

十全大補湯對化學療法所引發之 骨髓抑制的治療效果和作用機轉

高雄醫學院血液腫瘤內科·*藥學系

林勝豐·陳田柏·劉宏文·林俊清*

陳忠仁·劉大智·謝愷玲

前言：

化學療法在血液腫瘤病患的處理是治療的基礎，然而化學療法會有骨髓抑制的副作用，造成白血球減少，貧血及血小板減少，使病患發生重度感染，致命性出血的危險。爲了能使骨髓機能早日回復，現在已用於臨床的藥物有基因重組合成的紅血球生長因子(Erythropoietin)，顆粒球，單核球菌落刺激因子(GM-CSF)及顆粒球菌落刺激因子(G-CSF)等，但價格昂貴且有副作用。

十全大補湯方劑能補氣補血，在理論上有促進骨髓機能的作用，實際的研究報告亦證實此方有制癌劑毒性減輕作用，造血機能回復促進作用，但其作用機轉，迄今仍未能進一步探討。本研究乃以惡性淋巴瘤病人接受化學療法後投與十全大補湯，從白血球數，血色素，血小板數之變化及血清中介白素3(Interleukin 3)，顆粒球菌落刺激因子(G-CSF)濃度，來探探十全大補湯之作用機轉。

材料與方法：

(1)材料：

惡性淋巴瘤病人共14人進入此研究計劃，其中二人因有骨髓浸潤，恐影響骨髓機能，故將之排除。餘下之12病人(包括diffuse lymphoblastic lymphoma, 2人；diffuse large cell lymphoma, 5人；diffuse mixed cell lymphoma, 4人；diffuse small cell lymphoma, 1人；分期則stage I, 1人；stage II, 1人；stage III, 4人；stageIV, 6人)

則隨意分成兩組，接受同樣的化學治療，其formula爲 CHOP (Endoxan 600 mg/m² , day 1; Epirubicin 40 mg/m² , day 1; Oncovin 1.4 mg/m² , day 1; Prednisolone 60 mg, day 1-5)。實驗組於化學療法之同時給予口服十全大補湯方劑，一天三次，共15天(4gm, tid)，而對照組則給予安慰劑。另外我們測定30個正常人血清中IL-3及G-CSF 的濃度。

(2) 十全大補湯方劑

十全大補湯之構成生藥及劑量爲黃耆 (Astraagali Radix), 0.42gm; 桂

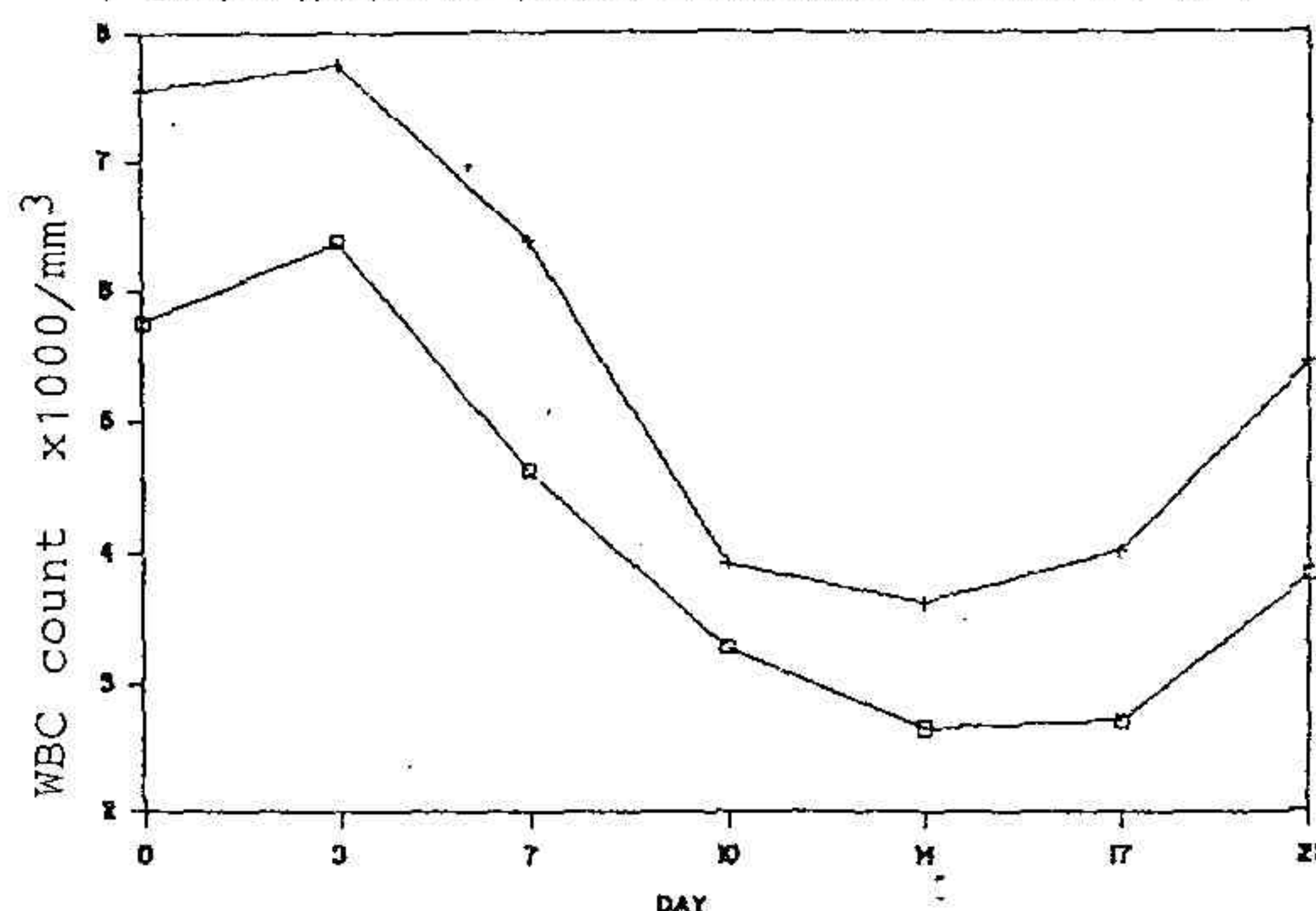


Fig. 1. The series change of white count after chemotherapy. +: experiment group, □: control group.

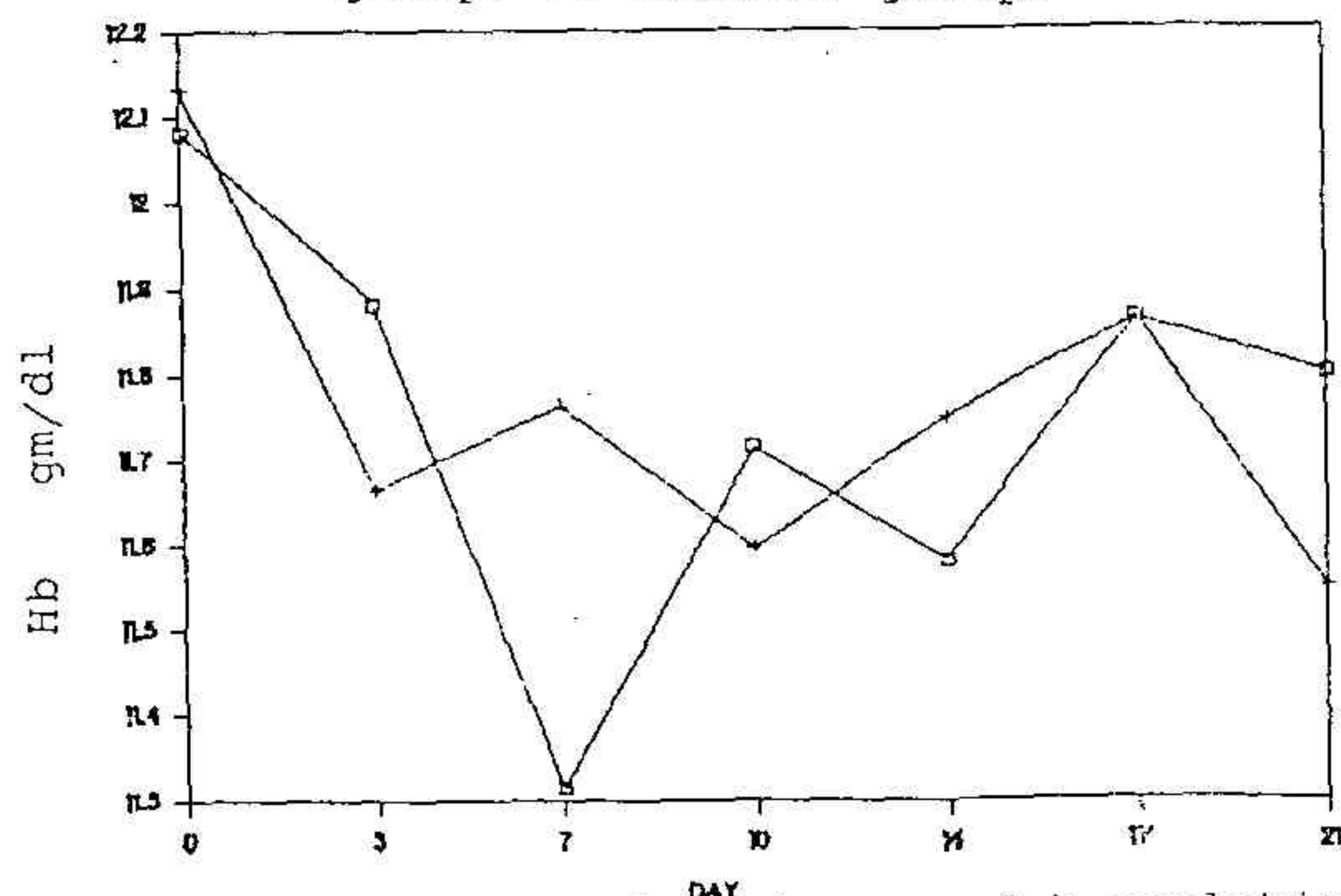


Fig. 2. The series change of hemoglobin after chemotherapy.

枝 (Cinnamoni Cortex), 0.42gm; 地黃 (Rehmannial Radix), 0.42 gm; 芍藥 (Paeonial Radix), 0.42 gm; 川芎 (Cnidri Rhizoma), 0.42 gm; 蒼朮 (Atractylodis Lanceal Rhizoma), 0.42gm; 當歸 (Angelicae Radix), 0.42gm; 人參 (Ginseng Radix), 0.42gm; 茯苓 (Hoelen), 0.42gm, 甘草 (Glycyrrhizae Radix), 0.21gm。

(3) 血球數目的測定：

兩組病人於接受治療前，先做一般血液檢查，測定白血球數，血色素及血小板數。治療開始後，每星期做兩次一般血液檢查，持續三星期。

(4) 測定血清中IL-3及GM-CSF的濃度

兩組病人於接受治療前，先測定血清中IL-3及GM-CSF的濃度於治療後每週抽取兩次血清，利用 Enzyme immunoassay (EIA) 的方法，測定IL-3及G-CSF，持續三星期。

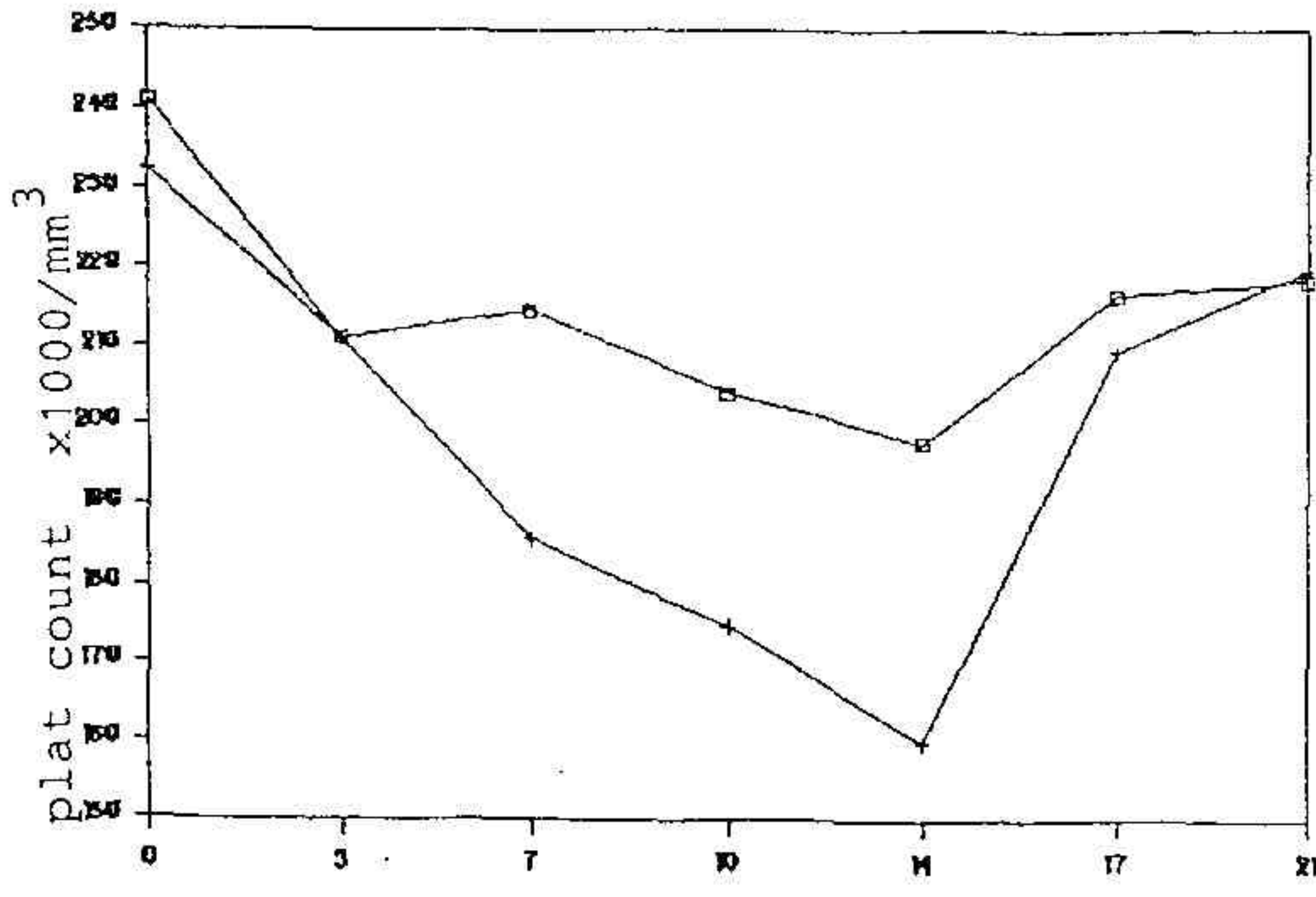


Fig.3. The series change of platelet count after chemotherapy

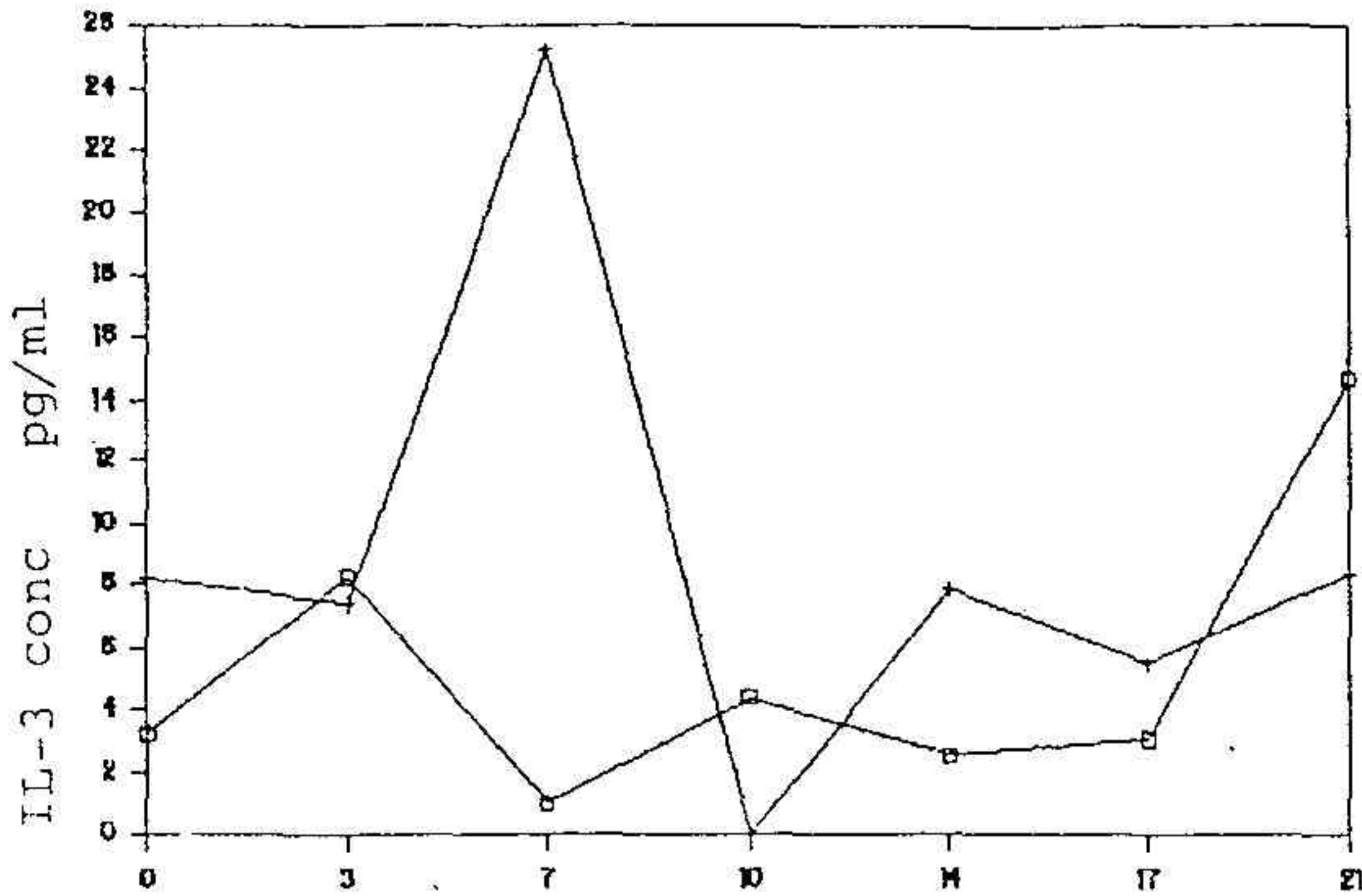


Fig.4. The series change of serum concentration of IL-3 after chemotherapy

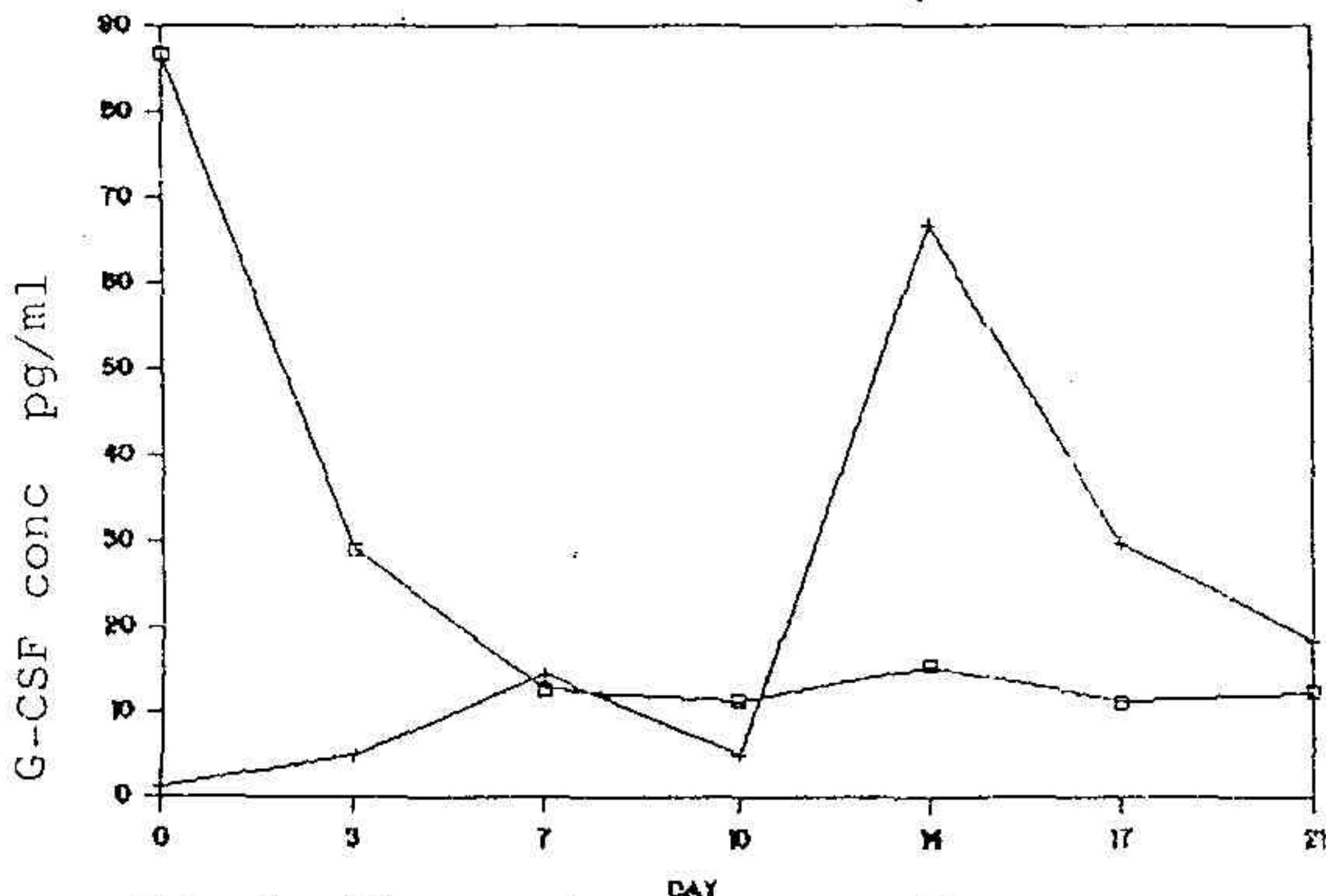


Fig.5. The series change of serum concentration of G-CSF after chemotherapy.

(5)統計方法：

因病人數目僅有12人，故統計方法以無母數分析為之，利用Mann-Whitney test statistic 統計比較兩組血球數變化之差異及血清中IL-3，G-CSF濃度之差異。

結果：

(1)白血球數目，血色素及血小板數目之分析

白血球數目於接受治療後第三天開始減少，於第十四天降到

最低(實驗組 $3632 \pm 2088 / \text{mm}^3$ ，對照組 $2706 \pm 1016 / \text{mm}^3$)，然後開始回昇(見圖1)，但兩組間並無統計學上的差異。血色素則於治療後開始降低，實驗組於第10天最低($11.6 \pm 1.1 \text{ gm/dl}$)對照組則於第7天最低($11.3 \pm 1.6 \text{ gm/dl}$)而後開始回昇。兩組比較，發現對照組於第3至第7天的血色素變化呈現有意義的降低，($P=0.0301$) (見圖2)。血小板數目於化學治療開始時減少，於第14天達到最低點(實驗組 $159800 \pm 47200 / \text{mm}^3$ ，對照組 $199300 \pm 40800 / \text{mm}^3$)，實驗組減少比對照組嚴重，兩組比較，發現實驗組於第14天至17天的上昇，呈現有意義的增加($p=0.0374$) (

(2) IL-3, G-CSF血清濃度之分析

30個正常人血清中IL-3及G-CSF的平均濃度各為17.466 pg/ml (range 0-80.154pg/ml)及0 pg/ml。淋巴瘤病人接受化學治療後之血清IL-3濃度變化，實驗組為0-25.244 pg/ml，而對照組則為1.024-14.532 pg/ml。兩組之間沒有統計學上的差異(見圖4)。而G-CSF則可見到病人和正常人間之濃度有差異。(P<0.05)，在實驗組其濃度變化為1.436±2.248 pg/ml至67.031±86.353pg/ml，而對照組為9.353±22.951 pg/ml至86.851±145.46 pg/ml，兩組之間亦無統計學上的差異(見圖五)

討論：

血液腫瘤的治療以化學療法為基礎，但往往會造成骨髓抑制的副作用，引起嚴重感染或致命性的出血傾向。十全大補湯方劑，在一些報告中顯示有促進血小板回復之功，有減輕制癌劑引起之副作用。本研究乃以科學方法評估此方劑對骨髓恢復之影響。在接受化學治療後，評估骨髓機能變化，可由血球數目及血清中血球生長因子之濃度而得知。其中G-CSF 刺激顆粒性白血球之生長，而IL-3 (Multi-CSF)則刺激幹細胞，單核球，嗜伊紅球等。

本實驗將12名惡性淋巴瘤病人分成兩組一組於化學治療同時投與十全大補湯方劑，一組給給予安慰劑。分析血球數目及血球生長因子(G-CSF, IL-3)濃度的變化。我們的結果顯示血球數目於接受治療後14天降至最低然後開始回昇，兩組除了對照組之血色素於第3天至第7天下降程度 (P=0.0301)及實驗組的血小板數目於第14天至第17天回升(P=0.0374)，有統計學之差異外，其他沒有明顯之差別。而IL-3及G-CSF之血清濃度，兩組之間並沒有統計學上有意義的差別，但可看到G-CSF在兩組病人都比正常組為高。從本實驗之結果我們未能發現投與十全大補湯方劑對病人的血球數目及血清中IL-3, G-CSF濃度，有任何統計學上的意義差別。我們認為其可能原因如下，(1)病例太少(2)病人的惡性淋巴瘤包括了各種亞型，(3)因病人主要以第IV期為主，很可能有些病人有細微的骨髓浸潤而未能由骨髓切片中偵測出，為了達到更令人信服的實驗結果，增加病例數及更嚴格的實施對照組，實驗組之取樣是必須的。

誌謝：本研究承衛生署中醫藥委員會實驗經費補助(DOH-CCM-8006)謹此誌謝。

參考資料：

- 1 醫方新解：P111～114，啓業書局，台北，民國七十四年
- 2 中醫免疫學：啓業書局，台北七十四年。
- 3 Cancer Treatment：3rd edition p29～30，1990
Haskell CM, W. B. Saunders Company.
- 4 Cancer Treatment：3rd edition P937～940，1990
Haskell CM, W. B. Saunders Company.
- 5 Golde Dw：Hematopoietic Growth Factors, Hematol Oncol Clin
North Am. 3：P369～557，1989.
- 6 Sinkovics JG:Oncogenes and growth factors. CRC Crit Rev Immurol
8：p217～298，1988
- 7 細川康等：十全大補湯すよび補中益氣湯による放射線障礙の防護。和
漢醫藥學會誌 Vol：2 P 260～261，1985
- 8 油田正樹等：J. Med pharm Soc for WAKAN YAKU, 1(1), P68～69，1984
- 9 飯島治等：十全大補湯の制癌劑毒性減輕作用。和漢醫藥會會誌
P340～349，1989
- 10 池原進等：十全大補湯の放射線照射後造血機能回復に及ぼす効果の解
析，和漢醫藥學會會誌 P346～351，1989
- 11 油田正樹：漢方方劑十全大補湯。和漢醫藥學會會誌 P277～281，1989