

生血清毒汤辅助治疗急性白血病30例

韩立杰, 刘伟*, 杜娟, 魏冬冬
(沧州市中心医院, 河北 沧州 061001)

[摘要] **目的:**探讨生血清毒汤辅助治疗急性白血病的减毒增效作用。**方法:**60例急性白血病患者采用随机按住院顺序分为对照组和观察组各30例,对照组急性非淋巴细胞白血病采用DA方案(柔红霉素+阿糖胞苷);急性淋巴细胞白血病采用VALP方案(长春新碱+柔红霉素+左旋门冬酰胺酶+强的松);并给予相应的对症辅助治疗。观察组在对照组治疗的基础上加用生血清毒汤辨证加减,1剂/d,化疗开始后同期服用,化疗结束后继续服用4周。监测化疗前及化疗结束后患者肝肾功能、凝血功能及外周血象;化疗结束后4周内外周血象三系恢复正常情况;采用流式细胞仪法检测化疗前和化疗后4周外周血T淋巴细胞亚群和NK细胞水平。**结果:**观察组总有效率为83.33%,优于对照组的56.67% ($P < 0.05$);化疗后两组肝功能丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、肾功能血尿素氮(BUN)和血肌酐(Scr)较化疗前下降($P < 0.01$)。观察组低于对照组($P < 0.01$);两组化疗后外周血血红蛋白(Hb)和血小板(PLT)较化疗前上升($P < 0.01$),观察组上升更为显著($P < 0.01$);化疗后两组凝血功能指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)均较治疗前下降,观察组PT,APTT和FIB低于对照组($P < 0.01$);化疗后4周观察组Hb,PLT和NK恢复正常例数多于对照组($P < 0.05$);化疗后4周观察组 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ 和NK水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**生血清毒汤能减轻化疗对急性白血病患者的肝功能损害,能减轻化疗对骨髓造血功能的抑制作用,能调节患者凝血功能,改善出血症状,能调节细胞免疫功能,增强机体的抗肿瘤能力,起到良好的减毒、增效作用。

[关键词] 急性白血病; 生血清毒汤; 增效减毒; 细胞免疫

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)17-0194-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2014170194

Adjuvant of Shengxue Qingdu Decoction in Treating Acute Leukemia with 30 Cases

HAN Li-jie, LIU Wei*, DU Juan, WEI Dong-dong
(Central Hospital of Cangzhou City, Cangzhou 061001, China)

[Abstract] **Objective:** Discussed synergism and attenuation function of adjuvant of Shengxue Qingdu decoction in treating acute leukemia. **Method:** Sixty patients with acute leukemia were randomly divided into control group (30 cases) and observation group (30 cases) according to the order in hospital. Patients with acute non-lymphocytic leukemia in the control group received daunorubicin and cytosine arabinoside as DA scheme. Patients with lymphocytic leukemia received vincristine, daunorubicin, L-asparaginase and prednisone by VALP method. Each group received corresponding auxiliary symptomatic treatment. Based on the treatment of control group, patients in the observation group added dialectical treatment of addition and subtraction of Shengxue Qingdu decoction, 1 dose/day, taken along with chemotherapy and continued taking for 4 weeks after the ending of chemotherapy. Before and after the ending of chemotherapy, patients' hepar and renal function, blood coagulation and peripheral hemogram were monitored. At the forth week after the ending of chemotherapy, condition of returning to normal of inner and peripheral hemogram three-line were monitored. Before chemotherapy and at the

[收稿日期] 20140311(128)

[基金项目] 河北省中医药管理局科技项目(2011zyy12-4)

[第一作者] 韩立杰, 硕士, 主治医师, 从事肿瘤的放化疗临床工作, Tel:15103173606, E-mail:944936895@qq.com

[通讯作者] *刘伟, 硕士, 副主任医师, 从事肿瘤的临床防治工作, Tel:13803256630, E-mail:heavenbird2000@163.com

forth week after chemotherapy, level of T lymphocyte subgroups of peripheral blood and natural killer cell (NK) were detected by flow cytometer. **Result:** The total effective rate in the observation group was 83.33% superior to 56.67% in the control group ($P < 0.05$). After chemotherapy, compared with the time before chemotherapy, liver function glutamic-pyruvic transaminase and glutamic oxalacetic transaminase and renal function (blood urea nitrogen and serum creatinine decreased ($P < 0.01$), but which in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Hemoglobin (HB) of peripheral blood and platelet (PLT) increased ($P < 0.01$), the degree of increasing in observation group was more significant than in control group ($P < 0.01$). Index of blood coagulation such as prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and fibrinogen (FIB) were decreased, PT, APTT and FIB in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). At the forth week after chemotherapy, cases of returning to normal of Hb, PLT and NK in observation group were more than those in control group ($P < 0.05$). Levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Shengxue Qingdu decoction can reduce patients' damage of hepatic function of chemotherapy in treating acute leukemia and the inhibition of chemotherapy to medullary hematopoiesis, and it can adjust patients' blood coagulation, ameliorate symptom of bleeding, adjust cellular immune function and improve anti-tumor ability of bodies, and there is a good synergism and attenuation function.

[**Key words**] acute leukemia; Shengxue Qingdu decoction; synergism and attenuation; cellular immune

急性白血病以发热、贫血和出血等为主要临床表现,具有起病急、症状重、病情进展迅速、死亡率高的特点。近年来急性白血病的治疗已经取得较大的进展,大剂量联合化疗使急性白血病长期缓解乃至治愈成为可能,据报道 60% ~ 80% 急性髓细胞白血病 (AML) 和 75% ~ 90% 急性淋巴细胞白血病 (ALL) 患者经诱导治疗可获完全缓解^[1]。由于存在原发性耐药细胞,部分白血病患者对治疗反应差,经 2 个疗程的诱导缓解方案化疗不缓解,或缓解后复发,成为难治性急性白血病,其发生率高达 50% ~ 80%^[2]。因此减轻化疗药物的毒副作用、提高患者化疗的依从性,采用辅助手段增强化疗药物的敏感性。中医药干预措施是我国白血病防治重要途径。中医药除了能够直接杀伤肿瘤细胞外还具有增加细胞毒药的敏感性,免疫增效作用,诱导白血病细胞的分化,促进白血病细胞凋亡,抗白血病的多药耐药^[3]。生血清毒方是我科辅助治疗用于急性白血病化疗患者的经验方,本研究从临床多角度探讨了辅助化疗对急性白血病患者的减毒增效作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 60 例患者来自 2011 年 4 月 - 2013 年 6 月河北省沧州市中心医院肿瘤科,随机按住院顺序分为对照组和观察组各 30 例。对照组男 17 例,女 13 例;年龄 18 ~ 64 岁,平均 (36.1 ± 7.4) 岁;其中急性非淋巴细胞白血病 19 例,急性淋巴细胞白血病 11 例。观察组男 19 例,女 11 例;年龄

20 ~ 65 岁,平均 (37.5 ± 7.3) 岁;其中急性非淋巴细胞白血病 20 例,急性淋巴细胞白血病 10 例。两组一般资料比较差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准 参照 1999 年中华医学会血液病分会制定的全国统一标准^[4],均经临床、外周血、骨髓涂片细胞形态学、细胞化学等检查明确诊断。

1.3 纳入标准 ①符合急性白血病的诊断标准;②年龄 18 ~ 65 岁;③取得患者知情同意书。

1.4 排除标准 ①慢性粒细胞白血病急性病变者;②活动性感染,消化性溃疡和未能控制的糖尿病患者;③合并心、脑、肝、肾等脏器严重器质性疾病者;④对已知干预药物或成分过敏者;⑤不能坚持服用或不愿意服用中药者。

1.5 治疗方法 对照组急性非淋巴细胞白血病,采用 DA 方案(柔红霉素 + 阿糖胞苷);急性淋巴细胞白血病采用 VALP 方案(长春新碱 + 柔红霉素 + 左旋门冬酰胺酶 + 强的松);给予相应辅助治疗,用 5% 碳酸氢钠漱口保持口腔卫生;监测血象当 $Hb < 60 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$, $PLT < 20 \times 10^9/\text{L}$, 则予以成分输血;若出现感染应采用敏感抗生素给予积极抗感染治疗。

观察组在对照组治疗的基础上服用生血清毒汤加减,基本药物:熟地黄 30 g,龟板胶 10 g^(烊化),鹿角胶 10 g^(烊化),制何首乌 20 g,黄芪 30 g,西洋参 15 g,大枣 20 g,天冬 15 g,沙参 15 g,青黛 3 g^(冲服),牡丹皮 10 g,马齿苋 30 g,板蓝根 15 g,淫羊藿 10 g,三七粉 4 g^(冲服),仙鹤草 15 g。可根据病情的变化进行加

减:热毒明显者去熟地黄,加地黄 30 g,连翘 15 g,金银花 20 g;瘀血阻络者加地鳖虫、当归、川芎各 10 g;阴虚明显者加鳖甲 30 g^(先煎)。1 剂/d,常规水煎分早晚 2 次服用生血清毒汤。观察组疗程为化疗开始后同期服用,化疗结束后继续服用 4 周。

1.6 观察指标 ①监测化疗前及化疗结束后患者肝肾功能[丙转氨酶(ALT)、转氨酶(AST)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)]、凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]及外周血象[血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)、白细胞(WBC)]。②化疗结束后 4 周内外周血象三系[Hb, PLT, 中性粒细胞(N)]恢复正常情况。③采用流式细胞仪法检测化疗前、化疗后 4 周外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平。

1.7 疗效标准^[4] 完全缓解(CR):①临床无白血病细胞浸润的症状和体征,生活正常或接近正常。②血象:Hb \geq 100 g·L⁻¹(男), \geq 90 g·L⁻¹(女及儿童),中性粒细胞绝对值 \geq 1.5 \times 10⁹/L,血小板 \geq 100 \times 10⁹/L;外周血白细胞分类中无白血病细胞。③骨髓象:原粒细胞 I 型 + II 型(原始单核 + 幼稚单核细胞或原始淋巴 + 幼稚淋巴细胞) \leq 5%,红细

胞及巨核细胞系正常。部分缓解(PR):骨髓原粒细胞 I 型 + II 型(原始单核 + 幼稚单核细胞或原始淋巴细胞 + 幼稚淋巴细胞) $>$ 5% 而 \leq 20%;或临床、血象、血象中有一项未达完全缓解标准者。未缓解(NR):达不到以上标准者。

1.8 统计学处理 数据分析采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,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 两组临床疗效比较 治疗后观察组总有效率(CR + PR)为 83.33%,对照组为 56.67%,观察组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较($n = 30$)

组别	CR/例	PR/例	NR/例	有效率/%
对照	7	10	13	56.67
观察	8	17	5	83.33 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 4 同)。

2.2 两组化疗前后肝肾功能情况比较 两组化疗后肝功能(ALT 和 AST)、肾功能(BUN 和 Scr)均比化疗前升高($P < 0.01$),观察组轻于对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 两组化疗前后肝肾功能情况比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	ALT/U·L ⁻¹	AST/U·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	Scr/ μ mol·L ⁻¹
对照	治疗前	28.5 \pm 11.3	25.4 \pm 10.5	4.26 \pm 0.73	55.7 \pm 5.53
	治疗后	71.3 \pm 17.7 ¹⁾	69.7 \pm 18.6 ¹⁾	6.81 \pm 0.95	86.5 \pm 10.65 ¹⁾
观察	治疗前	29.4 \pm 12.1	26.4 \pm 12.5	4.21 \pm 0.76	58.1 \pm 5.77
	治疗后	57.2 \pm 14.5 ^{1,2)}	54.8 \pm 15.2 ^{1,2)}	5.44 \pm 0.90	70.8 \pm 9.75 ^{1,2)}

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3,5 同)。

2.3 两组化疗前后外周血象情况比较 两组化疗后外周血象 Hb 和 PLT 均比化疗前上升($P < 0.01$),观察组上升更为显著($P < 0.01$);两组化疗后 WBC 均比化疗前下降,两组化疗比较差异无统计学意义,见表 3。

表 3 两组化疗前后外周血情况比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	Hb/g·L ⁻¹	PLT/ \times 10 ⁹ /L	WBC/ \times 10 ⁹ /L
对照	治疗前	59.8 \pm 11.7	65.3 \pm 16.7	40.2 \pm 17.5
	治疗后	68.8 \pm 9.3 ¹⁾	79.5 \pm 22.3 ¹⁾	4.6 \pm 1.7 ¹⁾
观察	治疗前	58.7 \pm 11.4	61.3 \pm 16.7	41.6 \pm 18.8
	治疗后	78.1 \pm 10.5 ^{1,2)}	95.2 \pm 27.4 ^{1,2)}	5.4 \pm 2.3 ^{1,2)}

2.4 两组化疗后 4 周内外周血象三系复常例数比较 化疗后 4 周观察组 Hb, PLT 和 N 恢复正常例数多于对照组($P < 0.05$),见表 4。

2.5 两组化疗前后凝血功能比较 化疗后两组凝

表 4 化疗后 4 周内两组外周血象三系复常例数比较($n = 30$)

组别	外周血象	恢复正常/例
对照	Hb	10
	PLT	11
	N	14
观察	Hb	19 ¹⁾
	PLT	23 ¹⁾
	N	25 ¹⁾

血功能指 PT, APTT, TT 和 FIB 均下降,观察组 PT, APTT 和 FIB 低于对照组($P < 0.01$),见表 5。

2.6 两组化疗前及化疗后 4 周外周血象 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平 两组化疗后 4 周 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 均比化疗前明显上升($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),化疗后 4 周观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平均比对照组有所提高($P < 0.01$),见表 6。

表 5 两组化疗前后凝血功能比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	PT/s	APTT/s	TT/s	FIB/g·L ⁻¹
对照	治疗前	17.6 ± 3.09	47.7 ± 7.31	22.8 ± 2.65	4.60 ± 1.16
	治疗后	12.7 ± 2.28 ¹⁾	37.5 ± 6.22 ¹⁾	17.4 ± 2.11 ¹⁾	3.61 ± 0.84 ¹⁾
观察	治疗前	17.1 ± 3.11	46.7 ± 8.05	23.2 ± 2.73	4.61 ± 1.19
	治疗后	10.2 ± 2.03 ^{1,2)}	30.7 ± 6.18 ^{1,2)}	16.1 ± 2.06 ¹⁾	2.72 ± 1.03 ^{1,2)}

表 6 化疗前及化疗后 4 周两组 T 淋巴细胞亚群及 NK 细胞水平比较($\bar{x} \pm s, n = 30$)

组别	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK	%
对照	治疗前	47.5 ± 6.42	24.7 ± 5.36	27.3 ± 4.62	0.91 ± 0.45	10.2 ± 1.67	
	化疗后 4 周	56.1 ± 7.74 ²⁾	30.8 ± 6.14 ²⁾	30.5 ± 4.29 ²⁾	1.01 ± 0.50 ¹⁾	11.7 ± 2.04 ²⁾	
观察	治疗前	46.3 ± 7.02	25.2 ± 5.57	26.7 ± 4.63	0.93 ± 0.48	10.4 ± 1.75	
	化疗后 4 周	63.4 ± 7.59 ^{2,3)}	36.1 ± 6.77 ^{2,3)}	31.4 ± 4.25 ²⁾	1.27 ± 0.52 ^{2,3)}	13.6 ± 2.29 ^{2,3)}	

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与对照组化疗后 4 周比较³⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

化疗药物对肿瘤细胞是对数杀灭,随着化疗剂量不断增加,其对正常细胞的破坏作用也随之增强,导致机体的正气损伤,特别是气阴两伤,机体免疫力进一步下降^[3]。生血清毒汤中熟地黄、龟板胶、鹿角胶填精生髓,制何首乌补肝肾益精血,淫羊藿补肾助阳,大枣补中益气,养血安神,黄芪补中气、生血,西洋参、天冬、沙参养阴生津,青黛、牡丹皮清热凉血止血,马齿苋、板蓝根清热解毒余毒,三七、仙鹤草敛血止血,全方共奏补骨生髓,填精生血,清热解毒,止血之功。

化疗药物不可避免的杀伤正常细胞、抑制骨髓造血,造成血红蛋白、血小板、中性粒细胞低下,加重白血病患者的贫血与出血,而中性粒细胞减少的程度常与感染的危险性有明显相关。本组资料显示,化疗后观察组外周血红蛋白和血小板均比化疗前明显上升并高于对照组,化疗后 4 周观察组血红蛋白、血小板和中性粒细胞恢复正常例数多于对照组,均提示了生血清毒汤能促进骨髓造血,生成生理用量的血红蛋白、血小板和中性粒细胞,有利于纠正贫血和出血,也有利于防止感染的发生。

出血是急性白血病的临床表现之一,其机制与白血病细胞浸润血管壁、血小板生成减少或功能异常以及白血病合并 DIC 出血,大量出血常危及生命。本组资料显示生血清毒汤不仅能升高患者血小板,还能降低 PT, APTT 和 FIB,从而有利于改善患者出血症状。

T 淋巴细胞和 NK 细胞在肿瘤的发生、发展及治疗过程中起重要作用。研究显示 CD4⁺ 能特异性抗白血病的细胞毒作用,在控制白血病中的重要作

用^[5]。CD4⁺/CD8⁺ 的比例平衡是维持免疫内环境稳定的一个中心环节,是机体免疫网络调控的重要枢纽。NK 细胞具有广谱的抗肿瘤、抗感染、免疫调节等作,是机体免疫监视的细胞,可以识别和杀伤突变细胞,是机体抗肿瘤的第一道防线。研究显示急性白血病患者 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 明显降低,机体辅助性 T 细胞数量或功能低下,机体识别和杀伤白血病细胞的能力下降^[6]。资料显示,化疗后 4 周观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平高于对照组。综上,生血清毒汤能减轻化疗对骨髓造血的抑制作用,起到很好的减毒作用;还能调节患者凝血功能,改善出血症状;能调节细胞免疫功能,增强机体的抗肿瘤能力,起到增效作用。

[参考文献]

[1] 李冬云,陈信义,许亚梅.难治性急性白血病研究现状与进展[J].现代生物医学进展,2007,7(8):1239.
 [2] Thomas X, Raffoux E, Elhamri M, et al. Clofarabine for the treatment of adult acute myeloid leukemia [J]. Future Oncology, 2009, 5(8):1197.
 [3] 刘健,黄礼明.中医药在白血病治疗中的运用体会[J].贵阳中医学院学报,2013,35(1):247.
 [4] 张之南,沈悝.血液病诊断及疗效判断标准[M].北京:科学出版社,2007:131.
 [5] Atalay G, Dirix L, Lohrisch C. Mature results of a randomized phase II postmenopausal women with metastatic breast cancer [J]. Ann Oncol, 2003, 14(9):1391.
 [6] 吴朝阳,吴雅荣,王法春,等.急性白血病患者外周血 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平检测及临床意义[J].江苏大学学报:医学版,2008,18(5):432.

[责任编辑 何希荣]