

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.22.025

潞党参口服液防治气血两虚型肺癌化疗所致骨髓抑制临床观察*

宋爱英¹,李沛育²,高飞¹,唐仁哲¹,隋博文^{1△}

(1. 黑龙江中医药大学附属第一医院,黑龙江 哈尔滨 150040; 2. 黑龙江中医药大学,黑龙江 哈尔滨 150040)

摘要:目的 探讨潞党参口服液防治气血两虚型肺癌患者化学药物治疗(简称化疗)所致骨髓抑制的临床疗效。方法 选取医院2019年1月至2020年12月收治的气血两虚型肺癌患者62例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各31例。两组患者按肺癌病理类型不同给予对应化疗并口服鲨肝醇、护肝片等行常规治疗,视病情给予重组人粒细胞刺激因子(rhG-CSF)注射液皮下注射,观察组患者加服潞党参口服液。两组均以21d为1个治疗周期,共治疗4个周期。结果 两组患者化疗4周期后的白细胞计数(WBC)均显著降低($P < 0.01$),观察组化疗2及4周期后均显著高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);观察组患者rhG-CSF使用率及用量均显著低于对照组($P < 0.01$);观察组患者治疗后的中医证候积分显著降低($P < 0.01$),卡氏评分显著升高($P < 0.05$);两组患者骨髓抑制分级分布情况无显著差异,但观察组中重度(Ⅱ级及以上)骨髓抑制发生率显著低于对照组(41.94%比67.74%, $P < 0.05$)。结论 潞党参口服液能减轻气血两虚型肺癌患者化疗所致骨髓抑制的程度,维持白细胞计数,增强机体免疫功能,改善患者的中医证候,提高其生活质量。

关键词:潞党参口服液;气血两虚型;肺癌;化疗;骨髓抑制;临床疗效

中图分类号:R969.4;R734.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)22-0094-04

Clinical Observation of Ludangshen Oral Liquid in Preventing and Treating Chemotherapy - Induced Bone Marrow Suppression in Lung Cancer Patients with Qi and Blood Deficiency

SONG Aiyi¹, LI Peiyu², GAO Fei¹, TANG Renzhe¹, SUI Bowen¹

(1. The First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150040; 2. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin, Heilongjiang, China 150040)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of Ludangshen Oral Liquid in preventing and treating chemotherapy - induced bone marrow suppression in lung cancer patients with Qi and blood deficiency. **Methods** A total of 62 lung cancer patients with Qi and blood deficiency admitted to the hospital from January 2019 to December 2020 were selected and divided into the observation group and the control group according to the random number table method, with 31 cases in each group. According to the different pathological types of lung cancer, the patients in the two groups were given corresponding chemotherapy and oral administration of Batilol Tablets, Huguang Tablets and so on for routine treatment, and they were given subcutaneous injection of Recombinant Human Granulocyte Colony - Stimulating Factor (rhG-CSF) according to their condition. On this basis, the patients in the observation group were treated with Ludangshen Oral Liquid. Both groups were treated for four cycles with 21 d as a treatment cycle. **Results** The white blood cell count (WBC) in the two groups decreased significantly after four cycles of chemotherapy ($P < 0.01$). The WBC in the observation group was significantly higher than that in the control group after two and four cycles of chemotherapy ($P < 0.05, P < 0.01$). The use rate and dosage of rhG-CSF in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.01$). After treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score in the observation group decreased significantly ($P < 0.01$), while the Karnofsky (KPS) score in the observation group increased significantly ($P < 0.05$). There was no significant difference in the grade of bone marrow suppression between the two groups, but the incidence of moderate and severe myelosuppression (grade Ⅱ and above) in the observation group was significantly lower than that in the control group (41.94% vs. 67.74%, $P < 0.05$). **Conclusion** Ludangshen Oral Liquid can reduce the degree of chemotherapy - induced bone marrow depression in lung cancer patients with Qi and blood deficiency, maintain the WBC, enhance the immune function of the body, improve the patients' TCM syndromes, and improve their quality of life.

Key words: Ludangshen Oral Liquid; Qi and blood deficiency; lung cancer; chemotherapy; bone marrow suppression; clinical efficacy

原发性支气管肺癌在恶性肿瘤中的发病率和死亡率均较高^[1],据统计,全世界每年有约200万新发病例^[2]。化学药物治疗(简称化疗)是治疗肺癌的主要手段

之一^[3],但使用化疗药会产生多种毒副反应,严重时甚至危及生命。潞党参口服液可用于治疗化疗导致的脾肺气虚证,且近年来临床发现其对化疗后骨髓抑制有

*基金项目:黑龙江省应用技术与开发计划项目[GA19C109]。

第一作者:宋爱英,女,硕士,主任医师,教授,研究方向为中西医结合治疗恶性肿瘤,(电子信箱)1162036272@qq.com。

△通信作者:隋博文,男,博士,主任医师,研究方向为中西医结合治疗肺癌,(电子信箱)suibowen79@126.com。

一定疗效,可维持白细胞计数(WBC)水平。本研究中探讨了潞党参口服液防治气血两虚型肺癌化疗所致骨髓抑制的临床效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:符合《临床肿瘤内科手册(第6版)》^[4]、《中医肿瘤学》^[5]、《中医诊断学》^[6]中肺癌的相关诊断标准且证型为气血两虚型;首次化疗;如为腺癌,需确保EGFR和ALK基因未突变;年龄18~75岁;一般情况良好;预计生存期大于6个月。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

排除标准:严重肺部感染;心、肝、肾功能严重不全;过敏体质;依从性差;妊娠期或哺乳期;有明显精神状态、行为异常,不能正常表述主观感受。

病例选择与分组:选取医院2019年1月至2020年12月收治的肺癌患者62例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各31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。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n=31$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups ($n=31$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X}\pm s$,岁)	病理类型(例)				临床分期(例)		卡氏评分 ($\bar{X}\pm s$,分)
			鳞癌	腺癌	鳞腺癌	小细胞肺癌	Ⅲ	Ⅳ	
观察组	21/10	56.48 $\pm$ 3.20	8	17	2	4	17	14	74.84 $\pm$ 5.70
对照组	18/13	56.36 $\pm$ 4.17	9	17	2	3	16	15	75.48 $\pm$ 6.23

1.2 方法

两组患者均予口服鲨肝醇、护肝片等常规治疗,并给予相应化疗^[7],鳞癌给予GP方案(吉西他滨+顺铂);腺癌给予AP方案(培美曲塞+顺铂);鳞腺癌给予TP方案(紫杉醇+顺铂);小细胞肺癌给予EP/EC方案(依托泊苷联合顺铂或卡铂)。以21 d为1个治疗周期,均治疗4个周期。根据患者WBC及中性粒细胞水平,结合骨髓抑制情况,给予重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF,哈药集团生物工程有限公司,国药准字S20053081,规格为每支200 μ g)皮下注射,每6~24 h 1次,直至WBC $\geq 4.0\times 10^9/L$ 停药。对过敏和消化道不适等症状行对症处理。观察组患者于化疗首日起加服潞党参口服液(山西正来制药有限公司,国药准字Z20059002,规格为每支10 mL)10 mL,每日3次,直至化疗结束。

1.3 观察指标

1)WBC,记录化疗第2、4周期结束后WBC水平,观察WBC首次低于正常值时所处化疗周期数;2)治疗过程中rhG-CSF使用情况;3)中医证候评分,参照《中药新药临床研究指导原则》制订评分标准(相关标准见

表2)进行评估;4)骨髓抑制情况,参照世界卫生组织(WHO)分级标准(见表3,分级以单项指标最高分级为准),记录患者骨髓抑制的程度及发生率;5)患者体力状况,治疗前后采用卡氏评分(KPS)评价,满分100分,得分越高表示体力越好。

表2 中医证候评分标准

Tab. 2 Scoring criteria of TCM syndrome

症状	0分	1分	2分	3分
咳嗽	无	偶发咳嗽	持续咳嗽,较轻可缓解	严重咳嗽,较难缓解
乏力	无	不耐劳力,可日常活动	勉强坚持日常活动	不能坚持日常活动
气短	无	一般劳动出现气短	稍有活动即气短	安静时出现气短
消瘦	无	体质量减轻1~2 kg	体质量减轻2~4 kg	体质量减轻 >4 kg
饮食	正常	食量减少 $<1/3$	食量减少 $1/3\sim 1/2$	食量减少 $>1/2$

表3 WHO骨髓抑制分级标准

Tab. 3 WHO grading criteria of bone marrow suppression

指标	0级	I级	II级	III级	IV级
WBC($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
血小板计数($\times 10^9/L$)	>100	75~99	50~74	25~49	<25
血红蛋白水平(g/L)	≥ 110	95~109	80~94	65~79	<65
粒细胞计数($\times 10^9/L$)	≥ 2.0	1.5~1.9	1.0~1.4	0.5~0.9	<0.5

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示,组间比较行独立样本 t 检验,组内比较,数据符合正态分布行配对样本 t 检验;不符合正态分布行非参数秩和检验;计数资料以例表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表4至表7。观察组中重度(II级及以上)骨髓抑制发生率为41.94%,明显低于对照组的67.74%($P<0.05$)。

表4 两组患者WBC比较($\bar{X}\pm s, \times 10^9/L, n=31$)

Tab. 4 Comparison of WBC between the two groups ($\bar{X}\pm s, \times 10^9/L, n=31$)

组别	治疗前	化疗第2周期	化疗第4周期
观察组	6.64 $\pm$ 0.84	5.11 $\pm$ 1.95	4.14 $\pm$ 1.29**
对照组	6.41 $\pm$ 1.03	4.03 $\pm$ 1.57	3.16 $\pm$ 0.84**
t 值	0.93	2.62	3.54
P 值	0.36	0.02	0.00

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$ 。表7同。

Note: Compared with those before treatment,* $P<0.05$,** $P<0.01$ (for Tab. 4 and 7).

3 讨论

化疗药物应用于肺癌治疗历史悠久、疗效肯定,其毒副反应亦备受关注,其中以造血系统受损而造成的骨髓抑制最常见。现代研究表明,化疗药物主要通过促使骨髓纤维化、抑制功能和减少骨髓中成熟血细胞释

表5 两组患者WBC首次降低时化疗周期及骨髓抑制分级(例, $n=31$)

组别	化疗周期				骨髓抑制分级				
	第1	第2	第3	第4	0级	I级	II级	III级	IV级
观察组	3	7	12	9	6	12	7	4	2
对照组	4	13	8	6	3	7	11	8	2
Z值		1.51					2.02		
P值		0.13					0.04		

表6 两组患者rhG-CSF使用情况比较($n=31$)

组别	用药例数	使用率(%)	使用量($\bar{X} \pm s, \mu\text{g}$)
观察组	12	38.71 [#]	2 616.67 $\pm$ 312.86 [#]
对照组	18	58.06	3 877.78 $\pm$ 399.35

注:与对照组比较,[#] $P < 0.01$ 。

Note:Compared with those in the control group,[#] $P < 0.01$.

表7 两组患者中医证候及KPS评分比较($\bar{X} \pm s$,分, $n=31$)

组别	中医证候评分		KPS评分	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	9.32 $\pm$ 1.42	4.16 $\pm$ 1.69 ^{**}	74.84 $\pm$ 5.70	83.55 $\pm$ 4.86 [*]
对照组	9.39 $\pm$ 1.45	6.26 $\pm$ 1.73 ^{**}	75.48 $\pm$ 6.23	78.38 $\pm$ 6.37
t值	0.18	3.71	502.50	282.00
P值	0.86	0.00	0.73	0.00

放等机制产生骨髓抑制^[8],继而导致贫血和免疫力下降,如未及时治疗会造成严重感染,影响化疗进程,甚至危及生命。现阶段临床常以注射rhG-CSF来升高中性粒细胞计数,提高机体免疫力,而该药价格不菲,且辅助治疗中使用可能会增加长期损害的风险,如发热、骨痛、脾破裂、血管炎、骨髓异常增生或急性髓细胞白血病^[9-11],严重影响患者的生活质量和预期寿命。故探索高效、低毒、廉价的治疗措施或药物有重要意义。

中医理论认为,癌病由正气内虚、阴阳失调、外邪蕴结所致,属“虚劳”“血劳”范畴,化疗所致机体损伤属药毒损伤,进一步加重正气虚损。临床会产生头晕乏力、面白神疲等症状,治疗宜用补气养血之法。肺癌化疗尤伤肺、脾、肾三脏,肺主一身之气,肺气虚则卫气不实,外邪易侵;脾主运化、主统血,脾气损则气血乏源;病久耗伤肾精,精亏则不化髓,髓亏则不生血,《黄帝内经·素问》有云,“肾之合骨也”“肾不生则髓不满”“肾生骨髓”,骨髓的盈与亏取决于肾精的盛与衰,药毒侵蚀三脏而为病。故治疗中多采用益气生血、健脾补肾类中药,以提高机体免疫力、抑制化疗药物损伤^[12]。且已证实中医药辅助治疗对癌症及其治疗中的副反应有显著优势^[13]。

潞党参为党参之上品,《本草利害》言其“甘平,补中气,和脾胃,补肺,益气升津,微虚者宜之”“上党所出者良”。潞党参口服液有补中益气、健脾益肺功效,肺脾健则气血充盛,中气足则邪不伤正。潞党参口服液能增强化疗患者的免疫功能,减轻骨髓抑制,维持WBC水平,提高临床疗效。现代药理学研究发现,潞党参中含有甾体类、苷类、酚酸类、木脂素类、多糖类等成分^[14],其中党参多糖能不同程度地抑制恶性肿瘤细胞增殖,也可通过调节免疫系统,如激活巨噬细胞相关功能,减少肿瘤细胞,从而达到抗肿瘤效果^[15]。相关动物实验发现,潞党参口服液可升高免疫因子水平以提高模型小鼠免疫力,同时减轻骨髓抑制^[16-20]。

本研究结果显示,观察组化疗2,4周期后WBC降幅明显小于对照组,出现中重度(II级及以上)骨髓抑制的比例明显低于对照组,说明潞党参口服液可维持患者化疗期间的WBC水平,提高机体免疫力,减轻骨髓抑制的影响;观察组WBC首次低于正常值的时间普遍晚于对照组,表明加服潞党参口服液能进一步增强患者对化疗的耐受性;观察组治疗后KPS评分显著高于对照组,中医证候评分显著低于对照组,表明加服潞党参口服液能进一步减轻患者的症状,显著提高其生活质量;且观察组rhG-CSF用量显著低于对照组。

综上所述,潞党参口服液能减轻气血两虚型肺癌患者化疗所致骨髓抑制程度,维持WBC,增强机体免疫功能,改善患者的中医证候,提高其生活质量。

参考文献

[1] 中华医学会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南(2019版)[J]. 中华肿瘤杂志,2020,42(4):257-287.

[2] THAI AA, SOLOMON BJ, SEQUIST LV, et al. Lung cancer[J]. Lancet (London, England), 2021, 398(10299):535-554.

[3] WANG Z, QI F, CUI Y, et al. An update on Chinese herbal medicines as adjuvant treatment of anticancer therapeutics[J]. Bioscience Trends, 2018, 12(3):220-239.

[4] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册(第6版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015:320-325.

[5] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 2020:30-47.

[6] 李灿东. 中医诊断学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2021: 157-163.

[7] 国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3):100-120.

[8] ASCHENBRENNER DS. New Drug Protects Against Myelosuppression Secondary to Lung Cancer Chemotherapy[J]. American Journal of Nursing, 2021, 121(6):21.

[9] RIZZO A. Use of granulocyte colony-stimulating factor for adult cancer patients: current issues and future directions[J]. Future oncology (London, England), 2021, 17(26):3411-3413.