

论 著

芪胶升白胶囊对改善非小细胞肺癌患者化疗所致中性粒细胞减少症的临床药物疗效研究与分析

张 驰, 张久荣, 童维佳, 牛素梅

【摘要】 目的 探讨芪胶升白胶囊对改善非小细胞肺癌化疗患者中性粒细胞减少症的临床治疗效果。**方法** 选择南京市胸科医院收治的非小细胞肺癌化疗患者 150 例,按照随机数字表法分为芪胶升白组 and 对照组,每组 75 例,给予对照组患者化疗,给予芪胶升白组患者化疗+芪胶升白胶囊治疗,观察 2 组患者化疗前后中性粒细胞水平变化,在试验过程中同时采取必要的药学监护。**结果** 芪胶升白组临床治疗总有效率显著优于对照组(81.33% vs 62.67%, $P<0.05$),芪胶升白组治疗后重度中性粒细胞减少症发生率显著少于对照组(5.33% vs 25.33%, $P<0.05$);芪胶升白组重度中性粒细胞减少症的持续时间为(1.37±0.56)d,显著短于对照组的(2.14±0.70)d,差异具有统计学意义($P<0.05$);芪胶升白组生活质量改善率显著高于对照组(45.33% vs 25.33%, $P<0.05$)。**结论** 芪胶升白胶囊可提高化疗效果,降低中性粒细胞减少症的发生率,应用安全,不良反应小,值得临床大力推广。

【关键词】 化疗;芪胶升白胶囊;非小细胞肺癌;中性粒细胞减少症

【中图分类号】 R737.9 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)01-0026-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.01.006

Study and analysis on clinical drug efficacy of Qijiaoshengbai capsule on the treatment of non-small cell lung cancer patients with neutropenia caused by chemotherapy

ZHANG Chi¹, ZHANG Jiu-rong², TONG Wei-jia¹, NIU Su-mei¹

(1. Department of Pharmacy, 2. Department of Respiration, the Thoracic Hospital in Nanjing, Nanjing 210029, Jiangsu, China)

【Abstract】 Objective To discuss the clinical curative efficacy of Qijiaoshengbai capsule in improving the non-small cell lung cancer for patients with neutropenia caused by chemotherapy. **Methods** 150 patients with non-small cell lung cancer chemotherapy admitted to Nanjing Chest hospital were selected and were randomly divided into study group and control group with 75 cases in each group. The patients in the control group were treated with chemotherapy, and the patients in the study group were treated with chemotherapy combined with Qijiaoshengbai Capsule. The changes of neutrophils in the two groups before and after chemotherapy were observed with necessary pharmaceutical care adopted in the process of experiment. **Results** The total effective rate of clinical treatment in study group was significantly better than that of the control group (81.33% vs 62.67%, $P<0.05$). The incidence of posttreatment severe neutropenia in the study group was significantly less than that of the control group (5.33% vs 25.33%, $P<0.05$). The duration of severe neutropenia in the study group was (1.37±0.56)d, which was significantly shorter than (2.14±0.70)d in the control group and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The ratio of life quality improvement of the study group was significantly higher than that of the control group (45.33% vs 25.33%, $P<0.05$). **Conclusion** Qijiaoshengbai Capsule can improve the efficacy of chemotherapy, reduce the incidence of neutropenia and ease toxic side effect. As a result, it is worthy of clinical promotion.

【Key words】 chemotherapy; Qijiaoshengbai capsule; non-small cell lung cancer; neutropenia

作者单位:210029 南京,南京市胸科医院药学部(张 驰、童维佳、牛素梅),呼吸内科(张久荣)

0 引 言

随着空气污染以及亚健康状态的广泛存在,

肺癌作为一种常见的癌症疾病,以其位居全球首位的发病率和致死率,危害着百姓的生命健康^[1]。非小细胞肺癌的发生率在肺癌总发生率中占比百分之八+以上^[2],而该病因其潜伏期长、前期症状不明显等等原因,造成现在临床上只能在该病发展至晚期时,方能对其确诊^[3]。而当该疾病发展至晚期时,几乎已经失去了最佳的治疗时间,也无法进行手术切除,临床上多采用放、化疗的方法进行治疗^[4],而放化疗的常见剂量限制性毒性便是中性粒细胞减少症的发生,使得化疗药物剂量降低、周期延长和住院治疗时间延长,严重可导致患者出现发热等炎症反应,甚至因严重感染而死亡。中性粒细胞减少症,属于中医“虚损”、“血证”、“温病”、“失荣”病证范畴,与禀赋元气匮乏、脾胃肝肾亏虚、久病迁延失养或毒物毒素侵害等因素有关。芪胶升白胶囊是根据苗族民间验方经过不断提炼后得到的现代成方制剂,主要药味由阿胶、大枣、血人参、苦参、淫羊藿、当归、黄芪等组成。以上多味中药联合使用,目的为益气养血、补气生血,提高骨髓的造血功能,改善患者在化疗引起的自身免疫功能抑制和骨髓功能抑制,提高身体机能,增强人体抵御癌细胞的能力。芪胶升白胶囊是具有扶正固本类中药,而此类药物能促使机体免疫系统清除癌细胞,从而抑制肿瘤转移^[5]。本研究选择 2014 年 2 月至 2017 年 2 月我院收治的 150 例非小细胞肺癌化疗患者作为研究对象,探讨芪胶升白胶囊对改善非小细胞肺癌化疗患者中性粒细胞减少症的临床治疗效果,为临床治疗提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2017 年 2 月南京市胸科医院收治的非小细胞肺癌化疗患者 150 例,随机分为芪胶升白组和对照组,每组 75 例。2 组在性别、年龄、病程、病情等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会审核批准[批准号:(2014)伦审第(17)号],所有患者均签署知情同意书。纳入标准:①经病理学或细胞学确诊患者,并符合中医诊断标准;②患者 Karnofsky 功能状态评分标准评分(KPS 也称

卡氏评分法,百分法)70 分以上;③不存在放疗禁忌且预估生存期大于半年。排除标准:①排除合并有其他恶性肿瘤患者;②排除孕期、哺乳期女性;③排除肝肾功能不全患者;④排除合并有心脏、免疫系统疾病、精神疾病患者;⑤排除依从性差患者;⑥排除治疗后中性粒细胞升不上,应用集落刺激因子患者;⑦排除研究前 3 个月内参加过放化疗治疗患者或者预防性服用促中性粒细胞升高药物。中医诊断标准:由主症、次症和舌脉组成,主症包括神疲、乏力、头晕目眩;次症包括面色淡白萎黄、失眠、心悸、自汗和懒言;舌脉包括舌质淡、舌苔薄白、脉象细弱或者缓而无力。诊断过程中,主症为必备,次症具有 2 个及以上者,结合其舌脉即可确诊。

表 1 非小细胞肺癌化疗患者的一般资料比较

项目	对照组($n=75$)	芪胶升白组($n=75$)
男/女(n)	43/32	41/34
年龄($\bar{x}\pm s$ 岁)	37.01 \pm 5.58	36.78 \pm 5.47
病程($\bar{x}\pm s$ 年)	2.81 \pm 1.24	2.67 \pm 1.03
临床分期[$n(\%)$]		
Ⅲ期	24(32.00)	25(33.33)
Ⅳ期	51(68.00)	50(66.67)
病理学检查[$n(\%)$]		
腺癌	46(61.33)	48(64.00)
非腺癌	29(38.67)	27(36.00)

1.2 治疗方法 对照组:治疗第 1 天,给予静脉输入培美曲塞(法国 Eli Lilly Nederland B.V. 生产;商品名:力比泰;注册证号:H20110035;规格:500 mg/瓶),500 mg/($m^2\cdot d$),治疗第 1~3 天静脉输入顺铂[齐鲁制药(海南)有限公司生产;批准文号:国药准字 H20073652;规格:10 mg/瓶],25 mg/($m^2\cdot d$),3 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。芪胶升白组:化疗方法与对照组一致;化疗后给予患者口服芪胶升白胶囊(贵阳德昌祥药业有限公司生产;批准文号:国药准字 Z20025027;规格:中药,每粒装 0.5 g),2.0 g/次,每日 3 次,3 周为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程(包括化疗期间)。

1.3 观察指标 观察并记录 2 组患者近期疗效、治疗后中性粒细胞减少症发生情况以及安全性。化疗的第 1、2、3、8、13、17、21 天,采静脉血检查血常规;第 21 天检查肝肾功、血电解质和心电图,并观察不良事件。中性粒细胞减少水平分级:G0 级,

$>2.0 \times 10^9$, 无中性粒细胞抑制; G1 级, $(1.5 \sim 2.0) \times 10^9$, 轻度中性粒细胞抑制; G2 级, $(1.0 \sim 1.5) \times 10^9$; G3 级, $(0.5 \sim 1.0) \times 10^9$, G2/3 中度中性粒细胞抑制; G4 级, $<0.5 \times 10^9$, 重度中性粒细胞抑制。骨髓抑制分级标准: 分级判断指标采用 WHO 分度标准, 分为 0~IV 度。每个疗程化疗当天、第 7 天、第 14 天、第 21 天查血常规, 记录白细胞 (WBC)、中性粒细胞 (N)、血小板 (Plt) 和血红蛋白 (Hb), 记录骨髓抑制程度。KPS 评分: 依据 KPS 评分标准^[6]对患者进行 KPS 评分, 治疗后评分增幅高于 10 分为提高疗效; 治疗后评分与治疗前差异绝对值在 10 以内, 为稳定疗效; 治疗后评分降幅大于 10 分, 为下降疗效。提高疗效的比率设定为改善率。

1.4 临床治疗效果判定 完全缓解 (CR) 是指通过影像学或者病理学检验, 患者全部靶病灶完全消失, 并且未发现新病灶, 肿瘤标志物回归正常, 且此种状态至少持续 4 周; 部分缓解 (PR) 是指通过影像学或者病理学检验, 患者的靶病灶面积缩减至少 30% 以上, 且此种状态至少维持 4 周; 疾病稳定 (SD) 是指通过影像学或者病理学检验, 患者全部靶病灶的缩减面积小于 30% 或者增加面积小于 20%; 疾病进展 (PD) 是指通过影像学或者病理学检验, 患者全部靶病灶面积增大超过 20%, 或者发现了新病灶。

总有效率 = (CR + PR + SD) / 总例数 $\times 100\%$

1.5 统计学分析 采用 SPSS22.0 统计学软件处理数据。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 近期疗效 芪胶升白组临床治疗总有效率 81.33%, 显著优于对照组的 62.67%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 5 非小细胞肺癌化疗患者第 1 个疗程和第 2 个疗程所出现的骨髓抑制现象比较 [n (%)]

组别	n	第 1 个疗程				第 2 个疗程			
		0 度	I 度	II 度	III+IV 度	0 度	I 度	II 度	III+IV 度
对照组	75	12 (16.00)	28 (37.33)	18 (24.00)	17 (22.67)	9 (12.00)	22 (29.33)	25 (33.33)	19 (25.34)
芪胶升白组	75	23 (30.67)	34 (45.33)	14 (18.67)	4 (5.33)	19 (25.33)	34 (45.33)	17 (22.67)	5 (0.07)
χ^2 值		8.151	0.990	0.636	9.358	6.391	4.103	2.116	9.772
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

表 2 非小细胞肺癌化疗患者近期临床治疗效果比较 [n (%)]

组别	n	CR	PR	SD	PD	总有效
对照组	75	0 (0)	24 (32.00)	23 (30.67)	28 (37.33)	47 (62.67)
芪胶升白组	75	0 (0)	40 (53.33)	21 (28.00)	14 (18.67)	61 (81.33) *

与对照组比较, * $P < 0.05$

2.2 化疗后中性粒细胞减少水平分级 芪胶升白组治疗后重度中性粒细胞减少症状发生率显著少于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。芪胶升白组重度中性粒细胞减少症的持续时间为 (1.37 ± 0.56) d, 显著短于对照组的 (2.14 ± 0.70) d, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表 3 非小细胞肺癌化疗患者治疗后中性粒细胞减少症发生情况比较 [n (%)]

组别	n	G0	G1	G2	G3	G4
对照组	75	6 (8.00)	14 (18.67)	15 (20.00)	21 (28.00)	19 (25.33)
芪胶升白组	75	17 (22.67)	19 (25.33)	18 (24.00)	17 (22.67)	4 (5.33)
χ^2 值		6.214	0.971	0.350	0.564	11.554
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05

2.3 生活质量 (KPS 评分) 芪胶升白组生活质量改善率为 45.33%, 显著高于对照组的 25.33%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

表 4 非小细胞肺癌化疗患者生活质量改善情况比较 [n (%)]

组别	n	提高疗效	稳定疗效	下降疗效	改善率
对照组	75	19 (25.33)	35 (46.67)	21 (28.00)	19 (25.33)
芪胶升白组	75	34 (45.33)	35 (46.67)	6 (8.00)	34 (45.33) *

与对照组比较, * $P < 0.05$

2.4 安全性 芪胶升白组第 1 个疗程和第 2 个疗程所出现的 III+IV 度骨髓抑制率均显著少于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5。芪胶升白组有 4 例患者出现恶心呕吐, 1 例肾功能异常; 对照组有 7 例患者出现恶心呕吐, 3 例肾功能异常, 所有出现不良反应的患者症状均比较轻微。

3 讨 论

目前临床上非小细胞肺癌常用的几种化疗药物或方案,均会在一定程度上损害患者机体免疫系统,骨髓抑制是化疗剂量受限的主要不良反应^[7],常首先表现为中性粒细胞减少,有文献报道白细胞减少至 $<1.0\times 10^9/L$,并持续 5 d 以上^[8],患者发生严重的细菌、真菌或病毒感染率可达 90% 以上,增高患者医院感染的可能性。现已有大部分研究表明,化疗能够发挥调整免疫和肿瘤抗原的二重功效,进而增强患者抗肿瘤免疫功能^[9-10]。芪胶升白胶囊取自多种中药材,含有黄芪、当归、阿胶、大枣、人参、淫羊藿等成分,黄芪和人参具有固本益气、生血、排毒、保护骨髓、缓解疲劳、增强免疫力等功效,黄芪多糖和人参皂甙对细胞免疫均有增进作用,可明显改善睡眠和食欲,大枣、当归、阿胶、淫羊藿含大枣多糖、多种氨基酸和微量元素等,合用可激活骨髓造血功能、抗肿瘤、抗辐射的同时增加化疗效果,对中性粒细胞有明显升高作用。据报道,化疗期间口服芪胶升白胶囊能明显减少骨髓抑制,保证化疗的顺利完成^[11-12]。本研究显示,芪胶升白组临床治疗总有效率显著优于对照组($P<0.05$),芪胶升白组治疗后重度中性粒细胞减少症发生率显著少于对照组($P<0.05$);芪胶升白组重度中性粒细胞减少症的持续时间显著短于对照组($P<0.05$);芪胶升白组生活质量改善率显著高于对照组($P<0.05$)。

肿瘤化疗患者中性粒细胞减少,是化疗过程中重要的临床表现和常见的并发症之一,轻者可诱发感染感染,使患者的生活质量降低,化疗间隔延迟,降低临床治疗效果^[13-14];严重者造成患者死亡。目前临床药师参与临床治疗与临床试验有其独有的优势,其可以与患者亲密接触,从药师的角度询问患者的病情和用药史,通过对化疗方案的分析评价,及时与医师沟通,为患者提供药学服务及用药教育,重点对肿瘤伴粒细胞减少患者的用药给予监护,临床药师在本研究中参与,对于促进临床合理用药,保障患者用药安全、有效等方面也有着积极的作用^[15]。

综上所述,芪胶升白胶囊可提高化疗效果,降低中性粒细胞减少症的发生率,应用安全,不良反应小,值得临床大力推广。

【参考文献】

- [1] 袁香梅.芪精升白颗粒防治非小细胞肺癌患者化疗所致中性粒细胞减少症的临床观察[D].乌鲁木齐:新疆医科大学,2016.
- [2] 丁荣楣,王 平,马丽君,等.芪胶升白胶囊对肺癌放疗患者白细胞减少的疗效及生存质量的影响[J].现代肿瘤医学,2016,24(3):400-403.
- [3] 李冬梅,李炜青,刘顺清.芪胶升白胶囊治疗白细胞减少症的疗效观察[J].临床医药文献电子杂志,2016,3(11):2195-2196.
- [4] 林 琪,陈明聪,陈德连,等.TP 方案联合芪胶升白胶囊治疗中晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J].中国中医药科技,2016,23(3):327-328.
- [5] 唐 文,谭建玲,贾亮亮,等.芪胶升白胶囊辅助治疗白细胞减少症有效性的 Meta 分析[J].中国药房,2015,26(33):4672-4674.
- [6] 麻宏亮,张洪涛.化疗联合中药对中晚期非小细胞肺癌患者免疫功能和 KPS 评分的影响[J].海南医学,2014,25(15):2271-2272.
- [7] 卢玮冬,左 云,陆筱灵,等.肺癌患者化疗相关呕吐前驱症状的筛选及其与化疗相关呕吐的关系[J].临床和实验医学杂志,2017,16(8):821-823.
- [8] 王莉彦,丰健宇,刘丹丹,等.芪胶升白胶囊对恶性肿瘤化疗患者红细胞 ATP 酶活性的影响[J].中国继续医学教育,2016,8(24):183-184.
- [9] 王莉彦,丰健宇,刘丹丹,等.晚期肺癌化疗患者应用芪胶升白胶囊治疗对红细胞 ATP 酶活性的影响分析[J].中国卫生标准管理,2016,7(17):132-133.
- [10] 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.
- [11] 罗 莉,刘玉荣.三维适形放疗联合同步吉非替尼化疗对肺癌患者细胞因子 CSF、TNF、IL-2 的影响[J].临床和实验医学杂志,2016,15(9):865-868.
- [12] 石燕霞,冯 鑫.肿瘤化疗中重组人粒细胞集落刺激因子对粒细胞减少症的疗效观察[J].中华临床医师杂志(电子版),2013,7(21):9768-9769.
- [13] 穆振诺,迪丽达尔·斯地克,忙尼沙汗·阿不都拉,等.进展期直肠癌术后同期放化疗与单纯化疗的疗效比较[J].医学研究生学报,2015,28(1):55-57.
- [14] 陈 刚,唐晓军,魏 强,等.超声造影评价肝动脉化疗栓塞联合微波消融治疗中晚期肝癌疗效[J].东南国防医药,2016,18(5):531-539.
- [15] 魏 凌,陈剑云.中小医院临床药师开展药学服务工作要点探讨[J].东南国防医药,2014,16(6):661-663.

(收稿日期:2017-05-17; 修回日期:2017-08-10)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)