“扶正胶囊”治疗肺癌癌因性疲乏26例临床研究

宋　卿　姜琳帅　高静东　李湧健
（苏州市中医医院肿瘤科，江苏苏州 215009）

摘　要　目的：观察扶正胶囊治疗肺癌癌因性疲乏的临床疗效和安全性。方法：52例肺癌癌因性疲乏患者随机分为治疗组和对照组，每组26例。治疗组予扶正胶囊口服，对照组予醋酸甲地孕酮分散片，2组均治疗4周后评价疗效。观察并比较2组患者治疗前后癌症治疗相关疲劳功能评价量表（FACIT-F量表）评分情况及患者的食欲、卡氏评分（KPS评分）、疼痛评分（NRS评分）与血清白蛋白（ALB）、白介素-6（IL-6）、C反应蛋白（CRP）含量及不良反应等。结果：治疗后治疗组FACIT-F总分和身体状况、疲劳附加关注分值，KPS评分均明显高于治疗前和对照组治疗后（$P<0.05$）；治疗组治疗后CRP及白介素-6含量较治疗前明显降低（$P<0.05$），其中CRP水平明显低于对照组治疗后（$P<0.05$）；治疗组2例患者出现皮肤瘙痒、恶心的不良反应，对照组5例患者出现下肢水肿、便秘和血压血糖升高的不良反应，组间比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。结论：扶正胶囊可能通过提高机体免疫功能从而改善肿瘤患者的疲乏症状。

关键词　肺癌　癌因性疲乏　扶正胶囊　FACIT-F量表评分　卡氏评分　C反应蛋白　疼痛评分
中图分类号　R734.2　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1672-397X(2016)12-0020-03

癌因性疲乏（cancer-related fatigue，CRF）是癌症患者的重要症状之一，可以由癌症本身引起，也可以是癌症治疗的结果，极大地影响了患者的自理能力及生活质量[1]。CRF在肿瘤患者中发病率高，易被临床医生忽视。目前癌因性疲乏的相关发病机制及发病因素尚未明确，且在行为干预及药物治疗上也尚未存在统一共识。肺癌目前被认为是对人类健康和生命威胁最大的恶性肿瘤[2]。研究发现在不同类型癌症患者中，肺癌的癌因性疲乏程度最高，而妇科肿瘤患者的癌因性疲乏程度最低[3]。本研究我们对比观察中药扶正胶囊与甲地孕酮对肺癌患者疲劳的改善效果，并推测其可能的作用机制，现将结果报道如下。

1　临床资料

1.1　一般资料　本研究共纳入2015年4月至2016年1月苏州市中医院肿瘤科符合肺癌癌因性疲乏诊断的住院患者52例，随机分为治疗组与对照组，每组26例。治疗组男20例，女6例；平均年龄（65.23+9.518）岁；ⅢB期14例，Ⅳ期12例。对照组男18例，女8例；平均年龄（69.92+8.134）岁；ⅢB期13例，Ⅳ期13例。2组患者性别、年龄、病理分型、疾病分期等资料比较，均无显著性差异（$P>0.05$），具有可比性。

1.2　诊断标准　肺癌的诊断标准参照中华人民共和国卫生部颁布的《中国原发性肺癌诊疗规范（2015年版）》[4]制定。在恶性肿瘤确诊的基础上，患者疲劳症状反复出现，持续时间2周以上，同时伴有下列症状中的5个或5个以上者可确诊为CRF：①全身无力或肢体沉重；②不能集中注意力；③缺乏激情，情绪低落，兴趣减退；④失眠或嗜睡；⑤睡眠后感到精力仍未能恢复；⑥活动困难；⑦存在悲伤、挫折感或易激惹等情绪反应；⑧不能完成原先能胜任的日常活动；⑨短期记忆减退；⑩疲乏症状持续数小时不能缓解。中医诊断符合肺癌病虚劳的范畴，并符合《中药新药临床研究指导原则》[5]气阴两虚证诊断标准。

1.3　纳入标准　（1）经细胞学或病理学诊断为肺癌（属于肺癌Ⅲ、Ⅳ期）；（2）行为状态评分（KPS）评分≥60分；（3）症状不少于下列中3个，即疼痛、疲劳、慢性恶心和厌食/恶病质、睡眠问题、抑郁、食欲不振；（4）埃德蒙顿症状评估量表（ESAS，为0至10分）有3个或3个以上条目的平均强度≥4；（5）符合上述中、西医诊断标准；（6）入组治疗期间不接受放疗、化疗；（7）无感染；（8）血红蛋白（HGB）≥90g/L；（9）预计生存时间>3个月；（10）未接受肾上腺皮质激素、孕激素及代谢激素治疗；（11）无严重心脏病及糖尿病史，无消化道梗阻、营养吸收障碍和血栓现象，未接受肠内或肠外高营养。

基金项目：苏州市科技局青年课题（KJXW201402）

2 治疗方法

2.1 治疗组 予扶正胶囊(苏州市中医院,0.3g/粒,成分为西洋参、黄芪、冬虫夏草菌丝,按1:1:1比例等分,批号:150307)口服,0.9g/次,3次/d。

2.2 对照组 予醋酸甲地孕酮分散片(青岛国海生物制药有限公司,批号:15030504,160mg/片)口服,160mg/次,2次/d。

2组疗程均为4周,同时均配合必要的对症处理。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 安全性指标 治疗前后对2组患者进行一般体检项目检查,查血、尿、粪常规及心、肝、肾功能;观察可能出现的不良反应,包括不良反应的临床表现及检测指标等。

3.1.2 疗效性指标 治疗前后对2组患者进行癌症治疗相关疲劳功能评价量表(FACIT-F量表)及KPS、NRS评分。NRS评分:用数字0~10表示疼痛程度,0表示无痛,1~3表示轻度疼痛(不影响睡眠),4~6表示中度疼痛,7~9表示重度疼痛(不能入睡或睡眠中痛醒),10表示剧痛。FACIT-F量表包含FACT-G与影响健康的27个生活质量的条目(身体、社会、情绪以及生理功能),以及附加疲劳评价的13个条目,按从轻到重分五个等级分别计0、1、2、3、4分,总分即为各项目得分之和,评分越高,生活质量越好[9]。治疗前后检测患者血清C-反应蛋白(CRP)、白蛋白(ALB)、白细胞(WBC)计数、HGB以及白介素-6(IL-6)等指标。

3.2 统计学方法 使用SPSS 22.0统计软件进行分析。计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较采用配对样本t检验,组间比较采用成组t检验,若资料不服从正态分布,用非参数秩和检验;计数资料比较采用χ^2检验或Fisher确切概率法。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后FACIT-F评分情况比较 见表1。

表1 治疗组与对照组患者治疗前后FACT-F评分情况比较($\bar{x}\pm s$) 分

FACIT评分	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
FACIT-F总分	80.72±22.76	94.37±20.66*#	82.47±20.01	89.93±19.81*
身体状况	15.50±6.04	20.37±4.29*#	13.94±5.11	14.32±5.75
社会家庭状况	18.83±3.33	19.03±5.40	17.06±3.36	16.96±3.12
情绪状况	15.56±4.56	14.58±5.92	13.65±4.35	13.30±4.46
功能状况	13.22±3.93	14.76±5.26	11.41±3.29	12.36±4.07
附加关注	21.61±10.86	33.27±8.33*#	23.41±7.78	27.12±9.47*

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

3.3.2 2组患者治疗前后KPS及NRS评分比较 见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后KPS、NRS评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	时间	例数	KPS评分	NRS评分
治疗组	治疗前	26	77.31±4.52	0.87±1.31
	治疗后	26	84.05±7.29*#	1.15±1.54
对照组	治疗前	26	75.00±6.48	0.90±1.31
	治疗后	26	78.17±9.05	1.02±1.54

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

3.3.3 2组患者治疗前后外周血CRP、ALB、WBC、HGB、IL-6水平比较 见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后外周血CRP、ALB、WBC、HGB、IL-6水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	CRP(mg/L)	ALB(g/L)	WBC(×10⁹/L)	HGB(g/L)	IL-6(pg/mL)
治疗组	治疗前	22.28±18.23	36.40±7.67	7.16±3.88	113.54±20.11	69.41±12.28
	治疗后	13.69±14.47*#	37.19±5.00	7.79±4.93#	114.92±17.74	51.13±2.52*
对照组	治疗前	19.56±24.12	35.78±5.40	7.37±3.69	111.42±16.91	67.22±14.84
	治疗后	23.40±34.34	38.06±4.93*	8.52±3.42*	116.19±14.92*	56.90±13.4*

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

3.4 不良反应发生情况 治疗组在服用药物期间发生局部皮肤瘙痒1例,予冰片霜外用后瘙痒消失;消化道反应(恶心)1例,未行处理后自行缓解。对照组患者在服用甲地孕酮期间发生下肢轻度凹陷性水肿1例,予利尿片口服后水肿消失;便秘1例,予通便药口服;血压轻度升高2例,血糖升高1例,均未予处理,停药后自行恢复正常。2组均无静脉血栓、阴道出血及肝肾功能损害等副反应出现。2组患者不良反应发生情况比较,经统计学处理,Fisher=1.543,$P=0.502>0.05$,无显著性差异。

4 讨论

癌因性疲乏作为肿瘤患者常见的,并且容易被忽视的症状之一,影响晚期肿瘤患者的生存质量,干扰患者的治疗效果。目前临床上采用的减轻肿瘤患者疲乏症状的方法及药物大多效果欠佳。中医扶正培本法能扶助人体正气,有益于临床肿瘤患者生存质量的改善,生存率的提高。故本研究选用苏州市中医院自制中药“扶正胶囊”对有疲乏症状的肺癌患者进行干预,以期为临床用药提供依据。

扶正胶囊方中西洋参性凉,味甘、微苦,归心、肺、肾经,具有补气养阴、清热生津的功效,用于气虚阴亏、内热、虚热烦倦、口燥咽干等症。《药性考》言西

洋参能“补阴退热,姜制益气,扶正气”;《医学衷中参西录》载其“能补助气分,并能补益血分”,“凡欲用人参,而不受人参之温补者,皆可以此代之”。现代药理研究发现,人参皂苷是西洋参的主要活性成分,有抗肿瘤及抗疲劳作用,其中人参皂苷 Rg3 是抗癌活性成分[7],人参皂苷能够提高机体 LDH 活力、肌糖原和肝糖原的含量从而起到抗疲劳作用[8]。黄芪味甘,性温,归肺、脾经,张锡纯认为黄芪“补气之功最优,故推为补药之长”,《陶弘景方》记载黄芪“用于补中益气,百般虚损等症”,本方取其大补脾胃元气之功效。有研究表明,黄芪与人参皂苷合用对淋巴细胞具有协同正向的调节作用[9]。冬虫夏草味甘性温,《重庆堂随笔》认为其“具温和平补之性,为虚疟、虚痞、虚胀、虚痛之圣药”,《现代实用中药》记载其“适用于肺结核、老人衰弱之慢性咳嗽气喘、吐血、盗汗、自汗”,《云南中草药》说其能“补肺,壮肾阳,治痰饮喘咳”。现代药理研究表明,冬虫夏草具有抗疲劳、降血脂等功效[10-11]。

醋酸甲地孕酮(MA)为人工合成孕激素,临床常用于妇科肿瘤疾病的内分泌治疗,由于该药物有增加食欲及体重的伴随反应,能够促进脂肪酶和脂肪的合成和蛋白的同化作用,增加患者蛋白质及脂肪合成[12],故现今常用于中晚期肿瘤患者,以改善食欲,增加体重,改善患者的生活质量。

本研究结果表明,经扶正胶囊治疗后肺癌癌因性疲乏患者 FACIT-F 总分、身体状况及疲劳附加关注评分较治疗前及对照组治疗后改善明显,说明扶正胶囊对癌因性疲乏有明显改善作用。C-反应蛋白(CRP)是炎性淋巴因子 IL-6、IL-1 及肿瘤坏死因子刺激肝脏上皮细胞合成的,是急性时相反应蛋白,它的升高与炎症的出现紧密相关。扶正胶囊能明显降低患者 CRP 水平,甲地孕酮则无此作用。IL-6 又称为 B 细胞分化因子,可作用于多种靶细胞,与其他细胞因子相互作用,除了增强免疫和促进造血外,还参与炎症反应,研究发现 IL-6 与肿瘤恶病质相关,与疲乏程度成正相关,疲乏程度越重,其升高越明显。本研究结果表明,扶正胶囊与甲地孕酮都能明显降低肺癌疲乏患者 IL-6 水平。

综上,扶正胶囊可能通过提高机体免疫而改善肿瘤患者的疲乏症状,甲地孕酮可能通过促进蛋白同化及下调炎症细胞因子而在一定程度上改善患者的营养状况,缓解疲乏,扶正胶囊比甲地孕酮在改善癌性疲乏患者症状上疗效更佳。但由于本研究观察周期较短,且样本量小,病源局限,不足以反映真实情况,如需进一步证实扶正胶囊的临床疗效及作用机制,需扩大样本量,排除干扰因素,并对患者的生存期等进行更深层次的研究。

参考文献

[1] BUCCHERI G F,FERRIGNO D,TAMBURINI M,et al. The patient´s perception of his own quality of life might have an adjunctive prognostic significance in lung cancer[J]. Lung Cancer,1995,12(1-2):45.

[2] 杨瑞森.肺癌流行病学和早期诊断新技术[J].肿瘤防治杂志,2004,11(7):745.

[3] GLAUS A.The relationship between fatigue and type and stage of cancer. In Glaus A (ed):Recent Results in Cancer Research:Fatigue in Patients with Cancer; Analysis and Assessment[M].New York: Springer-Verlag, 1998:105.

[4] 支修益,石远凯,于金明.中国原发性肺癌诊疗规范(2015年版)[J].中华肿瘤杂志,2015,37(1):67.

[5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:216.

[6] 侯亮. 恶性肿瘤患者癌因性疲劳流行状况和相关因素的初步分析[D].上海:第二军医大学,2007.

[7] 王青. 人参皂苷 Rg3 的抗肿瘤作用及其机制研究[J].黑龙江医药,2014,27(2):299.

[8] 张雪香,张桂英,王宝贵,等.西洋参人参皂甙抗疲劳作用的实验研究[J].中国公共卫生学报,1998,17(4):239.

[9] 李东复,葛焕琦.黄芪、人参皂甙对肺癌浸润淋巴细胞体外抗肿瘤作用的影响[J].中国免疫学杂志,1997,13(5):297.

[10] 吴炳英,高玉清,刘桂香,等.人工培养冬虫夏草菌丝的毒性及其抗疲劳、降血脂作用的研究[J].现代预防医学,2007,34(16):3105.

[11] 栾洁,陈雅琳,储智勇,等.冬虫夏草子实体对小鼠抗疲劳及耐缺氧能力的影响[J].时珍国医国药,2013,24(1):48.

[12] RUIZ-GARCÍA V,JUAN O,PÉREZ HOYOS S,et al. Megestrol acetate:a systematic review usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cachexia[J]. Med Clin(Barc),2002,119(5):166.

第一作者:宋卿(1985—),男,医学硕士,主治中医师,研究方向为中西医结合治疗肿瘤。

通讯作者:高静东,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师。gaojingdong10@163.com

收稿日期:2016-08-02

编辑:吴　宁