

加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后 气血两虚证 35 例临床研究

刘博¹ 王玉梅² 张莉² 周少英¹ 王涛¹ 王晓丽¹ 孙江江¹

(1. 邯郸市中心医院, 河北邯郸 056008; 2. 邯郸市第一医院, 河北邯郸 056002)

摘要 目的: 观察加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证的临床疗效。方法: 选取老年胃癌术后气血两虚证患者 70 例, 按照随机数字表法分为治疗组与对照组, 每组 35 例。治疗组使用加味十全大补汤联合瑞素肠内营养支持治疗, 对照组仅使用瑞素治疗。治疗 10d 后观察并比较 2 组患者治疗前后中医症候积分、免疫指标、炎症指标水平, 比较治疗后 2 组患者每日氮平衡、总蛋白 (TP)、前白蛋白 (PA) 指标水平, 并比较 2 组临床疗效。结果: 2 组患者治疗后头晕目眩、少气懒言、神疲乏力、心悸失眠、面色少华、畏寒肢冷、自汗盗汗、唇甲色淡等中医症候均较治疗前明显改善 ($P < 0.01$), 治疗组改善程度明显优于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。治疗组患者每日氮平衡、TP、PA 随时间增长的趋势明显优于对照组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。2 组患者的 $CD4^+$ T 淋巴细胞亚群及 $CD4^+/CD8^+$ 均较治疗前明显提高 ($P < 0.01$), $CD8^+$ T 淋巴细胞亚群较治疗前明显降低 ($P < 0.01$), 治疗组各指标改善程度较对照组更加显著 ($P < 0.05$)。2 组患者的白介素 6 (IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C-反应蛋白 (CRP) 均较治疗前显著降低 ($P < 0.01$), 治疗组下降程度较对照组更加显著 ($P < 0.05$)。治疗组中医症候总有效率为 94.3%, 明显高于对照组的 65.7% ($P = 0.009$)。结论: 加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证能减轻中医症候, 改善营养状况, 提高免疫功能, 减轻炎症反应, 临床疗效确切。

关键词 胃癌术后; 老年人; 气血两虚; 肠内营养; 十全大补汤; 瑞素

中图分类号 R735.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X (2019) 05-0031-04

基金项目 2017 年河北省中医药管理局科研计划项目 (2017294)

手术切除肿瘤是胃癌治疗的基本方法和主要手段^[1]。术后营养不良是老年胃癌患者常见且突出的并发症, 肠内营养 (enteral nutrition, EN) 可改善老年胃癌患者术后营养不良状态, 同时降低因此带来的并发症发生率及死亡率^[2]。许多研究表明, 中西医结合肠内营养治疗老年胃癌术后患者具有显著优势^[3]。中医学认为, 胃癌术后, 患者元气大伤, 且术中

失血导致气血两虚, 术后出现正气亏虚, 祛邪无力, 脾失健运, 日久消耗正气^[4]。术后的治疗原则为补益气血, 十全大补汤是经典方剂, 对肿瘤细胞的生长具有抑制作用, 还能改善营养状态, 提高血清氨基酸水平^[5]。笔者近年来在临床上运用加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证取得了满意的效果, 现将相关临床研究结果报道如下。

- [7] 张春风, 谢云, PRIYADARSHINI Y Z, 等. 密歇根筛查量表对糖尿病神经病变的诊断价值[J]. 天津医药, 2013, 41 (3): 208.
- [8] 刘杰, 孙冰, 班博, 等. 糖尿病周围神经病变氧化应激等相关机制探讨[J]. 北京医学, 2015, 37 (1): 16.
- [9] 张琰, 何煜, 廖婷婷, 等. 还原型谷胱甘肽对早期 2 型糖尿病肾病氧化应激状态的影响[C]//中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编. 2013: 380.
- [10] 张蜀平, 陆菊明, 潘长玉. 弥可保对糖尿病周围神经病变治疗作用的实验研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 1998, 14 (2): 130.
- [11] 张福华, 聂志奎. 弥可保治疗糖尿病周围神经病变临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2006, 15 (7): 897.
- [12] 郭妮. 抗氧化应激在糖尿病周围神经病变治疗中的作用研

究[J]. 右江民族医学院学报, 2013, 35 (5): 678.

- [13] 刘晓军, 徐春, 孙小萌, 等. 银丹心脑通胶囊对 2 型糖尿病患者氧化应激及血管内皮功能的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26 (7): 708.
- [14] 陈盛业. 张兰对糖尿病周围神经病变络病学说新识[J]. 辽宁中医杂志, 2008, 35 (2): 172.

第一作者: 高速 (1982—), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向为中西医结合治疗内分泌代谢性疾病。lnzygs@sohu.com

修回日期: 2018-12-05

编辑: 吴宁

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年1月至2018年6月期间在邯郸市中心医院行胃癌手术治疗后,被诊断为气血两虚证的70例老年患者,按照随机数字表法分为治疗组和对照组,每组35例。2组患者性别、年龄、病变部位、根治手术方式、手术时间、术中失血量、Karnofsky功能状态评分(KPS评分)等一般资料比较无统计学差异($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经邯郸市中心医院医学伦理委员会批准,所有患者知情同意自愿受试。

表1 治疗组与对照组患者治疗前一般资料比较

一般资料		治疗组(n=35)	对照组(n=35)	χ^2/t 值	P值
性别(例)	男	22	24	$\chi^2=0.250$	0.617
	女	13	11		
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)		71.3±6.1	70.7±5.5	$t=0.432$	0.674
病变部位(例)	贲门胃底癌	16	19	$\chi^2=0.521$	0.771
	胃体癌	11	9		
	胃窦癌	8	7		
根治手术方式(例)	近端切除	14	15	$\chi^2=0.362$	0.835
	全胃切除	13	14		
	远端切除	8	6		
手术时间(h, $\bar{x}\pm s$)		3.2±0.7	3.3±0.9	$t=0.519$	0.605
术中失血量(mL, $\bar{x}\pm s$)		568±158	604±171	$t=0.915$	0.363
KPS评分(分, $\bar{x}\pm s$)		67.8±11.3	65.9±10.7	$t=0.722$	0.473

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 所有患者术前经胃镜和病理检查,按2016年国际抗癌联盟(UICC)相关标准确诊^[6]。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中医诊断学》^[7]制定。主症:头晕目眩,少气懒言,神疲乏力,心悸失眠。次症:面色少华,畏寒肢冷,自汗盗汗,唇甲色淡。舌脉:舌淡苔白,脉细无力。满足主症2项加次症2项以上,结合舌脉,即可辨证。

1.3 纳入标准 符合上述西医诊断标准和中医辨证标准;年龄 ≥ 65 岁;入院时生命体征平稳,无恶病质;术前未进行放疗或化疗;知情同意并签署同意书,患者依从性好。

1.4 排除标准 入院时有严重器质性疾病者,或合并其他严重慢性疾病、精神病者;术前发现有肿瘤远处转移及行姑息手术的晚期患者;胃癌术后复发再次手术者;半年内曾使用免疫抑制剂者;不配合治疗者;死亡或转院者。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予胃癌术后规范化治疗。术中留置空肠营养管,禁食水,胃肠减压,预防感染,维持水、电

解质平衡等。术后先肠外营养(parenteral nutrition, PN)支持治疗,供给热量为30kcal/(kg·d)。术后第1日开始肠内营养,250mL生理盐水缓慢匀速滴入,第2日开始使用瑞素(肠内营养乳剂,由费森尤斯卡比华瑞制药有限公司生产,1kcal/mL,国药准字H20020588),500mL/d,滴速30mL/h。2d内瑞素过渡到1500mL/d,滴速100~120mL/h。治疗期间如肠内营养供给热量不足由肠外营养补充。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上联合使用加味十全大补汤。组方:人参10g、肉桂10g、熟地15g、川芎15g、当归15g、茯苓15g、白术10g、白芍10g、阿胶10g、黄芪15g、山药15g、炒薏苡仁30g、陈皮10g、甘草6g。1剂用300mL沸水浓煎100mL,经空肠营养管滴入,与瑞素同时开始使用,注意间隔1h。

2组均以治疗10d为1个疗程,治疗1个疗程后,逐步经口进食半流饮食后停用瑞素及中药。治疗期间注意保持大便畅通。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医症候积分 将主症头晕目眩、少气懒言、神疲乏力、心悸失眠按正常和轻、中、重度,分别记0、2、4、6分;将次症面色少华、畏寒肢冷、自汗盗汗、唇甲色淡按正常和轻、中、重度,分别记0、1、2、3分。舌苔脉象按有无,分别记1和0分。制定中医症候积分表,由临床医师判断填写计算。

3.1.2 每日氮平衡 收集患者术后1至7d每天24h尿液,采用凯氏定氮法测定2组患者尿液中总氮量,计算每日氮平衡。氮平衡=每日氮摄入量-每日氮排出量。

3.1.3 血生化指标 取2组患者空腹静脉血3~5mL,分离血清。总蛋白(TP)、前白蛋白(PA)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)采用放射免疫分析法(RIA)测定,C-反应蛋白(CRP)采用免疫比浊法测定,均使用美国贝克曼公司生产的贝克曼AU5400全自动生化分析仪及配套试剂检测。CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺采用流式细胞法测定,使用美国BD公司流式细胞仪及配套试剂检测。所有检测项目均按仪器操作规定及试剂盒说明书要求进行。

3.2 中医症候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]拟定。显效:中医症状、临床体征明显改善,疗效指数 $\geq 70\%$;有效:中医症状、临床体征均有好转,30% \leq 疗效指数 $<70\%$;无效:中医症状、临床体征均无明显改善或加重,疗效指数 $<30\%$ 。疗效指数=[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分] $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 22.0软件进行研究数据的处理。计数资料以例数和率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验,2组间重复测量设计资料比较采用重复测量资料方差分析。均以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者中医症候疗效比较 见表2。

3.4.2 2组患者治疗前后中医症候积分比较 见表3。

3.4.3 2组患者治疗后每日氮平衡比较 见表4。

3.4.4 2组患者治疗后血清TP和PA指标比较 见表5。

3.4.5 2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群比较 见表6。

3.4.6 2组患者治疗前后炎症指标比较 见表7。

4 讨论

中医药在胃癌术后治疗阶段发挥着一定的作用,不仅在改善术后生存状态、提高生活质量方面疗效显著,在抗肿瘤领域也取得了诸多成果^[9],在减轻临床症状、增强机体免疫力、调理机体内环境等方面也具有积极作用^[10]。中医认为多种病因引起机体肝胃不和,气郁血逆,脾运失常,湿痰凝聚,瘀热内蓄成毒,结于胃腑而成癌肿。腹部手术多为金创,易致气血受损,气机升降失司,进而导致气血两虚^[11]。在术后运用十全大补汤配合肠内营养,在改善患者术后营养状

况方面取得良好效果,能够改善患者营养指标^[12]。十全大补汤由补气四君子汤、补血四物汤以及具有

表2 治疗组与对照组中医症候疗效比较 例

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	35	10	23	2	94.3% [△]
对照组	35	5	18	12	65.7%

注:与对照组比较, $\Delta \chi^2=9.419, P=0.009$ 。

表3 治疗组与对照组治疗前后中医症候积分比较 ($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	时间	中医症候							
			头晕目眩	少气懒言	神疲乏力	心悸失眠	面色少华	畏寒肢冷	自汗盗汗	唇甲色淡
治疗组	35	治疗前	3.83 \pm 2.02	4.51 \pm 1.77	4.69 \pm 1.45	3.66 \pm 1.91	2.20 \pm 0.80	2.09 \pm 0.74	2.26 \pm 0.82	2.29 \pm 0.75
		治疗后	1.49 \pm 1.63** [△]	1.31 \pm 1.45** [△]	1.49 \pm 1.63** [△]	1.26 \pm 1.29** [△]	1.03 \pm 0.79** [△]	0.80 \pm 0.76** [△]	0.71 \pm 0.67** [△]	0.91 \pm 0.78** [△]
对照组	35	治疗前	3.89 \pm 1.99	4.46 \pm 1.75	4.63 \pm 1.52	3.71 \pm 1.89	2.11 \pm 0.83	2.00 \pm 0.77	2.17 \pm 0.86	2.23 \pm 0.77
		治疗后	2.34 \pm 1.85**	2.17 \pm 1.64**	2.34 \pm 1.71**	2.11 \pm 1.60**	1.57 \pm 0.81**	1.37 \pm 0.69**	1.29 \pm 0.66**	1.46 \pm 0.89**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05, \Delta \Delta P < 0.01$ 。

表4 治疗组与对照组治疗后每日氮平衡比较 ($\bar{x} \pm s$) g/d

组别	例数	治疗后						
		1d	2d	3d	4d	5d	6d	7d
治疗组	35	-4.22 \pm 1.01	-3.10 \pm 0.93	-1.73 \pm 0.95	-0.35 \pm 1.03	0.51 \pm 1.04	1.39 \pm 1.01	2.55 \pm 1.02
对照组	35	-4.56 \pm 1.05	-3.74 \pm 0.92	-2.65 \pm 0.94	-1.52 \pm 0.95	-0.57 \pm 0.98	-0.11 \pm 1.03	1.53 \pm 0.84

注: $F_{组间}=30.747, P_{组间}=0.000$; $F_{时间}=694.259, P_{时间}=0.000$; $F_{交互}=4.659, P_{交互}=0.004$ 。

表5 治疗组与对照组治疗后血清TP和PA指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TP(g/L)			PA(mg/L)		
		治疗后3d	治疗后6d	治疗后9d	治疗后3d	治疗后6d	治疗后9d
治疗组	35	53.71 \pm 3.93	56.40 \pm 5.56	61.54 \pm 5.34	221.03 \pm 18.29	258.14 \pm 22.54	312.03 \pm 39.18
对照组	35	52.54 \pm 3.81	54.80 \pm 5.24	56.51 \pm 5.47	215.57 \pm 20.65	236.80 \pm 15.85	281.03 \pm 32.70

注:(1)血清TP: $F_{组间}=5.352, P_{组间}=0.024$; $F_{时间}=172.897, P_{时间}=0.000$; $F_{交互}=22.152, P_{交互}=0.000$ 。(2)血清PA: $F_{组间}=10.756, P_{组间}=0.002$; $F_{时间}=872.270, P_{时间}=0.000$; $F_{交互}=23.210, P_{交互}=0.000$ 。

表6 治疗组与对照组治疗前后T淋巴细胞亚群表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	免疫指标		
			CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	35	治疗前	30.49 \pm 3.70	33.55 \pm 1.73	0.87 \pm 0.11
		治疗后	36.40 \pm 3.56** [△]	29.64 \pm 2.47** [△]	1.22 \pm 0.25** [△]
对照组	35	治疗前	29.73 \pm 3.21	34.44 \pm 2.74	0.85 \pm 0.13
		治疗后	34.57 \pm 3.20**	31.49 \pm 3.89**	1.10 \pm 0.22**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表7 治疗组与对照组治疗前后IL-6、TNF- α 、CRP比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	炎症指标		
			IL-6 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	CRP (mg/L)
治疗组	35	治疗前	115.10 \pm 19.59	6.34 \pm 2.35	40.44 \pm 13.48
		治疗后	65.70 \pm 11.82** [△]	2.74 \pm 1.71** [△]	9.71 \pm 2.07** [△]
对照组	35	治疗前	116.25 \pm 20.82	6.23 \pm 2.12	39.67 \pm 12.41
		治疗后	71.52 \pm 11.99**	3.60 \pm 1.68**	11.21 \pm 2.77**

注:与本组治疗前比较,** $P < 0.01$;与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$ 。

温补作用的黄芪、肉桂组成,该方既可以快速提供机体所需的热量及营养物质,又能温补气血、调理机体,实现标本兼治的目的^[13]。

加味十全大补汤是根据张莉教授多年临床经验,化裁自十全大补汤(《太平惠民和剂局方》),原方是药与料理的结合,温补气血,健脾行气和中,平实稳妥,具有确切的抗肿瘤和调节免疫的作用^[14]。方中人参大补元气,健脾养胃;熟地甘温味厚,滋阴养血,两药相配,益气养血,与人参共为君药。黄芪、白术、茯苓补气健脾,协助人参益气补脾,当归、白芍养血合营,助熟地补益阴血,均为臣药。川芎活血行气、理气和胃,使诸药补而不滞;肉桂味辛、甘,性热,能助人参、黄芪补益之力,与川芎共为使药。甘草益气和中,调和诸药。在原方基础上加入阿胶、山药、炒薏苡仁、陈皮。其中阿胶为补血之佳品,助熟地滋阴补血;山药、炒薏苡仁补气健脾,协助人参益气健脾;陈皮理气健脾,与川芎一起使诸药补而不滞。方中药物成分含有多种调节物质,有抑制肿瘤生长、侵袭和转移,增强机体免疫系统功能等作用^[15]。

本研究结果显示,加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证在改善患者头晕目眩、少气懒言、神疲乏力、心悸失眠、面色少华、畏寒肢冷、自汗盗汗、唇甲色淡等中医症状以及临床疗效方面均优于对照组。氮平衡、TP和PA都是监测营养治疗的理想指标。本研究结果显示,治疗组上述指标随时间增长的改善趋势优于对照组,营养状况显著好转。说明该方法能更好地改善机体营养状况,促进蛋白质合成,维持机体的正氮平衡。T淋巴细胞包括多个亚型,CD4⁺是辅助型的T细胞,起免疫调节作用,CD8⁺为抑制型的T细胞,起抑制CD4⁺细胞作用,对其监测可观察患者免疫功能。本研究结果显示,治疗后治疗组各指标改善程度优于对照组,说明治疗组免疫功能较对照组显著提高。IL-6、TNF- α 是促炎因子,可刺激其他炎性介质参与炎性反应,CRP是非特异性的抗炎因子。本研究结果显示,治疗后治疗组IL-6、TNF- α 、CRP下降程度较对照组更加显著,说明该方法能减轻术后炎症反应。

综上所述,采用加味十全大补汤联合瑞素治疗老年胃癌术后气血两虚证能减轻中医症状,改善营养状况,提高免疫功能,减轻炎症反应,临床疗效确切。基于本研究的局限性,后期拟进行大样本的临床研究以进一步证实临床疗效,并跟踪患者生存期。

参考文献

- [1] 许睿,修闰宁,李敏,等.盒式艾灸、理气通腑方足浴促进胃癌术后患者胃肠功能恢复的临床研究[J].江苏中医药,2017,49(12):62.
- [2] 梁涛,芮宇兰,伍晓汀.胃癌术后早期肠内营养的临床应用[J].中国普外基础与临床杂志,2018,25(2):197.
- [3] 房昉,张旭,陶相宜.中西医结合营养支持现状[J].云南中医中药杂志,2018,39(5):82.
- [4] 金玲,叶丽红.叶丽红教授治疗胃癌的临床经验[J].浙江中医药大学学报,2017,41(10):819.
- [5] 伍继成,赵爽,伍威,等.十全大补汤对SV40T抗原转基因小鼠晶状体自发肿瘤的抑制作用及其分子机制[J].吉林大学学报(医学版),2018,44(1):13.
- [6] 陕飞,李子禹,张连海,等.国际抗癌联盟及美国肿瘤联合会胃癌TNM分期系统(第8版)简介及解读[J].中国实用外科杂志,2017,37(1):15.
- [7] 邓铁涛.中医诊断学(修订版)[M].上海:上海科学技术出版社,2013:106.
- [8] 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,2002:124.
- [9] 陶倩逸,许允琪.中医药防治胃癌术后复发转移的实验研究进展[J].江苏中医药,2018,50(5):82.
- [10] 关芳,艾梦环,李卫强,等.胃癌中医药临床研究简况[J].实用中医内科杂志,2017,31(6):77.
- [11] 许睿,修闰宁,李敏,等.盒式艾灸、理气通腑方足浴促进胃癌术后患者胃肠功能恢复的临床研究[J].江苏中医药,2017,49(12):62.
- [12] 刘成玲,张孝红,李青青.十全大补汤配合肠内营养在改善食管癌术后营养状况中的效果分析[J].中药药理与临床,2015,31(3):143.
- [13] 任华,沈初.观察十全大补汤联合肠内营养对食管癌术后患者免疫功能的影响[J].新中医,2016,48(10):204.
- [14] 赵红彬,陈川,林水森.主论精衰,因势察变——林水森治疗老年恶性肿瘤的思路和方法[J].上海中医药杂志,2018,52(9):2.
- [15] 高原,陈奇,于宁,等.十全大补汤含药血清对A549和A549/DDP细胞株顺铂耐药性及凋亡的影响[J].中国老年学杂志,2015,35(19):5379.

第一作者:刘博(1978—),男,医学硕士,副主任医师,研究方向为普通外科、中西医结合肠内营养支持。

通讯作者:王玉梅,医学硕士,副主任中医师。
310655366@qq.com

收稿日期:2018-12-15

编辑:吴宁