

“七叶灵颗粒”联合呼吸功能锻炼对早期肺癌患者术后肺功能及生存质量的影响

——附 50 例临床资料

蔡霄月 侯旭敏 张 铭 崔 清 郭毅峻 董 昀

(上海市胸科医院, 上海交通大学附属胸科医院, 上海 200030)

摘 要 目的: 观察七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼对早期肺癌患者术后肺功能及生存质量的影响。方法: 100 例经胸腔镜(VATS)肺癌根治术后, 属气阴两虚证的早期肺癌患者随机分为治疗组和对照组, 每组 50 例。治疗组予七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼, 对照组予安慰剂联合呼吸功能锻炼, 2 组疗程均为 8 周。观察 2 组患者术前和术后 3 个月(即治疗 8 周后)肺功能指标变化情况; 比较 2 组患者治疗前后生存质量评分、中医证候积分, 以及中医证候疗效。结果: 术后 3 个月 2 组患者用力肺活量(FVC)、第 1 秒用力呼气量(FEV1)和一氧化碳弥散量(DLCO)均较术前显著下降($P < 0.01$), 对照组 FEV1/FVC 值较术前显著下降($P < 0.05$), 治疗组 FEV1/FVC 值与术前比较差异无统计学意义($P > 0.05$), FVC 明显高于同期对照组($P < 0.05$)。在生存质量评价方面, 治疗组患者生理状况、功能状况、肺癌相关症状及总分均明显高于对照组($P < 0.01$)。治疗组治疗后神疲乏力、舌脉、自汗、少气懒言等中医证候积分以及总分均明显低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论: 在呼吸功能锻炼基础上加用七叶灵颗粒有助于 VATS 肺癌根治术后早期肺癌患者肺功能的康复, 且能显著改善患者术后的临床症状, 提高生存质量。

关键词 肺癌术后; 康复; 气阴两虚; 益气养精; 七叶灵颗粒; 呼吸锻炼; 肺功能; 生存质量

中图分类号 R734.2 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)06-0031-04

基金项目 上海市科委科研项目(16401933400); 上海市卫计委中医药科研专项 2016—2017 年度课题(2016JP004)

肺癌是最常见的恶性肿瘤之一, 手术是早期肺癌的首选治疗方式。电视胸腔镜手术(video-assisted thoracoscopic surgery, VATS)与传统开胸手

术比较, 因其术后并发症发生率低、住院时间短、疼痛控制好等优势在临床早期肺癌手术切除中被广泛应用^[1-2], 但手术本身的创伤不可避免地会对患者的心

- [8] 杨学瑾, 赵赞. COPD 呼吸患者腹腔压力改变对机械通气的影响及护理策略[J]. 当代护士(下旬刊), 2018, 25(11): 6.
- [9] 叶春幸, 林华胜, 卓宋明, 等. 慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者血清降钙素原和 C 反应蛋白检测的临床意义[J]. 广东医学院学报, 2015, 33(2): 163.
- [10] 王至婉, 李建生, 王明航, 等. 基于文献的慢性阻塞性肺疾病急性加重期证候要素分布规律的研究[J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(4): 325.
- [11] 王琳, 杨阳, 张一颖, 等. 中药抗菌作用文献研究现状[J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(12): 1663.
- [12] 向丽, 王沛明, 胡樱凡, 等. 大黄黄芩配伍对内毒素血症模型大鼠血清中炎症因子的影响研究[J]. 中药与临床, 2018, 9(1): 25.
- [13] 陈文, 王沛明, 张祎, 等. 基于 TLR4 通路初探黄芩对内毒素血症大鼠肝肺组织中细胞因子 IL-1 β 、IL-6、TNF- α

以及氧化应激因子 MDA、SOD 水平的影响[J]. 中药药理与临床, 2016, 32(3): 87.

- [14] 王兵, 邵蕾, 徐春雷, 等. 加味凉膈散对早期脓毒症解毒抗炎攻邪安正作用观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(6): 941.
- [15] 吴小丽, 吴金明, 贾国葆, 等. 大黄联合早期肠内营养对重症急性胰腺炎患者免疫功能的影响[J]. 肝胆胰外科杂志, 2010, 22(1): 38.
- [16] 梁英, 金迪, 李丹丹, 等. 黄芩多糖的免疫调节活性[J]. 中国食品学报, 2017, 17(2): 23.

第一作者: 连乐燊(1981—), 男, 医学硕士, 副主任中医师, 研究方向为中西医结合防治呼吸系统疾病。5298596@qq.com

修回日期: 2019-11-25

编辑: 吴 宁

肺功能及生存质量产生不同程度的影响^[3]。有研究显示,术后进行系统的呼吸功能锻炼能较大幅度地调动呼吸肌的主动收缩,增强气道的清除和防御能力,能有效减少术后并发症,改善肺癌术后患者的肺功能^[4],同时还可根据实际情况给予合理的药物干预^[5]。中医学认为手术具有创伤性,在清除局部肿瘤的同时,打破了机体内环境的整体平衡,使患者正气受损,气血耗伤,阴阳失衡。我院中西医结合科以益气养精法为治则创制的七叶灵颗粒作为院内制剂在临床应用10余年,适用于肺癌术后的康复治疗,疗效确切^[6-7]。本研究采用前瞻性、随机对照的方法观察了七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼对气阴两虚型早期肺癌术后患者肺功能、中医证候及生存质量的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2018年3月至2018年8月我院门诊就诊,由本院胸外科或肿瘤外科行VATS肺癌根治术后3~4周,TNM分期为I~IIa期非小细胞肺癌,中医辨证为“气阴两虚型”的患者100例,按就诊顺序编号用数字随机方法随机分为治疗组与对照组,每组50例。治疗组男20例,女30例;平均年龄(58.28 ± 10.61)岁;鳞癌4例,腺癌46例;TNM分期Ia期43例,Ib期5例,IIa期2例。对照组男22例,女28例;平均年龄(57.90 ± 10.89)岁;鳞癌1例,腺癌49例;TNM分期Ia期46例,Ib期3例,IIa期1例。2组患者性别、年龄、病理类型以及TNM分期比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 根据国际抗癌联盟(UICC)发布的《肺癌TNM分期(第8版)》^[8]诊断标准,经病理证实为非小细胞肺癌,依照TNM分期,肿瘤大小 ≤ 5 cm,无区域淋巴结转移,无远处转移者,诊断为I~IIa期。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中医虚证辨证参考标准》^[9]中气阴两虚型的辨证标准。(1)主症:①神疲乏力;②口干咽燥;③舌质红或舌质淡红,舌体胖或边有齿痕;④脉细或细弱。(2)次症:①自汗;②盗汗;③少气懒言;④面色白。具备“神疲乏力”以及其他主症1项以上,同时具备2项以上次症者,即可辨证。

1.3 纳入标准 符合西医诊断标准,TNM分期在I~IIa期;符合中医气阴两虚型辨证标准;行VATS肺癌根治术后3~4周;年龄在18~75岁;体能状态(KPS)评分 > 80 分;患者及家属知情同意。

1.4 排除标准 合并重症感染者;存在心脑血管、肺、肝、肾等器官严重并发症者;观察过程中出现疾

病进展,需行化疗等抗肿瘤治疗者;精神障碍者;对治疗药物过敏者;治疗过程中依从性差,要求退出或失访者。

2 治疗方法

2.1 治疗组 由专职护士宣教指导患者每日进行系统的呼吸功能康复锻炼^[4],包括扩胸锻炼、分段呼吸及有氧呼吸肌训练,并通过定期电话随访监督患者的锻炼情况。予七叶灵颗粒口服。药物组成:生黄芪15 g,黄精15 g,女贞子15 g,天花粉30 g,灵芝15 g,石见穿30 g,七叶一枝花15 g,山慈菇9 g,骨碎补15 g,陈皮9 g。配方颗粒由江阴天江药业有限公司生产,规格6.4 g/袋,每次2袋,每日3次。

2.2 对照组 指导患者进行呼吸功能康复锻炼,方法同治疗组。另予安慰剂七叶灵对照颗粒口服。七叶灵对照颗粒由江阴天江药业有限公司生产,使用1/10量的七叶灵浸膏按照七叶灵工艺制成颗粒,规格6.4 g/袋。每次2袋,每日3次。

2组均连续进行呼吸功能康复锻炼与服用中药(或安慰剂)8周后观察疗效。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 肺功能指标 2组患者于手术前和术后3个月(即治疗8周后)行肺功能评价,检测用力肺活量(FVC)、第1秒用力呼吸量(FEV1)及一氧化碳弥散量(DLCO),计算FEV1/FVC值,评估2组患者肺功能改变情况。

3.1.2 中医证候积分及疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]统计2组患者治疗前后中医证候积分。主症按无、轻、中、重分别记0、2、4、6分,次症按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分。显效:症状明显改善,证候积分减少 $\geq 2/3$;有效:症状好转,证候积分减少 $\geq 1/3$,但 $< 2/3$;无效:症状无明显好转,甚或加重,证候积分减少 $< 1/3$ 。

3.1.3 生存质量评分 治疗前后采用肺癌患者生存质量测定量表(FACT-L 4.0中文版)^[11]评定2组患者生存质量。FACT-L 4.0包括5个领域(生理状况、社会/家庭状况、情感状况、功能状况及肺癌相关症状),分值越高,表明生存质量越好。

3.2 统计学方法 采用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)描述,呈正态分布者组间比较采用两独立样本 t 检验,组内治疗前后比较采用配对 t 检验;呈非正态分布者组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料比较采用卡方检验,等级资料组间比较采用Wilcoxon秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者术前和术后3个月肺功能指标比较 术后3个月2组患者FVC、FEV1和DLCO均较术前显著下降 ($P<0.01$), 对照组FEV1/FVC值较术前显著下降 ($P<0.05$), 治疗组FEV1/FVC值与术前比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 治疗组FVC明显高于对照组 ($P<0.05$)。见表1。

3.3.2 2组患者治疗前后生存质量比较 2组患者治疗前FACT-L4.0各项评分及总评分比较无统计学差异 ($P>0.05$); 治疗后组内及组间评分比较见表2。

3.3.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 见表3。

表1 治疗组与对照组治疗前后肺功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	FVC/L	FEV1/L	FEV1/FVC/%	DLCO/mL·mmHg ⁻¹ ·min ⁻¹
治疗组	50	术前	3.10±0.83	2.47±0.69	79.43±6.54	20.25±5.47
		术后3个月	2.82±0.77**	2.23±0.66**	80.78±7.83	16.68±5.02**
对照组	50	术前	3.14±0.72	2.55±0.67	81.36±7.70	20.70±5.54
		术后3个月	2.52±0.73**	1.98±0.68**	79.17±7.87*	15.82±4.90**

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组同期比较, # $P<0.05$ 。

表2 治疗组与对照组治疗前后生存质量评价比较($\bar{x} \pm s$) 单位:分

观察指标	例数	治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理状况	50	14.36±3.40	18.04±3.76***	14.86±3.11	15.90±4.30
社会/家庭状况	50	17.60±2.78	18.90±3.12	17.82±2.64	17.92±2.83
情感状况	50	10.78±3.10	13.14±3.01**	10.00±3.07	12.04±2.90**
功能状况	50	10.74±2.46	15.18±3.18***	10.94±2.80	12.04±2.56
肺癌相关症状	50	21.40±2.51	24.10±2.52***	21.56±2.76	22.32±2.22
总分	50	74.88±6.31	89.36±8.67***	75.18±6.04	80.22±6.69**

注:与本组治疗前比较, ** $P<0.01$; 与对照组同期比较, ## $P<0.01$ 。

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

观察指标	例数	治疗组		对照组	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
神疲乏力	50	3.88±1.64	1.96±1.43***	3.84±1.66	2.64±1.37**
口干咽燥	50	2.40±1.81	1.36±1.31**	2.36±1.92	1.48±1.33**
舌质红或舌质淡红, 舌体胖或边有齿痕	50	3.32±1.92	1.96±1.69***	3.56±1.58	2.68±1.65**
脉细或细弱	50	3.60±1.46	2.12±1.02***	3.64±1.44	2.92±1.41*
自汗	50	2.28±0.78	1.18±0.69***	2.16±0.82	1.66±1.02**
盗汗	50	1.78±0.93	1.06±0.65**	1.82±1.08	1.26±0.92**
少气懒言	50	2.40±0.70	1.66±1.01***	2.24±0.77	2.06±0.79
面色白	50	1.34±0.75	0.84±0.65**	1.28±1.07	1.02±0.96
总分	50	21.00±4.36	12.14±3.91**	20.90±4.21	15.72±4.54**

注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与对照组同期比较, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ 。

3.3.4 2组患者中医证候疗效比较 见表4。

表4 治疗组与对照组中医证候疗效比较 单位:例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
治疗组	50	33 (66.0)	13 (26.0)	4 (8.0)	46 (92.0) #
对照组	50	20 (40.0)	18 (36.0)	12 (24.0)	20 (76.0)

注:与对照组比较, # $P<0.05$ 。

4 讨论

肺切除术本身所引起的肺容积下降, 以及相应的肺通气和肺血管床容量的减少会不同程度地影响肺癌术后患者的心肺功能, 甚或出现术后焦虑抑郁等心理问题, 这些均可能导致患者术后生存质量降低, 对术后的康复产生负面影响。目前的临床证据支持肺癌术后应进行肺康复锻炼, 肺康复锻炼不仅安全可行, 对患者心肺功能、疲乏症状及生活质量的改善都有积极的作用^[12-13]。

中医认为, 手术对人体的气血、脏腑功能均会造成损伤。《医学入门》有云:金刃“外损筋骨”, “内损

脏腑里膜”。手术不仅使患者有形之“血肉筋骨”受伤, 又可损其无形之精气, 即所谓“精气夺则虚”。故肺癌患者术后早期多见声低气短、咳嗽咯痰、神疲乏力、自汗盗汗、活动后气急等精气亏虚之症。七叶灵颗粒以黄芪、黄精药对为君药。黄芪善补元气, “补诸虚不足……益元气”, 长于补一身之气, 升阳益卫生肌; 黄精“补诸虚……填精髓”, 平补气阴。两者相合, 补肺健脾益肾, 共奏益气养精之功, 取“培土生金”“金水相生”“先后天同补”之义。女贞子滋阴养血, 天花粉养阴生津, 骨碎补强髓坚骨, 三药同为臣药; 石见穿、七叶一枝花、山慈菇清热消肿, 软坚散结, 祛邪扶正, 为佐药; 陈皮理气健脾, 燥湿化痰, 调和诸药, 为使药。诸药合用, 共奏益气养精、软坚散结之功。现代药理研究也显示, 黄芪、黄精及其有效成分具有增强机体免疫功能、抗疲乏、改善肺病患者肺功能等作用^[14-17]。

肺功能检查是检测肺容量大小、呼吸道通畅程度常用的检查手段。FVC、FEV1、FEV1/FVC值可以反映肺的通气功能, 判定阻塞性障碍的情况, DLCO可以反映肺的弥散功能。多项研究表明肺切除术会导致患者肺功能受损, 术后1个月FVC、FEV1、DLCO指标会下降20%~30%^[18-19]。本研究结果显示, 早期肺癌患者术后即使进行了呼吸功能康复锻炼, FVC、FEV1、

FEV1/FVC、DLCO指标均较术前明显降低,加用七叶灵颗粒干预的治疗组FEV1/FVC与术前比较差异无统计学意义,FVC明显高于对照组,表明七叶灵颗粒具有促进肺癌术后患者肺功能康复的作用。

FACT-L4.0 (中文版)量表是评估肺癌患者生存质量常用的量表之一。据报道,肺癌术后3个月内患者生理状况、功能状况领域的评分较术前均明显下降^[20]。本研究结果显示,与对照组比较治疗组能显著提升术后患者生理状态、功能状态、肺癌相关症状的评分和总分 ($P<0.01$),提示七叶灵颗粒联合呼吸功能锻炼能更有效改善肺癌术后患者的生存质量。

在中医证候评分和疗效评价方面,治疗组神疲乏力、舌脉、自汗、少气懒言等中医证候积分以及总分均明显低于对照组,且治疗组的康复干预方案对“气阴两虚”证候的改善作用与对术后肺功能及生存质量的提升效应呈平行同步关系,提示中医证候与肺功能、生存质量有一定相关性。

下一步考虑延长观察时间至术后6个月、1年甚至2年,补充评价指标等,以期更全面地探讨早期介入呼吸锻炼联合中药治疗对VATS肺癌根治术患者心肺功能及生存质量的影响,更系统地评价中药在早期肺癌术后康复治疗中的地位。

参考文献

- [1] LESHOWER B G, MILLER D L, FERNANDEZ F G, et al. Video-assisted thoracoscopic surgery segmentectomy: a safe and effective procedure[J]. Ann Thorac Surg, 2010, 89 (5): 1571.
- [2] NG C S H, MACDONALD J K, GILBERT S, et al. Optimal approach to lobectomy for non-small cell lung cancer: systemic review and meta-analysis[J]. Innovations (Phila), 2019, 14 (2): 90.
- [3] BALDUYCK B, HENDRIKS J, LAUWERS P, et al. Quality of life evolution after lung cancer surgery: a prospective study in 100 patients[J]. Lung Cancer, 2007, 56 (3): 423.
- [4] KIM S K, AHN Y H, YOON J A, et al. Efficacy of systemic postoperative pulmonary rehabilitation after lung resection surgery[J]. Ann Rehabil Med, 2015, 39 (3): 366.
- [5] KENNY P M, KING M T, VINEY R C, et al. Quality of life and survival in the 2 years after surgery for non small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2008, 26 (2): 233.
- [6] 崔清, 王少墨, 郭毅峻, 等. “七叶灵”颗粒配合化疗治疗中晚期肺癌临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41 (3): 14.
- [7] 郭毅峻, 顾嘉钦, 朱璐, 等. 七叶灵颗粒对晚期非小细胞肺癌化疗疗效和安全性影响的随机盲法研究[J]. 世界临床药物, 2014, 35 (7): 404.
- [8] DETTERBECK F C, BOFFA D J, KIM A W, et al. The eighth edition lung cancer stage classification[J]. Chest, 2017, 151 (1): 193.
- [9] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准[J]. 中西医结合杂志, 1986, 6 (10): 598.
- [10] 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.
- [11] 万崇华, 张灿珍, 宋元龙, 等. 肺癌患者生存质量测定量表 FACT-L 中文版[J]. 中国肿瘤, 2000, 9 (3): 109.
- [12] SPRUIT M A, SINGH S J, GARVEY C, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2013, 188 (8): 13.
- [13] JONES L W, EVES N D, WANER E, et al. Exercise therapy across the lung cancer continuum[J]. Curr Oncol Rep, 2009, 11 (4): 255.
- [14] 李密辉, 董竞成. 黄芪及其主要成分的免疫调节作用在肿瘤治疗中的研究概述[J]. 中医药导报, 2015, 21 (24): 23.
- [15] 赵文莉, 赵晔, TSENG Y. 黄精药理作用研究进展[J]. 中草药, 2018, 49 (18): 4439.
- [16] 赵裕涛, 姚青平, 朱益敏. 黄芪注射液穴位注射联合推拿治疗稳定期慢性阻塞性肺疾病临床观察[J]. 河北中医, 2017, 39 (7): 1074.
- [17] 严生兵, 方安阳. 黄精多糖对哮喘患者血清总IgE、IL-4、INF- γ 及肺功能的影响[J]. 临床肺科杂志, 2012, 17 (11): 1985.
- [18] NAGAMATSU Y, MAESHIRO K, KIMURA N Y, et al. Long-term recovery of exercise capacity and pulmonary function after lobectomy[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2007, 134 (5): 1273.
- [19] BRUNELLI A, XIUMÉ F, REFAI M, et al. Evaluation of expiratory volume, diffusion capacity, and exercise tolerance following major lung resection: a prospective follow-up analysis[J]. Chest, 2007, 131 (1): 141.
- [20] PAULL D E, THOMAS M L, MEADE G E, et al. Determinants of quality of life in patients following pulmonary resection for lung cancer[J]. Am J Surg, 2006, 192 (5): 565.

第一作者: 蔡霄月 (1982—), 女, 博士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗胸部肿瘤的临床和实验研究工作。

通讯作者: 张铭, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师。gason2000@126.com

修回日期: 2019-11-08

编辑: 吴宁