

· 中医药 · 中西医结合 ·

益气健脾方对恶性肿瘤患者化疗后疲乏的作用

曹永一, 朱婷

合肥市第一人民医院肿瘤科, 安徽 合肥 230031

摘要: **目的** 观察益气健脾方治疗恶性肿瘤患者化疗后疲乏的临床疗效及对免疫功能的影响。**方法** 将 2018 年 1 月至 2020 年 5 月 36 例恶性肿瘤化疗患者按入院时间随机分为益气健脾方给药组(18 例)和对照组(18 例)。两组患者根据病情需要进行化疗,给药组在化疗结束后第 3 天开始口服益气健脾方,每日 1 剂,连用 10 d;对照组不给予特殊治疗。采用简短疲乏量表、中医症状评分、生活质量量表(SF-36)比较两组患者化疗后疲乏情况,并检测两组患者治疗前后血清炎症因子白细胞介素(IL)-6、肿瘤坏死因子(TNF)- α 和 IL-1 β 水平及外周血 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ T 淋巴细胞比例。**结果** 化疗后 1、2 周,给药组癌性疲乏评分显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。给药组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义(94.44% vs 44.45%, $P < 0.01$)。给药组总体健康、情感职能、精神健康、精力、社会功能、生理机能评分均高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。两组治疗后 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组($P < 0.05$)。治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 均高于治疗前,且观察组高于对照组($P < 0.05$)。**结论** 益气健脾方能明显缓解恶性肿瘤患者化疗后疲乏状态,提高患者生活质量,也可降低促炎细胞因子水平,恢复 T 淋巴细胞功能等免疫调节。

关键词: 癌性疲乏; 益气健脾方; 恶性肿瘤; 中医; 免疫功能

中图分类号: R 273 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2020)08-1115-04

Effect of Yiqi Jianpi Decoction on fatigue after chemotherapy in patients with malignant tumor

CAO Yong-yi, ZHU Ting

Department of Oncology, Hefei First People's Hospital, Hefei, Anhui 230031, China

Corresponding author: ZHU Ting, E-mail: ting9977@126.com

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy and immunological evaluation of Yiqi Jianpi Decoction in the treatment of fatigue after chemotherapy in patients with malignant tumor. **Methods** A total of 36 patients with malignant tumor who received chemotherapy from January 2018 to May 2020 were randomly divided into Yiqi Jianpi Decoction group (treatment group, 18 cases) and control group (18 cases). All the patients received chemotherapy according to the needs. The treatment group was given Yiqi Jianpi Decoction orally on the third day after chemotherapy, 1 dose a day for 10 days. The control group was not given any traditional Chinese Medicine. The short fatigue score, TCM symptom score and quality of life score(SF-36) were used to compare the fatigue of the two groups after chemotherapy, and the inflammatory factors levels of serum IL-6, TNF- α and IL-1 β , the percentage of peripheral blood CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes were measured before and after treatment. **Results** At 1 and 2 weeks after chemotherapy, the cancer fatigue score of the treatment group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.01$). The total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group (94.44% vs 44.45%, $P < 0.01$). The scores of general health, emotional function, mental health, energy, social function and physiological function in the treatment group were higher than those in the control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The levels of IL-6, TNF- α and IL-1 β in the two groups after treatment were lower than those before treatment, and those in the treatment group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ in the two groups were higher than those before treatment, and those in treatment group were higher than those control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Yiqi Jianpi Decoction can significantly relieve the fatigue state of patients with malignant tumor after chemotherapy, improve the quality of life of patients, reduce the level of pro-inflammatory cytokines, restore the function of T lymphocytes and other immune regulation.

Key words: Cancer fatigue; Yiqi Jianpi Decoction; Malignant tumor; Traditional Chinese medicine; Immune function

癌性疲乏(cancer related fatigue)是癌症及其治疗过程中常见的并发症,定义为一种持久的主观困倦感,或与癌症本身有关,或与治疗有关^[1]。研究表明,约 90% 的癌症患者在行放疗、化疗、骨髓移植或免疫治疗时出现癌性疲乏^[2-3],其中最常见的是化疗引起的疲乏^[4-5]。然而化疗后疲乏目前尚无有效的治疗方法,大量研究发现,应用中医药“虚则补之”的理论指导癌性疲乏的治疗,如采用健脾、补血、益气、扶正等药物治疗,能明显改善癌性疲乏患者的生活质量,改善患者免疫功能,降低治疗引起的毒副作用,降低肿瘤的复发和转移,延长患者的生存期^[6]。本研究运用益气健脾方治疗恶性肿瘤患者化疗后疲乏,观察患者的临床症状缓解情况及免疫学指标的变化,为癌性疲乏的治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2018 年 1 月至 2020 年 5 月我科收治的 36 例恶性肿瘤化疗患者,根据入院先后顺序随机将化疗患者分为益气健脾方给药组(18 例)和对照组(18 例)。对照组患者中男性 7 例,女性 11 例,年龄 41~70(57.88±8.35)岁;肿瘤类型为消化道肿瘤 9 例,妇科肿瘤 6 例,弥漫性大 B 淋巴瘤 1 例,肺癌 1 例,输尿管肿瘤 1 例;临床分期 II 期 2 例,III 期 4 例,IV 期 12 例。给药组患者中男性 6 例,女性 12 例,年龄 45~70(59.16±7.70)岁;肿瘤类型为消化道肿瘤 9 例,妇科肿瘤 6 例,弥漫性大 B 淋巴瘤 2 例,肺癌 1 例;II 期 4 例,III 期 7 例,IV 期 7 例。两组患者性别、年龄、肿瘤类型、临床分期等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 入选及排除标准 入选标准:(1)明确诊断恶性肿瘤,有化疗指征者;(2)符合癌性疲乏诊断标准^[7];(3)符合《中医诊断学》气血两虚证诊断标准;(4)患者意识清晰,预估生存时间>3 个月。排除标准:(1)合并其他严重脏器疾病;(2)有意识障碍或精神疾病史;(3)有药物过敏史。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.3 治疗方法 两组患者根据病情需要进行化疗。给药组患者从化疗结束后第 3 天开始服用益气健脾方中药颗粒剂(由黄芪 20 g,党参 20 g,白术 10 g,茯苓 10 g,炙甘草 6 g,阿胶 5 g,酸枣仁 10 g 组成),疗程 10 d。中药颗粒剂由安徽医科大学第三附属医院中药房提供,每日 1 剂,温水化开,分早晚 2 次服用。对照组患者不给予任何中药治疗。

1.4 观察指标

1.4.1 疲乏程度 采用美国 Anderson 癌症中心疼痛研究小组研制的简短疲乏量表(BFI)进行评估^[8],BFI 量表采用 10 分制数字描述,从 0 分(无疲乏)~10 分(严重疲乏),分值越高则表示癌性疲乏越严重。

1.4.2 中医症状评分 化疗后患者主要临床症状为疲劳、心悸、全身乏力、纳差以及失眠,按症状轻重程度分为无(0 分)、轻(1 分)、中(2 分)、重(3 分)。各临床症状评分累计为最终得分。观察两组患者化疗结束后第 2 天(即给予益气健脾方颗粒治疗前)及化疗后 2 周(即益气健脾方颗粒治疗结束后)两个时间点中医症状积分变化。疗效评价:症状积分减少 70% 为显效;症状积分减少 30% 为有效;症状积分减少小于 30% 为无效^[9]。

1.4.3 生活质量评分 采用简明健康评估量表(SF-36)进行评估,该量表有 8 个维度(总体健康、生理职能、情感职能、活力、精神健康、生理功能、躯体疼痛、社会功能),得分越高,表示患者生活质量越好。

1.4.4 血清促炎细胞因子水平检测 采用酶联免疫吸附双抗体夹心法检测化疗患者益气健脾方治疗前后血清中白细胞介素(IL)-6、IL-1 β 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 含量,按试剂盒说明书进行操作。

1.4.5 外周血淋巴细胞亚群检测 治疗前后,用 EDTA 抗凝管采集两组患者的抗凝外周血,加入 CD3-FITC、CD4-PE、CD8-APC 流式抗体标记(BD Biosciences)避光孵育 15 min,加入溶血素裂解红细胞后在 BD FACSCalibur 流式细胞仪上检测,根据前向角散色和侧向角散色参数圈定淋巴细胞,分析 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 淋巴细胞亚群百分含量。比较对照组和给药组患者在益气健脾方治疗前和化疗结束后 2 周外周血 CD3⁺(总 T 淋巴细胞)、CD4⁺(辅助性 T 淋巴细胞)和 CD8⁺(细胞毒性 T 淋巴细胞)亚群的比例及 CD4⁺/CD8⁺ T 细胞比值。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,资料符合正态性分布,组间比较采用独立样本 t 检验;自身前后比较采用配对 t 检验;计数资料以例表示,采用 χ^2 检验和 Fisher 确切概率法。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疲乏程度比较 化疗前,两组癌性疲乏评分比较无统计学差异($P>0.05$);化疗后 1、2 周,给药组癌性疲乏评分显著低于对照组,差异有

统计学意义($P < 0.01$)。见表1。

2.2 两组患者临床疗效比较 给药组总有效率显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表2。

2.3 两组患者血清促炎细胞因子水平比较 治疗前两组血清 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于治疗前,且给药组低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.4 两组患者外周血淋巴细胞亚群比较 治疗前两组外周血淋巴细胞亚群 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值比较无统计学差异($P > 0.05$);治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 和 CD4⁺/CD8⁺ 比值均高于治疗前,且给药组高于对照组($P < 0.05$)。见表4。

2.5 两组患者生活质量评分比较 给药组总体健康、情感职能、精神健康、精力、社会功能、生理机能评分均高于对照组($P < 0.05, P < 0.01$);给药组生理职能、躯体疼痛评分稍高于对照组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表5。

3 讨论

癌性疲乏在恶性肿瘤患者中发生率高达 70% ~ 100%,是影响肿瘤患者生活质量常见症状之一。调查显示,有 91% 的癌性疲乏患者认为疲乏影响正常生活,其中有 75% 的患者因癌性疲乏不得不辞去工作^[10]。美国国家癌症综合网(NCCN)成立了疲劳领域专家组,在 2000 年出版癌性疲乏临床实践指南,呼吁把癌性疲乏视为肿瘤治疗的一部分,并将癌性疲乏纳入临床研究。西医研究多采用非药物治疗,包括运动、心理疏导、音乐治疗、改善睡眠质量等,但对疲乏的改善作用不显著^[1]。癌性疲乏与肿瘤本身及肿瘤相关治疗、肿瘤的并发症以及心理因素等均有潜在的联系,目前尚未发现对治疗癌性疲乏疗效卓越的药物。

癌性疲乏在中医学上归属于“虚劳”范畴,主要是脏腑亏损,气血阴阳虚衰,久虚不复成劳^[9]。中医认为恶性肿瘤系正气不足,复加外邪侵袭导致。而肿瘤相关治疗如手术及放疗等,可使邪气受到一定的控制,但使正气更加的虚损,最终导致五脏六腑皆受

损。癌性疲乏治疗的关键在于调整脏腑的功能,益气健脾养血,脏腑气血充足,身体机能旺盛,则病人康复。近年来,很多研究以中医辨证论治治疗肿瘤相关性疲乏,结果显示,中药益气扶正可有效改善患者疲乏,提高其生活质量,效果显著^[11-14]。采用健脾益气养血的方法,能抑制肺癌、结直肠癌、胃癌等肿瘤生长转移,减轻化疗不良反应,提高患者生活质量^[15-16]。本研究以益气健脾方治疗肿瘤患者化疗后疲乏,方中黄芪、党参、白术、炙甘草益气健脾,茯苓渗湿健脾,阿胶、酸枣仁养血安神,诸药合用,共奏扶正益气健脾养血之效。研究结果提示,两组患者癌性疲乏化疗后 1 周升高后在化疗后 2 周降低,给药组缓解比对照组更明显。在化疗后 1 周及化疗后 2 周,给药组癌性疲

表1 两组患者癌性疲乏评分比较 ($n = 18, \bar{x} \pm s$)

组别	化疗前	化疗后 1 周	治疗后 2 周
对照组	5.05 ± 1.83	7.22 ± 1.16	6.44 ± 1.09
给药组	4.88 ± 1.64	5.22 ± 1.59	2.50 ± 0.98
t 值	0.294	4.331	11.404
P 值	0.771	0.000	0.000

表2 两组患者临床疗效比较 (例)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	18	2	6	10	44.45
给药组	18	5	12	1	94.44
P 值					0.003 ^a

注:^a为采用 Fisher 确切概率法。

表3 两组患者血清细胞因子水平比较 ($n = 18, \bar{x} \pm s$)

组别	时间	IL-6 (pg/ml)	TNF- α (ng/L)	IL-1 β (ng/L)
对照组	治疗前	74.74 ± 9.36	144.11 ± 14.58	95.88 ± 5.81
	治疗后	66.41 ± 9.84 ^a	123.32 ± 8.36 ^a	70.67 ± 6.76 ^a
给药组	治疗前	76.98 ± 9.08	141.21 ± 12.80	96.86 ± 6.15
	治疗后	38.54 ± 5.50 ^{ab}	105.35 ± 10.26 ^{ab}	61.27 ± 7.29 ^{ab}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$ 。

表4 两组治疗前后免疫功能比较 ($n = 18, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
对照组				
治疗前	59.60 ± 2.30	28.07 ± 1.45	30.25 ± 2.03	1.22 ± 0.28
治疗后	65.38 ± 2.48 ^a	28.32 ± 1.43	23.36 ± 2.12 ^a	1.28 ± 0.26 ^a
给药组				
治疗前	59.62 ± 3.41	28.35 ± 1.17	30.12 ± 1.81	1.22 ± 0.25
治疗后	69.37 ± 2.50 ^{ab}	47.42 ± 3.29 ^{ab}	19.06 ± 2.04 ^{ab}	2.36 ± 0.42 ^{ab}

注:与治疗前相比,^a $P < 0.05$;与对照组相比,^b $P < 0.05$ 。

表5 两组患者生活质量评分比较 ($n = 18, \bar{x} \pm s$)

组别	总体健康	情感职能	精神健康	生理职能	躯体疼痛	精力	社会功能	生理机能
对照组	18.93 ± 1.88	4.11 ± 0.83	21.77 ± 1.09	5.50 ± 1.09	9.03 ± 1.46	18.05 ± 2.46	7.33 ± 1.41	23.11 ± 2.63
给药组	22.05 ± 1.66	4.83 ± 0.85	25.33 ± 2.35	5.94 ± 1.05	9.98 ± 1.36	19.88 ± 1.56	8.50 ± 0.98	25.11 ± 2.49
t 值	5.278	2.571	5.830	1.233	2.020	2.665	2.891	2.343
P 值	0.000	0.015	0.000	0.226	0.051	0.012	0.007	0.025

乏评分显著低于对照组,差异有统计学意义。给药组总有效率显著高于对照组;给药组总体健康、情感功能、精神健康、精力、社会功能、生理机能评分均高于对照组;两组治疗后 IL-6、TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于治疗前,且观察组低于对照组。说明患者化疗后疲乏程度加重,随着时间的推移疲乏程度呈减轻趋势;服用益气健脾方后疲乏缓解的速度明显加快,且明显改善患者的生活质量。化疗药物杀伤肿瘤细胞,同时也会产生免疫抑制,导致患者终止化疗或更改化疗方案^[17]。本研究显示,口服益气健脾方后,给药组患者促炎细胞因子含量明显减少,CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8 等免疫指标均优于对照组,表明益气健脾方能明显提高化疗后患者的免疫功能。由此可见,益气健脾方能有效减轻化疗患者的疲乏,提高其生活质量,改善机体免疫功能,增加其治疗信心,从而提高患者治疗的配合度,促进疾病的治愈。

综上所述,对于恶性肿瘤患者而言,益气健脾方能明显改善患者化疗后的疲乏状态,减轻治疗过程中不必要的痛苦,显著提高患者生命质量,也可降低促炎细胞因子水平,恢复 T 淋巴细胞功能等免疫调节。

参考文献

- [1] Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney cancer, version 2. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2017, 15(6): 804-834.
- [2] Janda M, Gerstner N, Obermair A, et al. Quality of life changes during conformal radiation therapy for prostate carcinoma [J]. Cancer, 2000, 89(6): 1322-1328.
- [3] Servaes P, Verhagen S, Schreuder HW, et al. Fatigue after treatment for malignant and benign bone and soft tissue tumors [J]. J Pain Symptom Manage, 2003, 26(6): 1113-1122.
- [4] Gupta D, Lis CG, Grutsch JF. The relationship between cancer-relat-

ed fatigue and patient satisfaction with quality of life in cancer [J]. J Pain Symptom Manage, 2007, 34(1): 40-47.

- [5] Byar KL, Berger AM, Bakken SL, et al. Impact of adjuvant breast cancer chemotherapy on fatigue, other symptoms, and quality of life [J]. Oncol Nurs Forum, 2006, 33(1): E18-E26.
- [6] 朱琦,刘洁,王玉珏. 中医药治疗癌性疲劳的研究进展 [J]. 世界中西医结合杂志, 2017, 12(4): 581-584.
- [7] 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.
- [8] 霍雨佳,徐天舒. 麦粒灸对肿瘤化疗患者癌性疲乏的临床疗效观察 [J]. 针灸临床杂志, 2016, 32(12): 4-8.
- [9] 林振荣,潘萍. 补中益气汤治疗癌因性疲乏的临床观察 [J]. 光明中医, 2018, 33(14): 2039-2041.
- [10] 王德钦,郭新军. 晚期肺癌 264 例生存质量调查及影响因素分析 [J]. 陕西医学杂志, 2013, 42(1): 109-111.
- [11] 薛丽丽. 康艾注射液配合化疗治疗恶性肿瘤 33 例 [J]. 陕西中医, 2014, 35(1): 26-27.
- [12] 高歌. 黄芪注射液治疗子宫内膜肿瘤临床疗效及对患者肿瘤标志物血清 CA125、HE4 影响的研究 [J]. 陕西中医, 2018, 39(6): 762-765.
- [13] 刘志勇,周建伟,潘龙赐,等. 参芪扶正注射液联合甲地孕酮改善晚期恶性肿瘤患者癌因性疲乏的临床研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(3): 216-219.
- [14] 李娟,杨柱,龙奉玺,等. 基于益气法治疗癌因性疲乏的 Meta 分析 [J]. 成都中医药大学学报, 2017, 40(3): 117-122.
- [15] 王剑,张轶,刘月芬,等. 加味四君子对宫颈癌大鼠模型癌组织中 Caspase-3、Caspase-7、Survivin 表达的干预作用 [J]. 世界中医药, 2018, 13(12): 3118-3121.
- [16] 聂闪闪,李洵,赵玉航,等. 加味四君子汤含药血清对胃癌细胞 SGC-7901 凋亡相关因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(9): 25-30.
- [17] 郭元彪,应海峰,郑岚,等. 健脾克癌宁联合四君子汤加减治疗脾气虚型胃癌术后患者疗效及对机体免疫功能的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 1280-1282, 1286.

收稿日期:2020-03-15 修回日期:2020-04-12 编辑:王宇