

## 二仙升白汤联合黄芪鳝鱼汤治疗化疗后白细胞减少症及对免疫功能的调节作用

杨淑艳<sup>1</sup>, 吴茂林<sup>1\*</sup>, 吴昕<sup>2</sup>

(1. 成都中医药大学附属医院, 成都 610072; 2. 四川大学华西医院, 成都 610041)

**[摘要]** 目的:观察二仙升白汤联合黄芪鳝鱼汤治疗化疗后白细胞减少症(脾肾气虚证)的临床疗效及对免疫功能和细胞因子的调节作用。方法:将150例患者按随机数字表法分为对照组和观察组各75例。对照组口服鲨肝醇片,60 mg/次,3次/d,连续服用6周;Ⅲ度,Ⅳ度者,加用重组人粒细胞集落刺激因子注射液(rhG-CSF),2~5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,皮下注射,至中性粒细胞恢复至 $5.0\times 10^9$ 个/L(白细胞计数 $10.0\times 10^9$ 个/L)停药。对照组口服升白康颗粒,1袋/次,3次/d;观察组服用二仙升白汤和黄芪鳝鱼汤,1剂/d;连续服用6周。记录外周血白细胞(WBC)和中性粒细胞(NEUT)数量和恢复正常时间;记录感染次数和抗生素的使用时间;记录rhG-CSF使用量和时间;记录红细胞计数(RBC),血红蛋白(Hb),血小板计数(PLT)和完成化疗率;进行治疗前后中医证候评分和生活质量(KPS)评分,检测治疗前后T淋巴细胞亚群( $\text{CD}3^+$ , $\text{CD}4^+$ , $\text{CD}8^+$ , $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ )和自然杀伤细胞(NK)水平;检测治疗前后白细胞介素-2(IL-2),IL-6,肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )。结果:经秩和检验分析,两组患者白细胞减少症的疗效,观察组疗效好于对照组( $Z=2.057, P<0.05$ );观察组WBC,NEUT,RBC,Hb和PLT水平平均高于对照组( $P<0.01$ );观察组WBC和NEUT恢复正常时间均短于对照组( $P<0.01$ );观察组感染次数少于对照组,抗生素使用时间短于对照组( $P<0.01$ ),rhG-CSF使用量少于对照组和使用时间短于对照组( $P<0.01$ );治疗后观察组WBC,NEUT复常率和完成化疗率分别为76.12%(51/67),73.13%(49/67)和92.54%(62/67),分别高于对照组的57.35%(39/68),52.94%(36/68)和79.41%(54/68)( $P<0.05$ );观察组NK, $\text{CD}3^+$ , $\text{CD}4^+$ 和 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 水平平均高于对照组, $\text{CD}8^+$ 低于对照组( $P<0.05$ );观察组患者IL-2水平高于对照组,IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均低于对照组。结论:二仙升白汤联合黄芪鳝鱼汤治疗化疗后白细胞减少症(脾肾气虚证)患者,可促进WBC,NEUT复常,还能稳定患者免疫功能,调节细胞因子,改善骨髓造血微环境,提高化疗完成率,减少感染次数和rhG-CSF用量,减轻临床症状,稳定生活质量。

**[关键词]** 化疗;白细胞减少症;脾肾气虚证;二仙升白汤;黄芪鳝鱼汤;免疫功能;细胞因子

**[中图分类号]** R289.5;R5;R557;R557+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2020)16-0125-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.20200532

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20200311.1351.003.html>

**[网络出版日期]** 2020-3-11 15:19

### Effect of Erxian Shengbai Decoction Combined with Huangqi Huanagshan Soup on Leukopenia After Chemotherapy and Regulatory Effect on Immunity

YANG Shu-yan<sup>1</sup>, WU Mao-lin<sup>1\*</sup>, WU Xin<sup>2</sup>

(1. Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, China;  
2. West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** **Objective:** To observe the clinical efficacy of Erxian Shengbai decoction combined with Huangqi Huang soup for leucopenia (deficiency of spleen and kidney Qi) after chemotherapy, and to investigate the regulatory effect on immune function and cytokines. **Method:** One hundred and fifty patients were randomly divided into control group (75 cases) and observation group (75 cases) by random number table. Patients in

**[收稿日期]** 20191227(009)

**[基金项目]** 四川省中医药管理局应用研究项目(2015YS016)

**[第一作者]** 杨淑艳,从事临床肿瘤护理及科普、防治工作,E-mail:821591231@qq.com

**[通信作者]** \*吴茂林,博士,副主任医师,从事中西医防治肿瘤的临床工作,E-mail:38225207@qq.com

group got batilol tablets by oral administration for 6 weeks, 60 mg/time, 3 times/day. And the patients at stage III or IV additionally received recombinant human granulocyte colony stimulating factor injection (rhG-CSF) for subcutaneous injection,  $2\text{--}5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ , until the count of neutrophils recovered to  $5.0\times 10^9$ 个/L ( $10.0\times 10^9$ 个/L for white blood cell). In the control group shengbaikang granules were taken orally, 1 bag/time, 3 times/day. Patients in observation group additionally received Erxian Shengbai decoction combined with Huangqi Huangshan soup for 6 weeks, 1 doses/day. Number of peripheral blood leukocytes (WBC) and neutrophils (NEUT), time to recovery, number of infections, duration of using antibiotics, dose and duration of rhG-CSF, red blood cell (RBC) count, hemoglobin (Hb), platelets (PLT) and rate of completed chemotherapy were recorded. Scores of traditional Chinese medicine(TCM) syndrome and karnofsky performance scale (KPS) were graded before and after treatment. Levels of T lymphocyte subsets ( $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD8}^+$  and  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$ ), natural killer cell (NK), interleukin-2 (IL-2), IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) were all detected. **Result:** In the analysis of rank sum test, to the efficacy for leucopenia in observation group was better than that in control group ( $Z=2.057$ ,  $P<0.05$ ). Levels of WBC, NEUT, RBC, Hb and PLT were higher than those in control group ( $P<0.01$ ). Time to recovery, number of infections and duration of using antibiotics, dose and duration of rhG-CSF were all less than those in control group ( $P<0.01$ ). After treatment, the recovery rate of WBC and NEUT as well as completed chemotherapy were 76.12% (51/67), 73.13% (49/67) and 92.54% (62/67) in observation group, higher than 57.35% (39/68), 52.94% (36/68) and 79.41% (54/68) in control group ( $P<0.01$ ). Levels of NK,  $\text{CD3}^+$ ,  $\text{CD4}^+$ ,  $\text{CD4}^+/\text{CD8}^+$  and IL-2 were all higher than those in control group ( $P<0.01$ ), while levels of  $\text{CD8}^+$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** Erxian Shengbai decoction combined with Huangqi Huangshan soup can promote the recovery of WBC and NEUT, stabilize the immune function, regulate cytokines, improve the microenvironment of bone marrow hematopoiesis, improve the completion rate of chemotherapy, reduce the number of infections and the amount of rhG-CSF, relieve clinical symptoms, and stabilize the quality of life in patients with leukopenia after chemotherapy (deficiency of spleen and kidney Qi).

**[Key words]** chemotherapy; leukopenia; deficiency of spleen and kidney Qi; Erxian Shengbai decoction; Huangqi Huangshan soup; immune function; cytokines

骨髓抑制是化疗最常见毒副反应,粒细胞为主的白细胞数量会呈进行性下降,严重的白细胞减少可使机体防御能力下降,并发严重感染、败血症、脓毒血症等,威胁患者的生命,化疗被迫中断,影响肿瘤治疗效果<sup>[1-2]</sup>。因此,临床化疗过程需要严密监测和及时治疗白细胞减少症,轻度采用口服升白药物治疗,重者常用粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF),rhG-CSF虽然能提升白细胞的数量,但对白细胞功能的提升相对不足,其效应维持时间短,不适合长期应用,且还存在诸多的不良反应<sup>[3-4]</sup>。

中医认为本病关键病因是“药毒”损伤气血、阴血、精血,累及脾胃肝肾等脏腑,最后蓄积“药毒”瘀阻骨髓,精髓空虚,新血生化无源不足而致<sup>[1]</sup>。中药被广泛用于临床防治肿瘤化疗白细胞减少症,可单独或者联合rhG-CSF,有着较好的疗效与安全性,其防治措施包括了药膳、针灸和中药,形式多样,具有广阔的应用前景<sup>[2,4]</sup>。二仙升白汤是由二仙汤、当归

补血汤和圣愈汤加减而成的,具有温补脾肾、滋阴生血之功。当归补血汤出自《内外伤辨惑论》,能补气生血,调节免疫系统,维持机体免疫耐受、促进骨髓造血系统重建<sup>[5]</sup>;二仙汤是张伯讷教授在上个世纪50年代所创名方,能温肾阳、补肾精,除了用于妇科疾病外,还可保护免疫系统,用于白细胞减少症有促进骨髓干细胞增殖、分化,改善骨髓造血,提升白细胞,提高机体免疫力的效果<sup>[6]</sup>;圣愈汤载于《医宗金鉴》,是气血双补之名方,广泛用于肿瘤患者化疗后,促进骨髓造血功能的恢复<sup>[7]</sup>。药食同源,中医非常重视药膳防治化疗白细胞减少症的应用<sup>[1]</sup>。黄芪鳝鱼汤是本院的协定处方,能益气补血。笔者前期观察显示黄芪鳝鱼汤辅助治疗肺癌化疗致白细胞减少症<sup>[8]</sup>。为了进一步提高化疗中白细胞减少症的效果,基于前期研究,课题组探讨了二仙升白汤联合黄芪鳝鱼汤治疗化疗后白细胞减少症的临床疗效,取得了很好的临床疗效。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 共选择成都中医药大学附属医院2018年2月至2019年7月肿瘤科的150例患者作为观察对象。采用随机按数字表法分为对照组和观察组各75例。对照组男性30例,女性45例,年龄45~74岁,平均(62.62±7.73)岁;肿瘤类型有肺癌15例、胃癌20例、乳腺癌12例、大肠癌15例、宫颈癌13例;白细胞减少程度<sup>[9]</sup>, I度13例, II度28例, III度25例, IV度9例;研究期间脱落、失访6例,剔除1例,完成68例。观察组男性31例,女性44例,年龄42~75岁,平均(61.84±7.59)岁;肿瘤类型有肺癌13例、胃癌21例、乳腺癌14例、大肠癌14例、宫颈癌13例;白细胞减少程度<sup>[9]</sup>, I度12例, II度28例, III度24例, IV度11例;研究期间脱落、失访5例,剔除3例,完成67例。两组基线资料及肿瘤类型和白细胞减少等比较,差异无统计学意义,具有可比性。本研究经医院伦理委员会审查批准(CZYFY201801204-01)。

**1.2 诊断标准** ①西医诊断标准,参照《血液病诊疗指南》<sup>[9]</sup>制定标准,化疗后成人外周血白细胞(WBC) $<4.0\times 10^9$ 个/L,且有不同程度中性粒细胞减少,单核细胞呈代偿性增加。WBC减少程度, I度 $(3.0\sim 4.0)\times 10^9$ 个/L; II度 $(2.0\sim 3.0)\times 10^9$ 个/L; III度 $(1.0\sim 2.0)\times 10^9$ 个/L; IV度 $<1.0\times 10^9$ 个/L。外周血中性粒细胞绝对值(NEUT) $<2.0\times 10^9$ 个/L为粒细胞减少症, $<0.5\times 10^9\cdot L^{-1}$ 为粒细胞缺乏症。②脾肾气虚证辨证诊断标准,参照《中药新药临床研究指导原则》制定,面色少华/萎黄,心悸气短,腰膝酸软,泄泻,腹胀,懒言,食欲不振,头目眩晕;舌质淡,苔薄白,脉沉细弱无力。

**1.3 纳入标准** ①患者均经病理或影像学诊断为恶性肿瘤,并采用化疗治疗;②化疗过程中WBC下降,并符合白细胞减少症诊断标准;③符合脾肾气虚证辨证诊断标准;④年龄40~75岁,性别不限;⑤生活质量卡氏评分(KPS) $\geq 60$ 分;⑥预期存活时间超过3个月者;⑦依从性好,能配合本治疗方案,并取得患者签署的知情同意书。

**1.4 排除标准** ①合并血液系统疾病、凝血和造血功能障碍者;②合并严重消化吸收功能障碍者;③合并严重的肝、肾、心、肺功能障碍者;④合者精神异常,肿瘤脑转移者,出现认知功能障碍者;⑤合并严重的糖尿病、甲状腺功能亢进等内分泌患者;⑥合并严重感染者;⑦严重过敏体质,对本研究已经药物成分过敏或有禁忌者;⑧采用其他中医药治疗,影响疗效判断者。

**1.5 治疗方法** 两组患者口服鲨肝醇片(上海信谊万象药业股份有限公司,国药准字H31022128),60 mg/次,3次/d,连续服用6周;III度、IV度者,加用重组人粒细胞集落刺激因子注射液(厦门特宝生物工程股份有限公司,国药准字S19990041),2~5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ ,皮下注射,至中性粒细胞恢复至 $5.0\times 10^9$ 个/L(白细胞计数 $10.0\times 10^9\cdot L^{-1}$ )停药。对照组口服升白康颗粒(内蒙古康恩贝药业有限公司圣龙分公司,国药准字Z20050259),1袋/次,3次/d。观察组给予二仙升白汤联合黄芪鱈鱼汤治疗,二仙升白汤药物组成有仙茅20 g,淫羊藿20 g,骨碎补10 g,当归10 g,黄芪30 g,熟地黄30 g,人参片10 g,白芍15 g,川芎10 g,麸炒白术15 g,地榆15 g,黄精20 g,枸杞子20 g,炙甘草片10 g,大枣10 g<sup>(煎)</sup>,随证加减,腰膝酸软者加桑寄生20 g,杜仲10 g;食欲不振者加神曲10 g,砂仁5 g;泄泻,腹胀者加茯苓、枳实各10 g。1剂/d,饮片由医院中药房统一提供,采用煎药机煎煮2次,合并药液至400 mL,分早、晚2次温服。黄芪鱈鱼汤<sup>[8]</sup>,黄芪30 g,山药<sup>(鲜品)</sup>100 g,鱈鱼50 g,生姜片少许,加常规水煎煮2次,合并汤汁600 mL,分早晚2次温服,每天1剂。两组疗程均为连续治疗6周。

## 1.6 观察指标

**1.6.1 主要疗效指标** 外周血象检测,每周进行外周血常规检查,记录外周血白细胞(WBC)和外周血中性粒细胞绝对值(NEUT)数量和恢复正常时间。

**1.6.2 次要疗效指标** ①感染次数和抗生素的使用时间,记录化疗期间至化疗完成后4周内感染次数。②记录粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)使用量和时间。③记录治疗前后红细胞计数(RBC),血红蛋白(Hb)和血小板计数(PLT)。④记录完成化疗率。⑤中医证候评分参照《中药新药临床研究指导原则》中症状进行评分,分为无、轻、中、重4级,分别记0,1,2,3分;于治疗前后各评价1次。⑥生活质量卡氏评分(KPS),于治疗前后进行评分。⑦免疫功能检查,于治疗前后检测自然杀伤细胞(NK)和T淋巴细胞亚群(CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>及CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)水平。采用流式细胞仪检测,试剂盒(江苏江莱生物科技有限公司,批号分别为20180621A, 2018052409B)。⑧细胞因子检测,检查治疗前后白细胞介素-2(IL-2), IL-6, 肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),采用酶联免疫吸附法检测,试剂盒(南京建成生物科技有限公司,批号分别为20190132, 201810048, 2018711073)。

**1.7 疗效标准** 白细胞减少症疗效标准,临床痊愈为WBC和NEUT数量恢复正常;显效为WBC和NEUT数量上升一个等级;有效为WBC和NEUT数量稳定在同一个等级;无效为WBC和NEUT数量下降一个等级及以上。

**1.8 统计学处理** 数据管理采用SPSS 22.0分析软件统计,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,等级资料采用秩和检验,计数比较采用 $\chi^2$ 检验,组间比较采用 $t$ 检验,均以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 两组患者临床白细胞减少的疗效比较** 经秩和检验分析,治疗后,观察组临床白细胞减少的疗

效好于对照组( $Z=2.057, P<0.05$ ),见表1。

表1 两组患者临床白细胞减少的疗效比较

Table 1 Comparison of efficacy for leucopenia in two groups 例

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效
对照	68	33	20	10	5
观察	67	45	15	6	1

**2.2 两组患者治疗前后外周血WBC, NEUT, RBC, Hb和PLT水平变化情况比较** 与治疗前相比较,治疗后两组患者WBC, NEUT, RBC, Hb和PLT水平均较升高( $P<0.01$ );观察组治疗后WBC, NEUT, RBC, Hb和PLT水平均显著高于对照组( $P<0.01$ ),见表2。

表2 两组患者治疗前后外周血WBC, NEUT, RBC, Hb和PLT水平变化情况比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 2 Comparison of changes of WBC, NEUT, RBC, Hb and PLT in two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	WBC( $\times 10^9$ )/个/L	NEUT( $\times 10^9$ )/个/L	RBC( $\times 10^{12}$ )/个/L	Hb/g·L <sup>-1</sup>	PLT/ $\times 10^9$ ·L <sup>-1</sup>
对照	治疗前	68	2.31±0.33	1.52±0.22	3.34±0.37	102.42±7.64	93.76±13.47
	治疗后		3.48±0.41 <sup>1)</sup>	2.09±0.26 <sup>1)</sup>	4.28±0.52 <sup>1)</sup>	112.82±10.92 <sup>1)</sup>	144.85±20.65 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	67	2.25±0.31	1.49±0.20	3.40±0.35	103.55±7.76	95.11±12.75
	治疗后		4.13±0.43 <sup>1,2)</sup>	2.63±0.28 <sup>1,2)</sup>	4.86±0.55 <sup>1,2)</sup>	121.66±13.09 <sup>1,2)</sup>	182.05±21.84 <sup>1,2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.01$ (表6,8同)。

**2.3 两组患者血清WBC和NEUT恢复正常时间比较** 治疗后,观察组WBC和NEUT恢复正常时间均短于对照组( $P<0.01$ ),见表3。

表3 两组患者血清WBC和NEUT恢复常时间比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 3 Comparison of time to recovery of WBC and NEUT in two groups ( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	恢复正常/d	
		WBC	NEUT
对照	68	4.13±0.32	4.34±0.39
观察	67	3.51±0.28 <sup>1)</sup>	3.85±0.31 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P<0.01$ (表4同)。

**2.4 两组患者感染次数、抗生素使用时间和rhG-CSF使用量和时间** 治疗后观察组感染次数少于对照组,抗生素使用时间短于对照组( $P<0.01$ ),观察组rhG-CSF使用量少于和使用时间均短于对照组( $P<0.01$ ),见表4。

表4 两组患者感染次数、抗生素使用时间, rhG-CSF使用量和时间( $\bar{x}\pm s$ )

Table 4 Comparison of number of infections, duration of using antibiotics, dose and duration of rhG-CSF in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	感染次数/次	抗生素使用/d	rhG-CSF使用量/ $\mu\text{g}$	rhG-CSF使用/d
对照	68	0.78±0.11	13.51±2.90	1231.51±135.96	12.89±2.14
观察	67	0.65±0.09 <sup>1)</sup>	10.47±2.37 <sup>1)</sup>	1035.46±126.73 <sup>1)</sup>	10.41±2.09 <sup>1)</sup>

表5 两组患者WBC, NEUT复常率和完成化疗率比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 5 Comparison of recovery rate of WBC and NEUT and rate of completed chemotherapy in two groups( $\bar{x}\pm s$ ) 例(%)

组别	例数	WBC复常率	NEUT复常率	完成化疗率
对照	68	39(57.35)	36(52.94)	54(79.41)
观察	67	51(76.12)	49(73.13)	62(92.54)
$\chi^2$		5.348	5.901	4.807
$P$		0.020	0.015	0.028

均较治疗前下降( $P<0.01$ );治疗后,观察组KPS评分显著高于对照组( $P<0.01$ ),中医证候评分明显低于对照组( $P<0.01$ ),见表6。

**2.7 两组患者治疗前后免疫功能变化比较** 与治疗前相比较,治疗后对照组NK, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均有下降( $P<0.05$ ), CD8<sup>+</sup>升高( $P<0.05$ );观察组NK, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均下降,

表6 两组患者治疗前后KPS评分和中医证候评分比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 6 Comparison of KPS scores and TCM syndrome scores in two groups before and after treatment( $\bar{x}\pm s$ ) 分

组别	例数	时间	中医证候	KPS
对照	68	治疗前	21.69±3.07	72.38±7.82
		治疗后	16.96±2.78 <sup>1)</sup>	51.51±6.64 <sup>1)</sup>
观察	67	治疗前	22.07±2.95	73.13±7.79
		治疗后	10.12±1.62 <sup>1,2)</sup>	62.78±6.95 <sup>1,2)</sup>

表7 两组患者治疗前后免疫功能变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 7 Comparison of immunity changes in two groups( $\bar{x}\pm s$ )

组别	时间	例数	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD8 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	NK/%
对照	治疗前	68	54.62±6.09	36.86±4.25	27.09±3.21	1.35±0.19	22.41±2.83
	治疗后		48.51±5.49 <sup>1)</sup>	31.76±3.45 <sup>1)</sup>	30.78±3.68 <sup>1)</sup>	1.01±0.15 <sup>1)</sup>	18.84±2.37 <sup>1)</sup>
观察	治疗前	67	54.58±5.98	36.79±4.14	27.11±3.15	1.34±0.18	22.38±2.93
	治疗后		53.29±5.76 <sup>2)</sup>	35.26±4.90 <sup>2)</sup>	28.25±3.37 <sup>2)</sup>	1.27±0.13 <sup>2)</sup>	21.35±2.48 <sup>2)</sup>

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P<0.05$ ;与对照组治疗后比较<sup>2)</sup> $P<0.05$ 。

TNF- $\alpha$ 水平均低于对照组( $P<0.01$ ),见表8。

表8 两组患者治疗前后IL-2,IL-6,TNF- $\alpha$ 水平变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

Table 8 Comparison of changes of IL-2, IL-6 and TNF- $\alpha$  levels in two groups ( $\bar{x}\pm s$ )  $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$

组别	例数	时间	IL-2	IL-6	TNF- $\alpha$
对照	68	治疗前	10.23±1.34	35.81±4.50	30.63±3.55
		治疗后	14.61±1.75 <sup>1)</sup>	26.73±3.49 <sup>1)</sup>	22.37±2.58 <sup>1)</sup>
观察	67	治疗前	10.15±1.28	34.93±4.26	31.12±3.69
		治疗后	17.69±2.26 <sup>1,2)</sup>	20.57±2.77 <sup>1,2)</sup>	17.79±2.06 <sup>1,2)</sup>

### 3 讨论

rhG-CSF能促进骨髓造血干细胞的增殖,是西医治疗的最主要药物,但长期反复使用可引起骨髓造血系统的功能紊乱,促进和诱发骨髓增生异常,可能诱发造血系统肿瘤<sup>[3-4]</sup>。白细胞减少症已经成为目前化疗研究中的热点,积极探讨安全、有效、低价的防治措施,具有重要意义。

本病可归为中医“虚劳”“血虚”等范畴,化疗药物其性刚猛,损伤气血阴阳,使脏腑功能受损,特别是骨髓损伤,其病机关键在于脾肾两虚、气血不足<sup>[1,4]</sup>。“血之源头在于肾”“药毒”伤肾,肾精亏损,精不养髓,髓不化血而致血液亏少<sup>[10]</sup>。脾,气血生化之源,脾土健运则生化有源,气血两虚<sup>[1]</sup>。因此治以补肾健脾,益气生血之法。

二仙升白汤中以仙茅、淫羊藿温肾助阳、补益肾精,骨碎补补肾强骨生髓,熟地黄补血滋阴、益精填髓,枸杞子补肾益精,人参片、黄芪健脾益气生血,麸炒白术健脾益气,当归补血活血,川芎行气活血,地榆凉血止血、解毒敛疮,白芍养血敛阴,黄精补脾润肺生津,大枣补中益气、养血安神,炙甘草片

CD8<sup>+</sup>升高,但均无统计学差异;治疗后,观察组NK, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>水平和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>均高于对照组( $P<0.05$ ),CD8<sup>+</sup>低于对照组( $P<0.05$ ),见表7。

2.8 两组患者治疗前后IL-2,IL-6和TNF- $\alpha$ 水平变化比较 治疗后两组患者IL-2水平升高( $P<0.01$ ),IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均下降( $P<0.01$ );观察组治疗后IL-2水平高于对照组( $P<0.01$ ),IL-6和

补脾和胃,益气复脉。全方共奏补肾健脾,益气生血之功。现代药理研究证实,可明显改变小鼠血液中各种血细胞含量、升高白细胞的作用<sup>[11]</sup>。淫羊藿苷可逆转化疗药物所致的免疫抑制和骨髓造血功能低下的现象,也可保护化疗药物引起的骨髓间充质干细胞成骨分化障碍<sup>[12]</sup>。人参皂苷具有保护化疗所致骨髓抑制、升高化疗后白细胞的作用<sup>[13]</sup>。黄芪可调节机体能量代谢、氨基酸代谢、氧化应激和胆碱代谢而发挥升高化疗后白细胞的作用<sup>[14]</sup>。可见本方具有减轻化疗骨髓抑制和升高白细胞的物质基础。

黄芪鳝鱼汤以黄芪益气健脾、补肺固表,山药健脾和胃、益肾强阴,鳝鱼有补气养血、温阳健脾、滋补肝肾等功效,共奏益气养血、增强免疫之功,适用于气血亏虚患者服用,前期课题组的多个研究显示了具有防治白细胞减少症的效果<sup>[8,15]</sup>。

本组资料显示WBC,NEUT复常率均高于对照组,WBC和NEUT恢复正常时间均短于对照组,WBC,NEUT,RBC,Hb和PLT水平均高于对照组,完成化疗率高于对照组,感染次数少于对照组,抗生素使用时间短于对照组,rhG-CSF使用量少于对照组,rhG-CSF使用时间短于对照组,中医证候评分较对照组低,KPS评分较对照组高,以上结果表明了在常规西医治疗的基础上,以二仙升白汤联合黄芪鳝鱼汤治疗化疗后白细胞减少症,可明显促进WBC,NEUT复常,且缩短了病程,并对RBC,Hb和PLT有明显的改善作用,还减少了感染次数和rhG-CSF的使用量,缩短了抗生素使时间,提高了化疗完成率,减轻了临床症状,稳定了生活质量,提高了临床疗效。

化疗药物在杀灭肿瘤药物的同时,对机体正常

细胞产生损害作用,从而破坏了患者的细胞免疫功能<sup>[16]</sup>。本组资料显示化疗后对照组NK细胞和T细胞免疫功能下降,而观察组无统计学差异,治疗后观察组NK细胞和T细胞免疫功能均好于对照组,提示了二仙升白汤联合黄芪鱈鱼汤能稳定化疗患者免疫功能,从而可起到升白细胞作用。

IL-2是反映T淋巴细胞的分泌能力因子,可以促进免疫细胞的增殖和分化,能诱导及刺激T淋巴细胞分泌粒细胞集落刺激因子、干扰素,具有许多免疫增强作用,在化疗患者外周血中IL-2水平明显下降<sup>[17]</sup>。IL-6, TNF- $\alpha$ 均是重要促炎因子,可破坏骨髓造血的微环境,导致骨髓抑制,抑制了造血干细胞增殖分化<sup>[11,18]</sup>。本组资料显示,治疗后观察组患者IL-2水平高于对照组,IL-6和TNF- $\alpha$ 水平均低于对照组,提示了二仙升白汤联合黄芪鱈鱼汤能调节化疗患者细胞因子,改善骨髓造血微环境,从而有利于造血干细胞重新增殖与分化。

综上,在西医常规干预的基础上,给予二仙升白汤联合黄芪鱈鱼汤治疗化疗后白细胞减少症(脾肾气虚证)患者,可促进WBC, NEUT复常,还能稳定患者免疫功能,调节细胞因子,改善了骨髓造血微环境,提高了化疗完成率,减少了感染次数和rhG-CSF用量,减轻了临床症状,稳定了生活质量。

#### [参考文献]

[1] 田劭丹,董青,祁烁,等. 化疗后白细胞减少症中医药防治与评估专家共识[J]. 现代中医临床, 2018, 25(3): 1-6.

[2] 李华,马箐,艾萍,等. 中药预防肿瘤化疗后白细胞减少症随机对照试验的系统评价及Meta分析[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(2): 157-166.

[3] 张喜平,张翔,杨红健,等. 多种口服升白药物治疗化疗相关白细胞减少症的实验研究[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(3): 246-251.

[4] 齐晓甜,张家祥,张晓亮,等. 中药治疗化疗致白细胞减少症的研究进展[J]. 中草药, 2019, 50(20): 5088-

5095.

[5] 谢东杰,王爱迪,刘宝山. 当归补血汤在血液疾病中作用机制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(6): 2488-2490.

[6] 周丽. 八珍汤合二仙汤加味治疗化疗后白细胞减少症40例[J]. 山东中医杂志, 2009, 28(12): 847-848.

[7] 方玉珍,谢达莎,隋艳华,等. 圣愈汤免疫与抗氧化作用研究[J]. 中成药志, 2002, 24(12): 950-952.

[8] 杨淑艳,李文博. 黄芪鱈鱼汤结合强肾灸防治小细胞肺癌化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 四川中医, 2014, 32(2): 109-111.

[9] 周剑峰. 血液病诊疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 74-81.

[10] 范奎,代良敏,伍振峰,等. 放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2017, 32(1): 210-214.

[11] 王均宁. 圣愈汤及其拆方对血虚模型小鼠骨髓造血生长因子IL-6和GM-CSF的影响[J]. 山东中医药志, 2006, 25(7): 477-478.

[12] 刘小菊,张美芝,陈丹. 淫羊藿苷防治恶性肿瘤作用机制研究进展[J]. 河北中医, 2018, 40(11): 1748-1752.

[13] 冯翠屏,陈亚娟,鲍渝霞,等. 人参皂苷Rh<sub>2</sub>和辅酶Q10对骨髓抑制小鼠的保护作用[J]. 中药药理学与临床, 2013, 29(4): 58-61.

[14] 曲婷丽,王二兵,李震宇,等. 黄芪注射液乙酸乙酯萃取物对小鼠白细胞减少症作用的代谢组学[J]. 中成药, 2017, 39(3): 455-461.

[15] 唐欣,黄裴. 黄芪鱈鱼汤防治气血亏虚型乳腺癌患者化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 亚太传统医药, 2016, 12(7): 140-141.

[16] 陈皎皎,胡陵静,张国铨,等. 四君子汤加味对肺癌化疗骨髓抑制的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(2): 180-185.

[17] 付方俊,王再红. 升血调元颗粒在行同步放化疗白细胞减少的晚期食管癌患者中的应用价值分析[J]. 世界华人消化杂志, 2019, 27(6): 402-407.

[18] 汪变红,张明智,付晓瑞,等. 化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.

[责任编辑 何希荣]