

益气健脾方治疗肺癌患者化疗相关性疲乏的临床研究

汪霞^{*} 游捷[△]

摘要 目的 观察健脾益气方治疗肺癌患者化疗相关性疲乏的临床疗效。**方法** 将 124 例患者按随机数字表法分为治疗组(63 例)和对照组(61 例)。两组患者根据病情需要均采用既定化疗方案化疗,治疗组从化疗第 1 天开始口服益气健脾方汤剂,每日 1 剂,连服 2 周,对照组不予口服中药汤剂。采用癌性疲乏量表(cancer fatigue scale, CFS)观察两组患者化疗前 1 天、化疗第 3、14 天 CFS 量表各维度评分及量表总分变化,并观察化疗后两组患者骨髓抑制程度及重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CFS)用量情况。**结果** 与本组化疗前 1 天比较,治疗组化疗第 3 天和对照组化疗第 3、14 天情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与本组化疗第 3 天比较,两组化疗第 14 天情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组化疗第 3 天认知维度评分降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗组化疗第 14 天情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均亦降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。治疗组化疗后骨髓抑制的发生率为 70.97% (44/62),对照组化疗后骨髓抑制的发生率为 68.85% (42/61),两组比较,差异无统计学意义($\chi^2=0.540, P > 0.05$)。两组患者 rhG-CFS 的用量比较,差异亦无统计学意义($\chi^2=0.696, P > 0.05$)。**结论** 益气健脾方能减轻肺癌患者的化疗相关性疲乏,并能明显减轻化疗相关性疲乏对肺癌患者日常生活的影响。

关键词 肺癌;化疗相关性疲乏;癌性疲乏量表;益气健脾方

Treating Cancer-related Fatigue after Chemotherapy in Lung Cancer Patients by Yiqi Jianpi Recipe: a Clinical Study WANG Xia¹ and YOU Jie² Department of Oncology, Longhua Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai (200032)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of Yiqi Jianpi Recipe (YJR) in treating cancer-related fatigue (CRF) after chemotherapy in lung cancer patients. **Methods** Totally 124 lung cancer patients were assigned to the treatment group (63 cases) and the control group (61 cases) according to random digit table. All patients received pre-set chemotherapy regimens according their conditions. Patients in the treatment group took YJR Decoction from the 1st day of chemotherapy, one dose per day for 2 successive weeks, while those in the control group took no Chinese medical decoction. Changes of each dimensional scoring and the total scoring were observed by cancer fatigue scale (CFS) in the two groups one day before chemotherapy, on the 3rd day and the 14th day after chemotherapy. The degree of bone marrow depression and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (rhG-CFS) doses were also observed after chemotherapy. **Results** Compared with one day before chemotherapy in the same group, scorings for emotional, perceptive, and somatologic dimensions, and the total scoring significantly increased on the 3rd day in the treatment group, as well as on the 3rd and the 14th day in the control group ($P < 0.01$). Scorings for emotional, perceptive, and somatologic dimensions, and the total scoring

基金项目:国家科技重大专项资助项目(No. 2011zx09302-006-04);上海市科学技术委员会科研计划项目(No. 14401930700)

作者单位:上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海 200032)

通讯作者:游捷, Tel: 021-64385700, E-mail: youjiey@163.com

* 现在单位:重庆市北碚区中医院肿瘤科(重庆 400700)

△ 现在单位:上海交通大学附属第九人民医院中医科(上海 200011)

DOI: 10.7661/CJIM.2015.09.1069

significantly decreased more at the fourteenth day after chemotherapy than at the 3rd day after chemotherapy ($P < 0.01$). There was statistical difference in the scoring for perceptual dimension at day 3 between the treatment group and the control group ($P < 0.01$). However, scorings for emotional, perceptual, and somatologic dimensions, and the total scoring significantly decreased more at the fourteenth day after chemotherapy in the treatment group, with statistical difference when compared with those in the control group ($P < 0.01$). The occurrence rate of bone marrow depression was 70.97% (44/62) in the treatment group and 68.85% (42/61) in the control group. There was no significant difference in the occurrence rate between the two groups ($\chi^2 = 0.540$, $P > 0.05$). There was no statistical difference in rhG-CFS doses between the two groups ($\chi^2 = 0.696$, $P > 0.05$). Conclusion YJD could significantly relieve CRF after chemotherapy in lung cancer patients, and obviously attenuate the effect of CRF on their daily life.

KEYWORDS lung cancer; cancer-related fatigue after chemotherapy; cancer fatigue scale; Yiqi Jianpi Recipe

癌性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者常见的临床症状之一,在各个年龄阶段的患者中均有发生,且在肿瘤的治疗和康复过程中长期存在,严重影响肿瘤患者的生存质量。化疗相关性疲乏是指由化疗所引起的疲乏,归属癌性疲乏的范畴。目前,化疗相关性疲乏尚未见单一有效的治疗方法。本研究采用益气健脾方治疗肺癌患者化疗相关性疲乏,现将结果报道如下。

资料与方法

1 诊断标准

1.1 西医诊断标准 原发性肺癌的诊断标准参照《中国新药临床研究指导原则》制定^[1];化疗相关性疲乏的诊断标准参照第十次国际疾病分类修订会议制定的癌性疲乏诊断标准^[2];化疗后骨髓抑制程度参照WHO骨髓抑制分度标准^[3]。

1.2 中医辨证分型标准 肺癌病的中医辨证分型标准参照《实用中医肿瘤手册》^[4],具体分为阴虚内热、脾虚痰湿、气阴两虚、阴阳两虚及气滞血瘀5个证型。

2 纳入标准 (1)符合西医诊断标准及中医辨证分型标准;(2)年龄 ≥ 18 岁;(3)小学及以上学历,无认知障碍;(4)功能状态评分(Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, ECOG PS)评分^[5] ≤ 2 分,预计生存期 ≥ 3 个月;(5)患者依从性好,愿意接受调查;(6)患者或家属知情,并签署知情同意书。

3 排除标准 (1)化疗前合并中度以上贫血者(血红蛋白 < 90 g/L^[6]);(2)化疗前合并低蛋白血症者(总蛋白 < 60 g/L或白蛋白 < 25 g/L^[6]);(3)2个月内曾接受手术、放疗及生物治疗者;(4)有心、肝、肾和造血系统等严重疾病及感染者;(5)有精神疾病,不愿配合调查者,或医院综合焦虑抑郁量表(the hospi-

tal anxiety and depression scale, HADS)焦虑评分 ≥ 8 分和(或)抑郁 ≥ 8 分者^[7,8];(6)疼痛数字评定量表(numeric rating scale, NRS)评分 ≥ 3 分^[9]。

4 一般资料 124例均来自于2010年7月—2012年2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的住院患者,其中龙华医院肿瘤三科48例,上海市胸科医院肺部肿瘤临床医学中心76例。采用随机数字表法将患者分为治疗组(63例)和对照组(61例)。两组患者的性别、年龄、PS评分、病理类型、临床分期、病程时间、既往化疗次数、本次含铂两药化疗方案、本次铂类化疗药物、化疗前血红蛋白含量、红细胞计数和白细胞计数等一般资料比较(表1),差异无统计学意义($P > 0.05$)。

5 治疗方法 两组患者根据病情需要均采用既定化疗方案化疗。治疗组从化疗第1天开始给予口服益气健脾方汤剂(由党参30 g 白术12 g 茯苓15 g 炙甘草9 g 薏苡仁30 g 山药30 g 陈皮12 g 谷芽30 g 麦芽30 g 鸡内金12 g组成)。若恶心、呕吐甚者,上方加姜半夏、姜竹茹、生姜、旋覆花等降逆和胃止呕;若神疲、乏力明显者,加当归、阿胶、鸡血藤、熟地、大枣等养血补血。中药汤剂均由龙华医院中药房制备统一提供,每日1剂,每剂150 mL,分早晚2次服用,连服2周,至化疗第14天结束。对照组不予口服中药汤剂。

化疗后若出现II度及以上骨髓抑制,两组患者均根据病情需要使用重组人粒细胞集落刺激因子(recombinant human granulocyte colony-stimulating factor, rhG-CFS)[瑞白,重组人粒细胞刺激因子注射液(100 μ g/支,齐鲁制药有限公司,生产批号:S19990049);惠尔血,重组人粒细胞刺激因子注射液,75 μ g/0.3 mL,麒麟鲲鹏(中国)生物药业有限公司,生产批号:S20010062]皮下注射至血象恢复正常。

表 1 两组一般资料比较

项目	治疗组 (63 例)	对照组 (61 例)
性别(男/女)	38/25	38/23
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.71 $\pm$ 10.20	57.41 $\pm$ 10.33
ECOG PS 评分		
0 分	7	10
1 分	48	45
2 分	8	6
病理类型(例)		
腺癌	37	35
鳞癌	12	10
小细胞	6	7
未能分类	8	9
临床分期(例)		
Ⅱ期及以下	9	7
Ⅲ期	13	14
Ⅳ期	41	40
病程时间(月, $\bar{x} \pm s$)	5.72 $\pm$ 1.45	5.64 $\pm$ 1.40
既往化疗次数(例)		
<3 次	34	32
3~4 次	15	17
5~6 次	9	8
7~8 次	3	3
≥ 9 次	2	1
含铂两药化疗方案(例)		
紫杉醇+顺铂/紫杉醇+卡铂	14	13
培美曲塞+顺铂/培美曲塞+卡铂/ 培美曲塞+奥沙利铂	15	15
吉西他滨+顺铂/吉西他滨+卡铂	12	13
多西他赛+顺铂/多西他赛+卡铂/ 多西他赛+奥沙利铂	8	8
长春瑞滨+顺铂/长春瑞滨+卡铂	9	7
依托泊苷+顺铂/依托泊苷+卡铂	5	5
铂类化疗药物(例)		
顺铂	47	40
卡铂	14	15
奥沙利铂	2	6
血红蛋白含量(g/L, $\bar{x} \pm s$)	118.63 $\pm$ 13.52	117.88 $\pm$ 12.93
红细胞计数($\times 10^{12}/L$, $\bar{x} \pm s$)	3.77 $\pm$ 0.48	3.79 $\pm$ 0.38
白细胞计数[$\times 10^9/L$, M(QR)]	5.50 (2.41)	5.40 (2.50)

6 观察指标及检测方法

6.1 癌性疲乏量表 (cancer fatigue scale, CFS)量表各维度评分及总分变化 CFS 量表由情感、认知和躯体 3 个维度,共 15 个条目组成。每个条目均采用 Likert 5 点计分法,评分范围为 1 分(一点也不)~ 5 分(非常)^[10]。将各维度所包括的条目得分相加再减去调校分即得到该维度的得分,将各维度的得分相加即得到量表总分。患者 CFS 量表总分越高,表明其疲乏症状越严重。

6.2 骨髓抑制程度 参照文献[3]。骨髓抑制为 0 度的表示无骨髓抑制,抑制的例数是(I~Ⅳ)抑制病例总和,骨髓抑制的度数分级越高表示化疗后骨髓抑制的程度越严重,即副作用越大。骨髓抑制率(%) = 骨髓抑制的例数/总例数 $\times$ 100%。

6.3 rhG-CFS 用量情况 记录两组患者化疗后 rhG-CFS 的使用,包括单次使用剂量、使用次数及本疗程化疗后使用的总剂量。

7 统计学方法 采用 SPSS 18.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,若资料符合正态性分布,组间比较采用成组 *t* 检验;自身前后比较采用配对 *t* 检验;若资料不符合正态分布,组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验;自身前后比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1 脱落情况 其中治疗组脱落 1 例,对照组无病例脱落,脱落率为 0.8%。最终纳入统计的合格病例数为 123 例,其中治疗组 62 例,对照组 61 例。

2 两组不同时期 CFS 量表各维度评分及总分比较(表 2) 与本组化疗前 1 天比较,治疗组化疗第 3 天和对照组化疗第 3、14 天情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均升高,差异有统计学意义(*P* < 0.01);与本组化疗第 3 天比较,两组化疗第 14 天

表 2 两组不同时期 CFS 量表各维度评分及总分比较 [分,M(QR)]

组别	例数	时间	情感维度	认知维度	躯体维度	量表总分
治疗	62	化疗前 1 天	5.00(2.00)	3.00(2.00)	4.00(4.00)	12.00(7.50)
		化疗第 3 天	11.00(1.00)*	5.00(2.00)*▲	17.00(1.00)*	33.00(3.00)*
		化疗第 14 天	7.00(3.00)△▲	3.00(1.00)△▲	7.00(4.00)△▲	16.50(7.00)△▲
对照	61	化疗前 1 天	4.00(3.00)	2.00(1.00)	4.00(4.00)	11.00(8.00)
		化疗第 3 天	33.00(3.00)*	6.00(1.00)*	16.00(1.00)*	33.00(2.00)*
		化疗第 14 天	8.00(2.50)*△	5.00(1.00)*△	11.00(2.00)*△	24.00(5.00)*△

注:与本组化疗前 1 天比较,**P* < 0.01;与本组化疗第 3 天比较,▲*P* < 0.01;与对照组同期比较,△*P* < 0.01

情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。与对照组同期比较,治疗组化疗第 3 天认知维度评分降低,差异有统计学意义($P < 0.01$),其他各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$),治疗组化疗第 14 天情感维度、认知维度、躯体维度评分及量表总分均亦降低,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 两组化疗后骨髓抑制程度比较(表 3) 治疗组化疗后骨髓抑制的发生率为 70.97% (44/62),对照组化疗后骨髓抑制的发生率为 68.85% (42/61)。两组患者化疗后骨髓抑制程度比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.540, P > 0.05$)。

表 3 两组化疗后骨髓抑制程度比较 (例)

组别	例数	0 度	I 度	II 度	III 度	IV 度
治疗	62	18	18	14	7	5
对照	61	19	16	12	9	5

4 两组患者 rhG-CFS 用量比较(表 4) 治疗组患者化疗后 rhG-CFS 总用量为 6 675 μg ,对照组患者化疗后 rhG-CFS 总用量为 7 050 μg 。化疗后两组患者 rhG-CFS 用量比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.696, P > 0.05$)。

表 4 两组患者 rhG-CFS 用量比较 (支)

组别	例数	100 μg /支	75 μg /支
治疗	62	30	49
对照	61	27	58

讨 论

CRF 的发生非常普遍,《NCCN 癌症相关性乏力临床指引》报道其发生率为 70% ~ 100%^[11]。CRF 不仅发生在抗肿瘤治疗过程中,且在抗肿瘤治疗结束后还将持续数月至数年不等,严重影响肿瘤患者的生活质量。其发病原因比较复杂,可能与肿瘤本身、抗肿瘤治疗(如放疗、化疗、手术等)、心理因素、各种合并症(如疼痛、贫血、睡眠障碍等)及共存性疾病(如感染、甲状腺机能减退、肾上腺功能减退等)等因素有关^[12]。目前 CRF 的发生机制还不明确,可能与复合胺的调节紊乱、迷走神经的激活、肌肉和能量代谢的异常、下丘脑—垂体—肾上腺轴功能紊乱、昼夜节律的破坏、细胞因子的失调等有关^[13]。

CRF 是肿瘤患者的一种主观感受,目前多采用相关量表来测量评估。由于我国对癌性疲乏的研究起步较晚,目前多采用国际通用的测评量表。本研究选用

的 CFS 量表由 Yosuke Uchitomi 等人创制,与目测疲劳量表(Visual Analogue Scale for Fatigue, VAS)比较,其相关性 $r = 0.67$,重测可信度 $r = 0.69$,所有条目的 Cronbach's α 系数为 0.88^[14],具有较好的准确性和可靠性。经过汉化的 CFS 量表也具有较好的信度和效度^[15]。

化疗相关性疲乏是指由化疗所引起的疲乏,归属癌性疲乏的范畴,目前尚未见单一有效的治疗方法,仍以综合治疗为主。依据中医学理论,化疗相关性疲乏是肿瘤患者在化疗过程中,肿瘤本身、化疗药物等多因素作用于机体,引起的脏腑功能失调、气血阴阳虚损,日久不复而成^[16],归属中医学“虚劳”的范畴。化疗药物的毒副作用如骨髓抑制、胃肠道反应、肝肾功能损害等是导致化疗相关性疲乏的主要病因^[17]。本研究以益气健脾方辨证加减治疗肺癌患者化疗相关性疲乏。方中党参、白术、炙甘草、山药益气健脾,茯苓、薏苡仁渗湿健脾,陈皮理气健脾,谷麦芽、鸡内金消食健胃,同时予以辨证加减,可减轻化疗的不良反应,达到益气补虚的功效。

本研究结果显示:肺癌患者化疗后疲乏程度明显加重,随着时间的推移疲乏程度有减轻的迹象;肺癌化疗患者服用益气健脾方后能明显加快疲乏的缓解速度,提高疲乏的缓解程度。由此可见,益气健脾方可明显改善肺癌化疗患者的化疗相关性疲乏,并能明显减轻化疗相关性疲乏对肺癌患者日常生活的影响。另外,本研究发现对照组的化疗相关性疲乏也得到了一定程度上的缓解,但本次因化疗所导致的疲乏可能延续至下一个化疗周期^[18],并可能随着化疗次数的增加其疲乏程度持续性加重,甚至在整个化疗过程结束后,还将持续存在一段时间,严重影响肺癌化疗患者的生活质量。本研究尚有一些不足之处,如观察周期较短等,在后期研究将延长观察周期,进一步观察化疗相关性疲乏伴随化疗周期的变化情况。

参 考 文 献

- [1] 郑筱萸主编. 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 of cancer survivors[J]. J Clin Oncol, 2001, 19(14): 3385-3391.
- [3] 张燕主编. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 264-270, 995-996.
- [4] 刘嘉湘主编. 实用中医肿瘤手册[M]. 上海:上海科技教育出版社, 1996: 93-97.

- [5] 谭翔文,陈学芬,陈正,等.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[J].中医杂志, 2012, 53(15): 1301-1304.
- [6] 陈文彬,潘祥林主编.诊断学[M].第7版.北京:人民卫生出版社, 2007: 250-359.
- [7] Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale [J]. Acta Psychiatr Scand, 1983, 67(6): 361-370.
- [8] 叶维菲,徐俊冕.综合性医院焦虑抑郁量表在综合性医院病人中的应用与评价[J].中国行为医学杂志, 1993, 2(3): 17-19.
- [9] Paice JA, Cohen FL. Validity of adverbially administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity[J]. Cancer Nurs, 1997, 20(2): 88-93.
- [10] Shiow CS, Susan LB, Marjorie AP, et al. Psychometric testing of three Chinese fatigue instruments in Taiwan[J]. J Pain Symptom Manage, 2006, 32(2): 155-165.
- [11] 韩娜,于世英. NCCN 癌症相关性乏力临床指引(2006)[J].循证医学, 2006, 6(3): 175-188.
- [12] Escalante CP, Manzullo EF. Cancer-related fatigue: the approach and treatment[J]. J Gen Intern Med, 2009, 24(Suppl 2): 412-416.
- [13] Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue [J]. Oncologist, 2007, 12(Suppl 1): 22-34.
- [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.
- [15] 万崇华,罗家洪,杨铮,等主编.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.
- [16] 章璐,曹勇.癌因性疲乏的中医辨证论治[J].四川中医, 2009, 27(2): 41-42.
- [17] Gelinas C, Fillion L. Factors related to persistent fatigue following completion of breast cancer treatment[J]. Oncol Nurs Forum, 2004, 31(2): 269-278.
- [18] 张静.乳腺癌化疗患者癌因性疲乏及自我缓解方式的研究[D].北京:中国协和医科大学, 2006.

(收稿:2013-07-21 修回:2014-12-03)

《中国中西医结合杂志》第八届编委会名单

总 编 辑 陈可冀

副总编辑 王文健 史大卓 吕爱平 肖培根 吴伟康 沈自尹 雷 燕

顾 问 王永炎 邓铁涛 吴咸中 辛育龄 张伯礼 陈香美 陈凯先 陈维养 侯 灿
唐由之 曹洪欣

编辑委员

于德泉	马必生	王一涛	王卫霞	王宁生	王 伟	王 阶	王拥军(上海)	王拥军(北京)		
王昌恩	王学美	王硕仁	王 舒	车镇涛	卞兆祥	方邦江	尹光耀	邓跃毅	叶文才	史戟祥
白彦萍	吕志平	吕维柏	朱元杰	朱 兵	朱明军	危北海	庄曾渊	刘干中	刘 平	刘 良
刘建平	刘建勋	刘保延	刘鲁明	齐清会	阮新民	孙汉董	孙 燕	苏 励	杨任民	杨宇飞
杨秀伟	李乃卿	李大金	李玉光	李廷谦	李军祥	李连达	李国栋	李国勤	李顺成	李 恩
李 涛	李焕荣	连 方	吴大嵘	吴万垠	吴泰相	吴根诚	吴 烈	时毓民	邱 峰	张大钊
张永贤	张永祥	张荣华	张亭栋	张家庆	张敏州	张敏建	陆付耳	陈士奎	陈小野	陈冬燕
范吉平	范维琥	林志彬	林求诚	林瑞超	郁仁存	果德安	季 光	周 俊	周霭祥	郑国庆
赵一鸣	赵伟康	赵健雄	胡义扬	胡镜清	侯凡凡	饶向荣	洪传岳	顾振纶	栗原 博(日本)	
徐凤芹	徐治鸿	徐 浩	殷惠军	郭 军	郭赛珊	唐旭东	凌昌全	黄光英	黄晓愚	黄 熙
黄璐琦	梅之南	曹小定	崔 红	麻 柔	梁晓春	梁繁荣	葛秦生	董竞成	董福慧	韩济生
谢竹藩	谢明村	谢 恬	蔡定芳	裴正学	廖福龙	衡先培	戴瑞鸿	Yung-chi CHENG(美国)		

Sheng-xing MA(美国) Qun-hao ZHANG(美国)

(以上名单按姓氏笔画为序)