

解毒消瘰方联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效观察

张宇¹, 许晓娜², 俞丽虹², 朱妮¹, 沈建平¹

(1. 浙江中医药大学附属第一医院血液科, 浙江杭州 310006; 2. 浙江中医药大学第一临床医学院, 浙江杭州 310053)

摘要:【目的】观察解毒消瘰方联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及其对血清乳酸脱氢酶(LDH)和 β 2-微球蛋白(β 2-MG)水平的影响。【方法】将60例非霍奇金淋巴瘤患者随机分为对照组和治疗组, 每组各30例。对照组给予常规化疗[即根据美国国家综合癌症网络(NCCN)指南选择不同病理类型非霍奇金淋巴瘤的化疗方案], 治疗组在对照组基础上加用解毒消瘰方治疗, 3周为1个疗程, 连续治疗4个疗程。观察2组患者治疗前后血清LDH和 β 2-MG水平的变化情况, 并评价2组患者的临床疗效。【结果】(1)经治疗4个疗程后, 治疗组的总缓解率为86.67%(26/30), 对照组为83.33%(25/30); 2组患者的近期疗效比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。 (2)经治疗2~4个疗程后, 2组患者的血清LDH及 β 2-MG水平均较治疗前明显下降($P < 0.05$), 且治疗组在治疗4个疗程后对血清LDH及 β 2-MG水平的下降作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。【结论】解毒消瘰方联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤, 能有效降低患者血清LDH和 β 2-MG水平而发挥抗肿瘤作用。

关键词: 非霍奇金淋巴瘤; 解毒消瘰方; 临床疗效; 乳酸脱氢酶; β 2-微球蛋白

中图分类号: R273.334

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)05-0871-05

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2021.05.002

Observation of Clinical Effect of *Jiedu Xiaoluo* Recipe Combined with Chemotherapy on Non-Hodgkin's Lymphoma

ZHANG Yu¹, XU Xiao-Na², YU Li-Hong², ZHU Ni¹, SHEN Jian-Ping¹

(1. Dept. of Hematology, the First Affiliated Hospital of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006 Zhejiang, China;

2. The First Clinical Medical School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053 Zhejiang, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical efficacy of *Jiedu Xiaoluo* Recipe combined with chemotherapy on non-Hodgkin's lymphoma (NHL), and to observe its influence on the serum levels of lactate dehydrogenase (LDH) and β 2-microglobulin (β 2-MG). **Methods** Sixty NHL patients were randomly divided into control group and treatment group, and each group had 30 patients. Patients in the control group were treated with conventional treatment of chemotherapy for various pathological types of NHL according to the guideline issued by National Comprehensive Cancer Network (NCCN), and patients in the treatment group were given *Jiedu Xiaoluo* Recipe combined with the treatment for the control group. Three weeks constituted one course of treatment, and the treatment for the two groups lasted for 4 courses. Before and after treatment, the changes in the serum levels of LDH and β 2-MG in the two groups were observed. After treatment, the clinical efficacy of the two groups was evaluated. **Results** (1) After treatment for 4 courses, the overall remission rate of the treatment group was 86.67% (26/30) and that of the control group was 83.33% (25/30). The intergroup comparison showed that the difference of the short-term efficacy between the two groups was insignificant ($P > 0.05$). (2) After treatment for 2-4 courses, the serum levels of LDH and β 2-MG in the two groups were obviously decreased ($P < 0.05$ in comparison with those before treatment), and the effect on decreasing serum levels of LDH and β 2-MG in the treatment group was superior to that in the control group, the difference being statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** *Jiedu Xiaoluo* Recipe combined with chemotherapy exerts certain efficacy for the treatment of NHL by effectively

收稿日期: 2020-10-14

作者简介: 张宇(1982-), 男, 博士, 副主任医师; E-mail: zhang-821121@163.com

基金项目: 浙江省自然科学基金项目(编号: Y19H270018, LY15H29004); 浙江省中医药现代化专项项目(编号: 2020ZX007); 国家中医临床研究基地建设项目(编号: 2015H0105)

decreasing the serum levels of LDH and $\beta 2$ -MG.

Keywords: non-Hodgkin's lymphoma; *Jiedu Xiaoluo* Recipe; clinical efficacy; lactate dehydrogenase; $\beta 2$ -microglobulin

非霍奇金淋巴瘤(non-Hodgkin's lymphoma, NHL)发病率高、异质性强,大剂量化疗联合自体造血干细胞移植是高危患者目前常用的治疗方法,但仍有部分患者经治疗后出现原发耐药或远期复发^[1]。本课题组从中医角度出发,结合本中心数十年的临床经验,创立了“解毒消瘵方”,在临床联合化疗治疗本病,取得了比较满意的疗效。前期研究^[2]证明,解毒消瘵方治疗非霍奇金淋巴瘤疗效确切,可改善临床症状,减轻毒副反应。乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)作为一种细胞内糖酵解酶,分布于心、肝、肾等人体各器官内^[3]。当组织发生恶变时,肿瘤细胞失去调控,LDH合成增多,导致血清中LDH水平升高^[4]。 $\beta 2$ -微球蛋白($\beta 2$ -microglobulin, $\beta 2$ -MG)是细胞膜上组织相容性抗原的轻链结构,主要由淋巴细胞产生,主要表达在淋巴细胞和单核细胞系统,当机体发生恶性淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等病变时, $\beta 2$ -MG从轻链结构上脱落,导致血清 $\beta 2$ -MG水平升高^[5]。因此,血清LDH、 $\beta 2$ -MG水平可在一定程度上预示恶性淋巴瘤的发生。本研究主要观察解毒消瘵方联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤的临床疗效及其对血清LDH和 $\beta 2$ -MG水平的影响,现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2017年1月~2019年12月在浙江中医药大学附属第一医院血液科接受治疗的明确诊断为非霍奇金淋巴瘤的患者,共60例。按就诊先后顺序,采用随机数字表将患者随机分为治疗组和对照组,每组各30例。

1.2 病例选择标准

1.2.1 诊断、分类与分期标准 参照2008年世界卫生组织(WHO)关于淋巴瘤的诊断和分类标准,以及按Ann Arbor分期标准进行疾病分期,并依据国际预后指数(international prognostic index, IPI)评分系统评价危险度^[6]。

1.2.2 纳入标准 ①符合上述非霍奇金淋巴瘤诊

断和分类标准,并均经病理活检证实;②均为初治患者;③性别不限,年龄18~75岁;④预计生存期 ≥ 3 个月;⑤知情并同意参加本研究的患者。

1.2.3 排除标准 ①合并有严重的心脑血管、肝、肾、造血系统及免疫系统疾病的患者;②精神病患者;③合并有严重的不可控制的感染、出血等疾病的患者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤过敏体质及对本研究用药过敏的患者;⑥患有其他引起血清LDH及 $\beta 2$ -MG水平升高的疾病患者。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 给予常规化疗,即根据2016年美国国家综合癌症网络(NCCN)指南选择不同病理类型非霍奇金淋巴瘤的化疗方案^[6],包括R-CHOP、R-COP、DA-EPOCH等方案,3周为1个疗程,连续进行4个疗程的化疗。

1.3.2 治疗组 在对照组基础上联合解毒消瘵方治疗。方药组成:蛇六谷12g,紫菀9g,半枝莲15g,藤梨根12g,桔梗9g,前胡12g,茯苓15g,白术15g,山海螺15g,蛇莓12g。兼往来寒热、肝胆有热者,加柴胡10g,炒栀子6g,牡丹皮10g;见胸胁满痛、气郁重者,加青皮10g,厚朴6g;见倦怠乏力、正气亏虚者,加炙黄芪15g,生晒参6g;见潮热盗汗阴亏者,加麦冬12g,沙参12g。上述中药均由浙江中医药大学附属第一医院提供。每日1剂,常规煎取300mL,分早晚2次温服,3周为1个疗程,连续服用4个疗程。

1.3.3 支持治疗 ①化疗期间,常规给予对症、止吐处理。②2组患者治疗期间若中性粒细胞绝对值 $< 1.0 \times 10^9/L$,则予重组人粒细胞集落刺激因子注射液(商品名:惠尔血,日本麒麟鲲鹏生物药业有限公司产品生产;批准文号:国药准字S20010063)5~10 $\mu g \cdot kg^{-1}$ 皮下注射,每天1次,直至中性粒细胞绝对值 $> 1.0 \times 10^9/L$ 。③治疗期间若出现粒细胞缺乏和(或)发热的患者,预防性给予抗生素治疗,可根据药敏试验或经验选择抗生素。

1.4 观察指标及疗效评价

1.4.1 近期疗效 参照Lugano淋巴瘤疗效评定标

准^[7]。完全缓解(complete response, CR): 肿瘤消失并至少维持4周以上; 部分缓解(partial response, PR): 肿块缩小 > 50%, 并维持4周以上; 稳定(stable disease, SD): 肿块缩小 < 50%或增大 < 25%, 无新病灶出现; 进展(progressive disease, PD): 肿块增大 > 25%或有新病灶出现。总缓解率=(CR例数+PR例数)/总病例数×100%。

1.4.2 血清LDH及β2-MG水平检测 所有患者睡前禁食, 次日清晨空腹抽静脉血, 分别于治疗前及每个疗程结束后测定血清LDH及β2-MG水平。血清LDH采用全自动生化分析仪测定, 血清β2-MG采用放射免疫分析法测定。

1.5 统计方法 应用SPSS 11.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后比较采用配对t检验, 组间比较采用

成组设计t检验; 计数资料用率或构成比表示, 组间比较采用χ²检验, 等级资料组间比较采用秩和检验。以P < 0.05为差异统计学意义。

2 结果

2.1 2组非霍奇金淋巴瘤患者的基线资料比较 治疗组30例患者中, 男15例, 女15例; 年龄19~73岁, 中位年龄42岁; 对照组30例患者中, 男18例, 女12例; 年龄25~75岁, 中位年龄43岁。2组患者的病理分型、Ann Arbor疾病分期、危险度(IPI评分情况)等见表1。经统计学分析, 2组患者的性别、年龄、病理类型、Ann Arbor疾病分期及危险度(IPI评分情况)等基线资料比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05), 具有可比性。

表1 2组非霍奇金淋巴瘤患者的病理类型、疾病分期及IPI评分情况比较

Table 1 Comparison of pathological classification, disease staging and IPI scores of non-Hodgkin's lymphoma patients in the two groups

组别	例数(例)	病理类型(例)				疾病分期(例)				IPI评分情况(例)			
		FL	DLBCL	MCL	BL	I	II	III	IV	低	低中	中高	高
治疗组	30	5	21	3	1	5	10	8	7	8	13	5	4
对照组	30	4	23	2	1	6	11	7	6	5	10	8	7

FL: 滤泡性淋巴瘤; DLBCL: 弥漫大B细胞淋巴瘤; MCL: 套细胞淋巴瘤; BL: 伯基特淋巴瘤

2.2 2组非霍奇金淋巴瘤患者近期疗效比较 表2结果显示: 经治疗4个疗程后, 治疗组的总缓解率为86.67%(26/30), 对照组为83.33%(25/30); 2组患者的近期疗效比较, 差异无统计学意义(P > 0.05)。

2.3 2组非霍奇金淋巴瘤患者治疗前后血清LDH及β2-MG水平比较 表3结果显示: 治疗前, 2组患者的血清LDH及β2-MG水平比较, 差异均无统计学意义(P > 0.05)。经治疗2~4个疗程后, 2组患者的血清LDH及β2-MG水平均较治疗前明显下

表2 2组非霍奇金淋巴瘤患者近期疗效比较

Table 2 Comparison of short-term efficacy for non-Hodgkin's lymphoma patients in the two groups [例(%)]

组别	例数(例)	CR	PR	SD	PD	总缓解
治疗组	30	19(63.33)	7(23.33)	2(6.67)	2(6.67)	26(86.67)
对照组	30	19(63.33)	6(20.00)	1(3.33)	4(13.33)	25(83.33)

降(P < 0.05), 且治疗组在治疗4个疗程后对血清LDH及β2-MG水平的降低作用均明显优于对照组, 差异均有统计学意义(P < 0.05)。

表3 2组非霍奇金淋巴瘤患者治疗前后血清LDH及β2-MG水平比较

Table 3 Comparison of serum LDH and β2-MG levels of non-Hodgkin's lymphoma patients in the two groups ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	组别	例数(例)	治疗前	疗程1	疗程2	疗程3	疗程4
LDH(U·L ⁻¹)	治疗组	30	491.09 ± 77.02	412.57 ± 74.41	373.21 ± 74.03 ^①	330.49 ± 91.54 ^①	235.63 ± 132.95 ^{①②}
	对照组	30	480.45 ± 76.49	400.70 ± 81.21	379.26 ± 105.80 ^①	350.96 ± 131.49 ^①	314.94 ± 168.74 ^①
β2-MG(μg·L ⁻¹)	治疗组	30	4 523.52 ± 511.98	4 226.13 ± 526.43	3 820.90 ± 771.47 ^①	3 459.26 ± 1 045.14 ^①	2 576.17 ± 1 389.32 ^{①②}
	对照组	30	4 608.05 ± 623.30	4 096.77 ± 567.61	3 818.45 ± 784.19 ^①	3 611.72 ± 969.02 ^①	3 278.37 ± 1 240.88 ^①

①P < 0.05, 与治疗前比较; ②P < 0.05, 与对照组同期比较

3 讨论

目前认为,非霍奇金淋巴瘤的发生是在病毒、细菌感染、免疫抑制、环境污染、遗传等因素综合作用下,淋巴细胞缺少自身调控并产生无限增殖而引发的疾病^[8],可能与NF- κ B(nuclear factor κ B)、PD-1/PD-L1(programmed cell death-1/programmed cell death-ligand 1)等通路相关^[9-10]。现代医学对该病的治疗措施主要包括化疗、 α -干扰素、自体/异基因干细胞移植、小分子靶向药物治疗等。虽然在上述方案的综合治疗后,大部分患者能取得较好的治疗效果,但对于一些特殊病理类型或具有特殊基因突变的淋巴瘤,疗效仍不理想,患者可能出现复发耐药进而危及生命^[11-17]。

中医有着先天的免疫调节优势^[18],同时能对放化疗起到增效减毒的作用,因此,笔者期望通过本研究以发掘具有潜在抗淋巴瘤活性的中药。非霍奇金淋巴瘤常以局部淋巴结肿大特征,属于中医“石疽”“恶核”“痰核”等范畴。本研究团队研习了古今医案及相关文献,并结合本中心数十年的临床经验,认为正气不足是淋巴瘤发病的根本^[2],正所谓:“邪之所凑,其气必虚”“正气不足而后邪气踞之”;而“毒”是淋巴瘤发病的重要病因。毒有内外之别,外毒指外感之“疫毒”“温毒”等;内毒则是指因脏腑功能紊乱、气血阴阳失调而产生的“痰毒”“瘀毒”和“火毒”等。依据以上理论,笔者创立了“解毒消瘰方”,该方由蛇六谷、蛇莓、紫菀、半枝莲、藤梨根、桔梗、前胡、茯苓、白术、山海螺等中药组成。方中半枝莲、藤梨根清热解外来邪毒;蛇六谷、紫菀辛温化痰消瘰以解“痰毒”;桔梗、前胡、蛇莓理气消滞散瘀以解“瘀毒”;山海螺益气养阴、滋阴降火以解“火毒”,茯苓、白术扶助正气。综合整方,以解外感邪毒和内存痰毒、瘀毒、火毒为要,同时结合扶助正气、消瘰解毒,以达补虚攻实、标本兼顾的目的,故临床用之,常可取得满意的疗效。现代研究已证实,紫菀分离出的表无羁萜醇对小鼠艾氏腹水癌有抑瘤作用,分离出的环肽类化合物对S180有抗肿瘤活性;蛇六谷药敏试验对贲门癌、结肠癌细胞敏感,美蓝试管法试验对白血病细胞有抑制作用;半枝莲制剂对W256、U14等动物肿瘤均有一定抑制作用;前胡所含的桦木醇400 mg/kg时对大鼠瓦克Z56肌注射

瘤系统有边缘抗肿瘤活性;山海螺提取物对s180肉瘤小鼠有明显抑瘤作用。

LDH是一种细胞内糖酵解酶,分布于机体所有细胞的胞质内,其血清水平可反映细胞代谢、增殖等特性。有研究^[4]报道,在多种器官病变以及恶性肿瘤患者中发现血清LDH水平升高,但具体机制尚未完全明确。有学者认为,由于肿瘤细胞糖酵解水平高于正常组织,因此LDH水平也升高;同时,由于肿瘤细胞的代谢率加快,以及细胞膜的通透性改变等原因,导致癌组织酶释放入血,破坏血循环中酶的平衡,从而导致血清中酶活性升高^[5]。血清中 β 2-MG浓度相对稳定,主要由淋巴细胞产生,在单核细胞、淋巴细胞表面尤为丰富,可经肾小球滤过,被近曲小管重吸收。当机体发生病变时, β 2-MG脱落进入血循环,使血清 β 2-MG水平升高。因此,淋巴瘤患者血清 β 2-MG水平的持续升高,提示了肿瘤的负荷不断增大^[19-20]。

本研究结果提示,中药联合化疗的治疗组在治疗非霍奇金淋巴瘤方面的总缓解率与单纯化疗的对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与中药发挥抗肿瘤作用的起效时间较长,而本研究的观察终点时间相对较短有关。但本研究结果提示,治疗4个疗程后,治疗组患者血清LDH及 β 2-MG水平均较对照组明显下降($P < 0.05$)。而血清LDH水平被认为是弥漫性大B细胞淋巴瘤(DLBCL)最独立的预后因素之一^[3],血清 β 2-MG水平亦是反映淋巴瘤肿瘤负荷的敏感指标^[13]。说明解毒消瘰方联合化疗治疗非霍奇金淋巴瘤,能在客观上降低肿瘤负荷而发挥抗肿瘤作用。上述结果也提示我们需要进一步观察解毒消瘰方抗淋巴瘤的远期疗效,同时探索该方的抗肿瘤机制及具体的作用靶点。

参考文献:

- [1] FRIEDBERG J W. How I treat double-hit lymphoma [J]. *Blood*, 2017, 130(5): 590-596.
- [2] 许晓娜,张宇,宋岩松,等.解毒消瘰方治疗非霍奇金淋巴瘤的疗效及对Th17/Treg细胞水平的影响[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(9): 1135-1137.
- [3] PARK J H, YOON D H, KIM D Y, et al. The highest prognostic impact of LDH among international prognostic indices (IPIs): an explorative study of five IPI factors among patients with DLBCL in the era of rituximab [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(10): 1755-

- 1764.
- [4] 孙泽林, 戚素银, 戚晓渊, 等. LDH与 α -HBDH在恶性肿瘤诊断中的临床价值研究[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2007, 20(1): 1-4.
- [5] 范润萍, 徐笑红. NLR、LDH结合几种常见肿瘤标志物在肺癌诊断中的价值[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(6): 895-898.
- [6] LYNCH R C, GRATZINGER D, ADVANI R H. Clinical impact of the 2016 update to the WHO lymphoma classification [J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2017, 18(7): 45.
- [7] CHESON B D. Staging and response assessment in lymphomas: the new Lugano classification [J]. *Chin Clin Oncol*, 2015, 4(1): 5.
- [8] NI L, MA C J, ZHANG Y, et al. PD-1 modulates regulatory T cells and suppresses T-cell responses in HCV-associated lymphoma [J]. *Immunol Cell Biol*, 2011, 89(4): 535-539.
- [9] MARTINEZ-DELGADO B, CUADROS M, HONRADO E, et al. Differential of NF-kappa B pathway genes among peripheral T-cell lymphomas [J]. *Leukemia*, 2005, 19(12): 2254-2263.
- [10] YAO Z Q, NI L, ZHANG Y, et al. Differential regulation of T and B lymphocytes by PD-1 and SOCS 1-signaling in hepatitis C virus-associated non-Hodgkin's lymphoma [J]. *Immunol Invest*, 2011, 40(3): 243-264.
- [11] 孙燕, 赵平. 临床肿瘤学进展 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2005: 234-240.
- [12] 石远凯. 淋巴瘤 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2007: 175-260.
- [13] 郑文, 谢玉泉, 朱军. 外周T细胞淋巴瘤(非特指型)的诊断与治疗进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(8): 476-480.
- [14] 赵静, 易平. 鼻和鼻型NK/T细胞淋巴瘤的治疗进展 [J]. *中国肿瘤临床*, 2006, 33(4): 836-839.
- [15] 石朋飞, 刘志敏, 刘勇军, 等. 原发性乳腺恶性淋巴瘤九例诊治体会 [J]. *临床外科杂志*, 2016, 24(9): 673-675.
- [16] 李青, 燕丽, 王东关, 等. 肺原发性霍奇金淋巴瘤四例临床病理分析 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2016, 25(11): 676-678.
- [17] 孙江洁, 李桂华, 张挪富, 等. 以呼吸系统症状为首发表现的恶性淋巴瘤79例分析 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2014, 37(8): 597-600.
- [18] 倪磊, 姚志强, 陈信义. 甘草酸二铵对HCV相关性B细胞淋巴瘤CD25⁺和CD25⁻T细胞增殖影响研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2010, 10(6): 1020-1026.
- [19] MARCONATO L, MARTINI V, ARESU L, et al. Assessment of bone marrow infiltration diagnosed by flow cytometry in canine large B cell lymphoma: prognostic significance and proposal of a cut-off value [J]. *Vet J*, 2013, 197(3): 776-781.
- [20] 王存邦, 潘耀柱, 蕙瑞, 等. 自体外周血造血干细胞移植后过继免疫治疗B细胞性恶性淋巴瘤的临床疗效分析 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24(6): 1748-1753.

【责任编辑: 陈建宏】

《中药新药与临床药理》“临床研究”栏目2021年扩大征稿

为更全面地反映中医药学术研究成果, 打造高质量的中医药学术交流平台, 优化杂志学科内容结构及满足作者的需求, 本刊拟从2021年起加强对临床中药研究科研成果的报道。栏目论文基本要求:

1. 研究对象: 中药新药(各期临床研究)、新上市后的中药制剂、医院中药制剂及已有一定研究基础的中药汤剂等。

2. 研究类型: 临床随机对照试验。

投稿网站: www.zyxy.com.cn。本刊只接受稿件采编系统投稿, 不接收纸质和E-mail投稿, 系统投稿不收取审稿费。

入选核心期刊情况: 本刊为中国中文核心期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊(CSCD)及RCCSE中国核心学术期刊。

·《中药新药与临床药理》编辑部·