

DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.06.037

参麦注射液对于白血病骨髓抑制期的治疗作用*

李沛颖¹ 宗志锋² 董丽洁¹ 韩俊丽¹ 王毅³ 陈协群^{4△}

(1 邯郸市第一医院血液内科 河北 邯郸 056002; 2 邯郸市第一医院眼科 河北 邯郸 056002;

3 邯郸市第三医院耳鼻喉科 河北 邯郸 056001; 4 第四军医大学西京医院血液科 陕西 西安 710032)

摘要 目的:探讨参麦注射液对于白血病骨髓抑制期的治疗作用。方法:选取我院2011年1月至2012年12月收治的白血病的患者47例,随机分为两组,观察组24例化疗的同时给予参麦注射液,对照组患者23例只给予化疗,比较两组患者化疗后的骨髓抑制情况和感染发生情况。结果:两组患者化疗效果显示总有效率分别为66.7%和65.2%,无显著差别($P>0.05$)。两组患者化疗骨髓抑制后WBC, Hb, PLT的恢复时间分别为(6.32 ± 2.75)天, (9.32 ± 2.12)天和(7.31 ± 3.21)天,明显低于对照组(11.34 ± 4.34)天, (12.54 ± 3.21)天和(12.41 ± 4.32)天,差异显著有统计学意义($P<0.05$);观察组患者中性粒细胞ANC $<0.5\times 10^9/L$ 持续的时间明显少于对照组,差异明显有统计学意义($P<0.05$);观察组患者发生感染的比例明显低于对照组,差异显著有统计学意义($P<0.05$)。结论:参麦注射液可以明显减轻白血病化疗后的骨髓抑制现象,有效保护骨髓的造血功能,缩短骨髓受抑制时间,和降低感染率,明显提高患者生活质量。

关键词:参麦注射液;白血病;骨髓抑制;治疗作用

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2014)06-1144-04

Clinical Effect of Shenmai on the Treatment of Myeloid Leukemia with Bone Marrow Inhibition*

LI Pei-ying¹, ZONG Zhi-feng², DONG Li-jie¹, HAN Jun-li¹, WANG Yi³, CHEN Xie-qun^{4△}

(1 Department of Hematology, First Hospital of Handan, Handan, Hebei, 056002, China; 2 Department of Ophthalmology, First Hospital of Handan, Hebei, Handan, 056002, China; 3 Department of Otolaryngology, Third Hospital of Handan, Handan, Hebei, 056001, China;

4 Department of Haematology, Xijing Hospital of Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an, 710032, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical effect of Shenmai on the myeloid leukemia with bone marrow inhibition. **Methods:** 47 cases of leukemia who were treated in our hospital from January 2011 to December 2012 were selected and randomly divided into two groups, namely, the observation group (24 cases) and the control group (23 cases). Patients in the observation group were given chemotherapy combined with Shenmai while patients in the control group were given chemotherapy. Then the suppression of bone marrow were compared between two groups after chemotherapy. **Results:** The efficacy rate of the observation group was 66.7%, the efficacy rate of the control group was 65.2%, and there was no statistically significant difference between two groups ($P>0.05$). The duration of the myeloid suppression period (WBC, Hb, PLT lower than normal level) (6.32 ± 2.75), (9.32 ± 2.12) and (7.31 ± 3.21 d) in the observation group which were shorter than those of the control group (11.34 ± 4.34), (12.54 ± 3.21) and (12.41 ± 4.32 d), and there was statistically significant difference between two groups ($P<0.05$); the period of neutrophils ANC $<0.5\times 10^9/L$ in the observation group was less than that of the control group, and there was statistically significant difference between two groups ($P<0.05$); the infectious rate of the observation group was lower than that of the control group, and there was statistically significant difference between two groups ($P<0.05$). **Conclusion:** Shenmai injection can significantly reduce the leukemia bone marrow suppression after chemotherapy, effectively protect the bone marrow hematopoietic function, shorten the time of bone marrow suppression, and reduce the infection rate, improve patient quality of life.

Key words: Shenmai; Myeloid leukemia; Bone marrow inhibition; Therapy effect

Chinese Library Classification: R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)06-1144-04

前言

急性髓细胞性白血病是一种血液系统造血干细胞恶性克隆性疾病,现在随着环境的变化,发病率越来越高,目前临床上

没有特别有效的治疗手段,主要以化疗为主,主要目的是为了缓解症状,减少残留白血病细胞,提高患者的生存期限,骨髓抑制期是白血病化疗必经的阶段,此期患者白细胞和血小板减少,增加患者感染和出血的机会,影响患者的生活质量,甚至阻

* 基金项目:国家自然科学基金项目(30871089)

作者简介:李沛颖(1974-),副主任医师,研究方向:血液内科,电话:13673239575

△通讯作者:陈协群(1963-),副主任医师,副教授,研究方向:各种贫血、白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及疑难血液病的诊治

(收稿日期:2013-06-25 接受日期:2013-07-22)

碍化疗的继续进行,严重者可能死亡^[1-3]。因此化疗的同时采取一定的措施缓解骨髓抑制现象或者缩短骨髓抑制期对于白血病患者治疗具有重要意义,我院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收治白血病患者 47 例,年龄较大,对于一般的化疗方案耐受性差,因此我们采用 CAG 化疗方案,同时给予参麦注射液,明显降低了骨髓抑制的现象,现汇报如下:

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取我院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收治的白血病的患者 47 例,其中男 29 例,所有患者均符合急性髓系白血病的诊断标准,其中 M1 型 9 例,M2 型 15 例,M4 型 10 例,M5 例 13 例,其中男 29 例,女 18 例,年龄 55-78 岁,平均(61.2± 4.7)岁,所有患者随机分为两组,观察组 24 例化疗的同时给予参麦注

射液,观察组患者 23 例只给予化疗,两组患者的年龄、性别、白血类别及疾病严重程度等方面没有显著差异, $P>0.05$, 可以进行比较,具体情况见表 1。

1.2 治疗方法

观察组和对照组患者都给予 CAG 方案治疗,阿克拉霉素(扬州奥赛康药业有限公司,国药准字 H10920075)14 mg/(m²·d)1-4 d 静脉滴注,阿糖胞苷(北京北瑞达医药科技有限公司,M261230)10 mg/(m²·d)皮下注射,1 次/12 h,用药时间为 1-14d,集落刺激因子(由北京双鹭药业股份有限,批号:20090401)200 μg/m²,用药时间为 1-14 d,如果化疗未缓解症状需要间隔 2-3 周再重复化疗一次^[4]。观察组患者在化疗的同时用参麦注射液(雅安三九药业有限公司,国药准字 Z51020665)40 mL 于 5%葡萄糖液 500 mL 中静滴,连用 14 天。

表 1 两组患者一般情况比较

Table 1 Comparison of the general data of patients between two groups

Group	The number of cases	Age	Male	Female	M1	M2	M4	M5
Observation group	24	61.3± 4.5	15	8	5	7	5	6
Control group	23	60.2± 3.7	14	10	4	8	5	7

1.3 疗效评价

根据血液病诊断及疗效标准,治疗效果分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)和未缓解(NR),治疗总有效率=CR+PR,对于骨髓抑制改善情况的检测主要是:检测化疗骨髓抑制后白细胞、血小板及血红蛋白恢复正常所需要的时间,并且观察治疗后中性粒细胞数目在 $0.5 \times 10^9/L$ 持续的时间,并同时记录两组患者中发生感染的例数,计算感染率^[5]。

1.4 统计学分析

本研究的所有数据均经过 SPSS 软件进行处理,两组患者

治疗后血象恢复时间用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 T 检验,两组患者治疗的总有效率和感染发生的患者的例数使用百分比表示,组间比较采用 X² 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗效果比较

结果显示观察组和对照组的治疗总有效率分别为 66.7% 和 65.2%, $P>0.05$,差异无统计学意义,见表 2。

表 2 两组患者治疗效果的比较(n%)

Table 2 Comparison of therapeutic effect between two groups (n%)

Group	The number of cases	CR	PR	NR	M4M5
Observation group	24	9	10	5	66.7
Control group	23	7	8	7	65.2

2.2 两组患者化疗后骨髓抑制血象恢复所需要的时间

结果显示观察组患者骨髓抑制后白细胞、血红蛋白和血小板的恢复的时间分别为 6.32 ± 2.75 、 9.32 ± 2.12 和 7.31 ± 3.21

天,明显低于对照组 11.34 ± 4.34 、 12.54 ± 3.21 和 12.41 ± 4.32 天, $P<0.05$,差异具有统计学意义,见表 3。

表 3 两组患者化疗后骨髓抑制血象恢复所需要的时间($\bar{x} \pm s$)

Table 3 The required time of patients after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

Group	The number of cases	WBC $>4.0 \times 10^9/L$	Hb $>110g/L$	PLT $>10 \times 10^9/L$
Observation group	24	$6.32 \pm 2.75^*$	$9.32 \pm 2.12^*$	$7.31 \pm 3.21^*$
Control group	23	11.34 ± 4.34	12.54 ± 3.21	12.41 ± 4.32
T		2.31	1.99	2.35
P		0.03	0.04	0.03

Note: * $P<0.05$ compared with control group expressed observed in patients after chemotherapy, bone marrow suppression blood return to significantly reduce the time required.

2.3 参麦注射液对白血病化疗后骨髓抑制剂感染情况的影响

结果显示观察组患者中性粒细胞 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 持续的

时间明显少于对照组, $P<0.05$, 观察组患者发生感染的比例明显低于对照组, $P<0.05$ 差异显著, 见表 4。

表 4 参麦注射液对白血病化疗后骨髓抑制剂感染情况的影响

Table 4 Effects of Shenmai injection of bone marrow after chemotherapy for leukemia inhibitor of infection

Group	The number of cases	Last number of days(d)	Infection (n)	Infection(%)
ANC $<0.5 \times 10^9/L$				
Observation group	23	11.1 $\pm$ 2.1	16	69.57
Control group	24	7.3 $\pm$ 1.8*	8	30.43*
T/X ²		9.91		5.56
P		0.00		0.01

Note: * $P<0.05$ indicates neutrophils observation group were lower than $0.5 \times 10^9/L$, duration and infection was significantly lower than the control group

3 讨论

急性白血病是血液系统的恶性肿瘤, 在临床上很常见, 由于近些年生活环境的改变发病率呈明显上升趋势, 其主要的病理表现是骨髓中的原始细胞异常增殖, 抑制骨髓的正常造血功能, 患者出现发热、贫血、出血及由于白血病细胞侵犯组织器官导致的全身症状, 病情严重进展快, 死亡率高, 严重影响患者的生活质量和生命, 目前临床上对于白血病还没有特别有效的治疗手段, 主要是应用化疗控制病情, 很多研究显示化疗能明显缓解患者的症状, 延长生存时间, 死亡率也有所下降^[6]。但是化疗有很多毒副作用, 其中骨髓抑制就是其中一种, 长期化疗可以明显抑制骨髓的各种细胞的生存, 降低血象, 降低患者的免疫能力, 增加感染的机会, 最终使化疗不能继续^[7]。

中医认为白血病属于虚劳症、血症的范畴, 以“气阴两亏, 心脉失养”为临床症状, 因此化疗药物多具有攻邪伤正的作用。化疗过程中出现的骨髓抑制主要表现为气血两虚, 脾肾不足。治疗当以扶正培本为则, 补肾健脾为其大法。参麦注射液的主要成分为人参皂苷、麦冬皂苷、麦冬黄酮及微量人参多糖和麦冬多糖, 其主要依据是传统的生脉饮方剂, 取中药材红参补益气血、健脾生津, 麦冬养阴清热的功效, 可以达到扶正补虚的作用^[8-10]。临床上多将参麦注射液应用于肿瘤化疗后缓解骨髓抑制, 结果显示参麦注射液能够改善骨髓的造血功能, 改善由于化疗造成的白细胞减少的现象, 其主要机制可能是: (1) 人参皂甙能促进前列腺素 I₂ 合成, 抑制血栓素的生成^[11-13]; (2) 麦冬清除氧自由基, 减少对于体内环境的危害作用; (3) 增强化疗敏感性, 减少化疗药物应用的时间, 尽可能的减少对于肝肾等重要脏器的损害; (4) 人参皂甙可以刺激骨髓造血干/祖细胞增殖分化, 进而促进粒细胞的生成, 减少感染的发生; (5) 参麦能够降低血粘度, 抑制血小板粘附, 改善老年患者的心功能状态^[14-16]; (6) 人参中的人参皂苷可以促进机体合成红细胞生成素, 增加患者红系增殖, 对于改善患者的红细胞、血红蛋白的量具有重要的作用, 同时其还可以增加造血组织相应受体的表达, 促进红系造血^[17,18]; (7) 人参皂苷能促进免疫球蛋白生成, 能使淋巴细胞数量增加, 促进淋巴细胞转化, 增加网状内皮细胞的功能, 与化疗合用能促进粒细胞的增生, 缩短粒细胞缺乏的时间, 增强机体免疫能力^[19]。

本研究中将我院 2011 年 1 月至 2012 年 12 月收治的白血

病的患者 47 例随机分为两组, 观察组 24 例化疗的同时给予参麦注射液, 观察组患者 23 例只给予化疗, 结果显示两组患者治疗后的症状的总缓解率分别为 66.7% 和 65.2%, 两组之间统计没有明显差异, 对两组患者的化疗骨髓抑制后血象的恢复时间比较结果显示观察组患者骨髓抑制后白细胞、血红蛋白和血小板的恢复的时间分别为 6.32 $\pm$ 2.75、9.32 $\pm$ 2.12 和 7.31 $\pm$ 3.21 天, 明显低于对照组 11.34 $\pm$ 4.34、12.54 $\pm$ 3.21 和 12.41 $\pm$ 4.32 天, $P<0.05$, 差异具有统计学意义, 提示参麦注射液对于白血病化疗出现的骨髓抑制现象具有缓解作用, 同时观察组患者中性粒细胞 ANC $<0.5 \times 10^9/L$ 持续的时间明显少于对照组, $P<0.05$, 观察组患者发生感染的比例明显低于对照组, $P<0.05$ 差异显著, 提示参麦注射液能明显缩短化疗时骨髓抑制的时间, 并降低感染的发生对, 对于白血病患者治疗具有重要的作用^[20]。

综上所述, 参麦注射液对于白血病化疗过程中出现的骨髓抑制现象具有明显的改善作用, 不仅可以改善由化疗导致的外周血白细胞、血红蛋白和血小板的降低的现象, 还可以缩短粒细胞降低的时间, 缩短骨髓抑制持续的时间, 并且降低感染的发生率, 能明显改善白血病化疗患者的生活质量, 降低患者的痛苦, 可以进行临床推广。

参考文献(References)

- [1] 舒春花, 肖轶雯. 参麦注射液致严重过敏反应 1 例 [J]. 中南药学, 2010, 4(12): 318-318
Shu Chun-hua, Xiao Yi-wen. SMI cause severe allergic reactions one case[J]. Central South Pharmacy, 2010, 4(12): 318-318
- [2] 陈世明, 汪玉芳. 参麦联合 CAG 方案治疗老年急性髓系白血病的疗效观察[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(16): 3800-3801
Chen Shi-ming, Wang Yu-fang. Shenmai CAG regimen combined treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia efficacy[J]. Misdiagnosis of China, 2011, 11(16): 3800-3801
- [3] 陈亚杰, 张强. 刮痧疗法治疗小儿反复呼吸道感染 [J]. 中国民族民间医药, 2010(16): 86-87
Chen Ya-jie, Zhang Qiang. Scraping therapy for children with recurrent respiratory tract infection [J]. Chinese folk medicine, 2010(16): 86-87
- [4] 黄闪, 王瑾, 李登举, 等. 凋亡抑制蛋白 XIAP 在急性髓系白血病和淋巴瘤骨髓组织中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展, 2012, 12(20): 3857-3859

- Huang Shan, Wang Jin, Li Deng-ju, et al. Inhibitor of apoptosis protein XIAP in acute myeloid leukemia and lymphoma marrow tissue and its significance [J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 12 (20): 3857-3859
- [5] Felicitas T, Arnold G. Molecular pathogenesis of acute myeloid leukemia: A diverse disease with new perspectives [J]. Frontiers of Medicine in China, 2010, 4(4): 356-362
- [6] 赵立云. CAG 方案联合参麦注射液治疗老年急性髓系白血病疗效观察[J]. 湖南中医药大学学报, 2009, 29(12): 54-55
- Zhao Li-yun. CAG regimen combined with Shen Mai Injection treatment of elderly patients with acute myeloid leukemia efficacy[J]. Hunan Medical University, 2009, 29(12): 54-55
- [7] 冯陆冰, 潘西芬, 孙泽玲. 三七的药理作用研究进展 [J]. 中国药师, 2008, 11(10): 1185-1187
- Feng Lu-bing, Pan Xi-fen, Sun Ze-ling. Panax pharmacological research[J]. Chinese pharmacists, 2008, 11(10): 1185-1187
- [8] Hundsdoerfer P, Dietrich I, Schmelz K, et al. XIAP expression is post-transcriptionally upregulated in childhood ALL and is associated with glucocorticoid response in T-cell ALL [J]. Pediatr Blood Cancer, 2010, 55(2): 260-266
- [9] 胡星明, 肖高明, 陈跃军, 等. 围术期应用参麦注射液对肺癌根治术后患者血浆细胞因子的影响[J]. 中南药学, 2011, 8(32): 571-573
- Hu Xing-ming, Xiao Gao-ming, Chen Yue-jun, et al. perioperative SMI radical surgery for lung cancer patients with cytokines [J]. Central South Pharmacy, 2011, 8(32): 571-573
- [10] Shao M, Sun L, Cui XY, et al. Effect of proteasome inhibitor bortezomib on proliferation, apoptosis and XIAP expression in K562 cells [J]. Chinese Journal of Hematology, 2011, 32(3): 182-186
- [11] Shoji K, Tsubaki M, Yamazoe Y, et al. Mangiferin induces apoptosis by suppressing Bcl-xL and XIAP expressions and nuclear entry of NF- κ B in HL-60 cells[J]. Arch Pharm Res, 2011, 34(3): 469-475
- [12] Sung KW, Choi J, Hwang YK, et al. Overexpression of X-linked inhibitor of apoptosis protein (XIAP) is an independent unfavorable prognostic factor in childhood de novo acute myeloid leukemia [J]. J Korean Med Sci, 2009, 24(4): 605-613
- [13] Cillessen SA, Reed JC, Welsh K, Pinilla C, et al. Small-molecule XIAP antagonist restores caspase-9 mediated apoptosis in XIAP-positive diffuse large B-cell lymphoma cells[J]. Blood, 2008, 111(1): 369-375
- [14] Schimmer AD, Herr W, Hanel M, et al. Addition of AEG35156 XIAP Antisense Oligonucleotide in Reinduction Chemotherapy Does Not Improve Remission Rates in Patients With Primary Refractory Acute Myeloid Leukemia in a Randomized Phase II Study [J]. Clin Lymphoma Myeloma Leuk, 2011, 11(5): 433-438
- [15] Hu R, Zhu K, Li Y, et al. Embelin induces apoptosis through down-regulation of XIAP in human leukemia cells [J]. Med Oncol, 2011, 28(4): 1584-1588
- [16] 梁群英, 冯爱菊, 刘秀芹, 等. XIAP 与 Survivin 蛋白在弥漫性大 B 细胞淋巴瘤中的表达及其临床病理意义 [J]. 肿瘤研究与临床, 2010, 22(10): 689-691
- Liang Qun-ying, Feng Ai-ju, Liu Xiu-qin, et al. Expression of XIAP and survivin and its significance in diffuse large B-cell lymphoma [J]. Cancer research and clinic, 2010, 22(10): 689-691
- [17] Wang SG, Guan HZ, et al. Expression of XIAP gene in chronic myeloid leukemia and its clinical significance [J]. Journal of Experimental Hematology, 2011, 19(2): 321-323
- [18] Hussain AR, Uddin S, Ahmed M, et al. Prognostic significance of XIAP expression in DLBCL and effect of its inhibition on AKT signalling [J]. J Pathol, 2010, 222(2): 180-190
- [19] 林全德, 朱兴虎, 李玉富, 等. 中剂量阿糖胞苷对急性髓系白血病 M2 的疗效分析[J]. 河南医学研究, 2010, 19, (4): 440-444
- Lin Quan-de, Zhu Xing-hu, Li Yu-fu, et al. dose cytarabine in acute myeloid leukemia M2 efficacy analysis [J]. Henan Medical Research, 2010, 19, (4): 440-444
- [20] Smolewski P, Robak T, et al. Inhibitors of Apoptosis Proteins (IAPs) as Potential Molecular Targets for Therapy of Hematological Malignancies[J]. Curr Mol Med, 2011, 11(8): 633-649

(上接第 1134 页)

- Liu Hong-li, Qiu Ming-cai, Zhang Fan, et al. Effects of osteogenic growth peptide c-terminal pentapeptide and its derivatives on hematopoiesis in mice with bone marrow depression [J]. The Journal of Practical Medicine, 2011, 27(1): 17-19
- [17] 王茜, 杨旭辉, 高月, 等. 补肾解毒活血方与益气补血方预防化疗后骨髓抑制的比较研究 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(7): 242-245
- Wang Qian, Yang Xu-hui, Gao Yue, et al. A Comparative Study of Bushen Jiedu Huoxue Recipe and Yiqi Buxue Recipe on the Prevention of Bone Marrow Suppression Induced by Cyclophosphamide[J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2012, 18(7): 242-245
- [18] 黄渚, 丁有奕, 廖海燕, 等. 自拟生血汤对放化疗引起的骨髓抑制的修复作用研究[J]. 中国医药导报, 2013, 10(16): 113-114, 117
- Huang Zhu, Ding You-yi, Liao Hai-yan, et al. Study on repair effect of Self-prepared Hemogenesis Decoction on chemotherapy and radiotherapy caused marrow suppression [J]. China Medical Herald, 2013, 10(16): 113-114, 117
- [19] 杨会彬, 范丽霞, 崔桂敏, 等. 参精扶正方防治食管癌放疗所致骨髓抑制的临床疗效[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(5): 330-332
- Yang Hui-bin, Fan Li-xia, Cui Gui-min, et al. Prevention and Treatment Effect of Shenjing Fuzheng Prescription for Bone Marrow Suppression Induced by Radiotherapy in Patients with Esophageal Cancer [J]. Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae, 2013, 19(5): 330-332
- [20] 李建婷, 陈志雄, 郭新峰, 等. 清毒饮、养正片对化疗所致骨髓抑制小鼠的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2008, 25(3): 236-238
- Li Jian-ting, Chen Zhi-xiong, Guo Xin-feng, et al. Effect of Qingdu Decoction and Yangzheng Tablet on Mice Myelosuppression Induced by Chemical Therapy [J]. Journal of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, 2008, 25(3): 236-238