

重组人粒细胞集落刺激因子联合温针灸治疗消化道肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效

杨燕艳, 郑红薇, 孙大志

杨燕艳, 郑红薇, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院27楼护理单元 上海市 200003

孙大志, 中国人民解放军第二军医大学附属长征医院中医科 上海市 200003

通讯作者: 杨燕艳, 200003, 上海市凤阳路415号, 中国人民解放军第二军医大学长征医院27楼护理单元.

yangyan-yan82@163.com

电话: 021-63610109-73827

收稿日期: 2006-04-15 接受日期: 2006-04-30

Therapeutic effect of myelosuppression with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor combined with warm-needle acupuncture on bone marrow inhibition following chemotherapy for gastrointestinal carcinoma

Yan-Yan Yang, Hong-Wei Zheng, Da-Zhi Sun

Yan-Yan Yang, Hong-Wei Zheng, Nursing Care Unit of the 27th Floor, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
Da-Zhi Sun, Department of Traditional Chinese Medicine, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

Correspondence to: Yan-Yan Yang, Nursing Care Unit of 27th Floor, Changzheng Hospital, the Second Military Medical University, 415 Fengyang Road, Shanghai 200003, China. yangyan-yan82@163.com

Received: 2006-04-15 Accepted: 2006-04-30

Abstract

AIM: To observe the therapeutic effect of myelosuppression with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor (rhG-CSF) combined with warm-needle acupuncture after chemotherapy for gastrointestinal carcinoma.

METHODS: Patients with white cell count lower than $3.0 \times 10^9/L$ (examined twice) or neutrophilic leukocyte count lower than $2.5 \times 10^9/L$ (examined twice) were included in this study. The patients in single treatment group were treated by $150 \mu g$ rhG-CSF subcutaneously once a day for 3 days, while those in combined therapeutic

group were treated by chemotherapy as well as warm-needle acupuncture at the two Zusanli points simultaneously (once a day, one moxa once, until the 3rd day after chemotherapy).

RESULTS: In single-rhG-CSF group, 26 patients were treated 73 times in total, and complete remission was achieved 44 times, partial remission 29 times. The adverse effect appeared 12 times, and the rate was 16.44%. In combined therapeutic group, 28 patients were treated 68 times in total, and complete remission was achieved 57 times, partial remission 11 times. The adverse effect occurred 3 times, and the rate was 4.41%. There was significant difference between the two groups ($P < 0.01$).

CONCLUSION: rhG-CSF combined with warm-needle acupuncture has favorable efficacy in the treatment of bone marrow inhibition following chemotherapy for gastrointestinal carcinoma.

Key Words: Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor; Warm-needle acupuncture; Myelosuppression; Therapeutic efficacy

Yang YY, Zheng HW, Sun DZ. Therapeutic effect of myelosuppression with recombinant human granulocyte-colony stimulating factor combined with warm-needle acupuncture on bone marrow inhibition following chemotherapy for gastrointestinal carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2006;14(36):3525-3528

摘要

目的: 观察重组人粒细胞集落刺激因子联合温针灸对消化道肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效。

方法: 化疗结束后, 连续2次血常规检查示白细胞总数低于 $3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $2.5 \times 10^9/L$ 者作为使用该药对象。单纯治疗组, 采用惠尔血 $150 \mu g$, sc 1次/d, 连用3 d。联合治疗组, 化疗期间即开始使用温针灸治疗, 取两侧足三里穴, 1次/d, 每次使用1个艾柱, 直至化疗后3 d。

■背景资料

化疗作为治疗消化道肿瘤的重要手段之一, 最常见的毒副作用之一是骨髓抑制, 特别是铂类药物的应用, 中西医结合在防治消化道肿瘤化疗产生骨髓抑制方面有着一定优势, 此项目为应用重组人粒细胞集落刺激因子联合温针灸治疗化疗后出现的骨髓抑制, 并在临床中收到较为满意疗效。

■研发前沿

化疗骨髓抑制的防治一直是肿瘤治疗的重点和热点, 重组人粒细胞集落刺激因子是治疗化疗骨髓抑制的研究热点, 但对重度骨髓抑制化疗方案的纠正, 如能得以其他方法与其达到协同效果且能减少副作用的发生则是目前亟待研究的问题。

■创新盘点

本文采用重组人粒细胞集落刺激因子联合温针灸治疗化疗后出现的骨髓抑制的治疗方法,此联合治疗方法不仅提高了疗效而且可以减少单纯应用重组人粒细胞集落刺激因子副作用的发生,同时阐述了治疗中的护理体会。

结果:单纯使用惠尔血治疗的26例共治疗73次中,治愈44次,好转29次;有12次发生不良反应,总的不良反应发生率为16.44%。联合温针灸治疗组28例共治疗68次,治愈57次,好转11次,发生不良反应3次,不良反应发生率为4.41%。经统计学分析,两者有显著性差异($P<0.01$)。

结论:惠尔血联合足三里温针灸治疗化疗致骨髓抑制白细胞减少有较好疗效,且对患者生存质量有显著提高。

关键词:重组人粒细胞集落刺激因子;温针灸;骨髓抑制;疗效

杨燕艳, 郑红薇, 孙大志. 重组人粒细胞集落刺激因子联合温针灸治疗消化道肿瘤化疗后骨髓抑制的疗效. 世界华人消化杂志 2006;14(36):3525-3528

<http://www.wjgnet.com/1009-3079/14/3525.asp>

0 引言

世界卫生组织国际癌症研究中心(IARC/WHO)最新估计的数据——Globocan 2002, 2002年全球恶性肿瘤的发病死亡情况为(世界人口调整率): 男性发病率209.6/10万, 发病人数580万, 死亡率137.7/10万, 死亡人数380万; 女性的发病率161.5/10万, 发病人数506万, 死亡率92.2/10万, 死亡人数293万^[1]。目前, 化疗仍作为恶性肿瘤尤其是在对化疗较为敏感的消化道肿瘤治疗的重要手段之一^[2], 肿瘤化疗中最常见的毒副作用之一是骨髓抑制^[3], 特别是消化道肿瘤联合化疗方案中加用铂类药物^[4-7], 其中以白细胞、中性粒细胞减少最常见, 是影响化疗顺利进行的主要障碍之一, 为此有研究用胞苷脱氨酶基因对大剂量化疗保护作用等, 但尚处于实验研究阶段^[8], 有报道采用自体干细胞可以预防化疗时的骨髓抑制情况^[9], 重组人粒细胞集落刺激因子对肿瘤化疗引起的白细胞减少有良好的预防和治疗作用, 近几年来已成为恶性肿瘤化疗的重要辅助治疗手段^[10]。中西医结合在防治消化道肿瘤化疗产生骨髓抑制方面有着一定优势^[11], 我科应用重组人粒细胞集落刺激因子(惠尔血)联合温针灸治疗化疗后出现的白细胞减少或中性粒细胞减少141例, 临床疗效满意。

1 材料和方法

1.1 材料 住院经细胞学或病理学证实为恶性肿瘤患者。中位年龄47(20-70)岁, 全身状况(KPS)

评分50分以上, 不伴有严重的肝肾功能障碍, 其中胃癌90例次, 食管癌28例次, 结直肠癌23例, 共141例次, 其中性别、年龄及肿瘤分期两组间经统计学检验无显著性差异。入院后均劝说患者化疗后如出现骨髓抑制白细胞下降时, 采用惠尔血和温针灸联合治疗方案。患者拒绝温针灸者归入单纯采用惠尔血治疗组, 最后单纯惠尔血治疗组26例, 73例人次; 联合温针灸治疗者28例, 68例人次。

1.2 方法 化疗结束后, 连续两次血常规检查示白细胞总数低于 $3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $2.5 \times 10^9/L$ 者。采用惠尔血150 μg , sc 1次/d, 连用3 d, 第4天查白细胞总数大于 $4.0 \times 10^9/L$ 为治愈, 小于 $4.0 \times 10^9/L$ 而大于化疗结束时白细胞计数者为好转, 化疗期间每周检测外周血象1-2次。另灸法, 化疗期间即开始使用针灸治疗。取穴两侧足三里针灸, 针刺部位有酸或麻或胀感, 且提拉针柄时手下有沉重感, 1次/d, 每次使用1个艾柱, 直至化疗后第3天。化疗前及化疗中检测血象, 3 d 1次, 如产生严重骨髓抑制白细胞下降至或低于 $3.0 \times 10^9/L$ 或中性粒细胞低于 $2.5 \times 10^9/L$, 则停止化疗; 每次化疗结束后第1天查外周血象, 治疗3 d结束后第4天再次查外周血象, 治疗中观察与惠尔血及温针灸有关的不良反应。

统计学处理 采用SAS 6.02统计软件包, 计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

治疗前全组病例白细胞最低值 $0.8 \times 10^9/L$, 范围 $0.8 \times 10^9/L$ - $2.4 \times 10^9/L$, 治疗后白细胞回升值范围 $3.4 \times 10^9/L$ - $4.4 \times 10^9/L$; 单纯使用惠尔血治疗的26例共治疗73次中, 治愈44次, 好转29次; 有12次发生不良反应, 总的不良反应发生率为16.44%, 其中出现低热5次, 出现四肢酸痛3次, 出现注射局部肿痛4次, 经对症处理, 能坚持完成治疗计划, 全组未见有皮疹等其他不良反应。联合温针灸治疗组28例共治疗68次, 治愈57次, 好转11次; 发生不良反应3次, 不良反应发生率为4.41%, 其中低热2次、出现肌肉酸痛1次。经统计学分析, 其中两者有效率有显著性差异($P<0.01$); 对患者卡氏评分(KPS)分析表明, 单纯惠尔血组对患者KPS提高3次、稳定45次、下降25次, 而惠尔血联合温针灸组对患者KPS提高20次、稳定43次、下降5次; 经统计学分析两组对患者KPS影响有显著性差异($P<0.01$)。

3 讨论

惠尔血是一种重组人粒细胞集落刺激因子, 能刺激骨髓造血干细胞, 促进其增殖、分化、成熟, 增加外周血中中性粒细胞数量, 增强生理功能, 从而提高机体抵抗力, 减少感染的发生率, 是一种具有强力升高白细胞作用的造血生长刺激因子, 对恶性肿瘤化疗所致的粒细胞减少症, 具有明显的预防和治疗作用^[12]. 可使患者较快渡过粒细胞减少期, 使感染持续时间明显缩短, 减少抗生素的用量, 并为下一步治疗计划的尽快实施, 争取了宝贵的时间. 足三里穴位是足阳明大肠经的常用穴位, 本穴有强壮提高机体免疫功能作用^[13-15], 且为保健要穴, 有研究表明, 艾灸可在一定程度上改善衰老机体的免疫衰退或紊乱情况. 增强免疫器官功能; 提高淋巴细胞转化率, 从多个途径增强或改善机体免疫功能^[16]. 并有研究表明, 针灸可通过修复化疗所致骨髓神经损伤, 而骨髓神经是造血微环境的重要组成部分, 具有一定调整造血的作用, 从而改善化疗骨髓抑制状态^[17]. 同时针灸对骨髓抑制的改善作用许多学者皆有报道^[18-19], 针灸抗化疗骨髓抑制, 提升白细胞的机制在于促进骨髓细胞向外周血中释放、延长白细胞寿命、通过提高血清集落刺激因子的活性, 促使造血干/祖细胞尽快增殖、减轻造血干/祖细胞受化疗药物的损伤; 实验有迹象表明针灸还可能作用于造血微环境^[20]. 温灸则具有调和气血温通经脉的作用, 实验表明温针灸有较强提高人体免疫力功能. 本研究表明, 惠尔血联合足三里温灸治疗化疗致骨髓抑制白细胞减少确有较好疗效, 与单纯惠尔血比较有显著性差异($P<0.01$), 且对患者生存质量有显著提高, 仅在化疗结束后第4天联合治疗组KPS提高率为31.2%(20/64), 与单纯惠尔血治疗有显著性差异. 因此, 惠尔血联合温针灸在临床治疗中值得推广使用.

护理体会: 必须做好消毒工作, 其中包括针具消毒、腧穴部位的消毒和医者手指的消毒. 当腧穴消毒后, 切记接触污物, 以免重新污染关于医者手指的消毒, 在施术前, 医者应先用肥皂水将手洗刷干净, 待干后再用750 mL/L酒精棉球擦拭即可. 向患者及家属详细介绍该药的治疗目的、原理及成功病例, 以增加患者治疗的信心, 同时向患者及家属说明可能出现的轻微不良反应, 通过对症处理, 症状可改善. 保持治疗的最佳状态. 患者在过于饥饿、疲劳、精神过度紧张时, 不宜进行针刺. 对身体瘦弱, 气虚

血亏的患者, 进行针刺时手法不宜过强, 并应尽量选用卧位. 做好病房的消毒隔离, 采取保护性隔离, 住单间病房, 每日开窗通风30 min.

用药护理: 惠尔血用药时间以化疗24 h后开始使用为宜, 避免在化疗前后24 h内使用, 以免快速分裂的髓细胞对细胞毒剂潜在有敏感性. 接受该项治疗的患者均为白细胞或中性粒细胞减少者, 机体抵抗力低, 易受感染, 故护士为患者进行各项操作时, 应严格遵守无菌操作规程, 操作时动作轻柔, 穿刺准确无误, 防止反复穿刺造成皮下淤斑或水肿. 用药时避免与其他注射药液混用, 排空气时不浪费药液, 以确保进入患者体内药量的准确.

温针灸治疗中的护理: 在温针灸中主要问患者针感觉, 应在得气即足三里穴位处针下沉重感, 腧穴部位有酸、麻或胀感. 此时在针柄上加一艾柱, 点燃即可; 防止燃烧艾柱火星落下烧伤皮肤应在施针后在针体和穴位皮肤附近放一硬纸板相隔.

并发症的护理: 本组病例中出现的不良反应为发热、全身乏力、四肢酸痛、注射局部肿痛. 对于全身乏力、四肢酸痛的患者嘱其注意安全, 防止跌倒, 同时协助做好生活护理; 发热的患者嘱其卧床休息, 多饮水、促进体内毒素的排出, 控制体温应以物理降温为主, 经对症处理后体温均能降至正常; 而注射局部肿痛者则予以新鲜芦荟混合液(即新鲜芦荟汁5 mL加40%硫酸镁甘油5 mL、维生素B12 500)湿敷局部, 肿痛消失, 未影响治疗.

治疗后护理: 温针灸后穴位处出现微红灼热, 属正常现象, 无须处理, 如局部出现小水泡, 只要注意不擦破, 可任其自然吸收. 如水泡较大, 可用消毒毫针刺破水泡放出水液或用注射针抽出水液, 再涂以龙胆紫, 并以纱布包裹. 同时注意查血象, 观察白细胞、中性粒细胞回升情况.

■名词解释

温针灸: 是针刺与艾灸结合应用的一种方法, 适用于既需要留针而又适宜用艾灸的病证. 操作方法是, 将针刺入腧穴得气后并予以适当补泻手法而留针时, 将纯净细软的艾绒捏在针尾上, 或用艾条一段长约2 cm左右, 插在针柄上, 点燃施灸. 待艾绒或艾条烧完后除去灰烬, 将针取出.

4 参考文献

- 1 杨玲, 李连弟, 陈育德, Parkin D.M. 中国2000年及2005年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测. 中国卫生统计 2005; 22: 218-221, 231
- 2 刘宝瑞, 李树业. 消化道肿瘤的标准化疗与新趋势. 陕西肿瘤医学 2001; 9: 148-149
- 3 Friberg LE, Henningsson A, Maas H, Nguyen L, Karlsson MO. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4713-4721
- 4 王林, 李新平. 铂类药物的毒性作用与预防措施. 医药导报 2005; 24: 254-256
- 5 Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N,

■同行评价

本文具有较强的科学性, 治疗上具有较好的创新性, 治疗方法副作用小, 操作相对简单, 对目前消化道肿瘤因化疗所致骨髓抑制有较好的指导作用, 方法值得推广使用。文章思路清晰, 观点明确, 可读性较高。

- 6 Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S. Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003; 21: 54-59
- 7 Stathopoulos GP, Rigatos SK, Fountzilas G, Polyzos A, Stathopoulos JG. Paclitaxel and carboplatin in pretreated advanced gastric cancer: a phase II study. *Oncol Rep* 2002; 9: 89-92
- 8 Roth AD, Maibach R, Martinelli G, Fazio N, Aapro MS, Pagani O, Morant R, Borner MM, Herrmann R, Honegger H, Cavalli F, Alberto P, Castiglione M, Goldhirsch A. Docetaxel (Taxotere)-cisplatin (TC): an effective drug combination in gastric carcinoma. Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), and the European Institute of Oncology (EIO). *Ann Oncol* 2000; 11: 301-306
- 9 路平, 王永来, 金锋, 陈波, 姚凡, 王舒宝, 陈峻青, 徐惠绵, 赵实诚. 胞苷脱氨酶基因对小鼠大剂量化疗的保护作用. *世界华人消化杂志* 2005; 13: 1705-1708
- 10 朱金水, 朱励, 王龙, 庄奇新, 胡兵, 达伟, 陈维雄, 陈国强, 马积庆. 自体干细胞结合高剂量动脉化疗晚期胃癌作用研究. *世界华人消化杂志* 2002; 10: 1408-1411
- 11 Demirer T, Ayli M, Ozcan M, Gunel N, Haznedar R, Dagli M, Fen T, Genc Y, Dincer S, Arslan O, Gurman G, Demirer S, Ozet G, Uysal A, Konuk N, Ilhan O, Koc H, Akan H. Mobilization of peripheral blood stem cells with chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CSF): a randomized evaluation of different doses of rhG-CSF. *Br J Haematol* 2002; 116: 468-474
- 12 张福武, 张翠英. 中西医结合治疗消化道肿瘤的临床应用. *华人消化杂志* 1998; 6: 506-507
- 13 Fornasiero A, Ghiotto C, Daniele O, Favaretto AG, D'Amanzo P, Ziade A. Neoadjuvant moderately high-dose chemotherapy with rh-G-CSF in locally advanced breast carcinoma. *Tumori* 2001; 87: 223-228
- 14 甘水咏, 樊云, 闻庆汉, 齐凤军, 田代志, 吴淼. 推拿足三里、肾俞穴对阳虚大鼠T淋巴细胞亚群CD₄⁺/CD₈⁺影响的实验研究. *湖北中医杂志* 2005; 27: 5-6
- 15 朱兆洪, 丁柱, 汤希孟, 丁克祥. 针刺“足三里”对脾虚小鼠脑组织中NO和NOS影响的实验研究. *中国针灸* 2000; 309-311
- 16 詹曦菁, 华晓宁. 针刺足三里穴对鼠红细胞免疫功能影响的实验研究. *武警医学* 2001; 12: 267-268
- 17 谢甦, 李丽红. 艾灸关元、足三里对衰老小鼠免疫功能影响的实验研究. *贵阳中医学院学报* 2003; 25: 44-46
- 18 赵喜新, 路玫, 王民集, 项晓人, 常明. 针灸对化疗所致小鼠骨髓神经损伤的修复作用. *河南中医学院学报* 2003; 18: 24-25
- 19 赵喜新, 王和平, 田开宇, 黄喜梅. 针灸对化疗小鼠骨髓粒系细胞动态变化的影响. *中国针灸* 2000; 172-174
- 20 赵小青, 郭晓原. 针灸治疗肿瘤化疗后所致骨髓抑制38例. *山东中医杂志* 2000; 20: 349-350
- 21 赵喜新, 黄喜梅, 王和平, 路玫, 田开宇. 针灸抗化疗骨髓抑制提升白细胞机制. *上海针灸杂志* 2003; 22: 29-33

电编 张敏 编辑 潘伯荣

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2006年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

欢迎订阅 2007 年《世界华人消化杂志》

本刊讯 《世界华人消化杂志》为中国科技核心期刊、2003年百种中国杰出学术期刊、《中文核心期刊要目总览》2004年版内科学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊,《世界华人消化杂志》发表的英文摘要被美国《化学文摘(Chemical Abstracts)》, 荷兰《医学文摘库/医学文摘(EMBASE/Excerpta Medica)》, 俄罗斯《文摘杂志(Abstracts Journals)》收录。

《世界华人消化杂志》综合介绍以下领域的内容: 消化基础研究、消化临床研究、消化内科、消化内镜、消化外科、消化肿瘤、消化介入治疗、消化护理、消化医学影像、消化病理、消化预防医学、消化误诊误治、消化中西医结合、消化检验、消化新技术应用、消化病诊断、消化病治疗、消化新药应用、消化专家门诊。

《世界华人消化杂志》2006年由北京报刊发行局发行, 国际标准刊号 ISSN 1009-3079, 国内统一刊号CN 14-1260/R, 邮发代号82-262, 出版日期每月8, 18, 28日, 月价72.00, 年价864元。欢迎广大消化科医务工作者及科教人员、各大图书馆订阅。联系地址: 100023, 北京市2345信箱, 世界胃肠病学杂志社。联系电话: 010-85381901-1020; 传真: 010-85381893; E-mail: wcjd@wjgnet.com; 网址: www.wjgnet.com。