

左归补髓生血汤治疗小儿急性白血病白细胞减少症的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1 和转化生长因子- β_1 的影响

杨 春 唐 阳

(广西中医药大学附属瑞康医院, 南宁, 530011)

摘要 目的:探讨左归补髓生血汤治疗小儿急性白血病白细胞减少症的疗效及对血清可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1)、转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 的影响。方法:选取 2015 年 1 月至 2017 年 1 月进行化疗的急性白血病患者 120 例,均存在化疗后白细胞减少症,将其随机分为对照组及观察组,各 60 例。2 组患儿均给予鲨肝醇片 50 mg/次,维生素 B₄ 片, 20 mg/次, 2 次/d,观察组给予左归补髓生血汤治疗,2 组均连续服用 14 d。于治疗前及治疗后 3 d、7 d、14 d、21 d 检测并记录 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数,统计 2 组临床疗效及治疗期间患儿感染情况,检测并比较 2 组治疗前后血清 sICAM-1、TGF- β_1 水平的变化。结果:观察组临床总有效率为 83.33%,显著高于对照组的 53.33% ($P < 0.05$)。治疗期间观察组发生感染 13 例,平均抗生素使用时间 (7.01 ± 2.34) d;对照组发生感染 28 例,平均抗生素使用时间 (13.42 ± 4.67) d;2 组间感染发生率及抗生素使用时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 3~21 d 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数呈逐渐升高趋势 ($P < 0.05$),且治疗后观察组白细胞及中性粒细胞计数均高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.05$)。与治疗前比较,治疗后 2 组患儿血清中 sICAM-1 明显降低,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),TGF- β_1 水平明显升高,且观察组高于对照组 ($P < 0.05$)。结论:左归补髓生血汤联合常规方法治疗小儿急性白血病化疗后白细胞减少症效果显著,可有效增加外周血白细胞及中性粒细胞数量,可能与其能够调节血清中 sICAM-1、TGF- β_1 水平有关。

关键词 左归补髓生血汤;白血病;白细胞减少症;可溶性细胞间黏附分子-1;转化生长因子- β_1 ;疗效

Study on Clinical Effects of Zuogui Busui Shengxue Decoction in the Treatment of Leukopenia in Children with Acute Leukemia and Effects on Serum sICAM-1 and TGF- β_1

Yang Chun, Tang Yang

(Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530011, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of Zuogui Busui Shengxue Decoction in the treatment of leukopenia in children with acute leukemia and effects on serum soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) and transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1). **Methods:** A total of 120 children with acute leukemia who had received chemotherapy in Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine from January 2015 to January 2017 were selected and diagnosed leukopenia after chemotherapy. They were randomly divided into the control group and the experiment group, 60 cases in each group. Children of the 2 groups were given Batilol Tablets 50 mg, bid, and vitamin B₄ tablets 20 mg, bid. In addition, the experiment group was given Zuogui Busui Shengxue Decoction, and 2 groups of patients were given continuous treatment for 14 days. The levels of all the patients' white blood cells and neutrophils were tested and recorded before treatment and in the 3rd day, the 7th day, the 14th day and the 21st day after treatment, the clinical efficacy of the 2 groups and the infection of the children during the treatment were counted. The changes of levels of serum sICAM-1 and TGF- β_1 were detected before and after treatment. **Results:** The clinical total effective rate of the experiment group was 83.33%, which was significantly higher than 53.33% of the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the experiment group had 13 cases of infection, and the time of antibiotic use was (7.01 ± 2.34) days; the control group had 28 cases of infection, and the time of antibiotic use was (13.42 ± 4.67) days; the incidence of infection and antibiotic use time had significant difference between the 2 groups ($P < 0.05$). Compared with the situation before treatment, 3rd~21st days after treatment the white blood cell and neutrophil counts of the 2 groups increased gradually ($P < 0.05$), and the experiment group was higher than those of the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.05$). Compared with the situation before treatment, sICAM-1 in serum of the 2 groups significantly decreased, and the experimental group was lower than that of the control group ($P < 0.05$); the level of TGF- β_1 significantly increased higher in the experiment group than in the control group ($P <$

0.05)。 **Conclusion:** Zuogui Busui Shengxue Decoction combined with conventional method has remarkable effects, which can significantly increase the white blood cell and neutrophil count in peripheral blood leukemia after chemotherapy. It may be related to its ability to regulate serum levels of sICAM-1 and TGF- β 1.

Key Words Zuogui Busui Shengxue Decoction; Leukemia; Leukopenia; Soluble intercellular adhesion molecule-1; Transforming growth factor- β 1; Efficacy

中图分类号:R289.5;R733 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.01.012

化疗是目前小儿白血病的主要治疗手段,通过与细胞不同分子靶点的结合诱导癌细胞分化凋亡,但因药物不具有选择性,化疗通常会对正常的组织细胞造成一定的损伤,较为常见的化疗后不良反应是骨髓抑制,患儿可出现外周血中性粒细胞减少,机体丧失抵抗力,进而引发重症感染,威胁患儿生命^[1]。粒细胞集落刺激因子(G-CSF)是目前临床治疗化疗后骨髓抑制的主要药物,具有见效快、效果显著等优势,但使用后不良反应大、作用维持时间短及费用高等也是不容忽视的问题^[2]。中医将化疗后骨髓抑制归为“血劳”“血虚”等范畴,认为“肾藏精、主骨生髓”,肾精与血液生化密切相关^[3]。左归补髓生血汤由中药左归丸和紫河车、牛骨髓组成,具有滋阴补肾、益髓生血的功效^[4]。因此,本研究采用左归补髓生血汤联合常规方案治疗小儿白血病化疗后白细胞减少症,旨在探讨其临床疗效及对患儿血清可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)、转化生长因子- β ₁(TGF- β ₁)的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年1月至2017年1月本院收治的急性白血病患儿的120例,均存在化疗后白细胞减少现象。将其随机分为对照组及观察组,各60例,对照组男37例,女23例;平均年龄(8.54 ± 1.47)岁;其中急性髓系白血病(AML)42例(M1 7例,M2 17例,M3 11例,M4 4例,M5 3例),急性淋巴细胞性白血病(ALL)18例(L1 14例,L2 3例,L3 1例)。观察组男35例,女25例;平均年龄(8.07 ± 1.21)岁;其中AML 39例(M1 7例,M2 15例,M3 10例,M4 4例,M5 3例),ALL 21例(L1 15例,L2 4例,L3 2例)。2组一般资料如性别、年龄、疾病类型等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经过我院医学伦理委员会审核批准。

1.2 诊断标准 所有患儿化疗后连续2次白细胞计数均低于 $4 \times 10^9/L$;中医临床诊断符合《中药新药临床研究指导原则》^[5]为脾肾虚证,患儿有纳呆食少、形体消瘦、五心烦热、口干、尿黄、舌红少津,脉细数等临床表现。

1.3 纳入标准 符合上述诊断标准;年龄1.5~12岁者;对研究中所用药物无过敏现象;患儿及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.4 排除标准 合并再生障碍性贫血者;慢性白血病患者;Ⅱ度以上骨髓抑制者;治疗依从性差;伴有全身重要脏器严重疾病者;伴有全身血液系统疾病者。

1.5 脱落与剔除标准 不能按治疗计划进行服药治疗者;治疗期间因发生其他重大疾病或出现严重并发症而终止治疗者;中途退出者等。

1.6 治疗方法 2组患儿均给予鲨肝醇片(常州四药制药有限公司,国药准字H32023769)50 mg,50 mg/片,2次/d;维生素B₄片(河北东风药业有限公司,国药准字H13021875,10 mg/片)20 mg,2次/d,饭后服用。观察组另外给予左归补髓生血汤治疗,川牛膝、牛骨髓各10 g,紫河车、山药(炒)、怀熟地黄、枸杞子、龟板胶(切碎,炒珠)、山茱萸、鹿角胶、菟丝子各6 g,女贞子、墨旱莲各5 g,以水煎服,每天早晚空腹各服用1次,连续服用14 d。化疗期间若白细胞计数低于 $0.5 \times 10^9/L$,则给予重组人粒细胞集落刺激因子注射液(齐鲁制药有限公司,国药准字S20033040)2~5 $\mu g/kg$,100 μg ;0.6 mL/支,皮下注射,1次/d,白细胞计数大于 $2 \times 10^9/L$ 则停止用药,若患儿有出血表现和血小板 $< 20 \times 10^9/L$ 则输注单采血小板,血红蛋白(Hb) $< 60 g/L$,输注悬浮红细胞;合并感染者给予敏感抗生素抗感染治疗。

1.7 观察指标 分别于治疗前及治疗后3 d、7 d、14 d、21 d检测并记录2组患儿白细胞及中性粒细胞计数,并统计治疗期间患儿感染及抗生素使用情况。分别于治疗前及治疗后采集2组患儿静脉血3 mL,离心后将上清分装,并保存于 $-20^\circ C$ 冰箱中待测,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测2组患儿血清中sICAM-1和TGF- β ₁水平。

1.8 疗效判定标准 参照《中药新药临床研究指导原则》自拟疗效判定标准,显效为白细胞计数超过 $4 \times 10^9/L$,且疗效维持整个治疗周期及治疗后1周;有效为白细胞计数小于 $4 \times 10^9/L$,但和治疗前比较

升高 $0.5 \sim 1.0 \times 10^9/L$,且疗效维持整个治疗周期及治疗后 1 周;无效为白细胞计数小于 $4 \times 10^9/L$,但和治疗前比较升高小于 $0.5 \times 10^9/L$,总有效率 = 显效率 + 有效率。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件对上述数据进行分析,计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内治疗前后采用配对 t 检验,2 组间比较采用独立 t 检验;计数资料以百分比表示,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 组临床疗效比较 与对照组比较,观察组无效率显著降低 ($P < 0.05$),且观察组临床总有效率为 83.33% (50/60),显著高于对照组的 53.33% (32/60) ($P < 0.05$)。治疗期间观察组发生感染 13 例 (21.67%),平均抗生素使用时间 $(7.01 \pm 2.34)d$;对照组发生感染 28 例 (46.67%),平均抗生素使用时间 $(13.42 \pm 4.67)d$;2 组间感染发生率及抗生素使用时间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数比较 治疗前 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 3 ~ 21 d 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数呈逐渐升高趋势 ($P < 0.05$),且治疗后观察组白细胞及中性粒细胞计数均高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组白细胞及中性粒细胞计数比较($\bar{x} \pm s, 10^9/L$)		
组别	白细胞计数	中性粒细胞计数
观察组 ($n = 60$)		
治疗前	2.69 ± 0.87	1.18 ± 0.66
治疗后 3 d	$3.65 \pm 0.68^* \Delta$	$2.31 \pm 0.65^* \Delta$
治疗后 7 d	$4.02 \pm 0.41^* \Delta$	$2.50 \pm 0.59^* \Delta$
治疗后 14 d	$4.29 \pm 0.51^* \Delta$	$3.12 \pm 0.55^* \Delta$
治疗后 21 d	$4.39 \pm 0.68^* \Delta$	$3.29 \pm 0.51^* \Delta$
对照组 ($n = 60$)		
治疗前	2.65 ± 0.84	1.19 ± 0.61
治疗后 3 d	$3.41 \pm 0.50^*$	$2.09 \pm 0.51^*$
治疗后 7 d	$3.74 \pm 0.53^*$	$2.29 \pm 0.52^*$
治疗后 14 d	$4.01 \pm 0.42^*$	$2.68 \pm 0.54^*$
治疗后 21 d	$3.98 \pm 0.32^*$	$2.69 \pm 0.45^*$

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时间对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组血清 sICAM-1 和 TGF- β_1 比较 治疗前 2 组患儿血清中 sICAM-1 和 TGF- β_1 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);与治疗前比较,治疗后 2 组患儿血清中 sICAM-1 明显降低,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),TGF- β_1 水平明显升高,且观察组高于对

照组 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组血清 sICAM-1 和 TGF- β_1 比较($\bar{x} \pm s, ng/mL$)		
组别	sICAM-1	TGF- β_1
观察组 ($n = 60$)		
治疗前	472.15 ± 168.25	9.48 ± 4.69
治疗后	$259.48 \pm 46.98^* \Delta$	$35.16 \pm 12.38^* \Delta$
对照组 ($n = 60$)		
治疗前	469.15 ± 152.47	9.45 ± 4.29
治疗后	$400.21 \pm 126.48^*$	$15.26 \pm 6.48^*$

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$;与同时间对照组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

急性白血病通常进行化疗治疗,各种化疗药物可通过抑制酪氨酸激酶活性,影响 DNA 分子结构及功能、抑制恶性肿瘤细胞分裂增殖所需的各种蛋白合成等途径杀死肿瘤细胞,起到抗肿瘤的作用,然而在杀死肿瘤细胞的同时也对机体正常细胞造成一定的伤害。白细胞及中性粒细胞在外周血存活时间短,更易遭到化疗药物的破坏,研究显示,化疗停药后 7 d 中性粒细胞开始减少,停药后 10 ~ 14 d 出现最低值^[6]。急性白血病患者随着白细胞减少程度的不同会出现疲乏、头晕、高热、寒战等临床表现,部分患儿可有反复感染,严重者因败血症及休克危及生命^[7]。西医临床多采用维生素 B₄、利血生等药物治疗,但效果有限,作用缓慢;小剂量糖皮质激素易诱发感染,并可能具有一定的促进恶性细胞增殖的作用;G-CSF 虽然可较快提升白细胞数量,但也存在维持时间短、价格昂贵等缺点,影响患儿的转归^[8-9]。

中医认为化疗药物本身即为邪毒,在抗肿瘤治疗的同时也可损气耗血,并对脾胃运化、肾精损伤极大,造成脏腑功能失调^[10]。因此许多国内学者认为^[11-12],化疗后白细胞减少症与脾肾密切相关,脾肾亏虚,气血不足是其主要病机。储真真等^[13]认为化疗药物作用于恶性肿瘤患者机体,气血与之相搏,可耗气伤血、气血两虚;中伤脾胃后可使脾失健运,气血生化无源;至骨髓后可致肾精亏损,髓不化血,最终导致本病发生。杨秀文^[14]研究认为,化疗药物损伤五脏及气血阴阳,同时短期内反复使用,可使患者元气大亏。《医宗必读·虚劳》曰:“独举脾肾者,水为万物之源,土为万物之母,二脏安和则百疾不生……”临床治疗应以“损者益之”“虚则补之”为治法,在进行补益的同时密切结合五脏病位的特点选方用药进行针对性治疗。左归补髓生血汤方中左归丸最早出自明朝《景岳全书新方八阵·补阵》,由川

牛膝、山药、怀熟地黄、枸杞子、龟板胶、山茱萸、鹿角胶、菟丝子 8 味中药组成,是治疗真阴不足之证的要药,在内分泌及心脑血管疾病的治疗中效果显著。另外本研究左归丸的基础上加入紫河车,其具有补肾益精、益气养血功效,同时有研究显示^[15],其还具有改善免疫系统功能的作用,是目前医学研究热点。牛骨髓性甘,入心脾经,可壮阳、补肾、润肺等,另外全方中又加入女贞子和墨旱莲也可补肝肾阴、乌须明目。本研究结果显示,治疗后 3~21 d 2 组患儿白细胞及中性粒细胞计数呈逐渐升高趋势,且治疗后观察组白细胞及中性粒细胞计数均高于对照组,临床总有效率明显高于对照组,治疗期间观察组发生感染例数及平均抗生素使用时间均较对照组降低。充分表明了左归补髓生血汤联合常规方法治疗白血病化疗后所致白细胞减少症的显著疗效,并因此而降低了患儿感染的发生率及抗生素使用时间,对患儿机体功能的恢复尤其关键和重要。

已有研究证实,sICAM-1 及 TGF- β_1 与白血病的发生、发展关系密切,并参与白血病免疫发病机制,在白血病细胞的增殖、分化和凋亡以及免疫逃逸机制中具有重要的调节作用^[16-17]。sICAM-1 水平可反映机体内 ICAM-1 的表达,在恶性肿瘤及炎症反应疾病均呈现高表达,并且与病情严重程度呈正比。宋嘉等^[18]报道恶性淋巴增殖性疾病(NHL)患者血清 sICAM-1 水平与高肿瘤负荷有关,NHL 患者临床级别越高,sICAM-1 水平越高,且伴发中枢神经系统白血病的 ALL 高于未伴发者,表明 sICAM-1 可能参与了癌细胞的播散。TGF- β_1 是血细胞增殖的负调控因子,在各种类型的白血病细胞、恶性肿瘤细胞及单核细胞、淋巴细胞、血小板等正常血细胞中均有表达,具有抑制白血病细胞增殖,诱导祖细胞凋亡,引发肿瘤免疫逃逸现象的作用^[19]。本研究结果中,与治疗前比较,治疗后 2 组患儿血清中 sICAM-1 明显降低,且观察组低于对照组,TGF- β_1 水平明显升高,且观察组高于对照组。目前关于左归补髓生血汤用于治疗白血病化疗后所致白细胞减少症的具体作用机制尚未阐明,此结果可能部分程度上表明左归补髓生血汤的作用可能与其能够降低血清中 sICAM-1 水平,提高 TGF- β_1 水平有关,但还需进一步研究加以证实。

综上所述,左归补髓生血汤联合常规方法治疗小儿急性白血病化疗后白细胞减少症效果显著,可有效增加外周血白细胞及中性粒细胞数量,可能与其能够调节血清中 sICAM-1、TGF- β_1 水平有关。

参考文献

- [1] 孙丽,牟扬,徐向平. 3 种药物联合治疗小儿急性白血病的疗效观察及护理效果[J]. 检验医学与临床,2016,13(23):3281-3282.
- [2] 富洋,王宏胜,翟晓文,等. 血液肿瘤儿童化疗后预防性使用重组人粒细胞/粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的疗效和安全性[J]. 肿瘤,2017,37(5):504-510.
- [3] 张志明,佟丽. 中医扶正培本法对急性白血病化疗患者生活质量及化疗毒性反应的影响[J]. 中国中医急症,2016,25(3):539-541.
- [4] 陈蓓蕾. 左归补髓生血颗粒对再障模型大鼠 T-bet、IFN- γ 、GATA-3 的影响[D]. 咸阳:陕西中医药大学,2016.
- [5] 国家食品药品监督管理局. 中药新药临床研究指导原则[S]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [6] 黄振步. 健脾益肾法对肿瘤放化疗白细胞减少症患者血清黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 以及免疫功能的影响研究[J]. 中华中医药学刊,2016,34(5):1274-1277.
- [7] 蔡小平. 参芪扶正注射液治疗急性白血病化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 中国中医急症,2012,21(3):463-463.
- [8] 张喜平,张翔,杨红健,等. 多种口服升白药物联合粒细胞集落刺激因子治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J]. 中国中西医结合杂志,2015,35(7):860-865.
- [9] 刘丽娜,邱闾,种宝贵,等. 参附注射液治疗乳腺癌术后化疗致白细胞减少的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2015,31(24):2384-2386.
- [10] 张凡凡,王莹莹,杨莉,等. 对肿瘤放化疗后白细胞减少的中药用药规律分析[J]. 世界中医药,2015,10(6):928-931.
- [11] 许捷捷,康德,王金华,等. 二仙膏对化疗后白细胞减少症的药效作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2016,30(10):1032-1033.
- [12] 何斌,杨宇飞,褚亚军,等. 生血宝合剂治疗非小细胞肺癌患者化疗后白细胞减少症 210 例多中心随机、双盲对照临床研究[J]. 中医杂志,2017,58(9):763-767.
- [13] 储真真,陈信义,孙韬,等. 补肾生血方防治化疗血液学毒性反应临床观察[J]. 中华中医药杂志,2009,24(4):542-543.
- [14] 杨秀文. 中药并耳穴贴磁对化疗后白细胞减少症的疗效观察[J]. 中医药学报,2003,31(2):5-6.
- [15] 苏尔云,方玉华,陈辉树. 中西医结合治疗 62 例免疫抑制治疗无效的重型再生障碍性贫血临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2012,32(12):1616-1620.
- [16] 马玲娣,唐跃华,董艳芬,等. 苦参对急性白血病患者 sICAM-1 和 sVCAM-1 水平的影响[J]. 检验医学与临床,2016,13(2):150-152.
- [17] 王晓军,茹甫毅,吴双有,等. COX-2、bFGF 及 TGF β_1 在慢性粒细胞白血病中的表达及其意义[J]. 现代肿瘤医学,2017,25(4):603-607.
- [18] 宋嘉,张荣莉,阎欢,等. 非霍奇金淋巴瘤患者血清 sICAM-1 水平变化及其临床意义[J]. 天津医科大学学报,2007,13(3):438-439.
- [19] 李哲,孙圆圆,潘静. 肿瘤坏死因子- α 联合转化生长因子- β_1 作用于原代白血病细胞对 Gli2 表达的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(22):3678-3681.