

健脾生血颗粒治疗肿瘤化疗相关性贫血临床观察

宋恩峰¹ 吴紫红¹ 梅莎莎¹ 张彩蝶¹ 项琼¹ 裴学军²

(1 武汉大学人民医院中医科, 武汉, 430060; 2 湖北省中药现代化工程技术研究中心, 武汉, 430052)

摘要 目的:观察健脾生血颗粒治疗肿瘤化疗相关性贫血的临床疗效及作用机制。方法:将100例符合肿瘤化疗相关性贫血诊断的患者,按随机数字表法随机分为2组,每组50例。2组患者均给予重组人红细胞生成素皮下注射10 000 IU/次,每周3次的基础治疗。治疗组给予健脾生血颗粒口服补铁,15 g/次,3次/d(每天补充铁元素180 mg);对照组给予硫酸亚铁缓释片口服补铁,0.45 g/次,2次/d(每天补充铁元素180 mg)。2组连续治疗30 d后观察中医证候评分及RBC、Hb、SF、KPS评分等指标变化,并评价有效率与不良事件发生情况。结果:2组患者治疗前各项指标比较无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗组患者均按医嘱完成治疗,对照组5例患者因为不能耐受消化道不良反应,于治疗1周内退出研究,2组脱落率有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗临床总有效率明显高于对照组($P < 0.05$);2组治疗后中医证候评分、RBC、Hb、SF、KPS等指标均有显著改善($P < 0.05$),且治疗组显著优于对照组($P < 0.05$)。治疗组不良事件发生率显著少于对照组($P < 0.05$)。结论:健脾生血颗粒治疗肿瘤化疗相关性贫血疗效显著,安全性、依从性良好,值得临床应用。

关键词 健脾生血颗粒;肿瘤化疗相关性贫血;重组人红细胞生成素

Clinical Observation in the Treatment of Cancer Chemotherapy Related Anemia with Jianpi Shengxue Granule

Song Enfeng¹, Wu Zihong¹, Mei Shasha¹, Zhang Caidie¹, Xiang Qiong¹, Pei Xuejun²

(1 Department of traditional Chinese medicine, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China;

2 Engineering center of Hubei province for modernization of TCM Technology, Wuhan 430223, China)

Abstract Objective: To observe the clinical effect and the mechanism of Jianpi Shengxue Granule on tumor chemotherapy related anemia. **Methods:** A total of 100 patients who were diagnosed with tumor chemotherapy related anemia were randomly divided into 2 groups. Both of the groups of cases were all treated based on recombinant human erythropoietin subcutaneous injection (hi, 10000IU, 3 times per week). The control group (50 patients) were treated by ferrous sulfate sustained-release tablets (po, 0.45 g, 2 times per day). The treatment group (50 patients) were treated by Jianpi Shengxue Granule (po, 15 g, 3 times per day). Chinese medicine symptom complex and indexes of RBC, Hb, SF, KPS, etc, were detected after 30 days treatment. Drug effective rate and ADE were also evaluated. **Methods:** There was no significant difference between the two groups in terms of indexes before the treatment ($P > 0.05$). Patients in treatment group were all treated according to the doctor's advice, while 5 patients in control group withdrew from the study for gastrointestinal ADR within one week. The total effective rate of treatment group was obviously higher than that of control group ($P < 0.05$). The treatment group cases all completed the treatment according to the doctor's advice, whereas 5 cases in control were withdrew from the study because of no toleration of gastrointestinal ADR. The total effective rate of treatment group was obviously higher than that of control group ($P < 0.05$). The indexes of RBC, Hb, SF, KPS, etc, in two groups were all obviously improved than the levels before treatment ($P < 0.05$). And these indexes of treatment group were better than that of the control group ($P < 0.05$). ADE rate of treatment group was significantly lower than that of control ($P < 0.05$). **Conclusion:** Jianpi Shengxue Granule is effective on tumor chemotherapy related anemia on security and compliance, so it can be used widely in clinical work.

Key Words Jianpi Shengxue Granule; Cancer chemotherapy related anemia; EPO

中图分类号: R273; R255.7 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.07.012

随着肿瘤患病率的日益增加,肿瘤化疗相关性贫血作为肿瘤并发症之一,严重影响患者生命质量及治疗效果。由于血红蛋白的降低导致肿瘤细胞的缺氧,降低其对放疗的敏感性,且长期贫血可致各

器官功能减低,影响患者的预后,增加死亡率。因此,在积极抗肿瘤治疗的同时积极进行贫血治疗,可大大提高肿瘤患者的生命质量及预后。我们开展了一项随机对照试验,发现健脾生血颗粒治疗肿瘤化

疗相关性贫血(气血两虚型)疗效显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年12月我院住院及门诊的肿瘤化疗相关性贫血患者100例,属于轻中度贫血,KPS评分不低于70分者,且中医诊断符合中医气血亏虚证者。所有患者按纳入先后顺序,按照随机数字表法随机分为2组:治疗组50例,男28例,女22例,平均年龄(71.15±2.56)岁,平均病程(1.6±0.7)年,轻度贫血12例,中度贫血38例,RBC(3.15±0.72)10¹²/L,HGB(87.26±8.82)g/L,血清铁蛋白(8.24±3.47)μg/L;对照组50例,男26例,女24例,平均年龄(71.71±2.15)岁,平均病程(1.5±0.8)年,轻度贫血14例,中度贫血36例,RBC(3.23±0.83),HGB(88.56±9.65),血清铁蛋白(9.16±3.56)μg/L。100例患者中胃癌22例,肺癌31例,肝癌30例,结肠癌17例。2组年龄、性别、病程、中医证候评分、实验室指标、KPS评分等,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《血液病诊断及疗效标准》^[1-2]制定贫血诊断及分级标准。成年男性HGB<120g/L,成年女性HGB<110g/L,可诊断为贫血。贫血分为4级:轻度(HGB男91~120g/L,女81~105g/L),中度(HGB男61~90g/L,女61~80g/L),重度(HGB男31~60g/L,女41~60g/L),极重度(HGB男<31g/L,女<41g/L)。

中医证候评分标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[3],具体评分标准见表1。

患者生命质量评分标准(KPS)参照《临床肿瘤内科手册》^[4]:100分-正常,无症状和体征;90分-能进行正常活动,有轻微症状和体征;80分-勉强可进行正常活动,有一些症状或体征;70分-生活可自理,但不能维持正常生活工作;60分-生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助;50分-常需人照料;40分-生活不能自理,需要特别照顾和帮助;30分-生活严

重不能自理;20分-病重,需要住院和积极的支持治疗;10分-重危,临近死亡;0分-死亡。

1.3 排除标准 1)不符合诊断标准及原发肿瘤诊断不明确者;2)对本药及铁剂过敏者;3)预计生存期<3个月;4)合并严重的脑血管、心血管、肝及造血系统原发性疾病及精神病患者;5)患有溶血、出血性疾病及造血系统肿瘤者;6)白细胞、中性粒细胞、肝肾功重度异常者;7)严重未按规定用药,无法判断疗效或资料不全者。

1.4 治疗方法 2组患者均给予重组人红细胞生成素(沈阳三生制药有限公司生产,国药准字S20010001),3次/周,1万U/次,皮下注射。治疗组口服健脾生血颗粒(健民药业集团股份有限公司,国药准字Z10940043),3袋/次,3次/d(相当于每日补充铁元素180mg),冲服。对照组口服硫酸亚铁缓释片(吉林精优长白山药业有限公司生产,国药准字H22021532),1片/次,2次/d(相当于每天补充铁元素180mg)。所有患者连续服药30d,期间停用其他补铁、升血药物及保健品。完成治疗后比较2组组内治疗前后与组间治疗后各指标差异。

1.5 观察指标 观察治疗前后中医证候评分及实验室指标:红细胞计数(RBC)、血红蛋白(Hb),血清铁蛋白(SF),生命质量评分标准(KPS)。用药安全性指标:药物不良反应、血常规与肝肾功能指标。

1.6 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]。临床痊愈:男>120g/L,女>105g/L,临床症状消失,血清铁、总铁结合力恢复正常。显效:临床症状明显好转,贫血程度分级由重度转为轻度(改善2级以上)。有效:临床症状有好转,贫血程度改善1级。无效:临床症状及贫血程度分级无改善。

1.7 统计学方法 采用SPSS 17.0软件处理。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用双侧 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组脱失情况 治疗组患者均按医嘱完成治疗;对照组5例患者因为不能耐受消化道不良反应,

表1 中医症状评分标准

中医症候	0分 无	2分 轻度	4分 中度	6分 重度
面色	面色红润	面色萎黄、少华	面色淡白、少华	面色苍白
神疲乏力	无	平时精神弱、活动量少	容易疲劳、嗜卧	精神淡漠、不欲活动
食欲	食欲好,食量正常	食欲差,食量不减	食欲差,食量略有下降约1/3	无食欲,食量明显下降约2/3
头晕心悸	无	偶有头晕或心悸	经常头晕或心悸	持续头晕或心悸
腹部胀满	无	偶有腹部胀满	经常出现腹部胀满	持续存在腹部胀满

于治疗一周内退出研究,2组脱落率有统计学意义($\chi^2 = 5.263, P = 0.022$)。

2.2 2组临床疗效比较 治疗组痊愈20例,显效18例,有效8例,无效4例,总有效率为92.0%。对照组痊愈11例,显效13例,有效8例,无效13例,总有效率为77.8%。治疗组疗效显著优于对照组($\chi^2 = 7.943, P = 0.047$)。见表2。

表2 2组疗效比较(例,%)

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	50	20	18	8	4	92.0%*
对照组	45	11	13	8	13	71.1%

注:与对照组比较,* $P < 0.05$ 。

2.3 治疗前后实验室指标比较 2组RBC、HGB、SF,治疗前后组内比较均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后组间RBC、HGB、SF比较,差异也有统计学意义, t 值分别为:2.104,3.161,2.654; P 值分别为:0.038,0.002,0.009。见表3。

表3 2组治疗前后红细胞系数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组($n=50$)		对照组($n=45$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
RBC($\times 10^{12}/L$)	3.15 \pm 0.72	4.03 \pm 0.85* Δ	3.23 \pm 0.83	3.65 \pm 0.91*
HGB(g/L)	87.26 \pm 8.82	106.38 \pm 9.37* Δ	88.56 \pm 9.65	100.23 \pm 9.58*
SF($\mu g/L$)	8.24 \pm 3.47	13.23 \pm 3.81	9.16 \pm 3.56	11.17 \pm 3.74

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

2.4 生活质量评分(KPS)变化情况 2组治疗前KPS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组治疗前后组内KPS评分比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。2组治疗后KPS评分组间比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组治疗前后KPS积分变化比较($\bar{x} \pm s$)

KPS(分)	治疗组($n=50$)	对照组($n=45$)	t	P
治疗前	88.12 \pm 6.34	87.89 \pm 6.98	0.168	0.867
治疗后	96.32 \pm 7.25	91.41 \pm 7.12	3.324	0.001

2.5 不良反应 2组入组时各有16例患者白细胞与中性粒细胞计数异常。治疗后,没有患者血象恶化,且治疗组有10例白细胞水平恢复正常,对照组有2例患者恢复正常,经统计学比较,有统计学意义($\chi^2 = 8.533, P = 0.003$)。

2组入组时共有21例患者ALT和/或AST升高,其中治疗组12例,对照组9例。治疗后,没有患者肝功能恶化,且治疗组有3例转氨酶恢复正常,对照组有1例患者转氨酶恢复正常,经统计学比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.643, P = 0.422$)。

2组入组时共有9例患者血肌酐、尿素氮异常,

其中治疗组6例,对照组3例。治疗后,没有患者肾功能恶化,且治疗组有5例患者恢复正常,对照组3例患者均有所改善,但未恢复正常,经统计学比较,有统计学意义($\chi^2 = 5.625, P = 0.018$)。

治疗组共7例患者出现轻微不适,其中腹胀、腹痛5例,恶心2例,继续服药,自行缓解,无其他不良反应,无中途停药者。对照组共16例患者出现不良反应,其中腹胀、腹痛11例,恶心12例,呕吐6例,因为不能耐受的消化道不良反应退出研究的5例。2组不良反应发生率比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.574, P = 0.032$)。

3 讨论

肿瘤化疗相关性贫血常见于放化疗后,其发生的原因较多,主要与肿瘤的类型、分期、治疗药物、并发症、营养缺乏及肿瘤转移有关^[6-8]。中晚期肿瘤及侵犯造血系统的肿瘤易引起患者贫血,不同的化疗药物对肿瘤患者出现贫血的影响也是不同的,因此部分严重贫血的患者不得不停止化疗的进行,从而影响治疗。部分肿瘤患者晚期可出现便血、呕血、尿血等慢性失血,如直肠癌、泌尿系肿瘤、胃癌等。部分患者可能因为肿瘤细胞刺激炎症因子分泌增加,而炎症因子又诱导白细胞产生可结合铁元素的乳铁蛋白,以及铁调素高表达,从而影响铁的吸收与利用,呈现慢性病贫血、炎症反应性贫血的特点,导致促红素和补铁治疗效果不理想,甚至出现EPO低反应或EPO抵抗^[9-10]。

肿瘤化疗相关性贫血可降低患者的生命质量,降低放化疗的敏感性及缩短生存期,对肿瘤的治疗进展造成了极大的负面影响,是临床上亟待解决的重要问题。

输血和注射重组人红细胞生成素是临床上常用的治疗肿瘤化疗相关性贫血的方法。输血主要用于重度贫血的肿瘤患者,输血的同时还需考虑其可能出现的不良反应、感染及血源不足。有研究报道输血可导致机体免疫抑制促进肿瘤生长^[11]。重组人红细胞生成素常用于肿瘤化疗相关性贫血,其疗效确切,但仍有部分患者效果不明显,且治疗时间长,治疗费用高,甚至有研究发现重组人红细胞生成素对肿瘤患者的远期预后有负面影响^[12]。

中医认为贫血属于“虚劳”“心悸”“不寐”等范畴,多因脾胃虚弱、气血生化乏源、生血不足、气血两伤所致。健脾生血颗粒是以经典方“参苓白术散”和“四君子汤”为基础,配以硫酸亚铁和维生素C,其主要成分有党参、茯苓、白术、甘草、黄芪、山药、鸡

内金、龟甲、麦冬、五味子、龙骨、牡蛎、大枣。方中党参、茯苓、白术健脾益气养血;党参具有补中益气,健脾益肺的作用;茯苓健脾宁心;白术健脾益气,固表止汗;而鸡内金则有健胃消食的功效。诸药合用健脾和胃,改善吸收功能,促进营养物质的吸收和摄入,通过益气养血改善生血环境,提高造血功能,同时也减轻了贫血的心慌、多汗等症状。山药、麦冬、五味子酸甘养阴,益胃阴,养脾肾,龙骨、牡蛎、龟甲潜阳填髓,益肾平肝。诸药合用,共奏健脾和胃、益气养血之功。健脾生血颗粒对婴幼儿、孕妇、成人均有明显的治疗作用,且服用方便,依从性好,能明显改善患者的血常规、血清铁蛋白,总铁结合力,铁调素等指标,从而促进铁吸收,铁利用^[13-16]。

本临床研究中健脾生血颗粒联合重组人红细胞生成素对肿瘤化疗相关性贫血的患者有明显治疗作用。治疗组和对照组患者治疗前后 RBC、Hb、KPS 评分均有明显改善,但健脾生血组疗效更明显,不良反应更少。研究中还发现健脾生血颗粒对患者伴发的白细胞减少症和肾功能异常亦有一定的改善作用。

综上所述,健脾生血颗粒能改善气血亏虚型肿瘤化疗相关性贫血患者的临床症状,且能升高红细胞及血红蛋白量,具有稳定、迅速、安全的升血作用,值得临床广泛应用。

参考文献

- [1] 陆再英,钟南山. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:572-573.
[2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[S]. 3版,北京:社会科学

出版社,2007:1-2.

- [3] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:85-89,233-237.
[4] 孙燕,周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社,2003:110.
[5] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社,1995:137-140.
[6] 周敏,张洁,邓磊. 老年恶性实体肿瘤患者癌性贫血的相关因素[J]. 中国老年学杂志,2013,33(12):2791-2793.
[7] 史玉娟,潘湘涛. 癌性贫血患者血清 BMP6 和 BMP4 水平变化及其与 Hcpidin 和 s-HJV 的关系[J]. 现代检验医学杂志,2014,29(2):41-43.
[8] 张济周,邵琪琦,白微,等. 三七总皂苷对癌性贫血患者促红细胞生成素的调节作用[J]. 中国医药导报,2014,11(25):81-85.
[9] 王剑,马若冰,陈雪琴,等. 晚期非小细胞肺癌患者贫血相关因素及其对预后的影响[J]. 肿瘤学杂志,2013,19(9):718-721.
[10] 吴迎,夏冰. 389 例结直肠癌合并癌性贫血相关因素分析[J]. 武汉大学学报:医学版,2013,34(2):305-307.
[11] 李潇,陈信义,侯丽,等. 复方阿胶浆治疗癌性贫血的临床研究[J]. 北京中医药大学学报,2013,20(6):27-30.
[12] BEGUIN Y. prediction of response to optimize outcome of treatment with erythropoietin[J]. Semin oncol,1998,25(suppl7):27-34.
[13] 陈春宝,王敏,卢伟. 健脾生血颗粒治疗儿童缺铁性贫血疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(2):191-192.
[14] 马海侠. 健脾生血颗粒治疗婴幼儿缺铁性贫血的疗效观察[J]. 儿科药科学杂志,2006,12(3):54-55.
[15] 何群双. 健脾生血颗粒治疗孕妇缺铁性贫血的疗效观察[J]. 湖北中医杂志,2006,28(8):14-15.
[16] 李莲,邓红玲,向建军. 健脾生血颗粒治疗成人缺铁性贫血临床观察[J]. 实用中医药杂志,2006,22(8):464-465.

(2017-06-10 收稿 责任编辑:徐颖)

(上接第 1533 页)

- [11] 王薇,吴炎,周宇. 2 型糖尿病合并男性迟发性性腺功能减退症与代谢综合征的关系[J]. 中国医疗前沿,2012,7(15):3,32.
[12] Arafa M, Zohdy W, Aboulsoud S, et al. Prevalence of late-onset hypogonadism in men with type 2 diabetes mellitus[J]. Andrologia, 2012,44(S1):756-763.
[13] Kappor D, Aldred H, Clark S, et al. Clinical and biochemical assessment of hypogonadism in men with type 2 diabetes; correlations with bioavailable testosterone and visceral adiposity[J]. Diabetes Care,

2007,30(4):911-917.

- [14] Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, et al. Testosterone, sex hormone binding globulin and the development of Type 2 diabetes in middle aged men[J]. Diabetes Care,2000,23(4):490-494.
[15] Jones TH. Effects of testosterone on Type 2 diabetes and components of the metabolic syndrome[J]. J Diabetes,2010,2(3):146-156.
[16] 周善杰,卢文红,袁冬. 迟发性腺功能减退症筛查量表的临床验证研究[J]. 中华男科学杂志,2010,16(2):106-111.

(2017-03-06 收稿 责任编辑:张文婷)