

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2013.01.005

生血丸治疗胃肠肿瘤化疗所致血象下降的临床疗效观察

林洪生¹, 杨宗艳¹, 张培彤¹, 侯 炜¹, 谢广茹², 解 英³, 严苏纯⁴, 富 琦⁵, 张 英¹

Clinical Efficacy Observation of Shengxue Pill in Treating Changes of Hematology of Chemotherapy in Gastrointestinal Cancer

Lin Hongsheng¹, Yang Zongyan¹, Zhang Peitong¹, Hou Wei¹, Xie Guangru², Xie Ying³, Yan Suchun⁴, Fu Qi⁵, Zhang Ying¹

1. Department of Oncology, Guang'anmen Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Department of Integrated, Tianjin Cancer Hospital; 3. Department of TCM, Shanxi Tumor Hospital; 4. Department of TCM, General Hospital, Affiliated Tianjin Medical University; 5. Department of Oncology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Affiliated of Capital Medical University

Abstract: Objective To explore the clinical efficacy of Shengxue pill in treating the changes of hematology of chemotherapy. **Method** One hundred and sixteen patients with gastrointestinal cancer were randomly divided into treatment group and control group. The treatment group was given combination therapy Shengxue pill and chemotherapy, and the control group was given chemotherapy alone. The changes of hematology were evaluated on the seventh day, fourteenth day, twenty-first day, and twenty-eighth day of chemotherapy. The QOL and some symptoms related to the Deficiency of Yang of Both Spleen and Kidney were evaluated as well. **Results** The total effective rate of the decrease of hematology of HGB, WBC, PLT in the treatment group was significantly lower than that of the control group. The QOL and the control of symptoms related to the Deficiency of Yang of Both Spleen and Kidney were better than that of the control group. **Conclusion** The clinical efficacy of Shengxue pill in treating the changes of hematology of chemotherapy is accurate, safe and reliable.

Key words: Shengxue pill; Chemotherapy; Changes of hematology; Gastrointestinal cancer

摘 要:目的 探讨生血丸用于治疗胃肠肿瘤化疗所致血象下降的临床疗效。**方法** 将 116 例胃肠肿瘤化疗患者随机分为两组,治疗组 59 例采用生血丸联合化疗治疗,对照组 57 例单纯化疗,评价两组患者化疗后第 7、14、21、28 天的血象变化情况。**结果** 治疗组化疗后血象下降的控制率均优于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而且在生活质量、中医证候改善等方面治疗组也优于对照组($P < 0.05$)。**结论** 生血丸预防胃肠肿瘤化疗所致血象下降疗效确切,安全可靠。

关键词: 生血丸;化疗;血象下降;胃肠肿瘤

中图分类号: R735.2; R735.3 **文献标识码:** A

0 引言

恶性肿瘤严重威胁人类的健康,化疗是治疗恶性肿瘤的主要方法之一^[1]。大多数恶性肿瘤患者在接受抗癌药物治疗后都会出现相应的血象下降。这是由于化疗药物在杀伤肿瘤细胞的同时,也作为一种毒性物质在损伤骨髓造血细胞的造血功能^[2],且

随着用药时间的延长,血象下降的加重,致使部分患者不能坚持用药,或因血象下降而导致患者体质衰弱,严重影响化疗的顺利实施。因此如何控制化疗所导致的血象下降对肿瘤的治疗具有重要意义。目前临床上常用粒细胞刺激因子,或者骨髓移植来解决化疗导致血象下降的问题,但是一方面价格昂贵,另一方面,粒细胞刺激因子易引起发热、乏力、肌肉酸痛、恶心、呕吐等不良反应,所以探索对化疗所致血象下降的有效中药已成为中医肿瘤研究的重要课题。生血丸是由天津达仁堂制药厂研制的中药六类新药。该药由鹿茸、黄柏、白术(炒)、山药、紫河车等

收稿日期:2012-07-03;修回日期:2012-10-24

作者单位:1. 100053 北京,中国中医科学院广安门医院肿瘤科;2. 天津肿瘤医院中西医结合科;3. 山西省肿瘤医院中医科;4. 天津医科大学总医院中医科;5. 首都医科大学附属北京市中医院肿瘤科

作者简介:林洪生(1949-),女,主任医师,主要从事中西医结合基础与临床研究

组成。本方源于中医研究院广安门医院著名老中医谢海洲教授数十年临床的验方。近年来,该药销售已覆盖全国。为进一步科学地验证生血丸应用于化疗后肿瘤患者的有效性和安全性,我们进行了生血丸上市后临床再评价的大样本、多中心、随机对照的临床研究,以进一步确认其临床疗效、安全性和不良反应。经全国五所医院(中国中医科学院广安门医院;天津肿瘤医院;山西省肿瘤医院;天津医科大学总医院;首都医科大学附属北京市中医医院)的临床观察,现总结报告如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2009 年 9 月—2011 年 9 月间在五家医院接受化疗的胃肠肿瘤患者 116 例。入选患者均有明确病理诊断为原发性胃肠癌,并符合脾肾阳虚证拟进行全身化疗,年龄 ≥ 18 岁, ≤ 70 岁,卡氏评分 ≥ 60 分,预计生存 3 月以上,自愿接受本药物试验治疗并签署知情同意书者,且试验治疗前一个月内未行放化疗或其他抗肿瘤治疗,未服用影响血象、免疫功能等药物,包括一些特殊滋补药者。将入选患者随机分为两组:治疗组 59 例,男 28 例,女 31 例,年龄 26~79 岁,平均 (59.9 ± 11.1) 岁,其中胃癌 30 例,肠癌 29 例,对照组 57 例,男 33 例,女 24 例;年龄 33~79 岁,平均 (58.0 ± 10.0) 岁,其中胃癌 29 例,肠癌 28 例,两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 脾肾阳虚证诊断标准

凡具备主症三项(食欲减退、腹胀、畏寒肢冷、腰膝酸软、神疲乏力、便溏)或主症二项次症(夜尿频数、耳鸣、气短)二项以上者,参考舌质脉象(舌质淡或有齿痕、脉细或沉细)者即可诊断为脾肾阳虚证。

1.3 化疗方案

胃癌患者化疗方案为顺铂(DDP)+醛氢叶酸(CF)+5-氟脲嘧啶(5-Fu)^[3];80 mg/m² DDP 分三天加入 0.9%氯化钠溶液 100 ml 中静脉滴注,30 min 完成滴注,配合适当的水化利尿;0.2 g CF 加入 5%葡萄糖 250 ml 中静脉滴注,2 h 内完成,1 次/天,第 1~5 天;CF 滴注完后滴注 5-Fu,300 mg/m² 5-Fu 加入 5%葡萄糖 250 ml 中静脉滴注,6~8 h 完成,1 次/天,第 1~5 天。肠癌患者化疗方案为草酸铂(L-OHP)+醛氢叶酸(CF)+5-氟脲嘧啶(5-Fu)^[3];第 1 天 130 mg/m² L-OHP 加入 5%葡萄糖 250 ml,2 h 内滴完;0.2 g CF 加入 5%葡萄糖 250

ml 中静脉滴注,2 h 滴完,1 次/天,第 1~5 天;CF 滴注完后滴注 5-Fu,300 mg/m² 5-Fu 加入 5%葡萄糖 250 ml 中静脉滴注,6~8 h 完成滴注,1 次/天,第 1~5 天。

1.4 治疗方案

对照组采用常规西药进行治疗;治疗组在常规西药治疗的基础上加用生血丸进行治疗。化疗第 1 天开始用生血丸,5 g,每日三次,口服。

1.5 观察指标

观察患者化疗第 7、14、21、28 天的血象变化情况及化疗完成率、生活质量、中医症候疗效、瘤体变化等。

1.6 评价标准

血象参照 WHO 急性亚急性毒性标准(五级)疗后做统计学处理^[2]。生活质量:用 FLIC 量表各领域及其计分(粗分)方法来评估治疗方案对患者生存质量的影响。以卡氏评分法,评为降低、稳定、提高三级。疗后比疗前增加 10 分以上者为提高,减少 10 分以上者为降低,无变化者为稳定。中医症状疗效评价标准参照《中药新药治疗临床研究指导原则》制定,将症状按轻、中、重分别记为 1、2、3 分;疗前症状与疗后症状分别相加,并进行比较;显效:治疗后积分比治疗前降低 2/3 以上($\geq 2/3$)。有效:治疗后积分比治疗前降低 1/3 及以上,但不足 2/3。无效:治疗后积分比治疗前降低不足 1/3($< 1/3$),甚至增加。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 14.0 统计软件对数据进行分析,计数资料比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果比较

2.1.1 血象情况分析 第一个化疗周期,7 天的血红蛋白、白细胞、血小板测定值组间比较,差异均有统计学意义;第二个化疗周期,21 天的血红蛋白、白细胞、血小板测定值组间比较,差异均有统计学意义;考虑合并升白药因素影响,以基线为协变量,排除中心与组别的交互作用后,两组血象测定值基线与 28 天治疗前后的差值,治疗组均小于对照组,经组间比较,血红蛋白治疗前后组间差异有统计学意义。结果表明,在化疗期间,两组血象均出现不同程度下降,对照组下降幅度较治疗组明显,说明生血丸对胃肠癌化疗时的血象下降有一定的保护作用,见表 1~4。

表 1 两组血常规各访视点情况比较(血红蛋白)($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The analysis of routine blood test between two groups at different time points(Hemoglobin)($\bar{x} \pm s$)

| Groups | n | 7 days | 14 days | 21 days | 28 days |
|-----------|----|---------------|--------------|---------------|--------------|
| Treatment | 59 | 114.53±14.99* | 117.1±14.13 | 115.81±15.88* | 118.71±16.70 |
| Control | 57 | 107.81±13.89 | 113.65±13.95 | 109.67±13.04 | 113.91±18.13 |

Note: *; Treatment group compared with control group, $P < 0.05$

表 2 各组血红蛋白测定值治疗前后差值的 LS Mean

Table 2 The LS Mean of the aberration between before and after chemotherapy in treated group and control group respectively(Hemoglobin)

| Groups | LS Mean | StdErr | 95% CI | P |
|-----------|---------|--------|----------------|--------|
| Treatment | 2.7588 | 1.6667 | -0.5446-6.0621 | |
| Control | 8.4904 | 1.6999 | 5.1212-11.8596 | 0.0175 |

Note: LS Mean; least square mean; StdErr; standard error

表 3 两组血常规各访视点情况比较(白细胞 $\times 10^6$)($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The analysis of routine blood test between two groups at different time points(White blood cell $\times 10^6$)($\bar{x} \pm s$)

| Groups | n | 7 days | 14 days | 21 days | 28 days |
|-----------|----|-------------|-------------|------------|-----------|
| Treatment | 59 | 4.19±1.09** | 5.14±1.49** | 3.8±1.21** | 5.20±1.68 |
| Control | 57 | 3.32±1.04 | 4.23±1.36 | 2.03±0.96 | 4.67±1.04 |

Note: **; Treatment group compared with control group, $P < 0.01$

表 4 两组血常规各访视点情况比较(血小板)($\bar{x} \pm s$)

Table 4 The analysis of routine blood test between two groups at different time points(Platelet)($\bar{x} \pm s$)

| Groups | n | 7 days | 14 days | 21 days | 28 days |
|-----------|----|----------------|--------------|--------------|--------------|
| Treatment | 59 | 103.37±12.72** | 205.71±75.87 | 94.10±12.87* | 205.19±63.98 |
| Control | 57 | 92.60±15.10 | 192.04±81.01 | 86.35±17.42 | 195.89±81.34 |

Note; compared with control group, *; $P < 0.05$; **; $P < 0.01$

2.1.2 中医证候疗效评价 在脾肾阳虚证候控制方面,治疗组明显优于对照组,组间比较差异有统计学意义,见表 5。在食欲减退等单项症状的控制方面,治疗组仅优于对照组,但除神疲乏力,气短两个症状组间比较差异有统计学意义外,其他均无统计学意义,具体数据略。说明,生血丸能在一定程度上缓解因化疗导致的脾肾阳虚证候及相关症状。

表 5 两组证候疗效评价比较

Table 5 The analysis of the effective in TCM syndrome between two groups

| Groups | n | Significantly effective | Effective | Ineffective | Efficient value | P |
|-----------|----|-------------------------|------------|-------------|-----------------|-------|
| Treatment | 59 | 27(45.76%) | 19(32.2%) | 13(22.03%) | 77.97% | |
| | | | | | CMHX2=7.27 | |
| Control | 57 | 17(29.82%) | 13(22.81%) | 27(47.37%) | 52.63% | 0.007 |

Note: CMHX2; cochram mantel haensel2

2.1.3 生活质量 本研究采用了两种方法来评价生活质量的改变情况,一是卡氏评分,二是癌症患者生活功能指标量表(FLIC),结果表明,生血丸配合化疗能在一定程度上改善患者的生活质量,但是与单纯化疗组相比,差异无统计学意义,具体数据略。

2.2 安全性评价和实验室检查

本次试验过程中发生不良事件 4 例,治疗组共 3 例,其中白细胞减少症、Ⅲ度骨髓抑制及胃肠阴道瘘各 1 例,对照组有 1 例出现皮疹,经研究者判断,均与试验用药关系无关,均非药物的不良反应。试验中未发生与试验药物有关的实验室检查指标的异常改变,临床试验安全性指标治疗前后异转率组间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各访视点两组生命体征指标的比较,差异均无统计学意义。

3 讨论

胃肠癌是危害我国人民健康常见恶性肿瘤。目前针对胃肠癌的治疗手段,化疗是除手术外的一种常用的治疗措施,既可被单独使用,也可作为综合治疗的重要措施,但因其毒性较大,往往会引起很多不良反应并发症及后遗症。如血象下降、消化道反应、疲劳、脱发、手足麻木等等。中医药能扶正培本,调整机体的内环境,与化疗药配合使用,可对化疗起到减毒增效的作用,因此,中医药与化疗相结合的治疗方法是恶性肿瘤综合治疗中最常用的方法之一。

在化疗的不良反应中,对患者影响最大的就是血象的减低,这直接影响到患者的化疗完成率和生活质量。中医中药预防化疗导致的血象下降方法很多,运用辨证分型施治,内服经方验方、中成药,甚至中西医结合治疗,且大多都取得了令人满意的疗效。相关学者探索了一些中药治疗化疗所致血象下降的方法:如,林氏^[4]用“益血灵”防治化疗所致血象下降,通过 155 例临床观察提示了该药可明显提高化疗完成率,不但保护了血象,尚可防止化疗引起的全身乏力及消化道症状,对心肝肾无损害。周氏^[5]采用随机对照的方法观察小檗胺防止化疗所致血象下降的疗效,并以白细胞计数在化疗期间不低于 $4 \times 10^6/L$ 为有效的判定标准,结果是治疗组有效率为 70.8%,对照组为 45.3%, $P < 0.01$,差异有统计学意义。

早在《灵枢·百病始生》就有“壮人无积,虚则有之”,李中梓的《医宗必读》中,认为“积之成也,正气不足而后邪气踞之”。可见产生肿瘤的内在原因是正气亏虚^[6]。中医认为化疗导致的血象下降主要

是:恶性肿瘤属中医症瘕等范畴,该病多为正虚邪实、肝脾肾受损,加之放化疗后元气大伤,以致正不胜邪,脾失健运肾不生髓,而致血象下降。

生血丸源于中医研究院广安门医院著名老中医谢海洲教授数十年临床的验方。方中主药鹿茸温肾壮阳、强筋健骨、生精益血,是峻补元阳的要药,用于治疗精血两亏,活血又补血,具有促进造血的功能;紫河车益气、养血、补精,有强壮作用;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;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,组方严谨,功效确切。补肾健脾,填精补髓。用于失血血亏,放化疗后全血细胞减少及再障性贫血。临床应用多年表明,具有较好的生血作用且未发现任何不良反应,而且动物实验表明,生血丸对环磷酰胺诱导的小鼠骨髓造血功能的损伤有拮抗作用,生血丸对环磷酰胺所致小鼠外周血象、骨髓有核细胞数的降低均有升高作用($P < 0.01$);对骨髓微核细胞增加有明显的拮抗作用($P < 0.05$);生血丸组小鼠骨髓细胞染色体畸变率显著低于模型组^[7]。更深一步的研究发现生血丸能提高骨髓抑制小鼠外周血血细胞和骨髓有核细胞计数;可促进骨髓抑制小鼠骨髓细胞从 G_0/G_1 期进入增殖周期;并能有效调节骨髓微环境中集落刺激因子的表达,提高骨髓抑制小鼠外周血网织红细胞计数,改善各系造血祖细胞集落,从而促进骨髓抑制小鼠的造血功能^[8-9]。

这从另一个侧面说明了生血丸对于化疗所致血象下降的保护作用。

目前,市面上有数种防治化疗血象下降的中成药,均为上世纪 90 年代上市的品种,在临床运用 20 余年,在其上市后进行有效性与安全性的再评价,具有一定的创新性和临床意义。因此我们率先在同类产品中进行了生血丸防治化疗血象下降的上市后的再评价。在研究设计方面,由于本次研究的主要目的是观察生血丸对化疗导致的血象下降的防治作用,包括红细胞下降,白细胞以及血小板的下降。研究结果表明生血丸用于预防胃

肠癌化疗期间的血象下降,疗效显著,安全可靠,能够有效提高了患者的生活质量,值得临床继续推广应用。

参考文献:

- [1] Xiao SD, Xu GM. Chinese gastroenterology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2008; 342. [萧树东, 许国铭. 中华胃肠病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 342.]
- [2] Sun Y. Medical oncology [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2001; 90. [孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001; 90.]
- [3] The diagnosis and treatment standards of Chinese common malignant tumors [S]. Beijing: Chinese Anti-cancer Association, 1999. [中国常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京: 中国抗癌协会, 1999.]
- [4] Lin HS, Zhang ZQ, Tang WX. Clinical and experimental studies on treatment of arrest of bone marrow caused by chemotherapy with herbal medicine [J]. Zhong Xi Yi Jie He Wai Ke Za Zhi, 1995, 1(5): 260-5. [林洪生, 张宗岐, 唐文秀. “益血灵”防治化疗产生血象下降的临床与实验研究[J]. 中西医结合外科杂志, 1995, 1(5): 260-5.]
- [5] Zhou D, Chen JH. A random clinical study of berbamine preventing the hematology decreasing by chemotherapy [J]. Ai Zheng, 1994, 13(6): 545-6. [周定, 陈建华. 小檗胺防止化疗所致血象下降的随机对照观察[J]. 癌症, 1994, 13(6): 545-6.]
- [6] Yu JW, Wang YX, Wu YQ, et al. The bibliometrics studies of the Hot-issues in Chinese medicine of oncology [J]. Guiyang Zhong Yi Xue Yuan Xue Bao, 2006, 28(3): 15-7. [余江维, 王永秀, 吴元黔, 等. 肿瘤病中医研究热点的文献计量学研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2006, 28(3): 15-7.]
- [7] Xie Q, Huang LP, Liu Q. The observation of the regulated effect of Shengxue Pills in medulla-suppressed mice induced by CTX [J]. Zhongguo Bing Li Sheng Li Za Zhi, 2003, 19(8): 1117-8. [谢强, 黄丽萍, 柳勤. 生血丸对环磷酰胺所致小鼠骨髓抑制的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2003, 19(8): 1117-8.]
- [8] Wang GP, Rong ZD, Zhang XL, et al. Mechanism of Shengxue Pills on promotion of hematopoietic function in myelosuppression mice [J]. Zhong Cao Yao, 2012, 43(6): 1162-5. [王光普, 荣子丹, 张晓乐, 等. 生血丸促进骨髓抑制小鼠造血功能的机制研究[J]. 中草药, 2012, 43(6): 1162-5.]
- [9] Yan SC, Wang GP, Liu T. Mechanism of Shengxue Pills on promotion of hematopoietic function in myelosuppression mice [J]. Zhong Cao Yao, 2010, 11(11): 1853-6. [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, 11(11): 1853-6.]

[编辑:安 凤;校对:刘红武]