

“消癌解毒方”对晚期肿瘤恶液质患者生活质量及外周血IL-6、TNF- α 的影响

——附30例临床资料

高震 杨静 贺雪黛 张琦 王金爽 张敏

(徐州市中医院, 江苏徐州 221000)

摘要 目的:观察消癌解毒方对晚期肿瘤恶液质患者生活质量及外周血白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响。方法:60例晚期恶性肿瘤恶液质患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组给予最佳支持治疗,治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂消癌解毒方,2组疗程均为42 d。观察并比较2组患者治疗前后Kamofsky(卡氏,KPS)功能状态评分及疗效、中医证候积分,以及治疗前与治疗第14、28、42天外周血IL-6、TNF- α 水平变化情况。结果:治疗后2组患者KPS功能状态评分均较治疗前明显升高($P<0.05$),治疗组明显高于对照组($P<0.05$)。治疗组KPS功能状态评分提高稳定率为90.0%,明显高于对照组的60.0%($P<0.01$)。治疗后2组患者中医证候纳差、乏力、水肿、气短、腹胀单项评分及总分均较治疗前明显降低($P<0.05$);治疗组治疗后纳差、乏力、腹胀评分及总分均明显低于对照组($P<0.05$)。治疗组治疗第28、42天外周血IL-6、TNF- α 水平均较治疗前明显降低($P<0.05$),且明显低于同期对照组($P<0.05$)。结论:在最佳支持治疗基础上加用消癌解毒方可明显提高晚期肿瘤恶液质患者的生活质量,改善中医证候情况,并降低炎症因子的表达水平。

关键词 肿瘤;恶病质;消癌解毒方;中药复方;中西医结合疗法;生活质量;白细胞介素6;肿瘤坏死因子 α

中图分类号 R273 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)12-0022-04

基金项目 徐州市科技项目:消癌解毒方改善恶性肿瘤恶液质患者生活质量的机制研究(KC17179)

恶液质亦称恶病质,多由癌症和其他严重慢性消耗性疾病引起,其中以肿瘤伴发的恶液质最为常见,是病情严重程度和预后不良的主要指标。研究显示,肿瘤恶液质是一种多因素综合征,主要表现为体重减轻和持续性骨骼肌、脂肪组织减少,进而导致机体器官进展性功能衰竭,严重影响晚期肿瘤患者的生活质量,同时也是导致晚期恶性肿瘤患者死亡的重要因素^[1]。目前临床尚缺乏有效治疗手段,主要以营养支持和对症治疗为主。近年来研究发现,中医药能改善晚期肿瘤恶液质患者生活质量,延长生存期^[2]。消癌解毒方是国医大师周仲瑛教授在“癌毒”学说指导下,经长期临床实践总结出的有效抗癌方药,治疗晚期肿瘤恶液质患者取得较好疗效^[3],但该方抗癌机理尚不明确。本研究我们观察了在最佳支持治疗基础上加用“消癌解毒方”对晚期肿瘤恶液质患者生活质量及外周血白介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的影响,从分子水平研究消癌解毒方抗癌机理,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2017年9月至2019年9月我院确诊为恶性肿瘤IV期合并恶液质患者60例,按照

住院号排序后采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组30例。治疗组男16例,女14例;平均年龄(70.22 \pm 7.64)岁;平均病程(22.8 \pm 8.2)个月;其中肺癌10例,胃癌4例,肝癌4例,结直肠癌6例,胰腺癌2例,胆囊癌1例,乳腺癌2例,卵巢癌1例。对照组男15例,女15例;平均年龄(71.13 \pm 8.68)岁;平均病程(21.6 \pm 7.9)个月;其中肺癌11例,胃癌3例,肝癌3例,结直肠癌5例,胰腺癌2例,胆囊癌1例,乳腺癌3例,卵巢癌2例。2组患者一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经徐州市中医院临床实验伦理委员会批准[批件号:2017伦审临字第(9)号]。

1.2 诊断标准 恶性肿瘤的诊断参照《内科肿瘤学》中的诊断标准^[4]。临床分期采用AJCC分期^[5]系统,参照TNM分期标准分为I期、II期、III期、IV期。恶液质的诊断参照FEARON恶液质诊断标准^[6]:过去6个月体重减低 $>5\%$,除外单纯饥饿;或体重指数(BMI) $<20\text{ kg/m}^2$ 同时伴有体重减低 $>2\%$;或四肢骨骼肌质量指数与肌肉衰减综合征相一致(男性 $<7.26\text{ kg/m}^2$,女性 $<5.45\text{ kg/m}^2$)同时伴有体重减低 $>2\%$ 。

1.3 纳入标准 经病理组织学或细胞学证实为恶性肿瘤, AJCC分期为Ⅳ期, 经CT等影像资料表明已经发生全面肿瘤转移, 且接受常规抗癌治疗效果不明显; 符合FEARON恶液质诊断标准; 年龄60~95岁; 近期未接受孕激素、皮质激素类治疗及营养支持治疗; 同意参加本研究并签署知情同意书。

1.4 排除标准 严重心肺疾病、肝肾功能不全及免疫系统、内分泌系统疾病患者; 严重感染者; 严重的胃肠道良性疾病患者; 神经性厌食者; 生命体征无法维持, 随时可能死亡的患者; 未按规定治疗, 无法判断疗效及资料不全影响安全性判断者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用最佳支持治疗(肿瘤所致临床症状的干预、康复支持治疗等); 疼痛的患者按照WHO三阶梯止痛原则予羟考酮缓释片、氨酚曲马多止痛治疗; 予健胃消食口服液、莫沙必利、醋酸甲地孕酮改善纳差症状; 予呋塞米、螺内酯利尿消肿减轻患者腹胀、水肿症状; 予氧气吸入、多索茶碱、甲强龙平喘治疗改善患者胸闷、气短症状; 予以补充氨基酸、脂肪乳、白蛋白、电解质、维生素等纠正营养不良状态。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上加用消癌解毒方中药汤剂口服。方药组成: 白花蛇舌草30g, 山慈菇10g, 八月札15g, 半枝莲15g, 白僵蚕10g, 生黄芪30g, 炒白术10g, 太子参15g, 麦冬15g, 炒楂曲(各)10g。每日1剂, 取汁200mL, 分早晚2次温服(重症患者鼻饲)。可根据患者病情变化, 在主方基础上酌情加减。

2组均以治疗14d为1个周期, 疗程均为42d(3个周期)。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 Karnofsky(卡氏, KPS)功能状态评分 参照KPS功能状态评分标准^[7]评价2组患者治疗前后体力状况。KPS功能状态评分标准: 正常, 无症状和体征为100分; 能进行正常活动, 有轻微症状和体征为90分; 勉强进行正常活动, 有一些症状或体征为80分; 生活能自理, 但不能维持正常生活和工作为70分; 生活能大部分自理, 但偶尔需要别人帮助为60分; 常需要人照料为50分; 生活不能自理, 需要特别照顾和帮助为40分; 生活严重不能自理为30分; 病重, 需要住院和积极的支持治疗为20分; 重危, 临近死亡为10分; 死亡为0分。

3.1.2 KPS功能状态评分疗效判定 提高: 治疗后KPS功能状态评分较治疗前提高 ≥ 10 分; 稳定: 治疗后评分变化 < 10 分; 下降: 治疗后评分降低 ≥ 10 分。提高稳定率=(提高+稳定)/总例数 $\times 100\%$ 。^[7]

3.1.3 中医证候积分 参考《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8]制定中医证候分级量化评分表, 将纳差、乏力、水肿、气短、腹胀按无、轻、中、重分别记0、1、2、3分, 比较治疗前后2组患者的中医证候积分变化情况。

3.1.4 外周血IL-6、TNF- α 水平 采用酶联免疫吸附测定(Elisa)法检测2组患者治疗前与治疗第14、28、42天外周血IL-6、TNF- α 水平。

3.2 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示, 成组数据和配对数据采用 t 检验。计数资料用绝对数或相对数进行描述; 提高稳定率的比较, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2组患者治疗前后KPS功能状态评分比较 见表1。

表1 治疗组与对照组治疗前后KPS功能状态评分比较($\bar{x} \pm s$) 单位: 分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	68.20 \pm 11.63	79.20 \pm 12.11 [#]
对照组	30	66.20 \pm 13.21	74.20 \pm 14.46 [*]

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功能状态评分疗效比较 见表2。

表2 治疗组与对照组治疗前后KPS功能状态评分疗效比较 单位: 例

组别	例数	提高	稳定	下降	提高稳定率/%
治疗组	30	11	16	3	90.0 [#]
对照组	30	5	13	12	60.0

注: 与对照组比较, $\#\#\#P < 0.01$ 。

3.3.3 2组患者治疗前后中医证候积分比较 见表3。

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
纳差	30	2.20 \pm 0.63	1.15 \pm 0.60 [#]	2.23 \pm 0.71	1.81 \pm 0.62 [*]
乏力	30	1.91 \pm 0.71	1.01 \pm 0.67 [#]	2.00 \pm 0.73	1.56 \pm 0.82 [*]
水肿	30	1.67 \pm 0.63	1.24 \pm 0.59 [*]	1.91 \pm 0.54	1.41 \pm 0.93 [*]
气短	30	1.66 \pm 0.93	1.05 \pm 0.77 [*]	1.59 \pm 0.83	1.15 \pm 0.61 [*]
腹胀	30	2.17 \pm 0.65	1.18 \pm 0.59 [#]	2.23 \pm 0.56	1.55 \pm 0.66 [*]
总分	30	9.61 \pm 2.17	5.63 \pm 1.99 [#]	9.96 \pm 2.09	7.48 \pm 2.24 [*]

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

3.3.4 2组患者治疗前及治疗后各时期外周血IL-6、TNF- α 水平比较 见表4。

4 讨论

肿瘤恶液质是一种严重的机体代谢紊乱综合征,临床主要表现为体重下降、疲劳乏力、厌食消瘦、

免疫系统受损等,能量代谢异常是其主要特点^[9]。其具体发生机制复杂且尚未完全明确,有观点认为,肿瘤恶液质发生的主要原因是肿瘤细胞通过释放某些细胞因子(IL-6、TNF- α 等)致全身代谢紊乱,这些细胞因子会在一定程度上导致不可逆的骨骼肌质量丢失,促进机体能量分解^[6]。临床以营养支持、改善食欲、止痛及对症治疗为主,但疗效欠佳,不能有效逆转肿瘤恶液质的进展。

恶液质可归属于中医学“虚劳病”范畴,“虚”是指人体阴血与阳气的亏虚,“劳”是指人体脏腑的过度伤耗,虚劳是一种以气血阴阳亏虚、久虚不复为主要病机的慢性虚损性病证,其发病机制主要是气滞血瘀、痰湿凝聚、热毒内蕴等。对于晚期恶性肿瘤引起的虚劳症状,治疗宜攻补兼顾,用方应以气血阴阳为纲、五脏虚候为目,根据具体辨证灵活配合运用化痰、散结、解毒等治法。“癌毒”理论是国医大师周仲瑛教授根据几十年临床经验提出的中医理论,周教授认为癌毒是肿瘤发病的根本原因,提倡治疗肿瘤要抗癌解毒贯穿始终,并辅以适当的益气扶正,消癌解毒方正是在此理论指导下,依据恶性肿瘤“痰瘀郁毒,正气亏耗”这一基本病理机制,以“消癌解毒,益气养阴”为法拟定的抗癌有效方。已有大量前期实验及临床数据支持消癌解毒方具有明显的抗肿瘤及增强免疫力作用,其作用机制可能与促进肿瘤细胞凋亡、提高机体免疫能力有关^[10]。方中以白花蛇舌草为君,辅以山慈菇、八月札清热解毒、消痞散结,协同起到抗肿瘤作用。药理学研究证实白花蛇舌草具有细胞毒作用,能有效抑制肿瘤增殖,诱导肿瘤细胞凋亡,逆转肿瘤多药耐药^[11]。半枝莲凉血解毒、清热利湿,白僵蚕化痰散结、活血通络,药理学研究证实半枝莲的主要成分黄酮和僵蚕中的麦角甾醇、棕榈酸等成分对多种恶性肿瘤有抑制作用^[12]。肿瘤恶液质的治疗应注重调理后天之本,因此选用黄芪、太子参、炒白术、麦冬等药益气健脾,养血和胃,达到扶助正气以祛邪外出的作用,药理学研究证实益气药具有增强机体免疫力、促进机体代谢、诱导肿瘤细胞凋亡的作用^[13]。全方佐以炒楂曲消导助运,保护脾胃功能。诸药合用,正气得复,邪气得除。纵观全方,扶正祛邪,攻补兼施,标本同治。

表4 治疗组与对照组治疗前及治疗后各时期外周血IL-6、TNF- α 水平比较($\bar{x}\pm s$) 单位: $\mu\text{g/L}$

指标	组别	例数	治疗前	治疗第14天	治疗第28天	治疗第42天
IL-6	治疗组	30	67.92 \pm 25.25	61.32 \pm 20.91	30.93 \pm 21.32 [#]	15.71 \pm 21.33 [#]
	对照组	30	56.92 \pm 25.30	56.19 \pm 20.82	54.81 \pm 21.60	51.30 \pm 25.92
TNF- α	治疗组	30	2.40 \pm 0.72	2.21 \pm 0.54	1.81 \pm 0.32 [#]	1.21 \pm 0.43 [#]
	对照组	30	2.51 \pm 0.61	2.62 \pm 0.51	2.42 \pm 0.61	2.80 \pm 0.42

注:与本组治疗前比较,* $P<0.05$;与同期对照组比较,# $P<0.05$ 。

TNF- α 通过干扰肝心磷脂代谢等途径促进恶液质的发生,又被称为恶液质因子,此指标有助于监测患者的病情和预后反应^[14]。IL-6是一种免疫调节性细胞因子,主要具有免疫调节和参与炎症反应的作用,可通过直接和间接靶向多个系统调节代谢和内分泌功能的改变,其升高与肿瘤恶液质代谢改变相关,检测外周血IL-6浓度对肿瘤恶液质的早期发现及治疗具有指导意义^[15]。

本研究结果显示,加用消癌解毒方能显著降低晚期肿瘤恶液质患者KPS功能状态评分,改善纳差、乏力、腹胀等症状,降低外周血IL-6、TNF- α 水平,提高患者生活质量。提示消癌解毒方可能通过抑制患者体内IL-6、TNF- α 的表达,进而抑制骨骼肌耗损、机体能量分解,从而起到控制肿瘤恶液质发生的作用。下一步拟进行长期随访及多中心研究,进一步证实本治疗方案的有效性。

参考文献

- [1] TISDALE M J.Mechanisms of cancer Cachexia[J].Physiol Rev, 2009, 89 (2): 381.
- [2] 崔一怡,徐至理,李妍,等.中医药治疗晚期肿瘤恶病质的进展[C]//中国中西医结合学会肿瘤专业委员会.第十七届全国中西医结合肿瘤学术大会摘要集.2019: 53.
- [3] 周红光,陈海彬,吴勉华,等.消癌解毒方配合化疗治疗中晚期恶性肿瘤临床疗效观察[J].中华中医药杂志, 2010, 25 (7): 1140.
- [4] 孙燕.内科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社, 2001: 24.
- [5] AMIN M B, GREENE F L, EDGE S, et al.AJCC cancer staging manual[M].8th ed.New York: Springer, 2014: 5.
- [6] FEARON K, STRASSER F, ANKER S D, et al.Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J].Lancet Oncol, 2011, 12 (5): 489.
- [7] 孙燕,周际昌.临床肿瘤内科学[M].3版.北京:人民卫生出版社, 1996: 24.
- [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: 362.
- [9] PENNA F, BALLARÒ R, BELTRÀ M, et al.The skeletal muscle as an active player against cancer Cachexia[J].Front Physiol, 2019, 10: 41.
- [10] 周红光,吴勉华.消癌解毒方抗肿瘤作用的实验研究[J].时珍国医国药, 2010, 21 (4): 815.

徐氏醒脾开胃方治疗餐后不适综合征湿浊中阻证 临 床 研 究

马 靖 孙月婷 刘 婷 卢海霞 宋昌娟 曾树宏 赵旦娅 陆为民

(南京中医药大学附属医院,江苏南京210029)

摘 要 目的:观察徐氏醒脾开胃方对餐后不适综合征湿浊中阻证的临床疗效及对血清P物质(SP)、降钙素基因相关肽(CGRP)的影响。方法:将120例餐后不适综合征湿浊中阻证患者采用随机数字表法分为治疗组和对照组,每组60例。治疗组予徐氏醒脾开胃方治疗,对照组予莫沙必利分散片治疗。2组均于治疗4周后进行临床疗效比较。同时选取治疗组20例患者,采用酶联免疫吸附测定法(ELISA)检测治疗前、后血清中SP、CGRP的水平,并与医院体检中心随机选取的体检结果正常者20例作对照比较。结果:治疗后2组患者各中医证候积分及总积分均较治疗前下降($P<0.01$),且治疗组显著低于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$);治疗组总有效率为96.67%,明显高于对照组的85.00%;健康对照组血清SP水平明显高于治疗组治疗前,而血清CGRP水平明显低于治疗组治疗前($P<0.01$);治疗后,治疗组血清SP水平较治疗前显著升高,而CGRP水平较治疗前显著降低($P<0.01$)。2组患者均未出现明显不良反应。结论:徐氏醒脾开胃方可显著改善餐后不适综合征患者的临床症状,调节血清SP、CGRP的水平可能是徐氏醒脾开胃方治疗本病的作用机制之一。

关键词 餐后不适综合征;湿浊中阻;徐氏醒脾开胃方;中药复方;P物质;降钙素基因相关肽

中图分类号 R573.05 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2020)12-0025-04

基金项目 国家中医药管理局“徐景藩学术经验传承研究室”建设项目(国中医药人教发[2010]59号);江苏省中医药管理局重点项目(ZD201704)

餐后不适综合征(postprandial distress syndrome, PDS)是功能性胃肠病(functional gastrointestinal disease, FGIDS)的一个亚型,临床上常表现为餐后饱胀不适(以致影响正常活动)、早饱不适(以致不能完成平常餐量进食),且无可解释其症状的器质性、系统性或代谢性疾病^[1]。本病往往由进餐诱发症状,并持续于餐后。一项对国内35 834例具有消化不良症状的患者的问卷调查结果显示,餐后饱胀不适者占57.12%,早饱者占40.21%,且63.14%的患

者主要症状与进食相关^[2]。随着社会生活节奏的加快,人们生活压力日趋增加,餐后不适综合征的发病率逐年升高。相关调查研究显示,功能性消化不良(functional dyspepsia, FD)中约42.60%为PDS患者^[3],因而PDS已成为临床常见病、高发病。徐景藩教授为首届国医大师,一生致力于脾胃病的诊疗,对消化系统疾病的诊治提出诸多创见。近年来,课题组开展了徐氏醒脾开胃方治疗PDS湿浊中阻证的临床研究,获得了较好效果,现报道如下。

- [11] 毛宇,徐芳,徐小娟,等.白花蛇舌草抗肿瘤成分及其作用机理研究进展[J].现代预防医学,2015,42(17):3128.
- [12] 程杏安,蒋旭红,刘展眉,等.僵蚕七种化学成分抗肿瘤活性的初步研究[J].仲恺农业工程学院学报,2015,28(4):35.
- [13] 秦海燕,牛道立,蒋昌斌,等.注射用黄芪多糖联合三维适形放疗治疗老年肺癌临床观察[J].中国肿瘤临床,2009,36(24):1401.
- [14] PEYTA L, JARNOUEN K, PINAULT M, et al.Regulation of hepatic cardiolipin metabolism by TNF α : Implication in cancer Cachexia[J].Biochim et Biophys Acta, 2015,

1851(11):1490.

- [15] FLINT T R, JANOWITZ T, CONNELL C M, et al.Tumor-induced IL-6 reprograms host metabolism to suppress anti-tumor immunity[J].Cell Metab, 2016, 24(5):672.

第一作者:高震(1989—),男,医学硕士,主治医师,肿瘤学专业。

通讯作者:杨静,医学博士,主任中医师,教授,硕士研究生导师。1059116893@qq.com

修回日期:2020-07-16

编辑:蔡强