

## 甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗白细胞减少症的临床研究

严伟, 李志红\*, 汤俊, 赵涓涓, 余慧, 胡刚强

鄂州市中心医院 胃肠外科, 湖北 鄂州 436099

**摘要:** **目的** 探讨甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗白细胞减少症的临床疗效。**方法** 选取 2021 年 3 月—2023 年 3 月在鄂州市中心医院治疗的 98 例白细胞减少症患者, 随机分为对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)。对照组口服咖啡酸片, 0.2 g/次, 3 次/d。在对照组基础上, 治疗组口服甘露聚糖肽片, 10 mg/次, 3 次/d; 两组连续服药 28 d。观察两组患者临床疗效, 比较治疗前后两组患者症状改善时间, T 淋巴细胞亚群、白细胞指标, 血清炎症因子白细胞介素-6 (IL-6)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 和白细胞介素-8 (IL-8) 水平。**结果** 治疗后, 治疗组患者临床有效率 (97.96%) 明显高于对照组 (83.67%,  $P < 0.05$ )。治疗后, 治疗组症状改善时间均早于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、WBC 指标均明显升高 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组这些指标明显高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 两组血清炎症因子 G-CSF 明显升高, 而 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗组明显好于对照组 ( $P < 0.05$ )。**结论** 咖啡酸片与甘露聚糖肽协同治疗白细胞减少症效果确切, 能对患者临床症状有效改善, 使机体免疫能力增强, 并能减弱炎症反应的能力。

**关键词:** 甘露聚糖肽片; 咖啡酸片; 白细胞减少症; T 淋巴细胞亚群; 粒细胞集落刺激因子; 肿瘤坏死因子- $\alpha$

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2023)10-2547-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2023.10.028

## Clinical study on mannatide combined with Caffeic Acid Tablets in treatment of leukopenia

YAN Wei, LI Zhi-hong, TANG Jun, ZHAO Juan-juan, YU Hui, HU Gang-qiang

Department of Gastrointestinal Surgery, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436099, China

**Abstract: Objective** To explore the clinical study of mannatide combined with Caffeic Acid Tablets in treatment of leukopenia. **Methods** Patients (98 cases) with leukopenia in Ezhou Central Hospital from March 2021 to March 2023 were randomly divided into control (49 cases) and treatment (49 cases) group. Patients in the control group were *po* administered with Caffeic Acid Tablets, 0.2 g/time, three times daily. Patients in the treatment group were *po* administered with Mannatide Tablets on the basis of the control group, 10 mg/time, three times daily. Patients in two groups were treated for 28 d. After treatment, the clinical evaluation was evaluated, and the improvement time of symptom, the T lymphocyte subpopulations and white blood cell indicators, the levels of serum IL-6, G-CSF, and TNF- $\alpha$ , IL-8 in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the clinical effective rate of the treatment group (97.96%) was significantly higher than that of the control group (83.67%,  $P < 0.05$ ). After treatment, the time of symptom improvement in the treatment group was earlier than that in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the indexes of CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> and WBC in two groups were significantly increased ( $P < 0.05$ ), and these indexes in the treatment group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum inflammatory factors G-CSF were significantly increased, while the levels of IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-8 were significantly decreased in two groups ( $P < 0.05$ ), and these indicators in the treatment group were significantly better than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Caffeic Acid Tablets combined with Mannatide Tablets is effective in treatment of leukopenia, which can effectively improve the clinical symptoms, enhance the body immunity and weaken the ability of inflammatory reaction.

**Key words:** Mannatide Tablets; Caffeic Acid Tablets; leukopenia; T lymphocyte subpopulations; G-CSF; TNF- $\alpha$

收稿日期: 2023-05-12

基金项目: 湖北省卫生和计划生育委员会项目资助 (WJ2019M072)

作者简介: 严伟, 本科, 主治医师, 研究方向为胃肠外科。E-mail: pdh9qz@163.com

\*通信作者: 李志红, 本科, 主任医师, 研究方向为胃肠外科。E-mail: dongnani8@163.com

白细胞是人体免疫系统的重要组成部分，具有极其重要的免疫功能，主要与感染因素、药物、化学毒物及放射线以及某些疾病有关<sup>[1]</sup>。另外，化疗、营养缺乏、特别是蛋白摄入量不足，维生素、铜、铁等缺乏，也可导致粒细胞减少，其中化疗所致白细胞减少症发病原因较为居多，而白细胞减少症又是化疗的副作用<sup>[2]</sup>。机体内白细胞的持续减少，增加了患者受到感染的概率，对此去除病因尤为重要，同时促进白细胞上升的治疗也非常重要<sup>[3]</sup>。甘露聚糖肽是多糖肽类物质，能增加外周血细胞，有效增强 T 淋巴细胞功能，充分调节骨髓肝细胞<sup>[4]</sup>。咖啡酸片是苯乙酸类物质，具有抗氧化功能，减少白细胞的破坏，从而促使中性粒细胞进一步分化，使粒细胞释放能力显著增强<sup>[5]</sup>。因此，本研究采用了甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗白细胞减少症的临床策略。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2021 年 3 月—2023 年 3 月鄂州市中心医院收治的 98 例患者，其中男 51 例，女 47 例；年龄 23~65 岁，平均年龄 (44.13±1.64) 岁；病程 3~28 个月，平均病程 (15.50±1.56) 个月；体质指数 (BMI) 为 (23.61±1.48) kg/m<sup>2</sup>。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准：(1) 符合《肿瘤放化疗后白细胞减少症诊断治疗专家共识 (2022 年版)》<sup>[6]</sup> 诊断标准；(2) 外周血白细胞 < 4.0×10<sup>9</sup>/L；(3) 治疗前 1 个月未接受其他治疗者；(4) 患者同意签订知情书。排除标准：(1) 再生障碍性贫血及全身感染；(2) 药物过敏史；(3) 妊娠及哺乳妇女；(4) 患有免疫性疾病者；(5) 精神性疾病及心、肝、肾等脏器严重疾病者。

### 1.3 药物

咖啡酸片由德州德药制药有限公司生产，规格 0.1 g/片，产品批号 202011023、202301007。甘露聚糖肽片由四川奥邦药业有限公司生产，规格 5 mg/片，产品批号 202102016、202212021。

### 1.4 分组及治疗方法

数字随机法将患者分为对照组 (49 例) 和治疗组 (49 例)，其中，对照组患者男 26 例，女 23 例；年龄 23~62 岁，平均年龄 (43.51±1.60) 岁；病程 3~24 个月，平均病程 (15.18±1.52) 个月；BMI 为 (23.77±1.41) kg/m<sup>2</sup>。治疗组患者男 25 例，女 24

例；年龄 25~65 岁，平均年龄 (44.25±1.67) 岁；病程 6~28 个月，平均病程 (15.50±1.50) 个月；BMI 为 (23.63±1.35) kg/m<sup>2</sup>。两组资料性别、年龄、病程比较差异无统计学意义，具有可比性。

对照组患者口服咖啡酸片，0.2 g/次，3 次/d。在对照组基础上，治疗组口服甘露聚糖肽片，10 mg/次，3 次/d；两组连续服药 28 d 观察治疗情况。

### 1.5 疗效评价标准<sup>[7]</sup>

显效：白细胞恢复，水平总数正常，症状基本消失。有效：白细胞计数较用药前 > 0.5×10<sup>9</sup>/L，趋向好转。无效：症状及白细胞水平未见改变，部分患者病情趋向加重。

总有效率 = (显效例数 + 有效例数) / 总例数

### 1.6 观察指标

**1.6.1 症状改善情况** 药物治疗期间，临床出现的面头晕、乏力、食欲差、肢体酸软等症状，并对症状改善时间作以相应的记录，并进行分析。

**1.6.2 T 淋巴细胞亚群、白细胞指标** 治疗前后抽取患者空腹静脉血 3 mL，使用日本日立 1260 型全自动化流式分析仪检测，对 T 细胞 (CD3<sup>+</sup>)、诱导 T 细胞 (CD4<sup>+</sup>)、辅助性 T 淋巴细胞与抑制性 T 淋巴细胞的比值 (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>)；同时使用迈瑞 BC-30c 型全自动血细胞分析仪对白细胞计数 (WBC) 指标测定，按试剂盒说明操作。

**1.6.3 血清学水平** 采集治疗前后所有患者上肢肘部静脉血 5 mL，离心分离 15 min，采用酶联免疫吸附测定法检测白细胞介素-6 (IL-6)、粒细胞集落刺激因子 (G-CSF)、肿瘤坏死因子-α (TNF-α)、白细胞介素-8 (IL-8) 水平，严格按照试剂盒标准操作执行。

### 1.7 不良反应观察

对患者使用两种药物治疗过程中，因药物引起患者身体出现不同程度的不良反应，进行记录分析。

### 1.8 统计学分析

采用 SPSS 20.0 软件数据处理，计数资料用  $\chi^2$  检验，以百分比表示；计量资料用 *t* 检验，以  $\bar{x} \pm s$  表示。

## 2 结果

### 2.1 两组临床疗效比较

治疗后，治疗组患者临床有效率为 97.96%，明显高于对照组 (83.67%，*P* < 0.05)，见表 1。

### 2.2 两组症状改善时间比较

治疗后，治疗组临床症状中头晕、乏力、食欲差、肢体酸软等症状改善时间均早于对照组 (*P* <

0.05), 见表 2。

### 2.3 两组 T 淋巴细胞亚群和白细胞指标比较

治疗后, 两组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、WBC 指标均明显升高 ( $P < 0.05$ ); 且治疗后, 治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、WBC 指标明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。

### 2.4 两组血清学因子比较

治疗后, 两组血清炎症因子 G-CSF 明显升高, 而 IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平均明显降低 ( $P < 0.05$ ), 且治疗后, 治疗组 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  和 G-CSF 水

平明显好于对照组 ( $P < 0.05$ ), 见表 4。

### 2.5 两组不良分析比较

治疗后, 两组患者药物不良反应情况比较无显著差异性, 见表 5。

## 3 讨论

白细胞在机体内发挥防御和保护作用, 主要是通过吞噬作用和免疫功能实现的<sup>[8]</sup>。白细胞减少使患者免疫能力下降, 抵抗能力减弱, 导致疲劳、头晕、纳差、精神萎靡等, 甚至出现嗜睡情况<sup>[9]</sup>。化疗是治疗恶性肿瘤的重要手段, 对癌细胞有抑制和

表 1 两组临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacy between two groups

组别	n/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	49	26	15	8	83.67
治疗	49	40	8	1	97.96*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 2 两组症状改善时间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison on improvement time of symptom between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	头晕改善时间/d	乏力改善时间/d	食欲差改善时间/d	肢体酸软改善时间/d
对照	49	22.61 $\pm$ 1.24	25.38 $\pm$ 1.67	23.78 $\pm$ 1.54	23.57 $\pm$ 1.68
治疗	49	17.17 $\pm$ 1.62*	21.49 $\pm$ 1.28*	20.76 $\pm$ 1.32*	19.12 $\pm$ 1.03*

与对照组比较: \* $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs control group

表 3 两组 T 淋巴细胞亚群和白细胞指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Comparison on T lymphocyte subpopulations between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	CD3 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /%	CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> /%	WBC/( $\times 10^9 \cdot L^{-1}$ )
对照	49	治疗前	56.48 $\pm$ 4.61	23.29 $\pm$ 3.12	0.89 $\pm$ 0.17	2.11 $\pm$ 0.45
		治疗后	58.39 $\pm$ 5.90*	26.25 $\pm$ 4.27*	1.16 $\pm$ 0.46*	3.06 $\pm$ 0.87*
治疗	49	治疗前	56.43 $\pm$ 4.54	23.36 $\pm$ 3.15	0.85 $\pm$ 0.15	2.13 $\pm$ 0.51
		治疗后	60.29 $\pm$ 6.38* <sup>▲</sup>	31.73 $\pm$ 4.48* <sup>▲</sup>	1.69 $\pm$ 0.64* <sup>▲</sup>	4.42 $\pm$ 0.57* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 4 两组血清 IL-6、G-CSF、TNF- $\alpha$  和 IL-8 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Comparison on serum IL-6, G-CSF, and TNF- $\alpha$ , IL-8 levels between two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n/例	观察时间	IL-6/(ng·L <sup>-1</sup> )	TNF- $\alpha$ /(ng·L <sup>-1</sup> )	G-CSF/(ng·L <sup>-1</sup> )	IL-8/(ng·L <sup>-1</sup> )
对照	49	治疗前	53.70 $\pm$ 8.75	45.28 $\pm$ 5.23	1.29 $\pm$ 0.17	19.74 $\pm$ 3.16
		治疗后	37.23 $\pm$ 6.28*	34.70 $\pm$ 3.16*	2.36 $\pm$ 0.46*	14.38 $\pm$ 2.18*
治疗	49	治疗前	53.68 $\pm$ 8.72	45.34 $\pm$ 5.42	1.21 $\pm$ 0.14	19.65 $\pm$ 3.25
		治疗后	23.78 $\pm$ 2.43* <sup>▲</sup>	20.61 $\pm$ 1.59* <sup>▲</sup>	4.58 $\pm$ 0.63* <sup>▲</sup>	9.22 $\pm$ 1.57* <sup>▲</sup>

与同组治疗前比较: \* $P < 0.05$ ; 与对照组治疗后比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$

\* $P < 0.05$  vs same group before treatment; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  vs control group after treatment

表 5 两组不良反应比较

Table 5 Comparison on adverse reactions between two groups

组别	n/例	恶心/例	呕吐/例	消化不良/例	皮疹/例	发生率/%
对照	49	2	1	1	1	10.20
治疗	49	1	0	1	1	6.12

杀灭作用，化疗后常见的毒副反应是骨髓抑制<sup>[10]</sup>。但同时正常细胞和组织也有很强的杀伤作用，大部分患者在治疗过程中，出现不同程度的骨髓造血功能的抑制，表现最多的为白细胞减少症<sup>[11]</sup>。目前常用的化疗药物毒性较大，主要是由于缺乏特异的选择性作用<sup>[12]</sup>。往往在抑制肿瘤细胞的同时对机体其它细胞如骨髓细胞、肠上皮细胞、生殖细胞等有一定影响，长期使用还会损伤肝、肾、心脏功能以及中枢神经系统等<sup>[13]</sup>。临床上最为常见的毒副作用是化疗后白细胞减少及恶心、呕吐等胃肠道症状，而这些毒副作用又会成为患者完成化疗治疗的最大障碍<sup>[14]</sup>。研究证实，由于抗肿瘤化学药物缺乏特异性，在杀伤癌组织的同时，也会对增殖旺盛的骨髓造血细胞造成损伤，从而引起患者外周血白细胞下降而发病<sup>[15]</sup>。甘露聚糖肽属于免疫增强剂，其调节能改善原发性疾病，增强骨髓造血干细胞造血功能，促进外周血中白细胞计数相对提升<sup>[16]</sup>。咖啡酸片属于酚酸类化合物，主要成分为咖啡酸，具有纠正免疫功能失衡的能力，调节造血调控因子紊乱状态，使机体白细胞升高，整体免疫能力增强<sup>[17]</sup>。

本研究结果显示，与对照组比较，治疗后治疗组出现的头晕、乏力、食欲差、肢体酸软等症状改善时间均优于对照组，治疗组 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、WBC 指标均高于对照组。说明甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗，可明显改善因白细胞减少而引起的临床症状，并对 T 淋巴细胞亚群及白细胞水平有较好的提高，整体机能恢复加快。本研究结果显示，与对照组对比，治疗后治疗组 IL-6、IL-8、TNF- $\alpha$  水平均降低，G-CSF 水平明显升高。说明甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗效果显著，可极大增强患者机体高效免疫功能，能对机体外周血白细胞总数有效提升，对局部炎症反应起到减弱作用，调动机体抗癌能力，改善患者生活质量方面显示出独特的优势。其中 IL-6 水平升高能使免疫细胞反应的增殖降低，同时促进肿瘤生长的病理过程加重。IL-8 表达水平增加可结合趋化因子受体- $\beta$ ，诱导炎症细胞浸润和活化，紊乱免疫调节功能，是病情加重<sup>[18]</sup>。G-

CSF 是中性粒细胞生成功能的调节因子，其水平降低能阻碍中性粒细胞及干细胞向外周血的释放，促使黏膜炎症反应增加。TNF- $\alpha$  是促炎因子，其水平升高可破坏骨髓造血的微环境，导致抑制造血干细胞增殖分化<sup>[19]</sup>。

综上所述，甘露聚糖肽联合咖啡酸片治疗白细胞减少症效果确切，能对临床症状有效改善，使机体免疫能力增强，并能减弱炎症反应的能力，且安全有效，值得临床借鉴与应用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 高菊. 103 例白细胞减少症的病因探讨 [J]. 中国全科医学, 2004, 7(16): 1170-1171.
- [2] 周锋, 黄君英, 薛俐. 药物合用对化疗后白细胞减少症疗效观察 [J]. 实用预防医学, 2019, 17(6): 378-381.
- [3] 陶春香, 潘祥林. 原发性白细胞减少症患者免疫功能的观察 [J]. 山东医药, 2000, 40(20): 73.
- [4] 程华西, 游昱. 甘露聚糖肽治疗白细胞减少症的疗效观察 [J]. 中国医药导刊, 2014(4): 696-696.
- [5] 董春霞, 王梅芳, 陈剑芳, 等. 咖啡酸片治疗白细胞减少症的临床疗效观察 [J]. 中国药物与临床, 2014(12): 1714-1715.
- [6] 徐瑞荣, 崔思远, 等. 肿瘤放疗后白细胞减少症诊断治疗专家共识 (2022 年版) [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2022, 29(23): 703-706.
- [7] 张之南, 郝玉书, 赵永强. 血液病学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011.
- [8] 马晓兰, 陶可胜, 李静. 肿瘤化疗后白细胞减少症的中西医结合治疗进展 [J]. 中国当代医药, 2015, 22(8): 16-19.
- [9] Craddock P R, Fehr J, Dalmasso A P, et al. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes [J]. *J Clin Invest*, 1977, 59(5): 879-888.
- [10] 顾宏琼. 治疗放疗所致白细胞减少症的药物研究进展 [J]. 中国药业, 2010, 19(13): 87-88.
- [11] 罗璇. 白细胞减少症的药物治疗 [J]. 山东医药, 2010, 50(39): 114-115.
- [12] Hong J C, Kahan B D. Risk factors for rapamycin-induced thrombocytopenia and leukopenia in renal transplant

- recipients [J]. *Transplantation*, 1999, 67(9): S601.
- [13] 呼健, 雷秋娥. 放化疗后白细胞减少症的中医药研究进展 [J]. 河北中医, 2003, 25(2): 147-150.
- [14] 万楚成, 郭仁慈, 夏云金, 等. 地榆升白片治疗白细胞减少症 146 例临床观察 [J]. 中国中医药信息杂志, 2004, 11(3): 241.
- [15] Craddock P R, Hammerschmidt D, White J G, *et al.* Complement (C5-a)-induced granulocyte aggregation *in vitro*. A possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia [J]. *J Clin Invest*, 1977, 60(1): 260-264.
- [16] 周容, 李雪林, 杜娟. 甘露聚糖肽在治疗白细胞减少症中的临床应用 [J]. 中国医药导刊, 2014(8): 1239-1240.
- [17] 张文静. 咖啡酸片用于白细胞减少症治疗中的临床效果分析 [J]. 医药前沿, 2017, 7(7): 268-269.
- [18] 梅书豪. 地榆升白片联合甘露聚糖肽对原发性白细胞减少症患者 T 淋巴细胞亚群的影响 [J]. 中国实用医刊, 2015, 42(18): 38-39.
- [19] 魏蓉, 周凤洁, 魏东, 等. 血常规检查在贫血及白细胞减少症筛查中临床意义 [J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(31): 43-45.

[责任编辑 金玉洁]