

双黄升白冲剂与粒-巨噬细胞集落刺激因子治疗 肺癌化疗骨髓抑制 44 例临床研究

徐振晔¹ 朱晏伟¹ 周卫东¹ 张 晖¹ 邓海滨¹ 吴 继¹ 祝利民¹ 张 铭¹ 王中奇¹ 王立芳²

摘要 目的:观察中药双黄升白冲剂对非小细胞肺癌患者化疗所致骨髓抑制、白细胞减少的疗效。方法:选择化疗复治为主的中医辨证为气阴两虚的非小细胞肺癌患者 44 例,按自身交叉对照随机分为 AB、BA 两组,每例连续化疗两个周期。A 为治疗周期,化疗后白细胞(WBC) $\leq 2.5 \times 10^9/L$ 起口服双黄升白冲剂;B 为对照周期,化疗后 WBC $\leq 2.5 \times 10^9/L$ 起用粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)皮下注射。动态检测 WBC、嗜中性粒细胞计数(ANC),并观察临床症状变化。结果:升高 WBC 有效率 A、B 两周期分别为 77.27%、79.55%,两周期差异无显著性($P>0.05$);WBC 与 ANC 减少持续时间 A 周期长于 B 周期;临床症状改善率 A 周期优于 B 周期。结论:中药双黄升白冲剂对肺癌化疗所致骨髓抑制具有明显的升高白细胞、改善临床症状的作用。

主题词 肺肿瘤/药物治疗 白细胞减少/中医药疗法 @ 双黄升白冲剂

骨髓抑制是化疗常见的副反应,主要表现为白细胞的减少,由此常导致化疗中断或并发感染,甚至危及生命。双黄升白冲剂为龙华医院肿瘤科徐振晔主任医师治疗化疗后骨髓抑制的经验方,多年的临床观察与实验研究^[1,2]证明,其不仅可以升高化疗患者的白细胞,改善骨髓造血微环境,调节骨髓粒细胞分化抗原 Gr-1⁺ 细胞率,而且可以改善临床症状。本研究采用前瞻性随机自身交叉对照的方法,对双黄升白冲剂与粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)治疗非小细胞肺癌患者化疗骨髓抑制进行了临床研究,现将研究结果报告如下。

1 临床资料

1.1 病例选择:(1)纳入标准:①经 X 线、CT、细胞学、病理学等确诊为非小细胞肺癌;②中医辨证为气阴两亏;③年龄 18~76 岁;④Karnofsky 评分 ≥ 70 分,预计可完成全程治疗并同意接受化疗的患者;⑤血常规检查白细胞(WBC) $\geq 4.0 \times 10^9/L$,嗜中性粒细胞计数(ANC) $\geq 2.0 \times 10^9/L$ 。(2)排除标准:①化疗期间发生 IV 度骨髓抑制且伴有高热者;②合并严重心、肝、肾、血液系统疾病患者;③ WBC $< 4.0 \times 10^9/L$ 者。

基金项目:国家中医药管理局资助课题(00-01LP43)

1 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科,上海市宛平南路 725 号(200032)

2 上海中医药大学 2001 级硕士生

收稿日期:2003-04-15;修回日期:2003-06-13

1.2 一般资料:共选择龙华医院 2000 年 9 月~2002 年 10 月住院患者 44 例。其中男 29 例,女 15 例;年龄 42~78 岁,平均 61 岁;腺癌 27 例,鳞癌 11 例,腺鳞癌 3 例,肺泡癌 1 例,未分型 2 例;IV 期 22 例,III 期 16 例,II 期 2 例,I 期 4 例;初治 9 例,复治 35 例,治疗前平均化疗 1.5 次。本试验 AB 组 22 例,BA 组 22 例,两组患者性别、年龄、病理类型、分期无统计学差异,组间及自身两次化疗前白细胞总数、中性粒细胞数无统计学差异,治疗组与对照组具有可比性($P>0.05$)。

2 治疗及观察方法

2.1 实验药品:GM-CSF 选用厦门特宝生物工程有 限公司生产的特而立,(98)卫准字第 S-01 号,75 μ g/支;丝裂霉素(MMC)由浙江海正药业股份有限公司生产,浙卫药准字(1996)第 192101 号;长春地辛(VDS)由杭州赛诺菲圣德拉堡民生制药公司生产,国药准字 H10950109;顺铂(DDP)由山东齐鲁制药厂生产,鲁卫药准字(1995)第 062051 号;长春瑞宾(NVB)由法国皮尔-法伯制药公司生产,批准文号 331845.8。双黄升白冲剂由上海中医药大学附属龙华医院生产(沪卫药剂 S96-101),该制剂由生黄芪、黄精、女贞子、天花粉、骨碎补等组成。上述各药加水煎煮两次,药液合并,离心分离,去淀粉和固体物质后减压浓缩至比重 1.20(温度控制在 60 $^{\circ}$ 以下),称取一定量的麦芽糊精(流浸膏,麦芽:糊精=2:1),置流化床喷雾制粒机内混合制粒,用冷风冷却后整粒分装,每包含生药 15g。

2.2 实验设计:采用随机自身交叉对照试验,每例患者连续观察两个化疗周期。入选者随机进入 AB 或 BA 组,A 为治疗周期,化疗后 WBC $\leq 2.5 \times 10^9/L$ 起口服双黄升白冲剂,每次两包,每日两次,两周为 1 个疗程;B 为对照周期,化疗后 WBC $\leq 2.5 \times 10^9/L$ 起用特而立上臂三角肌皮下注射,每次 75 μ g,每日 1 次,5 天为 1 个疗程。同一患者两周期化疗药物、剂量及用药顺序均完全一致。治疗期间动态观察 WBC、ANC 及症状改变。观察期间不得输血,不能用其它任何对白细胞有影响的药物。若伴有发热给予退热、预防性抗感染等对症处理。对骨髓严重抑制者给予严密观察,进行床边隔离消毒。

2.3 化疗方案:选用治疗非小细胞肺癌常用的 MVP

或 NP 方案。MVP 方案:MMC6~8mg/m²d₁,VDS2.5~3mg/m²d₁,d₈,DDP70~80mg/m² 分量 d₁,d₂,d₃。NP 方案:NVB25~30mg/m²d₁,d₈,DDP 用药同上。以上化疗用药均采用静脉给药。

2.4 观察项目:(1)外周血白细胞计数:从用药第 1 天至用药两周内,隔日检测 WBC、ANC(若 WBC≤1.0×10⁹/L 则每日检测),并记录 WBC 减少持续时间(WBC≤2.5×10⁹/L 至 WBC≥4.0×10⁹/L 的时间)、中性粒细胞减少持续时间(记录开始至 ANC≥2.0×10⁹/L)。(2)症状积分:观察神疲乏力、咽干口燥、腰腿酸软、头晕眼花、食欲不振等症状,并进行评分。评分方法:按无、轻、中、重分别记 0 分、1 分、2 分、3 分。

2.5 统计学分析:SPSS 10.0 软件,定性资料用 χ^2 检验,定量资料用 t 检验。

3 治疗结果

3.1 疗效标准:参考《中药新药临床研究指导原则》^[3]制定。(1)升高白细胞疗效标准:显效:治疗后两周内连续两次 WBC≥5.0×10⁹/L 或由 WBC<2.0×10⁹/L 上升至 4.0×10⁹/L 以上;有效:治疗后两周内未达到显效标准,连续两次 WBC 比治疗前提高 100%,且 ANC≥1.5×10⁹/L;无效:治疗后未达到显效或有效标准。(2)症状改善标准:明显改善:治疗后临床症状积分值下降≥2/3;部分改善:治疗后临床症状积分值下降<2/3,但≥1/3;无改善:治疗后临床症状积分值下降<1/3。

3.2 治疗结果

3.2.1 两周期有效率比较:A 周期显效 30 例,有效 4 例,无效 10 例,显效率 68.18%,总有效率 77.27%;B 周期显效 29 例,有效 6 例,无效 9 例,显效率 65.91%,总有效率 79.55%。 χ^2 检验显示两周期显效率及总有效率均无统计学差异($P>0.05$)。

3.2.2 对Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制治疗效果的比较:A 周期发生Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制例数为 28 例,Ⅱ度骨髓抑制例数为 16 例,Ⅲ度、Ⅳ度发生率为 63.64%;B 周期发生Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制例数为 26 例,Ⅱ度骨髓抑制例数为 18 例,Ⅲ度、Ⅳ度发生率为 59.09%。 χ^2 检验两周期Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制发生率无统计学差异($P>0.05$)。治疗后Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制 A 周期显效 18 例,有效 2 例,无效 8 例,显效率为 64.29%、有效率为 71.43%;B 周期显效 19 例,有效 2 例,无效 5 例,显效率为 73.08%,总有效率为 80.77%。 χ^2 检验两周期显效率与有效率均无统计学差异($P>0.05$)。

3.2.3 白细胞、中性粒细胞减少持续时间比较:WBC 上升至 4.0×10⁹/L 以上的时间 A 周期为 11.0±3.1

附表 两周期 WBC 与 ANC 减少持续时间比较(天, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	WBC	ANC
A 周期	22	11.0±3.1*	11.3±3.0*
B 周期	22	8.3±3.1	7.6±3.2

* 与 B 周期比较, $P<0.01$

天,B 周期为 8.3±3.1 天;ANC 升至 2.0×10⁹/L 以上的时间 A 周期为 11.3±3.0 天,B 周期为 7.6±3.2 天, t 检验显示,两周期差异均有显著性意义($P<0.01$)。见附表。

3.2.4 治疗后临床症状改善情况比较:A 周期明显改善 28 例,部分改善 6 例,无改善 10 例,明显改善率 63.64%,总改善率 77.27%;B 周期明显改善 14 例,部分改善 11 例,无改善 19 例,明显改善率 31.82%,总改善率 56.82%。 χ^2 检验明显改善率与总改善率 A 周期均高于 B 周期,其中明显改善率差异有显著性($P<0.01$)。

3.3 不良反应:44 例患者服用双黄升白冲剂期间未发现任何不良反应,皮下注射特而立期间有 5 例出现发热,4 例出现肌肉酸痛,4 例出现全身酸痛,12 例出现疲劳倦怠。

4 讨论

在最常用的联合化疗方案中,流行的方案有顺铂(Cisplatin)加足叶乙甙(Etoposide),顺铂加长春花碱(Vinblastine),在欧洲为顺铂加长春地辛(Vindesine)或皂白噻吩甙(Teniposide)^[4,5]。对于较新的药物,一些随机研究资料支持顺铂加长春瑞宾(Vinorelbine)作为标准方案^[6]。MVP 与 NP 方案是国际上 20 世纪 80~90 年代常用的治疗非小细胞肺癌的化疗方案,其最突出的毒副反应为骨髓抑制,临床主要表现为白细胞的减少,由此常导致化疗中断或并发感染,甚至危及生命。在长期的临床观察中我们注意到,化疗后骨髓抑制患者多表现为神疲乏力、腰膝酸软、食欲不振、脉象虚软等气阴两亏证。双黄升白冲剂即针对此证以益气养阴、补肾生髓为组方原则,方由生黄芪、黄精、女贞子、天花粉、骨碎补等 6 味中药组成。生黄芪性味甘温,擅长补气;黄精擅长养阴填精,二者共为君药。女贞子滋阴养血,骨碎补强髓坚骨,二药并用增强生黄芪、黄精之力,同为臣药。天花粉养阴生津,可减轻生黄芪、骨碎补的温燥之性,为佐药。诸药并用,共奏益气养阴、补肾生髓之功。

从结果中可以看出,就升白疗效而言,双黄升白冲剂在治疗非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制(包括Ⅲ度、Ⅳ度骨髓抑制)方面具有与特而立非常近似的升白疗效;

双黄升白冲剂治疗期间白细胞与中性粒细胞持续减少天数长于特而立,其原因与中药起效较慢有关,但与特而立相比,Ⅲ度、Ⅳ度化疗骨髓抑制发生率无统计学差异,对Ⅲ度、Ⅳ度化疗骨髓抑制显效率与有效率亦无统计学差异,可以认为,双黄升白冲剂是一种治疗肺癌化疗骨髓抑制安全而高效的药物。在临床症状改善情况方面,应用双黄升白冲剂治疗后症状改善情况明显优于特而立,且应用期间未发现任何不良反应,应用特而立则常发生发热、肢体酸痛、乏力、疲劳倦怠等副反应,提示双黄升白冲剂在升高白细胞的同时还具有改善机体其它方面功能的作用。

从卫生经济学的角度出发,由于昂贵的医疗开支增加了社会及患者家庭的负担,因此很有必要选择研制价廉效高的药物应用于临床。GM-CSF 目前售价较高,每疗程花费数千元甚至上万元不等,而双黄升白冲剂每疗程花费仅 200 元左右。在我国目前经济条件下,大量应用 GM-CSF 不完全适合我国国情。通过本课题的临床研究,在卫生经济学方面双黄升白冲剂具有明显的优势,这为研制与开发治疗化疗骨髓抑制的药物提供了一条新的途径。

综上所述,双黄升白冲剂在治疗肺癌化疗后骨髓抑制方面具有疗效好、成本低的特点。它在对抗化疗后白细胞减少(包括重度骨髓抑制)方面具有与 GM-CSF 相似的疗效,且能改善临床症状,无明显毒副作用。

参考文献

- 1 徐振晔,朱晏伟,周卫东,等.双黄升白冲剂对化疗引起骨髓抑制的临床研究及小鼠骨髓超微结构的观察.中国中西医结合杂志,2001,21(5):328-331.
- 2 徐振晔,鞠艳芳,史桂英.双黄升白冲剂调节骨髓粒细胞分化抗原 Gr-1⁺细胞的实验研究.美国中华骨科杂志,2001,7(2):164-165.
- 3 郑筱萸主编.中药新药临床研究指导原则.北京:中国医药科技出版社,2002:177.
- 4 Figueredo AT, Hryniuk WM, Strautmanis I, et al. Cotrimoxazole prophylaxis during high dose chemotherapy of small cell lung cancer. J Clin Oncol, 1985, 3(1):54-64.
- 5 Valdivieso M, Cabanillas F, Keating M, et al. Effects of intensive induction chemotherapy for extensive disease small cell bronchogenic carcinoma in protected environment—prophylactic antibiotic units. Am J Med, 1984, 76(3):405-412.
- 6 徐振晔,杨宇飞主编.肺癌中西医结合治疗.北京:人民卫生出版社,2002:7.

丹栀逍遥散加味配合西药治疗 Graves 病 41 例

贾 遇 文*

Graves 病是一种伴甲状腺激素分泌增多的器官特异性自身免疫病。典型表现有高代谢症候群、甲状腺肿大及眼征。属中医学“瘰病”范畴。近 5 年来,笔者运用丹栀逍遥散加味配合西药治疗本病 41 例,疗效满意,并与单用西药治疗的 41 例作对比观察,现报告如下。

1 临床资料

治疗组 41 例,女 32 例,男 9 例;年龄 21~42 岁,平均年龄 32 岁;病程 2 个月~5 年。对照组 41 例,女 33 例,男 8 例;年龄 20~41 岁,平均年龄 31 岁;病程 3.5 个月~6 年。两组资料经统计学处理,差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。诊断标准参照人民卫生出版社第五版《内科学》中诊断标准。

2 治疗方法

对照组口服丙硫氧嘧啶、心得安。治疗过程中,根据甲状腺功能复查的结果及症状体征等调整药物剂量。治疗时间 1.5 年。治疗组在对照组治疗的基础上,用丹栀逍遥散加味:牡丹皮 0.3 份,栀子 0.3 份,当归 1 份,柴胡 1 份,茯苓 1 份,白术 1 份,甘草 0.3 份,生姜 0.3 份,薄荷 0.3 份,青皮 1 份,川芎 2 份,浙贝母 3 份,玄参 3 份,生牡蛎 3 份。共研末为水丸,每次 6g,每日

2 次。风阳内盛,手指及舌体颤抖者,加钩藤、白蒺藜平肝熄风;胃热多食易饥者,加生石膏、知母清泄胃热;心悸不宁者,加柏子仁、酸枣仁养心安神等。

3 治疗结果

疗效标准:痊愈:症状体征消失,甲状腺功能检查正常,TRH 兴奋试验恢复正常,停药后 1 年未复发。好转:治疗期症状体征减轻或消失,甲状腺功能检查好转或正常,TRH 兴奋试验未恢复正常,停药后 1 年内复发。无效:症状体征减轻不明显,或因过敏反应或副作用,不能坚持用药物治疗,改用¹³¹I 或手术治疗者。结果:治疗组 41 例,痊愈 35 例,好转 6 例,无效 0 例,总有效率为 100%;对照组 41 例,痊愈 20 例,好转 18 例,无效 3 例,总有效率为 92.68%,两组痊愈率分别为 85.37%、48.48%,组间比较差异有显著性($P<0.05$)。

4 讨论

目前西医治疗 Graves 病有药物治疗、¹³¹I、手术 3 种治疗方法,但各有利弊,且治愈率不高,有一定副作用及并发症。丹栀逍遥散主治肝脾血虚、化火生热之证,在此加浙贝母、玄参、生牡蛎软坚散结;川芎活血化瘀;青皮行气,并随症加减治疗“瘰病”具有清泄肝火、行气化痰、软坚散结之妙,且久服不伤脾胃及阴血,正合“瘰病”乃气滞痰凝血瘀壅结颈前之基本病理,故收效满意。

* 湖南省澧县中医院(415500)

收稿日期:2003-04-14