doi:10.3969/j.issn.1006－4931.2020.12.017

生血宝合剂联合芪胶升白胶囊佐治多发性骨髓瘤临床评价*

訾建杰,徐 康,孔令喆,张成侠,刘艳芬
(河北省唐山市人民医院,河北 唐山 063000)

摘要:目的 观察生血宝合剂联合芪胶升白胶囊佐治多发性骨髓瘤的疗效及对患者炎性因子水平的影响。**方法** 选取医院2016年3月至2019年3月收治的多发性骨髓瘤患者86例,随机分为观察组和对照组,各43例。两组患者均给予VD化学治疗方案(硼替佐米+地塞米松),并予芪胶升白胶囊口服,观察组患者加服生血宝合剂。**结果** 观察组总有效率为90.70%,明显高于对照组的74.42%($P<0.05$);治疗后,两组患者的甲状旁腺激素(PTH)、25－羟维生素D[25－(OH)D]、血红蛋白(Hb)、白细胞介素6(IL－6)水平均明显改善($P<0.05$),且观察组改善程度明显优于对照组($P<0.05$);观察组与对照组不良反应发生率相当(16.28%比9.30%,$P>0.05$)。**结论** 生血宝合剂联合芪胶升白胶囊佐治多发性骨髓瘤,可改善患者的血清生物学指标,减轻炎性反应。

关键词:多发性骨髓瘤;化学治疗;辅助治疗;生血宝合剂;芪胶升白胶囊;临床疗效;血清生物学指标;炎性因子;不良反应
中图分类号:R932;R285.6;R273 **文献标识码:**A **文章编号:**1006－4931(2020)12－0064－03

Shengxuebao Mixture and Qijiao Shengbai Capsules for Multiple Myeloma

ZI Jianjie, XU Kang, KONG Lingzhe, ZHANG Chengxia, LIU Yanfen
(*Tangshan People's Hospital, Tangshan, Hebei, China 063000*)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Shengxuebao Mixture and Qijiao Shengbai Capsules for multiple myeloma patients and its effect on the level of inflammatory factors. **Methods** A total of 86 patients with multiple myeloma admitted to the hospital from March 2016 to March 2019 were randomly divided into the observation group and control group, 43 cases in each group. Both groups were treated with VD chemotherapy regimen (bortezomib + dexamethasone) combined with Qijiao Shengbai Capsules. The observation group was added with Shengxuebao Mixture on this basis. **Results** The total effective rate of the observation group was 90.70%, which was significantly higher than 74.42% of the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of parathyroid hormone (PTH), 25－hydroxyvitamin D[25－(OH)D], hemoglobin (Hb), and interleukin－6 (IL－6) in both groups significantly improved, and the improvements in the observation group were significantly better than the control group ($P<0.05$). The incidences of adverse reactions in the observation group and control group were equivalent (16.28% *vs.* 9.30%, $P>0.05$). **Conclusion** Shengxuebao Mixture combined with Qijiao Shengbai Capsules for multiple myeloma can improve the serum biological indicators of patients and reduce the inflammatory reaction.

Key words: multiple myeloma; chemotherapy; adjuvant therapy; Shengxuebao Mixture; Qijiao Shengbai Capsules; clinical efficacy; serum biological indicators; inflammatory factors; adverse reactions

*基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目[20191623]。
第一作者:訾建杰,女,大学本科,主治医师,研究方向为血液病学,(电子信箱)lanlan68848480@163.com。

in survivors of autologous hematopoietic－cell transplantation: report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study[J]. Blood, 2005, 105(11): 4215－4222.

[18] FARACI M, BARRA S, COHEN A, et al. Very late nonfatal consequences of fractionated TBI in children undergoing bone marrow transplant[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2005, 63(5): 1568－1575.

[19] GIEBEL S, LABOPIN M, SOCIÉ G, et al. Improving results of allogeneic hematopoietic cell transplantation for adults with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission: an analysis from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Haematologica, 2017, 102(1): 139－149.

[20] ABOU－MOURAD YR, LAU BC, BARNETT MJ, et al. Long－term outcome after allo－SCT: close follow－up on a large cohort treated with myeloablative regimens[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(2): 295－302.

[21] 李 丹,史 宏,徐 鸣,等. 儿童急性淋巴细胞白血病诱导化疗期间血制品消耗的比较[J]. 中国药业,2012,21(11):68－69.

[22] PARIMON T, AU DH, MARTIN PJ, et al. A risk score for mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Ann Intern Med, 2006, 144(6): 407－414.

[23] SORROR ML, MARIS MB, STORB R, et al. Hematopoietic cell transplantation (HCT)－specific comorbidity index: a new tool for risk assessment before allogeneic HCT[J]. Blood, 2005, 106(8): 2912－2919.

[24] KATAOKA K, NANNYA Y, UEDA K, et al. Differential prognostic impact of pretransplant comorbidity on transplant outcomes by disease status and time from transplant: a single Japanese transplant centre study[J]. Bone Marrow Transplant, 2010, 45(3): 513－520.

(收稿日期:2019－11－15)

多发性骨髓瘤为血液系统肿瘤疾病，其肿瘤细胞起源于骨髓中的浆细胞，为骨髓浆细胞恶性增殖[1]。患者出现血红蛋白、尿轻链、M 蛋白等血液细胞组分紊乱，并表现为贫血、骨痛、肾功能不全、感染、出血、神经功能紊乱等，随着癌细胞的增殖扩散转移，可导致机体多器官功能衰竭，危及生命[2-3]。目前，该病的治疗以常规化学治疗（简称化疗）为主，目的为抑制肿瘤细胞的增殖和转移，尽量避免肿瘤细胞在机体其他组织中扩散，但仍需给予相应辅助治疗药物以提高化疗效果，并改善血液指标和提升血红蛋白水平[4]。芪胶升白胶囊有补血益气、扶正固本、增强免疫力等作用，但生血补血作用欠佳[5]。生血宝合剂则是滋补肝肾、益气生血之良药[6]。本研究中观察了在常规化疗基础上加以生血宝合剂联合芪胶升白胶囊佐治多发性骨髓瘤的临床疗效及对患者炎性因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准：符合《中国多发性骨髓瘤诊治指南》（2017 年修订）[7]相关诊断标准并确诊；有化疗指征；患者对本研究拟用药物无过敏反应；预计生存周期不短于 6 个月；精神状态、认知功能正常，能配合治疗。本研究经医院医学伦理委员会批准，患者家属签署知情同意书。

排除标准：并发其他血液系统疾病；治疗期间服用影响本研究结果的其他治疗药物；未按本研究治疗方案服药；中途自愿退出本研究或放弃治疗；随访期间失访。

病例选择与分组：选取医院 2016 年 3 月至 2019 年 3 月收治的多发性骨髓瘤患者 86 例，随机分为观察组和对照组，各 43 例。两组患者一般资料比较，差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性。详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较（$n=43$）

组别	性别	年龄	体质量指数	肿瘤分期（例）		
	（男/女，例）	（$\bar{X}\pm s$，岁）	（$\bar{X}\pm s$，kg/m²）	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期
观察组	23/20	57.12±8.90	21.19±2.18	12	19	12
对照组	27/16	57.90±9.15	21.68±2.24	10	24	9
χ^2/t 值	0.764	0.401	1.028	1.192		
P 值	0.382	0.690	0.307	0.551		

1.2 方法

两组患者均予 VD 化疗方案，即静脉滴注注射用硼替佐米（西安杨森制药有限公司，国药准字 J20120055，规格为每支 3.5 mg）1.3 mg/m²（第 1，4，8，11 天），静脉滴注地塞米松磷酸钠注射液（国药集团容生制药有限公司，国药准字 H41020036，规格为每支 1 mL∶5 mg）20 mg（第 1～2，4～5，8～9，11～12 天），以 21 d 为 1 疗程，连续治疗 4 个疗程；并予芪胶升白胶囊（贵州汉方药业有限公司，国药准字 Z20025027，规格为每粒 0.5 g）口服，每次 4 粒，每日 3 次。观察组患者加服生血宝合剂（清华德人西安幸福制药有限公司，国药准字 Z20050770，规格为每瓶 100 mL），每次 15 mL，每日 3 次。

1.3 观察指标及疗效判定标准

观察指标：分别于治疗前 1 d 及治疗后 1 d 采集患者空腹静脉血，离心分离得血清，采用 Cobas E602 型全自动电化学发光分析仪（上海罗氏公司）检测 25 羟基维生素 D[25-（OH）D]和白细胞介素 6（IL-6）水平；采用 XN-3000 型全自动血液分析仪（日本 Sysmex 公司）检测血红蛋白（Hb）水平；采用 DX1800 型化学发光仪（美国贝克曼公司）检测甲状旁腺激素（PTH）水平，试剂盒购于上海罗氏诊断试剂公司，严格按仪器操作规程和说明书要求进行。

疗效判定：参照文献[7]将疗效分为完全缓解（CR）、部分缓解（PR）、疾病稳定（SD）、疾病进展（PD）4 个等级，总有效=CR+PR。

安全性：观察两组患者治疗期间恶心呕吐、发热、寒战、腹泻等不良反应发生情况。

1.4 统计学处理

采用 SAS 20.0 统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X}\pm s$ 表示，行 t 检验；计数资料以率（%）表示，行 χ^2 检验。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表 2 至表 4。治疗后，观察组患者的 IL-6

表 2 两组患者临床疗效比较[例（%），$n=43$]

组别	CR	PR	SD	PD	总有效
观察组	22（51.16）	17（39.53）	2（4.65）	2（4.65）	39（90.70）*
对照组	17（39.53）	15（34.88）	6（13.95）	5（11.63）	32（74.42）

注：与对照组比较，$\chi^2=3.957$，* $P=0.047<0.05$。

表 3 两组患者血清生物学指标比较（$\bar{X}\pm s$，$n=43$）

组别	PTH（pg/mL）		25-（OH）D（ng/mL）		Hb（g/L）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	110.35±34.67	74.18±19.74*	14.34±5.74	29.30±7.15*	71.19±12.27	107.43±19.11*
对照组	107.97±31.03	85.82±20.95*	15.92±5.83	24.11±6.02*	73.54±12.48	93.01±16.54*
t 值	0.335	2.652	1.267	3.641	0.880	3.741
P 值	0.738	0.010	0.209	0.000	0.381	0.000

注：与本组治疗前比较，* $P<0.05$。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[例（%），$n=43$]

组别	恶心呕吐	发热	寒战	腹泻	合计
观察组	2（4.65）	1（2.33）	2（4.65）	2（4.65）	7（16.28）*
对照组	1（2.33）	1（2.33）	1（2.33）	1（2.33）	4（9.30）

注：与对照组比较，$\chi^2=0.938$，* $P=0.333>0.05$。

水平为(8.12±2.25) pg/mL,明显低于对照组的(9.76±3.34)pg/mL(t=2.670, P=0.009<0.05)。

3 讨论

多发性骨髓瘤是单克隆浆细胞在骨髓中的恶性增生,产生的单克隆免疫球蛋白会导致机体出现多发性溶骨损伤,患者表现为骨痛、骨折、贫血、肾功能损伤、反复感染等症状,并导致高钙血症、高尿酸血症、Hb显著降低、高黏滞血症等血液功能相关紊乱性疾病[8]。目前多以VAD方案(长春新碱+多柔比星+地塞米松)治疗。其中长春新碱可抑制微管蛋白的聚合而影响纺锤体微管的形成,对血液肿瘤细胞的增殖有良好的治疗作用,多柔比星能抑制肿瘤细胞RNA及DNA的合成,地塞米松有强大的抗炎作用,从而抑制多发性骨髓瘤癌细胞的增殖,延缓病情进展[9-10]。但化疗对患者的血液系统功能指标无显著改善作用,需辅以中药/中成药制剂治疗。

中医学理论认为,多发性骨髓瘤的病根在骨髓,患者元阳亏损、气血精髓欠充、气血失养,又因其复感外邪,邪毒深入骨髓,湿浊瘀毒内阻,筋脉不利,骨痛剧烈,虚实相因,终至精枯髓竭而发病[11-12]。故中医治疗该病主要从补肾生髓、生血养血、补血益气等角度出发。芪胶升白胶囊为常用化疗辅助中药制剂,由大枣、阿胶、人参、淫羊藿、黄芪、当归等药材组成,其中大枣、阿胶、当归补血养血,人参、黄芪固本益气、补肾填髓,淫羊藿补肾益气、增强免疫力,诸药合用,可提升化疗药物的疗效,且突出体现在补阳固本、补肾益气、增强免疫力等环节[13-14]。生血宝合剂由制何首乌、女贞子、桑椹、墨旱莲、白芍、黄芪、狗脊等组方,是益气生血、滋补肝肾之良药,可改善白细胞减少、贫血等症候,其中女贞子、何首乌、白芍等有显著的补肾养血生血功效,故生血宝合剂较芪胶升白胶囊具有更强的生血养血作用[15]。本研究中,观察组总有效率明显高于对照组,PTH,25-(OH)D,Hb等血液相关指标均显著优于对照组,表明生血宝合剂联合芪胶升白胶囊可分别从补阳固本、补肾填髓和生血养血、补肾益气角度发挥治疗作用,具有协同增效作用[16]。观察组IL-6水平低于对照组,表明生血宝合剂联合芪胶升白胶囊治疗能进一步降低患者的炎性反应。两组不良反应发生率均较低且相当,表明芪胶升白胶囊、生血宝合剂均不会明显增加不良反应。

综上所述,生血宝合剂联合芪胶升白胶囊佐治多发性骨髓瘤,可改善患者的血清生物学指标,减轻炎性反应。

参考文献:

[1] 孔令珍,贾垂明,王 燕,等. 多发性骨髓瘤维持治疗的研究进展[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(15):163-166.
[2] 聂美玲,房佰俊. 多发性骨髓瘤药物治疗进展[J]. 临床肿瘤学杂志,2018,23(4):85-90.
[3] 李 镜,杨恩芹,刘 琼,等. 多发性骨髓瘤患者硼替佐米联合化疗中热休克蛋白27的表达与价值[J]. 中国药业,2018,27(10):92-94.
[4] QIAN J, JIN J, LUO H, et al. Analysis of clinical characteristics and prognostic factors of multiple myeloma: a retrospective single-center study of 787 cases[J]. Hematology, 2017, 22(2): 1-8.
[5] 陈荔莎,陈陶钧,费召东. 芪胶升白胶囊对头颈部肿瘤患者放疗后骨髓抑制的影响[J]. 解放军医药杂志,2017,29(7):33-36.
[6] 何 斌,杨宇飞,褚亚军,等. 生血宝合剂治疗非小细胞肺癌患者化疗后白细胞减少症210例多中心随机、双盲对照临床研究[J]. 中医杂志,2017,58(9):763-767.
[7] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会,中国医师协会多发性骨髓瘤专业委员会. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2017年修订)[J]. 中华内科杂志,2017,56(11):866-870.
[8] DEHGHANIFARD A, KAVIANI S, ABROUN S, et al. Various signaling pathways in multiple myeloma cells and the effects of treatment on these pathways[J]. Clinical Lymphoma Myeloma & Leukemia, 2018, 48(4): 183-190.
[9] 范圣涛,倪 烨. 芪胶升白胶囊联合化疗对肿瘤患者白细胞减少的效果研究[J]. 深圳中西医结合杂志,2018,28(21):32-33.
[10] 于 红,王维涛,嵇钧安,等. 芪胶升白胶囊联合粒细胞集落刺激因子治疗癌症化疗后骨髓抑制疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2019,28(6):621-623.
[11] 贡强君,李卫玉,应露婷. 生血宝合剂减轻晚期肺癌患者化疗后骨髓抑制28例[J]. 江西中医药,2017,48(8):52-53.
[12] JOSKE U, SONNEVELD P, VAN BEERS ERIK H, et al. Predicting treatment benefit in multiple myeloma through simulation of alternative treatment effects[J]. Nature Communications, 2018, 9(1): 2943-2948.
[13] 文 军. 生血宝合剂对肿瘤气血两虚证化疗毒副反应的临床研究[J]. 中国医药导刊,2017,19(2):153-154.
[14] 张 驰,张久荣,童维佳,等. 芪胶升白胶囊对改善非小细胞肺癌患者化疗所致中性粒细胞减少症的临床药物疗效研究与分析[J]. 东南国防医药,2018,33(1):26-29.
[15] CIAVARELLA S, LAURENZANA A, SUMMA SD, et al. u-PAR expression in cancer associated fibroblast: new acquisitions in multiple myeloma progression[J]. BMC Cancer, 2017, 17(1): 215-221.
[16] 梁彩霞,左瑜芳,陈满瑜,等. 生血宝合剂治疗癌因性疲乏的临床研究[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(1):8-10.

(收稿日期:2019-07-31;修回日期:2019-10-29)