

八珍汤对急性白血病化疗后骨髓抑制的疗效观察及部分机制探析

许崇艳 马志强 牛占恩

(山东省日照市中医医院,日照,276800)

摘要 目的:探讨八珍汤对急性白血病化疗后骨髓抑制疗效,对其作用机制进行探讨,以期精准治疗。方法:选取 2016 年 5 月至 2018 年 12 月日照市中医院收治的急性白血病化疗后骨髓抑制患者 76 例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 38 例。对照组常规西医治疗,观察组加用八珍汤治疗,均同时治疗 4 周。观察 2 组患者治疗前、完成治疗后血常规、Notch 信号通路相关蛋白、生命质量、免疫功能变化并比较,比较 2 组患者不良反应和骨髓抑制程度情况。结果:1)完成治疗后 2 组患者白细胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、粒细胞较治疗前均显著升高($P < 0.05$),完成治疗后观察组以上指标均显著高于对照组($P < 0.05$)。2)完成治疗后 2 组患者 jagl、notch2 较治疗前均显著下降,观察组完成治疗后 numb1、numb2 较治疗前均显著升高($P < 0.05$),对照组完成治疗后较治疗前 numb1、numb2 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),完成治疗后观察组 jagl、notch2 显著低于对照组,numb1、numb2 显著高于对照组($P < 0.05$)。3)完成治疗后 2 组患者疲劳、疼痛、恶心、呕吐积分较治疗前均显著下降,躯体、角色、认知、情绪、社会功能积分较治疗前显著升高($P < 0.05$),完成治疗后观察组疲劳、疼痛、恶心、呕吐显著低于对照组,余均显著高于对照组($P < 0.05$)。4)完成治疗后观察组感染、电解质紊乱、肝肾功能异常、黏膜损伤、恶心呕吐发生率均显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。5)完成治疗后观察组 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、IgE、IgA、IgM、NK 细胞较治疗前均显著升高, $CD8^+$ 显著下降($P < 0.05$),而对照组治疗前、完成治疗后比较,差异则不显著($P > 0.05$),完成治疗后观察组 $CD8^+$ 显著低于对照组,余均显著高于对照组($P < 0.05$)。6)完成治疗后观察组骨髓抑制程度 0 级显著高于对照组,Ⅲ级显著低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:八珍汤能通过提高急性白血病化疗后骨髓抑制免疫功能和血常规,从而改善生命质量,提高疗效,且不良反应发生率低。

关键词 八珍汤;急性白血病;骨髓抑制;免疫功能;生命质量;血常规;不良反应;疗效;Notch 信号通路相关蛋白

Effect of Bazhen Decoction on Bone Marrow Inhibition after Chemotherapy in Acute Leukemia and Analysis of Some Mechanisms

Xu Chongyan, Ma Zhiqiang, Niu Zhan'en

(Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao Shandong 276800, China)

Abstract Objective: To explore the effect of Bazhen Decoction on bone marrow suppression in acute leukemia patients after chemotherapy, and to explore its mechanism of action in order to achieve precise treatment. **Methods:** A total of 76 patients with bone marrow suppression after chemotherapy for acute leukemia were enrolled in our hospital from May 2016 to December 2018. They were randomly divided into control group (38 cases) and research group (38 cases). The control group was treated with routine western medicine and the study group was treated with Bazhen Decoction for 4 weeks at the same time. The changes of blood routine, Notch signaling pathway related proteins, quality of life and immune function before and after treatment were observed and compared between the two groups. The adverse reactions and the degree of bone marrow suppression were compared between the two groups. **Results:** After treatment, WBC, HGB, PLT and granulocyte in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and the above indexes in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). 2) After treatment, jagl and Notch2 in both groups decreased significantly, numb1 and numb2 in the study group increased significantly after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference in numb1 and numb2 in the control group ($P > 0.05$). After treatment, jagl and Notch2 in the study group were significantly lower than those in the control group, and numb1 and numb2 in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). 3) After treatment, the scores of fatigue, pain, nausea and vomiting in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the scores of body, role, cognition, emotion and social function were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$). After treatment, the scores of fatigue, pain, nausea and vomiting in the study group were significantly lower than those in the control group, and the others were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). 4) The incidence of infection, electrolyte disturbance, abnormal liver

基金项目:山东省卫生厅青年科研基金资助项目(9622)

作者简介:许崇艳(1972. 10—),女,硕士,主任医师,研究方向:血液疾病的检测与中西医结合治疗,E-mail:2714097760@qq.com

and kidney function, mucosal injury and nausea and vomiting in the study group were significantly lower than those in the control group after treatment, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). 5) After treatment, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, IgE, IgA, IgM and NK cells in the study group were significantly higher than those before treatment, and $CD8^+$ was significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the control group before treatment and after treatment ($P > 0.05$). After treatment, $CD8^+$ in the study group was significantly lower than that in the control group, and the rest were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the bone marrow depression level 0 in the study group was significantly higher than that in the control group, and grade III was significantly lower than that in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). **Conclusion:** Bazhen Decoction can improve the quality of life and curative effect by improving bone marrow suppression immune function and Hemogram of acute leukemia patients after chemotherapy, and the incidence of adverse reactions is low.

Key Words Bazhen Decoction; Acute Leukemia; Bone Marrow Suppression; Immune Function; Quality of Life; Blood Routine; Adverse Reactions; Therapeutic Effect; Notch Signaling Pathway Related Protein

中图分类号: R259 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.08.032

急性粒细胞白血病是一种常见血液系统恶性肿瘤,其起源于造血干细胞,以粒系幼稚细胞异常增生、正常造血细胞受损为主要表现,目前治疗方案主要是蒽环类药物联合阿糖胞苷方案,完全缓解率60%~80%^[1]。但化疗后骨髓抑制是急性粒细胞白血病化疗后最常见不良反应,临床上表现为感染、贫血和出血等症状。西医在治疗上目前尚无特异性方法,如重度贫血给予静脉滴注红细胞或皮下注射促红细胞生成素注射液,存在感染则皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子等,这些方法费用昂贵,存在药物不良反应,限制其广泛运用。而中医药却有独特治疗优势,能降低化疗不良反应,保护骨髓造血功能,防止骨髓抑制,且能调节机体免疫力,增强化疗效果,改善症状,提高生命质量^[2]。中医学将此病归属为“虚劳”范畴,因化疗药物为毒邪,侵犯人体后耗气伤阴,损伤气血,致使气血亏虚,化生无源,又化疗药物直接伤及骨髓精气,导致肾虚、精亏、髓耗,本源受损,血生乏源。而脾为气血生化之源,肾主骨生髓,藏精,而精为血之所成也,肾虚则髓海不能满,血不能生。因骨髓抑制发生部位在骨髓,虚损脏腑为脾肾,累及心肝等,故其和脾、肾紧密相关。在治疗上当健脾益肾、益气养血。本次研究采用八珍汤治疗急性白血病化疗后骨髓抑制取得较好效果,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年5月至2018年12月

日照市中医院收治的急性白血病化疗后骨髓抑制患者76例作为研究对象,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组38例。对照组中男18例,女20例;观察组中男17例,女21例,其他资料如:年龄、病程、症状积分、HGB、PLT、WBC等指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。本方案经医院伦理委员会审核批准实施[伦理审批号:2016(伦)审第17号]。

1.2 诊断标准 西医诊断标准参考《内科学》急性髓系白血病诊断标准,经血常规、骨髓细胞形态学、免疫分型、染色体核型及分子遗传学检查明确白血病类型。骨髓抑制即 $WBC < 4 \times 10^9/L$, 粒细胞 $< 2 \times 10^9/L$, $HGB < 110 g/L$, 血小板 $< 100 \times 10^9/L$ 。中医诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》进行,辨证为“虚劳”,证型为气血亏虚证。主症为神疲乏力、心悸气短、头晕目眩、面色淡或萎黄,次症为畏寒肢冷、纳呆食少、舌质淡、脉沉细无力^[3-4]。

1.3 纳入标准 1)符合以上诊断标准者;2)年龄18~60岁;3)卡氏评分 > 60 分;4)患者签署知情同意书;5)预期生存期 > 3 个月;6)无严重肝肾、心肺功能异常,能坚持化疗者。

1.4 排除标准 1)既往有骨髓增殖性疾病或骨髓增生异常综合征病史;2)高白细胞,即 $WBC > 100 \times 10^9/L$;3)存在活性性出血、慢性感染或炎性反应者;4)受试前2周行相关治疗者;5)骨髓移植患者;

表1 2组患者临床基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	症状积分(分)	病程(d)	HGB(g/L)	WBC($\times 10^9/L$)	PLT($\times 10^9/L$)
对照组($n=38$)	40.11 $\pm$ 3.52	10.38 $\pm$ 4.51	9.38 $\pm$ 1.02	68.24 $\pm$ 7.82	2.31 $\pm$ 0.23	35.64 $\pm$ 2.45
观察组($n=38$)	40.13 $\pm$ 3.51	10.35 $\pm$ 4.48	9.35 $\pm$ 1.01	68.22 $\pm$ 7.81	2.29 $\pm$ 0.25	35.62 $\pm$ 2.43

6) 妊娠或哺乳期妇女;7) 对中药过敏者。

1.5 脱落与剔除标准 1) 自行退出患者;2) 依从性差,无法判断疗效者;3) 发生严重不良事件或出现特殊生理变化者。

1.6 治疗方法 对照组化疗方案为蒽环类 + 阿糖胞苷为主,1A 方案为去甲氧柔红霉素[辉瑞制药(无锡)有限公司,国药准字 H20040600] 10 mg/(m² · d),静脉滴注,第 1 ~ 3 天;阿糖胞苷(海正辉瑞制药有限公司,国药准字 H20054695) 150 mg/(m² · d),第 1 ~ 7 天。并必要支持治疗,适当充分水化、碱化、止呕、护胃、护肝等,PLT < 20 × 10⁹/L 则输注同型机采血小板,并止血药物;当 HGB < 60 g/L 则输注同型红细胞悬液;中性粒细胞 < 0.5 × 10⁹/L 则注射重组人粒细胞刺激因子,若感染则予敏感抗菌药物治疗,连续治疗 4 周。观察组在对照组基础上加用八珍汤治疗,药物组成有党参、白术、茯苓、黄芪各 30 g,当归、川芎、芍药、甘草、鸡血藤、何首乌、补骨脂各 10 g,熟地黄 20 g。并随症加减,如脾虚加薏苡仁、山药、扁豆各 10 g,低热加黄柏、地骨皮、知母各 10 g,腹胀加陈皮、厚朴各 10 g,纳差加麦芽、神曲各 10 g,盗汗加浮小麦、麻黄根各 10 g,失眠加肉桂、远志各 10 g。(所有中药均购自亳州市安博药业有限公司,生产批号 28392829) 以上药物水煎煮,取汁 400 mL,每日 1 剂,分早晚 2 次服用,连续治疗 4 周。

1.7 观察指标

观察 2 组患者治疗前、完成治疗后血常规、Notch 信号通路相关蛋白、生命质量、免疫功能变化并比较,比较 2 组患者不良反应和骨髓抑制程度情况。

1.7.1 2 组患者血常规指标评价 观察 2 组患者治疗前、完成治疗后血常规指标 HGB、粒细胞、PLT、WBC 变化并比较。空腹抽取静脉血 3 mL,2 000 r/min 离心 15 min, -70 ℃ 冰箱中保存,采用血常规仪器进行。

1.7.2 2 组患者 Notch 信号通路相关蛋白指标评价

观察 2 组患者治疗前、完成治疗后 Notch 信号

通路相关蛋白变化并比较。空腹抽取静脉血 3 mL,2 000 r/min 离心 15 min, -70 ℃ 冰箱中保存。经电泳、转膜、封闭、加一抗、洗膜、加二抗、洗膜、发光,采用 OmageJ 分析图片条带灰度值^[5]。

1.7.3 2 组患者生命质量比较 观察 2 组患者治疗前、完成治疗后生命质量 QLQ-C30 评分变化并比较。评价指标总共有 9 个项目,包括躯体、角色、认知、情绪、社会功能等 5 个功能项目,疲劳、疼痛、恶心、呕吐等 4 个症状项目。每个项目分成 4 个等级,1 分为无发生,2 分为有时发生,3 分为经常发生,4 分为频繁发生。功能项目评分越高则生命质量越高,症状项目则评分越高则生命质量越低^[6]。

1.7.4 2 组患者不良反应比较 观察 2 组患者治疗过程中是否存在感染、电解质紊乱、肝肾功能异常、黏膜损伤、恶心呕吐等不良反应,完成治疗后进行统计^[7]。

1.7.5 2 组患者免疫功能比较 观察 2 组患者免疫功能指标 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgA、IgM、IgE、NK 细胞变化并比较。空腹抽取静脉血 3 mL,2 000 r/min 离心 15 min, -70 ℃ 冰箱中保存,采用酶联免疫吸附法检测 IgA、IgM、IgE,采用流式细胞仪检测 CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞^[8]。

1.7.6 2 组患者疗效比较 按照世界卫生组织骨髓抑制标准,观察 2 组患者完成治疗后骨髓抑制分级保护情况,分为 0 ~ IV 级,级别越高则骨髓抑制程度越重^[9]。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 22.0 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,本研究所有数据均符合正态分布,用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者血常规指标比较 完成治疗后 2 组患者 HGB、粒细胞、PLT、WBC 较治疗前均显著升高 (*P* < 0.05),完成治疗后观察组以上指标均显著高于对照组 (*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 2 组患者血常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	HGB(g/L)	WBC(× 10 ⁹ /L)	PLT(× 10 ⁹ /L)	粒细胞(× 10 ⁹ /L)
对照组(<i>n</i> = 38)				
治疗前	68.24 ± 7.82	2.31 ± 0.23	35.64 ± 2.45	0.71 ± 0.13
治疗后	82.45 ± 9.47 *	4.12 ± 0.35 *	70.31 ± 4.13 *	2.34 ± 0.52 *
观察组(<i>n</i> = 38)				
治疗前	68.22 ± 7.81	2.29 ± 0.25	35.62 ± 2.43	0.72 ± 0.14
治疗后	106.64 ± 12.44 *△	5.41 ± 0.42 *△	88.95 ± 5.67 *△	3.21 ± 0.61 *△

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

2.2 2 组患者 Notch 信号通路相关蛋白比较 完成治疗后 2 组患者 jagl、notch2 较治疗前均显著下降, 观察组完成治疗后 numb1、numb2 较治疗前均显著升高 ($P < 0.05$), 对照组完成治疗后较治疗前 numb1、numb2 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 完成治疗后观察组 jagl、notch2 显著低于对照组, numb1、numb2 显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 2 组患者生命质量指标比较 完成治疗后 2

组患者疲劳、疼痛、恶心、呕吐积分较治疗前均显著下降, 躯体、角色、认知、情绪、社会功能积分较治疗前显著升高 ($P < 0.05$), 完成治疗后观察组疲劳、疼痛、恶心、呕吐显著低于对照组, 余均显著高于对照组 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.4 2 组患者不良反应比较 完成治疗后观察组感染、电解质紊乱、肝肾功能异常、黏膜损伤、恶心呕吐发生率均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 3 2 组患者 Notch 信号通路相关蛋白比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	jagl	notch2	numb1	numb2
对照组 ($n = 38$)				
治疗前	3563.44 ± 345.23	5523.44 ± 562.45	2434.65 ± 312.23	2878.45 ± 441.34
治疗后	2562.31 ± 234.16 *	4632.71 ± 341.56 *	2512.38 ± 382.12 *	2912.44 ± 451.51 *
观察组 ($n = 38$)				
治疗前	3563.41 ± 345.61	5524.67 ± 561.14	2431.45 ± 310.45	2871.14 ± 440.21
治疗后	2111.11 ± 145.95 * [△]	4122.31 ± 214.66 * [△]	2895.67 ± 231.56 * [△]	3453.56 ± 478.58 * [△]

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, [△] $P < 0.05$

表 4 2 组患者生命质量比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	躯体功能	角色功能	认知功能	情绪功能	社会功能
对照组 ($n = 38$)					
治疗前	65.63 ± 4.56	66.12 ± 5.12	69.23 ± 4.37	70.11 ± 5.75	66.78 ± 7.24
治疗后	72.44 ± 5.12 *	73.32 ± 5.78 *	77.46 ± 5.61 *	79.57 ± 6.51 *	76.77 ± 8.57 *
观察组 ($n = 38$)					
治疗前	65.61 ± 4.55	66.14 ± 5.14	70.01 ± 4.35	70.13 ± 5.73	67.01 ± 7.26
治疗后	81.38 ± 6.34 * [△]	82.45 ± 7.35 * [△]	86.56 ± 6.73 * [△]	88.84 ± 7.85 * [△]	89.32 ± 9.94 * [△]

组别	疲劳	疼痛	恶心	呕吐
对照组 ($n = 38$)				
治疗前	29.35 ± 4.51	14.55 ± 2.72	38.95 ± 6.74	39.11 ± 7.83
治疗后	20.38 ± 2.46 *	10.11 ± 2.11 *	28.96 ± 5.12 *	27.85 ± 6.21 *
观察组 ($n = 38$)				
治疗前	29.51 ± 4.53	15.01 ± 2.71	39.01 ± 6.77	39.62 ± 7.88
治疗后	15.66 ± 1.78 * [△]	7.13 ± 1.03 * [△]	20.12 ± 3.54 * [△]	20.12 ± 4.57 * [△]

注:组内与治疗前比较, * $P < 0.05$;组间与对照组比较, [△] $P < 0.05$

表 5 2 组患者不良反应比较 [例 (%)]

组别	感染	电解质紊乱	肝肾功能异常	黏膜损伤	恶心呕吐
对照组 ($n = 38$)	9 (23.68)	8 (21.05)	11 (28.95)	5 (13.16)	10 (26.32)
观察组 ($n = 38$)	4 (10.53) *	3 (7.89) *	4 (10.53) *	2 (5.26) *	3 (7.89) *

注:与对照组比较, * $P < 0.05$

表 6 2 组患者免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgA (g/L)	IgM (g/L)	IgE (IU/mL)	NK 细胞 (%)
对照组 ($n = 38$)							
治疗前	30.44 ± 2.45	27.84 ± 5.13	1.31 ± 0.53	2.52 ± 0.86	1.77 ± 0.55	14.22 ± 2.45	13.56 ± 2.51
治疗后	31.22 ± 2.67	26.01 ± 5.17	1.41 ± 0.55	2.53 ± 0.88	1.79 ± 0.56	14.24 ± 2.51	14.11 ± 2.54
观察组 ($n = 38$)							
治疗前	30.45 ± 2.46	27.86 ± 5.12	1.38 ± 0.55	2.54 ± 0.88	1.79 ± 0.57	14.24 ± 2.46	13.58 ± 2.53
治疗后	38.13 ± 3.12 * [△]	22.38 ± 5.90 * [△]	1.98 ± 0.71 * [△]	3.12 ± 0.94 * [△]	1.99 ± 0.75 * [△]	18.99 ± 3.12 * [△]	18.46 ± 4.13 * [△]

注:与治疗前比较, * $P < 0.05$;与对照组比较, [△] $P < 0.05$

表 7 2 组患者骨髓抑制程度比较[例(%)]

组别	0 级	I 级	II 级	III 级	IV 级
对照组 (n = 38)	5 (13. 16)	11 (28. 95)	13 (34. 21)	9 (23. 68)	0 (0. 00)
观察组 (n = 38)	10 (26. 32) *	15 (39. 47)	10 (26. 32)	3 (7. 89) *	0 (0. 00)

注:与对照组比较,**P* < 0. 05

2. 5 2 组患者免疫功能指标比较 完成治疗后观察组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgE、IgA、IgM、NK 细胞较治疗前均显著升高,CD8⁺ 显著下降(*P* < 0. 05),而对照组治疗前、完成治疗后比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05),完成治疗后观察组 CD8⁺ 显著低于对照组,余均显著高于对照组(*P* < 0. 05)。见表 6。

2. 6 2 组患者骨髓抑制程度比较 完成治疗后观察组骨髓抑制程度 0 级显著高于对照组,III 级显著低于对照组,比较差异有统计学意义(*P* < 0. 05)。见表 7。

3 讨论

在八珍汤中,以党参和熟地黄为君药,有益气养血功效。党参甘平,归脾肺经,能补中益气生津,补脾养胃、鼓舞清阳、振动中气,且无刚燥之弊,且润肺生津而不犯寒凉、滋胃阴而不湿,养血而不滋腻。熟地黄甘温,归肝肾经,具有补血养阴、填精益髓功效。记载称“填骨髓、长肌肉、生精血、补五脏内伤不足、通血脉、利耳目”,是补虚之要药,以白术、茯苓、当归、白芍、补骨脂为臣药,白术、茯苓能益气健脾渗湿,白术为补气健脾第一要药,两药能防止当归、熟地黄、何首乌等滋腻碍脾,能协助党参健脾补后天作用^[10]。当归、白芍能养血和营,和何首乌、熟地黄协调可滋补肝肾、补髓填精、补益精血,达到精血同源。血能化精,精能生髓化血,故精血充盛,抑制骨髓精血复生,补骨脂补肾助阳,阴阳双补。余药均为佐使药,川芎活血行气,能防止补益药物补而滞;鸡血藤活血补血,祛瘀生新,和当归、白芍能活血补血、养血敛阴,和川芎同用能活血行气;黄芪补益脾胃,和当归能补气补血活血,无形之气促有形之血生长,甘草调和诸药,益气和^[11-12]。现代药理学认为,党参能调节脾胃、抗疲劳、增强免疫、促进骨髓造血功能,能促进机体生长、增强机体免疫功能,促进血细胞生成,改善血液系统作用,兴奋中枢神经。白术挥发油能调节胃肠功能,增加机体免疫力,减轻化疗药物不良反应,提高生命质量^[13]。茯苓能调节细胞分子分泌,活化巨噬细胞,NK 细胞等,强化机体细胞、体液免疫,能逆转肿瘤耐药性。当归能促进造血干细胞增殖,改善造血微环境,抗免疫调节,信号转导通路作用,能加速造血微环境恢复。川芎嗪能促进骨髓

内皮细胞表达,血管内皮生长因子磷酸化,改善放射损伤小鼠骨髓微环境,促进造血恢复重建。白芍能增加巨噬细胞吞噬性,拮抗环磷酰胺对外周血 T 淋巴细胞抑制性,且有止痛、抗炎、保肝作用。熟地黄多糖能抑制全血细胞减少,促进造血干细胞增殖、分化,发挥补血功效^[14]。何首乌能促进红细胞生成素受体和转录因子表达,促进骨髓抑制贫血造血功能恢复。黄芪水煎液能刺激造血红系祖细胞增殖分化,促进 G0 期红系细胞进入 S 期,恢复骨髓造血功能,改善骨髓髓腔形态学,升高白细胞、单核细胞、红细胞和血小板,诱导骨髓造血功能恢复。鸡血藤促进骨髓增殖,减轻化疗骨髓抑制作用,有抗癌、刺激造血双重作用,减少骨髓抑制性。补骨脂中的香豆素类、黄酮类等具有抗肿瘤、免疫调节、雌激素作用,能抗氧化、抗菌和抗抑郁等作用,能通过诱导凋亡、诱导线粒体变性达到抗肿瘤作用^[15-16]。

Notch 信号通路是一种高度保守通路,是骨髓损伤再修复过程中重要调控通路。Notch 信号通过和 jagl 调控化疗后骨髓抑制造血恢复,且抑制髓系分化,其能参与造血调控,广泛存在各种动物细胞中,对造血系统起重要作用,能调控干细胞增殖、分化,高度表达于造血干细胞,造血微环境中骨髓基质细胞^[17]。Numb 是一种膜相关蛋白,其不对称分布对细胞分化起关键作用,和肿瘤发生紧密相关,而 Notch 是一种跨膜受体蛋白,numb 和 Notch 互为拮抗关系,numb 通过抑制 notch 活性来调节细胞不对称关系,numb 蛋白位于 notch 上游,拮抗 notch 通路活性,numb 适活则会引起异常细胞分化、增殖,导致肿瘤形成、骨髓抑制发生^[18]。结果显示,经八珍汤治疗后 jagl、notch2 显著下降,numb1、numb2 显著升高,这说明八珍汤能抑制过度激活 notch 信号通路,减轻骨髓抑制。

结果显示,八珍汤治疗后患者 QLQ-C30 评分功能评分显著提高,症状积分显著下降,且血常规 HGB、粒细胞、PLT、WBC 均显著提高,这和八珍汤能提高免疫球蛋白和 T 淋巴细胞,免疫力增加有关^[19]。且从不良反应上发生率较低,骨髓抑制程度低,可见该汤剂能提高化疗后骨髓抑制病情,能提高疗效。

参考文献

- [1] 魏海梁, 李京涛, 闫曙光, 等. 八珍汤治疗恶性肿瘤化疗后白细胞减少症临床研究[J]. 陕西中医, 2018, 39(11): 1508-1510.
- [2] 杨艳菁. 八珍汤加味治疗化疗后白细胞减少症的效果评价[J]. 当代医药论丛, 2018, 16(20): 199-200.
- [3] 陆再英, 钟南山. 内科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 74.
- [4] 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, 2005.
- [5] 王晖, 李博玲, 周伟, 等. 参麦注射液对白血病患者化疗后不良反应和免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2017, 38(10): 1441-1442.
- [6] 陈红丽. 参麦注射液缩短白血病骨髓抑制期的临床效果[J]. 实用中西医结合临床, 2017, 17(12): 40-41.
- [7] 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.
- [8] 陈志雄. 急性白血病的分期辨证治疗[J]. 中国医药学报, 1999, 14(5): 44-46.
- [9] 吴红花, 王金燕, 刘春霞. 益髓汤对恶性血液病化疗患者造血功能的影响[J]. 中医学报, 2016, 31(5): 635-638.
- [10] 毕海平, 孙志军. 八珍汤加减治疗恶性肿瘤患者化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2018, 26(7): 60-61.
- [11] 罗世政, 舒进忠, 唐上宜, 等. 加味八珍汤对宫颈癌化疗患者骨髓抑制情况影响的分析[J]. 贵阳中医学院学报, 2018, 40(4):

43-45.

- [12] 周复兴. 加味八珍汤联合化疗对晚期大肠癌患者生命质量及免疫功能的影响[J]. 临床医药文献(连续型电子期刊), 2018, 5(52): 44-45.
- [13] 贾磊, 张跃强. 八珍汤加减对肺癌化疗后骨髓抑制的影响[J]. 北方药学, 2018, 15(1): 53.
- [14] 郭书伟. 中药八珍汤配合放化疗对中晚期食管癌患者免疫功能及生命质量的影响研究[J]. 亚太传统医药, 2017, 13(10): 126-127.
- [15] 余莹, 范丽丽, 程健, 胡莉文. 改良八珍汤治疗急性白血病化疗后骨髓抑制临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(3): 377-380.
- [16] 赵伟汀. 加味八珍汤对化疗后骨髓抑制影响的临床研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [17] 白鸽, 付槟梵, 徐鑫, 等. 精元康胶囊对齐多夫定致骨髓抑制小鼠骨髓 Notch 信号通路的影响[J]. 中医学报, 2017, 32(5): 697-703.
- [18] 范丽丽. 补肾健脾法对急性粒细胞白血病化疗后骨髓抑制的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2016.
- [19] 刘安琪. 八珍汤加减治疗非小细胞肺癌化疗所致骨髓抑制及对 CD3、CD4、CD8 水平影响[D]. 哈尔滨: 黑龙江中医药大学, 2015.

(2019-03-06 收稿 责任编辑: 王明)

(上接第 2076 页)

- [7] Pan Y, Zhao J, Mei J, et al. Evaluation of nonpermanent inferior vena cava filter placement in patients with deep venous thrombosis after lower extremity fracture: A single-center retrospective study[J]. Phlebology, 2015, 56(1): 395-395.
- [8] Niikura T, Sakai Y, Lee S Y, et al. Rate of venous thromboembolism after complex lower-limb fracture surgery without pharmacological prophylaxis[J]. Journal of Orthopaedic Surgery, 2015, 23(1): 37-40.
- [9] 梁兵鑫, 胡三保. 低分子肝素钙联合气压式血液循环驱动器防治老年骨折患者术后下肢深静脉血栓的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(35): 4989-4991.
- [10] 朱春玲. 低分子肝素钙联合双嘧达莫治疗下肢骨折患者术后下肢深静脉血栓的疗效[J]. 新乡医学院学报, 2016, 33(1): 64-66.
- [11] 郑勇, 马木提江, 秦承东, 等. 丹参川芎嗪与低分子肝素预防下肢骨折术后深静脉血栓形成疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(9): 967-969.
- [12] Jia W, Liu J, Tian X, et al. Tempofilter II implantation in patients with lower extremity fractures and proximal deep vein thrombosis[J]. Diagn Interv Radiol, 2014, 20(3): 245-30.
- [13] Fukushima S, Sasaki K, Arima J, et al. Preoperative Wait Period and Postoperative Lower Extremity Deep Venous Thrombosis in Cases of Hip Fracture[J]. Orthopedics Traumatology, 2014, 63(4): 872-

874.

- [14] Li Q, Fan JY, Han JY. Chinese herbal remedies affecting thrombosis and hemostasis: A review[J]. World J Tradit Chin Med, 2015, 1(2): 38-49.
- [15] Chana-Rodríguez F, Mañanes RP, Rojo-Manaute J, et al. Methods and Guidelines for Venous Thromboembolism Prevention in Polytrauma Patients with Pelvic and Acetabular Fractures[J]. Open Orthop J, 2015, 9: 313-20.
- [16] 王静华, 刘武岩, 谢博多, 等. 推拿配合持续冰敷对全膝关节置换术后康复及预防下肢深静脉血栓形成的效果[J]. 世界中医药, 2017, 12(6): 1432-1435.
- [17] 杨军, 冯丽娜, 贺自克. 补阳还五汤对高龄股骨转子间骨折患者髋关节置换术后凝血与血液流变学指标的影响研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(6): 1023-1026.
- [18] 许超, 彭宗生, 魏芳, 等. 丹参川芎嗪注射液对股骨折保守治疗患者凝血功能及 D-二聚体的影响[J]. 临床军医杂志, 2015, 43(10): 1089-1090.
- [19] 李震亮, 姚冬梅, 玄桂兰. 丹参川芎嗪注射液联合低分子肝素治疗急性脑梗死的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2016, 31(8): 1184-1187.

(2018-05-29 收稿 责任编辑: 王杨)