

· 临床论著 ·

香砂六君汤加减联合甲羟孕酮治疗肿瘤 食欲不振—恶病质综合征临床研究

王 鹏 邹 玺 刘沈林

摘要 目的 观察香砂六君汤加减联合甲羟孕酮治疗肿瘤食欲不振—恶病质综合征(CACS)的临床疗效。**方法** 将 90 例 CACS 患者,按随机数字表法分为西药组、中药组和联合组,每组 30 例,西药组给予甲羟孕酮,中药组给予香砂六君汤加减,联合组给予香砂六君汤加减联合甲羟孕酮,总疗程为 8 周。观察三组患者治疗后卡氏评分、生活质量评分和食欲方面变化,分析三组患者的中位生存期。**结果** 试验过程中有 30 例脱落,60 例可评价疗效。西药组 20 例,中药组 20 例,联合组 20 例。与西药组同期比较,中药组治疗后卡氏评分、生活质量评分、食欲改变不明显($P > 0.05$)。联合组治疗后卡氏评分、生活质量评分、食欲改善优于其他两组($P < 0.05$)。西药组中位生存期为 5 个月(95%CI : 4.526 ~ 5.474),中药组中位生存期为 6 个月(95%CI : 5.164 ~ 6.836),联合组中位生存期为 9 个月(95%CI : 7.569 ~ 10.431),与西药组、中药组比较,联合组中位生存期延长($P = 0.042$)。**结论** 香砂六君汤加减联合甲羟孕酮治疗 CACS 能增加患者食欲,提高卡氏评分及生活质量,延长生存期。

关键词 香砂六君汤加减;甲羟孕酮;肿瘤食欲不振—恶病质综合征;脾胃虚弱证

Clinical Research on Modified Xiangsha Liujun Decoction Combined with Medroxyprogesterone in Treating Cancer-related Anorexia and Cachexia Syndrome WANG Li, ZOU Xi, and LIU Shen-lin
Department of Oncology, Affiliated Hospital of Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing (210029)

ABSTRACT Objective To observe the clinical efficacy of modified Xiangsha Liujun Decoction combined with medroxyprogesterone in treating cancer-related anorexia and cachexia syndrome (CACS). **Methods** Totally 90 patients were randomly assigned to the Western medicine (WM) group, the Chinese medicine (CM) group and the combined group, 30 cases in each group. Patients in WM group received medroxyprogesterone, those in the CM group took modified Xiangsha Liujun Decoction, and those in the combined group took modified Xiangsha Liujun Decoction and medroxyprogesterone. The therapeutic course for all was 8 weeks. The Karnofsky performance scale (KPS) score, Quality of Life (QOL) score, appetite were observed before and after treatment, and median survival time was analyzed. **Results** Thirty cases dropped out in the process. Efficacy could be assessed in 60 cases, 20 in each group. Compared with the WM group, there was no obvious changes in KPS score, QOL score and appetite after treatment in the CM group ($P > 0.05$). After treatment the KPS score, QOL score and appetite improved more obviously in the combined group than the WM group and CM group ($P < 0.05$). The median survival time was 5 months (95% CI : 4.526 - 5.474) in the WM group, 6 months (95% CI : 5.164 - 6.836) in the CM group, 9 months (95% CI : 7.569 - 10.431) in the combined group. Compared with the WM group and the CM group, the median survival time was longer in the combined group ($P = 0.042$). **Conclusions** Xiangsha Liujun Decoction combined with medroxyprogesterone could improve appetite, KS score, QOL score and the median survival time of patients with CACS.

基金项目:江苏省高校优势学科(No.BL2014100);江苏省中医药管理局课题(No.YX1208)

作者单位:南京中医药大学附属医院肿瘤内科(南京 210029)

通讯作者:刘沈林, Tel: 13951778559, E-mail: lsljsszyy@126.com

DOI: 10.7661/j.cjim.20180623.182

KEYWORDS Modified Xiangsha Liujun Decoction; medroxyprogesterone; cancer-related anorexia and cachexia syndrome; Pi-wei weakness syndrome

食欲不振和恶病质是恶性肿瘤患者常见的临床表现之一,50%~80%的恶性肿瘤患者死亡前会出现恶病质,22%的恶性肿瘤患者死亡的直接原因归于恶病质,而不是肿瘤本身^[1]。食欲不振和恶病质常紧密联系并同时出现,故统称为肿瘤食欲不振—恶病质综合征(cancer-related anorexia and cachexia syndrome, CACS)。CACS 的发生常因术后脏器解剖位置改变、放化疗毒性反应、疾病及治疗的精神压力等导致进食困难,中晚期疼痛干扰、脏器功能紊乱也是重要原因^[2]。CACS 患者放化疗的疗效差,且患者生活质量受到严重影响,生存期大大缩短^[3]。CACS 使胃肠功能削弱,使原有的营养不良加重,形成恶性循环。探寻中西医结合治疗 CACS 是当今研究的方向。香砂六君汤来自《医方集解》,为治疗脾胃气虚要方。笔者以香砂六君汤加减为主治疗 CACS,观察患者治疗前后卡氏评分、生活质量评分、食欲变化及中位生存期的情况,探讨香砂六君汤加减综合治疗 CACS 的临床疗效。现报道如下。

资料与方法

1 诊断标准 CACS 诊断标准尚未完全统一,参照 2011 年由 Fearon K 等^[4]发表于 *The Lancet Oncology* 的肿瘤恶液质国际共识,及同年由中国肿瘤营养治疗专家委员会制定的《肿瘤恶液质营养治疗指南》^[5],拟定诊断标准如下:(1)如患者并未节食,6 个月内体重丢失 > 5%;(2)体重指数(BMI) < 18.5 kg/m² 和任何程度的体重丢失 > 2%;(3)四肢骨骼肌指数达到肌肉减少症标准(男性 < 7.26 kg/m²,女性 < 5.45 kg/m²) 和任何程度的体重丢失 > 2%。凡符合(1)、(2)及(3)中 2 项标准者,可诊断为 CACS。CACS 脾胃虚弱证中医辨证分型标准参照《肿瘤内科综合治疗学》^[6],具有精神疲软,面色少华,体倦乏力,气短懒言,面色萎黄,食少纳呆,腹胀矢气,饮食不馨,或恶心呕吐,或腹泻便溏,舌苔薄腻,脉细等症状或体征。

2 纳入标准 符合诊断标准及中医辨证分型标准;无明显进食障碍,拒绝或不能耐受针对性治疗(手术、放疗、化疗、生物治疗等);预计生存期 > 3 个月者;知情同意,自愿受试,并签署知情同意书。

3 排除标准 具有严重的心血管病变、肝脏病变及肾脏病变;合并其他严重疾病或状况,包括未控制的活动性感染,严重的电解质紊乱和活动性播散性血管

内凝血或明显出血倾向;妊娠期或哺乳期妇女;正在参加其他药物临床试验的患者。

4 脱落标准 经知情同意、并筛选合格进入随机化试验的受试者,因故未完成本方案所规定的疗程及观察周期,作为脱落病例。

5 剔除标准 病例选择不符合纳入标准误纳者;未曾使用试验用药。

6 一般资料 根据 SigmaPlot 软件中的样本量估计功能中输入相关参数估算为 90 例。选择 90 例江苏省中医院肿瘤科 2013 年 1 月—2015 年 6 月住院及门诊 CACS 患者,采用 SAS 9.3 统计分析系统产生随机安排,给予区组随机设计,将患者随机分为西药组、中药组、联合组,每组 30 例。三组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究实施前已通过南京中医药大学附属医院伦理委员会批准(No. 2013NL-094-02)。

表 1 三组患者一般资料比较

组别	西药组 (30 例)	中药组 (30 例)	联合组 (30 例)	χ^2	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59 ± 9	63 ± 11	59 ± 12	0.181	> 0.05
性别(例)				0.352	> 0.05
男	16	14	12		
女	14	16	18		
肿瘤分类(例)				0.417	> 0.05
肺癌	8	7	7		
胃癌	5	4	5		
大肠癌	2	4	5		
乳腺癌	3	4	5		
卵巢癌	2	2	3		
宫颈癌	2	1	0		
前列腺癌	0	1	1		
子宫内膜癌	0	1	0		
胰腺癌	3	2	1		
腹腔腺癌	1	2	0		
胆囊癌	0	0	1		
食管癌	1	0	2		
淋巴瘤	0	2	0		
转移性骨肿瘤	3	0	0		

7 治疗方法 西药组:口服甲羟孕酮片(250 mg, 南京先河制药有限公司,批号:20121011)每次 250 mg,每天 2 次;以 4 周时间为 1 个疗程,共 2 个疗程^[7]。中药组:每天口服香砂六君汤加减(组成:党参 15 g 白术 10 g 茯苓 10 g 陈皮 10 g 半夏 10 g 甘草 6 g 木香 6 g 砂仁 3 g)。口干舌燥者,加生地

黄 10 g、知母 10 g、石斛 15 g、天花粉 10 g 养阴生津；低热盗汗者，加鳖甲 10 g、地骨皮 10 g、五味子 10 g、碧桃干 10 g 养阴敛汗；胃脘胀满，暖气纳呆者，加荷叶 10 g、枳壳 10 g、香橡皮 10 g、鸡内金 15 g 理气和胃。中药饮片均为原产地地道药材，统一由南京中医药大学附属医院中药制剂部利用北京东华原医疗设备有限公司生产的煎药机代煎，采用北京东华原医疗设备有限公司的中药汤剂包装机真空包装，150 mL/袋，分早、晚 2 次饭后 30 min 口服，以 4 周时间为 1 个疗程，共 2 个疗程。联合组：每天口服香砂六君汤加减加口服甲羟孕酮片，剂量与用法同前，共 2 个疗程。

8 观察指标及方法

8.1 卡氏评分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[8] 中卡氏评分的评定标准，卡氏评分升高 ≥ 10 分者为提高，下降 ≥ 10 分者为降低，提高或下降 < 10 分者为稳定。

8.2 生活质量评分 参照根据欧洲癌症研究治疗组织的生活质量量表(EORTCQLQ-C30)研制的中文版^[9] 计分，症状领域评分越高，表明症状和问题越多(生活质量越差)^[10]。通常认为量表评分的前后变化超过 10 分，就存在着最小显著性差别^[11]：生活质量评分下降 ≥ 10 分者为生活质量升高，升高 ≥ 10 分者为生活质量下降，升高或下降 < 10 分者为生活质量稳定。

8.3 食欲改善情况 评价临床症状食欲改善(以进食量间接反映患者食欲情况)，参照《中西医结合肿瘤病学》^[12]，食欲改变按无效(进食增加 $< 25\%$ 原进食量)，稳定(进食增加为 $25\% \sim 50\%$ 原进食量)，有效(进食增加为 $50\% \sim 75\%$ 原进食量)，显效(进食增加 $> 75\%$ 原进食量)进行分级。

8.4 生存期 设定随访截止时间(2015 年 12 月)，根据入组时间及因肿瘤死亡日期计算生存期。

9 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件包处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，符合方差齐性和正态分布数据，多组间比较采用单因素方差分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验，疗效组间比较采用秩和检验，三组生存曲线比较采用 GraphPad Prism 软件运用生存规律组间比较 Log rank 检验， $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 试验完成情况 截至最终随访日期 2015 年 12 月，共有 30 例脱落，实际由于在课题开展时间内患者的依从性有差异，西药组有 10 例失访，中药组有 7 例不能耐受中药等不良反应主动要求退出试验，3 例失

访，联合组有 4 例转院联系方式改变退出试验，6 例失访。失访原因包括交通不便，经济状况，子女反对，联系方式改变。2 例患者服用甲羟孕酮片后出现阴道出血，停药后缓解，后患者失访，不纳入疗效统计。西药组失访患者有 4 例卡氏评分、生活质量评分及食欲有改善，6 例无改善。中药组失访患者 3 例卡氏评分、生活质量评分及食欲无改善。联合组失访患者 1 例卡氏评分、生活质量评分及食欲有改善，3 例无改善。患者实际可评价疗效病例 60 例，西药组、中药组、联合组各 20 例。

2 三组治疗前后卡氏评分比较(表 2、3) 三组间治疗前卡氏评分比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。与西药组同期比较，中药组治疗后卡氏评分变化不明显($Z = -0.073, P > 0.05$)，联合组治疗后卡氏评分升高变化明显($Z = -2.793, P < 0.05$)。与中药组同期比较，联合组治疗后卡氏评分升高变化明显($Z = -2.580, P < 0.05$)。

表 2 三组患者治疗前后卡氏评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
西药	20	66 \pm 5	70 \pm 8
中药	20	65 \pm 5	68 \pm 10
联合	20	65 \pm 5	73 \pm 7

表 3 三组治疗前后卡氏评分变化比较 (例)

组别	例数	升高	稳定	下降
西药	20	8	9	3
中药	20	9	7	4
联合	20	17	2	1

3 三组治疗前后生活质量评分比较(表 4、5) 三组治疗前生活质量评分比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。与西药组同期比较，中药组治疗后生活质量评分变化不明显($Z = -0.120, P > 0.05$)，联合组治疗后生活质量评分升高变化明显($Z = -2.526, P < 0.05$)。与中药组同期比较，联合组治疗后生活质量评分升高变化明显($Z = -2.769, P < 0.05$)。

表 4 三组患者治疗前后生活质量评分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
西药	20	90 \pm 2	85 \pm 9
中药	20	90 \pm 2	84 \pm 7
联合	20	91 \pm 2	83 \pm 8

表 5 三组治疗前后生活质量评分变化比较 (例)

组别	例数	升高	稳定	下降
西药	20	11	6	3
中药	20	10	8	2
联合	20	18	2	0

4 三组食欲改善情况比较(表 6) 与西药组比较,中药组治疗后食欲改善不明显($Z = -0.636, P > 0.05$),联合组治疗后食欲改善较明显($Z = -2.580, P < 0.05$)。与中药组同期比较,联合组治疗后食欲改善较为明显($Z = -2.016, P < 0.05$)。

表 6 三组治疗后食欲改善情况比较

组别	例数	显效 (例)	有效 (例)	稳定 (例)	无效 (例)	改善率 (%)
西药	20	6	3	7	4	45.0
中药	20	7	4	6	3	55.0
联合	20	12	5	2	1	85.0* [△]

注:与西药组比较,* $P < 0.05$;与中药组比较,[△] $P < 0.05$

5 三组中位生存期比较(图 1) 中药组中位生存期为 6 个月(95%CI : 5.164 ~ 6.836);西药组中位生存期为 5 个月(95%CI : 4.526 ~ 5.474);联合组中位生存期为 9 个月(95%CI : 7.569 ~ 10.431),联合组中位生存期大于中药组与西药组,三组组间比较,差异有统计学意义($P = 0.042$)。

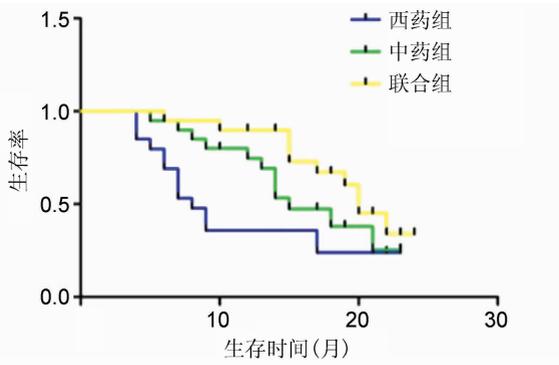


图 1 三组生存曲线

讨 论

CACS 发生的确切机制尚不完全清楚,食欲是外周和中枢神经传入腹侧下丘脑而引起的一种复杂功能。食欲下降、摄入不足的原因有放疗、化疗的不良反应用,癌性疼痛、精神紧张、情绪低落等精神压力,以上原因导致机体糖、脂肪、蛋白质等一系列代谢紊乱;胃肠道肿瘤可因消化道梗阻而导致食物摄取困难;宿主免疫系统产生致炎细胞因子 TNF- α 、IL-1、IL-6、干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ),体循环中肿瘤产生的脂质分解代谢因子(lipid metabolism factor, LMF)、蛋白质水解诱导因子(protein hydrolysis inducible, PIF)等均对食欲起抑制作用^[6]。甲羟孕酮为一种由孕酮衍生而成的人工合成类固醇类药物,具有孕激素样作用。

甲羟孕酮能提高 CACS 患者血清甲状腺素结合前蛋白和视黄醛结合蛋白,改善食欲不振症状,临床观察小剂量甲羟孕酮治疗可使患者体重增加,加大剂量时体重增加明显,说明该药有促进合成代谢作用。晚期乳腺癌患者大剂量静脉注射甲羟孕酮(1 ~ 1.5 g/d)时,既能改善食欲,也有体重增加和体能状态的改善作用^[13]。

本研究根据文献推导,设置样本量估算所需要的有效率、检验效能、检验水准等参数,得出样本量数。在开展研究的过程中由于失访、退出研究等情况造成受试者脱落。受试者脱落原因分析:失访原因包括交通不便,经济状况,子女反对,不坚持服用中药及服用甲羟孕酮后阴道出血等不良反应等,原因分析有受试者因经济收入或者异地医保报销限制关系不能按期返回医院做检查及完成治疗;因交通原因,大部分患者来自外地,路途较远,每个周期到医院完成检查及治疗执行力度较差;一些年长的患者,由于子女工作忙碌住院无人看护,子女不支持参加试验;受试者对临床试验的认识不够等;受试者联系方式改变失去联系等;受试者担心药物的效果,患者在用药 1、2 次后若症状无明显缓解或症状加重会考虑该药对自己的病情无效,对药物疗效信心不足而要求退出试验;部分受试者在用药治疗后症状得到了明显的缓解,就自觉疾病已完全康复而拒绝再用药,但又未完成试验方案用药疗程,以上提示依从性及不良反应是影响脱落的重要原因。

本研究主方香砂六君汤是补中益气、调和脾胃的良方,是在六君子汤的基础上加上砂仁、木香而来,而六君子汤源自《医学正传》,系由四君子汤加陈皮、半夏而来。本研究以香砂六君汤加减为主,其中党参扶中养胃,生津养血为君,白术甘苦性温,主归脾胃经,健脾燥湿;茯苓入脾经,渗湿健脾,上两者为臣药。佐以陈皮辛行温通,理气健脾,燥湿醒胃;姜半夏降逆止呕;木香辛行苦泄,行气止痛,健脾消食;砂仁辛散温通,理气化湿醒脾。甘草补脾益气,调和百药为使。诸药合用,补而不滞,温而不燥,消除留滞之痰湿,促进脾胃运化。药理学研究认为,香砂六君汤能抑制胃酸及胃蛋白酶分泌,有利于反流性胃炎的治疗;使胃壁结合黏液量增加,延缓 H⁺ 自胃腔向黏膜内的弥散,并阻止碳酸氢盐自上皮细胞表面向胃腔内的移行,从而保护胃黏膜,使其免受损伤^[14]。动物实验证实,香砂六君汤能够修复脾气虚证大鼠小肠 ICC 及肠神经-ICC 间信号转导通路的损伤,有效改善脾气虚证状态下胃肠运动功能障碍,促进胃肠运动功能的恢复,从而有效防治脾气虚证^[15]。香砂六君汤功在健脾补中、益气和胃,主

治脾胃气虚,湿阻气滞证;甲羟孕酮的抗肿瘤作用已为很多临床研究所证实,近年来已广泛用于激素依赖型肿瘤的治疗及 CACS 的治疗^[16,17]。两者结合治疗不仅提高了患者治疗的耐受性,对缓解 CACS 的疗效更明显。本研究结果显示:在提高卡氏评分、改善生活质量、食欲和延长生存期方面,联合组明显优于中药组与西药组。

本研究结果表明,以香砂六君汤加减为主,从 CACS 患者的脾胃功能入手,使脾气得以健运,水谷精微得以输布机体全身,恢复其升清之功能,则气血充盈,经络得以濡养,中焦气机畅通,升降恢复正常。健脾和胃的中药诸药合用,健运脾土,调整胃气,联合甲羟孕酮中西医综合治疗,可以调动机体的免疫调节能力,使机体摄入营养增加,其消化和吸收的能力增强,从而达到改善 CACS、减轻临床症状,增加食欲,提高生活质量,对于改善机体营养不良的状态从而延长生存期具有一定意义。本研究从健脾扶正方面研究 CACS 的中医病机及治法,或许能为 CACS 的中西医结合治疗提供思路启示。但本研究亦存在样本量不足,缺乏大样本循证医学临床试验研究证实的缺陷,需进一步开展深入研究。

利益冲突:作者一致认同,在个人、商业、学术、财务上无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] Tazi E, Errihani H. Treatment of cachexia in oncology[J]. Indian J Palliat Care, 2010, 16(3): 129-137.
- [2] 温宏升, 阎飞, 秦贤举. 癌症恶病质发病机制与治疗研究进展[J]. 医学综述, 2016, 22(4): 722-726.
- [3] Tomoyoshi A, Krista PT, Ali R, et al. Cancer cachexia, mechanism and treatment[J]. World J Gastrointest Oncol, 2015, 7(4): 17-29.
- [4] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. Lancet Oncol, 2011, 12

(5): 489-495.

- [5] 中国抗癌协会肿瘤营养与支持治疗专业委员会. 肿瘤恶液质营养治疗指南[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志, 2015, 2(3): 27-31.
- [6] 王居祥, 邹玺主编. 肿瘤内科综合治疗学[M]. 南昌: 江西高校出版社, 2013: 483-487.
- [7] 叶思款, 季波, 吴佩兹, 等. 醋酸甲羟孕酮的药理作用与临床应用[J]. 中国药业, 2010, 19(1): 63-64.
- [8] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 221-225.
- [9] 万崇华主编. 生命质量测定与评价方法[M]. 昆明: 云南大学出版社, 1999: 224-227, 71-90.
- [10] Fayers P, Bottomley A. Quality of life research within the EORTC-the EORTC QLQ-C30[J]. Eur J Cancer, 2002, Suppl 4: S125-S133.
- [11] Osoba D, Rodrigues G, Myles J, et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores[J]. J Clin Oncol, 1998, 16(1): 139-144.
- [12] 刘亚娟主编. 中西医结合肿瘤病学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013: 22-23.
- [13] 徐丽叶, 宋晨, 方立萍, 等. 甲羟孕酮对晚期乳腺癌化疗患者生活质量影响[J]. 吉林医学, 2011, 32(8): 3629-3630.
- [14] 文译辉, 梁石, 梁析昭, 等. 香砂六君子汤水煎液对急性胃黏膜损伤的治疗作用[J]. 广东医学, 2007, 28(1): 30-32.
- [15] 丁伯龙, 齐清会. 香砂六君子汤对脾气虚证大鼠肠神经-ICC 间信号转导通路损伤的作用[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2013, 19(4): 397-400.
- [16] Melstrom LG, Melstrom KA Jr, Ding XZ, et al. Mechanisms of skeletal muscle degradation and its therapy in cancer cachexia[J]. Histol Histopathol, 2007, 22(7): 805-814.
- [17] Palombine J. Cancer-related weight loss[J]. Clin J Oncol Nurs, 2006, 10(6): 831-832.

(收稿: 2017-06-01 在线: 2018-07-22)

责任编辑: 赵芳芳