

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.16.012

参苓白术散联合 TS 化疗方案治疗进展期胃癌 50 例临床观察

李志鹏¹, 徐力², 薛恬², 刘沈林², 李烜^{2*}

(1. 江苏省肿瘤医院, 江苏省南京市玄武区百子亭 42 号, 210009; 2. 南京中医药大学附属医院)

摘要 目的 观察参苓白术散联合紫杉醇脂质体 + 替吉奥化疗方案 (TS 方案) 治疗进展期胃癌的临床疗效。方法 将 100 例进展期胃癌患者随机分为治疗组和对照组各 50 例, 对照组 TS 方案化疗, 具体为: 紫杉醇脂质体 75 mg/m², 第 1、8 天静脉滴注; 口服替吉奥胶囊 80 mg/m², 第 1 天至第 14 天, 早晚各 1 次。14 天为 1 个周期, 化疗 4 个周期。治疗组在每周化疗前 2 天开始口服参苓白术散加减, 每日 1 剂, 化疗期间连续服用 12 天, 共服用 4 个周期。化疗结束后比较两组近期疗效、生活质量、化疗不良反应发生率。结果 两组近期疗效总有效率、临床受益率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗组生活质量总改善率为 50%, 对照组总改善率为 36%, 治疗组生活质量优于对照组 ($P < 0.05$)。两组治疗后恶心呕吐、腹泻、疼痛发生率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 治疗组明显低于对照组。两组治疗后骨髓抑制、肝功能损害发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论 参苓白术散联合 TS 化疗方案能提高进展期胃癌患者生活质量, 降低化疗不良反应发生率。

关键词 进展期胃癌; 参苓白术散; TS 方案; 生活质量; 不良反应

进展期胃癌即中晚期胃癌, 无论病灶的大小或有无转移, 癌组织已侵及胃壁肌层或浆膜层^[1]。由于目前缺乏胃癌高危人群的普查, 因此, 多数患者临床确诊时已处于进展期, 近年来其发病率和死亡率呈上升趋势^[2]。我们在临床中使用参苓白术散联合紫杉醇脂质体 + 替吉奥化疗方案 (TS 方案) 治疗进展期胃癌 50 例, 并与单纯 TS 化疗 50 例患者进行对照, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料

选择 2014 年 4 月至 2015 年 7 月南京中医药大学附属医院 100 例进展期胃癌住院患者, 采用 SPSS 15.0 统计软件在计算机上产生与就诊顺序编号对应的随机数字, 分为治疗组和对照组各 50 例。治疗组中男 29 例, 女 21 例; 年龄 55 ~ 78 岁, 平均年龄 (62.16 ± 1.17) 岁; 低分化腺癌 40 例, 印戒细胞癌 (包括黏液细胞癌) 10 例; 生活质量

评分 (KPS 评分)^[3] 平均 74.1 分。对照组中男 26 例, 女 24 例; 年龄 61 ~ 79 岁; 平均年龄 (58.68 ± 1.25) 岁; 低分化腺癌 42 例, 印戒细胞癌 (包括黏液细胞癌) 8 例; KPS 评分平均 75.7 分。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。

1.2 西医诊断与分期标准

参照中华人民共和国卫生部医政司《胃癌诊治规范》^[4] 制定诊断标准, 胃癌具体分期参照 TNM 定义 (AJCC 第七版)^[5]。

1.3 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[6] 中脾胃气虚, 瘀毒内阻证。主症: 胃痛隐隐, 痛处不移, 面色晦暗, 气短乏力, 食后腹胀。次症: 神疲乏力, 头晕目眩, 气短懒言, 上腹部刺痛, 大便时有溏泄, 舌质淡胖、色紫, 脉细或涩。

1.4 纳入标准

1) 全部病例均已行肿瘤病理组织学和病理细胞学检查确诊; 2) 所有患者均为失去手术指征、未接受手术及化疗的进展期胃癌患者; 3) 治疗前经影像学评估或病理学检查证实有至少 1 个可测量

基金项目: 国家中医临床研究基地业务建设科研专项 (JDZX2012088); 江苏高校优势学科建设工程一期项目

* 通讯作者: mingminglx@126.com, 13813948808

病灶; 4) KPS 评分 ≥ 60 分; 5) 预计生存时间 ≥ 3 个月; 5) 入院后检查血常规、肝功能、肾功能、糖脂代谢、心电图未见明显异常; 6) 患者知情同意。

1.5 排除标准

合并严重呼吸系统疾病及循环系统疾病; 合并其他慢性消耗性疾病或传染性疾病。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组: 单纯接受 TS 方案化疗, 具体为: 紫杉醇脂质体 (商品名: 力扑素, 批准文号: 国药准字 H20030357, 南京绿叶思科药业有限公司) $75 \text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1、8 天静脉滴注; 口服替吉奥胶囊 (商品名: 维康达, 批准文号: 国药准字 H20080803, 山东新时代药业有限公司) $80 \text{ mg}/\text{m}^2$, 第 1 天至第 14 天, 早晚各 1 次。14 天为 1 个周期, 化疗 4 个周期。化疗使用紫杉醇脂质体前统一予以预处理: 1) 止吐: 托烷司琼 (商品名: 赛格恩, 批准文号: 国药准字 H20041374, 西南药业股份有限公司) 5 mg 静脉滴注 1 次; 2) 预防过敏: 盐酸异丙嗪 (批准文号: 国药准字 H31022033, 上海禾丰制药有限公司) 25 mg 肌肉注射 1 次; 地塞米松磷酸钠 (批准文号: 国药准字 H22022648, 上海北杰集团关东药业有限公司) 5 mg 静脉推注 1 次; 西米替丁注射液 (商品名: 泰为美, 批准文号: 国药准字 J20040049, 德国葛兰素史克公司) 0.4 g 静脉滴注 1 次。静脉滴注完紫杉醇脂质体后统一予碳酸氢钠注射液 (批准文号: 国药准字 H32022428, 江苏双鹤药业有限公司) 100 ml 静脉滴注碱化 1 次; 呋塞米注射液 [国药准字 H42021912, 远大医药 (中国) 有限公司] 20 mg 静脉推注 1 次。

治疗组: 在对照组基础上给予参苓白术散加减, 处方: 党参 15 g , 茯苓 15 g , 麸炒白术 10 g , 山药 15 g , 薏苡仁 10 g , 陈皮 6 g , 莲子肉 5 g , 法半夏 10 g , 炒白芍 10 g , 白扁豆 10 g , 当归 10 g , 砂仁 3 g , 木香 10 g , 桔梗 10 g , 白花蛇舌草 15 g , 石见穿 15 g , 三棱 10 g , 莪术 10 g , 炙甘草 3 g 。恶心呕吐加赭石 15 g , 旋覆花 10 g ; 食纳欠馨加炒麦芽 10 g , 炒谷芽 10 g ; 口干明显加麦冬 10 g , 沙参 10 g ; 反酸甚者加海螵蛸 15 g , 煅瓦楞子 15 g , 吴茱萸 3 g ; 便秘者加郁李仁 10 g ; 脘腹胀满加佛手 10 g , 枳壳 10 g ; 脾虚胃寒伴便溏加桂枝 6 g 。化疗前 2 天开始, 每日 1 剂, 每日上午 10: 00 及下午

17: 00 分两次口服。化疗期间连续服用 12 天, 共服用 4 个周期。

2.2 观察指标与方法

近期疗效: 参照实体肿瘤疗效评价 RECIST 标准^[7]进行判定。完全缓解: 实体肿瘤完全消失, 持续时间 ≥ 4 周; 部分缓解: 经影像学检查, 明确肿瘤最大直径及最大垂直直径的乘积缩小达 30% , 持续时间 ≥ 4 周; 病变稳定: 经影像学检查, 实体瘤两径乘积缩小 $< 50\%$, 增大 $< 25\%$, 持续时间 ≥ 4 周; 病变进展: 经影像学检查, 实体瘤两径乘积增大 $> 20\%$, 或者实体瘤测量绝对值 $> 5 \text{ mm}$ 。总有效 = 完全缓解 + 部分缓解; 临床受益 = 部分缓解 + 病变稳定。

不良反应: 按美国国立癌症研究所 (NCI) 毒性分级标准^[8]观察和记录不良反应的发生情况。

生活质量疗效标准: 按 KPS 评分标准^[9]在治疗后予以评定。治疗后增加 20 分及以上者为显著改善, 增加 10 分者为改善, 无增减者为稳定, 减少超过 10 分及以上者为下降。

2.3 统计方法

采用 SPSS 15.0 统计软件进行数据处理, 计数资料用例数表示, 无序者采用 χ^2 检验, 有序者采用 Wilcoxon 秩和检验。计量资料不符合正态分布者, 组间比较采用两独立样本 Wilcoxon 秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组进展期胃癌患者近期疗效比较

表 1 示, 治疗组总有效率 54% , 临床受益率 80% 。对照组总有效率 44% , 临床受益率 72% 。两组患者近期疗效比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 1.214$, $P = 0.545$)。

表 1 两组进展期胃癌患者近期疗效比较 例 (%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	病变稳定	病变进展	总有效	临床受益
治疗组	50	0	27(54)	13(26)	10(20)	27(54)	40(80)
对照组	50	0	22(44)	14(28)	14(28)	22(44)	36(72)

3.2 两组进展期胃癌患者生活质量疗效比较

表 2 示, 治疗组生活质量总改善率为 50% , 对照组总改善率为 36% , 治疗组生活质量疗效优于对照组 ($\chi^2 = 8.6$, $P = 0.035$)。

表 2 两组进展期胃癌患者 KPS 评分比较 例 (%)

组别	例数	显著改善	改善	稳定	下降	总改善
治疗组	50	7(14)	18(36)	18(36)	7(14)	25(50)
对照组	50	5(10)	13(26)	12(24)	20(40)	18(36)

3.3 两组进展期胃癌患者不良反应比较

表 3 示, 治疗组恶心呕吐、腹泻、疼痛发生率均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组治疗后骨髓抑制、肝功能损害发生率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组进展期胃癌患者化疗不良反应比较 [例 (%)]

组别	例数	骨髓抑制	恶心呕吐	腹泻	疼痛	肝功能损害
治疗组	50	8(16)	7(14)	21(42)	18(36)	4(8)
对照组	50	10(20)	19(38)	35(70)	31(62)	9(18)

4 讨论

胃癌发病率和死亡率均高于其他恶性肿瘤, 每年新发胃癌患者约 40 万人, 因胃癌死亡的人数高达 30 万^[1]。近年来随着新药的不断研发、原有药物的不断改进应用, 临床疗效显著提高, 但进展期胃癌患者总生存期未见明显延长, 并且化疗所带来的不良反应也使患者的生活质量不同程度下降, 化疗依从性随之降低, 因此, 如何提高进展期胃癌患者生存质量、延长带瘤生存期成为临床上亟待解决的问题。中医药联合化疗的综合治疗可以使胃癌患者从中获益^[2]。

从中医学角度分析, 进展期胃癌发病机制为脏腑功能失调, 尤以脾虚胃弱为主, 导致气血逆乱, 痰瘀郁结, 日久而成癌块^[3]。治疗应以健脾和胃、扶正解毒为治则。本研究选择参苓白术散为主方, 方中党参、炒白术、茯苓、炙甘草、山药健脾益气; 薏苡仁补脾运湿; 陈皮、法半夏、莲子肉理气和胃; 当归、炒白芍养血和血; 三棱、莪术化痰散结; 石见穿、白花蛇舌草解毒抗癌。诸药合用, 共奏健脾和胃、扶正解毒之功。现代医学研究认为, 参苓白术散对进展期胃癌患者的作用主要表现在以下 3 个方面: 1) 通过增强机体的免疫功能进而达到抑制肿瘤生长的目的; 2) 减轻放化疗不良反应, 改善临床症状, 提高生存质量; 3) 增强化疗药物的抗肿瘤敏感性^[11-12]。在化疗进行过程中, 机体不断受化疗药物的攻伐, 局部病灶消除, 病邪去其大半而正气亦伤。中医理论认为, 脾胃为后天之本, 气血生化之源, 健脾和胃促进气血生化进而保持五脏六腑之稳态, 从而调和阴阳。针对胃癌的病因特点, 将中医学的辩证思维纳入到胃癌的化疗当中, 使扶正与攻邪相互协调, 以期达到治疗预期。

本研究结果显示, 实体肿瘤疗效治疗组总有效率 54%, 临床受益率为 80%; 而对照组总有效率 44%、临床受益率 72%, 两组虽没有统计学差异,

但治疗组数值略高于对照组。生活质量改善情况, 治疗组总改善率 50%, 对照组 36%, 治疗组优于对照组。化疗不良反应方面, 治疗组不良反应发生率明显低于对照组。从以上可见, 参苓白术散联合化疗较单纯化疗在进展期胃癌患者化疗后生活质量方面及降低不良反应发生方面有显著优势, 可以弥补单纯西医干预的不足, 进而体现出中医药在进展期胃癌患者治疗中的重要作用。本研究样本量小, 有待进一步深入开展相关研究。此外, 参苓白术散对提高进展期胃癌患者化疗后生活质量及降低化疗不良反应率方面的具体循证医学证据尚不明朗, 有待进一步研究。

参考文献

- [1] 刘沈林. 进展期胃癌临床证治特点探析 [J]. 江苏中医药, 2011, 43(11): 1-3.
- [2] 邹文斌, 李兆申. 中国胃癌发病率及死亡率研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(4): 408-415.
- [3] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤治疗规范第九分册: 肿瘤诊治工作常用统计指标和统计方法 [M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991: 13.
- [4] 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), 2012, 4(5): 62-71.
- [5] EDGE SB, COMPTON CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.
- [6] 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: 288-290.
- [7] EISENHAUER EA, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1) [J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] COLEVAS AD, SETSER A, CTEP/NCI, et al. The NCI common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V 3.0 is the new standard for oncology clinical trials [J]. J Clin Oncol, 2004, 22(14S): 6098-6102.
- [9] 杨子鑫, 刘巍. 晚期胃癌内科治疗的研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2011, 19(18): 1572-1576.
- [10] 季宇彬. 抗癌中药药理与应用 [M]. 哈尔滨: 黑龙江科学出版社, 1999: 1032-107.
- [11] 崔朝阳, 林欣潮, 李乃卿. 参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤 59 例疗效观察 [J]. 中医杂志, 2001, 42(5): 289-291.
- [12] 王润田, 单得思, 李巧霞, 等. 黄芪提取物免疫调节活性的体外实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2002, 22(6): 453-455.

Clinical Observation on 50 Cases of Advanced Gastric Carcinoma Treated with *Shenling Baizhu Powder* (参苓白术散) Combined TS Chemotherapy Regimen

LI Zhipeng¹, XU Li², XUE Tian², LIU Shenlin², LIN Xuan²

(1. Jiangsu Cancer Hospital, Nanjing, Jiangsu, 210009; 2. The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To observe the clinical effect of *Shenling Baizhu Powder* combined with chemotherapy regimen of paclitaxel liposome + Tegafur Gimeracil Otera (TS regimen) in the treatment of advanced gastric carcinoma.

Methods One hundred patients with advanced gastric carcinoma were randomly divided into a treatment group and a control group, with 50 cases in each group. The control group was given chemotherapy with TS regimen that was intra-venous drip with paclitaxel liposome, 75 mg/m² on the 1st day and the 8th day, and oral administration of Tegafur Gimeracil Otera capsule, 80 mg/m² from the 1st day to the 14th day, once in the morning and once at night. The regimen took 14 days as one cycle, and totally four cycles of treatment were given. Two days before each chemotherapy cycle, the treatment group started to take modified *Shenling Baizhu Powder*, one dose daily, for 12 days during chemotherapy, totally for four cycles. Short-term effects, quality of life, and incidence of adverse reactions were compared between the two groups after the chemotherapy. **Results** There was no statistically significant difference in the total effective rate and the clinical benefit rate of short-term effects between two groups ($P > 0.05$). The total improvement rate of quality of life was 50% in the treatment group, and 36% in the control group. The quality of life in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, there were significant differences in incidence of nausea, vomiting, diarrhea, and pain between the two groups ($P < 0.05$), and those in the treatment group were significantly lower than those in the control group. After treatment, there were no significant differences in incidence of myelosuppression and hepatic function damage between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion** *Shenling Baizhu Powder* combined with TS chemotherapy regimen can improve quality of life of the patients with advanced gastric carcinoma and reduce the incidence of adverse reactions from chemotherapy.

Keywords advanced gastric carcinoma; *Shenling Baizhu Powder* (参苓白术散); TS regimen; quality of life; adverse reactions

(收稿日期: 2015-10-11; 修回日期: 2016-05-16)

编辑: 侯建春

2016 年中国女性健康阳光论坛通知

为推动女性疾病的交流与学术发展,增进妇科、乳腺外科、皮肤科工作者的学术交流,展现并分享业内专家在女性疾病的中医临床特色治疗及基础科研领域的成果,由北京中医药大学第三附属医院、中国中医科学院教育处和中医杂志社主办的“2016 中国女性健康阳光论坛”定于 2016 年 8 月 20-21 日在北京举行。

一、论坛内容: 涵盖妇科、乳腺外科、皮肤科等学科领域,既有最新进展,又有特色中医治疗,既有大师级讲者,又有临床教授授课,学术内容丰富实用。二、论坛形式: 1. 特邀演讲: 邀请妇科、乳腺外科、皮肤科等学科领域确有真知灼见的名家通过 30~40 分钟授课与交流,使论坛真正成为名师传道授业解惑的平台。2. 疑难点讨论: 将选择妇科、乳腺外科、皮肤科等某一常见疑难困惑问题,在专家答疑基础上,让与会者广泛讨论。3. 疑难病例分享: 典型中医药治疗的有效病例,有思路、有新方法,通过对病例精细入微的分析,让与会者分享中医药治疗妇科、乳腺外科、皮肤科等学科及其疑难病症真真切切的效果。三、部分专家介绍: 王庆国,主任医师、教授,国家级名老中医,北京中医药大学原副校长、师从著名中医药学家刘渡舟教授,国家首批学术流派之首——燕京刘氏伤寒学派负责人。裴晓华,主任医师,北京中医药大学第三附属医院外科教研室主任、中华中医药学会外科分会主任委员、中国中医药研究促进会乳腺病分会主任委员。杨志波,主任医师,湖南中医药大学第二附属医院皮肤科主任,国家中医药管理局皮肤免疫病理科研三级实验室主任,湖南中医药大学第二附属医院中医外科教研室主任。李元文,主任医师,北京中医药大学东方医院副院长,皮科学科带头人,长期从事皮肤性病的医疗和教学。鲍身涛,北京中医药大学第三附属医院皮肤科主任,从事皮肤性病专业研究和诊治工作 20 余年。杜惠兰,主任医师,河北医科大学中西医结合学院院长、中华中医药学会妇科分会副主任委员、中国医师协会中西医结合医师协会理事。连方,主任医师、生殖中心主任,中华中医药学会妇科专业委员会副主任委员、中国中西医结合学会妇产科专业委员会副主任委员。赵瑞华,中国中医科学院广安门医院主任医师,对妇科疑难病有深入研究。沈冬,主任医师,中国中医科学院广安门医院皮肤科湿疹组组长,重点专科湿疹学科带头人。张广中,北京中医医院主任医师,世界中医药学会联合会皮肤科分会常务理事,对赵炳南学术思想和经方治疗皮肤病的规律有深入研究。马小娜,副主任医师,北京中医药大学第三附属医院妇科主任,师从国家级名老中医王庆国教授,世界中医药学会联合会仲景分会理事。四、会议地址: 北京西藏大厦(北京朝阳区北四环东路 118 号,安慧桥东,电话: 010-64981133),标准间 460 元/天。会务费: 600 元/人。银行汇款: 账户名: 北京东方岐黄科技服务中心,账号: 0200004309024515428,开户行: 工商银行北京北新桥支行。收费联系电话: (010) 64089182。五、联系人: 贾守凯(13901318324),江涛(13811379689),张宇(18911259118)。详情请登录《中医杂志》网站 www.jtcm.net.cn 查询。微信公众号: zyzgzh。E-mail: A64089192@126.com。