

十全大补丸联合化疗用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床观察

朱琳燕, 戈伟*, 梁毅, 董克臣

武汉大学人民医院肿瘤中心, 湖北 武汉 430070

摘要:目的 探究十全大补丸联合化疗用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床效果。方法 回顾性分析武汉大学人民医院在 2013 年 5 月—2016 年 6 月期间治疗的弥漫大 B 细胞淋巴瘤患者 152 例作为该研究的对象, 其中十全大补丸联合化疗的患者为观察组 80 例, 选择常规的化疗治疗的患者为对照组 72 例, 分别测定患者治疗前、治疗结束后的生活质量、心脏功能、免疫功能、化疗的不良反应, 并进行对比分析, 探究其疗效。结果 观察组患者完全缓解 24 例 (30.00%), 部分缓解 30 例 (37.50%), 总有效率 67.50%, 对照组完全缓解 22 例 (30.55%), 部分缓解 28 例 (38.89%), 总有效率 (69.44%), 差异无统计学意义。对照组患者的神经毒性、肝功能异常、血小板降低、贫血、白细胞减少、乏力等的不良反应的发生率和严重程度与观察组的患者比较显著较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗结束后, 两组患者的左心室射血分数 (LVEF) 水平均有下降, 同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 但组间比较差异并不明显; 两组患者在治疗前后 B 型脑钠肽 (BNP) 和心肌肌钙蛋白 T (cTnT) 无明显变化。治疗结束后, 两组患者 $CD4^+/CD8^+$ 、自然杀伤 (NK) 细胞活性明显改善 ($P < 0.05$), 观察组患者 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞活性略高于对照组, 无统计学意义。对照组患者治疗结束的生活质量的改善率为 52.77%, 观察组患者的生活质量改善率为 80.00%, 治疗后生活质量明显提升, 且观察组明显优于对照组, 有统计学的意义 ($P < 0.05$)。结论 十全大补丸联合化疗用于弥漫大 B 细胞淋巴瘤, 增强患者机体的免疫功能, 可以减少化疗过程对人体的带来不良反应, 改善患者的生活质量, 值得临床推广。

关键词: 弥漫大 B 细胞淋巴瘤; 化疗; 十全大补丸

中图分类号: R969.4

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)09-1698-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.09.027

Clinical observation of Shiquan Dabu Pill combined with chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma

ZHU Linyan, GE Wei, LIANG Yi, DONG Kechen

Cancer Center, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430070, China

Abstract: Objective To explore the Shiquandabu Pill combined with chemotherapy in the clinical effect of diffuse large B-cell lymphoma. **Methods** Retrospective analysis of our hospital in May 2013 to June 2016 in the treatment of diffuse large B cell lymphoma in 152 patients as the object of the study. Shiquan Dabu Pill combined with chemotherapy for the observation group of 80 patients, the choice of conventional chemotherapy for the control group of 72 patients. The quality of life, cardiac function, immune function and adverse reactions of chemotherapy were measured before and after the treatment, and the curative effect was analyzed. **Results** In the observation group, 24 cases (30.00%) were completely relieved, 30 cases (37.50%) were partial remission, the total effective rate was 67.50%, the control group was completely relieved in 22 cases (30.55%), partial remission in 28 cases (38.89%), the total effective rate (69.44%), the difference was not statistically significant. The incidence and severity of adverse events such as neurotoxicity, abnormal liver function, thrombocytopenia, anemia, leukopenia, and fatigue in the control group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LVEF were decreased in both groups ($P < 0.05$), but there was no significant difference between the two groups. There was no significant difference in BNP and cTnT between the two groups before and after treatment. The After treatment, the activity of $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in the observation group was significantly improved ($P < 0.05$). The activity of $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in the observation group was slightly higher than that in the control group. The improvement rate of quality of life was 52.77% in the treatment group and 80.00% in the observation group.

收稿日期: 2017-12-16

第一作者: 朱琳燕 (1973—), 女, 主任医师, 研究方向为肿瘤放化疗。E-mail: 1826309995@qq.com

*通信作者: 戈伟 (1960—), 男, 主任医师, 教授, 研究方向为肿瘤生物医学工程, 肿瘤靶向治疗, 恶性肿瘤放化疗。E-mail: gewei514@126.com

The quality of life was significantly improved after treatment, and the observation group was superior to the control group, which was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Shiquan Dabu Pill combined with chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma, and enhance immune function in patients with the body, can reduce the course of chemotherapy adverse reactions to the human body to improve the quality of life of patients worthy of clinical promotion.

Key words: Diffuse large B-cell lymphoma; chemotherapy; Shiquan Dabu Pill

弥漫大B细胞淋巴瘤是一种临床上较为多见的一种恶性淋巴瘤,其比例占到霍奇金淋巴瘤的35%左右^[1]。在临床的治疗中,化疗的毒副作用一直是限制化疗顺利进行的最大阻碍。且化疗会影响机体的免疫机能、心肝功能和造血功能,并对患者的生活质量造成了很大的影响,临床中急需寻找一种降低化疗毒副作用的药物^[2-3]。十全大补丸能够增强人体的免疫力,改善心肌功能,减轻骨髓抑制等^[4]。该研究对十全大补丸联合化疗用于弥漫大B细胞淋巴瘤的临床效果进行探究。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取在2013年5月—2016年6月在武汉大学人民医院接收治疗的弥漫大B细胞淋巴瘤患者152例作为该研究的对象。对所有的患者进行随机的分组,分为观察组和对照组,观察组80例,男44例,女36例;年龄36~75岁,平均年龄(60.02±9.13)岁,选择十全大补丸联合化疗进行治疗;对照组72例,男40例,女32例,年龄36~75岁,平均年龄(59.42±8.22)岁,选择常规的化疗治疗。两组一般资料比较差异无统计学意义。排除标准:由其他惰性淋巴瘤转换的弥漫大B细胞淋巴瘤,原发性或者是继发性的中枢神经系统淋巴瘤,有其他的肿瘤疾病或者是HIV感染。该研究均得到了患者的同意并在本院伦理委员会的监督之下完成。治疗结束后对患者的生活质量、心脏功能、免疫功能、化疗的不良反应进行比较和分析。

1.2 方法

对照组的患者选择RCHOP方案进行治疗,每3周为1个疗程,具体方法如下:环磷酰胺750 mg/m²(山西普德药业股份有限公司,生产批号20120514、20140328,规格1.0 g),iv,d2;利妥昔单抗(F.Hoffmann-la Roche Limited,生产批号20131102、20151020,规格10 mL:100 mg)375 mg/m²,ivgtt,d2;吡柔比星(浙江海正药业股份有限公司,生产批号20120411、20131123,规格10 mg/支)50 mg/m²,iv,d2;强的松片(天津天药药业股份有限公司,

批号20130112、20150521,规格5 mg)100 mg,每日分两次口服,d2~d6;长春新碱1.4 mg/m²,iv,d2。

观察组的患者在对照组的基础上联合十全大补丸(仲景宛西制药股份有限公司,生产批号130406、150612,规格200丸/瓶)进行治疗,每日早晚各1粒,连续服用3周。

1.3 观察指标

化疗中的不良反应:血小板减少、胃肠道反应、白细胞减少、贫血、肾功能损害、口腔黏膜炎、神经毒性、肝功能损害、脱发、乏力、心脏功能评估。标准参照世界卫生组织关于抗肿瘤药物急性以及亚急性评价标准进行^[5]。

心脏毒性:B型脑钠肽(BNP)、左心室射血分数(LVEF)和肌钙蛋白T(cTnT)。参照的标准与化疗中的不良反应相同。此外还有患者的生活质量和免疫功能。

患者治疗后完全缓解、部分缓解及未缓解的疗效分布情况。患者疗效的评价参照国际NHL疗效标准。完全缓解:组织学检查或者是骨髓形态学检查正常,淋巴结直径CT扫描可见不大于1.5 cm,无可触及的淋巴结;部分缓解:所有可以测量的病灶均缩小到原来的50%以上;稳定:所有可以测量的病灶增大不超过到原来的25%以上;进展:所有可以测量的病灶增大不超过到原来的25%以上。

总有效率=(完全缓解+部分缓解)/总例数

1.4 统计学分析

调查资料、数据的整理与统计学分析分别选择Excel软件和SPSS18.0进行,计量资料和计数资料的比较分析分别选择t检验和 χ^2 检验,数据的表示方法以方便为准。

2 结果

2.1 患者化疗后疗效情况分析

观察组患者完全缓解24例(30.00%),部分缓解30例(37.50%),总有效率67.50%(完全缓解+部分缓解),对照组完全缓解22例(30.55%),部分缓解28例(38.89%),总有效率(69.44%),两

组患者疗效比较差异并不明显。

2.2 不同组别患者化疗期间不良反应对比与分析

对照组患者的神经毒性、肝功能异常、血小板降低、贫血、白细胞减少、乏力等的不良反应的发生率和严重程度与观察组的患者相比较显著较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.3 不同组别患者治疗前后心功能对比与分析

治疗前两组患者的 LVEF、BNP 及 cTnT 比较无显著差异; 治疗结束后, 两组患者的 LVEF 水平均有下降 ($P < 0.05$), 观察组的患者略高于对照组患者, 组间比较无统计学的意义; 两组患者在治疗前后 BNP 和 cTnT 无明显变化。见表 2。

表 1 两组患者化疗期间不良反应对比

Table 1 Comparison on adverse reactions during chemotherapy between two groups

组别	分级	白细胞减少/例	贫血/例	血小板减少/例	胃肠道反应/例	神经毒性/例	肝功能损害/例	肾功能损害/例	口腔黏膜炎/例	脱发/例	乏力/例
对照	I 度	12	26	12	18	22	16	8	12	22	20
	II 度	22	18	20	22	16	20	4	2	24	24
	III 度	26	20	28	8	6	4	2	2	16	14
	IV 度	12	4	6	2	0	0	0	0	4	2
观察	I 度	22	34	20	22	10*	12*	10	10	20	30
	II 度	32	14	22	22	12*	14*	2	6	28	6*
	III 度	8*	10*	12*	8	2*	0*	2	0	20	6*
	IV 度	4*	2	4	0	0	0	0	0	8	2

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组患者治疗前后心功能对比

Table 2 Cardiac function comparison before and after treatment between two groups of patients

指标	n/例	LVEF/%		BNP/(ng·L ⁻¹)		cTnT/(ng·mL ⁻¹)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	62.95±3.13	55.13±2.45*	123.31±18.63	129.61±34.35	0.03±0.01	0.05±0.01
观察	80	63.19±2.41	57.31±2.61*	118.22±32.11	123.47±42.11	0.03±0.01	0.05±0.03

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

2.4 不同组别患者治疗前后免疫功能对比与分析

治疗前, 两组患者的免疫功能相比较无显著差异, 不具有统计学意义; 治疗结束后, 两组患者 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞活性明显改善 ($P < 0.05$), 观察组患者 CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞活性略高于对照组患者, 组间比较差异不明显。具体数据见表 3。

2.5 不同组别患者治疗结束后生活质量的对比与分析

对照组患者治疗结束的生活质量的改善率为 52.77%, 观察组患者的生活质量改善率为 80.00%, 治疗后生活质量明显提升, 且观察组明显优于对照组, 有统计学的意义 ($P < 0.05$)。具体数据见表 4。

表 3 两组患者治疗前后免疫功能对比

Table 3 Comparison on immune function before and after treatment between two groups of patients

指标	n/例	CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK 细胞活性/%	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照	72	0.68±0.08	0.97±0.11*	21.20±3.10	32.53±4.45*
观察	80	0.70±0.09	1.11±0.08*	20.90±3.97	35.50±5.20*

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment

表 4 两组患者治疗结束后生活质量的对比

Table 4 Comparison on quality of life between two groups after treatment

组别	n/例	改善/例	稳定/例	降低/例	改善率/%
对照	72	38	18	16	52.77
观察	80	64	12	4	80.00*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3 讨论

目前临床上治疗弥漫大B细胞淋巴瘤的标准方案是以CHOP为主的常规性的根治化疗^[6]。有关的临床研究表明,在治疗的过程中RCHOP方案中加入利妥昔单抗,临床的完全缓解率高达78%,4年左右的无复发生存率为55%左右^[7]。但临床实践发现,患者在治疗的过程中依然会出现很多的不良反应,RCHOP方案中,吡柔比星、环磷酰胺多患者的骨髓具有抑制的作用,且吡柔比星、长春新碱以及环磷酰胺等药物均对患者的免疫功能有副作用,导致患者无法按时足量完成化疗^[8-9]。祖国传统医学可明显改善患者的身体机能,作用于人体的免疫系统,促进免疫细胞的增殖和细胞因子的分泌,从而能够作为与化疗同步的重要手段^[10-11]。

十全大补丸具有益气补血,气血双补的作用,其中的炙甘草、茯苓、白术和党参4味中药组成的四君子汤具有化生气血补益脾胃的作用;白芍、川芎、当归、熟地黄均有滋养心肝,补益气血的作用^[12]。加入黄芪和肉桂可益气增阳,并有通行血气,温里助阳,增补虚体的作用^[13]。在既往研究中也证明,黄芪具有持续提升机体血小板和改善贫血的作用,对提高患者的白细胞的数量具有较大益处^[14]。在整体疗效的对比中可见,十全大补丸联合化疗患者完全缓解率30.00%,部分缓解率37.50%,总有效率67.50%,对照组完全缓解30.55%,部分缓解38.89%,总有效率仅为69.44%,两组患者差异并不明显。但既往研究中显示,化疗过程中利用中药治疗调理可对化疗效果起到明显的良性作用,需进一步证实^[15-16]。

单纯化疗治疗患者的神经毒性、肝功能异常、血小板降低、贫血、白细胞减少、乏力等的不良反应的发生率及严重程度较高,而采用十全大补丸联合化疗患者相对较低,尤其是在心脏毒性方面体现更明显,化疗后所有患者的LVEF水平均有下降,但十全大补丸联合化疗的患者相较单纯化疗患者相对较高。在相关报道中,十全大补丸具有保护心脏的作用,能够减少化疗的过程中对患者心肌损伤^[17],本研究统计学对比中差异并不明显,需进一步扩大样本容量,观察其具体差异。在对比白细胞、血小板等血液指标中发现,十全大补丸在联合化疗中可刺激骨髓造血,一定程度上缓解了化疗的骨髓抑制,起到保护骨髓的作用。两组患者在治疗前后BNP和cTnT都没有显著的变化。对比不同方案生

活质量情况发现,十全大补丸联合化疗患者治疗生活质量的改善率为80.00%,单纯化疗患者的生活质量改善率为52.77%,差异显著,十全大补丸联合化疗更有利于提高患者生活质量。说明十全大补丸能够增强机体的免疫机能,减少不良反应的发生,对患者的肝脏和心脏起到保护的作用,并提高患者的生活质量。

综上,十全大补丸联合化疗用于弥漫大B细胞淋巴瘤,可明显缓解患者心脏、肾脏毒性,尽管对整体疗效无明显提升,但在控制患者不良反应,减少骨髓抑制现象方面具有明显作用。十全大补丸可改善患者机体的免疫功能,提高患者的生活质量,有利于整体治疗。

参考文献

- [1] 樊妮,陈波斌,朱晨,等. 甲氨蝶呤单用及与其他化疗药物联合治疗原发中枢神经系统的弥漫大B细胞淋巴瘤的疗效比较 [J]. 复旦学报(医学版), 2014, 41(1): 81-87.
- [2] 傅志英,朱军,宋玉琴,等. 525例弥漫大B细胞淋巴瘤预后影响因素分析 [J]. 北京大学学报(医学版), 2014, 46(3): 405-411.
- [3] Cha Z S, Qian G F, Zang Y, et al. Circulating CXCR5⁺CD4⁺ T cells assist in the survival and growth of primary diffuse large B cell lymphoma cells through interleukin 10 pathway [J]. Exp Cell Res, 2017, 350(1): 154-160.
- [4] 郑培实,张阳,戴朝霞,等. 地榆升白片对弥漫大B细胞淋巴瘤患者细胞免疫功能的影响 [J]. 山东医药, 2010, 30(11): 28-30.
- [5] 胡蓉华,孙婉玲,赵弘,等. 利妥昔单抗联合调整剂量EPOCH方案治疗胃肠道弥漫大B细胞淋巴瘤 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(9): 1291-1294.
- [6] 陈维阳,王珊珊,熊学丽,等. 乙型肝炎病毒感染弥漫大B细胞淋巴瘤患者利妥昔单抗联合化疗的临床分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 22(19): 4371-4373.
- [7] 袁鹏,余正平,岳天华,等. 伊达比星联合甲氨蝶呤治疗原发中枢神经系统弥漫大B细胞淋巴瘤的临床效果研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2014, 22(6): 1621-1623.
- [8] 万一元,惠红霞,王晓炜,等. 吉西他滨固定剂量率输注联合方案治疗复发难治性弥漫大B细胞淋巴瘤临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(11): 880-884.
- [9] 王晓雪,高然,于锦香,等. 美罗华联合CHOP方案与单用CHOP方案治疗III、IV期弥漫大B细胞性淋巴瘤的临床对比研究 [J]. 中国医科大学学报, 2012, 41(4): 373-376.

- [10] 常 健, 王丽君, 王立哲, 等. 美罗华联合化疗治疗儿童弥漫大 B 细胞淋巴瘤 1 例 [J]. 中国当代儿科杂志, 2012, 14(5): 387-388.
- [11] 宋成村, 薛宏伟, 李美林, 等. 吉西他滨联合洛铂和地塞米松治疗非生发中心型弥漫大 B 细胞淋巴瘤的近期疗效观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2012, 19(9): 694-697.
- [12] Goyal G, Nguyen A H, Kendric K, et al. Composite lymphoma with diffuse large B-cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma components: A case report and review of the literature [J]. Pathol Res Pract, 2016, 212(12): 1179-1190.
- [13] 冯兰英, 俞建平. 弥漫性大 B 细胞淋巴瘤经利妥昔单抗联合化疗后进展伴 CD₂₀抗原表达丢失 1 例报道并文献复习 [J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(2): 188-190.
- [14] 林宁晶, 宋玉琴, 郑 文, 等. DICE 方案联合恩度治疗复发难治弥漫大 B 细胞淋巴瘤的临床研究 [J]. 肿瘤, 2013, 33(9): 802-808.
- [15] 郑 重, 赵 艳, 董丽华, 等. 丙戊酸联合替西罗莫司抑制弥漫大 B 细胞淋巴瘤细胞生长的机制研究 [J]. 中国实验血液学杂志, 2013, 21(6): 1441-1447.
- [16] 黄轶群, 郑瑞玟, 吴荣娟, 等. 美罗华联合自体造血干细胞移植治疗伴有自身免疫性溶血性贫血的 CD5 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤 [J]. 中国实验血液学杂志, 2016, 24(3): 722-726.
- [17] 于亚平, 王利平, 宋 萍, 等. 老年人 EBV 阳性弥漫大 B 细胞淋巴瘤临床病理特点和治疗及预后分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(11): 748-754.