

【 专论 】

中成药治疗肺癌化疗后中性粒细胞减少的有效性与安全性临床试验方案设计探索——以双黄升白口服液Ⅱ期临床试验设计方案为例

楚立园¹, 田劭丹^{1*}, 侯 丽¹, 王中奇², 龚亚斌², 陈信义¹

1. 北京中医药大学东直门医院 血液肿瘤科, 北京 100700

2. 上海中医药大学附属龙华医院, 上海 200032

摘 要: **目的** 以双黄升白口服液Ⅱ期临床试验设计方案为例, 探索中成药治疗肺癌化疗后中性粒细胞(ANC)减少的临床试验方案的设计, 为治疗肿瘤化疗后出现 ANC 减少的中药新药研发提供参考。**方法** 双黄升白口服液Ⅱ期临床试验设计方案: 以晚期肺癌或肺癌术后化疗导致 1、2 级 ANC 减少的精气两亏证患者为研究对象, 采用随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的临床试验方法, 将 240 例患者以 1:1 比例分到试验组和对照组, 试验组予双黄升白口服液、对照组予双黄升白口服液模拟剂, 疗程为 21 d。以 ANC 维持与复常为主要疗效指标; 将 ANC 和白细胞(WBC)计数减少的发生率、ANC 曲线下面积、粒细胞减少性发热(FN)的发生率、重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)注射液使用量、中医证候疗效改变以及 FACT-L 量表评分变化作为次要疗效指标; 以不良事件作为安全性指标。**结果** 双黄升白口服液Ⅱ期临床试验设计方案将疾病共性规律与患者个体特征相结合, 在方法学上病证结合评定疗效, 客观评价药物的有效性与安全性, 具备实用性和科学性。**结论** 该方案既体现了中医学治疗思维和疗效优势, 又适应了循证理念, 成果具有外推性, 为规范临床试验方法和推动中医药走向国际公认化做出了有益探索。

关键词: 肺癌; 化疗; 中性粒细胞减少; 精气两亏证; 双黄升白口服液; 中医证候疗效; 方案设计

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2025)02-0386-08

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2025.02.013

Exploring efficacy and safety of proprietary Chinese medicines in treatment of chemotherapy-induced neutropenia in lung cancer: Protocol design of a phase II clinical trial of Shuanghuang Shengbai Oral Liquid

CHU Liyuan¹, TIAN Shaodan¹, HOU Li¹, WANG Zhongqi², GONG Yabin², CHEN Xinyi¹

1. Department of Hematology and Oncology, Dongzhimen Hospital of Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China

2. LongHua Hospital Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200032, China

Abstract: Objective To explore the design of the clinical trial protocol of Chinese traditional medicine for the treatment of absolute neutrophil count (ANC) reduction after chemotherapy for lung cancer by taking the design protocol of phase II clinical trial of Shuanghuang Shengbai Oral Liquid as an example, so as to provide reference for the development of new Chinese medicine for the treatment of neutropenia after chemotherapy. **Methods** The design scheme of phase II clinical trial of Shuanghuang Shengbai Oral Liquid: Patients with advanced lung cancer or postoperative chemotherapy for lung cancer resulting in reduction of grade 1 or 2 ANC with deficiency of both essence and qi were taken as the study subjects, and a total of 240 patients were divided into the experimental

收稿日期: 2024-07-04

基金项目: 国家科技重大专项项目-重大新药创制专项(2019ZX09201004-002-001); 国家中医药管理局高水平中医药重点学科建设项目中医血液病学(zyydxk-2023268); 北京中医药大学东直门医院(国家中医药管理局下拨)一临床研究和成果转化能力提升试点项目(DZMG-ZJXY-23014); 北京中医药大学揭榜挂帅重点项目(2024-JYB-JBZD-007)

作者简介: 楚立园(1995—), 女, 在读博士研究生, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤研究。E-mail: bucmchuly@126.com

***通信作者:** 田劭丹(1977—), 女, 主任医师, 博士生导师, 主要从事中西医结合防治恶性肿瘤及其并发症研究。E-mail: oliviatsd@126.com

group and the control group in a ratio of 1 : 1 by adopting a randomized, double-blind, placebo-parallel-controlled, multicentre clinical trial method, and the experimental group was given Shuanghuang Shengbai Oral Liquid, while the control group was given the simulant Shuanghuang Shengbai Oral Liquid, and the course of treatment was 21 days. ANC maintenance and recurrence were the main therapeutic indexes. The incidence of ANC and decreased white blood cell count, the area under ANC curve, the incidence of granulocytopenic fever, the amount of rhG-CSF injection, the change of TCM syndrome effect and the change of FACT-L scale score were taken as the secondary efficacy indicators. Adverse events were used as safety indicators. **Results** The design of phase II clinical trial of Shuanghuang Shengbai Oral Liquid combines the common law of disease with the individual characteristics of patients, and evaluates the therapeutic effect by combining disease and syndrome in the methodology to objectively evaluate the effectiveness and safety of the drug, which is practical and scientific. **Conclusion** The protocol embodies the therapeutic thinking and efficacy advantages of Chinese medicine while adapting to evidence-based concepts, and the results are extrapolated, making a useful exploration for standardizing the methodology of clinical trials and promoting Chinese medicine towards international recognition.

Key words: lung cancer; chemotherapy; neutropenia; syndrome of deficiency in vital essence and *qi*; Shuanghuang Shengbai Oral Liquid; curative effect of traditional Chinese medicine syndrome; protocol design

化疗是临床治疗肺癌和延长肺癌患者生存期的重要手段,而化疗药物具有剂量限制性毒性,中性粒细胞绝对值(ANC)减少是化疗最常见的不良反应之一,以烷化剂、抗代谢药物和铂类药物的发生率较高^[1]。ANC减少是导致化疗药物剂量强度下降和既定周期改变的主要原因,不仅影响化疗周期的连贯性、降低化疗疗效、增加治疗费用,还可能导致发热、感染、脓毒综合征甚至感染性休克等严重并发症,增加患者死亡风险。目前,西医治疗ANC减少主要采用人粒细胞集落刺激因子(G-CSF)类药物,G-CSF能够刺激骨髓造血干/祖细胞的增殖和分化,加速骨髓损伤恢复^[2]。但研究表明,G-CSF类药物可能降低化疗药物的抗肿瘤活性,通过促进肿瘤血运重建,为肿瘤生长创造条件^[3],且存在骨痛、过敏、发热、头痛、肝毒性等不良反应,其安全性存在一定争议。中医药在“预防为主、防治结合”的治疗原则下,能有效阻止ANC减少的发生或减缓其下降速度,减少相关并发症的发生^[4],有助于保障化疗足剂量、足周期完成,使肺癌患者受益。但目前仍缺乏中医药治疗肺癌化疗后ANC减少的规范化临床研究,缺少高级别的循证医学证据及指导。

2023年2月28日国务院办公厅发布《关于印发中医药振兴发展重大工程实施方案》的通知,提出丰富中成药在用药指征、目标人群、最佳剂量等精准用药信息方面的内涵,推动研发临床疗效好、科技含量高、创新性强、拥有自主知识产权的中药新药。双黄升白是上海市名中医、中医肿瘤学科带头人徐振晔教授近40年临床实践辨治恶性肿瘤(尤其是肺癌)的宝贵经验成方,历经20余年深入研究,作用机制较为明确,临床疗效可靠。按中药创

新药要求,开发为双黄升白口服液,由黄芪、黄精、女贞子、天花粉、淫羊藿、骨碎补等药物组成,依托国家重大科技专项重大新药创制项目展开研究。在长期临床观察中注意到,化疗后骨髓抑制的患者多表现为神疲乏力、腰膝酸软、食欲不振、脉象虚软等精气两亏证。双黄升白口服液即针对此证,以补肾填精生髓为组方原则,功效益气养精、补肾生髓,主治肿瘤化疗导致的白细胞(WBC)和ANC减少^[5-8]。

为客观评价双黄升白口服液治疗原发性非小细胞肺癌患者因化疗所致的1、2级ANC减少(精气两亏证)的临床疗效和安全性,本课题组进行了量化的实验室指标和中医证候学相结合的临床设计,为规范中医药干预肺癌化疗后合并ANC减少的临床合理用药提供循证证据。本试验方案设计已在中国临床试验注册中心完成注册(ChiCTR2300072046)。

1 试验总体设计

本研究采用分层区组随机、双盲、安慰剂平行对照、多中心的临床试验方法。样本量计算参考双黄升白口服液治疗培美曲塞联合顺铂或卡铂导致骨髓抑制的历史数据^[9],预期试验组ANC维持与复常率为75%,对照组为45%,采用优效性设计, $\alpha=0.05$, $\beta=0.1$,把握度为90%,经PASS软件计算得出每组50例。将样本量扩大20%,最终计划试验组和对照组各入组60例,总计120例,鉴于本研究将分别纳入肺癌晚期初治患者和肺癌术后化疗2类患者,因此共入组240例。由北京中医药大学东直门医院、上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院、上海市胸科医院、北京中医药大学第三附属医院、新乡医学院第一附属医院等5家临床试

验中心共同完成。

2 伦理学要求

本试验经北京中医药大学东直门医院医学伦理委员会审查通过（2022DZMEC-124-02），依据国家药品监督管理局发布的《药物临床试验质量管理规范》《医疗器械临床试验质量管理规范》以及世界医学会《赫尔辛基宣言》等法规审查批准。严格履行患者知情同意原则，保证受试者得到妥善的医疗处理并保护其隐私。

3 诊断标准

3.1 西医诊断标准

（1）非小细胞肺癌诊断标准：参照《中华医学会肺癌临床诊疗指南（2024）》^[10]、原发性肺癌诊疗

规范（2018 年版）^[11]制订。（2）肺癌临床分期：按照第 8 版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会肺癌 TNM 分期与临床分期标准。

3.2 中医辨证标准

参照全国高等中医药院校规划教材《中医内科学》（第九版）^[12]，《中药新药临床研究指导原则（试行）》2002 年版^[13]，经肿瘤专业中医医师进行中医证候诊断判定为精气两亏证，并进行中医证候分级量化。主症：咳嗽咯痰，乏力气短，腰膝酸软。次症：面色少华，头晕目眩，口燥咽干。舌脉：舌质淡胖，脉细弱（舌象脉象只描述，不计分）。诊断：主症具备 2 项及以上，次症具备 1 项及以上者，结合舌脉即可诊断，见表 1。

表 1 中医证候评分
Table 1 Score of traditional Chinese medicine syndrome

主症	评分			
	正常（0 分）	轻（2 分）	中（4 分）	重（6 分）
咳嗽咯痰	无	干咳少痰	干咳偶有痰	干咳无痰
乏力气短	无	活动后劳累，易恢复	活动后劳累不易恢复	休息时感劳累或需卧床
腰膝酸软	无	偶有发作	反复发作	持续发作不易缓解
次症	评分			
	正常（0 分）	轻（1 分）	中（2 分）	重（3 分）
面色少华	无	淡白	淡白无华	苍白
头晕目眩	无	偶尔发生	经常发生	经常发生，不易缓解
口燥咽干	无	轻微口干咽燥	口干咽燥，饮水可缓解	口干舌燥，欲饮水，饮而不解

4 受试者选择与退出

4.1 纳入标准

须符合以下全部标准：（1）经组织病理学确诊为原发性非小细胞肺腺癌患者；（2）满足下列 2 个条件之一的化疗患者：①符合第 8 版国际抗癌联盟和美国癌症联合委员会肺癌分期ⅢB～Ⅳ 期，且无手术、放疗指征（局部脑放疗除外）的初治患者；②肺癌术后化疗的患者；（3）经肿瘤专业中医师进行中医证候诊断，符合精气两亏证辨证标准；（4）拟采用培美曲塞联合顺铂/卡铂的一线化疗方案，且在第 1 个化疗周期内，出现 1、2 级 ANC 减少者；（5）预计生存期≥6 个月，可至少完成 2 个化疗周期者；（6）美国东部肿瘤协作组（ECOG）体力状态评分≤1 分；（7）年龄 18～75 周岁，性别不限；（8）自愿受试并签署知情同意书者。

4.2 排除标准

以下标准须全部不符合方可进入试验：（1）入

组前 4 周内接受过放射治疗，或者计划在本次试验期间同时接受放射治疗的患者；（2）既往有骨髓移植和/或干细胞移植史；（3）有原发于血液系统的疾病，如骨髓增生异常综合征等；（4）有难以控制的感染（ANC≥12.0×10⁹·L⁻¹ 和/或腋温>38.2℃）者；（5）有化脓性和/或慢性感染，伤口迁延不愈者；（6）合并有心、肝、肾等严重原发性疾病者；（7）药物控制不佳的糖尿病（糖化血红蛋白≥7%）患者；（8）除了非小细胞肺癌外，近 3 年内还被确诊为另外一种原发性恶性肿瘤；完全切除的基底细胞癌和鳞状细胞皮肤癌，以及完全切除的任何类型原位癌除外；（9）对本方案化疗药物或试验药物（已知成分）及其赋形剂过敏者；（10）妊娠或哺乳期妇女；（11）前 4 周内或正在参加任何临床试验者；（12）有严重精神或神经疾患患者。

4.3 受试者退出（脱落）标准

在试验进行过程中，如受试者用药后出现与试

验药物有关的过敏或严重不良事件 (SAE), 或病情进一步进展, 研究者可决定让该受试者接受其他治疗或退出试验; 若受试者使用药物达不到规定量的 80% 或超过规定量的 120%, 可让该受试者退出试验。

5 随机化过程

采用区组随机化方法。选取合适段长, 借助 SAS 统计软件, 产生 240 例受试者接受处理 (试验组、对照组) 的随机安排。对所准备的药物进行随机抽样, 按处理编码对药物进行包装和编号, 并整理成编盲记录。全部处理编码所形成的盲底连同产生随机数的初值、区组的长度等参数, 密封后 2 份分别交临床试验组长单位和申办方妥善保存。准备密闭不透光的应急信件, 信封内含受试者组别及处理方法。

6 盲法

本试验采用两级设盲法, 对试验药物的设盲和试验药物包装盒的编号设盲。在经盲态核查后, 数据锁定, 由统计中心保存盲底的工作人员第 1 次揭盲, 即将各病例号所对应的组别以 A、B 为代号告知生物统计学家, 以便对全部数据进行统计分析。当统计分析结束, 总结报告完成时, 再在临床总结会上作第 2 次揭盲, 宣布 A、B 各组的确切组别。当盲底泄密或应急信件拆阅率超过 20% 时, 双盲试验失效。

7 给药方案

7.1 试验药物及紧急用药

试验组予双黄升白口服液 (常熟雷允上制药有限公司, 每瓶 20 mL, 生产批号: 2310271, 有效期至 2025 年 10 月 26 日), 口服, 每次 40 mL, 每日 2 次; 对照组予双黄升白口服液模拟剂 (常熟雷允上制药有限公司, 每瓶 20 mL, 生产批号: 2310272, 有效期至 2025 年 10 月 26 日), 口服, 每次 40 mL, 每日 2 次。药物常温条件下密封保存。于第 1 个化疗周期首次出现 1 或 2 级 ANC 减少开始服用, 疗程 21 d。

紧急用药: 若受试者 $WBC < 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $ANC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$, 使用重组人粒细胞集落刺激因子 (rhG-CSF) $2.5 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 注射治疗; 对 $WBC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或 $ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 的患者, 使用 rhG-CSF $5.0 \mu g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 注射治疗。复查血常规, 当 $WBC > 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 则停用。

7.2 合并用药规定

试验期间, 禁止使用除方案规定以外的其他可

升高 WBC 和/或 ANC 的药物。试验期间如受试者发生不良事件, 可使用相应药品进行治疗, 但研究者需评估所用药品是否对于试验用药品疗效或安全性评价造成影响, 并酌情判断受试者是否需要退出本试验。

8 观察时间窗

访视点分筛选期、治疗期和随访期。筛选期: 常规进行血常规检测, 原则上每隔 3 天检测 1 次, 并在第 1 个化疗周期首次出现 1 或 2 级 ANC 减少时开始随机入组, 设定访视 1 行 ECOG 评分。治疗期: 第 0 天、治疗第 1 天、第 4 天、第 7 天、第 10 天、第 14 天和第 21 天, 分别设定为第 2~7 次访视窗; 于访视 2 发放研究药物, 完成基线期所有检查, 于访视 7 进行疗效评价, 回收研究药物, 判断受试者用药依从性。随访期: 第 2 个化疗周期第 21 天。

9 观察指标

9.1 主要疗效指标

治疗后第 21 天与基线相比, ANC 维持与复常 (维持在 1 或 2 级 ANC 减少与 $ANC \geq 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) 的有效率。

9.2 次要疗效指标

(1) 治疗后第 21 天相较于基线 ANC 减少的发生率; (2) 治疗后第 21 天相较于基线 WBC 减少的发生率; (3) 治疗期间两组 ANC 曲线下面积; (4) 截至第 2 个化疗周期结束时粒细胞减少性发热 (FN, 腋温 $> 38.1^\circ C$, 或 2 h 内连续测量腋温 $> 37.8^\circ C$, 且 $ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 或预计 48 h 内会 $< 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$) 的发生率; (5) 用药期内 rhG-CSF 注射液使用量; (6) 第 2 个化疗周期化疗结束时 rhG-CSF 注射液使用量; (7) 治疗结束、至第 2 个化疗周期结束时中医证候疗效改变; (8) 治疗结束、第 2 个化疗周期化疗结束时, 肺癌患者生存质量测定量表 FACT-L 的评分变化。

9.3 安全性指标

(1) 一般体格检查及生命体征; (2) 实验室指标: ①血常规 (红细胞、血红蛋白、血小板); ②尿常规; ③血生化 (丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸转氨酶、碱性磷酸酶、总胆红素、白蛋白、肌酐等); ④尿白蛋白与肌酐比值、尿 N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶 (NAG)、肾小球滤过率 (eGFR); ⑤凝血四项; ⑥空腹血糖。(3) 12 导联心电图; (4) 不良事件的发生率。

10 疗效判定标准

10.1 ANC 与 WBC 减少分级

参照美国国家癌症协会常见毒性标准(CTC)^[14], 化疗后 ANC 减少的分级标准为 1 级: $1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq ANC < 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 2 级: $1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq ANC < 1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 3 级: $0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq ANC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 4 级: $ANC < 0.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。WBC 减少的分级标准为 1 级: $3.0 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq WBC < 4.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 2 级: $2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq WBC < 3.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 3 级: $1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1} \leq WBC < 2.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$; 4 级: $WBC < 1.0 \times 10^9 \cdot L^{-1}$ 。

10.2 证候疗效

评定精气两亏证证候积分减少的有效率、无效率, 服药后中医证候疗效(总有效率)。证候疗效判定标准: 有效, 临床症状、体征均有好转, 证候积分和减少 $\geq 30\%$; 无效, 临床症状、体征均无明显改善, 甚或加重, 证候积分和减少 $< 30\%$ 。

11 数据采集

使用电子数据采集(EDC)收集患者信息, 电子病例报告表(eCRF)中的数据来自原始病历和实验室检查报告单等原始文件。研究者应及时完成 eCRF 的填写、审核并提交, 及时回复来自监查员、数据管理员、医学审核人员的质疑。在数据清理完成后, 研究者对填写完毕的 eCRF 签名确认。由监查员、数据管理员、医学人员对数据进行录入与核查, 随后进行数据盲态审核、数据锁定及统计人群划分。

12 统计分析

12.1 分析人群

所有受试者经过随机化并使用过 1 次研究药物的均将进入全分析集(FAS)。对于提前退出试验及疗效指标缺失的受试者, 采用最近 1 次观测结转的方法进行填补。符合入组条件进入试验并完成治疗, 用药依从性在 $80\% \sim 120\%$, 试验期间未使用影响有效性评价的合并用药, 主要评价指标数据完整的受试者进入本试验的符合方案分析集(PPS)。至少有 1 次安全性评价记录的受试者进入安全集(SS)。

12.2 统计分析方法

统计分析采用 SAS 9.4 或以上版本编程进行计算。统计分析以统计描述为主, 对于有效性指标, 将同时提供相应的假设检验比较结果作为参考, 组

间比较将根据数据分布和特征选择适当的统计分析方法。(1) 受试者特征: 在 FAS 中进行。对一般信息进行描述性统计。(2) 治疗和干预情况: 在 FAS 中进行。分别对试验用药品暴露量、用药时间、用药依从性等进行描述性统计。(3) 有效性分析: 在 FAS 和 PPS 中进行。主要疗效指标 ANC 维持与复常的有效率, 使用 χ^2 检验或者 Fisher 精确概率法进行组间比较。次要疗效指标 ANC 和 WBC 减少的发生率、FN 的发生率使用 χ^2 检验或者 Fisher 精确概率法进行组间比较; 治疗期间两组 ANC 曲线下面积和中医证候疗效改变采用成组设计 t 检验进行统计学比较; rhG-CSF 注射液使用量和 FACT-L 量表评分变化采用成组设计 t 检验或 Wilcoxon 秩和检验进行统计学比较。(4) 安全性分析: 在 SS 中进行。列出治疗后异常的项目, 计算不良事件的例数、例次和发生率, 按轻、中、重严重程度进行汇总。

13 临床试验的质量控制

在质量控制上, 试验中涉及到症状体征量表评价、非实验室检查指标, 在实施前制定统一的评价标准, 对各中心参加临床试验的研究者进行统一培训, 使研究人员对于方案及其相关指标具体内涵有充分的理解和认识, 保证不同中心、不同研究者对量表评价及检查测量结果的一致性。研究完成后进行数据锁定, EDC 系统将数据保存在不可改写的光盘上, 保存留档。研究过程接受药品监督管理部门或申办者派遣监查员的稽查和视察, 制定监查计划和标准操作规程, 拟定稽查目的、稽查方法、稽查次数、稽查形式和报告的格式内容。由南京医科大学公共卫生学院生物统计学系进行统计分析处理, 以保障研究结果的真实性与科学性。

14 讨论

化疗药物毒性使骨髓、肾精本源受损, 致气血俱虚, 属于虚劳、血虚等范畴。《类经》指出: “肾之精液入心化赤而为血”, 肾精充足则髓足, 才能气血皆从。双黄升白口服液方中黄芪为补脾益气养血要药, 具有抗肿瘤、抗疲劳、保护和促进造血功能的作用, 黄精补气健脾益肾, 善治精血不足、体倦乏力, 二者共为君药; 女贞子滋补肝肾、兼清虚热, 骨碎补补肾强骨、活血止痛, 二者同为臣药; 天花粉清热泻火、生津止渴为佐药, 能减轻黄芪、骨碎补的温燥之性, 有抗肿瘤、提高免疫力之功, 诸药共奏补肾填精生髓之功。基于“有是证用是药”的辨证施治原则, 锁定治疗目标人群。

前期动物实验研究发现^[15-19], 双黄升白制剂可明显升高肺癌荷瘤鼠化疗骨髓抑制模型中的 WBC 和骨髓造血干细胞数, 具有促进骨髓造血干细胞增殖和分化、改善造血微环境的作用; 能通过下调 *Wnt*、*β-catenin*、*Frizzled* mRNA 的表达, 作用于 *Wnt* 信号通路对化疗骨髓抑制期的肿瘤生长发挥抑制作用, 并上调 *Notch* 信号通路中 *Notch1*、*Notch2*、*Notch3*、*CSL* 在骨髓中的表达, 对细胞生殖周期 *CyclinD*-*CDK4/6* 信号通路发挥双重调控作用。此外, 双黄升白颗粒还可明显促进骨髓细胞表皮生长因子受体 (EGFR)、表皮生长因子 (EGF)、*K-ras* 等因子的蛋白及基因表达, 改善化疗后骨髓抑制^[20]。基于前期临床研究数据, 本方案的研究周期设为 21 d; 前期随机对照临床试验结果表明, 双黄升白制剂能够降低肿瘤患者化疗后骨髓抑制的发生率, 减轻其下降幅度, 改善患者临床症状, 提高 WBC 以增强化疗的耐受性 ($P < 0.05$)^[6,9,21]。尤其对于肺腺癌化疗后 WBC 减少、证属精气两亏型的患者, 具有良好的预防作用, 且安全可靠, 具有良好的新药开发前景^[7-8,22-23]。依托前期的基础和临床研究, 为课题设计提供了研究思路和样本测算依据等。试验过程中, 当受试者出现可疑与受试药物有关的不良反应时, 研究者应依据医学原则及时处理, 根据不良事件的性质、严重程度, 可采取中止临床试验、调整药物剂量、给予对症处理、或观察等不同处理方法。

本方案结局指标明确, 中医药指标特色鲜明, 随机分配的方法和执行过程中隐藏等方法学描述详尽, 既保持了中医特色又适应了循证理念。试验将中医理论与西医实验室指标相结合进行方法学设计, 将疾病共性规律与患者个体特征有机结合, 终点观察指标不仅有西医公认的实验室指标、FACT-L 量表, 也包含具有中医特色的证候疗效改变评价, 属于病症结合的临床研究模式。辨证论治是中医的特色, 而西医的病 (ICD-11) 是临床问题提出的前提, 这是中西医对话交流的基础, 合理的临床研究设计是中医药研究成果拓展国际影响力的重要途径。将主客观评价指标相结合评定疗效, 能够体现中医学的治疗特色与优势结局, 符合中医药传统理论的思维和原则, 同时也符合临床应用的特点和实际情况。

综上, 经临床、循证及伦理学等专家论证, 该临床研究方案具有科学性和实用性, 研究结果具有外推性, 为规范中医药干预肺癌化疗后 ANC 减少

的临床研究提供了示例和方法, 为今后推广和应用拥有自主知识产权和创新性的中药新药奠定了基础。正确认识和熟练运用循证中医药方法以及推动高质量研究的开展, 是中医药走向世界并为构建人类命运共同体贡献“中国方案”的重要环节。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 李德爱, 王大志, 张书瑜, 等. 抗肿瘤药物与化疗患者发生骨髓抑制情况的药物流行病学研究 [J]. 中国药理学杂志, 2010, 45(24): 1968-1970.
Li D A, Wang D Z, Zhang S Y, et al. The pharmacoepidemiology study of the restraintment of bone marrow in the chemotherapy regimens in cancer patients with antitumor drugs [J]. Chin Pharm J, 2010, 45(24): 1968-1970.
- [2] 史艳侠, 邢锴元, 张俊, 等. 肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治专家共识 (2019 年版) [J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2019, 11(12): 86-92.
Shi Y X, Xing P Y, Zhang J, et al. Consensus on the clinical diagnosis, treatment, and prevention of chemotherapy-induced neutropenia in China (2019 edition) [J]. Chin J Front Med Sci Electron Version, 2019, 11(12): 86-92.
- [3] Voloshin T, Gingis-Velitski S, Bril R, et al. G-CSF supplementation with chemotherapy can promote revascularization and subsequent tumor regrowth: Prevention by a CXCR4 antagonist [J]. Blood, 2011, 118(12): 3426-3435.
- [4] 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.
Tian S D, Dong Q, Qi S, et al. Expert consensus on the prevention and treatment with Chinese medicine of leukopenia after chemotherapy [J]. Mod Chin Clin Med, 2018, 25(3): 1-6.
- [5] 沈璟, 严桂英, 邓海滨, 等. 双黄升白颗粒防治精气亏虚型肺癌化疗后骨髓抑制疗效的临床观察 [J]. 基层中医药, 2024, 3 (7): 25-29.
Shen J, Yan G Y, Deng H B, et al. Clinical observation on Shuanghuang Shengbai Granules in prevention and treatment of myelosuppression after chemotherapy for lung cancer in the patients with essential *qi* deficiency [J]. Prim Chin Med, 2024, 3(7): 25-29.
- [6] Wang L F, Xu Z Y, Wang Z Q, et al. Clinical observation of Shuanghuang Shengbai Granule (双黄升白颗粒) on prevention and treatment of myelosuppression caused by chemotherapy in cancer patients [J]. Chin J Integr Med,

- 2017, 23(2): 105-109.
- [7] 王立芳, 项怡, 徐振晔, 等. 双黄升白颗粒预防肺腺癌化疗后白细胞减少症临床观察 [J]. 新中医, 2016, 48(6): 194-196.
Wang L F, Xiang Y, Xu Z Y, et al. Clinical observation of Shuanghuangshengbai Granule in preventing leukopenia after chemotherapy for lung adenocarcinoma [J]. J New Chin Med, 2016, 48(6): 194-196.
- [8] 王中奇, 邓海滨, 吴继, 等. 双黄升白颗粒治疗肺癌化疗后骨髓抑制的临床研究 [J]. 上海中医药杂志, 2013, 47(6): 35-37.
Wang Z Q, Deng H B, Wu J, et al. Clinical research of "Shuanghuang Shengbai Granule" on arrest of bone marrow in patients with lung cancer after chemotherapy [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2013, 47(6): 35-37.
- [9] 徐振晔, 朱晏伟, 周卫东, 等. 双黄升白冲剂对化疗引起骨髓抑制的临床研究及小鼠骨髓超微结构的观察 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(5): 328-331.
Xu Z Y, Zhu Y W, Zhou W D, et al. Clinical and experimental study on effect of Shuanghuang Shengbai Granule on myelosuppression induced by chemotherapy and ultrastructure observation of bone marrow in mice [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2001, 21(5): 328-331.
- [10] 中华医学会肿瘤学分会. 中华医学会肺癌临床诊疗指南 (2024 版) [J]. 中华肿瘤杂志, 2024, 46(9): 805-843.
Oncology Society of Chinese Medical Association. Chinese Medical Association guideline for clinical diagnosis and treatment of lung cancer (2024 edition) [J]. Chin J Oncol, 2024, 46(9): 805-843.
- [11] National Health Commission of the People's Republic of China. 原发性肺癌诊疗规范 (2018 年版) [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 100-120.
National Health Commission of the People's Republic of China. Primary lung cancer diagnosis and treatment specification (2018 edition) [J]. J Multidiscip Cancer Manag Electron Version, 2019, 5(3): 100-120.
- [12] 吴勉华, 王新月. 中医内科学 [M]. 第 3 版. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 420-423.
Wu M H, Wang X Y. *Internal Medicine of Traditional Chinese Medicine* [M]. 3rd Ed. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 2012, 420-423.
- [13] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 173-177.
Zheng X Y. *Guiding Principles for Clinical Research of New Traditional Chinese Medicine* [M]. Beijing: China Medical Science and Technology Press, 2002, 173-177.
- [14] 秦叔逵, 马军. 中国临床肿瘤学会 (CSCO) 肿瘤放疗相关中性粒细胞减少症规范化管理指南 (2021) [J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(7): 638-648.
Qin S K, Ma J. Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) guidelines for standardized management of tumor chemoradiotherapy-related neutropenia (Version 2021) [J]. Chin Clin Oncol, 2021, 26(7): 638-648.
- [15] 王立芳, 徐振晔, 司海龙, 等. 双黄升白颗粒对荷瘤鼠化疗骨髓抑制期 Wnt 信号通路的调控作用 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(2): 204-208.
Wang L F, Xu Z Y, Si H L, et al. Effect of Shuanghuang Shengbai Granule on Wnt signal transduction pathway in tumor-bearing mice with chemotherapy induced myelosuppression [J]. Chin J Integr Tradit West Med, 2017, 37(2): 204-208.
- [16] Gu X, Xu Z Y, Zhu L Y, et al. Dual control of Shuanghuang Shengbai granule on upstream and downstream signal modulators of CyclinD-CDK4/6 signaling pathway of cell cycle in Lewis-bearing mice with cyclophosphamide-induced myelosuppression [J]. Onco Targets Ther, 2013, 6: 199-209.
- [17] 王立芳, 徐振晔, 金长娟, 等. 双黄升白颗粒对化疗所致骨髓抑制 Lewis 肺癌荷瘤小鼠细胞周期的双重调控作用及其机制 [J]. 中西医结合学报, 2009, 7(5): 453-457.
Wang L F, Xu Z Y, Jin C J, et al. Dual regulation of cell cycles by Shuanghuang Shengbai Granule in Lewis-bearing mice with chemotherapy-induced myelosuppression and its mechanism [J]. J Chin Integr Med, 2009, 7(5): 453-457.
- [18] 顾贤, 徐振晔, 王立芳, 等. 双黄升白颗粒双向调控细胞周期 CyclinD-CDK4/6 信号途径的进一步研究 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2011, 13(12): 32-35.
Gu X, Xu Z Y, Wang L F, et al. Dual control of Shuanghuang shengbai granule to modulate the CyclinD-cyclin dependent Kinase4/6 of cell cycles in lewis-bearing mice with chemotherapy-induced Myelosuppression and its mechanism [J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med, 2011, 13(12): 32-35.
- [19] 王立芳, 徐振晔, 司海龙, 等. 双黄升白颗粒对化疗所致骨髓抑制 Lewis 肺癌荷瘤鼠 Notch 信号通路的双重调控作用 [J]. 上海中医药大学学报, 2015, 29(6): 45-49.
Wang L F, Xu Z Y, Si H L, et al. Effect of "Shuanghuang shengbai granules" on lewis lung cancer tumor-bearing mice with chemotherapy induced myelosuppression by regulating Notch signal transduction pathway [J]. Acta Univ Tradit Med Sin Pharmacol Shanghai, 2015, 29(6): 45-49.
- [20] 王鹤潼, 王立芳, 徐振晔, 等. 双黄升白颗粒对小鼠化

- 疗骨髓抑制期骨髓 EGFR 信号通路的调控作用 [J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(10): 93-98.
- Wang H T, Wang L F, Xu Z Y, et al. Regulatory effect of "Shuanghuang Shengbai Granules" on EGFR signal pathway in inhibition period in mice after chemotherapy [J]. Shanghai J Tradit Chin Med, 2014, 48(10): 93-98.
- [21] 张铭, 项怡, 王立芳, 等. 双黄升白颗粒防治肿瘤化疗骨髓抑制的临床观察 [A] // 中国医师协会中西医结合医师大会第三次会议论文集 [C]. 福州: 中国医师协会, 2012.
- Zhang M, Xiang Y, Wang L F, et al. Clinical observation on the prevention and treatment of myelosuppression in tumor chemotherapy with Shuanghuang Baili Granules [A] // Proceedings of the Third Conference of the Chinese Physicians' Association of Integrative Medicine [C]. Fuzhou: Chinese Physicians Association, 2012.
- [22] 徐振晔, 朱晏伟, 周卫东, 等. 双黄升白冲剂与粒-巨噬细胞集落刺激因子治疗肺癌化疗骨髓抑制 44 例临床研究 [J]. 中医杂志, 2003, 44(12): 919-921.
- Xu Z Y, Zhu Y W, Zhou W D, et al. Clinical study on Shuanghuang shengbai instant granules and granulocyte-macrophage colony stimulating factor for treatment of bone marrow arrest induced by chemotherapy in 44 cases of pulmonary carcinoma [J]. J Tradit Chin Med, 2003, 44(12): 919-921.
- [23] 张晖, 王中奇, 徐振晔, 等. 双黄升白冲剂治疗肺癌化疗骨髓抑制 82 例分析 [J]. 中医药学刊, 2003, 21(7): 1162-1163.
- Zhang H, Wang Z Q, Xu Z Y, et al. Analysis of shuanghuangshengbai granule in the treatment of 82 cases of bone marrow inhibition in lung cancer chemotherapy [J]. Study J Tradit Chin Med, 2003, 21(7): 1162-1163.

[责任编辑 刘东博]