

健脾益气化痰方辨证加减对肺癌化疗患者癌性疲乏的影响

谭翔文¹ 陈学芬² 陈 正² 游 捷^{1*}

(1. 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科, 上海市宛平南路 725 号, 200032;

2. 上海中医药大学基础医学院)

* 通讯作者: youjiey@163.com, (021)64385700

[摘要] 目的 采用癌性疲乏量表(CFS)观察健脾益气化痰方结合辨证方药对肺癌化疗患者癌性疲乏的疗效。方法 将 63 例肺癌将行化疗患者随机分为中药干预组(32 例)和空白对照组(31 例)。两组均按照既定化疗方案施行化疗, 中药干预组在化疗第 1 天开始服用健脾益气化痰方并结合辨证中药治疗, 连服 2 周。观察两组患者化疗前、化疗第 3 天、化疗第 14 天 CFS 各维度、总分评分及红细胞、血红蛋白、白细胞、中性粒细胞绝对值。结果 化疗后第 14 天, 中药干预组 CFS 各维度及总分均较本组化疗前及化疗后第 3 天下降($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 空白对照组情感维度、躯体维度及总分较化疗前增加, 但较化疗后第 3 天下降, 差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。化疗后第 14 天中药干预组患者 CFS 各维度及总分均低于空白对照组($P<0.05$)。两组患者化疗后第 14 天及空白对照组化疗后第 3 天红细胞、血红蛋白均较本组化疗前减少($P<0.05$); 两组患者化疗前后白细胞、中性粒细胞绝对值比较差异均无统计学意义($P>0.05$); 两组患者各理化指标各时间点比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 健脾益气化痰方结合辨证中药能改善肺癌化疗患者癌性疲乏症状, 减少化疗毒副反应。

[关键词] 肺癌; 化疗; 癌因性疲乏; 癌性疲乏量表; 健脾益气化痰方

Effect of Modified Spleen-Fortifying Qi-Boosting Phlegm-Transforming Formula on Lung Cancer Related Fatigue

TAN Xiangwen¹, CHEN Xuefen², CHEN Zheng², YOU Jie¹

(1. Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 200032; 2. Shanghai University of Chinese Medicine)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Modified Spleen-fortifying Qi-boosting Phlegm-transforming Formula on lung cancer related fatigue with Cancer Fatigue Scale (CFS). **Methods** Sixty three cases of lung cancer were randomized into Chinese medication intervention group of 32 cases and blank control group of 31 cases. Both groups were given chemotherapy. The Chinese medication group was given Modified Spleen-fortifying Qi-boosting Phlegm-transforming Formula from the 1st day of the chemotherapy for 2 weeks. The dimensions of CFS, total score and the absolute counts of red blood cells (RBC), hemoglobin, white blood cells (WBC) and neutrophils were observed before and after chemotherapy. **Results** The dimensions of CFS and total scores significantly decreased on the 14th day of chemotherapy as compared with before chemotherapy and the 3rd day of chemotherapy ($P<0.05$ or $P<0.01$) in the Chinese Medication group. The emotion dimension, body dimension and total score significantly increased in the blank control group as compared with before chemotherapy, but significantly decreased as compared with the 3rd day of chemotherapy ($P<0.05$ or $P<0.01$). On the 14th day of chemotherapy, the dimensions of CFS and total score in the Chinese medication group were lower than those in the blank control group ($P<0.05$). RBC and hemoglobin decreased on the 14th day of chemotherapy in both groups and on the 3rd day of chemotherapy in the blank control group ($P<0.05$). There was no significant difference between before and after chemotherapy in the absolute counts of WBC and neutrophils in both groups ($P>0.05$). There was no significant difference between groups in various physical and chemical indicators at each time point ($P>0.05$). **Conclusion** Modified Spleen-fortifying Qi-boosting Phlegm-transforming Formula for lung cancer could relieve fatigue in lung cancer patients undertaking chemotherapy and reduce the side effects of chemotherapy.

Keywords lung cancer; chemotherapy; cancer related fatigue; Cancer Fatigue Scale; Spleen-fortifying Qi-boosting Phlegm-transforming Formula

癌因性疲乏是与癌症和癌症治疗有关的一个高发率结果事件, 是癌症患者中极常见的症状, 严重影响患者的生活质量。化疗性疲乏是癌症患者因化疗诱发的疲乏症状, 属于中医“虚劳”、“虚损”的范

畴。临床运用中医辨证论治的优势, 能改善化疗性疲乏患者的症状。本研究观察了健脾益气化痰方结合辨证方药对化疗性疲乏患者国际常用的癌性疲乏量表(CFS)的影响, 现将结果报告如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准

①符合原发性肺癌诊断标准^[1],并经病理细胞学诊断证实为肺癌者。②符合第十次国际疾病分类修订会议(ICD-10CRF)诊断标准^[2-3]。③年龄18~70岁。④预生存期在3个月以上,经综合评估,即将接受化疗者。⑤体力状况(ECOG)评分^[4]在2分以下。⑥小学以上文化程度,无认知障碍者。⑦依从性好、愿意配合本研究、能接受相关治疗及各项理化检查者。⑧知情同意并签署知情同意书。

1.2 排除标准

①2个月内曾接受手术或放射治疗者。②中重度以上贫血(血红蛋白<90g/L)。③单纯或合并靶向治疗者。④晚期病情危重者。⑤患有精神疾病,或抑郁自评量表评分标准(SDS)标准分^{[5]109-115}高于53分,或焦虑自评量表评分标准(SAS)标准分^{[5]194-197}高于50分者。⑥既往合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病。⑦有药物及酒精依赖史。

1.3 一般资料

67例研究病例来源于2009年4月至2010年3月上海中医药大学附属龙华医院肿瘤三科和上海市胸科医院肺部肿瘤临床医学中心住院患者。采用随机数字表将67例患者分为中药干预组33例,空白对照组34例。中药干预组男22例,女11例;平均年龄(54.3±7.3)岁;病理分型:鳞癌6例,腺癌23例,小细胞癌2例,不能分类2例;病理分期:I期1例,II期3例,III期7例,IV期22例。空白对照组男22例,女12例;平均年龄(59.3±7.4)岁;病理分型:鳞癌7例,腺癌18例,小细胞癌7例,不能分类2例;病理分期:I期3例,II期4例,III期12例,IV期15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

两组患者均按照既定化疗方案施行化疗,使用的化疗方案有长春瑞滨+顺铂(NP),长春瑞滨+卡铂(NC),吉西他滨+顺铂(GP),吉西他滨+卡铂(GC),紫杉醇+顺铂(TP),培美曲塞+顺铂,培美曲塞+卡铂,多西他赛+顺铂,足叶乙苷+顺铂(EP),异环磷酰胺+足叶乙苷+顺铂(IEP)。中药干预组在化疗第1天,开始服用健脾益气化痰方[党参12g、白术12g、茯苓15g、薏苡仁30g、(姜)竹茹

12g、(姜)半夏12g、陈皮9g、谷芽30g、麦芽30g、鸡内金12g],同时辨证加减:如中焦气滞予紫苏梗、八月札、绿萼梅、旋覆花、木香等理气和胃;湿阻中焦予白扁豆、苍术、砂仁等健脾燥湿;中焦虚寒予吴茱萸、干姜、生姜、炮姜等温中散寒。中药煎剂由上海中医药大学附属龙华医院中药房制备,每日1剂,早晚各服用150ml,连服2周。

2.2 观察指标及方法

两组患者在化疗前、化疗后第3天及第14天,采用CFS各评估1次疲乏程度。CFS分别从躯体、情感、认知3个维度测量。每项条目分1~5 Likert等级,各维度计算时须减去调校分;总分为各维度之和,分数越高,疲乏程度越高。

化疗前、化疗后第3天及第14天检测两组患者红细胞、血红蛋白、白细胞、中性粒细胞绝对值。

2.3 统计学方法

采用SPSS 17.0统计软件进行统计分析。计量资料若满足正态性检验和方差齐性检验的要求,则用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来描述,组间比较采用成组 t 检验,各组治疗前后比较采用自身配对 t 检验,各组病例多次测量结果须满足球形检验,证实时间因素、组别、干预因素具有相关性,并采用重复测量方差分析相关数据^[6-7]。

3 结果

67例患者最终完成全部观察者63例,脱落病例4例(中药干预组1例,空白对照组3例)。此外,化疗后空白对照组仅23例复查了相关理化检查。观察结束时仅对有效数据进行统计分析。

3.1 两组患者化疗前后CFS各维度及总分比较

表1示,两组患者化疗后第3天CFS各维度及总分均较化疗前显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。化疗后第14天,中药干预组CFS各维度及总分均较本组化疗前及化疗后第3天下降,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);空白对照组情感维度、躯体维度及总分较化疗前增加,但较化疗后第3天下降,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。化疗后第14天两组患者CFS各维度及总分比较差异有统计学意义($P<0.05$),中药干预组均低于空白对照组。

3.2 两组患者化疗前后红细胞、血红蛋白、白细胞及中性粒细胞绝对值比较

表2示,两组患者化疗后第14天及空白对照组化疗后第3天红细胞、血红蛋白均较本组化疗前减

表 1 两组患者化疗前后 CFS 各维度及总分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	情感维度	认知维度	躯体维度	总分
中药干预组	化疗前	32	7.06±2.24	2.00±1.81	10.41±3.49▲	19.47±5.81
	化疗后第 3 天	32	11.84±1.69**	3.28±1.69*	17.75±4.13**	32.88±5.99**
	化疗后第 14 天	32	5.63±2.15**△△▲	1.28±1.61*△▲	8.13±3.91**△▲	15.03±6.39**△△▲
空白对照组	化疗前	31	6.32±3.37	2.32±1.92	8.48±3.90	17.13±7.91
	化疗后第 3 天	31	10.74±2.97**	4.19±2.81*	16.71±4.61**	31.65±8.52**
	化疗后第 14 天	31	8.42±2.93**△△	3.65±2.55*	14.77±2.62**△	26.84±5.59**△△

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与本组化疗后第 3 天比较,△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与空白对照组同时间点比较,▲ $P<0.05$

表 2 两组患者化疗前后红细胞、血红蛋白、白细胞及中性粒细胞绝对值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	红细胞($\times 10^{12}/L$)	血红蛋白(g/L)	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)
中药干预组	化疗前	32	3.69±0.45	113.41±13.98	5.91±2.10	3.77±1.92
	化疗后第 3 天	32	3.70±0.48	112.78±14.06	5.48±1.91	3.80±1.73
	化疗后第 14 天	32	3.57±0.48*△	110.03±14.73*	6.28±2.37	4.06±2.14
空白对照组	化疗前	23	3.98±0.43	115.78±11.26	6.19±2.00	4.02±1.86
	化疗后第 3 天	23	3.50±0.46*	107.20±12.51*	5.24±2.62	3.92±2.40
	化疗后第 14 天	23	3.70±0.44*△	110.87±11.07*	5.77±2.43	3.84±2.20

注:与本组化疗前比较,* $P<0.05$;与本组化疗后第 3 天比较,△ $P<0.05$

少,差异有统计学意义($P<0.05$);化疗后第 14 天,中药干预组红细胞较本组化疗后第 3 天减少,空白对照组红细胞较本组化疗后第 3 天升高,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者化疗后第 3 天、化疗后第 14 天白细胞及中性粒细胞绝对值比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组患者各指标各时间点比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

化疗性疲乏是癌症患者在接受化疗后出现疲乏的症状。化疗前可存在一定程度的疲乏症状,化疗后症状加重,是多方面的因素相互作用的结果。随着分子生物学的发展,有学者认为,肿瘤坏死因子 α 、白细胞介素 1、2、6 与癌性疲乏的发生及其程度有关,化疗后内环境的改变、瘤体本身均可通过细胞因子导致癌性疲乏的发生与加重^[8-10]。还有学者认为,神经递质、激素、细胞因子为体内通用的生物学语言,以神经-内分泌-免疫网络为平台,作用于不同系统以应对机体内外的变化^[11]。该学说能解释免疫应答对机体的调节,揭示了免疫系统的开放性,并整合高级神经系统与免疫系统,能较好的说明癌性疲乏、癌症患者负性情绪及因化疗引起的生理、心理的变化。

在第十次国际疾病分类会议中,Cella 等提出癌性疲乏诊断问卷,并在临床上较广泛地使用^[12]。关于癌因性疲乏的评估,多采用量表测量。我国对癌

因性疲乏的研究起步较晚,多采用国际上通用的量表。由于语言限制,原始量表必须通过翻译与回译、文化调适、量表的考察等汉化步骤。汉化后的量表需经过评价后推广使用,具体包括信度(重测信度、分半信度、内部一致性)、效度(内容效度、结构效度、效标效度)、反应度、概念等价性、语义等价性、技术等价性、标量等价性等^[13]。本研究使用的 CFS 由 Uchitomi Y 等制定,具有较好的效度、信度^[14]。

目前肺癌强调多学科综合治疗,中医药在带瘤生存、提高生活质量方面逐渐受到重视。本研究以健脾益气化痰方结合中医辨证论治,酌情调整处方用药,运用 CFS,观察患者化疗前后疲乏程度的改变。鉴于化疗性疲乏成因复杂,设立多项纳入标准与排除标准,将研究对象限制在因化疗出现疲乏症状的患者,使观察结果更为科学。化疗前先以量表评估疲乏程度,化疗后第 2 次评估因化疗导致疲乏程度的改变,中药干预后第 3 次评估疲乏改善程度。

本研究结果显示:①化疗开始后两组均可见到疲乏程度的加重;②在中药干预后疲乏程度减轻,甚至较化疗前低;③第 3 次评估结果中药干预组疲乏程度明显低于空白对照组。由此可知,中医药干预可明显改善癌性疲乏的症状。值得注意的是,观察过程中发现中药干预组的躯体维度在化疗前较空白对照组重($P<0.05$),但在中药干预后其改善程度明显高于空白对照组($P<0.05$),提示中医药对减

轻化疗副反应、提高患者生存质量具有显著效果。另外,在观察过程中发现,空白对照组的癌性疲乏在一定程度上可自行缓解,但癌性疲乏明显降低了患者的生存质量,且本次因化疗导致的癌性疲乏可能延续至下一次化疗,并可能随着化疗次数的增加癌性疲乏的程度将持续加重。

理化指标结果显示,红细胞、血红蛋白在化疗前后的自身比较中差异有统计学意义($P < 0.05$),组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);重复测量方差分析提示,红细胞、血红蛋白均随着时间的变化而变化;时间因素随着分组因素的不同而不同;但不同组别的干预因素对红细胞、血红蛋白无明显差异。白细胞、白细胞绝对值实施重复测量方差分析前不能满足球形检验,提示时间因素、时间和组别的交互作用及组别间无明显相关性。结果可能与观察周期、病例数有关,甚或提示化疗性疲乏在单一化疗周期内与红细胞、血红蛋白、白细胞、中性粒细胞绝对值无明显相关性。

参考文献

- [1]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,2001:216-219.
- [2]Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors[J]. J Clin Oncol, 2001,19(14):3385-3391.
- [3]Van Belle S, Paridaens R, Evers G, et al. Comparison of proposed diagnostic criteria with FACT-F and VAS for cancer-related fatigue: proposal for use as a screening tool [J]. Support Care Cancer, 2005,13(4):246-254.
- [4]Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982,5(6):649-655.
- [5]汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册(增订版) [M]. 北京:中国心理卫生杂志社,1999.
- [6]邱宏,金国琴,金如锋,等. 水迷宫重复测量数据的方差分析及其在 SPSS 中的实现[J]. 中西医结合学报, 2007,15(1):101-105.
- [7]丛珊,李凡. 医学研究中不等距重复测量资料的分析及在 SPSS16.0 中的实现[J]. 数理医药学杂志, 2009,22(6):649-651.
- [8]Malik UR, Makower DF, Wadler S. Interferon-mediated fatigue[J]. Cancer, 2001,92(6 Suppl):1664-1668.
- [9]Greenberg DB, Gray JL, Mannix CM, et al. Treatment-related fatigue and serum interleukin-1 levels in patients during external beam irradiation for prostate cancer[J]. J Pain Symptom Manage, 1993,8(4):196-200.
- [10]Kurzrock R. The role of cytokines in cancer-related fatigue[J]. Cancer, 2001,92(6 Suppl):1684-1688.
- [11]陈晓萍,徐远扬. 神经、内分泌、免疫网络的通用生物学语言[J]. 自然杂志, 2002,24(4):194-197.
- [12]Cella D, Davis K, Breitbart W, et al. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors[J]. J Clin Oncol, 2001,19(14):3385-3391.
- [13]万崇华,罗家洪,杨铮,等. 癌症患者生命质量测定与应用[M]. 北京:北京科技出版社,2007:84-122.
- [14]Okuyama T, Akechi T, Kugaya A, et al. Development and validation of the cancer fatigue scale: a brief, three-dimensional, self-rating scale for assessment of fatigue in cancer patients[J]. J Pain Symptom Manage, 2000,19(1):5-14.

(收稿日期:2011-12-07;修回日期:2012-04-07)

[编辑:崔京艳]

欢迎订阅 2013 年《世界中西医结合杂志》

《世界中西医结合杂志》(CN 11-5511/R, ISSN 1673-6613)是由中国科学技术协会主管,中华中医药学会主办的国家级期刊,面向国内外公开发行。本刊为中国科技核心期刊,精品科技期刊示范项目。由中国科学院院士、著名医学家、国家最高科技奖获得者吴孟超任名誉主编,著名中医学家、中国中医科学院资深研究员路志正教授任主编。辟有述评、国医传承、博士论坛、文献研究、临床研究、实验研究、思路与方法、临证经验、药物研究、医案医话、医技与护理、教育研究、海外中医药动态、综述、政策研究、标准规范指南等栏目。本刊现已被《中国科技论文统计源期刊》、《中国学术期刊综合评价数据库统计源期刊》、《中国期刊全文数据库全文收录期刊》、《中文科技期刊数据库》、《中国学术期刊(光盘版)》、波兰《哥白尼索引》IC 源期刊、美国《乌利希期刊指南》收录。

本刊为月刊,大 16 开本,每期 112 页,每月 28 日出版。每期定价 12 元,144 元/年。全国各地邮局均可订阅,国内邮发代号 80-538;国外向中国国际图书贸易总公司订阅,代号 M7968。有意购买者可直接汇款到编辑部邮购。欢迎订阅,更欢迎您对本刊提出宝贵意见。订阅方式:本刊采用邮发和自办发行两种发行方式。2012、2013 年杂志可在全国各地邮局订阅,国内邮发代号:80-538,亦可直接向本刊编辑部订阅。若需要 2006 年至 2011 年过刊,亦可直接向编辑部订阅。邮局汇款:北京市朝阳区北四环东路 115 号院 6 号楼 109 室《世界中西医结合杂志》编辑部收,邮政编码:100101,电话/传真:010-64822253,网址: <http://www.zhongxi.org>, E-mail: sjzxyjh@126.com