

三阳血傩合剂辅助放化疗对头颈鳞癌患者骨髓抑制的影响

周华*, 孙红文, 赵培珠, 张瑞, 邓雯
(昆明医科大学第一附属医院, 昆明 650032)

[摘要] **目的:**评价三阳血傩合剂辅助放化疗对头颈鳞癌患者骨髓抑制的防治作用。**方法:**将132例符合研究条件的患者随机按数字表法分为观察组67例和对照组65例。两组均采用调强放疗+紫杉醇与顺铂联合化疗(TP)方案。对照组同期口服利可君片,2片/次,3次/d。观察组在对照组治疗的基础上加用三阳血傩合剂,20 mL/次,3次/d。放化疗结束时仍然存在骨髓抑制者,可再使用4~8周。放化疗过程中若出现Ⅲ度骨髓抑制,均采用重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF)2~5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,皮下注射。放化疗开始后,每周进行1次血常规检查,记录出现骨髓抑制时间和骨髓抑制恢复时间,评价骨髓抑制程度;评价治疗前后生活质量(KPS)和实体肿瘤大小的评价;记录两组rhG-CSF的使用量。**结果:**观察组骨髓抑制发生率为88.06%,对照组为96.92%,观察组低于对照组,但差异无统计学意义,观察组骨髓抑制程度轻于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);观察组平均出现骨髓抑制反应时间晚于对照组($P < 0.05$);放化疗结束后,观察组骨髓抑制反应平均恢复时间短于对照组($P < 0.05$);观察组平均rhG-CSF使用量少于对照组($P < 0.01$);放化疗结束时观察组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白水平平均高于对照组($P < 0.01$);放化疗结束时观察组KPS评分高于对照组($P < 0.05$);观察组实体瘤疗效总有效率为88.06%,对照组为76.92%,观察组高于对照组,组间比较差异无统计学意义。**结论:**三阳血傩合剂辅助用于头颈鳞癌同期放化疗患者,能减轻骨髓抑制程度,推迟骨髓抑制出现时间,促进骨髓抑制的恢复,稳定患者的生活质量。

[关键词] 头颈鳞癌; 放疗; 化疗; 骨髓抑制; 三阳血傩合剂;

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)21-0173-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015210173

Effect of Neoadjuvant Radio-chemotherapy of Sanyang Xuedai Mixture on Myelosuppression in Patients with Squamous Carcinoma ZHOU Hua*, SUN Hong-wen, ZHAO Pei-zhu, ZHANG Rui, DENG Wen
(The First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China)

[Abstract] **Objective:** To evaluate the preventive and therapeutic effect of neoadjuvant radio-chemotherapy of Sanyang Xuedai mixture on myelosuppression in patients with squamous carcinoma. **Method:** One hundred and thirty-two eligible patients were randomly divided into control group (65 cases) and observation group (67 cases) by random number table. Patients in both groups received treatment of radiotherapy and chemotherapy (TP scheme). At the same time, patients in control group also received leucogen tablets, 2 tablets/time, 3 times/day. Based on the treatment of control group, patients in observation group also received Sanyang Xuedai mixture, 20 mL/time, 3 times/day. At the end of radiotherapy and chemotherapy, patients still with myelosuppression used Sanyang Xuedai mixture for another 4 to 8 weeks. During radiotherapy and chemotherapy, patients with Ⅲ degree myelosuppression received recombinant human granulocyte colony stimulating factor injections (rhG-CSF) by subcutaneous injection, 2-5 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$. At the beginning of radiotherapy and chemotherapy, blood routine examination was made once a week, emerging and recovering time of myelosuppression was recorded to evaluate the degree of myelosuppression. Karnofsky performance status (KPS) and size of solid tumor were also evaluated. And application amount of rhG-CSF was recorded. **Result:** Rate of myelosuppression in observation group was 88.06%, lower than 96.92% in control group, but there was no statistical difference between two groups. The degree of myelosuppression in observation group was lighter than that in control group ($P < 0.05$). Average response time of myelosuppression in observation group was later than that in control group ($P < 0.05$). After

[收稿日期] 20150512(169)

[基金项目] 云南省教育厅中青年基金项目(2013Y300)

[通讯作者] *周华, 硕士, 副主任医师, 从事肿瘤放疗的临床工作, Tel:13888780487, E-mail: ynhuazhou@163.com

radiotherapy and chemotherapy, average recovery time of myelosuppression in observation group was shorter than that in control group ($P < 0.05$). And the application amount of rhG-CSF was also less than that in control group ($P < 0.01$). At the end of radiotherapy and chemotherapy, levels of leukocyte, neutrophil and hemoglobin were higher than those in control group ($P < 0.01$). Scores of KPS were higher than those in control group ($P < 0.05$). The total effective rate for solid tumor in observation group was 88.06%, higher than 76.92% in control group, but there was no statistical difference between two groups. **Conclusion:** Neoadjuvant radio-chemotherapy of Sanyang Xuedai mixture can relieve degree of myelosuppression, delay the emergence of myelosuppression and stabilize patients' quality of life.

[Key words] squamous carcinoma; radiotherapy; chemotherapy; myelosuppression; Sanyang Xuedai mixture

头颈癌多为中低分化鳞癌,对放疗敏感度高,局部晚期患者应采用联合化疗的综合治疗方式,紫杉醇与顺铂联合化疗(TP)方案同期放化疗是头颈鳞癌的标准治疗方案之一。但放疗损伤大,不良反应多,多数患者会出现放射性口腔炎、吞咽困难等严重不良反应,同时对血液细胞和免疫细胞造成严重的抑制,绝大部分患者放射治疗后出现红细胞、白细胞、血小板等三系减少和免疫细胞抑制^[1-2]。多西他赛、顺铂等化疗药物的同期使用虽然提高了5年总生存率、无病生存率以及无远处转移生存率,但不良反应发生率也明显增加,尤以3~4级血液学毒性和口黏膜炎最为常见^[3]。严重骨髓抑制等不良反应,导致头颈鳞癌的治疗手段难以继续,延误放化疗的推进,从而影响患者整体疗效。

中医药认为放化疗方法在杀灭肿瘤的同时,也会损伤人气阴阳气血和脏腑功能,特别是脾肾功能失常,气血的来源也就匮乏。三阳血傣合剂具有补脾生血,祛瘀生新之功。用于脾虚血瘀所致贫血,放化疗及其他原因造成的白细胞减少症。本研究笔者探讨了三阳血傣合剂同期口服对头颈鳞癌放化疗患者骨髓抑制的防治作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本组140例头颈鳞癌患者均来自于昆明医科大学第一附属医院肿瘤放疗科2011年6月—2015年2月。采用随机按数字法分为观察组和对照组各70例。除去脱落和失访,对照组完成65例,观察组完成67例。对照组男41例,女24例;年龄37~69岁,平均(50.4 ± 11.5)岁;分期:Ⅱ期21例,Ⅲ期29例,Ⅳ期15例。观察组男45例,女22例;年龄38~70岁(51.4 ± 12.3)岁;分期:Ⅱ期22例,Ⅲ期30例,Ⅳ期15例。两组患者性别、年龄及分期等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《新编常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]根据临床表现,经CT或核磁共振成像(MRI)及病理检查进行确诊,分期标准参照《肿瘤放射治疗学》^[5]。

1.3 纳入标准 ①均经病理证实为鳞状细胞癌的初次头颈癌患者,临床分期Ⅱ~Ⅳ期;②年龄≤70岁,男女不限;③生活质量卡劳夫斯基(KPS)行为状况评分≥65分;④均取得患者及家属知情同意,并签署同意书。

1.4 排除标准 ①合并其他系统肿瘤;②合并严重心、肝、肾、消化、造血系统功能不全,精神病患者;③妊娠及哺乳期妇女;④需要长期使用免疫抑制剂药物治疗者;⑤依从性差,不能按期复诊者。

1.5 治疗方法 两组患者均进行基础治疗,调强放疗+紫杉醇与顺铂联合化疗(TP)方案。肿瘤靶区剂量为:70~75 Gy,颈部、锁骨上为50~54 Gy,33次,共6.5周。注射用多西他赛(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20020543),75 mg/m² d₁,顺铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20023460),30 mg/(m²·d),d_{1,3},于放疗第1周和第5周分别进行2周期同步化疗。

对照组采用利可君片(江苏吉贝尔药业有限公司,国药准字H32025444),2片/次,3次/d,口服。观察组在对照组治疗的基础上加用三阳血傣合剂(云南魅力汉道制药有限公司,国药准字Z20025065),20 mL/次,3次/d,口服。

疗程:与放化疗同期使用7周,7周后若患者仍然存在骨髓抑制,可再使用4~8周。放化疗过程中若出现Ⅲ度骨髓抑制,均采用重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF)(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字S19980010)2~5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,皮下注射。

1.6 观察指标 ①骨髓抑制情况,放化疗开始后,每周进行1次血常规检查,记录出现骨髓抑制

时间和骨髓抑制恢复时间,骨髓抑制程度参见世界卫生组织急性及亚急性毒性反应分度标准^[4],见表 1。②观察两组治疗前后生活质量(KPS)评

分和实体肿瘤的大小来作为评价疗效的依据,两治疗前后各评价 1 次。③记录两组 rhG-CSF 的使用量。

表 1 急性骨髓毒性反应分度标准

Table 1 Grading system of acute bone marrow suppression

分度	白细胞 × 10 ⁹ /L	血小板 × 10 ⁹ /L	中性粒 × 10 ⁹ /L	血红蛋白/g·L ⁻¹
0°	≥4.5	>130	≥1.9	≥11
1°	3.0 ~ <4.5	90 ~ <130	1.5 ~ <1.9	9.5 ~ <11
2°	2.0 ~ <3.0	50 ~ <90	1.0 ~ <1.5	<9.5
3°	1.0 ~ <2.0	25 ~ <50	0.5 ~ <1.0	需成分输血
4°	<1.0	<25 或自动出血	<0.5 或败血症	-

1.7 疗效标准 参照 WHO 实体肿瘤近期疗效评判标准^[4]。完全缓解(CR):全部病灶消失,无新病灶出现,并至少维持 4 周;部分缓解(PR):肿瘤最长径之和缩小 ≥ 30% 以上,并至少维持 4 周;稳定(SD):肿瘤最长径之和缩小未达到 PR,或增大未达到 PD;进展(PD):最大径增大 ≥ 20%,或出现新病灶。CR + PR 为有效。

1.8 统计学处理 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 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组发生骨髓抑制情况比较 观察组骨髓抑制发生率为 88.06%,对照为 96.92%,观察组低于对照组,但差异无统计学意义;观察组骨髓抑制程度轻于对照组,差异有统计学意义($\chi^2 = 4.836, P < 0.05$),见表 2。

表 2 两组发生骨髓抑制情况比较
Table 2 Comparison of myelosuppression in two groups case cares

组别	例数	发生率/%	抑制程度		<i>P</i>
			轻度/ 1~2 级	重度/ 3~4 级	
对照	65	63/65 (96.92)	40	23	$\chi^2 = 4.836$
观察	67	59/67 (88.06)	48	11	$P < 0.05$

表 4 两组治疗前后白细胞、血小板、中性粒细胞、血红蛋白变化情况及 KPS 评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of levels of leukocyte, platelet, neutrophil and hemoglobin and scores of KPS in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	白细胞 × 10 ⁹ /L	血小板 × 10 ⁹ /L	中性粒细胞 × 10 ⁹ /L	血红蛋白/g·L ⁻¹	KPS/分
对照	65	治疗前	6.58 ± 2.25	211.4 ± 45.8	4.63 ± 1.87	108.9 ± 11.5	64.3 ± 7.2
		治疗后	2.83 ± 1.27 ¹⁾	116.7 ± 36.2 ¹⁾	1.71 ± 0.82 ¹⁾	77.4 ± 10.6	50.7 ± 6.4 ¹⁾
观察	67	治疗前	6.71 ± 2.36	204.2 ± 50.3	4.75 ± 1.94	110.1 ± 12.3	65.1 ± 7.5
		治疗后	3.75 ± 1.34 ^{1,3)}	122.5 ± 41.8 ¹⁾	2.47 ± 1.02 ^{1,3)}	83.2 ± 11.9 ^{1,2)}	59.5 ± 5.8 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 两组骨髓抑制反应出现时间和恢复时间比较 观察组平均出现骨髓抑制反应时间晚于对照组($P < 0.05$);在放化疗结束后,观察组骨髓抑制反应平均恢复时间短于对照组($P < 0.05$),见表 3。

2.3 两组 rhG-CSF 使用量的比较 观察组平均 rhG-CSF 使用量少于对照组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 两组骨髓抑制反应出现时间、恢复时间和 rhG-CSF 使用量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of appearing and recovering time of myelosuppression and volume of rhG-CSF in two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间/d		rhG-CSF 用量/ μg
		出现	恢复	
对照	65	15.75 ± 2.91	45.45 ± 18.29	4745.4 ± 908.5
观察	67	17.26 ± 2.87 ¹⁾	35.68 ± 14.36 ¹⁾	3681.7 ± 826.3 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组治疗前后白细胞、血小板、中性粒细胞、血红蛋白变化情况比较 放化疗结束时两组白细胞、血小板、中性粒细胞、血红蛋白均比治疗前明显下降($P < 0.01$);放化疗结束时观察组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白水平均高于对照组($P < 0.01$),两组血小板水平比较,差异无统计学意义,见表 4。

2.5 两组治疗前后 KPS 评分比较 放化疗结束时两组 KPS 评分均较治疗前下降,对照组下降更为显著($P < 0.05$),见表 4。

2.6 两组实体瘤疗效比较 观察组实体瘤疗效总有效率为 88.06%，对照组为 76.92%，观察组高于对照组，但组间比较差异无统计学意义，见表 5。

表 5 两组实体瘤疗效比较

Table 5 Comparison of curative effect to solid tumor in two groups

组别	例数	CR /例	PR /例	SD /例	PD /例	总有效率 /%
对照	65	29	21	10	5	76.92
观察	67	34	25	6	2	88.06

3 讨论

研究认为放化疗可导致造血干细胞(HSCs)不规则凋亡,尤其是不适当的过度自发活化诱导的细胞凋亡或诱导 HSCs 衰老进而损伤其复制和自我更新能力或造成骨髓基质的破坏,均可导致骨髓抑制的发生^[6],又以白细胞和中性粒细胞减少最为常见,轻者导致患者不能按时按量完成放化疗治疗,重者可导致严重感染而死亡。近来采用应用成分输血, rhG-CSF, 胎肝细胞悬液输注、骨髓移植、外周造血干细胞移植,其疗效肯定,但价格昂贵^[7]。中药预防放化疗所致毒副作用的效果已被临床证实,单味中药、复方制剂、传统方剂及针灸对骨髓抑制的防治均取得了较好的效果^[6]。

根据临床表现中医将骨髓抑制归为“血虚”“虚劳”范畴,认为脾肾虚损为本,导致气阴两伤,气血亏损。瘀血在骨髓抑制中地位越来越受到重视,中医认为,瘀血不去,则新血不生,平治于权衡,因此应“去菟陈莖”^[8]。

三阳血傩合剂为傩医药,由生姜、血竭、山药、茯苓、砂仁、当归、三七、甘草等组成,从中医理论看,方中生姜温中止呕,山药、茯苓健脾益胃,砂仁温脾化湿开胃,甘草益气和中,当归、三七补血活血,血竭活血散瘀血,全方位补脾生血,祛瘀生新。研究显示三阳血傩合剂辅助用于肺癌放化疗患者,能拮抗放化疗的毒副作用,能保护骨髓造血功能和免疫功能,提高放化疗的敏感度,改善癌症患者的生存质量,且无明显毒副作用,临床用药安全^[9-10]。

本研究显示,虽然两组骨髓抑制发生率差异无统计学意义,但观察组骨髓抑制程度轻于对照组,出现骨髓抑制反应时间晚于对照组,观察组平均 rhG-CSF 使用量少于对照组,放化疗结束时观察组白细胞、中性粒细胞、血红蛋白水平平均高于对照组,均提

示了三阳血傩合剂的同期使用有助于减轻头颈鳞癌同期放化疗患者骨髓抑制程度,推迟骨髓抑制出现时间。观察组骨髓抑制反应平均恢复时间短于对照组,提示了放化疗结束后的连续使用三阳血傩合剂有助于促进骨髓抑制的恢复。

治疗后观察组 KPS 评分高于对照组,提示了三阳血傩合剂能稳定患者的生活质量。观察组实体瘤疗效总有效率为 88.06%,高于对照组的 76.92%,但差异无统计学意义。

综上,三阳血傩合剂辅助用于头颈鳞癌同期放化疗患者,能减轻骨髓抑制程度,推迟骨髓抑制出现时间,促进骨髓抑制的恢复,稳定患者的生活质量。

[参考文献]

[1] Lee, L Y, Kuo T T. Hyaline globules in a nasopharyngeal carcinoma[J]. Int J Surg Pathol, 2013, 21(1):44-46.

[2] 马玉龙,李红. 人參多糖联合同步放疗治疗鼻咽癌的临床疗效和不良反应[J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(11):1511-1514.

[3] 程金建,杨华,卢志平,等. 调强放疗联合单药顺铂不同化疗方案同期治疗鼻咽癌的急性不良反应比较[J]. 肿瘤防治研究, 2015, 42(3):285-289.

[4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[S]. 北京:北京医科大学协和医科大学联合出版社, 1999: 18-20.

[5] 殷蔚伯,余子豪,徐国镇,等. 肿瘤放射治疗学[M]. 4版. 北京:中国协和医科大学出版社, 2008:2-3.

[6] 汪变红,张明智,付晓瑞,等. 化放疗骨髓抑制机制及防治研究进展[J]. 肿瘤基础与临床, 2013, 26(2): 162-165.

[7] 杨峥,王旸,饶石磊,等. 中药健脾益肾方辨治恶性肿瘤放疗后白细胞减少的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2014, 20(3):357-358.

[8] 贾英杰,于建春,杨佩颖,等. 中医药防治化疗致骨髓抑制的临床研究概况[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(10):2253-2255.

[9] 付光忠,田曼霖,王秀玲,等. 三维适形放疗联合三阳血傩治疗中晚期非小细胞肺癌的临床研究[J]. 国际中医中药杂志, 2010, 32(1):54-55.

[10] 吕纪马,王绿化,李力军,等. 放疗同期服用“三阳血傩”治疗局部晚期非小细胞肺癌[J]. 中国肿瘤, 2004, 13(11):743-746.

[责任编辑 何希荣]