

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2014.13.013

生血丸防治化疗所致骨髓抑制 32 例临床观察

张丽丽, 赵林林, 李小江, 杨佩颖, 陈 亮, 于建春*

(天津中医药大学第一附属医院, 天津市南开区鞍山西道 314 号, 300193)

[摘要] 目的 观察生血丸对化疗所致骨髓抑制的临床疗效。方法 将 64 例确诊为非小细胞肺癌、肠癌、胃癌、乳腺癌的肿瘤患者随机分为治疗组和对照组各 32 例, 两组均给予常规剂量化疗方案。治疗组于化疗前 7 天开始口服生血丸; 对照组于化疗前 7 天开始口服益血生胶囊, 两组均以 28 天为 1 个疗程。于治疗前及治疗第 7、14、21 天检测两组血常规, 包括白细胞 (WBC)、血红蛋白 (HGB)、血小板 (PLT); 于治疗前后检测免疫功能指标, 即 T 细胞亚群 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$)、NK 细胞、白细胞介素-2 (IL-2)、白细胞介素-10 (IL-10)、 γ 干扰素 (INF- γ) 水平, 并进行临床症状积分、卡氏评分 (KPS)。结果 与治疗前比较, 化疗第 7 天, 对照组 WBC 显著下降 ($P < 0.05$); 两组化疗第 21 天与治疗前比较, WBC 均明显升高 ($P < 0.05$), 治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后治疗组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 对照组 $CD3^+$ 、NK 较治疗前明显升高 ($P < 0.05$); 治疗组治疗后 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。与治疗前比较, 治疗后两组 IL-2、INF- γ 水平均有所上升 ($P < 0.05$)。两组临床症状积分治疗后均较治疗前降低 ($P < 0.01$); 治疗后两组 KPS 评分均较治疗前上升 ($P < 0.05$); 治疗后两组 KPS 评分及临床症状积分比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 生血丸具有保护骨髓造血功能、提高机体免疫功能、改善临床症状及提高生活质量的作用, 且对提高 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平效果优于益血生胶囊。

[关键词] 化学疗法; 骨髓抑制; 生血丸; 免疫功能

恶性肿瘤是目前严重危害人类生命健康的常见病之一, 化疗作为现代医学恶性肿瘤治疗的主要手段, 在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时也杀伤正常的机体细胞, 对患者有多系统的、不同程度的毒副作用, 尤其是对增殖旺盛的骨髓造血干细胞的毒性更为严重^[1]。化疗可导致外周血以白细胞为主的全血细胞下降, 进而引起贫血、抗感染能力下降等严重不良反应, 若不采取相应的支持治疗, 反而会加重患者病情, 致使化疗失败。我们观察了生血丸对化疗患者的骨髓保护及免疫调节作用, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[2]有关标准, 确诊为非小细胞肺癌、肠癌、胃癌、乳腺癌。骨髓抑制诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范 (第六分册)》^[3]。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]中化疗损伤产生的脾肾不足、气血亏虚证。主症: 神疲、乏力、气短、心悸、头晕目眩、面色不华、腰膝酸软; 次症: 纳呆食少、手足麻木、舌质淡、脉沉细无力。具备主症 2 项 (舌象和脉象必具其一) 及次症 2 项, 即可诊断。

1.2 纳入标准

①有明确诊断的非小细胞肺癌、肠癌、胃癌、乳腺癌的肿瘤患者; ②中医辨证符合脾肾不足、气血亏虚证; ③接受本次化疗前未出现骨髓抑制; ④年龄 18~80 岁的住院患者; ⑤预计生存期 > 3 个月; ⑥受试者体力状况尚好, 卡氏评分 (KPS)^[5] > 60 分。

1.3 排除标准

①心功能衰竭, 肝肾功能指标 [丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、门冬氨酸氨基转移酶 (AST)、肌酐 (CR)、尿素氮 (BUN)] 超过正常最高值的 1.25 倍; ②血液病患者; ③拟同时采用放疗治疗

* 通讯作者: yujianchun2000@hotmail.com, (022)27432431

的患者；④研究前 2 周内服用升血药、影响免疫功能类药，包括一些特殊功效的滋补类药物者；⑤妊娠、哺乳期妇女，或精神病患者；⑥过敏体质，或对药物成分过敏者；⑦正在参加其他临床试验者。

1.4 一般资料

收集 2012 年 3 月至 2013 年 2 月在天津中医药大学第一附属医院肿瘤科住院的非小细胞肺癌、肠癌、胃癌、乳腺癌的肿瘤患者共 64 例，采用随机数字表法分为治疗组和对照组各 32 例。治疗组中男 16 例，女 16 例；年龄 35~78 岁，平均 (57.09 ± 11.31) 岁；病程 2.43~14.21 个月，平均 (9.36 ± 3.21) 个月；其中肺癌 13 例、乳腺癌 5 例、胃癌 5 例、结肠癌 5 例、直肠癌 4 例。对照组中男 15 例，女 17 例；年龄 37~79 岁，平均 (60.55 ± 11.89) 岁；病程 3.62~14.83 个月，平均 (10.20 ± 2.95) 个月；其中肺癌 14 例、乳腺癌 6 例、胃癌 4 例、结肠癌 4 例、直肠癌 4 例。两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。

2 方法

2.1 治疗方法

化疗方案：参照《内科肿瘤学》^[6]并根据行业标准规定的剂量强度进行治疗，非小细胞肺癌化疗方案：NP、TP、GP 方案；肠癌与胃癌化疗方案：XELOX 方案；乳腺癌化疗方案：CAF、CEF 方案。

治疗组：于化疗前 7 天开始口服生血丸（每袋 5g，含生药 3.125g；主要成分：鹿茸、黄柏、山药、炒白术、桑枝、炒白扁豆、稻芽、紫河车；天津中新药业股份有限公司达仁堂制药厂，批号 7080043），每次 1 袋，每日 3 次。

对照组：于化疗前 7 天开始口服益血生胶囊（每粒 0.25g，含生药 0.3793g；主要成分：阿胶、

鹿角胶、龟甲胶、鹿血、熟地黄、白芍、当归、牛髓、紫河车、党参、炙黄芪、白术；珠海金仁药业股份有限公司，批号 1008572），每次 4 粒，每日 3 次。

两组均以 28 天为 1 个疗程。

2.2 观察指标和方法

血常规：白细胞（WBC）、血红蛋白（HGB）、血小板（PLT）。分别于治疗前、化疗第 7、14、21 天检测。

免疫学指标：T 细胞亚群（ $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ ）及 NK 细胞、细胞因子 [白细胞介素-2（IL-2）、白细胞介素-10（IL-10）、 γ 干扰素（INF- γ ）]。分别于治疗前后检测。

临床症状积分：参照《中药新药临床研究指导原则》^[4]有关标准，分别于治疗前后评价。

KPS 评分：参照《肺癌中西医结合治疗》^[5]有关标准，分别于治疗前后评价。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件，计量资料采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，方差齐时采用 t 检验，方差不齐时采用秩和检验；等级资料用两样本比较的 Wilcoxon 秩和检验（校正）。计数资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前及治疗后不同时间外周血象变化情况

表 1 示，化疗第 7 天，对照组 WBC 下降显著，与治疗前比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)；化疗第 21 天两组 WBC 均明显升高，与治疗前比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)，治疗组高于对照组 ($P < 0.05$)。化疗后不同时间与治疗前比较，HGB 及 PLT 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)，化疗后同时段比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 两组肿瘤患者治疗前及治疗后不同时间 WBC、HGB、PLT 的比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	时间	例数	WBC ($\times 10^9$)	HGB (g/L)	PLT ($\times 10^{12}$)
治疗组	治疗前	32	5.78 $\pm$ 1.29	129.91 $\pm$ 7.29	225.00 $\pm$ 52.06
	化疗第 7 天	32	5.37 $\pm$ 2.25	124.33 $\pm$ 7.91	213.27 $\pm$ 54.72
	化疗第 14 天	32	5.68 $\pm$ 1.20	123.27 $\pm$ 9.92	203.18 $\pm$ 64.05
	化疗第 21 天	32	7.26 $\pm$ 1.35* Δ	126.91 $\pm$ 6.55	214.82 $\pm$ 52.48
对照组	治疗前	32	6.78 $\pm$ 1.66	130.91 $\pm$ 12.32	266.73 $\pm$ 85.61
	化疗第 7 天	32	5.22 $\pm$ 1.74*	128.64 $\pm$ 10.80	213.36 $\pm$ 58.03
	化疗第 14 天	32	5.91 $\pm$ 2.35	123.82 $\pm$ 11.3	218.00 $\pm$ 62.36
	化疗第 21 天	32	6.08 $\pm$ 1.21*	125.55 $\pm$ 8.10	221.09 $\pm$ 63.34

注：与本组治疗前比较，* $P < 0.05$ ；与对照组治疗后同时时间比较， $\Delta P < 0.05$

表 2 两组肿瘤患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK (%)
治疗组	治疗前	32	65.09±1.45	40.03±1.11	23.67±0.73	1.69±0.06	24.00±1.26
	治疗后	32	67.09±1.30*	41.74±0.98*△	23.95±0.76	1.74±0.05*△	25.27±1.85
对照组	治疗前	32	62.55±3.74	38.78±3.55	24.21±1.20	1.61±0.19	23.36±2.46
	治疗后	32	65.27±2.57*	40.05±2.46	24.47±0.77	1.64±0.12	25.55±1.34*

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，△ $P<0.05$

3.2 两组患者治疗前后 T 细胞亚群及 NK 细胞的比较

表 2 示，治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 较本组治疗前明显升高 ($P<0.05$)；对照组 CD3⁺、NK 较本组治疗前明显升高 ($P<0.05$)。两组治疗后比较，治疗组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平高于对照组 ($P<0.05$)。

3.3 两组患者治疗前后细胞因子水平比较

表 3 示，与治疗前比较，治疗后两组 IL-2、INF- γ 水平均有所上升，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，IL-10 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组比较，IL-2、IL-10、INF- γ 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 3 两组肿瘤患者治疗前后细胞因子水平比较 (pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	IL-2	IL-10	INF- γ
治疗组	治疗前	32	2.49±1.09	39.95±10.94	2.84±0.99
	治疗后	32	3.50±0.86*	39.32±10.59	3.91±1.32*
对照组	治疗前	32	2.62±0.98	40.03±10.79	2.90±0.97
	治疗后	32	3.56±1.03*	39.95±9.05	3.75±0.66*

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$

3.4 两组患者治疗前后临床症状积分及 KPS 评分比较

表 4 示，两组临床症状积分与卡氏评分治疗后均较治疗前降低，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组治疗后比较，差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

表 4 两组肿瘤患者治疗前后临床症状积分、KPS 评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	临床症状积分	KPS 评分
治疗组	治疗前	32	54.00±15.87	82.73±9.05
	治疗后	32	25.45±13.27*	90.91±7.01*
对照组	治疗前	32	55.09±17.30	83.64±8.09
	治疗后	32	29.27±12.79*	90.00±8.94*

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$

4 讨论

化疗药物通过作用于癌细胞增殖周期的不同环节，在抑制肿瘤细胞生长的同时，对正常细胞尤其

是增殖旺盛的骨髓造血细胞也同时造成严重损伤。本病归属于中医学“虚劳”、“血虚”等范畴。化疗药物属中医学病因之“毒物”范畴，在抑制或杀伤肿瘤细胞的同时，也杀伤正常机体细胞，往往造成患者虚者更虚的局面^[7]，因此扶正固本成为治疗的基本原则^[8]，故需采用补虚药，以补气养血、健脾和胃、滋补肾精为大法^[9]。近年来中医药治疗化疗后骨髓抑制仍以健脾益气、养阴生津和补肾填精为基本原则^[10]。

生血丸源于中国中医科学院广安门医院谢海洲教授临床验方。方中鹿茸、黄柏、山药、炒白术、桑枝、白扁豆、稻芽、紫河车，具有补肾健脾、填精补髓之功效。前期研究和临床资料^[11-12]表明，生血丸具有改善骨髓抑制和造血功能的作用。鹿茸温肾壮阳、强筋健骨、生精益血，是峻补元阳之要药，用于治疗精血两亏，活血又补血，生精益血^[13]，具有促进造血之功能。紫河车益气、养血、补精，有强壮作用，现代药理研究认为^[14-15]，紫河车可治疗贫血和白细胞减少症。白术、山药为健脾开胃之品，于大补之中防滋腻，有益气生血之作用。研究表明，白术能延长淋巴细胞寿命，提高免疫抑制动物脾细胞体外培养存活率，增强机体网状内皮系统的吞噬功能，促进细胞免疫，升高放化疗引起的白细胞减少，并有抗肿瘤等作用^[16]。黄柏为泻火滋阴、清解清泻之品，取其缓解滋补过峻之作用而有利于体内吸收。

本研究结果表明，生血丸与益血生胶囊均可保护骨髓造血功能，提高机体免疫功能，改善临床症状及提高生活质量，但生血丸对于化疗后白细胞的恢复作用更明显，对提高 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平方面效果更好，更有助于患者按时完成化疗治疗周期，有效控制病情，值得推广应用于临床。

参考文献

[1] 宋兴华, 司徒红林. 中医药治疗化疗后骨髓抑制研究进展[J]. 浙江中西医结合杂志, 2009, 19(5): 326-327.
[2] 中华医学会. 临床诊疗指南: 肿瘤分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 11.

- [3] 中华人民共和国卫生部药政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第六分册)[S]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991;2-3.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2002;102.
- [5] 杨宇飞, 徐振晔. 肺癌中西医综合治疗[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002;810.
- [6] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2005;12.
- [7] 李聚林, 冯五金. 冯五金教授治疗慢性胃炎癌前期病变经验探析[J]. 山西中医学院学报, 2010, 11(5):41-42.
- [8] 贾建华, 杨玉英. 参附注射液配合化疗对血细胞保护作用观察[J]. 浙江中西医结合杂志, 2004, 14(7):441-442.
- [9] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2008;142.
- [10] 徐小军, 章永红. 中医防治肺癌骨髓抑制的临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2010, 26(1):50-51.
- [11] 宋长凤, 孙玉玮, 庞连秀, 等. 生血丸的临床研究[J]. 中成药, 1990, 12(7):24-25.
- [12] 严苏纯, 王光普, 刘彤. 生血丸对骨髓抑制小鼠造血功能的调控作用[J]. 中草药, 2010, 41(11):1853-1856.
- [13] 王本祥, 陈晓光, 徐惠波. 鹿茸多胺对小鼠肝细胞 RNA 聚合酶活性的影响[J]. 药学报, 1990, 25(9):652.
- [14] 《全国中草药汇编》编写组. 全国中草药汇编(上册)[M]. 北京:人民卫生出版社, 1996;866.
- [15] 卢素琳, 夏曙华, 王荔平, 等. 紫河车养血作用的实验研究[J]. 贵阳医学院学报, 1998, 23(1):24-26.
- [16] 中华人民共和国药政管理局. 现代实用本草[M]. 北京:人民卫生出版社, 1997;248.

Clinical Observation on *Shengxue Pills* (生血丸) in Preventing and Treating 32 Cases of Chemotherapy-Induced Myelosuppression

ZHANG Lili, ZHAO Linlin, LI Xiaojiang, YANG Peiying, CHEN Liang, YU Jianchun

(The First Affiliated Hospital of Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193)

ABSTRACT Objective To observe the efficacy of *Shengxue Pills* (pills to promote the production of blood, 生血丸) for chemotherapy-induced myelosuppression. **Methods** Totally 64 cases of non-small cell lung cancer, colon cancer, stomach cancer and breast cancer were randomized into the treatment group and control group, with 32 in each. Both groups were given conventional chemotherapy. The patients in the treatment group began to taken *Shengxue Pills* 7 days before chemotherapy, while the patients in the control group were given *Yixuesheng Capsules* (益血生). One treatment course lasted for 28 days. The counts of white blood cell (WBC), hemoglobin (HGB) and platelet (PLT) were detected before treatment and on the 7th, 14th and 21st day of treatment in both groups. The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, natural killer (NK) cells, interleukin-2 (IL-2), IL-10 and interferon- γ (INF- γ) were detected before and after treatment. The scores of symptoms and Karnofsky performance status (KPS) were observed. **Results** The count of WBC was significantly decreased in the control group on the 7th day of chemotherapy ($P < 0.05$). The counts of WBC were significantly increased in both groups on 21st day of chemotherapy ($P < 0.05$), especially in the treatment group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased in the treatment group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺ and NK cells were significantly increased in the control group ($P < 0.05$). Comparing with the control group, the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were significantly increased in the treatment group ($P < 0.05$). The levels of IL-2 and INF- γ were significantly increased in both groups after treatment ($P < 0.05$). The symptom scores were significantly decreased in both groups after treatment ($P < 0.01$). The scores of KPS were significantly increased in both groups after treatment ($P < 0.05$). There was no significant difference between groups in the scores of symptoms and KPS after treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** *Shengxue Pills* can protect bone marrow function, enhance immune function, relieve clinical symptoms and improve quality of life, with a better efficacy in increasing the levels of CD4⁺ and CD4⁺/CD8⁺ as compared with *Yixuesheng Capsules*.

Keywords chemotherapy; myelosuppression; *Shengxue Pills* (生血丸); immune function

(收稿日期: 2013-11-06; 修回日期: 2013-12-31)

[编辑: 叶晨]