

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.08.011

益气化瘀解毒方辅助化疗对胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者血清炎症因子及生活质量的影响

温芳^{1,2}, 黄雯洁², 李烨², 周佳钰², 杨培培², 李敬展², 李秋蓉², 舒鹏²✉

1. 南京中医药大学中医学院·中西医结合学院, 江苏省南京市栖霞区仙林大道138号, 210023; 2. 南京中医药大学附属医院/江苏省中医院

[摘要] **目的** 观察益气化瘀解毒方辅助化疗治疗胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证的疗效及安全性, 并探讨其作用机制。**方法** 将70例胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者随机分为治疗组及对照组各35例。对照组患者仅给予常规化疗, 21天为1个化疗周期; 治疗组患者在化疗基础上给予益气化瘀解毒方口服, 每日1剂。两组均治疗2个化疗周期。治疗前后检测血清炎症因子〔包括(白细胞介素1 β (IL-1 β)、白细胞介素2 (IL-2)、白细胞介素12p70 (IL-12p70)、白细胞介素4 (IL-4)、白细胞介素6 (IL-6)、白细胞介素8 (IL-8)、白细胞介素10 (IL-10)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、干扰素 γ (IFN- γ)〕水平、肿瘤标志物〔包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199 (CA199)〕水平, 进行中医证候(胃痛、胃胀、纳少、噎气、泛酸、进食梗阻、呕吐、腹泻、便秘、乏力10项症状)评分、Karnofsky功能状态评分(KPS评分); 治疗后判定肿瘤客观疗效、中医证候疗效及生活质量疗效, 记录两组患者治疗过程中不良事件发生情况判定安全性。治疗后采用Pearson相关性分析评价治疗组患者血清炎症因子、肿瘤标志物水平与KPS评分的相关性。**结果** 与本组治疗前比较, 治疗组治疗后IL-1 β 、IL-2、IL-12p70、TNF- α 及IFN- γ 水平均明显升高, IL-4、IL-6、IL-10表达水平均明显降低, 除便秘外其余各项中医症状评分以及总分均明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。治疗后两组患者血清CEA、CA199水平均较本组治疗前明显降低($P<0.05$)。治疗组肿瘤客观疗效客观缓解率为34.29%, 与对照组的20.59%比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗组中医证候疗效总有效率为65.71%, 生活质量疗效改善率为65.71%, 均分别高于对照组的26.47%、32.35%($P<0.05$)。两组患者在白细胞减少、血小板减少、贫血、肝功能异常、肾功能异常发生情况方面差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性分析结果显示, 治疗组患者KPS评分与IL-1 β 、TNF- α 和IFN- γ 之间呈正相关(相关系数分别为0.78、0.88、0.77), 而与IL-12p70、IL-8、IL-10呈负相关(相关系数分别为-0.82、-0.95、-0.88)。**结论** 益气化瘀解毒方辅助化疗能够明显改善胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者临床症状, 提高生活质量, 且安全性好, 其机制可能与调节失衡的免疫炎症因子、改善免疫微环境有关。

[关键词] 胃癌; 脾胃气虚; 瘀毒内阻; 益气化瘀解毒方; 生活质量; 炎症因子; 免疫微环境

胃癌(gastric cancer, GC)是消化道常见恶性肿瘤之一, 具有发病隐匿、复发率高、预后差的特点^[1]。目前, 胃癌患者即使术后采用辅助化疗或者放化疗等综合治疗手段, 其生存获益仍未显著改善。根据胃癌患者临床表现可将其归属于中医学

“积聚”“伏梁”“胃脘痛”“癥瘕”等范畴^[2]。一般认为, 胃癌发病源于脾胃亏虚, 成于气血痰毒瘀滞, 病机总属瘤部为实, 整体为虚, 治疗多以扶正抗癌为总纲^[3]。益气化瘀解毒方由江苏省中医院刘沈林教授根据胃癌脾虚瘀毒病机, 创制的具有益气养血、扶正抗癌功效的方剂^[4]。前期临床研究表明, 与单纯化疗比较, 益气化瘀解毒方协同化疗可显著降低Ⅱ、Ⅲ期胃癌术后患者复发转移风险^[5]。本研究观察该方辅助化疗对胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀

基金项目: 中国中医科学院中医药循证能力建设项目(2019XZZX-ZL003); 江苏省中医院2020年度院级创新发展基金专项课题(Y2020CX58); 2022年江苏省研究生实践创新计划(SJ CX22_0727)

✉ 通讯作者: shupengsp@njucm.edu.cn

毒内阻证患者的临床疗效及安全性,并从免疫细胞炎性因子入手探讨其可能机制。本研究已通过南京中医药大学附属医院伦理委员会审查(批件号:2020NL-121-02)。

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》^[6]制定:内镜和影像学检查用于胃癌的定性诊断和定位诊断,组织病理学诊断是胃癌确诊的依据。分期参照美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟(AJCC/UICC)胃癌TNM分期标准^[7]。

中医证候诊断标准参照《临床中医肿瘤学》^[8]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]制定脾胃气虚、瘀毒内阻证辨证标准,主症:神疲乏力,食少纳呆,腹内包块,胃脘或胀或痛;次症:面色枯槁或萎黄,消瘦,自汗,恶心呕吐,便溏;舌质淡或暗,舌体胖或有齿痕,舌有瘀斑,苔薄白,脉细涩。具有上述主症2项,或主症1项兼次症2项,且舌脉符合者,即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 病理学诊断明确且TNM分期为Ⅳ期的胃癌患者,且确诊1个月内;2) 中医辨证为脾胃气虚、瘀毒内阻证;3) 既往未接受过化疗者;4) 年龄18~75岁,性别不限;5) Karnofsky 功能状态评分(KPS 评分)^[10] ≥60分,预计生存期 ≥6个月;6) 影像学检查测量有 ≥1个可评价的靶病灶;7) 随机化前30天未参加过其他治疗性临床试验;8) 依从性良好,签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 近4周内接受过放疗或其他中药治疗者;2) 妊娠期、哺乳期妇女,精神病患者;3) 合并严重心、脑血管系统并发症,活动性肝炎,严重肝肾功能异常;4) 已知或怀疑对研究药物过敏或者不能耐受者;5) 合并严重吸收不良或其他影响胃肠道吸收的疾病;6) 研究者认为妨碍患者参加本试验的其他情况。

1.4 脱落标准

1) 研究期间患者未按照试验要求用药或更换其他治疗方案;2) 无论何种原因要求退出者;3) 虽未明确提出退出研究,但不再接受指标检测而失访者。

1.5 一般资料

病例来源于2020年1月1日至2022年1月1日就诊于江苏省中医院肿瘤内科、消化肿瘤外科,共入组患者70例,随机分为治疗组和对照组各35例。

治疗组中男性21例,女性14例;年龄25~73岁,平均(59.31±10.50)岁;平均病程(20.46±6.77)天。对照组中男性19例,女性16例;年龄29~73岁,平均(58.83±12.42)岁;平均病程(19.63±5.70)天。两组患者性别、年龄、病程比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 样本量估算及随机方法

本研究参照前期临床研究数据^[11],预计治疗组和对照组生活质量改善率分别为70%、30%,根据样本量估算公式^[12],按照1:1比例初步估算为每组病例数分别为32例,考虑20%脱落率,故最终治疗组和对照组样本量各应35例。使用SPSS 26.0统计软件中的随机数生成器,经“Rv. Uniform”转换分组变量,通过“可视分箱”将系统生成的随机数值分箱成2组。标注为1的是对照组,标注为2的是治疗组。

2.2 治疗方法

对照组患者仅给予常规化疗,化疗方案参照NCCN、CSCO指南晚期胃癌标准化疗方案^[13-14],根据患者病情按照指南选择,21天为1个化疗周期。

治疗组患者在化疗基础上给予益气化瘀解毒方口服,基本方:炙黄芪30g,党参15g,麸炒白术10g,当归10g,木香10g,三棱15g,莪术15g,石见穿30g,白花蛇舌草30g,炙甘草5g。兼夹症加减:1) 中虚气滞见脘痞腹胀者:加紫苏梗10g,枳壳10g;2) 中焦虚寒见胃脘隐痛者:加桂枝5g,高良姜5g;3) 胃阴不足见脘痛灼热者:加北沙参15g,麦冬12g;4) 脾阳不运见便溏次多者:加炮姜炭3g,肉豆蔻5g;5) 肝胃郁热见吞酸吐苦者:加黄连3g,吴茱萸2g,煅瓦楞子30g。

两组患者均治疗2个化疗周期,每个患者2个化疗周期方案须一致。合并用药:研究期间受试者可以合并使用治疗化疗毒副反应的药物,但需如实记录;针对骨髓抑制,不允许进行预防性处理^[15];禁止使用方案规定以外的其他抗肿瘤药物或治疗手段。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 血清炎症因子 分别于治疗前后各检测1次,包括白细胞介素1β(IL-1β)、白细胞介素2(IL-2)、白细胞介素12p70(IL-12p70)、白细胞介素4(IL-4)、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素8(IL-8)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)、干扰素γ(IFN-γ)。以上指标均使用迈瑞CL-6000i全自动化学发光免疫分析测定仪及相关

试剂盒进行检测。试剂盒生产厂家均为美国赛默飞公司, 货号依次为 EPXS010-10224-901、EPXS010-10221-901、EPXS010-10238-901、EPXS010-10225-901、EPXS010-10213-901、EPX01A-10204-901、EPXS010-10215-901、EPXS010-10223-901、EPXS010-10228-901。

2.3.2 肿瘤标志物检测 治疗前后检测肿瘤标志物, 包括癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 199(CA199)水平, 采用 CL-6000i 全自动化学发光免疫分析测定仪(迈瑞医疗器械有限公司)检测, CEA、CA199 试剂盒(货号依次为 EPX010-12409-901、EPX010-12439-901)均为美国赛默飞公司, 操作方法严格按照试剂盒说明书。

2.3.3 中医证候评分 治疗前后参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9] 标准进行评分, 将胃痛、胃胀、纳少、嗝气、泛酸、进食梗阻、呕吐、腹泻、便秘、乏力 10 项症状分为无、轻、中、重 4 个等级, 分别计为 0、3、6、9 分。评分越高, 临床症状越严重。

2.3.4 生活质量评价 治疗前后分别采用 KPS 评分^[10] 对受试者生活质量进行评定, 得分越高代表体力状况、生活质量越好。

2.3.5 安全性评定 记录两组患者治疗前及治疗过程中血常规、肝功能、肾功能、心电图结果, 参考《诊断学》^[16] 判定结果, 记录并处理研究中出现的不良事件。

2.3.6 生活质量影响因素分析 使用 R 语言“corrplot”包对治疗后治疗组患者血清肿瘤标志物(CEA、CA199)及炎症因子(IL-1 β 、IL-2、IL-12p70、IL-4、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 和 IFN- γ) 与 KPS 评分进行 Pearson 相关性分析, 探讨血清肿瘤标志物及炎症因子对生活质量的影

2.4 疗效判定标准

2.4.1 肿瘤客观疗效 依照实体瘤疗效评价标准(RECIST1.1)^[17] 进行评价。治疗前后分别依据 CT、MRI 等影像学检查测定靶病灶大小, 进行疗效分级。完全缓解(CR): 所有靶病灶消失, 并维持 4 周, 所有病理性淋巴结(包括靶结节和非靶结节)短径均 < 10 mm; 部分缓解(PR): 靶病灶长径总和比基线水平缩小 $\geq 30\%$, 并维持 4 周; 疾病稳定(SD): 介于 PR 和 PD 之间; 疾病进展(PD): 基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或绝对值提高 5 mm, 或有新的病灶出现。计算客观缓解率(ORR)=(CR+PR)例数/(CR+PR+SD+PD)总例数 $\times 100\%$ 。

2.4.2 中医证候疗效 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9] 标准, 根据治疗前后中医证候评分进行评价, 疗效指数=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。疗效指数 > 70% 为显效, $30\% < \text{疗效指数} \leq 70\%$ 为有效, 疗效指数 $\leq 30\%$ 为无效。

2.4.3 生活质量疗效判定 参照文献[10] 拟定, 根据患者治疗后 KPS 评分进行评价, KPS 评分较治疗前增加 ≥ 10 分以上为改善, KPS 评分增加 < 10 分为稳定, KPS 评分减少 ≥ 10 分为减退。改善率=改善例数/总例数 $\times 100\%$ 。

2.5 统计学方法

使用 SPSS 26.0 统计软件分析数据。符合正态分布和方差齐性的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用两组独立样本 t 检验; 偏态分布者以中位数(上四分位数, 下四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示, 采用 Wilcoxon 符号秩和检验和 Mann-Whitney U 秩和检验。计数资料以百分率(%)表示, 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法进行统计分析。 $P < 0.05$ 被认为有统计学意义。

3 结果

研究中对照组脱落 1 例(研究期间未按照试验要求用药), 最终纳入疗效分析 69 例, 治疗组 35 例, 对照组 34 例。

3.1 两组患者肿瘤客观疗效比较

治疗组 35 例中 CR 0 例, PR 12 例, SD 18 例, PD 5 例, ORR 为 34.29%; 对照组 34 例分别为 0 例、7 例、21 例、6 例及 20.59%。两组 ORR 比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗组 35 例中显效 4 例, 有效 19 例, 无效 12 例, 总有效率 65.71%; 对照组 34 例分别为 0 例、9 例、25 例及 26.47%, 治疗组总有效率高于对照组($P < 0.05$)。

3.3 两组患者生活质量疗效比较

治疗组中 35 例中改善 23 例, 稳定 8 例, 减退 4 例, 改善率为 65.71%; 对照组分别为 11 例、14 例、9 例及 32.35%。治疗组总改善率高于对照组($P < 0.05$)。

3.4 两组患者治疗前后血清炎症因子水平比较

表 1 示, 治疗前两组患者血清炎症因子水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组治疗后 IL-1 β 、IL-2、IL-12p70、TNF- α 及 IFN- γ 水平均明显升高, IL-4、IL-6、IL-10 表达

表 1 两组胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者治疗前后血清炎症因子水平比较
Table 1 Comparison of serum inflammatory factors in the two groups of stage Ⅳ gastric cancer patients with spleen-stomach qi deficiency and internal obstruction of stasis toxin before and after treatment [pg·ml⁻¹, *M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	例数	IL-1β		Z 值	P 值	IL-2		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	3.48(1.63,15.19)	6.36(3.26,14.18)	-2.15	0.032	1.55(1.32,1.67)	2.29(1.44,2.67)	-2.03	0.042
对照组	34	4.01(2.41,8.76)	1.49(1.11,1.91)	-4.03	<0.001	1.38(1.15,2.62)	4.21(2.83,7.98)	-5.07	<0.001
Z 值		-0.01	-6.39			-0.21	-4.92		
P 值		0.990	<0.001			0.834	<0.001		

组别	例数	IL-12p70		Z 值	P 值	TNF-α		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	1.47(0.88,1.88)	2.49(1.67,3.71)	-5.16	<0.001	2.23(1.32,6.53)	6.04(2.88,9.24)	-3.74	<0.001
对照组	34	1.36(1.14,2.52)	1.39(1.08,1.97)	-0.68	0.494	2.55(1.64,4.29)	1.63(1.16,2.41)	-2.33	0.020
Z 值		-0.67	-4.08			-0.13	-5.02		
P 值		0.505	<0.001			0.895	<0.001		

组别	例数	IFN-γ		Z 值	P 值	IL-4		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	3.52(1.24,6.22)	6.44(1.69,12.09)	-2.28	0.023	1.58(1.00,1.93)	1.15(1.06,1.74)	-1.98	0.048
对照组	34	4.59(2.43,7.20)	3.41(2.25,7.43)	-0.64	0.521	1.39(1.15,1.54)	1.49(1.11,1.91)	-0.27	0.784
Z 值		-1.18	-0.97			-1.17	-1.52		
P 值		0.239	0.331			0.242	0.129		

组别	例数	IL-6		Z 值	P 值	IL-8		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	7.08(3.11,13.75)	2.53(1.81,8.35)	-2.95	0.003	2.03(1.19,2.56)	2.15(1.29,2.52)	-0.66	0.507
对照组	34	7.89(4.37,16.97)	4.21(2.83,7.98)	-3.50	<0.001	1.49(1.183,2.09)	1.63(1.16,2.412)	-0.71	0.478
Z 值		-0.87	-2.29			-1.40	-1.00		
P 值		0.384	0.022			0.160	0.319		

组别	例数	IL-10		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后		
治疗组	35	5.96(3.57,10.88)	1.88(1.64,3.24)	-4.05	<0.001
对照组	34	6.84(3.48,13.55)	3.41(2.25,7.43)	-3.54	<0.001
Z 值		-0.20	-2.73		
P 值		0.843	0.006		

注：IL-1β，白细胞介素 1β；IL-2，白细胞介素 2；IL-12p70，白细胞介素 12p70；IL-4，白细胞介素 4；IL-6，白细胞介素 6；IL-8，白细胞介素 8；IL-10，白细胞介素 10；TNF-α，肿瘤坏死因子 α；IFN-γ，干扰素 γ。

水平均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；对照组治疗后 IL-1β、TNF-α、IL-6、IL-10 水平均明显降低，IL-2 水平明显升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。与对照组治疗后比较，治疗组治疗后患者血清炎症因子 IL-1β、TNF-α 水平均明显升高，IL-2、IL-12p70、IL-6、IL-10 水平均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.5 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

表 2 示，治疗前两组患者血清 CEA、CA199 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后两组患者血清 CEA、CA199 指标均较本组治疗前明显降低 ($P<0.01$)。两组治疗后组间比较，血清 CEA、CA199 水平差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后中医证候评分比较

表 3 示，治疗前两组胃癌患者各中医症状积分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较，治疗组除便秘外，其余各项中医症状评分以及总分均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)；对照组各中医症状评分及总分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与对照组治疗后比较，治疗组治疗后胃痛、胃胀、嗝气、泛酸、腹泻、乏力症状评分以及总分均明显降低 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

3.7 两组患者安全性评价结果

研究期间未出现影响患者生命安全的不良反应，两组患者心电图未发生异常改变。主要不良反

表 2 两组胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者治疗前后血清 CEA、CA199 水平比较

Table 2 Comparison of CEA and CA199 between groups of stage Ⅳ gastric cancer patients with spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin before and after treatment [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	CEA /ng·ml ⁻¹		Z 值	P 值	CA199/U·ml ⁻¹		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	2.61(1.27, 13.94)	2.14(1.43, 5.04)	-4.72	<0.001	5.74(3.03, 62.14)	4.84(2.00, 13.74)	-4.69	<0.001
对照组	34	2.93(1.64, 29.33)	2.05(1.87, 16.11)	-3.91	<0.001	11.23(5.44, 61.95)	8.66(3.95, 33.11)	-4.92	<0.001
Z 值		-0.71	-1.63			-1.63	-1.93		
P 值		0.475	0.103			0.103	0.054		

注：CEA，癌胚抗原；CA199，糖类抗原 199。

表 3 两组胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者治疗前后中医证候评分比较

Table 3 Comparison of the TCM syndrome score between groups of stage Ⅳ gastric cancer patients with spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin before and after treatment [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	胃痛		Z 值	P 值	胃胀		Z 值	P 值	纳少		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	3(3,6)	3(0,3)	-4.47	<0.001	6(3,6)	3(0,3)	-4.91	<0.001	6(3,9)	3(3,6)	-4.60	<0.001
对照组	34	3(3,6)	3(3,6)	-1.73	0.083	6(3,6)	6(3,6)	-0.58	0.564	2(2,3)	1(1,2)	-1.50	0.134
Z 值		-0.31	-2.83			-0.87	-4.35			-0.17	-1.61		
P 值		0.753	0.005			0.384	<0.001			0.866	0.106		
组别	例数	嗳气		Z 值	P 值	泛酸		Z 值	P 值	进食梗阻		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	3(0,6)	0(0,3)	-4.56	<0.001	0(0,3)	0(0,3)	-3.00	0.003	0(0,3)	0(0,3)	-2.45	0.014
对照组	34	3(0,6)	3(0,3)	-0.39	0.696	1.5(0,3)	3(0,3)	-1.00	0.317	0(0,3)	0(0,3)	-1.89	0.059
Z 值		-0.31	-3.93			-0.14	-2.17			-0.13	-1.77		
P 值		0.754	<0.001			0.887	0.030			0.898	0.076		
组别	例数	呕吐		Z 值	P 值	腹泻		Z 值	P 值	便秘		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	35	0(0,3)	0(0,3)	-2.83	0.005	3(0,3)	0(0,0)	-4.24	<0.001	0(0,0)	0(0,0)	-0.45	0.655
对照组	34	0(0,3)	0(0,3)	-0.58	0.564	3(0,3)	3(0,3)	-1.43	0.154	0(0,0)	0(0,0)	-1.90	0.058
Z 值		-0.29	-1.24			-0.13	-4.97			-0.04	-0.49		
P 值		0.775	0.214			0.901	<0.001			0.971	0.621		
组别	例数	乏力		Z 值	P 值	总分		Z 值	P 值				
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后						
治疗组	35	6(3,6)	3(0,3)	-2.83	0.005	3(0,6)	0(0,3)	-9.99	<0.001				
对照组	34	6(3,6)	6(3,6)	-0.58	0.564	3(0,6)	3(0,6)	-0.16	0.871				
Z 值		-0.39	-1.24			-0.450	-7.958						
P 值		0.695	<0.001			0.653	<0.001						

应为骨髓抑制即白细胞减少、血小板减少及贫血，肝功能、肾功能异常。表 4 示，两组患者在白细胞减少、血小板减少、贫血、肝功能异常、肾功能异常发生情况方面差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

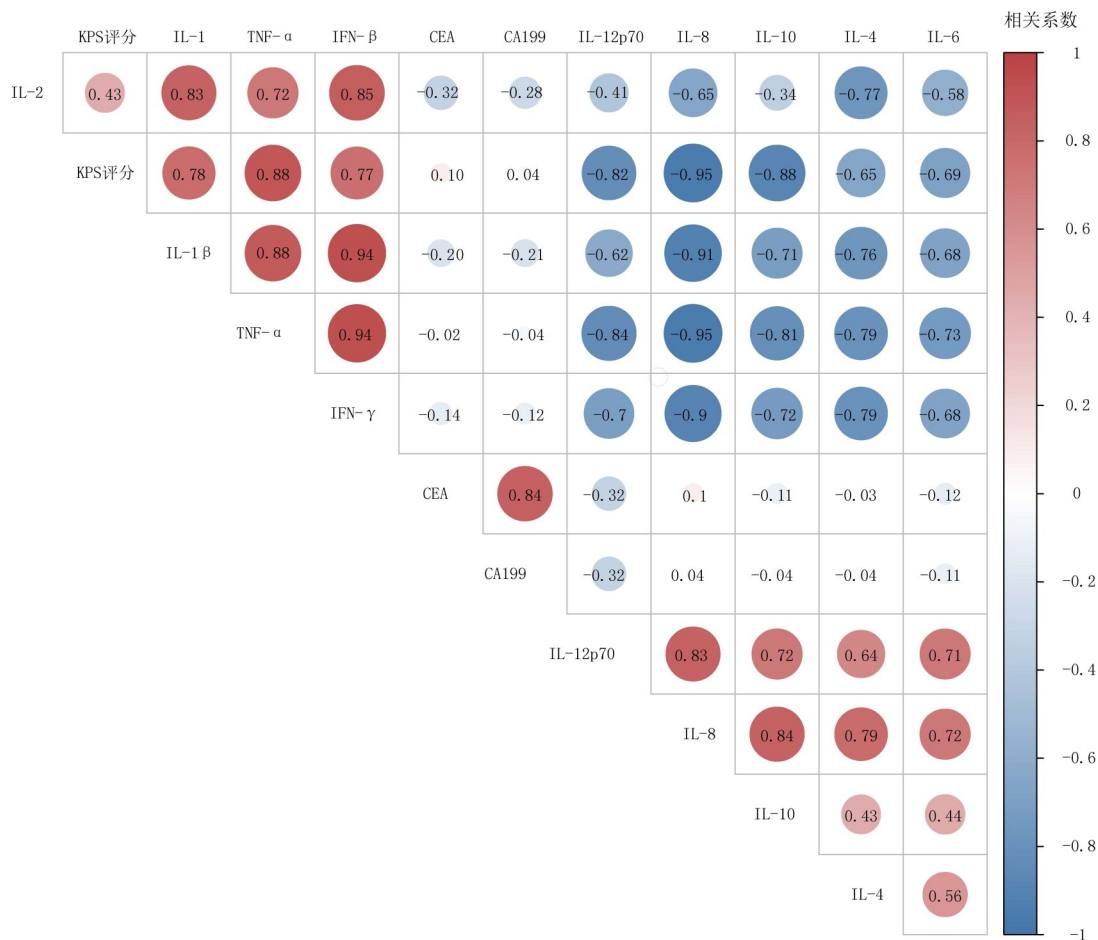
3.8 治疗组患者血清肿瘤标志物及炎症因子与 KPS 评分的相关性分析结果

图 1 示，KPS 评分与 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 之间呈正相关性（相关系数分别为 0.78、0.88、0.77），而与 IL-12p70、IL-8、IL-10 呈负相关（相关系数分别为 -0.82、-0.95、-0.88）。CEA 与

表 4 两组胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者安全性指标比较

Table 4 Comparison of the safety outcomes between groups of stage Ⅳ gastric cancer patients with spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin (例)

组别	例数	白细胞减少	血小板减少	贫血	肝功能异常	肾功能异常
治疗组	35	21	7	15	4	2
对照组	34	23	9	18	5	3
χ^2 值		0.44	0.41	0.70	0.16	0.25
P 值		0.509	0.524	0.402	0.686	0.618



注：红色代表正相关性，蓝色代表负相关性，颜色越深代表相关性越强，颜色越浅代表相关性越弱。
IL-1β，白细胞介素 1β；IL-2，白细胞介素 2；IL-12p70，白细胞介素 12p70；IL-4，白细胞介素 4；IL-6，白细胞介素 6；IL-8，白细胞介素 8；IL-10，白细胞介素 10；TNF-α，肿瘤坏死因子 α；IFN-γ，干扰素 γ；CEA，癌胚抗原；CA199，糖类抗原 199；KPS 评分，Karnofsky 功能状态评分。

图 1 治疗组胃癌Ⅳ期脾胃气虚、瘀毒内阻证患者血清肿瘤标志物及炎症因子与 KPS 评分的相关性分析结果
Figure 1 Correlation analysis results of serum tumor markers, inflammatory factors and KPS score in stage IV gastric cancer patients with spleen-stomach qi deficiency and internal obstruction of stasis toxin

CA199 之间呈显著正相关，IL-2、IL-1β、TNF-α 和 IFN-γ 之间呈正相关性，IL-12p70、IL-8、IL-10、IL-4、IL-6 之间呈正相关性。

4 讨论

我国是胃癌高发国家，发病和死亡例数均约占全球胃癌发病和死亡的 50%^[18]。尽可能延长晚期肿瘤患者生存时间、提高患者生活质量是临床解决的主要问题。中医学认为，胃癌患者手术耗损气血，化疗放疗戕伤正气，患者体内癌毒残留久耗正气，整体呈现脾胃虚弱、癌毒瘀结之象，故治疗以益气健脾、化瘀解毒为基本大法。益气化瘀解毒方是全国名中医刘沈林教授在孟河学派的指导下，基于周仲瑛“癌毒”理论，经过二十多年的临床实践和对胃癌治疗临床经验的积累创制的。方中黄芪、

党参、炒白术益气健脾，培补中焦；当归养血滋阴；木香健脾行气止痛，使补而不滞；三棱、莪术、白花蛇舌草、石见穿破血化瘀解毒；炙甘草甘缓调和，养护胃气。整方协同增效，相而配伍，共奏甘温培中、健脾助运、化瘀解毒之效。

炎性微环境是肿瘤形成过程中不可或缺的一部分，免疫细胞释放的细胞因子是连接“炎症-免疫-肿瘤”网络的媒介^[19]。细胞因子作为肿瘤微环境中重要组成部分既有“促癌”作用，又有“抑癌”作用，主要取决于“免疫-炎症”之间的动态平衡，一旦“免疫-炎症”平衡被打破，可能导致肿瘤的高复发率和不良预后^[20]。研究证实，IL-4、IL-8、IL-10 等细胞因子可通过抑制机体抗肿瘤免疫作用，诱发肿瘤免疫逃逸，导致肿瘤进展^[21-22]，而 IL-2、

IL-1 β 、TNF- α 、IL-6、IL-12、IFN- γ 则能够共同杀伤肿瘤^[23-24]。本研究结果表明,与治疗前比较,治疗组治疗后患者血清 IL-1 β 、IL-2、IL-12p70、TNF- α 及 IFN- γ “促炎抑癌”细胞因子水平升高,IL-4、IL-10 “抗炎促癌”细胞因子水平显著降低;且治疗后组间比较,治疗组患者血清炎症因子 IL-1 β 、IL-12p70、TNF- α 水平均较对照组升高,IL-10 水平降低。以上结果说明益气化瘀解毒方可通过降低胃癌中“促炎抑癌”细胞因子水平,升高“抗炎促癌”细胞因子水平,纠正“促炎-抗炎”炎症网络失衡,逆转免疫抑制,最终达到改善胃癌免疫微环境的目的。

血清肿瘤标志物水平在肿瘤的发生发展中具有重要作用,持续监测患者血清肿瘤标志物有利于评估其临床疗效。本研究结果表明,治疗后两组患者血清 CEA、CA199 水平均较治疗前显著降低,但两组间差异无统计学意义,同时肿瘤客观疗效方面两组差异亦无统计学意义,分析原因可能与本研究用药时间较短有关,尚不能完全体现联合用药的优势。中医证候评分结果显示,与单纯化疗比较,益气化瘀解毒方辅助化疗对胃癌患者胃痛、胃胀、泛酸、暖气、腹泻及乏力等症状改善明显,且中医证候疗效和生活质量疗效方面,治疗组亦明显优于对照组,提示益气化瘀解毒方对改善患者临床症状、提高生活质量具有一定优势。相关性分析显示,治疗组患者血清肿瘤标志物、炎症因子与 KPS 评分之间存在显著相关性,KPS 评分与 IL-1 β 、TNF- α 和 IFN- γ 呈正相关,而与 IL-12p70、IL-8、IL-10 呈负相关,提示该方可能通过调控胃癌患者免疫微环境,从而改善患者生存质量。安全性方面,两组患者骨髓抑制及肝肾功能异常情况未有显著性差异,证实益气化瘀解毒方不会增加化疗骨髓抑制和肝肾损伤风险,临床使用具有良好的安全性。

综上所述,益气化瘀解毒方化裁辅助化疗可能通过调控“促炎抑癌”细胞因子与“抗炎促癌”细胞因子之间的动态平衡,改善机体肿瘤免疫抑制状态,从而控制肿瘤生长,达到缓解病情进展的目的。本研究仅为单中心研究,纳入病例样本量偏小,且受研究时间限制,观察周期较短,对总生存期、无进展生存期等远期疗效未能评价。未来我们将开展多中心、大样本、长时间的随访研究,并对其可能的作用机制进行探讨,为益气化瘀解毒方临床应用提供更多的证据。

参考文献

[1] SIEGEL RL, MILLER KD, JEMAL A. Cancer statistics,

2017[J]. CA Cancer J Clin, 2017, 67(1):7-30.

- [2] 周祺. 胃癌的中医治疗进展[J]. 湖北中医杂志, 2015, 37(8):71-73.
- [3] 杨晓慧, 李雁. 基于专家经验的胃癌辨治探讨[J]. 中医学报, 2018, 33(3):360-362.
- [4] 刘沈林. 益气化瘀法防治胃癌术后复发转移的思路[J]. 江苏中医药, 2013, 45(4):4-6.
- [5] SHU P, TANG H, ZHOU B, et al. Effect of Yiqi Huayu Jiedu decoction on stages II and III gastric cancer: a multicenter, prospective, cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(47):e17875.
- [6] 全国肿瘤防治研究办公室, 中国抗癌协会. 中国常见恶性肿瘤诊治规范:胃癌[M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:14-31.
- [7] SANO T, COIT DG, KIM HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project[J]. Gastric Cancer, 2017, 20(2):217-225.
- [8] 李忠. 临床中医肿瘤学[M]. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 2002:88-94.
- [9] 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, 2002:361-383.
- [10] MOR V, LALIBERTE L, MORRIS JN, et al. The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting[J]. Cancer, 1984, 53(9):2002-2007.
- [11] 鲁晓娜. 健脾养胃方联合化疗治疗胃癌的临床观察及对患者血浆炎症细胞因子的影响[D]. 南京:南京中医药大学, 2021.
- [12] 王瑞平. 随机对照临床试验设计中的样本量估算方法[J]. 上海医药, 2023, 44(1):48-52.
- [13] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)胃癌诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2019:132-133.
- [14] AJANI JA, D'AMICO TA, ALMHANNA K, et al. Gastric cancer, version 3. 2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2016, 14(10):1286-1312.
- [15] 中国临床肿瘤学会(CSCO)中西医结合专家委员会. 抗肿瘤药物引起骨髓抑制中西医结合诊治专家共识[J]. 临床肿瘤学杂志, 2021, 26(11):1020-1027.
- [16] 万学红, 卢雪峰. 诊断学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 237-478.
- [17] 张百红, 岳红云. 实体瘤疗效评价标准简介[J]. 国际肿瘤学杂志, 2016, 43(11):845-847.
- [18] 彭智. GLOBCAN 胃癌流行病学数据解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2018, 4(4):63-65.
- [19] 沈政洁, 程海波, 沈卫星, 等. 肿瘤炎症微环境与“癌毒”病机相关性探讨[J]. 北京中医药大学学报, 2015,

- 38(1):14-17.
- [20] ZAMARRON BF, CHEN W. Dual roles of immune cells and their factors in cancer development and progression [J]. *Int J Biol Sci*, 2011, 7(5):651-658.
- [21] TSUJIMOTO H, ONO S, ICHIKURA T, et al. Roles of inflammatory cytokines in the progression of gastric cancer: friends or foes? [J]. *Gastric Cancer*, 2010, 13(4): 212-221.
- [22] BAGHERI V, MEMAR B, MOMTAZI AA, et al. Cytokine networks and their association with *Helicobacter pylori* infection in gastric carcinoma [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(4):2791-2803.
- [23] BISWAS SK, MANTOVANI A. Macrophage plasticity and interaction with lymphocyte subsets: cancer as a paradigm [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(10):889-896.
- [24] GENARD G, LUCAS S, MICHELIS C. Reprogramming of tumor-associated macrophages with anticancer therapies: radiotherapy versus chemo- and immunotherapies [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 828. doi: 10.3389/fimmu.2017.00828.

Effect of *Yiqi Huayu Jiedu Decoction* (益气化瘀解毒方) Combined with Chemotherapy on Serum Inflammatory Factors and Quality of Life in Patients of Stage IV Gastric Cancer with Spleen-stomach *Qi* Deficiency and Internal Obstruction of Stasis Toxin Syndrome

WEN Fang^{1,2}, HUANG Wenjie², LI Ye², ZHOU Jiayu², YANG Peipei², LI Jingzhan², LI Qiurong², SHU Peng²

1. School of Chinese Medicine and School of Integrative Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, 210023; 2. Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine/ Jiangsu Provincial Hospital of Chinese Medicine

ABSTRACT **Objective** To explore the effect and safety of *Yiqi Huayu Jiedu Decoction* (益气化瘀解毒方, YJD) combined with chemotherapy in the treatment of stage IV gastric cancer (GC) with spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin syndrome, and discuss the possible mechanism. **Methods** Seventy patients with stage IV GC and spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin were randomly divided into treatment group and control group, with 35 cases in each group. The control group was given conventional chemotherapy only, and 21 days was a chemotherapy cycle; the treatment group was given oral YJD on the basis of chemotherapy, once a day. Both groups were treated with two cycles of chemotherapy. The levels of serum inflammatory factors including interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 2 (IL-2), interleukin 12p70 (IL-12p70), interleukin 4 (IL-4), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor alpha (TNF- α), and interferon gamma (IFN- γ), the levels of tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen 199 (CA199), traditional Chinese medicine (TCM) symptom score regarding stomach pain, stomach bloating, anorexia, belching, acid reflux, feeling blocked when eating, vomiting, diarrhea, constipation, and fatigue, as well as Karnofsky performance status scale (KPS) score were detected before and after treatment. The objective efficacy, TCM syndrome effect and quality of life efficacy were judged after treatment, and the adverse events were recorded during treatment for safety evaluation. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum inflammatory factors, tumor markers and KPS scores in gastric cancer patients in the treatment group. **Results** After treatment, the levels of IL-1 β , IL-2, IL-12p70, TNF- α and IFN- γ in the treatment group significantly increased, while the levels of IL-4, IL-6 and IL-10, as well as the total TCM symptom score and score of symptoms except for constipation significantly decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$) in the treatment group. The serum CEA and CA199 levels in both groups significantly decreased ($P < 0.05$) after treatment. There was no significant difference in objective response rate (ORR) between the treatment group (34.29%) and the control group (20.59%, $P > 0.05$). The total effective rate regarding the improvement of TCM symptom and the quality of life in the treatment group was both 65.71%, significantly higher than those of the control group (26.47% and 32.35% respectively, $P < 0.05$). There was no significant difference between groups in terms of leukopenia, thrombocytopenia, anemia, abnormal liver function, and abnormal renal function ($P > 0.05$). Correlation analysis showed that in the treatment group the KPS score was positively correlated to IL-1 β , TNF- α , and IFN- γ , correlation coefficients being 0.78, 0.88, and 0.77 respectively, while negatively correlated to IL-12p70, IL-8, and IL-10, correlation coefficients being -0.82, -0.95, and -0.88 respectively. **Conclusion** YJD in combination with chemotherapy can significantly improve the clinical symptoms and quality of life and is safe in treating stage IV GC patients with spleen-stomach *qi* deficiency and internal obstruction of stasis toxin. The mechanism may be related to the regulation of imbalanced inflammatory factors and the improvement of the immune microenvironment.

Keywords gastric cancer; spleen-stomach *qi* deficiency; internal obstruction of stasis toxin; *Yiqi Huayu Jiedu Decoction* (益气化瘀解毒方); quality of life; inflammatory factors; immune microenvironment

(收稿日期: 2022-06-23; 修回日期: 2022-11-20)

[编辑: 叶晨]