

三黄三仙汤在预防晚期肺癌化疗患者白细胞减少的疗效观察及安全性评估

刘宝恩

【摘要】 目的 探讨三黄三仙汤在预防晚期肺癌化疗患者白细胞减少的临床疗效及安全性。**方法** 选择 76 例晚期肺癌患者,采用数字表法随机分成观察组 40 例与对照组 36 例,两组患者均采取化疗治疗,观察组给予三黄三仙汤口服,对照组给予鲨肝醇联合升白安口服。观察两组临床疗效、中医证候、白细胞及中性粒细胞计数等变化。**结果** 观察组与对照组的疾病疗效等级资料比较($u=3.037$)、中医证候等级资料比较($u=3.807$)、白细胞上升疗效等级资料比较($u=3.812$)、白细胞数量比较($t=3.654$)、中性粒细胞数量比较($t=4.265$),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 三黄三仙汤能有效改善患者临床症状与体征,增加白细胞和中性粒细胞表达水平,提高生活质量。

【关键词】 三黄三仙汤; 晚期肺癌; 化疗; 白细胞减少

【中图分类号】 R273 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.012

肺癌是全球目前发病率及死亡率最高的恶性肿瘤之一,晚期肺癌主要以化疗为主要治疗手段,但由于化疗药物选择性差,在杀死癌细胞的同时,对正常细胞亦造成极大的损伤^[1],引起骨髓抑制、胃肠道反应等一系列毒副作用,其中以白细胞减少最常见^[2]。患者可表现为神疲乏力、气短、头晕、舌淡脉细等,严重影响化疗效果。为探讨一种有效的预防晚期肺癌化疗所致白细胞减少的治疗方案,自 2011 年 7 月至 2013 年 6 月期间,广元市第四人民医院采取三黄三仙汤口服用于预防晚期肺癌化疗引起的白细胞减少,现将方法及结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 诊断标准

1.1.1 中医辨证分型 参照沈自尹《中医虚证辨证参考标准》^[3]分为:心脾两虚证、气阴两虚证、脾肾阳虚证、肝肾阴虚证 4 型。

1.1.2 白细胞减少诊断标准 参照《中药新药治疗白细胞减少症的临床研究指导原则》^[4]拟定:外周血液白细胞计数 $<4.0 \times 10^9/L$,中性粒细胞计数 $<2.0 \times 10^9/L$ (成人):伴有不同程度的中性粒细胞减少,单核细胞呈代偿性增多。

1.2 临床资料

76 例病例均为 2011 年 7 月至 2013 年 6 月期间在广元市第四人民医院拟行化疗治疗的晚期肺癌患者,均经病理学检查确诊。采用数字表法随即分为观察组 40 例及对照组 36 例,观察组男 26 例,女 14 例,年龄 34~73 岁,中位年龄

63.5 岁,疾病分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 17 例,病理性质:鳞癌 17 例,腺癌 13 例,小细胞肺癌 10 例;对照组男 24 例,女 12 例,年龄 35~72 岁,中位年龄 62.5 岁,疾病分期:Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 15 例,病理性质:鳞癌 16 例,腺癌 12 例,小细胞肺癌 8 例。排除化疗前肝肾功能及心电图有异常者。研究过程中无脱落、失访病例。两组患者性别比、中位年龄、病理性质、辨证分型等一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.3 方法

两组患者中,鳞癌、腺癌均采用 NP 化疗方案,即第 1、8 天静滴长春瑞滨($25 \text{ mg}/\text{m}^2$),第 1、2 天静滴顺铂($75 \text{ mg}/\text{m}^2$),间隔 3 周重复 1 个化疗周期,共 4 个周期;小细胞肺癌应用依托泊苷+卡铂化疗方案,即第 1 天静滴卡铂($300 \text{ mg}/\text{m}^2$),第 1~5 天静滴依托泊苷 $100 \text{ mg}^{[2]}$,间隔 3 周重复 1 个化疗周期,共 4 个周期,两组患者化疗期间均常规应用止吐、护肝、利尿药物。化疗的同时,观察组给予三黄三仙汤口服治疗,药物组成:生黄芪 30 g、黄精 30 g、黄芩 20 g、仙鹤草 30 g、仙茅 18 g、淫羊藿 15 g、白芍 12 g、当归 12 g、鸡血藤 15 g、女贞子 12 g。辨证加减:肝肾阴虚者加熟地黄 18 g、山药 15 g、麦冬 12 g;脾胃气虚者加白术 15 g、党参 15 g、甘草 6 g;脾肾阳虚者加骨碎补 15 g、菟丝子 12 g、肉苁蓉 12 g。水煎服,每天 1 剂,早晚分服。对照组给予鲨肝醇联合利可君口服治疗,鲨肝醇(湖南恒伟药业有限公司生产,国药准字:H43021442,批号 120314,20 mg/片)20 mg/次,3 次/天,利可君(哈药集团世一堂制药厂生产,国药准字:H23022988,批号 111006,20 mg/片)20 mg/次,3 次/天。两组患者均自化疗第一天开始服用,服用至化疗结束后 5 天停药。

作者单位:628000 四川省广元市第四人民医院中西医结合内科
作者简介:刘宝恩(1971-),本科,主治医师。研究方向:中西医结合内科。E-mail: 15116956160@163.com

1.4 观察指标

1.4.1 安全性观察 常规检查患者体温、脉搏、呼吸、血压、尿常规、心肝肾功能检查。

1.4.2 临床症状与体征 观察患者神志、纳差、大便频率、心音强弱、体重变化、脉率、手舌震颤、面色等临床症状及体征变化。

1.4.3 理化指标 采用血细胞自动分析仪每周一次检查白细胞计数(white blood cell count, WBC)、中性粒细胞计数(neutrophilic granulocyte count, NEUT)。

1.5 疗效评定标准

参照《中药新药治疗白细胞减少症的临床研究指导原则》^[4]拟定。

疾病疗效诊断标准:分为临床控制(患者症状消失、脉率正常、心律整齐、体重恢复)、显效(患者主要症状消失、脉率正常、心率改善、体重接近发病前)、有效(患者症状好转、脉率减慢、体重增加)、无效(患者症状、体重均无改善)4级。

中医证候疗效评定标准:分为痊愈(临床症状、体征消失或基本消失,症状积分减少 $\geq 95\%$)、显效(临床症状、体征明显改善,症状积分减少 $\geq 70\%$)、有效(临床症状、体征有所好转,症状积分减少 $\geq 30\%$)、无效(临床症状、体征无明显改善或加重,症状积分减少 $< 30\%$)4级。

升白疗效判断标准:分为显效(治疗后连续2次白细胞计数超过 $4 \times 10^9/L$,并维持2周以上)、有效(治疗后连续2次白细胞计数不足 $4 \times 10^9/L$,但较治疗前上升 $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9/L$,并维持至停药2周)、无效(经治疗后白细胞计数无明显提高,或升高不足 $0.5 \times 10^9/L$,总数低于 $3.0 \times 10^9/L$,无法继续化疗者)3级。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包对数据进行统计分析,白细胞计数、中性粒细胞计数等计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,用独立样本 t 检验分析,疾病疗效、中医证候疗效、白细胞上升疗效等用频数表示,采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组疾病疗效比较

观察组临床控制 21 例,显效 11 例,有效 5 例,无效 3 例,总有效率 92.5%,高于对照组的 66.7%。经 Ridit 分析, $u = 3.031, P = 0.038 < 0.05$,差异有统计学意义,见表 1。

表 1 观察组与对照组疾病疗效等级资料比较

组别	临床控制	显效	有效	无效
观察组($n = 40$)	21	11	5	3
对照组($n = 36$)	12	7	5	12

2.2 两组中医证候疗效比较

观察组中医证候痊愈 24 例,显效 11 例,有效 3 例,无效 2 例,总有效率 95.0%,高于对照组的 75.0%。经 Ridit 分析, $u = 3.807, P = 0.038$,差异有统计学意义,见表 2。

表 2 观察组与对照组中医证候疗效等级资料比较

组别	痊愈	显效	有效	无效
观察组($n = 40$)	24	11	3	2
对照组($n = 36$)	12	7	8	9

2.3 两组白细胞上升疗效比较

观察组升白显效 30 例,有效 8 例,无效 2 例,总有效率 95.0%,高于对照组的 75.0%。经 Ridit 分析, $u = 3.812, P = 0.036$,差异有统计学意义,见表 3。

表 3 观察组与对照组白细胞上升疗效等级资料比较

组别	显效	有效	无效
观察组($n = 40$)	30	8	2
对照组($n = 36$)	11	16	9

2.4 两组治疗前后 WBC 数量、NEUT 数量比较

观察组治疗前后 WBC 数量经配对样本 t 检验得 $t = 5.269, P < 0.05$,差异有统计学意义。对照组治疗前后 WBC 数量经配对样本 t 检验得 $t = 6.532, P < 0.05$,差异有统计学意义。两组治疗前 WBC 数量比较,差异无统计学意义,治疗后观察组 WBC 数量为 $(4.82 \pm 1.24) \times 10^9/L$,对照组为 $(4.03 \pm 1.12) \times 10^9/L$,经独立样本 t 检验得 $t = 3.654, P < 0.05$,差异有统计学意义。

观察组治疗前后 NEUT 数量经配对样本 t 检验得 $t = 4.131, P < 0.05$,差异有统计学意义。对照组治疗前后 NEUT 数量经配对样本 t 检验得 $t = 4.384, P < 0.05$,差异有统计学意义。两组治疗前 NEUT 数量比较,差异无统计学意义,治疗后观察组 NEUT 数量为 $(2.78 \pm 0.84) \times 10^9/L$,对照组为 $(2.04 \pm 0.62) \times 10^9/L$,经独立样本 t 检验得 $t = 4.265, P < 0.05$,差异有统计学意义。

表 4 观察组与对照组化疗前后 WBC 数量、NEUT 数量比较 $(\bar{x} \pm s)$

组别	WBC($\times 10^9/L$)	NEUT($\times 10^9/L$)
观察组($n = 40$)		
治疗前	3.27 ± 0.45	1.56 ± 0.36
治疗后	4.82 ± 1.24	2.78 ± 0.84
对照组($n = 36$)		
治疗前	3.26 ± 0.42	1.55 ± 0.23
治疗后	4.03 ± 1.12	2.04 ± 0.62

2.4 两组患者药物不良反应

两组患者肝肾功能及心电图均未发现明显异常,对照组出现 1 例皮疹,1 例轻度转氨酶升高,经抗过敏、保肝治疗后好转。

3 讨论

化疗是晚期肺癌的主要治疗手段,随着化疗药物剂量及

疗程的增加,毒副作用随之增加,特别是化疗后白细胞减少,造成患者机体免疫力下降,感染发生率增加^[5-6],使患者对化疗的耐受性降低,使化疗不能顺利进行,严重影响患者的生活质量甚至导致死亡。当前在临床工作中,对化疗过程中白细胞减少的预防用药研究甚少,西药多使用利可君及鲨肝醇等^[7],但疗效不甚理想,如本研究中对照组使用利可君联合鲨肝醇预防白细胞减少总有效率仅为 75.0%。此外,白细胞严重降低时还可注射粒细胞集落刺激因子^[8],该药升白细胞迅速,但价格昂贵,作用时间短,且易导致反跳,临床多用于白细胞减少后的对症治疗,亦不是理想的预防用药。近年来,应用中医药预防化疗后白细胞减少的相关研究逐渐受到重视^[9-10],如朱华亭等^[1]使用自拟参芪升白汤预防非小细胞肺癌患者化疗所致的白细胞减少症,张锦林等^[11]应用补康灵预防非小细胞肺癌化疗后白细胞减少症均获得良好疗效,说明中医药可有效预防化疗引起的白细胞减少症。

中医学将化疗后所致白细胞减少归属于“虚劳”、“血虚”等范畴,为气血亏虚,脾胃、肝肾两虚之证^[12]。中医学认为,恶性肿瘤属癥瘕或积证范畴,辨证可分为气滞血瘀、气虚血瘀、痰瘀互结等证型,最终致机体正气受损。肾主骨生髓,脾为气血化生之源,而化疗药物系寒毒外邪,易损害机体脾胃肾功能,致脾肾亏虚,血化生无源,髓不能满,故易引起骨髓抑制,出现白细胞减少症^[13],正气较前更亏,气虚日久则损及阳气,故化疗后患者多表现为头晕乏力、神疲懒言、面色苍白或微黄等气阳两虚之证。本研究所用三黄三仙汤中,黄芪补气升阳,益卫固表,为补气要药^[14],黄精益气养阴,滋补脾胃,鸡血藤补血行血,枸杞子、女贞子、淫羊藿滋补肝肾、善补肾中阴阳,诸药合用,共奏健脾益气、补肾生血之功能。陈宇等^[15]对三组小鼠分别使用不同剂量的三黄三仙汤进行研究,发现三黄三仙汤对小鼠具有抗疲劳作用,黄芪水提液可通过抗自由基提高小鼠的抗疲劳作用,黄精粗多糖能有效降低小鼠的血乳酸及尿素氮含量,具有很好的抗疲劳作用。现代药理研究表明,鸡血藤、枸杞子、白术均可通过提高机体免疫功能而发挥改善骨髓造血功能的作用,从而促进白细胞升高,而淫羊藿具有雄激素样作用,熟地黄具有类似肾上腺皮质激素样作用,综观全方,均具有提高免疫力而改善骨髓造血功能的作用。陶静等^[16]研究发现,黄芪多糖能有效促进 DNA、RNA 及蛋白质合成,提高血浆及组织中 cAMP 及 cGMP 水平,从而提高机体免疫功能,从而有效治疗白细胞减少症。本文研究表明,观察组白细胞计数、中性粒细胞计数表达水平均明显高于对照组,且未发现明显肝肾功能损害,患者疾病治疗效果、中医治疗效果、升白治疗效果均明显优于对照组,提示该用药方案用于预防化疗后白细胞减少整体疗效明显优于西药治疗。由此可见,三黄三仙汤在预防晚期肺癌化疗患者白细胞减少方面效果肯定,能有效减轻白细胞减少程度,改善患者临床症状和生活质量,且无明显不良反应,适合临床推广。

参 考 文 献

- [1] 朱华亭,李文凤. 自拟参芪升白汤预防非小细胞肺癌患者化疗所致白细胞减少症的临床疗效观察[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(36): 196-197.
- [2] Kim YS, Sun JM, Ahn JS, et al. The optimal duration of vitamin supplementation prior to the first dose of pemetrexed in patients with non-small-cell lung cancer[J]. Lung Cancer, 2013, 81(2): 231-235.
- [3] 沈自尹,王文建. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1996, 6(10): 598-598.
- [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: 173-180, 223-230.
- [5] Komaki R, Wei X, Allen PK, et al. Phase I study of celecoxib with concurrent irinotecan, Cisplatin, and radiation therapy for patients with unresectable locally advanced non-small cell lung cancer[J]. Front Oncol, 2011, 1:52.
- [6] 张景屹,杜红娣. 肺癌化疗患者癌因性疲乏状况调查分析[J]. 中国医药导报, 2012, 9(15): 24-26.
- [7] Lau DH, Moon J, Davies AM, et al. Southwestern oncology group phase II trial (S0526) of pemetrexed in bronchioloalveolar carcinoma subtypes of advanced adenocarcinoma[J]. Clin Lung Cancer, 2013, 14(4): 351-355.
- [8] Manegold C, Vansteenkiste J, Cardenal F, et al. Randomized phase II study of three doses of the integrin inhibitor cilenitide versus docetaxel as second-line treatment for patients with advanced non-small-cell lung cancer[J]. Invest New Drugs, 2013, 31(1): 175-182.
- [9] 梁芳. 生脉注射液联合清开灵注射液治疗晚期非小细胞肺癌恶病质 20 例[J]. 环球中医药, 2010, 3(2): 138-139.
- [10] 何敏,周浴,邝军,等. 扶正抗癌方联合化疗治疗非小细胞肺癌疗效研究[J]. 环球中医药, 2014, 7(4): 278-281.
- [11] 张锦林,倪美鑫,顾海娟,等. 补康灵预防非小细胞肺癌化疗后白细胞减少症的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1315-1316.
- [12] 王焯琦. rhG-CSF 防治晚期肺癌化疗后白细胞减少的疗效[J]. 实用药物与临床, 2010, 13(1): 71-72.
- [13] 顾雨芳,张映城,施俊,等. 复方阿胶浆防治胃癌患者化疗后白细胞减少的临床观察[J]. 环球中医药, 2012, 5(8): 614-616.
- [14] 陈光宇,丁红,刘永家,等. 黄芪总苷注射液人体耐受性 I 期临床试验[J]. 环球中医药, 2013, 6(7): 514-518.
- [15] 陈宇,胡轶娟,丰奕波,等. 三黄三仙汤抗疲劳作用的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(10): 2233-2235.
- [16] 陶静,范欣生,张欢. 黄芪治疗放疗化疗后白细胞减少症的应用分析[J]. 中医药学报, 2010, 38(6): 68-70.

(收稿日期:2014-02-14)

(本文编辑:黄凡)