

健脾益肾生髓方对白血病患者化疗后生化指标的影响

何亚莉¹, 强依凡²

陕西省宝鸡市中心医院:1. 药剂科;2. 药品供应科, 陕西宝鸡 721008

摘要:目的 探讨健脾益肾生髓方对白血病患者化疗后生化指标的影响。方法 选择 2017 年 5 月至 2019 年 5 月该院收治的 126 例白血病患者,按照随机数字表法分为单纯化疗组、综合治疗组,每组 63 例。治疗 2 周,观察两组治疗前后肾功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)]、凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]、外周血象[血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、白细胞计数(WBC)]、免疫功能指标[T 淋巴细胞亚群(包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺) and 自然杀伤细胞(NK 细胞)]的变化情况。结果 两组治疗后肾功能指标(ALT、AST、BUN、Scr)较治疗前明显下降,Hb、PLT 较治疗前明显升高,WBC、APTT、PT、TT、FIB 较治疗前明显下降,差异均有统计学意义($P < 0.05$),治疗后综合治疗组以上指标水平均明显优于对照组($P < 0.05$)。综合治疗组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平较治疗前明显升高,CD8⁺ 水平较治疗前明显下降($P < 0.05$)。单纯化疗组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 健脾益肾生髓方能减轻白血病患者化疗后的肾功能损伤,调节凝血功能,增强免疫力。

关键词:健脾益肾生髓方; 白血病; 化疗; 患儿**中图分类号:**R733.7**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2021)09-1196-03

白血病是一种造血干细胞恶性克隆性疾病,在儿童中主要是急性淋巴细胞白血病,该型白血病白细胞自我更新快,存在白细胞增殖失控、分化障碍及凋亡抑制等生物学特点。目前,现代医学在治疗上以化疗为主,但化疗药物缺乏特异性,在杀灭肿瘤细胞的同时也对人体正常组织造成了损伤,导致患儿免疫功能降低,且化疗后往往出现较多并发症,如骨髓抑制、凝血功能障碍、白细胞减少等。这不仅影响疗效,还会因凝血功能障碍诱发出血或高凝状态,增加病死率^[1]。单纯化疗的干预效果不甚理想。近年来,临床报道证实,中医药在抑制肿瘤细胞增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,提高机体免疫功能,逆转耐药,诱导分化等方面具有较好的效果^[2]。相关药理研究发现,部分中药含多种活性成分,且具有抗癌作用,作用靶点多,可协同化疗药物杀灭肿瘤细胞^[3]。临床上针对化疗后患儿多见“脾肾亏虚”的表现,提倡重在健脾益肾、益气养血生髓。本研究结合多年临床实践经验,着重观察本院经验方——健脾益肾生髓方对白血病患者化疗后的效果,旨在为白血病患者化疗后并发症的防治提供指导,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 5 月至 2019 年 5 月本院收治的 126 例白血病患者,按照随机数字表法分为单纯化疗组、综合治疗组,每组 63 例。单纯化疗组中男 28 例,女 35 例;平均年龄(10.4 ± 1.2)岁;发病至

入院治疗时间为(5.1 ± 1.1)周;疾病类型:急性淋巴细胞白血病 49 例,急性非淋巴细胞白血病 14 例。综合治疗组中男 30 例,女 33 例;平均年龄(10.6 ± 1.1)岁;发病至入院治疗时间为(5.3 ± 1.3)周;疾病类型:急性淋巴细胞白血病 51 例,急性非淋巴细胞白血病 12 例。两组患儿在性别、年龄、疾病类型等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。白血病的诊断标准:符合《血液病诊断及疗效标准》^[2]中的相关诊断标准,结合外周血象、骨髓涂片细胞形态学、细胞遗传学染色体核型检测明确诊断。患儿可见发热、乏力、面色苍白、出血,以及脾、肝、淋巴结等浸润表现,白细胞计数(WBC)增高、减少或正常,血小板计数(PLT)减少,红细胞计数、血红蛋白水平(Hb)降低,骨髓涂片中有核细胞大多呈明显增生或极度增生。纳入标准:首次确诊患儿;符合以上诊断标准;年龄在 16 岁以下;均不存在化疗禁忌证;未伴发其他恶性肿瘤。排除标准:不符合以上诊断标准者;对本次试验药物过敏或不耐受者;合并严重全身感染者;合并肾功能不全等器质性病症者;合并其他恶性肿瘤者。所有患儿家长均签署知情同意书,本研究经本院医学伦理委员会批准。

1.2 方法 单纯化疗组根据疾病类型选择化疗方案:急性非淋巴细胞白血病采用 DA 方案,即柔红霉素和阿糖胞苷;急性淋巴细胞白血病则采用长春新碱+左旋门冬酰胺酶+强的松+柔红霉素治疗。另

外根据患儿病情对症处理;应用碳酸氢钠清洁口腔,定期监测血象;对 WBC 过低者采用人类白细胞刺激因子治疗;对贫血患儿根据贫血程度选择口服药物或输血处理。另行护胃、护肝等治疗,连续治疗 2 周。

综合治疗组在对照组基础上加用健脾益肾生髓方治疗。药物组成:黄芪 30 g、党参 20 g、白术 10 g、茯苓 10 g、当归 10 g、牛骨髓 20 g、补骨脂 10 g、杜仲 10 g、仙灵脾 10 g、枸杞 15 g、龟板胶 15 g、菟丝子 10 g、黄精 10 g、陈皮 10 g、山楂 10 g、神曲 10 g、炒麦芽 10 g、鸡内金 10 g、甘草 6 g。以上取汁 200 mL 分早、晚 2 次服完,每日 1 剂,连续服用 2 周。所有药物均来源于本院中药房,由煎煮室同一专业人员进行统一代煎。

1.3 观察指标 治疗 2 周后结束本次试验。分别在治疗前和治疗后(治疗 2 周结束后次日)空腹抽取两组患儿肘前静脉血,采用全自动生化仪(德国 Siemens 公司 ADVIA2400 型)及配套试剂测定肝肾功能指标[丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)]水平。观察两组治疗前后凝血功能指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)]及外周血象(Hb、PLT、WBC)变化情况。采用流式细胞分析仪检测两组治疗

前后 T 淋巴细胞亚群(包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)和自然杀伤细胞(NK 细胞)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 统计软件进行统计处理和分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组治疗前后肝肾功能指标比较 两组治疗后的 ALT、AST、BUN、Scr 水平明显低于治疗前,且治疗后综合治疗组 ALT、AST、BUN、Scr 水平低于单纯化疗组,差异有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

2.2 两组治疗前后血象和凝血功能指标比较 两组治疗后的 WBC、APTT、PT、TT、FIB 水平比较治疗前明显下降,而 Hb、PLT 水平较治疗前明显升高(*P* < 0.05),且治疗后综合治疗组以上指标明显优于单纯化疗组(*P* < 0.05)。见表 2。

2.3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较 单纯化疗组治疗前后的 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺和 NK 细胞水平比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),综合治疗组治疗后的 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平较治疗前明显升高,CD8⁺水平较治疗前明显下降(*P* < 0.05),且以上指标水平明显优于治疗后的单纯化疗组(*P* < 0.05)。见表 3。

表 1 两组治疗前后肝肾功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	ALT(U/L)	AST(U/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)
单纯化疗组	63	治疗前	52.35±9.35	50.32±8.20	16.22±1.43	522.17±45.70
		治疗后	46.70±8.50 [*]	40.62±9.12 [*]	15.07±6.92 [*]	317.34±36.17 [*]
综合治疗组	63	治疗前	52.16±9.28	50.40±8.31	16.24±1.51	524.04±46.27
		治疗后	37.25±7.73 ^{*△}	32.53±8.07 ^{*△}	6.41±3.58 ^{*△}	167.16±27.30 ^{*△}

注:与同组治疗前比较,^{*} *P* < 0.05;与单纯化疗组治疗后比较,[△] *P* < 0.05。

表 2 两组治疗前后血象和凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	WBC(×10 ⁹ /L)	Hb(g/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	APTT(s)	PT(s)	TT(s)	FIB(g/L)
单纯化疗组	63	治疗前	36.23±8.94	57.34±9.57	63.24±9.05	46.78±5.68	17.45±2.57	22.73±2.63	4.67±1.11
		治疗后	5.89±1.67 [*]	67.35±10.34 [*]	77.58±10.52 [*]	38.45±5.34 [*]	13.13±1.67 [*]	17.34±1.54 [*]	3.67±0.78 [*]
综合治疗组	63	治疗前	36.26±8.91	57.37±9.54	63.28±9.14	46.81±5.64	17.43±2.54	22.76±2.61	4.65±1.14
		治疗后	4.13±1.23 ^{*△}	79.95±11.47 ^{*△}	99.57±10.56 ^{*△}	30.11±3.26 ^{*△}	10.55±1.13 ^{*△}	11.21±1.14 ^{*△}	2.61±0.64 ^{*△}

注:与同组治疗前比较,^{*} *P* < 0.05;与单纯化疗组治疗后比较,[△] *P* < 0.05。

表 3 两组治疗前后 T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞(%)
单纯化疗组	63	治疗前	44.12±7.35	22.41±3.15	25.62±3.46	0.99±0.34	10.11±1.57
		治疗后	51.34±8.94	24.11±3.13	24.14±3.41	0.92±0.31	10.97±1.69
综合治疗组	63	治疗前	44.15±7.32	22.39±3.12	25.59±3.43	0.97±0.32	10.08±1.54
		治疗后	60.77±9.95 ^{*△}	30.25±3.16 ^{*△}	20.13±2.45 ^{*△}	1.34±1.01 ^{*△}	13.14±1.77 ^{*△}

注:与同组治疗前比较,^{*} *P* < 0.05;与单纯化疗组治疗后比较,[△] *P* < 0.05。

3 讨 论

中医学将白血病患者化疗后的身体状态归属于“虚劳”“血虚”，认为化疗为火热毒邪，易耗气伤津，化疗日久则伤阴耗气，以致肺、脾、肾气阴两虚，其中以脾、肾两脏为主。肾为先天之本，脾胃为后天之本，脾气虚弱则气血生化乏源^[4]。健脾益肾对白血病患者化疗后的身体恢复意义重大。

本方中，以黄芪、牛骨髓为君药，其中黄芪补中益气活血，牛骨髓补中益气、补肾填髓。本方以党参、白术、茯苓、当归、补骨脂、杜仲、仙灵脾、枸杞、龟板胶、菟丝子、黄精为臣药。其中党参补中益气健脾；白术、茯苓健脾益气；当归补血活血；余药均为补肾健脾常用药物，且枸杞补虚益肾，龟板胶滋阴潜阳，菟丝子养肝明目益精^[5]。本方以陈皮、山楂、神曲、炒麦芽、鸡内金为佐药，这些药物均是临床上健脾开胃的药物。陈皮燥湿理气，山楂、神曲行气健脾养胃，炒麦芽补而不滞且能消食健脾。以甘草为使药，兼有补气、调和诸药的作用。现代药理学认为：黄芪能促进红细胞生成，且能增强机体免疫力，有抗衰老、抗应激反应等作用^[6]；当归能促进骨髓和脾脏的造血功能，有抗肿瘤和促进免疫功能的作用；杜仲、菟丝子等补肾药物的有效成分具有抗肿瘤、抗衰老及清除氧自由基等作用^[7]；而龟板胶则有造血、增强机体免疫力等作用。多项研究指出，补血活血药物能促进骨髓造血，促进血小板和中性粒细胞生成，可纠正出血和贫血，预防感染发生^[8]。而从现代医学出发，肝和脾脏是生成凝血因子的重要场所，而肿瘤细胞浸润内脏后则会促使凝血因子合成减少，加重血小板破坏，而补肾中药能促进骨髓红系造血祖细胞增殖、分化，从而改善凝血功能。

本研究结果显示，治疗后综合治疗组肝肾功能损害更小，且能纠正贫血，机体凝血功能在一定程度上得以恢复。其原因是健脾益肾方能促进骨髓红系造血祖细胞增殖、分化，增加血小板数量，抑制炎症细胞浸润血管壁，且能增强机体的免疫功能，一定程度上发挥保护肝肾的作用^[9]。文献^[10]指出，T 淋巴细胞亚群和 NK 细胞在肿瘤发生、发展和治疗过程中起关键作用，CD4⁺ 可特异性抗细胞毒作用，而 CD4⁺/

CD8⁺ 则是维持机体免疫环境稳定的重要指标，NK 细胞作为起免疫监视作用的主要细胞，其活化水平体现了机体杀伤肿瘤细胞的能力。本研究结果发现，治疗后综合治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平较治疗前明显升高，CD8⁺ 水平较治疗前明显下降。这说明该方能增强机体免疫力，从而发挥抗肿瘤作用。

综上所述，健脾益肾生髓方辅助白血病化疗，能减轻肝肾功能损伤，纠正凝血功能障碍，且能提高机体免疫力，故可作为临床上小儿白细胞化疗后的常规治疗方案之一。

参考文献

- [1] 戴学虎, 孟宪良, 张继宝. 健脾益肾方加味治疗肿瘤化疗后白细胞减少 43 例[J]. 中国药业, 2012, 21(4): 82-83.
- [2] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2008: 131-134.
- [3] 吴厚海, 梁惠. 健脾益肾增白汤防治乳腺癌化疗后白细胞减少临床观察[J]. 中医药临床杂志, 2011, 23(11): 943-944.
- [4] 孙以民. 健脾益肾方治疗化疗后白细胞计数减少 39 例临床观察[J]. 河北中医, 2014, 7(11): 1639-1640.
- [5] 何炜. 健脾益肾法治疗化疗后白细胞减少症临床观察[J]. 光明中医, 2014, 7(5): 979-980.
- [6] 朱立德, 薄微. 健脾益肾法治疗肿瘤化疗后白细胞减少效果观察[J]. 中国继续医学教育, 2015, 7(15): 183-184.
- [7] 张虹, 徐悦涛. 健脾益肾汤治疗化疗后白细胞减少症 30 例疗效观察[J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(8): 55-56.
- [8] 郑景辉. 养心通脉方研究述评[J]. 吉林中医药, 2015, 35(2): 187-190.
- [9] 张琳琳, 曹宇峰, 吕丽丽, 等. 健脾补肾方对再生障碍性贫血患者免疫功能、骨髓造血功能的影响[J]. 河北医药, 2020, 42(6): 841-844.
- [10] 刘红茹, 刘红英, 王润超, 等. 中药对结直肠癌术后化疗减毒增效作用的临床研究[J]. 河北中医药学报, 2013, 28(1): 12-13.

(收稿日期: 2020-07-16 修回日期: 2020-12-22)