

补肾养骨汤联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤患者疗效及对血象、骨代谢的影响

朱艳 蒋志勇 黄黎 罗信国 高新芳 施方静 匡跃敏

多发性骨髓瘤是血液系统常见疾病之一,中医学认为多发性骨髓瘤属于血虚、虚劳、“骨痹等范畴,应以补肾活血、清热解毒的原则治疗^[1,2]。补肾养骨汤为有益气补肾之功效,并可有效抑制生长因子水平,促进肿瘤细胞凋亡,有效延缓该病的发展。且有研究发现,VAD方案(长春新碱+阿霉素+地塞米松)在消除肿瘤细胞起效较快,对有高血钙症和肾功能衰竭患者特别有用,有效率为50%~70%,一般4个疗程可达到最大的抗肿瘤效应^[3]。为提高对多发性骨髓瘤的治疗效果,因此本次研究采用补肾养骨汤联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤,并探讨该方案对患者血象及骨髓象指标的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2018年12月金华市人民医院收治的多发性骨髓瘤患者50例,其中男性35例、女性15例;年龄50~72岁,平均(58.90±5.10)岁;IgG型25例、IgA型5例、IgD型3例;轻链型10例、双克隆型7例。纳入标准:①符合中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)^[4]西医诊断标准及《中医内科病证诊断疗效标准(四)》^[5]的中医诊断标准;②对本次研究知情同意并签署知情同意书。排除:①处于妊娠哺乳期妇女;②有药物过敏史者;③近1月内服用其他化疗药物治疗者;④合并其他系统严重疾病及精神障碍者。本院医学伦理委员会审核并通过本次研究。按照随机数字法分为观察组和对照组,各25例。观察组中男性17例、女性8例;年龄50~72岁,平均(58.69±5.16)岁;IgG型12例、IgA型2例、IgD型2例;轻链型5例、双克隆4例。对照组男性18例、女

性7例;年龄51~70岁,平均(59.01±5.18)岁;IgG型13例、IgA型3例、IgD型1例;轻链型5例、双克隆3例。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义(P 均>0.05)。

1.2 方法 对照组给予VAD方案治疗:长春地辛针(由杭州民生药业生产)1 mg静脉推注,连用4 d;地塞米松针(由广州白云山天心药业生产)20 mg静脉滴注,连用4 d;阿霉素针(由浙江海正药业股份有限公司生产)10 mg静脉滴注,连用4 d,4周一疗程。观察组在对照组治疗的基础上联合补肾养骨汤治疗,其方剂成分为:五爪龙、黄芪、熟地黄各15 g,淫羊藿、覆盆子、丹参、益智仁、金樱子、锁阳各12 g,台乌药、莪术、半枝莲、山慈、刘寄奴各10 g。煎药步骤为:将药材放入砂锅中,加入适量清水将药材浸泡30 min,然后将水倒出,再加入约1 000 ml水,武火煮沸煎熬20 min后,改为文火煎熬30 min,取200 ml药汁,然后再加入约1 000 ml水,采用同样煎熬方法再取200 ml药汁,将两次共400 ml药汁混合均匀,早晚各服200 ml,每天1剂,1个疗程为4周,持续治疗3个疗程。

1.3 评价指标 ①两组疗效比较:总有效率=(完全缓解+非常好的部分缓解+部分缓解)/总例数×100%。②比较两组患者治疗前后中性粒细胞、血小板计数、血红蛋白等血象指标及白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)及血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)水平。③比较两组患者治疗前后破骨细胞、成骨细胞、浆细胞比率等指标;④统计两组患者治疗期间不良反应发生情况。

1.4 统计学方法 采用SPSS 20.0软件进行分析,计量资料以均数±标准差(\bar{x} ±s)表示,计数资料以例(%)表示,组间比较分别采用 t 检验及 χ^2 检验。设 P <0.05为差异有统计学意义。

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2019.07.021

作者单位:321000 浙江金华,金华市人民医院血液科

2 结果

2.1 两组患者疗效的比较见表1

表1 两组患者近期疗效的比较/例(%)

组别	n	完全缓解	非常好的部分缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率
观察组	25	5(20.00)	8(32.00)	7(28.00)	3(12.00)	2(8.00)	20(80.00)*
对照组	25	3(6.00)	5(20.00)	6(24.00)	6(24.00)	5(20.00)	14(56.00)

注: *: 与对照组比较, $P < 0.05$ 。

由表1可见, 观察组患者总有效率明显高于对照组, 差异有统计学意义($\chi^2=3.31, P < 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后血象指标的比较结果见表2

表2 两组患者血象指标的比较

组别		血小板计数/ $\times 10^9/L$	中性粒细胞/ $\times 10^9/L$	血红蛋白/g/L	IL-6/pg/ml	VEGF/pg/ml
观察组	治疗前	108.70 \pm 6.85	3.25 \pm 0.26	77.15 \pm 20.15	15.95 \pm 2.62	582.39 \pm 38.92
	治疗后	42.12 \pm 9.10*#	2.76 \pm 1.01*#	91.73 \pm 11.31*#	10.31 \pm 2.33*#	332.91 \pm 26.72*#
对照组	治疗前	109.01 \pm 6.98	3.30 \pm 0.31	77.04 \pm 19.14	15.97 \pm 2.60	582.36 \pm 39.01
	治疗后	29.50 \pm 4.95*	1.23 \pm 0.45*	81.63 \pm 11.57*	13.84 \pm 2.49*	356.32 \pm 28.83*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见, 与治疗前比较, 治疗后两组患者血小板、中性粒细胞、IL-6、VEGF均明显降低(t 分别=29.23、46.59、2.35、18.94、8.04、2.96、26.42、23.30, P 均 < 0.05), 血红蛋白明显升高(t 分别=-3.15、-1.03, P 均 < 0.05)。治疗前两组患者血小板计数、中性粒细胞、血红蛋白、IL-6、VEGF之间比较, 差异无统计学意义(t 分别=0.16、0.62、0.02、0.03、0.02, P 均 > 0.05); 且观察组患者治疗后血小板计数、中性粒细胞、血红蛋白水平明显高于对照组(t 分别=6.09、6.92、3.12, P 均 < 0.05), IL-6、VEGF明显低于对照组(t 分别=5.18、2.98, P 均 < 0.05)。

2.3 两组患者治疗前后骨代谢指标的比较见表3

表3 两组患者治疗前后骨代谢指标的比较

组别	成骨细胞/个	破骨细胞/个	浆细胞比率/%	
观察组	治疗前	0.82 \pm 0.18	0.40 \pm 0.03	38.18 \pm 14.93
	治疗后	1.32 \pm 0.41*#	0.18 \pm 0.06*#	4.68 \pm 2.05*#
对照组	治疗前	0.81 \pm 0.23	0.41 \pm 0.04	39.01 \pm 15.23
	治疗后	1.10 \pm 0.21*	0.30 \pm 0.06*	22.63 \pm 10.17*

注: *: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; #: 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$ 。

由表3可见, 治疗前, 两组患者骨代谢指标之间比较, 差异均无统计学意义(t 分别=0.17、1.00,

0.19, P 均 > 0.05); 与治疗前比较, 治疗后两组患者成骨细胞数量明显升高(t 分别=-5.85、-4.66, P 均 < 0.05), 破骨细胞、浆细胞比率明显下降(t 分别=16.40、7.63、11.12、4.47, P 均 < 0.05); 观察组治疗后成骨细胞数量高于对照组($t=4.88, P < 0.05$), 破骨细胞、浆细胞比率低于对照组(t 分别=12.37、8.65, P 均 < 0.05)。

2.4 两组患者治疗期间不良反应的比较 对照组患者治疗期间发生黏膜出血1例, 感染2例, 血小板减少2例, 粒细胞减少2例, 周围神经炎1例, 总不良反应发生率为32.00%(8/25); 观察组患者出现黏膜出血1例, 感染1例, 血小板减少1例, 总不良反应发生率为12.00%(3/25)。观察组不良反应发生率明显低于对照组($\chi^2=2.91, P < 0.05$)。

3 讨论

多发性骨髓瘤属中医“痹证”范畴, 主要因先天禀赋不足及后天失养致病, 患者多积劳内伤、筋骨失养、正气亏损、气血不畅、瘀热阻络所致, 属中医本虚标实之证, 瘀血为其基础病机, 采用活血化瘀药物干预具有良好的临床疗效^[6,7]。补肾养骨汤中君药为淫羊藿、锁阳、金樱子, 可发挥壮骨益气、补肾助阳的功效; 臣药为覆盆子、熟地黄、益智仁, 具有填精滋阴、补髓祛邪的功效; 北芪、五爪龙可以补中益气; 佐药为丹参、莪术、台乌药、刘寄奴, 具有活血通络、化痰祛瘀之功效; 山慈菇和半枝莲合用, 有清热凉血、攻邪解毒的功效; 诸药合用, 共奏益气补

肾、祛瘀化痰、清热解毒、扶正祛邪之功^[8,9]。现代药理研究证实,补肾养骨汤中益智仁的水提取物可抑制骨肉瘤细胞增长,尚未发现毒性反应;台乌药20%的药液可有高效抗菌、抗病毒作用,其水煎液具有细胞保护作用;莪术中大量的莪术呋喃烯酮,具有抗肿瘤、抗菌及抗炎作用;熟地对骨髓有较强的刺激作用,可显著提高血小板、血红蛋白及红细胞含量可加快血虚动物血红蛋白、红细胞的生成,使骨髓造血细胞增殖、分化加快^[10]。

本次研究中,观察组患者治疗后血小板计数、中性粒细胞、血红蛋白下降程度及成骨细胞数量高于对照组。破骨细胞、浆细胞比率明显低于对照组。说明加用活血化瘀药可增加血小板、血红蛋白以及白细胞的含量,提高机体免疫能力,加快骨髓的造血能力;观察组用药后不良反应发生率明显低于对照组(P 均 <0.05),说明在化疗基础上联合中药汤方可能会缓解基础化疗方案的不良反应,缓解化疗导致的骨髓造血抑制。补肾养骨汤通过自身“减毒”作用提高基础化疗安全性,同时利用方内药物的抑瘤作用强化疗效,如益智仁、台乌药、莪术等均有较强抑瘤作用,从而发挥增效作用,确保病情处于稳定,并有利于延长患者生存期与缓解期,减少后期复发率,最终改善多发性骨髓瘤患者的生活质量。近年来有学者认为,多发性骨髓瘤患者肿瘤细胞可自行分泌IL-6,而表达IL-6的肿瘤细胞增殖更快、恶性程度更高,更容易产生耐药性^[11]。VEGF是目前已知的特异性最高、作用最强的内皮细胞选择性促血管生成因子,研究表明VEGF高表达是不良预后的独立危险因素,且其在病情发生发展过程中起着重要的促进作用^[12]。本次研究中,观察组患者IL-6、VEGF较对照组明显改善($P<0.05$)。表明补肾养骨汤联合VAD方案可以有效减轻多发性骨髓瘤患者IL-6和VEGF水平,缓解病情的进展。

综上所述,补肾养骨汤联合VAD方案治疗多发性骨髓瘤,可以减轻化疗对血象及骨髓造血系统的

抑制,降低不良反应,安全有效。

参考文献

- 1 李月红,董毅,朱太岗.多发性骨髓瘤患者血清 β_2 -微球蛋白水平变化及诊治意义[J].贵州医药,2017,41(10):1031-1033.
- 2 吴楠,霍聪,常赫.补肾化痰法联合沙利度胺治疗多发性骨髓瘤的临床疗效研究[J].世界中医药,2017,12(1):104-108.
- 3 高菲,王佳,欧焘,等.多发性骨髓瘤伴高黏滞综合征和肾功能损害患者行血浆置换术序贯化疗临床观察[J].中国输血杂志,2017,30(7):708-710.
- 4 中国医师协会血液科医师分会.中国多发性骨髓瘤诊治指南(2015年修订)[S].中华内科杂志,2015,54(12):1066-1070.
- 5 国家中医药管理局.中医内科病证诊断疗效标准(四)[S].湖北中医杂志,2002,24(4):F003.
- 6 唐婷婷,施贝德,陈小会.桃红四物汤加减联合VP方案治疗难治性多发性骨髓瘤临床观察[J].中华中医药学刊,2017,35(4):260-263.
- 7 唐洁,蒋能刚,梁效功,等.四色十抗体流式免疫表型分析方案在多发性骨髓瘤诊断中的价值[J].华西医学,2017,32(3):105-110.
- 8 方梓青,黄幸儒,陈旭,等.补肾养骨汤诱导多发性骨髓瘤细胞株KM3的凋亡及机制探讨[J].天津医药,2018,46(1):7-11.
- 9 李振杰,方坚,李志远,等.补肾养骨汤调节内质网应激诱导骨髓瘤耐药细胞凋亡的研究[J].广州中医药大学学报,2015,32(2):290-295.
- 10 孙艳红,韩正云,李建民.补肾健骨汤对绝经后骨质疏松症患者骨密度及骨代谢指标的影响[J].河北中医药学报,2017,32(1):14-16.
- 11 朱婕,张磊,张葆康,等.多发性骨髓瘤患者血清IL-6、IL-6R、MCL1的检测分析及与预后的关系[J].检验医学与临床,2018,15(6):792-794.
- 12 魏占杰.补肾养骨汤联合VAD方案对老年多发性骨髓瘤血清IL-6和VEGF水平的影响[J].西部中医药,2017,30(5):88-91.

(收稿日期 2019-03-22)

(本文编辑 蔡华波)