

参草颗粒治疗非小细胞肺癌 GC 方案化疗所致血小板减少症的临床观察[※]

● 于春风* 谭松 侯爱画 慕岳峻 刘伟

摘要 目的:评价参草颗粒治疗非小细胞肺癌 GC(吉西他滨+卡铂)方案化疗所致血小板减少的疗效,为以参草颗粒为代表的“养阴生津补血法”的临床开展提供依据。方法:将我院 GC 方案化疗后血小板低于正常值的非小细胞肺癌患者 100 例随机分为对照组与治疗组各 50 例。对照组予单用重组人白细胞介素-11(百杰依)治疗,治疗组在对照组的基础上联合使用参草颗粒治疗,对比治疗后血小板计数、其出现最低值的时间、血小板恢复到正常值的时间及应用百杰依支数。结果:治疗组患者化疗后血小板值远高于对照组($P < 0.05$);其血小板出现最低值时间比对照组晚,恢复时间与对照组相比短($P < 0.05$);百杰依用量远远低于对照组($P < 0.05$)。结论:参草颗粒能升高化疗后血小板计数,缩短血小板恢复时间,减少应用百杰依,为化疗所致血小板减少症的治疗提供了新的思路。

关键词 参草颗粒 非小细胞肺癌 GC 方案化疗 血小板减少

肺癌是严重威胁人类生命的疾病之一,据统计其发病率及死亡率居癌症首位,其中非小细胞肺癌(NSCLC)作为肺癌的一个重要类型,约占肺癌发病率的 75%~80%,GC 方案(吉西他滨+卡铂)是 NCCN 指南推荐的用于非小细胞肺癌一类方案之一,但 GC 方案中的吉西他滨及卡铂最常见的不良反应是骨髓抑制,血小板减少症是其中表现之一,重者甚至可致患者出血死亡,因此患者常被迫减少化疗剂量或延长化疗间期,最终终止化疗,这已成为影响化疗疗效的一个重要因素^[1]。参草颗粒是山东省烟台市中医医院肿瘤科的经验方,由沙参、石斛、仙鹤草、紫草等 7 味中药成方,用于防治化疗后血小板减少症,效果显著,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集山东省烟台市中医医院肿瘤科 2013 年 4 月~2015 年 6 月符合纳入标准的患者共

100 例,其中男性 53 例,女性 47 例,随机分为 2 组。治疗组 50 例,其中男性 27 例,女性 23 例,平均年龄(48.95 ± 11.26)岁,腺癌 40 例,鳞癌 10 例,Kamofsky 评分平均值为(85.2 ± 2.2)分;对照组 50 例,其中男性 26 例,女性 24 例,平均年龄(49.25 ± 10.56)岁,腺癌 42 例,鳞癌 8 例,Kamofsky 评分平均值为(84.6 ± 3.6)分;两组患者在性别、年龄、病理类型、Kamofsky 评分之间差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照陈灏珠等主编的《实用内科学》^[2]和周际昌主编的《实用肿瘤内科学》^[3]相关肺癌诊断标准。病理学诊断:无明显可确认的肺外原发癌灶,必须符合下列各项之一者,方能确立病理学诊断:①肺手术标本经病理,组织学证实者;②行开胸探查、肺针穿刺或经纤维支气管镜检采得肺或支气管活检组织标本,经组织学诊断为原发支气管肺癌者;③颈和腋窝淋巴结、胸壁、胸膜或皮下结节等转移灶活检,组织学表现符合原发支气管肺癌,且肺或支气管壁内疑有肺癌存在,免疫组化结果考虑来源于肺癌者。细胞学诊断:痰液、纤维支气管镜毛刷、抽吸、冲洗等细胞学标本,镜下所见符合肺癌细胞学标准者,诊断可以确立。

※基金项目 山东省科技发展计划(No. 2014GSF119019)

*作者简介 于春风,女,副主任医师。主要从事肿瘤科常见病的诊治。

•作者单位 山东省烟台市中医医院(264500)

1.3 纳入标准 ①经病理学、细胞学明确诊断为非小细胞肺癌;②在接受化疗前没有肾、肝、脑以及心脏等重要器官病变,血常规以及肝肾功能等检查结果均属于正常,卡氏评分(KPS)均大于60分;③均行GC方案化疗,且化疗后血小板 $<100 \times 10^9/L$ 。

1.4 排除标准 ①未经病理学确诊为非小细胞肺癌者;②在GC方案化疗后血小板值大于 $100 \times 10^9/L$;③原发性及继发性血小板减少症;④哺乳期、意向妊娠或妊娠中妇女;⑤对本药过敏及过敏体质者;⑥合并心血管、肝、肾、脑等严重原发疾病者、精神病患者;⑦近两周已使用过其他相关治疗药物者;⑧化疗前血常规以及肝肾功能等检查结果出现异常,卡氏评分(KPS)均小于60分;⑨依从性差,不能配合治疗的患者;⑩治疗期间输血患者。

1.5 治疗方法 所有患者均采用的GC方案化疗:第1、8天按吉西他滨 $1g/m^2$ 静脉滴注,第2天按卡铂 $300mg/m^2$ 静脉滴注,化疗周期为21天,每天行一次静脉血常规检查。治疗组:50例患者在GC方案基础上加用参草颗粒进行干预,应用21天,每天行一次静脉血常规检查。参草颗粒用量及用法为:每次1袋,每天3次,餐后半小时后温水冲服;对照组:50例患者为对照组,同样用药时间口服同样剂量及时间的中药颗粒辅料。但两组患者静脉血血小板计数若低于 $30 \times 10^9/L$ 时,则均皮下注射百杰依治疗;出现血小板低于 $20 \times 10^9/L$ 或是有出血风险时,对症输注血小板防止出血风险。参草颗粒组成:沙参12g,石斛10g,仙鹤草30g,紫草18g,旱莲草18g,枸杞10g,龟板8g。(北京康仁堂药业有限公司中药配方颗粒)

1.6 观察指标及疗效判定标准 统计各组治疗前、后血小板数值、血小板出现最低值的时间、血小板升至正常所用时间及所用百杰依支数;观察治疗组患者在服药期间出现恶心、厌食、腹胀等胃肠道表现的程度。

1.7 统计学处理 通过统计学软件SPSS15.0进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,并采用 t 检验比较,组间计数资料采用 χ^2 检验进行最终的统计学处理, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组治疗前、后血小板数值,血小板出现最低值时间、恢复到正常值的时间及应用百杰依支数比较 治疗组患者治疗前血小板数值为 $(70.75 \pm 24.71) \times 10^9/L$,治疗后血小板数值为 $(152.75 \pm 63.66) \times 10^9/L$;对照组患者治疗前血小板数值为 $(71.81 \pm 22.28) \times 10^9/L$,治疗后血小板数值为 $(121.11 \pm 50.03) \times 10^9/L$ 。治疗组与对照组治疗前血小板数无统计学差异;治疗组患者化疗后血小板值远高于对照组($P < 0.05$)。治疗组血小板数值出现最低值的时间 (8.23 ± 1.72) 天,由最低值恢复到正常值的时间为 (5.93 ± 4.85) 天;对照组血小板数值出现最低值的时间 (6.43 ± 1.58) 天,由最低值恢复到正常值的时间为 (7.32 ± 5.96) 天。结果显示治疗组出现血小板最低值的时间比对照组长;恢复时间与对照组相比短($P < 0.05$)。治疗组应用百杰依的支数为10,对照组的为56,治疗组应用百杰依远远低于对照组($P < 0.05$)。见表1。

表1 各组治疗前、后血小板数值,血小板出现最低值时间、恢复到正常值的时间及应用百杰依支数比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | PLT 数值($\times 10^9/L$) (治疗前) | PLT 数值($\times 10^9/L$) (治疗后) | PLT 数值最低 值时间(天) | PLT 数值恢复到 正常值时间(天) | 百杰依支数 |
|-----|----|------------------------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------|-------|
| 治疗组 | 50 | 70.75 ± 24.71 | $152.75 \pm 63.66^*$ | $8.23 \pm 1.72^*$ | $5.93 \pm 4.85^*$ | 10* |
| 对照组 | 50 | 71.81 ± 22.28 | 121.11 ± 50.03 | 6.43 ± 1.58 | 7.32 ± 5.96 | 56 |

注:与对照组比较,* $P < 0.05$

2.2 不良反应 50例治疗组患者中有3例在服药早期有轻度恶心、厌食、腹胀等胃肠道表现,未停药并继续口服患者均能耐受,通过进一步观察,未发现明显严重不良反应。

3 讨论

化疗目前是各种恶性肿瘤内科治疗的主要手段之一^[4],因为广谱抗肿瘤药物具有无选择性的杀伤作用,化疗过程中极易出现骨髓抑制,比如吉西他滨、卡铂等药物所致的血小板减少症^[5-6]则是最难处理的,

所以患者被迫因此减少用药剂量、延长化疗间期、甚至终止化疗。西医对由于化疗所致的骨髓抑制,造成血小板下降的患者可输注血小板,但因反复输注外源性血小板会出现抗血小板抗体,且血小板在体内维持时间短,费用昂贵等原因,除急危重症以外,临床上不推荐常规应用。近几年研究的热点主要是重组人白介素-11^[7-8]和重组人促血小板生成素,现两者均已被临床应用于治疗因化疗引起骨髓抑制所致的血小板下降。虽两者对轻度血小板减少有一定疗效,但因对重度血小板减少疗效差及不良反应大、价格昂贵等原因还未广泛应用于临床^[9]。

中医学认为化疗药物属于外感六淫“火毒”“火热毒邪”^[10]范畴,为攻伐之品,易耗气伤阴,致人体气血阴阳平衡失调。故多周期放化疗,在对机体自身的血液系统、免疫系统等造成破坏的同时,使机体处于“血虚”的病理状态。血小板减少症属“血虚”范畴,血是人体最基本的营养物质之一,血虚则血液的濡养和化神功能低下,人体脏腑、四肢百骸不得滋养,致使机体“虚者愈虚”。临床上患者化疗后出现血小板减少时,常有头晕、乏力、疲倦、少气懒言、四肢疲软等表现,且随着血小板进一步降低,患者可有紫癜、皮下粘膜出血,甚至有脑、肝等脏器出血的急危重症出现,与此符合。临床辨证多从脾肾亏虚、脾胃失运、阴阳两虚、气阴两虚等证型入手,治疗则以滋补肝肾、健脾和胃、扶正固本、益气养血为原则,从脾胃、肝肾、气血等角度着手防治^[11-14]。我科从病因病机角度出发,将“津血同源”理论应用于临床,认为化疗为热毒,其性炎,因化疗患者经常出现口干、便干、五心烦热、舌光少苔等阴津耗损不足的表现,故考虑机体阴津首当其冲,受其煎灼而致阴津亏虚,津血同源,阴津不足累及精血,故精血亏虚。以“养阴生津补血”为法,组方参草颗粒(沙参、石斛、仙鹤草、紫草、旱莲草、枸杞、龟板),方中沙参养阴清热,润肺化痰,益胃生津,石斛滋肾阴,降虚火,与沙参同为君药,以起养阴生津之效;仙鹤草收敛止血,紫草凉血、活血,旱莲草滋补肝肾、凉血止血,枸杞补肾益精,养肝补血,以上四位共为臣药,以起凉血止血补血之效;龟板滋阴潜阳,养血补心,为佐使药,同君臣共奏养阴生津补血之效。

临床观察发现,应用参草颗粒的治疗组血小板最

低值明显高于对照组,且血小板最低值发生时间晚于对照组;血小板由最低值升至 $>100 \times 10^9/L$ 的时间治疗组短于对照组,提示参草颗粒具有骨髓保护及促血小板增殖作用,可以保证化疗周期的正常进行。对患者乏力、头晕等临床症状也有明显改善,提高了患者的生活质量。但参草颗粒起效较慢,持续服用才能观察到疗效,对于重度的血小板减少症患者,尚需联合西药治疗,且对于参草颗粒升高其外周血PLT计数的具体作用机制及通路有待进一步深入研究。

据我科多年临床观察,参草颗粒对化疗所致的血小板减少症疗效显著,对比应用百杰依价格低廉,无明显不良反应,值得临床大规模推广。

参考文献

- [1]宋丽楠,刘巍.化疗后血小板减少症的治疗进展[J].现代肿瘤医学,2007,15(2):281-283.
- [2]陈灏珠,林果为,王吉耀,等.实用内科学[M].北京:人民卫生出版社,2013,14:1754-1760.
- [3]周际昌.《实用肿瘤内科学》[M].北京:人民卫生出版社,2010,2:537-555.
- [4]赵玉沛.肿瘤内科诊疗常规[M].北京:人民卫生出版社,2012,6:28-30.
- [5]刘丛海,彭绍贤,孙小东,等.利奈唑胺注射剂致血小板减少26例文献分析[J].中国现代医药杂志,2011,13(4):67-69.
- [6]束玲玲,江千里,孟凡义,等.伊马替尼治疗CML致血小板减少的分子机制[J].中国试验血液学杂志,2011,19(5):1314-1318.
- [7]刘红,赵挺.重组人白介素-11治疗急性髓系白血病化疗后血小板减少的疗效观察[J].陕西医学杂志,2014,(6):747-748.
- [8]杨志武,李卫谱.重组人白介素-11在急性白血病化疗后血小板减少的临床疗效观察[J].中国医药指南,2012,(32):252-253.
- [9]宋丽丽,刘巍.化疗后血小板减少症的治疗进展[J].现代肿瘤医学,2007,15(2):281-283.
- [10]包芳芳,贾英杰等.贾英杰教授治疗肺癌放化疗后所致肺纤维化经验介绍[J].新中医,2011,42(1):53-53.
- [11]宋丽楠,刘巍.化疗后血小板减少症的治疗进展[J].现代肿瘤医学,2007,15(2):281-283.
- [12]奚蕾,夏德洪,沈伟生,等.益髓方预防化疗所致血小板减少的临床研究[J].实用医学杂志,2012,23(19):3101-3103.
- [13]张蓓,胡丕丽,丘惠娟,等.升板方治疗化疗后血小板减少的疗效观察[J].癌症,2004,23(11s):1470-1472.
- [14]王刚,郭明,彭轶霞.健脾补肾方治疗化疗后血小板减少症31例[J].陕西中医学院学报,2012,29(5):18-19.