗前降低,外周血 WBC、NEUT 水平升高;且观察组患者中医证候积分明显低于对照组,外周血 WBC、NEUT 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表3 两组患者治疗前后中医证候积分和外周血 WBC、NEUT 水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 3 Comparison of traditional Chinese medicine syndrome score, peripheral blood WBC and NEUT between two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)				
组别	时间	中医证候积分/分	WBC/($\times 10^9/L$)	NEUT/($\times 10^9/L$)
观察组(n=47)	治疗前	33.97 $\pm$ 3.72	3.13 $\pm$ 0.65	0.92 $\pm$ 0.54
	治疗后	20.14 $\pm$ 3.25 ^{①②}	5.93 $\pm$ 1.55 ^{①②}	2.76 $\pm$ 0.63 ^{①②}
对照组(n=47)	治疗前	34.17 $\pm$ 4.08	3.17 $\pm$ 0.77	0.95 $\pm$ 0.63
	治疗后	25.22 $\pm$ 3.87 ^①	4.72 $\pm$ 0.95 ^①	2.01 $\pm$ 0.71 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$
Note:rs. before treatment, ^① $P<0.05$; rs. the control group, ^② $P<0.05$

2.3 外周血 T 细胞亚群水平比较

治疗后,两组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平升高,CD8⁺水平降低;治疗后,观察组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平明显高于对照组,CD8⁺水平明显低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 两组患者治疗前后外周血 T 细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组(n=47)	治疗前	51.39±7.41	33.19±4.38	27.96±1.43	1.14±0.47
	治疗后	64.53±5.55 ^{①②}	42.29±3.31 ^{①②}	24.16±1.28 ^{①②}	1.52±0.53 ^{①②}
对照组(n=47)	治疗前	50.95±6.49	32.87±5.23	28.17±1.58	1.17±0.39
	治疗后	55.96±5.47 ^①	36.15±4.26 ^①	26.22±1.41 ^①	1.32±0.41 ^①

注:与治疗前比较,^① $P<0.05$;与对照组比较,^② $P<0.05$
Note:rs. before treatment, ^① $P<0.05$; rs. the control group, ^② $P<0.05$

2.4 不良反应发生情况比较

对照组患者出现2例皮肤损害、2例发热、1例肝损伤和3例肌肉酸痛,不良反应发生率为17.02%(8/47);观察组患者出现1例皮肤损害、1例发热、1例骨痛、1例肝损伤和2例肌肉酸痛,不良反应发生率为12.77%(6/47);两组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.336,P=0.562$)。

3 讨论

几乎所有的化疗药均具有一定的血液学毒性,白细胞减少症为最常见的化疗相关性血液学毒性之一,不仅会影响化疗方案的实施,还会降低患者的免疫功能,导致额外医疗事件或提前死亡事件^[8]。化疗所致白细胞减少症的关键在于“骨髓损伤”,化疗药不仅能直接杀伤外周血白细胞,进而杀伤骨髓增殖活跃的细胞群,还能直接损伤骨髓造血干细胞和骨髓微环境,导致白细胞减少^[9]。rhG-CSF 是利用 DNA 重组技术制备的药物,进入人体后能促进粒细胞集落形成和造血干细

胞向白细胞分化、增殖、成熟,增加白细胞和中性粒细胞数量,是《中国临床肿瘤学会(CSCO)肿瘤化疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南(2021)》^[10]推荐的防治化疗后白细胞减少症的有效药物之一。但单独使用 rhG-CSF 治疗化疗后白细胞减少症的疗效并不令人满意,且该药不良反应多,价格昂贵,有必要研究新的治疗方案,提高临床疗效。

骨髓抑制是化疗后白细胞减少症的主要原因,中医并无“骨髓抑制”病名记载,但根据患者头晕、面色苍白和神疲乏力等临床表现可归为“血虚”“虚劳”和“虚病”等范畴,与人体气血阴阳、脏腑功能状态密切相关,其病机多变,病位在骨髓,与心、肝、脾、肾等脏腑不足有关。根据其病机特点,可分为药毒伤气血、伤阴血、伤精血和蓄积4个阶段^[2]。气血两虚证是化疗后白细胞减少症的常见证候,化疗药属外来毒邪,虽可杀伤或抑制肿瘤细胞,但因其缺乏特异性,也会损伤正常细胞,导致骨髓抑制,损髓伤气耗血。正如《素问·通评虚实论》所云:“邪气盛则实,精气夺则虚。”《医宗必读·虚劳》所云:“夫人之虚,不属于气,即属于血……而独举脾肾者……二藏安和,一身皆治,百疾不生。”脾为后天之本,气血生化之源;肾为先天之本,藏先天之精,肾藏精,精化血,脾肾不足,则致气血两虚,故治疗应以温肾健脾、益气养阴、健髓生血为主。复方皂矾丸主要由皂矾、核桃仁、大枣、肉桂、海马和西洋参组成,方中君以皂矾补血止血、解毒燥湿;臣以海马温补肾阳、益肾精,西洋参益气养阴、清热生津;佐以肉桂补火助阳、引火归原;使以核桃仁补肾助阳,大枣益气养血、补中健脾;全方紧扣病机,既能通过填精温阳以补肾中阴阳,又能通过解毒燥湿、益气健脾激发气血生化之源,共奏温肾健脾、益气养阴、健髓生血之功效。

本研究结果显示,观察组患者的总有效率高于对照组,说明复方皂矾丸联合 rhG-CSF 治疗肿瘤化疗后白细胞减少症能较单一使用 rhG-CSF 进一步提高临床疗效。中性粒细胞是人体含量最多的白细胞,当中性粒细胞数量减少时,白细胞数量也会减少,因此,两者通常表现为同时减少,但并无一定比例关系。本研究结果显示,治疗后观察组患者中医证候积分低于对照组,外周血 WBC、NEUT 水平高于对照组,说明复方皂矾丸联合 rhG-CSF 治疗能显著改善白细胞减少症患者的临床症状,提高白细胞数量。骨髓不仅是造血器官,也是各种免疫细胞的发源地,当骨髓受损害时,可引起机体免疫缺陷,研究结果表明,肿瘤化疗后白细胞减少症患者的免疫功能显著降低^[11]。T 细胞是介导细胞免疫的主要细胞,CD3⁺反映细胞免疫功能状态,CD4⁺是调控免疫反应最重要的枢纽细胞,CD8⁺是免疫反应中直接杀伤性细胞^[12]。本研究结果显示,治疗后观察组患者外周血 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组,CD8⁺水平低于对照组,进一步说明复方皂矾丸联合 rhG-CSF 治疗能显著修复肿瘤化疗后白细胞减少症患者的骨髓损伤,改善免疫功能,可能与复方皂矾丸中多种中药能通过多成分、多靶点、多通路发挥作用有关。现代医学研究结果表明,皂矾含有铁、铜和钴等十余种造血必需微量元素,不仅能发挥生血作用,还能改善骨髓微循环^[13]。核桃仁含有锌、锰和铬等人体必需微量元素,其中锌、锰在造血过程中发挥关键作用^[14]。大枣中原卅啉、荷叶碱和环磷酸腺苷等有效成分能通

(下转第1080页)