

参芪扶正注射液联合化疗对急性髓系白血病患者疗效及机体免疫功能的影响

吴鹏强, 袁凯锋, 景莉

泸州医学院附属医院 血液内科, 四川 泸州 646000

摘要: **目的** 观察参芪扶正注射液联合化疗治疗急性髓系白血病的临床效果及其对机体免疫功能的影响, 探讨参芪扶正注射液在辅助化疗中的作用及机制。**方法** 将 112 例急性髓系白血病患者随机分为两组: 治疗组 54 例, 采用参芪扶正注射液联合 DA 方案化疗; 对照组 58 例, 单独给予 DA 方案化疗。观察两组患者缓解率、死亡率、骨髓抑制时间、T 细胞亚群水平变化及患者化疗不良反应。**结果** 治疗组患者缓解率及死亡率与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗组骨髓抑制时间较对照组明显缩短 ($P < 0.05$); 治疗组化疗后患者 $CD3^+/CD4^+$ 细胞及 $CD4^+/CD8^+$ 细胞比例较对照组显著增高 ($P < 0.05$); 治疗组患者化疗相关不良反应较对照组明显减轻 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪扶正注射液能缩短急性髓系白血病患者化疗所致骨髓抑制时间, 调节患者 T 细胞亚群, 增强患者机体主动免疫功能, 降低化疗相关不良反应。

关键词: 参芪扶正注射液; 急性髓系白血病; 化疗; 骨髓抑制; 细胞免疫

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2015)03-0401-04

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2015.03.018

Efficacy of Shenqi Fuzheng Injection combined with chemotherapy in treatment of acute myeloid leukemia and its effect on body's immune function

WU Peng-qiang, YUAN Kai-feng, JING Li

Department of Hematology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Luzhou 646000, China

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of Shenqi Fuzheng Injection (SFI) combined with chemotherapy in the treatment of acute myeloid leukemia (AML) and the effect on body's immune function, and to explore the function and mechanism of adjuvant chemotherapy with SFI. **Methods** One hundred and twelve patients were divided into two groups: the treatment group ($n = 54$) treated with DA protocol plus SFI and the control group ($n = 58$) treated with DA protocol alone. We observed the remission rate, mortality, the time of myelosuppression, the changes of T lymphocyte subsets; and the side-effects of chemotherapy for the patients in the two groups. **Results** Comparing the remission rate and mortality rate of the patients between the two groups, there was no statistically significant difference ($P > 0.05$). The side-effects of the patients in the treatment group were more significantly reduced than those of the patients in the control group ($P < 0.05$), with the shorter time of myelosuppression ($P < 0.05$), more $CD3^+/CD4^+$ cells, and higher cell rates of $CD4^+/CD8^+$ ($P < 0.05$). **Conclusion** The SFI could shorten the time of myelosuppression induced by the chemotherapy in the treatment of AML, regulate the level of T lymphocyte subsets, enhance the active immune function of body, and reduce the relative side-effects of chemotherapy.

Key words: Shenqi Fuzheng Injection; acute myeloid leukemia; chemotherapy; myelosuppression; cell-mediated immunity

急性髓系白血病 (acute myeloid leukemia, AML) 为造血系统恶性肿瘤, 近年发病率呈上升趋势。异基因造血干细胞移植是治愈该类疾病唯一的方法。而在我国, 受到干细胞库存不足以及经济条件的制约, 化疗仍是大多数患者主要的治疗手段。化疗药物在杀灭白血病细胞的同时, 也对机体正常细胞有杀伤作用, 导致患者免疫功能受损而继发感染; 血细胞受损继发严重贫血或者出血, 甚至死亡, 这也是白血病患者死

亡率高的原因之一。参芪扶正注射液是我国传统的扶正、补气药物, 党参、黄芪为主要原料^[1]。研究证实, 参芪扶正注射液可增强化疗疗效^[2]、提高机体免疫功能^[3-4], 并有促进造血的作用^[5]。本研究针对 AML 患者, 采用参芪扶正注射液联合 DA (柔红霉素+阿糖胞苷) 方案化疗与单纯使用 DA 方案化疗对比, 观察两组的疗效、不良反应以及对患者 T 细胞、免疫球蛋白水平的影响, 为参芪扶正注射液临床应用提供依据。

收稿日期: 2014-05-28

作者简介: 吴鹏强 (1976—), 男, 主治医师, 硕士, 研究方向为造血系统恶性肿瘤的诊治。Tel: (0830)3165352 E-mail: bird2202@sina.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

根据《血液病诊断及疗效标准》^[6]进行诊断、分型及疗效评价。

1.2 一般资料

112例初治AML患者为本院血液内科2010年1月—2014年4月收治的住院患者,随机分为两组:参芪扶正注射液联合DA方案化疗组(治疗组)共54例,男性29例,女性25例,年龄17~56岁,中位年龄46岁,其中M₁9例,M₂30例,M₄8例,M₅5例,M₆2例;单纯DA方案化疗组(对照组)共58例,男性30例,女性28例,年龄19~60岁,中位年龄44岁,其中M₁10例,M₂31例,M₄9例,M₅6例,M₆2例(因M₃型未单独采用DA方案化疗故未纳入),两组患者在年龄、性别、病例数、病种构成及病程、就诊等方面无显著差异($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

治疗组采用DA方案:柔红霉素45~60 mg/(m²·d),连用3 d;阿糖胞苷100 mg/(m²·d),连用7 d,化疗当天给予参芪扶正注射液(每瓶250 mL,含黄芪、党参各10 g,由丽珠集团利民制药厂生产)250 mL,静脉滴注,每日1次,21 d为1个疗程;对照组单用DA方案化疗。

2.2 观察指标及方法

两组病人均于化疗前1 d、化疗过程中及化疗后每天查血常规;化疗前1 d及第2疗程前1 d查T细胞亚群;于第2疗程前1 d行骨髓涂片及流式细胞仪

评价疗效,检测所需流式细胞仪及相应抗体均购自美国Beckman Coulter公司,检测参照说明书进行。

2.3 疗效评价

按照《血液病诊断及疗效标准》^[6]评价疗效:完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、未缓解(NR)。

2.4 不良反应分级判定

通过问诊、查体了解患者有无体感不良反应,并监测两组患者化疗期间及化疗间歇期血常规、肝肾功能等指标,对患者化疗药物所致的主要不良反应按NCI CTCAE v4.0(美国国立癌症研究所通用毒性标准)^[7]分级评价。

2.5 统计学处理

数据采用SPSS 19.0分析,数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料均采用 t 检验,计量资料采用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 血常规基线比较

两组患者血常规基线比较,包括白细胞(WBC)绝对计数、血红蛋白(HGB)水平、血小板(PLT)计数,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

3.2 两组患者缓解及死亡情况

两组患者化疗后缓解情况及死亡率无明显差异($P>0.05$)。见表2。

表1 两组患者血常规基线比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on blood routine baseline of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	WBC/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	HGB/ ($g \cdot L^{-1}$)	PLT/ ($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)
治疗	54	31.9 $\pm$ 4.6	59.4 $\pm$ 4.5	22.5 $\pm$ 3.6
对照	58	29.7 $\pm$ 3.2	60.6 $\pm$ 5.2	24.1 $\pm$ 2.8

表2 两组患者缓解率及死亡率比较

Table 2 Comparison on remission rate and mortality rate of patients between two groups

组别	例数	CR		PR		NR		死亡	
		例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%	例数	占比/%
治疗	54	39	72.22	9	16.67	3	5.56	3	5.56
对照	58	40	68.97	7	12.07	6	10.34	5	8.62

3.3 血常规恢复时间

两组患者化疗后均出现骨髓抑制,但是治疗组中性粒细胞计数(NEU)恢复至 $>1.5 \times 10^9/L$ 、HGB $>100 g/L$ 、PLT $>100 \times 10^9/L$ 所需时间均较对照组明显缩短,两组比较差异显著($P<0.05$),见表3。

3.4 T细胞亚群分析

两组患者T细胞亚群在化疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$),化疗后治疗组CD3⁺/CD4⁺

表3 两组患者血常规恢复时间比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of blood routine recovery time of patients between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血常规恢复时间/d		
		NEU $>1.5 \times 10^9 \cdot L^{-1}$	HGB $>100 g \cdot L^{-1}$	PLT $>100 \times 10^9 \cdot L^{-1}$
治疗	54	10.7 $\pm$ 1.5*	14.1 $\pm$ 3.7*	10.3 $\pm$ 4.2*
对照	58	13.8 $\pm$ 3.0	17.6 $\pm$ 3.3	13.5 $\pm$ 3.6

与对照组比较: * $P<0.05$

* $P<0.05$ vs control group

细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺比例均明显高于对照组，差异有统计学意义 ($P<0.05$ 、 0.01)，说明参芪扶正注射液能显著增强化疗患者的细胞免疫功能，结果见表 4。

3.5 两组患者化疗相关不良反应比较

治疗组患者化疗后出现不良反应较对照组轻，差异有统计学意义 ($P<0.05$)，表明参芪扶正注射液能减轻化疗产生的相关不良反应，见表 5。

表 4 两组治疗前后患者 T 细胞亚群分布比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets of patients between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ /%	(CD3 ⁺ /CD4 ⁺)/%	(CD3 ⁺ /CD8 ⁺)/%	(CD4 ⁺ /CD8 ⁺)/%
治疗 治疗前	54	53.53±3.75	40.24±4.27	29.56±5.21	1.45±0.17
治疗后	51	43.18±4.95	35.74±4.08**	22.96±2.51	1.52±0.21*
对照 治疗前	58	52.29±5.04	39.76±4.21	26.28±2.80	1.47±0.13
治疗后	53	40.17±5.21	30.49±3.70	21.29±2.31	1.46±0.19

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

表 5 两组患者化疗不良反应比较

Table 5 Comparison of side effects of chemotherapy in patients between two groups

组别	例数	恶心呕吐/例	多汗/例	出血/例	感染/例	心脏毒性/例
治疗	54	22*	5*	12*	14*	2*
对照	58	31	14	23	26	9

4 讨论

AML 临床以贫血、出血、发热及器官浸润为主要表现，中医理论认为本病属虚癆、正虚、血证，认为正气不足、毒素内生为本病之本。异基因造血干细胞移植为治愈本病的唯一手段，而我国存在供体样本少、费用昂贵等因素，联合化疗仍然是目前治疗 AML 的重要手段。DA 方案是 AML 首选的诱导化疗方案之一，化疗药物在杀伤白血病细胞的同时，亦会较大程度地损伤患者正常造血及免疫功能，抑制骨髓造血，出现感染、出血及贫血等症状，即为祛邪必伤正。化疗药加重患者正虚，形成虚虚之患因而加重上述症状，因此，在化疗过程中需辅以扶正固本、益血补气以减轻化疗毒副作用、促进骨髓造血、增强机体免疫力。

传统中药党参含人参皂苷，具有生津养血、和脾胃、补中益气的功效，能减轻化疗药物对白细胞、红细胞及血小板的损伤^[8]，提高机体免疫能力^[9]，并可遏制肿瘤细胞生长^[10]，减轻缺血再灌注损伤；黄芪含黄芪多糖、黄酮类及皂苷等多种成分，可补中益气、除烦渴，有促进骨髓造血、提高机体免疫功能的作用^[11]。与党参配伍能加强扶正固本、益气补虚、促进造血的疗效。参芪扶正注射液以党参、黄芪为主要原料精制而成，可促进白血病细胞凋亡、促进造血，与化疗药物联用可起到增效减毒的

作用^[12]，还可以通过作用于化疗后完全缓解的白血病患者体内调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)，减少白细胞介素-10 (IL-10) 的分泌并降低体内叉头蛋白 P3 (FOXP3) 因子水平，抑制 Treg 的功能，减弱 Treg 对患者机体免疫抑制的作用，增强患者免疫功能^[13]。

本研究应用参芪扶正注射液联合 DA 方案化疗与单纯 DA 方案化疗对比，结果显示，加用参芪扶正注射液并未能提高患者完全缓解率及降低死亡率，与文献报道不符，可能与本研究纳入样本数量较少有关。但是，参芪扶正注射液能促进患者骨髓造血功能恢复，明显缩短外周血粒细胞减少、贫血及血小板减少时间；显著提高 AML 患者 CD3⁺/CD4⁺细胞比例、CD4⁺/CD8⁺比例，提高患者细胞免疫功能；明显降低化疗药物所致不良反应，减少患者出血及感染发生率，同时可以减少患者呕吐、多汗等反应以及蒽环类化疗药物对心脏的毒性，提高患者生活质量。

因此，参芪扶正注射液辅助化疗可以缩短 AML 患者骨髓抑制时间，提高机体细胞免疫功能，减轻化疗不良反应，改善患者生活质量，具有较好的临床应用前景。

参考文献

- [1] 古洪艳, 张声源, 黄文华, 等. 参芪扶正注射液的化学成分研究 [J]. 中成药, 2013, 35(7): 1494-1499.

- [2] Cui G, Yuan A, Goll R, *et al*. Distinct changes of dendritic cell number and IL-12 mRNA level in adjacent mucosa throughout the colorectal adenoma-carcinoma sequence [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2007, 56(12): 1993-2001.
- [3] 田代华. 实用中药辞典 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [4] 赵群, 李勇, 王力利, 等. 参芪扶正注射液对胃癌患者手术及化疗时免疫功能的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(6): 424-426.
- [5] 张仲平, 洪介民. 黄芪多糖对体外人骨髓造血祖细胞生成的影响 [J]. 中药药理与临床, 2000, 16(1): 16-17.
- [6] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第3版. 北京: 科学出版社, 2007.
- [7] CTCAE v4. 0, Common Terminology Criteria for Adverse Events [EB/OL]. 2011/09/01. http://www.calgb.org/Public/meetings/presentations/2009/summer_group/cra_cont_ed/06a_CTCAE-Setser_062009.
- [8] 张晓君, 祝晨, 胡黎. 党参多糖对小鼠免疫和造血功能的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2003, 14(3): 174-176.
- [9] 张燕, 夏之岷, 谭延伟, 等. 参芪扶正注射液联合化疗对机体免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(22): 2735-2737.
- [10] Xin T, Zhang F B, Jiang Q Y, *et al*. The inhibitory effect of a polysaccharide from *Codonopsis pilosula* on tumor growth and metastasis *in vitro* [J]. *Int J Biol Macromol*, 2012, 51(5): 788-793.
- [11] 聂紫雯, 魏强华. 黄芪免疫调节机制及临床应用进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(8): 103-105.
- [12] 张硕, 张莉, 商洪才, 等. 参芪扶正注射液对恶性肿瘤增效减毒作用的系统评价 [J]. 中国执业药师, 2012, 19(12): 17-24.
- [13] 游泳, 王红祥, 李秋柏, 等. 参芪扶正注射液对急性髓系白血病患者调节性T细胞作用的体外研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2006, 13(22): 1737-1740.