

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.05.003

参芪扶正注射液对急性淋巴细胞白血病化疗患者造血和免疫功能的影响*

姚蓓¹ 张引亮² 陈旭昕³ 杨莉洁¹ 高山¹

(1 第四军医大学西京医院血液内科 陕西 西安 710000; 2 第四军医大学西京医院肿瘤科 陕西 西安 710000;

3 解放军海军总医院呼吸内科 北京 100000)

摘要 目的:观察参芪扶正注射液对急性淋巴细胞白血病化疗患者造血及免疫功能的影响。**方法:**收集 96 例处于初治诱导缓解治疗阶段的急性淋巴细胞白血病患者,并将其随机分为治疗组和对照组。治疗组 48 例患者在进行常规化疗的同时给予参芪扶正注射液 250 mL, 1 次/天,共 28 天;对照组 48 例患者仅接受常规化疗,两组患者均给予相同的支持对症治疗。治疗结束后,观察两组患者的疾病缓解率、治疗前后造血系统、T 和 B 淋巴细胞亚群的变化情况。**结果:**化疗结束后,治疗组患者的疾病缓解率为 89.6%,对照组为 83.3%,两组比较无统计学差异($P>0.05$);化疗 14 天及化疗结束后 1 周,治疗组患者的白细胞、红细胞计数和血红蛋白水平明显高于对照组($P<0.05$);且化疗结束后 1 周,治疗组患者的 CD_3^+ 、 CD_4^+ 及 CD_4^+/CD_8^+ 含量均明显高于对照组($P<0.05$)。而两组患者治疗前后的血小板计数、 $CD_3^+CD_{10}^+$ 含量比较均不具有统计学差异($P>0.05$)。**结论:**参芪扶正注射液辅助治疗不仅能够改善化疗所致的急性淋巴细胞白血病患者的骨髓抑制,而且能够提高其细胞免疫功能,有助于患者化疗后的恢复。

关键词:参芪扶正注射液;急性淋巴细胞白血病;造血功能;免疫功能

中图分类号:R733.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2015)05-808-04

The Effects of Shenqi Fuzheng Injection on Hematopoietic and Immune Function of Acute Lymphoblastic Leukemia Patients with Chemotherapy*

YAO Bei¹, ZHANG Yin-liang², CHEN Xu-xin³, YANG Li-jie¹, GAO Shan¹

(1 Department of Hematology, Xijing Hospital of The Forth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

2 Department of Oncology, Xijing Hospital of The Forth Military Medical University, Xi'an, Shaanxi, 710000, China;

3 Department of Respiratory, Navy General Hospital, Beijing, 100000, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the effects of Shenqi Fuzheng Injection (SFI) on hematopoietic and immunologic function of acute lymphoblastic leukemia (ALL) patients with chemotherapy. **Methods:** Ninety-six ALL patients in the early stages of treatment to induce remission were randomly divided into two groups: forty-eight patients of treatment group were treated by chemotherapy with SFI 250 mL, once per day, 28 days; while the other forty-eight patients of control group were just treated by chemotherapy. Both groups were given the same symptomatic and supportive treatment. After treatment, the disease remission rate (DFR), changes of the hematopoietic system, T and B lymphocyte subsets before and after treatment were observed and compared between the two groups. **Results:** After treatment, the DFR of the two groups showed no significant difference (89.6% vs 83.3%, $P>0.05$). On the 14th day during chemotherapy and 7th after chemotherapy, the counts of white blood cells and red blood cells as well as hemoglobin level of the treatment group were all significantly higher than those of the control group ($P<0.05$). Moreover, on the 7th day after chemotherapy, the CD_3^+ , CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ count of the treatment group were both significantly higher than those of the control group ($P<0.05$), but no significant difference was observed between the two groups in the $CD_3^+CD_{10}^+$ count ($P>0.05$). **Conclusion:** SFI could not only relieve the chemotherapy induced myelosuppression of ALL patients, but also enhance the immunologic function and contribute to the recovery after chemotherapy.

Key words: Shenqi Fuzheng Injection(SFI); Acute Lymphoblastic Leukemia(ALL); Hematopoietic Function; Immunologic function

Chinese Library Classification (CLC): R733.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2015)05-808-04

前言

急性淋巴细胞白血病 (acute lymphoblastic leukemia, ALL) 是一种常见的血液系统恶性肿瘤,以原始和幼稚淋巴细胞大量

增殖、广泛浸润为主,抑制了正常的造血系统,容易侵犯神经系统,死亡率较高^[1-3]。由于 ALL 对化疗敏感,因此化疗是临床上治疗 ALL 的主要手段^[4-6]。但化疗药物在杀灭肿瘤细胞的同时也对正常细胞造成了损伤,尤其是血液系统,表现为白细胞、红

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81300059;81170400)

作者简介:姚蓓(1982-),女,主治医师,硕士研究生,研究方向:急性白血病的诊治和机制研究,

电话:029-84775203, E-mail: yaobei2005@163.com

(收稿日期:2014-08-11 接受日期:2014-09-07)

细胞数目降低、骨髓抑制及免疫功能受损等。因此,在化疗的同时保护患者的造血和免疫功能对肿瘤的治疗和患者化疗后的恢复有着重要的意义。祖国医学在提高机体的造血功能和免疫功能方面有着显著的优势,如参芪扶正注射液已被广泛用于肿瘤患者化疗后的功能恢复。本研究旨在观察急性淋巴细胞白血病患者化疗同时给予参芪扶正注射液后,造血和免疫功能的改善情况,现将研究结果汇报如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本研究共纳入了第四军医大学西京医院血液科 2011-2013 年确诊的 96 例急性淋巴细胞白血病患者,所有患者均经骨髓、免疫组化、病理等检查确诊。96 例患者中,男性 47 例,女性 49 例,年龄小于 18 岁,平均年龄为 (8.91 ± 2.56) 岁。按照随机分组的原则将所有患者分为两组,治疗组 48 例(L1 18 例,L2 16 例,L3 14 例),对照组 48 例(L1 17 例,L2 19 例,L3 12 例),两组患者的性别、年龄和疾病分布方面比较均无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 治疗方法

所有的 ALL 患者均接受 VDCP 方案化疗。治疗组患者在化疗第 1 天开始给予参芪扶正注射液 250 mL,静脉滴注,1 次/天,连用 28 天;对照组单纯接受化疗,不接受参芪扶正注射液治疗。所有的患者均给予正常的支持和对症治疗。

1.3 观察指标

所有患者均在化疗前、化疗第 14 天和化疗结束后 1 周抽取外周血,分别检测白细胞、红细胞、血红蛋白、血小板的计数情况;在化疗前和化疗结束后 1 周抽取外周血采用流式细胞仪检测 T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值和 B 淋巴细胞 $CD_3^+CD_{19}^+$ 的含量。

1.4 疗效评价标准

疗效评价标准:①完全缓解:患者的临床症状消失,生活正

常或接近正常;外周血象示血红蛋白 ≥ 110 g/L(男)或 ≥ 100 g/L(女),中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$,血小板 $>100 \times 10^9/L$,外周血分类无白血病细胞;骨髓象示原+幼稚淋巴细胞 $<5\%$,红细胞和巨核细胞系列正常;②部分缓解:骨髓象示原+幼稚淋巴细胞 $<5\% \sim 20\%$;或临床症状、血象中有一项未达完全缓解者;③未缓解:未达部分缓解者。

1.5 统计学分析

所有数据采用 SPSS17.0 软件进行分析,计数资料采用 t 检验,计量资料采用成组 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗后的疗效比较

两组患者在完成治疗后,治疗组的 48 例患者中,完全缓解为 36 例,部分缓解为 7 例,未缓解为 5 例,其缓解率为 89.6% (43/48);对照组的 48 例患者中,完全缓解率为 34 例,部分缓解率为 6 例,未缓解为 8 例,其缓解率为 83.3% (40/48)。两组的疾病缓解率比较差异不具有统计学差异($P>0.05$),表明参芪扶正注射液辅助治疗对接受化疗的 ALL 患者的疾病缓解率并没有显著影响。

2.2 两组患者治疗前后血象变化的比较

在接受治疗前,两组患者进行血象检查,结果显示两组患者的白细胞、红细胞、血红蛋白和血小板计数比较均无统计学差异($P>0.05$);而在化疗第 14 天、化疗后 1 周,治疗组患者的白细胞、红细胞计数和血红蛋白含量均明显高于仅接受化疗的对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的血小板计数均无明显的变化,不具有统计学差异($P>0.05$),见表 1。以上结果提示参芪扶正注射液辅助治疗能够有效增加 ALL 患者化疗后的外周血白细胞、红细胞计数和血红蛋白的含量。

表 1 两组患者治疗前后外周血白细胞、红细胞、血小板计数和血红蛋白水平的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the WBC, RBC, PLT count and Hb level between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Time	WBC($\times 10^9/L$)	RBC($\times 10^{12}/L$)	Hb(g/L)	PLT($\times 10^9/L$)
Treatment Group	48	Before chemotherapy	33.23 $\pm$ 6.4	1.43 $\pm$ 0.32	62.2 $\pm$ 3.8	82.6 $\pm$ 4.8
		14th day during chemotherapy	2.44 $\pm$ 5.8	3.11 $\pm$ 0.78	78.4 $\pm$ 6.8	122.3 $\pm$ 2.2
		7th after chemotherapy	6.77 $\pm$ 2.2	4.22 $\pm$ 0.48	89.2 $\pm$ 2.9	236.1 $\pm$ 3.4
Control Group	48	Before chemotherapy	32.89 $\pm$ 5.1	1.38 $\pm$ 0.77	61.8 $\pm$ 4.0	83.3 $\pm$ 3.3
		14th day during chemotherapy	1.08 $\pm$ 4.4	1.88 $\pm$ 0.14	63.3 $\pm$ 5.5	120.9 $\pm$ 3.8
		7th after chemotherapy	4.18 $\pm$ 4.6	2.06 $\pm$ 0.92	68.7 $\pm$ 2.9	229.5 $\pm$ 4.5

注:与同期对照组比较, $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group at the same time, $P<0.05$.

2.3 两组患者治疗前后免疫细胞变化的比较

在接受治疗前,两组患者的 T 淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值和 B 淋巴细胞 $CD_3^+CD_{19}^+$ 的含量比较均无统计学差异($P>0.05$)。化疗后 1 周,治疗组患者的 T 细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 比值均明显高于仅接受化疗的对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);而两组 B 细胞亚群 $CD_3^+CD_{19}^+$ 的含量变

化不明显,均不具有统计学差异($P>0.05$),见表 2。以上结果提示参芪扶正注射液辅助治疗能够有效的提高 ALL 患者化疗后的免疫功能,尤其是细胞免疫功能。

3 讨论

造血系统恶性肿瘤主要指以造血干细胞或祖细胞恶性病

表 2 两组患者治疗前后免疫细胞变化的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of the immunity cells between two groups before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Time	CD ₃ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ (%)	CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺ (%)	CD ₃ CD ₁₉ ⁺ (%)
Treatment Group	48	Before chemotherapy	42.98± 5.9	28.47± 3.2	1.24± 0.3	21.6± 2.6
		^{70h} after chemotherapy	39.21± 8.9	25.89± 3.16	1.19± 0.2	19.1± 4.4
Control Group	48	Before chemotherapy	41.09± 3.3	28.11± 2.2	1.28± 0.4	21.1± 3.8
		^{70h} after chemotherapy	31.81± 3.2	19.55± 3.8	0.78± 0.7	18.9± 3.1

注:与同期对照组比较, $P < 0.05$ 。

Note: Compared with control group at the same time, $P < 0.05$.

变导致的异常增殖、凋亡受阻,而正常血细胞数量和功能受损的疾病^[7-9]。急性淋巴细胞白血病是儿童中最常见的造血系统恶性肿瘤之一,严重危害儿童的健康成长^[10-12]。在临床治疗中,急性淋巴细胞白血病患者主要接受化疗为主的治疗,且能取得良好的临床缓解率。但在进行化疗的同时,正常的血细胞也受到损害,且机体的免疫系统也受到了较大影响,不仅患者血液系统细胞的正常功能的发挥受到限制,而且机体化疗后的免疫功能恢复也受到影响。祖国中医中药在调节血液系统和免疫系统方面的作用受到了关注,尤其是人参、黄芪等中药材越来越多被应用于血液系统疾病的治疗^[13]。本研究发现,在给予急性淋巴细胞白血病患者化疗同时联合参芪扶正注射液治疗,患者的血液细胞和免疫细胞在化疗后的恢复中显著提高。

从中医理论的角度而言,恶性肿瘤是由于正气不足、邪气内侵所致,临床上单纯的化学治疗在杀死肿瘤细胞的同时,会进一步损伤机体的正气,降低机体的免疫功能^[14-16]。因此,在肿瘤治疗中,扶助正气、补益气血是重要的原则之一。参芪扶正注射液的主要成分为党参和黄芪,都是中医常用的补气药材。党参能够补中益气、健脾胃、消烦躁;黄芪能够补中益元气、温三焦、健胃生血^[17]。这两种药物能够保护机体的造血系统,升高白细胞和红细胞,并促进免疫细胞的生长^[18]。研究表明参芪扶正注射液能够显著增加化疗药物所致的小鼠造血细胞和免疫细胞的减少,这可能是通过上调该类细胞生长相关基因、抑制凋亡基因的表达而完成的^[19]。此外,有研究发现黄芪的主要化学成分黄芪多糖和黄芪皂苷类物质具有较强的解毒和升高白细胞的功能;而党参多糖能够显著提高机体的体液免疫功能,并且在较小的剂量时就能够促进免疫细胞的生长^[20]。临床实验证实,参芪扶正注射液能够发挥化疗减毒效应,不仅自身能够抑制肿瘤细胞的增殖,而且与化疗药物联用可以提高抑癌效率,保护骨髓功能,改善造血系统的功能,防止白细胞数目的降低,促进机体免疫功能的恢复^[21]。

本组研究在化疗治疗 ALL 患者的同时给予参芪扶正注射液进行治疗,发现与单纯化疗相比,联合参芪扶正治疗的 ALL 患者的疾病缓解率虽然并无显著升高,但在化疗过程中和化疗结束后的白细胞、红细胞计数以及血红蛋白水平均显著的升高,这不仅有利于患者化疗后血液系统的恢复,而且也会对疾病的控制有益。此外,患者化疗结束后的 T 细胞亚群 CD₃⁺、CD₄⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 比值明显高于仅单纯接受化疗的患者,虽然其 B 细胞亚群 CD₃CD₁₉⁺ 的含量变化不明显,但仍提示参芪扶正注射液辅助治疗可显著改善接受化疗的 ALL 患者的细胞免疫功能,有利于患者病情的改善。

目前,血液系统恶性肿瘤的治疗仍旧是临床面临的一项难题,尤其是 ALL,其主要发病群体为儿童,且极易侵犯中枢神经系统,危害巨大。化疗虽能够有效的控制疾病,但对机体的伤害也是不能忽视的。参芪扶正注射液不仅能够对化疗起到减毒效果,而且有效的保护了机体的血液系统和免疫系统功能。因此,我们将在后续的研究中继续深入研究参芪扶正保护血液和免疫系统的机体分子机制,以期为深入理解参芪扶正的作用和肿瘤的临床治疗提供一定的研究证据。

参 考 文 献 (References)

- [1] Burke MJ, Bhatla T. Epigenetic Modifications in Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia[J]. Front Pediatr, 2014, 14(2):42
- [2] Azimi F, Jafariyan M, Khatami S, et al. Assessment of Thiopurine-based drugs according to Thiopurine S-methyltransferase genotype in patients with Acute Lymphoblastic Leukemia [J]. Iran J Ped Hematol Oncol, 2014, 4(1):32-38
- [3] Mullighan CG. Genomic characterization of childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. Semin Hematol, 2013, 50(4):314-324
- [4] Raj TA, Smith AM, Moore AS. Vincristine sulfate liposomal injection for acute lymphoblastic leukemia [J]. Int J Nanomedicine, 2013, 8: 4361-4369
- [5] Owens JL, Hanson SJ, McArthur JA, et al. The need for evidence based nutritional guidelines for pediatric acute lymphoblastic leukemia patients: acute and long-term following treatment [J]. Nutrients, 2013, 5 (11): 4333-4346
- [6] Yeoh AE, Tan D, Li CK, et al. Management of adult and paediatric acute lymphoblastic leukaemia in Asia: resource-stratified guidelines from the Asian Oncology Summit 2013 [J]. Lancet Oncol, 2013, 14 (12):e508-523
- [7] Zhang FF, Kelly MJ, Saltzman E, et al. Obesity in pediatric ALL survivors: a meta-analysis[J]. Pediatrics, 2014, 133(3):e704-715
- [8] Shah DS, Kumar R. Steroid resistance in leukemia [J]. World J Exp Med, 2013, 3(2):21-25
- [9] Pathak P, Hess R, Weiss MA. Liposomal vincristine for relapsed or refractory Ph-negative acute lymphoblastic leukemia: a review of literature[J]. Ther Adv Hematol, 2014, 5(1):18-24
- [10] Liu D, Wu D, Li H, et al. The effect of XPD/ERCC2 Lys751Gln polymorphism on acute leukemia risk: a systematic review and meta-analysis[J]. Gene, 2014, 538(2):209-216
- [11] Lim JY, Bhatia S, Robison LL, et al. Genomics of racial and ethnic disparities in childhood acute lymphoblastic leukemia [J]. Cancer, 2014, 120(7):955-962

- [12] Lobry C, Oh P, Mansour MR, et al. Notch signaling: switching an oncogene to a tumor suppressor[J]. Blood, 2014, 123(16):2451-2459
- [13] Shen H, Ai QH, Xie YM, et al. Parenterally administered shenqi fuzheng for heart failure: a systematic review and meta-analysis[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(18):3200-3208
- [14] Ai QH, Zeng XB, Xie YM. Effects of parenterally administered shenqi fuzheng on patient outcomes with tumor using propensity score[J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(18):3129-3136
- [15] Li YY, Zhao M, Xie YM, et al. Analysis of clinical effects of parenterally administered shenqi fuzheng on renal function [J]. China Journal of Chinese Materia Medica, 2013, 38(18):3031-3038
- [16] Liu MH, Tong X, Wang JX, et al. Rapid separation and identification of multiple constituents in traditional Chinese medicine formula Shenqi Fuzheng Injection by ultra-fast liquid chromatography combined with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry [J]. J Pharm Biomed Anal, 2013, 23(74):141-155
- [17] Wang J, Tong X, Li P, et al. Immuno-enhancement effects of Shenqi Fuzheng Injection on cyclophosphamide-induced immunosuppression in Balb/c mice[J]. J Ethnopharmacol, 2012, 139(3):788-795
- [18] Dong XR, Wang JN, Liu L, et al. Modulation of radiation-induced tumour necrosis factor- α and transforming growth factor β 1 expression in the lung tissue by Shengqi Fuzheng injection [J]. Mol Med Rep, 2010, 3(4):621-627
- [19] Dong J, Su SY, Wang MY, et al. Shenqi fuzheng, an injection concocted from Chinese medicinal herbs, combined with platinum-based chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a systematic review[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 22(29):137
- [20] Li HC, Liang GY, Liu DX, et al. The effect of SenQi FuZheng injection on lung cell apoptosis following cardiopulmonary bypass in dogs [J]. Journal of Sichuan University(Medical Science Edition), 2010, 41(4):613-616
- [21] Zhu XY, Zhang XZ, Zhong XY. Effect of shenqi fuzheng injection for hemopoietic and immune function reconstruction in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2010, 30(2): 205-207

· 重要信息 ·

热烈祝贺本刊名誉主编阮长耿教授荣获 “法国医学科学院塞维雅奖”!

近日,“第四届中法医学研讨会”在中国西安盛大召开,会议公布了“法国医学科学院塞维雅奖”获奖名单。我刊《现代生物医学进展》名誉主编、中国工程院院士、苏州大学博士生导师阮长耿教授凭借其多年来对血液疾病的研究以及中法医学科学合作交流等方面的杰出贡献而获此殊荣,这对我国医学科学事业的发展具有重要意义。

“法国医学科学院塞维雅奖”于2013年设立,每年评选一次,由法国医学科学院院士在法国投票评选终定,用以表彰在中国医学科学技术及管理领域有重要发现、发明,并有显著应用成效的科学家,以及为中法医学科学合作交流做出杰出贡献的科技工作者。

阮长耿,1939年生于上海,1979-1981年赴法国进修期间,首次发现并从事国际上第一株抗人血小板单克隆抗体的研究工作,学成回国后建立了我国第一个血栓与止血研究室,1983年,阮院士成功研制了我国第一组抗人血小板膜糖蛋白单克隆抗体,随后又成功研制了“苏州系列”单克隆抗体,并且其中5株单抗已被确认为国际血小板研究试剂。