

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2022.04.009

临床研究

四君子汤加减联合化疗对脾虚型晚期胃癌患者预后影响的双向队列研究

吴霖光¹, 王婷¹, 宋和平², 邓皖利¹✉

1. 上海中医药大学附属普陀医院, 上海市普陀区兰溪路 164 号, 200333; 2. 上海中医药大学附属曙光医院

[摘要] 目的 评价四君子汤加减联合化疗治疗脾虚型晚期胃癌的临床疗效, 并探讨影响晚期胃癌预后的相关因素。方法 采用双向队列同期对照方法, 收集脾虚型晚期(Ⅲb—Ⅳ期)胃癌患者 104 例。根据暴露因素分为化疗组 30 例、中药组 40 例及中药联合化疗组 34 例。化疗组只行单纯化疗; 中药组只给予四君子汤加减口服, 每日 1 剂; 中药联合化疗组在化疗的同时口服四君子汤加减, 每日 1 剂。各组均治疗 63 天。治疗前后进行 Karnofsky 功能状态(KPS)评分, 比较各组患者的总生存期, 采用寿命表法统计描述患者的 3、6、9、12 个月生存率, 使用 Kaplan-Meier 法估算患者中位生存时间, 使用单因素分析影响患者总生存期的因素, 并建立 Cox 多因素回归模型分析影响脾虚型晚期胃癌患者的独立预后因素。结果 治疗后各组 KPS 评分分布差异有统计学意义($\chi^2=21.329$, $P<0.001$), 其中中药组与中药联合化疗组 KPS 评分差异无统计学意义($P=0.905$), 均明显高于化疗组(分别为 $P=0.006$ 、 $P=0.01$)。化疗组、中药组、中药联合化疗组患者中位总生存期分别为 17、20、36 个月, 差异具有统计学意义($P=0.01$)。化疗组 3、6、9、12 个月的生存率分别为 86.60%、66.70%、58.25%、54.45%; 中药组分别为 87.50%、75.00%、68.75%、59.80%; 中药联合化疗组分别为 100%、97.10%、91.20%、82.10%。单因素分析显示, 年龄($P=0.001$)、TNM 分期($P=0.011$)、病理分化程度($P=0.011$)、合并其他基础疾病($P=0.033$)、治疗方式($P=0.010$)与脾虚型晚期胃癌的预后相关。多因素 COX 分析结果显示, 年龄、治疗方式、TNM 分期、合并其他基础疾病是影响脾虚型晚期胃癌患者预后的独立因素; 其中年龄在 70 岁以上、TNM 分期Ⅳ期、合并其他基础疾病是预后的危险因素, 中药联合化疗治疗是预后的保护因素。结论 四君子汤加减联合化疗可延长脾虚型晚期胃癌患者总生存期, 改善生活质量, 是改善患者预后的保护性因素, 患者年龄 ≥ 70 岁、TNM 分期Ⅳ期、合并其他基础疾病是预后的危险因素。

[关键词] 胃癌; 四君子汤; 化疗; 脾虚; 总生存期; 影响因素

胃癌是世界范围内最常见的消化道恶性肿瘤之一, 2018 年全球胃癌新发病例 103.4 万人, 位于恶性肿瘤发病的第 6 位, 是全球癌症死亡第 2 位的恶性肿瘤^[1]。目前临床对于晚期胃癌以包括化疗的内科治疗为主。化疗可有效延长患者的生存期, 但同时化疗也因其毒副反应而严重影响部分患者的生活质量, 而目前中医药联合疗法在这方面显示出了一定的优势^[2-4]。中医学认为, 晚期胃癌患者证型多属脾胃气虚, 病机总属本虚标实, 标实为痰湿、气结、血瘀、癌毒等, 本虚以脾胃气虚为主^[5-6], 治

疗以健脾扶正驱邪为主。本研究以四君子汤为主治疗脾虚之主证, 再根据标实辨证加减, 顾护晚期胃癌患者体虚加之化疗毒副作用损伤之正气, 继而在扶正之后联合化疗治疗脾虚型晚期胃癌, 并采用双向队列研究分析的方法探究患者预后的影响因素。本研究方案经过上海中医药大学附属曙光医院伦理委员会审批, 批件号: 2019-691-46-01。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]。临床分期标准依据第 7 版国际抗癌联盟(UICC)新修订的胃癌 TNM 分期^[8]。

基金项目: 上海市科学技术委员会科研项目(19401933800)

✉ 通讯作者: tcmdwl@163.com, 13166062368

脾虚型晚期胃癌中医诊断及辨证标准根据《肿瘤中医诊疗指南》^[9] 及前期文献研究^[10] 拟定。主症：胃纳减少或食欲差；大便异常（溏、烂、先硬后溏、时溏时硬）；食后腹胀，午后腹胀。次症：口淡不渴，喜热饮，口泛清涎，腹痛绵绵或喜按喜温，或饿时更甚，或遇劳则发，恶心呕吐，脘闷肠鸣，消瘦或虚胖，失眠不寐，排便无力，小便清长。舌脉：舌质淡，舌体胖或有齿痕，苔薄白；脉细弱。

1.2 纳入标准

1) 符合上述胃癌诊断标准，有明确的病理、细胞学诊断；2) 临床TNM分期为Ⅲb~Ⅳ期胃癌患者；3) 年龄18~80岁；4) 中医辨证符合脾虚型；5) 入组前3个月内未行化疗或中药治疗；6) 观察指标记录完整，其中化疗者化疗≥2个周期，中药治疗者连续口服中药治疗≥3个月；7) Karnofsky功能状态评分(KPS评分)^[9] ≥60分；8) 预计生存期>3个月；9) 签署知情同意书；10) 家属同意配合接受生存随访。

1.3 排除标准

1) 以往或同时患有其他恶性肿瘤；2) 4周内参加过其他临床试验者；3) 合并心脑血管、肝、肾疾病，或造血功能损害者；4) 妊娠期或哺乳期妇女，精神病患者。

1.4 脱落标准

1) 无法获得完整随访病例资料者；2) 非肿瘤疾病导致的意外死亡者。

1.5 一般资料

本研究通过上海中医药大学附属曙光医院病历系统检索出的2017年1月1日至2019年6月30日诊断为脾虚型晚期胃癌患者390例，最终共有109例患者通过门诊及电话、微信等方式进行随访，其中5例失访，失访率4.6%，最终104例病例完成随访调查。随访结束后整理相关临床资料，填写自拟“晚期胃癌临床观察研究调查”记录患者影像学检查结果、检验报告以及生活状况评分等内容，随访次数不少于1次，随访截止日期为观察截止日期即2020年2月29日或出现死亡。根据暴露因素分为化疗组30例、中药组40例及中药联合化疗组34例。表1示，各组患者基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)，均衡可比。

2 方法

2.1 治疗方法

化疗组只行单纯化疗。化疗方案^[11]：1) XP方案：顺铂80 mg/m²，静脉滴注，第1天给药；卡培他滨1000 mg/m²，第1至14天给药，每21天重复，共行3个疗程。2) SP方案：顺铂60~80 mg/m²，静脉滴注，第1天给药；替吉奥40~60 mg，口服，每日2次，第1至14天给药，每21天重复，共行3

表1 各组脾虚型晚期胃癌患者基线资料比较

[例(%)]

变量	化疗组 (30例)	中药组 (40例)	中药联合化疗组 (34例)	χ^2 值	P值
年龄				5.495	0.240
≤60岁	9 (30.0)	11 (27.5)	12 (35.3)		
>60岁~<70岁	16 (53.3)	15 (37.5)	17 (50.0)		
≥70岁	5 (16.7)	14 (35.0)	5 (14.7)		
性别				4.027	0.134
男	25 (83.3)	26 (65.0)	21 (61.8)		
女	5 (16.7)	14 (35.0)	13 (38.2)		
病理分型				6.117	0.191
肠型	24 (80.0)	32 (80.0)	29 (85.3)		
弥漫型	3 (10.0)	7 (17.5)	1 (2.9)		
混合型	3 (10.0)	1 (2.5)	4 (11.8)		
合并其他基础疾病				3.163	0.206
吸烟史	5 (16.7)	4 (10.0)	3 (8.8)	1.111	0.574
饮酒史	3 (10.0)	4 (10.0)	3 (8.8)	0.036	0.982
胃癌家族史	1 (3.3)	3 (7.5)	2 (5.9)	0.549	0.760
感染Hp	5 (16.7)	7 (17.5)	7 (20.6)	0.190	0.909
病理分化程度				4.586	0.101
中分化	5 (16.7)	13 (32.5)	14 (41.2)		
低分化	25 (83.3)	27 (67.5)	20 (58.8)		
TNM分期				4.475	0.107
Ⅲ期	8 (26.7)	17 (42.5)	7 (20.6)		
Ⅳ期	22 (73.3)	23 (57.5)	27 (79.4)		
Her-2表达阳性	7 (23.3)	5 (12.5)	7 (20.6)	1.529	0.465

注：Her-2，人类表皮生长因子受体2。

个疗程。3) 奥沙利铂+氟尿嘧啶(5-FU)/亚叶酸钙(CF): 奥沙利铂 85 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天给药; CF 400 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天给药; 5-FU 400 mg/m², 第 1 天给药, 然后 2400~3600 mg/(m²·d) 静脉持续滴注 46 h, 每 14 天重复, 共行 3 个疗程。4) XELOX 方案: 奥沙利铂 130 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天给药; 卡培他滨 1000 mg/m², 口服, 每日 2 次, 第 1 天至 14 天给药, 每 21 天重复, 共行 3 个疗程; 5) ECF 方案: 表阿霉素 50 mg/m², 静脉注射, 第 1 天给药; 顺铂 60 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天给药; 5-FU 200 mg/ (m²·d), 静脉持续滴注 24 h, 第 1 天至 21 天给药; 每 21 天重复, 共行 3 个疗程。

中药组只给予四君子汤加减。处方: 党参 15 g, 茯苓 15 g, 苍术 10 g, 白术 10 g, 白扁豆 15 g, 山药 15 g, 甘草 9 g, 砂仁 6 g, 薏苡仁 30 g。若呕吐者, 加半夏以降逆止呕; 胸膈痞满者, 加枳壳、陈皮以行气宽胸; 心悸失眠者, 加酸枣仁以宁心安神; 兼畏寒肢冷、脘腹疼痛者, 加干姜、附子以温中祛寒。水煎服, 每日 1 剂, 分 3 次口服, 每 21 天为 1 个疗程, 治疗 3 个疗程。

中药联合化疗组患者在化疗的同时口服中药, 用药方案同上。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 KPS 评分 KPS 评分参照《西医外科学》^[12] 中的评分标准, 得分越高, 健康状况越好。治疗前及完成全部治疗后进行评分。

2.2.2 总生存期和生存率 总生存期为从患者开始进行治疗至因任何原因引起死亡的时间(失访患者为最后一次随访时间, 研究结束时仍然存活患者, 为随访结束日)^[13]。每 2 周复查 1 次或随访 1 次, 记录死亡病例及死亡时间, 计算 3、6、9、12 个月生存率。

2.2.3 安全性观察 通过查阅患者病历, 分析治疗前后肝肾功能、血常规及不良反应, 手足综合征和周围神经毒性等毒副作用。

2.3 疗效判定标准

参照文献 [14] 中有关标准, 完全缓解: 所有病灶均消失; 部分缓解: 靶病灶最长径之和缩小不低 30%; 进展: 增加超过 20% 或出现新病灶; 稳定: 介于部分缓解与进展之间。

2.4 统计学方法

采用 EpiData 3.1 软件建立数据库, SPSS 25.0 软件进行统计分析。计量资料采用 Kolmogorov-Smirnova 和 Shapiro-Wilk 法行正态性检验, 采用 Bartlett 法进行方差齐性检验。计量资料符合独立样本性、正态性以及方差齐性时使用方差分析进行组间比较, 采用配对 *t* 检验进行组内治疗前后比较; 当数据满足正态性、不满足方差齐性时, 用校正 *t* 检验; 而当数据不符合正态分布时, 则采用配对样本的 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料采用构成比的 χ^2 检验进行分析; 预后影响单因素分析以及生存率的计算采用 Kaplan-Meier 法; 多因素分析采用 COX 比例风险模型。均以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

3 结果

3.1 各组患者治疗前后 KPS 评分分布比较

表 2 示, 治疗前各组 KPS 评分分布差异无统计学意义 ($\chi^2=4.183, P=0.123$)。各组治疗前后比较, 化疗组患者总体 KPS 评分状况治疗后变差 ($\chi^2=-3.127, P=0.002$), 而中药组 ($\chi^2=-2.442, P=0.015$) 和中药联合化疗组 ($\chi^2=-2.320, P=0.02$) KPS 评分状况治疗后均有好转。治疗后各组 KPS 评分分布差异有统计学意义 ($\chi^2=21.329, P<0.001$), 其中中药组与中药联合化疗组 KPS 评分差异无统计学意义 ($P=0.905$), 且均明显高于化疗组 (P 值分别为 0.006、0.01)。

3.2 各组患者生存情况比较

104 例脾虚型晚期胃癌患者中, 共死亡 56 例(化疗组死亡 19 例, 中药组死亡 22 例, 中药联合化疗组死亡 15 例, 死亡率 53.8%)。纳入数据中中位总生存期最长为 37 个月, 最短中位总生存期为 1 个月。化疗组患者中位总生存期为 17 个月, 中药组

表 2 各组脾虚型晚期胃癌患者治疗前后 KPS 评分分布比较 [例 (%)]

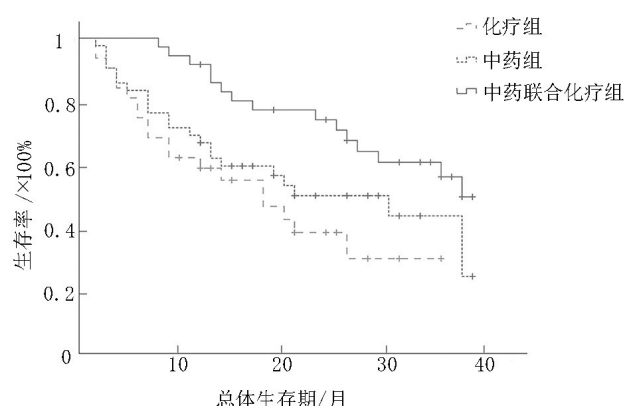
组别	时间	例数	90 分	80 分	70 分	60 分
化疗组	治疗前	30	3 (10.0)	18 (60.0)	9 (30.0)	0
	治疗后	30	0	11 (36.7)	13 (43.3)	6 (20.0)
中药组	治疗前	40	1 (2.5)	19 (47.5)	18 (45.0)	2 (5.0)
	治疗后	40	5 (12.5)	24 (60.0)	11 (27.5)	0
中药联合化疗组	治疗前	34	2 (5.9)	19 (55.9)	13 (38.2)	0
	治疗后	34	6 (17.6)	23 (67.6)	4 (11.8)	1 (2.9)

中位总生存期为 20 个月，中药联合化疗组中位总生存期为 36 个月，3 组中位总生存期经 Log-rank 检验提示差异具有统计学意义 ($P=0.01$)。

化疗组 30 例患者 3、6、9、12 个月的生存率分别为 86.67% (26 例)、66.67% (20 例)、56.67% (17 例)、53.33% (16 例)；中药组 40 例患者分别为 87.50% (35 例)、75.00% (30 例)、67.50% (27 例)、60.00% (24 例)；中药联合化疗组 34 例患者分别为 100% (34 例)、97.01% (33 例)、91.18% (31 例)、82.35% (28 例)。3 组患者 Kaplan-Meier 生存曲线图见图 1。

3.3 影响患者总生存期的单因素分析结果

通过 Kaplan-Meier 生存分析对可能影响脾虚型晚期胃癌患者总生存期的 12 个因素进行单因素分析。表 3 示，在影响脾虚型晚期胃癌患者总生存期的诸多因素中，治疗方式 ($P=0.010$)、年龄 ($P<0.001$)、TNM 分期 ($P=0.011$)、病理分化程度 ($P=0.011$)、合并其他基础疾病 (高血压、糖尿病) ($P=0.033$) 经 Log-rank 检验后提示差异有统计学意义 ($P<0.05$)，表明以上因素与脾虚型晚期



注：+代表删失数据，指在观察或试验中，由于人力或其他原因未能观察的结局发生因而得到的数据。

图 1 各组脾虚型晚期胃癌患者的 Kaplan-Meier 生存曲线图

胃癌的预后相关。而性别 ($P=0.415$)、病理分型 ($P=0.357$)、吸烟史 ($P=0.235$)、饮酒史 ($P=0.350$)、胃癌家族史 ($P=0.211$)、化疗史 ($P=0.292$)、感染 Hp ($P=0.045$)、以及 Her-2 表达未显示对晚期胃癌患者总生存期有显著影响 ($P=0.261$)。

表 3 104 例脾虚型晚期胃癌患者影响总生存期的单因素分析结果

因素	估算	标准误差	95% 置信区间		χ^2 值	P 值
			下限	上限		
治疗方式						
化疗组	17.00	4.50	8.18	25.82	9.158	0.010
中药组	20.00	7.99	4.33	35.67		
中药联合化疗组	36.00	—	—	—		
年龄					14.237	<0.001
≤60 岁	36.00	—	—	—		
>60 岁~<70 岁	25.00	4.52	16.13	33.87		
≥70 岁	10.00	2.10	5.89	14.12		
病理分型					2.058	0.357
肠型	25.00	—	—	—		
弥漫型	14.00	9.56	0.00	32.74		
混合型	28.00	6.21	15.83	40.17		
性别					0.664	0.415
男	22.00	3.77	14.62	29.38		
女	28.00	6.79	14.70	41.30		
吸烟史	8.00	5.51	0.00	18.80	1.409	0.235
饮酒史	13.00	8.20	0.00	29.07	0.874	0.350
胃癌家族史	13.00	11.02	0.00	34.60	1.565	0.211
化疗史	24.00	4.29	15.59	32.41	1.109	0.292
感染 Hp	12.00	3.63	4.89	19.11	4.010	0.045
TNM 分期					6.424	0.011
Ⅲ期	29.00	—	—	—		
Ⅳ期	19.00	4.66	9.88	28.12		
病理分化程度					6.546	0.011
中分化	34.00	4.89	24.41	43.59		
低分化	17.00	5.08	7.05	26.95		
合并其他基础疾病 (高血压、糖尿病)	13.00	5.71	1.82	24.18	4.548	0.033
Her-2 表达阳性	26.00	—	—	—	1.264	0.261

注：—，表示无数据；Hp，幽门螺杆菌；Her-2，人类表皮生长因子受体 2。

3.4 Cox 多因素回归分析结果

表 4 示，将影响脾虚型晚期胃癌患者总生存期的相关因素：治疗方式、年龄、TNM 分期、病理分化程度、合并其他基础疾病（高血压、糖尿病）进行赋值，并带入到 Cox 回归模型按照设置好的赋值表用步进法进行分析。结果显示，年龄、治疗方式、TNM 分期、合并其他基础疾病（高血压、糖尿病）是影响晚期胃癌患者总生存期的独立因素（见表 5）。

其中年龄≥70 岁患者的死亡风险是年龄≤60 岁患者的 3.5 倍，是预后的危险因素（HR=3.50，95%CI：1.66~7.39）；中药联合化疗组死亡风险是化疗组的 0.23 倍，是预后的保护因素（HR=0.23，95%CI：0.11~0.48）；Ⅳ期（有远处转移）患者死亡风险是Ⅲ期的 2.28 倍，是预后的危险因素（HR=2.28，95%CI：1.15~4.50）；合并其他基础疾病（高血压、糖尿病）的死亡风险是无合并患者的 1.82 倍，说明其是预后的危险因素（与无合并其他基础疾病患者相比：HR=1.82，95%CI：1.04~3.18）。

表 4 脾虚型晚期胃癌患者总生存期相关影响因素的 COX 回归自变量赋值

变量		X1	X2
年龄	≤60 岁	0	0
	>60 岁~<70 岁	1	0
	≥70 岁	0	1
治疗方式	化疗	0	0
	中药	1	0
	中药联合化疗	0	1
TNM 分期	Ⅲ期	0	—
	Ⅳ期	1	—
病理分化程度	中分化	0	—
	低分化	1	—
合并其他基础疾病（高血压、糖尿病）	无	0	—
	有	1	—

注：—，表示无数据。

3.5 各组患者不良反应和安全指标比较

表 6 示，3 组患者白细胞减少情况差异具有统计学意义（ $P<0.001$ ），中药联合化疗组白细胞减少比例低于化疗组，中药组无白细胞减少情况。3 组患者恶心呕吐比例差异具有统计学意义（ $P=0.002$ ），中药组最少，中药联合化疗组少于化疗

表 5 脾虚型晚期胃癌患者总生存期相关影响因素的 COX 多因素回归分析结果

项目	回归系数β	标准误	统计量值	P值	风险比ExP (β)	95% CI for ExP (β)	
						下限	上限
治疗方式							
化疗组			15.48	0.00			
中药组	-0.55	0.33	2.75	0.10	0.57	0.30	1.11
中药联合化疗组	-1.48	0.38	15.37	0.00	0.23	0.11	0.48
合并其他基础疾病（高血压、糖尿病）	0.60	0.28	4.46	0.04	1.82	1.04	3.18
TNM分期（Ⅲ、Ⅳ期）	0.82	0.35	5.59	0.02	2.28	1.15	4.50
年龄							
≤60岁			14.26	0.001			
>60岁~<70岁	0.15	0.35	0.18	0.67	1.16	0.58	2.33
≥70岁	1.25	0.38	10.86	0.001	3.50	1.66	7.39

表 6 各组脾虚型晚期胃癌患者不良反应和安全性指标比较 [例（%）]

项目	化疗组（30 例）	中药组（40 例）	中药联合化疗组（34 例）	χ ² 值	P 值
白细胞减少				82.463	<0.001
Ⅰ	6（20.0）	0	14（41.2）		
Ⅱ	13（43.3）	0	8（23.5）		
Ⅲ	8（26.7）	0	2（5.9）		
Ⅳ	1（3.3）	0	0		
恶心呕吐	12（40.0）	3（7.5）	5（14.7）	12.323	0.002
腹泻	5（16.7）	2（5.0）	4（11.8）	2.542	0.281
肝肾毒性	6（20.0）	0	2（5.9）	9.890	0.007
周围神经病变	3（10.0）	0	2（5.9）	3.873	0.144
手足综合征	4（13.3）	0	2（5.9）	14.308	0.006

组。肝肾毒性 3 组间比较差异具有统计学意义($P=0.007$), 中药组无肝肾毒性, 化疗组患者比例最高, 中药联合化疗组肝肾毒性比例低于化疗组。中药组患者手足综合征毒副作用, 中药联合化疗组患者手足综合征比例低于化疗组, 3 组比较差异有统计学意义($\chi^2=14.308, P=0.006$)。三组患者腹泻及周围神经病变比例比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

在晚期胃癌的中医治疗体系中, 诸多医家和中医诊疗规范都明确认为脾胃虚弱是胃癌发生的根本病机^[5-6, 15-16]。魏品康教授提出“痰”是胃癌发生发展的根本病因病机, 并且提出胃癌的实质是一种痰结的理论^[17]。田杰等^[18]等通过临床观察认为脾肾阳虚从而导致的“血瘀”是胃癌的基本病机, 运用温阳散寒和活血化瘀法取得了较好的临床效果。窦建卫等^[19]等从脾胃气机升降的角度出发讨论了胃癌的病机以及其治则, 指出由于患者体内气机升降失调, 进而导致气血津液不能正常地输布, 进而气虚血瘀而成痰致瘤。李杲在《活法机要》中强调: “壮人无积, 虚人则有之, 脾胃虚弱, 气血两虚, 四时有感, 皆能成积”, 进一步明确脾胃虚弱是正气不足的具体表现, 脾胃虚弱更是外在邪气侵犯的关键。因此, 晚期胃癌病机总属本虚标实, 标实为痰湿、气结、血瘀、癌毒等, 本虚以脾胃气虚为主, 治疗以健脾扶正驱邪为原则。四君子汤方中君药党参, 甘温益气, 健脾养胃。臣药白术, 健脾燥湿, 加强益气助运之力; 佐以茯苓健脾渗湿, 茯苓、白术相配, 则健脾祛湿之功益著。加薏苡仁合茯苓利水渗湿之功, 加苍术、山药、白扁豆、砂仁健脾和胃。使以炙甘草益气和缓, 调和诸药。诸药配伍, 共奏益气健脾祛湿之功。由于化疗对晚期胃癌患者“弊大于利”, 顾本研究旨在通过中药扶正以改善晚期胃癌患者身体状况, 并在此基础上联合化疗, 从而达到延长患者生存期的效果。

本研究结果显示, 化疗组患者的总生存期要低于中药组以及中药联合化疗组, 我们认为可能是由于化疗药物产生的严重毒副反应拮抗了其杀伤肿瘤细胞提升的生存期, 导致其与中药组的患者总生存期差异不明显。中药联合化疗组患者的总生存期较中药组及化疗组明显提升, 在加入四君子汤加减的中药治疗后, 化疗引起的毒副作用得到明显改善, 从而进一步延长了患者的生存期。化疗组患者的

KPS 评分分布较治疗前降低, 而中药组和中药联合化疗组治疗后的 KPS 评分分布均较治疗前有所提高, 提示中药可以改善化疗后的患者 KPS 评分, 可以显著改善患者预后状态。

另外, 本研究采用双向队列同期对照研究方法, 根据临床经验分辨可能影响晚期脾虚型胃癌患者生存期的因素, 并通过对这些因素进行单因素分析筛选出与患者预后相关的因素为治疗方式、年龄、TNM 分期、病理分化程度、合并其他基础疾病(高血压、糖尿病), 并将这些因素代入 Cox 比例风险模型进行多因素分析。结果显示, 影响晚期胃癌患者总生存期的因素是年龄、TNM 分期、治疗方式以及合并其他基础疾病(高血压、糖尿病), 其中中药联合化疗是影响患者预后的保护因素。年龄 ≥ 70 岁、患者 TNM 分期为 IV 期(有远处转移)以及合并有其他基础疾病是预后的危险因素。其中 Cox 比例风险模型结果提示, 当患者存在远处转移(TNM 分期为 IV 期)时, 会显著降低患者的生存期, 与既往文献报道^[20]不同转移部位是影响胃癌预后的主要因素的结果一致。

在本次纳入的病例中有 40 例患者合并有高血压病和糖尿病基础疾病, 年龄 >60 岁患者有 72 例, 高血压病和糖尿病又是老年人高发的基础疾病, 多因素分析发现合并其他基础疾病(高血压、糖尿病)是预后的危险因素。有研究报道^[21]高血压、糖尿病可以提高胃癌患者的发病风险。因此, 老年人的健康管理和基础疾病的治疗影响患者整体的生命状态和生活质量, 对于肿瘤患者更应该监测血压和血糖, 这对于肿瘤患者的预后和生活质量有积极的意义。

我们对纳入的 104 例患者相关毒副反应进行了安全性分析, 其中单用中药治疗的患者毒副反应最轻, 中药组患者仅有腹泻以及恶心呕吐的病例。化疗组的毒副反应最明显。与中药组、中药联合化疗组比较, 化疗组患者白细胞减少患者比例明显增多。化疗组患者中发生恶心呕吐的比例也明显高于中药组及中药联合化疗组。中药组患者无肝肾损伤发生, 而化疗组 20% 患者出现了肝肾损伤, 中药联合化疗组患者的肝肾损伤发生率仅 5.9%。说明给予四君子汤加减中药治疗可以明显改善化疗后患者的毒副反应, 显著提升患者的生活质量以及生存期。

综上, 本研究通过双向队列研究分析证实了四君子汤加减联合化疗的治疗对脾虚型晚期胃癌患者

生存期延长和生活质量的改善等方面具有积极作用。但本研究仍有不足之处：纳入研究的样本量较小，证据等级不高；患者随访时间较短，不能充分说明四君子汤加减对脾虚型晚期胃癌治疗的疗效及与化疗等治疗相比的优势。另外，电话随访过程中受患者及家属主观因素影响较大。在今后的研究中可采用大样本的随机对照的前瞻性临床研究，为四君子汤加减联合化疗治疗脾虚型晚期胃癌提供更可靠的依据。

参考文献

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] 胡竹元, 吕志燚, 傅健飞, 等. 黄芪桂枝五物汤对 AGC 化疗患者免疫功能、毒副作用的影响[J/OL]. 中华中医药学刊. (2021-10-11)[2021-11-20]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20211011.0836.002.html>.
- [3] 胡清清, 黄瑾华. 健脾固本化毒方协同化疗治疗进展期胃癌疗效观察[J]. 山西中医, 2021, 37(8): 26-27.
- [4] 刘国义. 加味益胃升阳汤联合 DOF 方案治疗晚期胃癌的临床效果[J]. 临床医学研究与实践, 2021, 6(4): 135-137.
- [5] 陈韦佐. 中医健脾法对胃癌化疗不良反应及对相关实验指标的影响[D]. 南京: 南京中医药大学, 2021.
- [6] 傅泓瑜. 健脾和胃抗癌汤联合化疗在胃癌根治术后的应用[J]. 中国中医药科技, 2021, 28(4): 646-647.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学/中国协和医科大学联合出版社, 1989: 23-27.
- [8] COMPTON C, BYRD D, GARCIAAGUILAR J, et al. TNM classification of malignant tumors [J]. Cancer, 2012, 61(1): 101-103.
- [9] 中华中医药学会. 肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2008: 63-65.
- [10] 赵钢, 冯媛媛, 刘宣, 等. 慢性胃炎中医证型分布及幽门螺杆菌感染情况分析[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 21-23.
- [11] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 476-489.
- [12] 李乃卿. 西医外科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 125-128.
- [13] LICITRA L, BERNIER J, GRANDI C, et al. Cancer of the larynx[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2003, 47(1): 65-80.
- [14] 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.
- [15] 鲁晓娜, 黄雯洁, 舒鹏. 基于健脾法探讨胃癌的病因病机及辨治[J]. 山东中医药大学学报, 2021, 45(3): 309-312.
- [16] 邹坤, 姚学权, 刘沈林. 刘沈林辨治胃癌术后经验撷菁[J]. 江西中医药, 2020, 51(7): 34-36.
- [17] 施俊, 魏品康. 胃癌从痰论治理论体系[J]. 中西医结合学报, 2011, 9(6): 581-587.
- [18] 田杰, 吴晓勇, 陈信义, 等. 从阳虚血瘀论治晚期胃癌[J]. 辽宁中医杂志, 2012, 39(11): 2145-2146.
- [19] 窦建卫, 杨小娟, 李康乐, 等. 从气机升降探讨胃癌的病机治则[J]. 辽宁中医杂志, 2020, 47(2): 76-77.
- [20] 李朝燕, 赵爱光, 徐燕, 等. 健脾中药联合奥铂及氟尿嘧啶类药物化疗对晚期胃癌患者预后的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2019, 21(7): 1372-1377.
- [21] 梁晓峰, 李利娟, 刘俊田. 代谢综合征与胃癌发病风险及临床病理特征相关性的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2019, 46(19): 986-993.

Modified Sijunzi Decoction (四君子汤加减) combined with Chemotherapy for Advanced Gastric Cancer Patients with Spleen Deficiency Pattern: An Ambispective Cohort Study

WU Linguangjin¹, WANG Ting², SONG Heping², DENG Wanli¹

1. Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200333; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical effect of *Modified Sijunzi Decoction* (四君子汤加减, MSD) combined with chemotherapy for advanced gastric cancer patients with spleen deficiency pattern, and to explore the factors affecting the prognosis of advanced gastric cancer. **Methods** A Concurrent ambispective cohort study was designed, and 104 patients with advanced (ⅢB-Ⅳ) gastric cancer were collected. According to the exposure factors, the patients receiving only chemotherapy were classified into chemotherapy group (30 cases), the patients taking oral MSD only (one dose daily) were in the MSD group (40 cases), and those taking both chemotherapy and oral MSD (one dose daily) were in the combination group (34 cases). The duration of treatment was 63 days. The Karnofsky

functional status (KPS) score before and after treatment was measured; the overall survival was compared among groups; the time table method was used to calculate the 3-, 6-, 9- and 12-month survival rates; Kaplan-Meier method was used to estimate the median survival time; univariate analysis and Cox multivariate regression model were used to analyze the independent prognostic factors of advanced gastric cancer patients with spleen deficiency pattern.

Results The KPS scores were distributed differently among the three groups ($\chi^2 = 21.329, P < 0.001$). The KPS scores of the MSD group and the combination group were not significantly different ($P = 0.905$), but both were higher than that of the chemotherapy group (MSD group $P = 0.006$, the combined group $P = 0.01$). The median overall survival time of the chemotherapy group, MSD group and the combination group was 17, 20 and 36 months, respectively, with significant differences among the groups ($P = 0.01$). The 3-, 6-, 9- and 12-month survival rates of the chemotherapy group were 86.60%, 66.70%, 58.25%, and 54.45%, respectively, while those in the MSD group were 87.50%, 75.00%, 68.75%, and 59.80%, and those in the combination group were 100%, 97.10%, 91.20%, and 82.10% correspondingly. Univariate analysis showed that age ($P = 0.001$), TNM stage ($P = 0.011$), degree of pathological differentiation ($P = 0.011$), presence of other basic diseases ($P = 0.033$), and treatment method ($P = 0.010$) were correlated with the prognosis of advanced gastric cancer patients with spleen deficiency. Multivariate Cox regression analysis showed that age, treatment method, TNM stage, and the presence of other basic diseases were independent factors, among which, age over 70, TNM stage IV and presence of other basic diseases were risk factors, while TCM combined with chemotherapy was a protective factor for prognosis of advanced gastric cancer patients with spleen deficiency. **Conclusion** MSD combined with chemotherapy is a protective factor for the prognosis of advanced gastric cancer patients with spleen deficiency pattern, correlated with a longer overall survival and higher quality of life. Age over 70 years old, TNM stage IV, and presence of other basic diseases are the risk factors.

Keywords gastric cancer; *Sijunzi Decoction* (四君子汤); chemotherapy; spleen deficiency; overall survival; influencing factors

(收稿日期: 2021-07-25; 修回日期: 2021-11-25)

[编辑: 叶 晨]

广告

《中医杂志(英文版)》欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志(英文版)》] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志(英文版)》自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中的中国传统医学综合性学术期刊之一。

《中医杂志(英文版)》主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究, 思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。