

扶正抗癌饮经验方防治成人急性髓系白血病 化疗后骨髓抑制的临床研究

杨玉婷 赵梓亦 辜海英 王钧冬 林俊芝

(成都中医药大学附属医院,成都,610072)

摘要 目的:观察扶正抗癌饮经验方防治成人急性髓系白血病化疗后骨髓抑制的临床效果。方法:选取2014年1月至2017年1月成都中医药大学附属医院收治的成人急性髓系白血病化疗后患者116例,按照随机数字表法随机分为对照组和观察组,每组58例,对照组采用标准DA方案诱导化疗;观察组在对照组基础上于化疗后加用自拟扶正抗癌饮经验方治疗。2组均以3周为1个周期,连续治疗3个周期。记录骨髓抑制的发生时间、恢复时间,统计骨髓抑制发生率,评价其发生程度,监测化疗后外周血象变化,评价治疗前后的生命质量,比较化疗后的不良反应。结果:观察组骨髓抑制的发生时间明显晚于对照组,而骨髓抑制恢复时间明显早于对照组($P < 0.05$);观察组骨髓抑制发生率为17.2%,明显低于对照组的48.3%($P < 0.05$);化疗后观察组WBC、PLT、Hb含量较对照组显著升高($P < 0.05$);观察组其生命质量评分显著高于对照组($P < 0.05$);观察组不良反应发生率为15.5%,显著低于对照组的37.9%($P < 0.05$)。结论:扶正抗癌饮经验方有助于延缓骨髓抑制的发生时间,促进骨髓抑制的恢复,降低化疗后骨髓抑制发生率,减轻骨髓抑制的严重程度,提高生命质量,减少化疗后的不良反应,有一定的临床推广应用价值。

关键词 急性髓系白血病;骨髓抑制;化疗后;成人;扶正抗癌饮经验方

Clinical Effects of Fuzheng Kangai Decoction on the Prevention and Treatment of Bone Marrow Suppression in Adult Acute Myeloid Leukemia after Chemotherapy

Yang Yuting, Zhao Ziyi, Gu Haiying, Wang Jundong, Lin Junzhi

(Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China)

Abstract Objective: To study the clinical effects of Fuzheng Kangai Decoction on the prevention and treatment of bone marrow suppression in adult acute myeloid leukemia after chemotherapy. **Methods:** A total of 116 patients in Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine from January 2014 to January 2017 were randomly divided into a control group observation group with 58 cases in each group. The patients in control group received standard of DA induction chemotherapy, while the patients in the observation group were treated with Fuzheng Kangai Decoction after the chemotherapy on the basis of the control group, with 3 weeks for a cycle, 3 cycles for treatment. The occurrence time and recovery time of BMD (bone mineral density) were recorded, the incidence rate of BMD was counted, the degree of occurrence was evaluated, the changes in peripheral blood images after chemotherapy were monitored, the quality of life before and after treatment was evaluated, and the toxic and side effects after chemotherapy were compared. **Results:** Observation group of bone marrow suppression occurring time was more later than that of the control group, and bone marrow suppression recovery time was earlier than that of the control group ($P < 0.05$). Bone marrow inhibition rate of observation group was 17.2%, which was significantly lower than that of the control group of 48.3% ($P < 0.05$). After chemotherapy, the WBC, Hb and PLT levels were significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The quality of life was better than that of control group, the quality of life score was significantly higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions of infection and hemorrhage of the observation group was 15.5%, which was significantly lower than that of the control group of 37.9% ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Kangai Decoction obviously delay the time of the occurrence of bone marrow suppression, promote the recovery of bone marrow suppression, reduce the degree of bone marrow suppression, reduce the severity of the bone marrow suppression, improve the quality of life, and reduce the incidence of adverse reactions, which is worth clinical promotion.

Key Words Acute myeloid leukemia; Bone marrow suppression; After chemotherapy; Fuzheng Kangai Decoction

中图分类号:R259 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.02.036

急性髓系白血病 (Acute Myeloid Leukemia, AML) 是恶性程度极高的一类血液系统肿瘤,在成人罹患的白血病中 AML 约占 80%^[1-2]。目前,现代医学治疗 AML 主要采用以蒽环/蒽醌类抗生素联合阿

糖胞苷为基础的标准诱导缓解化疗方案,虽有一定的缓解效果,但是围化疗期出现的多种不良反应严重影响了患者的预后及依从性^[3]。化疗所致的骨髓抑制是多数化疗药常见的不良反应,患者出现周围血细胞数量减少,以白细胞(WBC)、红细胞(RBC)、血小板(PLT)数量出现不同程度的下降为主要特征,重则引起血红蛋白(Hb)含量降低,进而诱发感染、贫血、出血、肝功能损伤等并发症,严重影响患者的生命质量^[4]。近年来,随着新医学模式的建立和健康观念的更新,肿瘤患者生命质量的提高及改善逐渐成为临床治疗首先考虑的问题^[5]。有报道证实,中医药能通过调节机体脏腑、气血、阴阳功能的平衡而显著改善骨髓抑制程度,从而提高肿瘤患者化疗效果^[6]。中医学认为,骨髓抑制属“虚劳”范畴,与脾肾密切相关,临床治疗当以“补”为关键。本研究结合骨髓抑制的病机特点及我们多年的临床实践,探讨以自拟扶正抗癌饮经验方防治成人AML化疗后骨髓抑制的临床效果。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2017年1月成都中医药大学附属医院收治的初治、原发成人AML化疗后患者116例,随机分为对照组和观察组,每组58例。对照组中男30例,女28例,年龄18~65岁,平均年龄(38.21±4.64)岁;染色体核型:低危核型20例,中危核型30例,高危核型8例;亚型分布:M0型7例,M1型11例,M2型24例,M4型6例,M5型10例。观察组中男27例,女31例,年龄18~65岁,平均年龄(37.84±5.02)岁;染色体核型:低危核型22例,中危核型29例,高危核型7例;亚型分布:M0型6例,M1型13例,M2型21例,M4型7例,M5型11例。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《血液病诊断及疗效判断标准》^[7]中的诊断标准确诊;参照世界卫生组织(2008)诊断标准^[8]进行分型。

1.3 纳入标准 1)年龄18~65岁;2)均为初治、原发患者;3)M3亚型除外;4)有完整的临床病理资料,均行外周血常规、免疫分型、骨髓细胞形态学、融合基因等检查,结果证实为AML;5)预计生存期>3个月;6)其他脏器未出现严重器质性病变;7)自愿参与本研究,认真阅读并签署知情同意书,经我院医学伦理委员会批准(伦理审批号:2018KL-075)。

1.4 排除标准 1)存在化疗禁忌证、依从性差、严重精神疾患、失于随访者;2)心肝肾功能存在严重器

质性病变者;3)合并血液系统、免疫系统等严重病变者;4)化疗前患者外周血常规WBC低于正常值者;5)评估生存期<3个月;6)妊娠和哺乳期女性;7)生命质量评分不足60分。

1.5 脱落与剔除标准 1)临床资料不全、未按规定用药、失访、无法判断疗效者;2)诊治过程中存在其他并发症需要停止治疗或采用其他方案治疗者;3)病情加重致死亡者。

1.6 治疗方法 对照组采用标准DA方案诱导化疗:第1天至第3天,静脉点注射用盐酸柔红霉素(进口药品注册证号H20100552, Actavis Italy S. p. A.)45 mg/(m²·d);第1天至第7天,静脉点注阿糖胞苷注射液(进口药品注册证号H20120185, Hospira Australia Pty Ltd)100 mg/(m²·d)。3周为1个周期,连续治疗3个周期。观察组患者在对照组基础上于化疗后加用自拟扶正抗癌饮经验方治疗,方药组成:黄芪30g、炒白术15g、太子参15g、龟甲胶8g、黄精12g、生地黄9g、山萸肉15g、女贞子9g、墨旱莲9g、当归15g、丹参15g、川芎12g、红景天8g、地榆12g、连翘15g、马齿苋15g、半边莲20g、浙贝母6g、苦参15g、郁金15g、焦三仙各30g、甘草6g。随症加减,腹泻甚者加山药15g;呕吐甚者加姜竹茹20g;腰膝酸软甚者加炒杜仲15g、巴戟天12g、鹿角胶20g;热象明显加半枝莲9g、白花蛇舌草15g;水肿明显加薏苡仁30g;腹胀明显加枳壳15g、鸡内金12g、陈皮9g;情志不畅者加柴胡8g、合欢皮12g;眠差者加珍珠母30g;泛酸者加海螵蛸15g,每日1剂,水煎后分早晚2次内服,每3周为1个周期,连续用药3个周期。

1.7 观察指标 1)骨髓抑制的发生时间、恢复时间;2)骨髓抑制发生率,分别参照亚急性毒性、WHO急性反应标准评价WBC骨髓毒性、HGB骨髓毒性、PLT骨髓毒性的发生程度,由轻至重分为0、I、II、III、IV度^[8];3)化疗后外周血象WBC、HGB、PLT含量变化;4)用Karnofsky(卡氏,KPS,百分法)功能状态评分评价治疗前后患者生命质量,评分为0~100分,得分越高,生命质量越好;5)化疗后的不良反应。

1.8 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,数据符合正态分布,且方差齐,组间对比用独立样本 t 检验;计数资料用(%)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组骨髓抑制时间比较 观察组骨髓抑制发

生时间明显晚于对照组,而骨髓抑制恢复时间明显早于对照组,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 2组骨髓抑制时间比较($\bar{x} \pm s, d$)

组别	骨髓抑制出现时间	骨髓抑制恢复时间
观察组($n=58$)	23.17 ± 1.76*	52.30 ± 12.94*
对照组($n=58$)	15.21 ± 1.40	63.25 ± 17.83
<i>t</i> 值	11.04	7.23
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 2组骨髓抑制发生率及严重程度分级比较

观察组骨髓抑制发生率为17.2%,明显低于对照组的48.3%,2组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 2组骨髓抑制发生率及严重程度比较

组别	类型(例)	I度	II度	III度	IV度	发生率(%)
观察组($n=58$)	WBC 骨髓毒性	3	2	0	0	17.2*
	HGB 骨髓毒性	2	1	0	0	
	PLT 骨髓毒性	1	1	0	0	
对照组($n=58$)	WBC 骨髓毒性	6	4	2	0	48.3
	HGB 骨髓毒性	4	3	3	0	
	PLT 骨髓毒性	3	2	1	0	

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.3 2组化疗后WBC、Hb、PLT含量变化比较 观察组患者化疗后的WBC、PLT、Hb含量较对照组显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 2组化疗后WBC、Hb、PLT含量变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	WBC($\times 10^9$)	HGB(g/L)	PLT($\times 10^9$)
观察组($n=58$)	5.31 ± 1.35*	124.31 ± 12.05*	98.26 ± 15.43*
对照组($n=58$)	2.77 ± 0.82	97.82 ± 10.64	85.71 ± 11.04
<i>t</i> 值	3.074	14.182	9.517
<i>P</i> 值	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.4 2组化疗后生命质量评分比较 观察组患者治疗后的生命质量评分显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 2组化疗后生命质量评分比较($\bar{x} \pm s, 分$)

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组($n=58$)	64.77 ± 3.03	85.29 ± 8.85* Δ	8.332	<0.05
对照组($n=58$)	65.21 ± 2.74	74.12 ± 7.11*	6.021	<0.05
<i>t</i> 值	0.923	7.429		
<i>P</i> 值	>0.05	<0.05		

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.5 2组化疗后不良反应比较 观察组患者化疗后的不良反应较对照组明显减少,不良反应发生率15.5%,对照组为37.9%,差异有统计学意义($P <$

0.05)。见表5。

表5 2组患者化疗后不良反应比较

组别	感染(例)	肝功能损伤(例)	出血(例)	电解质紊乱(例)	发生率(%)
观察组($n=58$)	4	0	3	2	15.5*
对照组($n=58$)	10	3	5	4	37.9

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

3 讨论

骨髓抑制属于中医学“虚劳”“血虚”等范畴,中医学有“精生髓”之说,《黄帝内经》中亦有“骨髓坚固,气血皆从”,又有“盖髓者,肾精所生,精足则髓足”之言,由此可见,髓由精生,肾主藏精,肾精充足,方可气血生化有源;而若肾精亏虚,骨髓枯竭,则气血生化乏源^[9-10]。患者多因化疗所用毒之邪伤及脏腑气血阴阳,出现脾肾两虚、气滞血瘀、痰浊互结、阴津亏虚之病机特点,临床防治骨髓抑制应以补肾生髓为本,还须兼顾益气补血、清热活血、消瘀散结。本研究所用扶正抗癌经验方中炙黄芪、炒白术主入脾肺二经,功在大补中气,使气血生化有源,显著提高机体免疫功能,产生扶正抗癌之效;太子参体润性和,气阴双补,且补而不燥;龟甲胶主入肾阴,功可滋肾填精、补血止血;黄精主入脾肺,可补脾益气、润肺养阴,为肿瘤术后补益佳品;生地黄益阴生津、清热止血、滋阴凉血;山萸肉滋肾填精、养阴润燥;女贞子、墨旱莲合为二至丸,重在补益肝肾、滋阴止血;当归、丹参、川芎主入血分,功在养血活血、和血和营、散瘀通脉,使补中有动,行中有补;红景天功可益气活血、益智养心、补气清肺;地榆功于解毒敛疮、凉血止血;连翘、马齿苋功于清解癌毒;半边莲可利尿消肿、解毒抗癌;浙贝善开郁结,最降痰气,解热毒;苦参重在清热利湿,善除伏热肠癖,疗恶疮下部;郁金重在调畅气机、行气解郁;焦三仙健脾胃、助消化;甘草调和诸药。全方诸药配伍,标本兼治,攻补兼施,共奏益气养血、滋肾填精、养阴生津、解毒抗癌之效。

本次研究结果显示,加用扶正抗癌经验方治疗的成人AML化疗后骨髓抑制的发生时间明显延长,而骨髓抑制恢复时间则明显缩短,且骨髓抑制发生率更低;发生的严重程度明显减轻,经化疗后患者WBC、PLT、Hb含量显著升高,生命质量显著提高;不良反应减少。以上结果提示,加用扶正抗癌经验方能有效防治成人AML化疗后骨髓抑制,且利于提高患者生命质量,降低化疗后的不良反应。其主要机制可能为组方中药物利于促进骨髓造血干细胞增殖。现代药理研究认为,黄芪、炒白术、当归等补

气养血之品能显著增强机体的免疫功能,促进骨髓造血功能恢复,其中黄芪能通过促进骨髓粒细胞释放来提高外周血白细胞数量,且能促进人骨髓细胞中红细胞系和粒细胞系祖细胞的生成,对 WBC、PLT 等下降有明显回升作用^[11];且黄芪与当归配伍合为当归补血汤,利于小鼠骨髓抑制模型骨髓造血干细胞/祖细胞增殖^[12],可能通过改善基质细胞的状态、增强骨髓细胞之间的黏附来改善骨髓造血微环境,促进造血生长因子的合成和分泌^[13],促进骨髓造血功能,从而有效减轻化疗所致骨髓造血功能抑制^[14];人参多糖具有促进人粒单系造血祖细胞的增殖和分化的作用;人参皂昔可减缓小鼠骨髓细胞数及其细胞活力的下降^[15-16];生地黄、山萸肉、女贞子、墨旱莲等补肾填精中药可保护造血功能,促进骨髓干细胞的增殖,升高 WBC 水平,减轻 RBC 和 Hb 下降趋势,拮抗化疗引起的骨髓抑制^[17];红景天苷可能通过升高骨髓细胞中 SP 细胞及其受体 NK-1R 表达来促进骨髓造血功能的恢复^[18];地榆对放化疗所致骨髓抑制具有明显保护作用,其机制可能与提高粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、白细胞介素-3(IL-3)等水平有关^[19]。近年来,川芎的有效成分川芎嗪在化疗后骨髓抑制防治中的作用尤其为临床所关注,有研究认为,川芎嗪能促进骨髓单核细胞迁移,加速化疗后骨髓的造血重建^[20];还有利于改善血液的高凝状态,修复化疗后小鼠的骨髓功能,促进骨髓基质细胞的增殖,提高血液中 WBC 数量,促进骨髓造血细胞的增生,减轻化疗后的骨髓抑制程度^[21-22]。

综上所述,加用扶正抗癌经验方治疗成人 AML 化疗后骨髓抑制效果满意,有减毒增效的优势,其起效机制可能主要在于组方中的药物利于促进骨髓造血干细胞增殖,但是具体药物的调控机制尚需后期大样本实验研究证实。

参考文献

[1] Conway O'Brien E, Prideaux S, Chevassut T. The epigenetic landscape of acute myeloid leukemia[J]. *Adv Hematol*, 2014, 5(7): 103175.

[2] Estey EH. Acute myeloid leukemia: 2013 update on risk-stratification and management[J]. *Am J Hematol*, 2013, 88(4): 318-327.

[3] Ravandi F, Arana Yi, Cortes JE, et al. Final report of phase II study of sorafenib, cytarabine and idarubicin for initial therapy in younger patients with acute myeloid leukemia[J]. *Leukemia*, 2014, 28(7): 1543-1545.

[4] 卜声镝, 陈江明. 不同诱导方案在急性髓系白血病老年患者中的应用[J]. *海南医学*, 2017, 28(18): 3045-3046.

[5] 杨逸途. 中医药治疗肿瘤化疗后骨髓抑制的进展[J]. *慢性病学*

杂志, 2017, 18(6): 649-651.

[6] 陈朝辉, 林贤雷, 林胜友. 中药对化疗致造血干细胞衰老信号通路干预的研究进展[J]. *上海中医药杂志*, 2017, 51(2): 89-92.

[7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007: 106-116.

[8] va rdiman JW, thiele J, arber D A, et al. The 2008 revision of the World Health Organization(WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes[J]. *Blood*, 2009, 114(5): 937-951.

[9] 王茂生, 李君, 范华, 等. 参芪仙补汤对成人急性髓系白血病化疗后骨髓抑制的改善作用[J]. *中国中医药科技*, 2016, 23(6): 640-642.

[10] 姚蓓, 张引亮, 陈旭昕, 等. 贞芪扶正颗粒对去甲氧柔红霉素联合阿糖胞苷方案治疗成人急性髓系白血病疗效及毒副作用的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2015, 15(9): 1666-1670.

[11] 崔运浩. 黄芪甲苷、毛蕊异黄酮调控化疗性骨髓抑制小鼠骨髓干细胞机制研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2016.

[12] 史旭芹, 尚尔鑫, 唐于平, 等. 基于响应曲面分析法对当归-黄芪配伍养血补血功效相互作用研究[J]. *药学报*, 2012, 47(10): 1375-1383.

[13] 薄华本, 陈启助, 沈哈, 等. 当归补血汤调控骨髓造血机理及对造血微环境的影响[J]. *中国新药与临床杂志*, 2013, 32(10): 824-828.

[14] 陈凌波, 张珂胜, 黄小平, 等. 黄芪当归配伍对骨髓造血功能抑制小鼠造血祖细胞增殖的影响[J]. *中草药*, 2016, 47(24): 4395-4400.

[15] 邵月, 张力恒, 冉瑞图, 等. 人参皂昔 Rg1 对衰老模型大鼠骨髓造血功能的影响及其机理[J]. *中国生物工程杂志*, 2015, 35(8): 16-22.

[16] 尹利明, 郑智茵, 沃立科, 等. 人参总皂昔促进再生障碍性贫血小鼠造血及其机制探讨[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(4): 732-737.

[17] 路艳. 补肾法对骨髓抑制模型骨髓干细胞的调控机理研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2012: 82-84.

[18] 张新胜, 程航, 徐曼曼, 等. 红景天苷对骨髓抑制贫血小鼠骨髓细胞 SP 和 NK-1R 表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2015, 31(9): 1195-1199.

[19] 朱林杰, 陈琳, 黄飞鸿, 等. 地榆总皂昔对 ~ (60)Co- γ 射线所致骨髓抑制小鼠外周血象的保护作用及其机制[J]. *天然产物研究与开发*, 2017, 29(6): 934-940.

[20] 孙斯琪, 李琳, 储利胜, 等. 川芎嗪预处理骨髓间充质干细胞移植对脑缺血大鼠神经细胞凋亡的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(3): 1259-1262.

[21] 文珠, 胡国柱, 何丹, 等. 川芎嗪对长春新碱诱导的骨髓基质细胞生长抑制和凋亡的干预[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(12): 2176-2179.

[22] 王俊, 曲铁兵, 储利胜, 等. 川芎嗪上调 MMP-2、MMP-9 表达促进骨髓间充质干细胞迁移[J]. *中国中西医结合杂志*, 2016, 36(6): 718-723.