

择时服药防治化疗所致白细胞减少的临床对比观察

中国中医研究院广安门医院 李永浩*

导师:余桂清

内容提要 择时服药组化疗期间白细胞计数降低程度较轻且回升较快,其白细胞减少的发生率(12.9%)明显低于习惯服药组(48.4%),其化疗完成率(96.8%)高于习惯服药组。提示择时服药可能有利于化疗的顺利完成。

主题词 抗肿瘤药,多剂联用/副作用 白细胞减少症/预防和控制 补气药[剂]/治疗应用 补血药[剂](中药)/治疗应用

在中医药防治化疗所致白细胞减少方面,目前国内许多学者已做了大量工作,并取得一定的疗效。但在这一领域,能否通过择时服药以进一步提高疗效的研究,迄今未见报道。我们于1989年8月~1990年6月进行了益气生血汤防治化疗所致白细胞减少的择时服药临床观察,现报告如下。

一、临床资料

1. 病例选择:凡恶性肿瘤有明确病理诊断和临床分期,生活能自理,无其他脏器严重合并病症,作首次或再次(距上次化疗3个月以上)化疗的患者,治疗前血、尿、便常规及心、肝、肾功能检查正常,列为观察对象。

2. 一般情况及分组:本文共观察符合以上病例选择条件者62例,其中男19例,女43例。年龄25~73岁,平均51岁。62例中诊断为乳腺癌33例,胃(贲门)肠癌15例,肺癌9例,其他癌瘤5例。将患者随机分为择时服药组和习惯服药组两组,每组各31例,两组在年龄、性别、体重、Karnofsky评分值、病种、肿瘤临床分期、既往化疗情况及本次化疗用药等方面的资料,经统计学处理均无明显差异

(P 均 >0.05),表明两组具有可比性。

3. 辨证分型:62例中辨证属脾胃气虚者34例(54.8%),症见面色萎黄,四肢乏力,纳食减少,大便溏泄,舌淡苔白,脉虚无力;气血不足者20例(32.3%),症见面色淡白或萎黄,头晕心悸,乏力自汗,少气懒言,舌质淡,脉细弱;其他证型8例(12.9%)。

二、治疗方法

1. 中药服用方法:在化疗期间直至疗程结束两组均服用益气生血汤煎剂,每日1剂,分2次服。择时服药组在早、午饭前各服一次,习惯服药组则按一般习惯,在早、晚饭前各服一次。

益气生血汤组成:生黄芪60克,当归12克,阿胶珠12克,鸡血藤30克,石韦30克,大枣12克,生麦芽20克,陈皮6克,生甘草5克。如口咽干燥可选加知母、麦冬;恶心呕吐可选加柿蒂、竹茹或法半夏、旋复花;腹胀可选加枳实、川朴等。加药限于三味之内,同时避免加用其他补益类药。

2. 化疗方案:主要根据病种及病理类型选用常规联合化疗方案,6周为一疗程。所用化疗方案主要有FM/C(5-Fu、MTX、CTX)、FMC、FMV、PCV、PFM等。化疗期间,两组病人均不服用其他提升白细胞药物。疗程中每周验血1次,如白细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$,可暂停化疗,待恢复正常后继续化疗。

三、观察结果

1. 两组白细胞计数变化比较:化疗开始

* 现在广州中医学院附属医院肿瘤科(广州510405)

后,择时服药组仅第3周和第4周白细胞降低较明显(与疗前自身对照比较 P 均 <0.05),第3周降低幅度为11.4%,第4周开始回升,降低幅度为9.1%;习惯服药组则自第2周白细胞开始明显降低,呈持续降低趋势(与疗前自身对照比较, P 均 <0.001),降低幅度达18.4~26.2%。说明择时服药组白细胞计数降低程度较轻且回升较快,习惯服药组则与此相反。

附表 两组白细胞计数($\times 10^9/L$)变化比较

时 间	择时服药组	习惯服药组
化疗前	$7.45 \pm 0.33(31)$	$6.90 \pm 0.32(31)$
化疗第1周	$0.19 \pm 0.35(31)$	$0.03 \pm 0.34(30)$
化疗第2周	$-0.13 \pm 0.33(31)$	$-1.27 \pm 0.34(31)^{***}$
化疗第3周	$-0.85 \pm 0.38(30)^*$	$-1.57 \pm 0.30(31)^{**}$
化疗第4周	$-0.68 \pm 0.33(30)^*$	$-1.41 \pm 0.38(31)^{**}$
化疗第5周	$-0.35 \pm 0.41(30)$	$-1.83 \pm 0.32(30)^{***}$
化疗第6周	$-0.48 \pm 0.50(29)$	$-1.70 \pm 0.41(26)^{**}$

注:(1)化疗前数值为均值 $\pm$ 标准误,其余数值为与化疗前自身对照比较的均差值 $\pm$ 标准误;(2)括号内为病例数;(3)与化疗前自身对照比较: * $P<0.05$, ** $P<0.001$;(4)两组间比较 $^{\Delta}P<0.05$, $^{\Delta\Delta}P<0.01$

2. 两组白细胞减少发生情况比较:凡化疗期间或疗后白细胞计数低于 $4 \times 10^9/L$ 时,即认为出现白细胞减少。白细胞减少者择时服药组有4/31例(12.9%),习惯服药组有15/31例(48.4%)。择时服药组发生率明显低于习惯服药组($P<0.01$)。

3. 两组化疗完成情况比较:择时服药组仅1例因白细胞计数持续降低而提前结束化疗,化疗完成率为96.8%;习惯服药组则有8例因相同原因未完成化疗,化疗完成率为74.2%。择时服药组化疗完成率高于习惯服药组($P<0.05$)。

四、讨论

时间药理学研究证明,药物作用的时间节律性普遍存在,其中昼夜节律最为重要,这种节律的存在主要与机体生理功能的节律变化有关。所以在实施时间治疗时,应着眼于人体生

理昼夜节律,选择合适的服药时间。

人体骨髓造血功能有一定的昼夜节律,骨髓细胞中处于DNA合成期者在早晨和中午最多,午夜最少⁽¹⁾,而DNA合成期是细胞增殖周期的起始阶段,提示:造血细胞在早晨至中午此段时间对增殖促进因子的感受性可能高于其他时间。如将生血中药集中在此段时间服用,有可能与体内调节因子起协同作用,因势利导,促使更多的骨髓细胞进入增殖周期,加快血细胞生成速度,提高防治白细胞减少的疗效。

金代李东垣主张,早晨或午前服用益气养血方药(如当归补血汤、黄芪当归人参汤)⁽²⁾。我们遵循古人的临床经验,参考现代时间药理学的研究成果,在临床上试用益气生血汤于早、午服用,获得较好疗效,优于早、晚服用的习惯服药法。

化疗期间,大多数患者在外周血白细胞减少的同时,往往伴见不同程度的全身乏力、面色无华、气短自汗、食欲减退、恶心呕吐等脾胃虚弱、气血不足之证,可见化疗损伤脾胃、耗气伤血具有一定的普遍性,提示临床治疗应重视补气血、健脾胃。本着这一原则我们以当归补血汤加味,组成了益气生血汤。方中以黄芪补气健脾,使有形之血生于无形之气;配当归、阿胶、鸡血藤,益气养血并举;伍大枣、麦芽、陈皮等补脾和胃,以资气血生化之源。同时根据现代药理学研究,重用了黄芪、鸡血藤,加用了石韦等具有提升白细胞作用的中药。因而诸药合用,在防治白细胞减少方面,取得了一定疗效,为择时服药研究创造了基本条件。

我们的工作初步的,有待今后继续验证和进一步探讨有关机理。

参 考 文 献

- (1) Mauer A M. Diurnal variation of proliferative activity in the human bone marrow. Blood 1965;26 (1):1.
- (2) 李杲. 兰室秘藏. 第一版. 北京: 中医古籍出版社, 1986: 68.