

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2017.09.011

临床研究

益气健脾化积方对胃癌化疗气虚血瘀证患者生活质量影响的随机双盲安慰剂对照试验

陈婉珍¹, 徐婷婷², 朱方石^{1,2*}, 霍介格², 李勇³,
封革⁴, 王中奇⁵, 钱建业⁶, 潘迎英⁷, 曹蕊云⁸

(1. 南京中医药大学第三临床医学院, 江苏省南京市栖霞区红山路十字街 100 号, 210046; 2. 南京中医药大学附属中西医结合医院; 3. 第二军医大学附属公利医院; 4. 南京江北人民医院; 5. 上海中医药大学附属龙华医院; 6. 泰州市姜堰中医院; 7. 张家港市中医医院; 8. 常州市武进中医医院)

摘要 目的 评价益气健脾化积方对胃癌化疗气虚血瘀证患者生活质量的影响。方法 收集 7 家医院 58 例胃癌化疗气虚血瘀证患者, 采取随机分组、双盲、单模拟、安慰剂平行对照的多中心临床研究方案, 在多西他赛联合顺铂化疗方案的基础上治疗组 (31 例) 口服益气健脾化积方免煎颗粒, 对照组 (27 例) 口服益气健脾化积方免煎颗粒模拟剂, 每日 1 剂, 疗程 8 周。于治疗前及治疗期间每周随访 1 次, 对生活质量、中医症状体征及体力状态进行观察。结果 治疗 8 周时治疗组生活质量评分、中医症状体征及体力状态与治疗前比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 对照组治疗前后不同时间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗 8 周时治疗组中医症状体征分级量化积分与对照组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 益气健脾化积方可显著改善胃癌化疗患者中医症状体征, 对改善患者的生活质量及体力状态具有潜在疗效。

关键词 胃癌; 益气健脾化积方; 化疗; 生活质量; 气虚血瘀证

胃癌是常见恶性肿瘤之一, 其死亡率居我国恶性肿瘤死亡率第 3 位, 手术联合化疗是治疗胃癌的主要方法, 但其 5 年生存率仍低于 30%, 且患者生活质量较低^[1]。益气健脾化积方是南京中医药大学刘沈林教授之经验效方, 化裁于香砂六君子汤、当归补血汤和三棱丸, 具有健脾益气、祛邪消积的功效。前期我们对该方的机制进行了中医理论探讨, 认为脾胃虚弱、瘀滞内积是胃癌发生发展的基本病机, 健脾益气扶正、化瘀消积祛邪为治疗大法^[2]。为了进一步评价其疗效, 我们对 58 例胃癌气虚血瘀证化疗患者治疗前后的生活质量评分、中医症状体征分级量化积分及体力状态评分等指标进行了观察与评价, 报告如下。本研究经江苏省中西医结合医院伦理委员会批准 (批件号: 2013LW032)。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断参照中华人民共和国卫生部医政司《胃癌诊疗规范 (2011 年版)》^[3], 经内镜及组织病理学确诊为胃癌; 中医辨证标准参考《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 中气虚血瘀证。

1.2 纳入标准

符合上述西医诊断标准及中医辨证标准; 年龄 18 ~ 75 岁; 患者卡氏评分 (KPS)^[5] ≥ 60 分; 预计生存期 > 3 个月; 具有化疗适应症; 患者签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并有严重心、脑、肝、肾、血液、神经精神疾病患者; 入组前 4 周内接受过其他治疗或正在参加其他药物临床试验的患者; 酗酒或吸毒者; 妊娠期、哺乳期妇女。

1.4 脱落标准

受试者依从性差导致疗效判断受到影响, 或受试者资料不全, 无法做出疗效判断以及安全判断;

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2012089)

* 通讯作者: zhufangshi@126.com, (025) 52362761

出现严重的不良事件、并发症,导致无法继续进行试验;因故不能继续参加临床试验,或任何原因患者要求退出试验;对药物有过敏反应者。

1.5 一般资料

本研究采用随机分组、患者及研究者盲法、单模拟剂平行对照的多中心临床研究方案,由 SAS 8.2 统计软件编码产生随机数字表,第三方人员对药品进行随机编号,并采用不透光信封对随机方案进行隐藏。病例来源于 2013 年 10 月至 2015 年 12 月间在南京中医药大学附属中西医结合医院、上海中医药大学附属龙华医院、第二军医大学附属公利医院、南京江北人民医院、常州市武进中医医院、泰州市姜堰中医院以及张家港市中医院 7 家医院住院治疗的胃癌化疗气虚血瘀证患者 68 例,按照方案将其随机分为治疗组和对照组各 34 例。治疗组中男 22 例,女 12 例;平均年龄 (57.97 ± 8.18) 岁;平均病程 (2.78 ± 4.57) 年;有胃癌家族史者 2 例,有吸烟史者 8 例,有长期饮酒史者 7 例。对照组中男 22 例,女 12 例;平均年龄 (59.41 ± 11.87) 岁;平均病程 (2.15 ± 3.34) 年;有胃癌家族史者 1 例,有吸烟史者 7 例,有长期饮酒史者 4 例。两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。

2 方法

2.1 治疗方法

胃癌化疗 DC 方案: 1) 多西他赛 (齐鲁制药有限公司,批号 809020EW) 75 mg/m^2 静脉滴注,持续 1 h,第 1 天; 2) 顺铂 (江苏豪森药业股份有限公司,批号 061205) 75 mg/m^2 静脉滴注,持续 1~3 h,第 1 天。每 4 周重复 1 次为 1 个疗程,共 2 个疗程。

治疗组在化疗方案基础上给予益气健脾化积方免煎颗粒,组成:炙黄芪 15 g,党参 15 g,炒白术 10 g,炒白芍 10 g,法半夏 10 g,陈皮 6 g,当归 10 g,莪术 10 g,三棱 10 g,石见穿 30 g,白花蛇舌草 30 g,炙甘草 5 g。免煎颗粒剂由江阴天江药业制备,批号 1109729。

对照组在化疗方案基础上给予益气健脾化积方免煎颗粒模拟剂 (含益气健脾化积方 5% 的生药量及淀粉、苦味剂、食用色素等,与治疗颗粒剂包装、外观、口感及剂量相同,由江阴天江药业制备,批号 1110024。两组均自化疗前 1 周开始服用中药,连续 56 天。每日 1 袋,分 2 次早晚冲服。

2.2 观察指标及方法

治疗前及治疗期间每周进行 1 次随访,共进行 8 周的随访观察及评分记录。

2.2.1 生活质量评分 参照肿瘤患者生活质量评分表 (QLQ)^[8],满分 60 分。生活质量极差: < 20 分;差: 21~30 分;一般: 31~40 分;较好: 41~50 分;良好: 51~60 分。

2.2.2 中医症状体征分级量化评分 参照《胃癌症状分级量化表》^[9],对胃痛、腹胀、食少、暖气、泛酸、呕吐、便溏、便秘、黑便、乏力及消瘦等症状按无症状 (0 分)、轻度 (1 分)、中度 (2 分)、重度 (3 分) 评分。

2.2.3 体力状态评分 采用 KPS^[8] 进行评价。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件,计量资料数据用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间基线资料及组内比较采用 t 检验,不同随访时间重复测量资料采用重复测量数据方差分析,若 Mauchly 球形假设检验显示不符合球形假设,则用重复测量方差分析的 Greenhouse-Geisser 校正,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

实际完成病例 58 例,其中对照组 27 例,治疗组 31 例。病例脱落 10 例,脱落率 14.7%,对照组脱落 7 例,2 例因患者自觉效果不明显而申请退出,5 例未按时服药;治疗组脱落 3 例,3 例均因患者自觉效果不明显而申请退出。

3.1 两组患者生活质量评分比较

表 1 示,采用重复测量方差分析,不符合 Mauchly 球形检验,Greenhouse-Geisser 检验显示:不同随访时间比较 $F = 0.87$, $P = 0.03$;时间与组间交互作用 $F = 1.25$, $P = 0.29$;组间比较 $F = 0.12$, $P = 0.09$,说明不同随访时间的生活质量差异有统计学意义,但治疗后不同时间两组患者生活质量评分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗 8 周时与治疗前生活质量评分比较,差异有统计学意义 ($P = 0.04$),对照组治疗前后不同时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析生活质量评分的变化趋势发现,治疗 5 周时两组间评分显示差异趋势,且治疗组评分增高的总体趋势更明显。

3.2 两组患者中医症状体征分级量化积分比较

表 1 示,采用重复测量方差分析,不符合

表 1 两组胃癌化疗气虚血瘀证患者治疗前后不同时间生活质量评分、中医症状体征分级量化积分及体力状态评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

随访时间	生活质量评分		中医症状体征分级量化积分		体力状态评分	
	治疗组 (31 例)	对照组 (27 例)	治疗组 (31 例)	对照组 (27 例)	治疗组 (31 例)	对照组 (27 例)
治疗前	52.33 $\pm$ 6.12	52.29 $\pm$ 5.95	4.44 $\pm$ 3.68	4.35 $\pm$ 3.78	84.95 $\pm$ 8.55	86.77 $\pm$ 7.48
治疗 1 周	51.70 $\pm$ 6.53	51.61 $\pm$ 6.22	4.59 $\pm$ 4.18	4.26 $\pm$ 3.60	86.67 $\pm$ 8.32	84.03 $\pm$ 8.35
治疗 2 周	52.29 $\pm$ 5.86	52.03 $\pm$ 5.43	4.00 $\pm$ 3.55	3.94 $\pm$ 3.15	86.30 $\pm$ 8.84	86.77 $\pm$ 7.02
治疗 3 周	52.00 $\pm$ 6.13	51.81 $\pm$ 5.78	3.33 $\pm$ 2.62	3.77 $\pm$ 2.85	87.04 $\pm$ 9.12	85.56 $\pm$ 6.98
治疗 4 周	51.67 $\pm$ 6.74	51.81 $\pm$ 5.85	3.67 $\pm$ 3.80	3.77 $\pm$ 2.75	86.77 $\pm$ 8.77	87.74 $\pm$ 6.69
治疗 5 周	51.41 $\pm$ 7.11	50.97 $\pm$ 6.59	3.78 $\pm$ 3.83	4.13 $\pm$ 3.39	89.50 $\pm$ 7.86	88.39 $\pm$ 6.88
治疗 6 周	52.59 $\pm$ 6.44	50.84 $\pm$ 6.50	3.89 $\pm$ 3.91	4.06 $\pm$ 3.04	85.93 $\pm$ 8.44	88.06 $\pm$ 7.92
治疗 7 周	53.37 $\pm$ 5.90	50.90 $\pm$ 6.52	3.11 $\pm$ 3.41	3.73 $\pm$ 2.82	86.67 $\pm$ 8.32	87.42 $\pm$ 8.15
治疗 8 周	54.22 $\pm$ 4.49*	51.81 $\pm$ 5.70	2.11 $\pm$ 2.29* Δ	3.55 $\pm$ 2.68	88.52 $\pm$ 7.70*	87.10 $\pm$ 7.39

注: 与治疗组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与对照组同时间比较, $\Delta P < 0.05$

Mauchly 球形检验, *Greenhouse-Geisser* 检验显示: 同随访时间比较 $F = 63.05$, $P = 0.01$; 时间与组间交互作用 $F = 2.36$, $P = 0.12$; 组间比较 $F = 3.09$, $P = 0.04$, 表明治疗后不同随访时间及两组患者间的中医症状体征分级量化积分存在统计学差异 ($P < 0.05$)。治疗组治疗 8 周时与治疗前中医症状体征分级量化积分比较, 差异具有统计学意义 ($P = 0.01$), 对照组治疗前后不同时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗 8 周时治疗组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.04$)。分析中医症状体征分级量化积分的变化趋势发现, 治疗 6 周后两组间评分显示差异趋势, 且治疗组评分降低的总体趋势更明显。

3.3 两组患者体力状态比较

表 1 示, 采用重复测量方差分析, 采用重复测量方差分析, 不符合 *Mauchly* 球形检验, *Greenhouse-Geisser* 检验显示: 不同随访时间比较 $F = 0.93$, $P = 0.05$; 时间与组间交互作用 $F = 3.06$, $P = 0.91$; 组间比较 $F = 4.17$, $P = 0.06$, 说明不同随访时间的体力状态评分差异有统计学意义, 两组间患者的体力状态评分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组治疗 8 周时与治疗前体力状态评分比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.03$); 对照组治疗前后不同时间比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析体力状态评分的变化趋势发现, 对照组的体力状态评分波动较明显, 治疗组治疗 8 周时略显优势。

4 讨论

DC 方案 (多西他赛联合顺铂) 为胃癌常用的化疗方案之一, 可通过抑制细胞的分裂从而控制癌细胞的增殖, 还可调控基因表达促使癌细胞凋亡等^[8]。顺铂可通过诱导肿瘤抑制基因的表达等途径从而促进癌细胞的凋亡^[9], 在恶性肿瘤的治疗

中起到重要作用。但多西他赛及顺铂具有诸多不良反应主要包括过敏反应、骨髓抑制、神经毒性及胃肠道毒性等^[10-11]。近年来越来越多研究显示, 中医药在抑制化疗药物的毒副反应和提高患者生活质量方面显示出一定优势^[12-13]。益气健脾化积方由炙黄芪、党参、法半夏、陈皮、炒白术、炒白芍、当归、莪术、三棱、石见穿、白花蛇舌草、炙甘草等组成, 具有健脾益气, 祛邪消积之功。现代药理研究显示, 黄芪具有调节机体免疫、诱导肿瘤细胞凋亡等作用^[14]; 党参多糖可直接抑制肿瘤活性^[15]; 白术可通过减少肿瘤细胞增殖、增加对肿瘤细胞的细胞毒作用等可能机制发挥功效^[16]。此外, 组方中三棱、莪术等其他中药对肿瘤细胞亦有不同程度抑杀作用及缓解化疗毒副作用^[17]。

生活质量是顺应医学模式的转变而产生的一类新的健康指标, 其既强调客观指标的检验, 又注重主观指标的测评, 能更加全面地反映患者健康状况^[18]。本研究结果显示, 治疗组治疗前后比较患者的中医症状体征分级量化积分显著改善, 且与对照组相比差异具有统计学意义, 说明益气健脾化积方对于改善胃部不适症状及体征的作用效果明显。治疗前后生活质量评分和体力状态评分有显著改善, 与对照组相比差异无统计学意义, 但评分分别从治疗 5 周和治疗 8 周随访时始显示差别趋势, 考虑可能与样本量偏少, 中药发挥疗效作用缓慢渐进, 观察周期偏短有关。总之, 胃癌化疗气虚血瘀证患者服用益气健脾化积方, 可改善生活质量、体力状态和中医症状体征, 说明益气健脾化积方能改善胃癌气虚血瘀证化疗患者的生活质量, 并随着时间的延长其作用更加明显, 但需进一步扩大样本量、延长观察周期, 进行系统的客观评价。

参考文献

[1] 中华医学会消化内镜学分会, 中国抗癌协会肿瘤内镜

- 学专业委员会. 中国早期胃癌筛查及内镜诊治共识意见 [J]. 胃肠病学, 2014, 19(7): 408-427.
- [2] 李堃, 林安安, 朱方石. 益气健脾化积方对胃癌化疗增效的理论机制探讨 [J]. 中国医药导报, 2016, 13(1): 95-97.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011 年版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 4(5): 62-71.
- [4] 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: 378, 383-384.
- [5] 柏和. 基层医生肿瘤诊治手册 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2008: 356.
- [6] 罗健, 孙燕, 吴冠青, 等. 癌症患者生活质量调查表的编制及试测 [J]. 实用肿瘤杂志, 1996, 11(6): 252-255.
- [7] 国家中医药管理局医政司. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案 [M]. 北京: 国家中医药管理局, 2012: 328.
- [8] 郭晨煜, 孙永旭, 祝伟伟, 等. 多西他赛不良反应及处理对策研究进展 [J]. 中国药房, 2013, 24(48): 4598-4602.
- [9] 刘玲, 李孟森, 李淑艳, 等. 低剂量顺铂通过 p38MAPK 介导的 DNMT1 下调降低 p21 与 p16 启动子甲基化上调 p21 与 p16 表达 [J]. 中国生物化学与分子生物学报, 2016, 32(6): 649-655.
- [10] 王涛, 赵磊, 李榆, 等. 周剂量多西他赛联合顺铂与周剂量多西他赛联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的临床研究 [J]. 中国癌症杂志, 2015, 25(2): 150-154.
- [11] 宋飞翔, 崔玉梅, 阮新建, 等. 多西紫杉醇联合顺铂治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 中国医药导报, 2012, 9(3): 81-83.
- [12] 周阿高, 李琰, 洪声, 等. 中医药联合化疗治疗胃癌疗效的 Meta 分析 [J]. 世界中西医结合杂志, 2010, 5(5): 376-380.
- [13] 刘磊, 卞卡. 顺铂耐药的分子机制及中药干预的研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2014, 39(17): 3216-3220.
- [14] 梁欣娜, 张兴燊, 滕红丽. 中药及其有效成分抗肿瘤作用研究 [J]. 时珍国医国药, 2013, 24(1): 119-122.
- [15] 杨丰榕, 李卓敏, 高建平. 党参多糖分离鉴定及体外抗肿瘤活性的研究 [J]. 时珍国医国药, 2011, 22(12): 2876-2878.
- [16] 向小庆, 叶红. 白术抗肿瘤作用的研究及应用进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(8): 367-369.
- [17] 张莹, 朱萱萱, 王海丹. 三棱莪术组方对人胃癌细胞 SGC-7901 移植瘤裸鼠血清 COX-2、VEGF 和 bFGF 含量的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(5): 1196-1199.
- [18] 郑君, 郑坚, 郑培永. 生存质量量表在胃癌疗效评价中的应用进展 [J]. 中西医结合学报, 2008, 6(3): 304-310.

Effect of *Yiqi Jianpi Huaji Fang* (益气健脾化积方) on Quality of Life in Gastric Cancer Patients with Chemotherapy of Qi Deficiency and Blood Stasis Type: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Trial

CHEN Wanzhen¹, XU Tingting², ZHU Fangshi^{1,2}, HUO Jiege², LI Yong³, FENG Ge⁴, WANG Zhongqi⁵, QIAN Jianye⁶, PAN Yingying⁷, CAO Ruiyun⁸

(1. Third School of Clinical Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210046; 2. Hospital of Integrative Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine; 3. Gongli Hospital Affiliated to The Second Military Medical University; 4. Nanjing Jiangbei People's Hospital; 5. Longhua Hospital, Shanghai University of Chinese Medicine; 6. Jiangyan Hospital of Chinese Medicine in Taizhou; 7. Zhangjiagang Hospital of Chinese Medicine; 8. Wujin Hospital of Chinese Medicine in Changzhou)

ABSTRACT Objective To evaluate the effect of *Yiqi Jianpi Huaji Fang* (益气健脾化积方, YQJPHJF) on quality of life (QOL) of gastric cancer patients with chemotherapy of Qi deficiency and blood stasis type. **Methods** The researchers collected 58 gastric cancer patients with chemotherapy of Qi deficiency and blood stasis type from 7 hospitals to conduct a multi-centered, randomized, double-blind, single-dummy, paralleled, placebo-controlled trial. In addition to the chemotherapy of Docetaxel plus cisplatin, the treatment group (31 cases) was administered oral YQJPHJF granules, the control group (27 cases) was given YQJPHJF granules placebo, one dose daily for 8 weeks. The patients were followed before and in the treatment once a week to assess their QOL, Chinese medicine symptoms and signs and physical status. **Results** In the 8th week, the QOL score, classification and quantitation score and physical status score showed a significant statistic difference compared with those before treatment ($P < 0.05$). In the control group, there was no significant statistic difference before and after treatment ($P > 0.05$). In the 8th week, the classification and quantitation score of symptom and sign in Chinese medicine in the treatment group showed a significant statistic difference compared with that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** YQJPHJF could apparently improve the Chinese medicine symptoms and signs of gastric cancer with chemotherapy, and seems to have a potential efficacy in improving their QOL and physical status.

Keywords gastric cancer; *Yiqi Jianpi Huaji Fang* (益气健脾化积方); chemotherapy; quality of life (QOL); Qi deficiency and blood stasis syndrome

(收稿日期: 2016-10-10; 修回日期: 2016-12-29)

编辑: 柴倩云