

四君子汤加味对肺癌化疗骨髓抑制的作用机制

陈皎皎, 胡陵静, 张国铎, 郭婷婷, 何苗, 白平*
(重庆市中医院, 重庆 400010)

[摘要] **目的:**探讨四君子汤加味对肺癌化疗骨髓抑制气阴两虚证的疗效及对血清中粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)水平的影响。**方法:**将中晚期肺癌患者104例患者,参照数字表法随机分为对照组和观察组各52例。对照组采用化疗方案(TP)。观察组在对照组治疗的基础上给予四君子汤加味,化疗第1天开始内服,2次/d,化疗后继续服用1周。比较两组骨髓抑制程度、白细胞减少、中医症状积分及近期临床疗效。测定两组患者外周血T细胞亚群CD3⁺,CD4⁺及CD8⁺水平变化。记录两组患者重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF)使用量;检测两组患者血清中GM-CSF和G-CSF水平。**结果:**治疗后1周,观察组中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞数量均显著高于对照组($P < 0.01$)。观察组的中性粒细胞和白细胞减少发生率均明显低于对照组($P < 0.05$);治疗后1周,观察组白细胞减少、中医症状积分均明显低于对照组($P < 0.01$);观察组的近期总有效率为86.27%,显著高于对照组66%($P < 0.05$)。观察组患者治疗后1周CD3⁺,CD4⁺均显著高于对照组,CD8⁺低于对照组($P < 0.01$)。观察组rhG-CSF使用量明显少于对照组。观察组治疗后1周血清中GM-CSF和G-CSF水平均明显高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**四君子汤加味辅助用于中晚期肺癌化疗气阴两虚证患者,能改善骨髓抑制程度,降低骨髓抑制发生率,提高临床疗效,提高免疫功能和血清中GM-CSF和G-CSF水平可能是其疗效途径之一。

[关键词] 四君子汤; 肺癌; 化疗; 骨髓抑制

[中图分类号] R24;R273 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)02-0180-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2018020180

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171102.1919.076.html>

[网络出版时间] 2017-11-02 19:19

Effect of Sijunzi Tang on Bone Marrow Suppression of Lung Cancer in Chemotherapy

CHEN Jiao-jiao, HU Ling-jing, ZHANG Guo-duo, GUO Ting-ting, HE Miao, BAI Ping*
(Chongqing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the efficacy of Sijunzi Tang on bone marrow suppression of lung cancer in chemotherapy with syndrome of deficiency of both Qi and Yin, and to explore its effect on serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). **Method:** One hundred and four cases of patients with advanced pulmonary carcinomas were randomly divided into observation group (52 cases) and control group (52 cases). The patients in control group were treated with chemotherapy regimen (TP). Based on the treatment in control group, the patients in observation group additionally received Sijunzi Tang from the first day of chemotherapy, *bid*, until 1 week after chemotherapy. Degree of bone marrow suppression, symptom score of traditional Chinese medicine (TCM), leukopenia, and recent clinical efficacy were compared in two between groups. Peripheral blood T-cell subsets CD3⁺, CD4⁺ and CD8⁺ changes were detected in both groups. Application amount of Recombinant Human Granulocyte Colony-stimulating

[收稿日期] 20170801(124)

[基金项目] 重庆市卫生计生委中医药科技项目(ZY201602028)

[第一作者] 陈皎皎,主治医师,从事中西医结合治疗肿瘤的临床工作,Tel:13983721373,E-mail:87799753@qq.com

[通信作者] *白平,硕士,主治医师,从事中西医结合治疗肿瘤的临床工作,Tel:13883326219,E-mail:475907208@qq.com

Factor Injection (rhG-CSF) was recorded in both groups, and the levels of GM-CSF and G-CSF in serum were also detected in both groups. **Result:** One week after treatment, the counts of neutrophils, hemoglobin, platelets, and white blood cells in observation group were obviously higher than those in control group ($P < 0.01$). The incidence of neutropenia and leukopenia was evidently lower than that in the control group ($P < 0.05$). One week after treatment, TCM symptom scores and leukopenia scores were remarkably lower than those in control group ($P < 0.01$). Recent efficacy rate was 86.27% in observation group, superior to 66% in control group ($P < 0.05$). Observation group $CD3^+$ and $CD4^+$ were obviously higher, while $CD8^+$ was lower than those of control group one week after treatment ($P < 0.01$). Application amount of rhG-CSF in observation group was obviously less than that in control group ($P < 0.01$), and the levels of GM-CSF and G-CSF in serum of observation group were evidently higher than those of control group one week after treatment ($P < 0.01$). **Conclusion:** Adjuvant therapy of Sijunzi Tang in patients with chemotherapy for late lung cancer with syndrome of deficiency of both Qi and Yin can improve bone marrow suppression degree, reduce occurrence rate of bone marrow suppression, and increase efficacy. Improvement of immunity and up-regulation of GM-CSF and G-CSF levels in serum may be one of its curative pathways.

[Key words] Sijunzi Tang; lung cancer; chemotherapy; bone marrow suppression

肺癌(Lung cancer)是常见呼吸系统恶性肿瘤,大部分肺癌患者在确诊时属于中晚期,采用联合化疗的综合治疗方式是主要的治疗手段,紫杉醇与顺铂联合化疗(TP)方案是目前肺癌的标准治疗方案之一^[1]。化疗在杀灭增生活跃肿瘤细胞的同时,也对正常组织细胞和患者的免疫功能造成严重损失,产生系列毒副反应,如大部分患者化疗后出现以白细胞、红细胞、血小板等减少为病理特征的骨髓抑制^[2]。严重骨髓抑制极大限制了肺癌化疗药物的使用及其治疗,导致治疗难以继续,是目前肺癌化疗过程中主要的限制毒性之一^[3]。因此,在肺癌患者化疗中使用何种药物或疗法减少化疗所致的骨髓抑制,对提高肺癌化学效果和患者延长生存期具有重要临床价值。

中医学认为化疗杀灭了肺癌患者的癌细胞,但也对人体的气血、脏腑功能,尤其导致了脾肾功能的异常^[4]。近年研究证实,将中药复方辅助用于恶性肿瘤的化疗治疗中,可减轻化疗所致的毒副反应,提高机体的免疫功能及患者的生存质量^[5]。四君子汤载于《三因极一病证方论》,是气血双补古方,具有益气补血、健脾养胃的作用。临床数据显示^[6],四君子汤联合化疗治疗中晚期肺癌(气阴两虚型)能改善患者的症状,提高机体免疫力,减少恶心呕吐、头晕头痛及肝肾功异常毒副反应发生率,提高生活质量。四君子汤可减轻乳腺癌化疗所引起的骨髓抑制、胃肠道异常等毒性反应^[7]。本研究观察了在中晚期肺癌TP化疗方案中,给予四君子汤加味辅助治疗,观察其对患者骨髓抑制的改善效果,并观察

了其血清中粒-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究筛选重庆市中医院2015年2月—2016年10月收治中晚期肺癌患者共104例,以入院先后顺序,参照数字表法随机分为对照组和观察组各52例,对照组男性30例,女性22例;年龄52~69岁,平均(61.27±8.09)岁;病理类型为鳞癌22例,腺癌25例,鳞腺混合5例;临床分期^[8]为Ⅲ期27例,Ⅳ期25例;卡氏(KPS)评分(81.03±8.76)分;转移情况为转移39例,未见转移13例。观察组男性34例,女性18例;年龄53~70岁,平均(60.88±8.15)岁;病理类型为鳞癌24例,腺癌24例,鳞腺混合4例;临床分期为Ⅲ期27例,Ⅳ期25例;KPS评分(71.12±8.93)分;转移情况为转移41例,未见转移11例。两组患者间基数资料比较无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 中晚期肺癌诊断标准 参见《新编常见恶性肿瘤诊治规范·原发性支气管肺癌》^[9]标准制定,并结合CT等影像学、纤支镜检查、病理穿刺等结果确诊。临床分期参照《临床肿瘤内科手册》^[8]制定的肺癌TNM分期标准。

1.2.2 气阴两虚证诊断标准 参见《中药新药临床研究指导原则》标准制定。咳嗽,咳声低弱,嘶哑;痰少,或咳稀而黏,或痰中带血;神疲乏力,面色白;自汗或盗汗;恶风,口干少饮;舌质红或淡红,有齿印;苔薄,脉细弱。

1.3 纳入标准 ①具备原发性支气管肺癌诊断,且TNM分期Ⅲ~Ⅳ期。②具备气阴两虚证诊断标准者。③年龄30~70岁,男女不限。④肺癌KPS评分>70分,且预计生存期>3个月者。⑤病理活检确诊为肺恶性肿瘤者。⑥近1个月未服用中药治疗者。⑦研究经本院医学伦理委员会批准,均取得患者同意,家属签署的知情同意书。

1.4 排除标准 ①肺部严重感染等其他严重症状者。②合并心、肝、肾及造血系统等严重功能不全及精神病者。③伴其他类型恶性肿瘤或其他恶病质者。④体质过敏者。

1.5 治疗方法 对照组根据《中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)》^[10]给予TP方案化疗。具体操作为紫杉醇(太极集团四川太极制药有限公司,国药准字H20030159)135 mg·m⁻²,静脉滴注,第1天;顺铂(南京制药厂有限公司,国药准字H20103216),75 mg·m⁻²,静脉滴注,第1天;21 d为1个周期,共4个周期。对过敏、消化道不适等给予对症处理。观察组在对照组治疗的基础上给予四君子汤加味,方药组成为党参15 g,白术12 g,茯苓12 g,甘草10 g,陈皮12 g,麦冬15 g,黄芪15 g,当归12 g,白芍9 g,熟地黄12 g,酒制黄精12 g,五味子9 g,桂枝10 g,远志12 g,鸡血藤12 g,丹参12 g,藕节炭10 g,白花蛇舌草30 g,半枝莲15 g,重楼15 g。饮片由重庆中医院中药房统一提供,药物均由医院煎药室,采用煎药机煎煮2次,混合药液至400 mL,分早晚2次温服,1剂/d,化疗第1天开始内服,化疗后继续服用1周。

两组患者在化疗过程中若出现Ⅲ~Ⅳ度及以上骨髓抑制,均予以重组人粒细胞刺激因子注射液(rhG-CSF)(北京四环生物制药有限公司,国药准字S20020052),2~5 μg·kg⁻¹·d⁻¹,皮下注射。

1.6 观察指标 ①两组骨髓抑制,参照《实用肿瘤内科学》^[11]中WHO骨髓抑制分度标准,于4周期化疗后对所有患者的骨髓抑制的毒性进行评价。②两组中医症状积分,根据《中药新药临床研究指导原则》中白细胞减少症状分级量表,对患者的神疲乏力、气短、自汗、纳呆食少、头晕目眩、面色少华及腹胀按症状标准评分,计分为无(0分),轻度(2分),中度(4分)及重度(6分),于治疗前及4周期化疗后1周评价。③记录两组疗程中rhG-CSF的使用量。④两组细胞免疫功能运用流式细胞仪于治疗前及化疗后2周测定血清中CD3⁺,CD4⁺和CD8⁺水平。⑤两组血清中粒-巨噬细胞集落刺激因子

(GM-CSF)和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)水平,样本采集为晨起抽取患者外周血约3 mL,室温下离心提取血清,储存于-20℃备测;采取酶联免疫吸附法(ELISA)于治疗前和4周期化疗后1周测定。

1.7 近期骨髓抑制疗效判断 依据《实用肿瘤内科学》^[11]中骨髓毒性反应分度标准拟定。完全缓解(CR),中性粒细胞、血小板、血红蛋白及白细胞数量恢复正常,白细胞减少中医症状积分减少≥95%,至少维持4周。部分缓解(PR),中性粒细胞、血小板、血红蛋白及白细胞数量上升提高1个分度,白细胞减少中医症状积分减少≥70%,至少维持4周。稳定(SD),中性粒细胞、血小板、血红蛋白及白细胞数量稳定,白细胞减少中医症状积分减少≥30%。进展(PD),中性粒细胞、血小板、血红蛋白及白细胞数量进一步下降,白细胞减少中医症状积分减少<30%。

总有效率=(CR例数+PR例数)/总例数×100%

1.8 统计学方法 数据采用SPSS 19.0软件进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者试验完成情况比较 治疗期间对照组病情恶化1例及中途出院1例,完成50例;观察组1例死亡,完成51例。

2.2 两组患者中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞变化比较 与治疗前相比较,治疗后1周,两组患者中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞数量均明显下降,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组治疗后1周中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞数量均显著高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表1。

2.3 两组患者骨髓抑制程度比较 治疗后1周,观察组患者的中性粒细胞、血红蛋白、血小板、白细胞减少的发生率均低于对照组,其中观察组中性粒细胞和白细胞减少的发生率均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.4 两组患者白细胞减少中医症状积分比较 治疗后1周,两组患者白细胞减少中医症状积分(神疲乏力、气短、自汗、纳呆食少、头晕目眩、面色少华、腹胀)均显著增加($P < 0.01$)。观察组治疗后1周中医症状积分(神疲乏力、气短、自汗、纳呆食少、头晕目眩、面色少华、腹胀)均明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表3。

表1 两组患者中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of changes in neutral granulocytes hemoglobin, platelets and white blood cells between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	中性粒细胞($\times 10^9$)/L ⁻¹	血红蛋白/g·L ⁻¹	血小板($\times 10^9$)/L ⁻¹	白细胞($\times 10^9$)/L ⁻¹
对照	50	治疗前	4.72 ± 0.52	111.02 ± 12.86	205.88 ± 27.93	6.93 ± 0.75
		治疗后1周	1.76 ± 0.21 ¹⁾	78.11 ± 9.13 ¹⁾	117.03 ± 15.21 ¹⁾	3.27 ± 0.38 ¹⁾
观察	51	治疗前	4.66 ± 0.55	110.43 ± 12.92	207.05 ± 27.16	6.95 ± 0.77
		治疗后1周	2.56 ± 0.28 ^{1,2)}	85.75 ± 10.15 ^{1,2)}	127.79 ± 15.44 ^{1,2)}	4.33 ± 0.51 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后1周比较²⁾ $P < 0.01$ (表3,5,6同)。

表2 两组患者骨髓抑制程度比较

Table 2 Comparison of bone marrow suppression degree between two groups

组别	例数	指标	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	50	中性粒细胞	17	20	6	1	88
		血红蛋白	7	4	3	0	28
		血小板	9	3	2	0	28
		白细胞	17	17	8	1	86
观察	51	中性粒细胞	15	12	8	0	68.63 ¹⁾
		血红蛋白	5	4	2	0	21.57
		血小板	6	3	1	0	19.61
		白细胞	14	13	6	0	64.71 ¹⁾

注:与对照组同指标比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表3 两组患者白细胞减少中医症状积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of traditional Chinese medicine symptom scores and leukopenia between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	神疲乏力	气短	自汗	纳呆食少	头晕目眩	面色少华	腹胀
对照	50	治疗前	2.25 ± 0.26	2.06 ± 0.27	1.97 ± 0.22	2.03 ± 0.27	1.92 ± 0.23	1.88 ± 0.22	1.67 ± 0.19
		治疗后1周	4.75 ± 0.55 ¹⁾	4.43 ± 0.49 ¹⁾	4.36 ± 0.50 ¹⁾	4.33 ± 0.51 ¹⁾	4.40 ± 0.49 ¹⁾	4.21 ± 0.49 ¹⁾	4.23 ± 0.46 ¹⁾
观察	51	治疗前	2.17 ± 0.25	2.01 ± 0.23	1.92 ± 0.25	2.05 ± 0.23	1.96 ± 0.24	1.85 ± 0.22	1.63 ± 0.20
		治疗后1周	3.21 ± 0.39 ^{1,2)}	3.11 ± 0.38 ^{1,2)}	3.31 ± 0.36 ^{1,2)}	3.27 ± 0.38 ^{1,2)}	3.23 ± 0.35 ^{1,2)}	3.41 ± 0.39 ^{1,2)}	3.30 ± 0.38 ^{1,2)}

2.5 两组患者近期疗效比较 观察组患者的近期疗效总有效率为86.27%,显著高于对照组66%,比较差异有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 两组患者近期疗效比较

Table 4 Comparison of short-term curative effect between two groups

组别	CR /例(%)	PR /例(%)	SD /例(%)	PD /例(%)	总有效率 /%
对照	6(12.00)	27(54.00)	12(24.00)	5(10.00)	66.00
观察	16(31.37)	28(54.90)	6(11.76)	1(2.00)	86.27 ¹⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者外周血CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺水平比较 治疗后1周,对照组患者CD3⁺, CD4⁺和CD8⁺水平变化均不明显,差异无统计学意义。观察组患者CD3⁺和CD4⁺均明显升高,CD8⁺降低,比较差异

有统计学意义($P < 0.01$);观察组治疗后1周CD3⁺和CD4⁺均显著高于对照组,CD8⁺明显低于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表5。

2.7 两组患者rhG-CSF使用量比较 观察组患者rhG-CSF的平均使用量为(2 582.05 ± 301.41) μg,明显少于对照组(3 905.77 ± 403.98) μg,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。

2.8 两组患者血清中GM-CSF和G-CSF水平比较 治疗后1周,两组患者血清中GM-CSF和G-CSF水平均明显降低,比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。观察组患者治疗后1周血清中GM-CSF和G-CSF水平均显著高于对照组,比较差异有统计学意义($P < 0.01$),见表6。

3 讨论

肺癌在中医学范畴属“肺积”、“息贲”、“肺岩”

表 5 两组患者外周血 CD3⁺, CD4⁺ 和 CD8⁺ 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
对照	50	治疗前	39.96 ± 4.65	32.83 ± 3.99	31.05 ± 3.78
		治疗后 1 周	40.05 ± 4.82	33.01 ± 4.60	29.94 ± 3.92
观察	51	治疗前	39.65 ± 4.44	32.90 ± 3.91	30.98 ± 3.84
		治疗后 1 周	48.76 ± 5.58 ^{1,2)}	38.86 ± 4.24 ^{1,2)}	25.16 ± 2.94 ^{1,2)}

表 6 两组患者血清中 GM-CSF 和 G-CSF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 6 Comparison of GM-CSF and G-CSF levels in serum between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	GM-CSF	G-CSF
对照	50	治疗前	29.91 ± 3.88	403.16 ± 42.41
		治疗后 1 周	21.31 ± 3.04 ¹⁾	203.11 ± 11.46 ¹⁾
观察	51	治疗前	29.80 ± 3.96	402.90 ± 42.27
		治疗后 1 周	25.45 ± 3.72 ^{1,2)}	279.83 ± 29.66 ^{1,2)}

等范畴,认为中晚期肺癌病位在肺,而与脾、肾等脏腑的关系密切。《杂病源注犀烛》记载:“邪积胸中,阻塞气道,气不宣通,为痰为食为血,皆得与正相搏,邪既胜,正不得而制之,遂结成形而有块”。此外,肺脏一旦受邪,就会耗损肺阴,表现出气阴不足之症,加之放化疗药物耗及阴津,加重阴伤^[12]。故气阴两虚证实中晚期肺癌患者的主要证型之一^[13]。骨髓抑制在中医学属“虚劳”病范畴,认为化疗后患者多合并多脏器受损,如肺气虚弱、脾胃运化不足以及肾气亏虚等,导致气阴两伤,气血亏损^[14]。因此,中晚期肺癌病机总属本虚标实证,以气阴两虚为其主要证型,以痰、瘀、毒为标。鉴于中晚期肺癌化疗骨髓抑制患者的上述病机特征,笔者认为“扶正祛邪法”当贯穿其始终,中医辨证遣方用药当以益气养阴、益肺健脾补肾以扶正为主,兼顺利湿化痰、活血化瘀及解毒抗癌以祛邪^[15]。

四君子汤源于《三因极一病证方论》,是气血双补的代表方剂,本研究依据中晚期肺癌化疗患者的病证特点进行了适当加味,熟地黄、当归、白芍养血,党参、黄芪、茯苓、白术、甘草补气,血不足而补其气,此阳生则阴长之义;党参、黄芪、五味子、麦冬补肺,陈皮、茯苓、白术、甘草健脾,当归、白芍以养肝,熟地黄以滋肾,远志通肾气上达于心,桂心导诸药入营生血,黄精养阴润肺、补脾益气、滋肾填精,五脏交养互益,达到益气养阴、益肺健脾补肾以扶正的效果;鸡血藤、当归、丹参、藕节炭补血活血、化瘀解毒,白花蛇舌草、半枝莲、重楼解毒抗癌、散结消肿。

本组结果显示,治疗后 1 周,观察组中性粒细胞、血红蛋白、血小板及白细胞数量均明显高于对照组,其中中性粒细胞和白细胞减少的发生率均明显低于对照组;治疗后 1 周,观察组白细胞减少中医症状积分明显低于对照组;观察组的近期疗效总有效率为 86.27%,显著高于对照组 66%。观察组患者的 rhG-CSF 使用量明显少于对照组。提示了在中晚期肺癌化疗中四君子汤加味辅助干预,可明显减少骨髓抑制的发生,提高整体治疗效果。

文献报道,化疗药物在杀灭肺癌患者肿瘤细胞的同时,在一定程度上对机体正常细胞产生杀害作用,继而会降低患者的细胞免疫功能^[16]。研究证实,四君子汤加减配合化疗可改善晚期非小细胞肺癌患者的免疫功能,延长大多数患者的带瘤生存时间^[17]。本组观察发现,观察组治疗后 1 周 CD3⁺, CD4⁺ 均显著高于对照组,CD8⁺ 明显低于对照组。说明了四君子汤加味可能通过改善患者的细胞免疫功能,降低肺癌化疗所致骨髓抑制的发生。

GM-CSF 和 G-CSF 都是造血正性调控因子。GM-CSF 可刺激造血祖细胞和早期红细胞的增生、分化及促进中性粒细胞、嗜酸性粒细胞祖细胞集落的形成,也能恢复骨髓造血和增强机体免疫,伴随 GM-CSF 水平的增加,其可先后刺激单核巨噬细胞、中性粒细胞及嗜酸性粒细胞和巨核细胞的增殖^[18]。目前 GM-CSF 常用于改善肿瘤患者化疗后出现的骨髓抑制恢复的治疗。G-CSF 可特异性刺激粒系祖细胞的增殖、分化,提高外周血的中性粒细胞数量,也能够活化成熟中性粒细胞以及延长成熟中性粒细胞生存时间^[19]。本组结果发现,观察组治疗后 1 周血清中 GM-CSF 和 G-CSF 水平均明显高于对照组。以上提示了四君子汤加味辅助中晚期肺癌,可能通过提高患者血清中 GM-CSF 和 G-CSF 水平达到改善化疗所致骨髓抑制的效果。

本研究发现四君子汤加味辅助用于中晚期肺癌化疗气阴两虚证,在一定程度上利于改善肺癌患者的骨髓抑制状况,减少骨髓抑制发生率,改善患者白

细胞减少相关中医症状,提高临床疗效,并且认为上述作用可能与其提高患者的细胞免疫功能和血清中GM-CSF和G-CSF水平有关。本研究不足之处在于观察时间较短,总体纳入病例数较少,因此确切效果尚待验证。

[参考文献]

[1] 施子夏,张劲,张兵兵,等.艾迪注射液联合TP方案治疗非小细胞肺癌的临床观察[J].中国药房,2016,27(23):3234-3237.

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

[3] 赵炳芬. 吉西他滨或长春瑞滨联合顺铂治疗国人非小细胞肺癌近期疗效与骨髓抑制的Meta分析[J]. 重庆医学, 2016, 45(29):4092-4094.

[4] 王珏,魏澹宁,张卫平,等. 龟鹿二仙胶巴布剂辅助治疗大肠癌患者化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8):947-951.

[5] 姚崑方,李风云,刘志,等. 升血方剂对结肠癌化疗患者免疫功能及骨髓抑制的影响[J]. 重庆医学, 2016, 45(27):3799-3801.

[6] 魏光敏. 四君子汤对气阴两虚型肺癌化疗的增效减毒[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5):312-316.

[7] 常彦祥,孙利平,李斌. 四君子汤对乳腺癌术后化疗副作用的影响[J]. 河南中医, 2014, 34(10):2050-2051.

[8] 孙燕,石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京:人民卫生出版社, 2007:401.

[9] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范. 第9分册. 原发性支气管肺癌[M]. 北京:中国协和医科大

学出版社, 1999:773.

[10] 支修益,石远凯,于金明. 中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2015, 37(1):67-78.

[11] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2003:29.

[12] 顾芳红,张翔. 三奇汤防治气阴两虚型非小细胞肺癌化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(5):39-41.

[13] 刘嘉湘. 中医药治疗肺癌研究思路和临床经验[J]. 世界中医药, 2007, 2(2):67-69.

[14] 周华,孙红文,赵培珠,等. 三阳血傣合剂辅助放疗对头颈鳞癌患者骨髓抑制的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(21):173-176.

[15] 杨国良,张学进,胡丹丹. 肺积方联合化疗治疗气阴两虚证非小细胞肺癌患者的临床观察[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(3):663-666.

[16] 李静,任小沧. 香菇多糖联合化疗治疗肺癌的疗效及免疫功能影响[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(S1):98-99.

[17] 汪波,丁德稔. 四君子汤合沙参麦冬汤加减配合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(8):564-566.

[18] 路玫,肖婷婷,曹大明,等. 针灸对骨髓抑制模型小鼠血清造血生长因子等含量的影响[J]. 中国针灸, 2015, 35(3):264-268.

[19] Terazawa T, Goto M, Miyamoto T, et al. Efficacy of prophylactic G-CSF in patients receiving FOLFIRINOX: a preliminary retrospective study[J]. Intern Med, 2015, 54(23):2969-2973.

[责任编辑 何希荣]