

自拟健脾益气消瘀方联合 FMC 化疗方案治疗老年中晚期胃癌的临床疗效：一项随机对照研究结果

杜敏 曾宝珠 屈艳艳

450007 河南郑州, 郑州市中医院肿瘤科

通讯作者: 杜敏, Email: dumin496@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.02.016

【摘要】 目的 探讨自拟健脾益气消瘀方联合 FMC 化疗方案治疗老年中晚期胃癌的临床疗效及对患者生活质量的影响。方法 选择郑州市中医院 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的老年中晚期胃癌、中医辨证属于脾胃气虚夹瘀的患者 102 例,按随机数字表法分为观察组和对照组,剔除治疗过程中失访病例每组 2 例,最终每组纳入 49 例患者。对照组采用 FMC 化疗方案进行治疗[裂霉素 15 mg/m²、顺铂 60 mg/m²、氟尿嘧啶 1 000 mg/m²,以 0.9% 氯化钠注射液 60 mL 稀释后缓慢静脉滴注(静滴)];观察组在 FMC 化疗方案基础上加用自拟健脾益气消瘀方治疗(组成黄芪 30 g、党参 20 g、白术 15 g、淮山药 15 g、茯苓 15 g、川芎 10 g、牡丹皮 10 g、枳壳 10 g、生地黄 10 g、石斛 10 g,加 500 mL 水煎至 200 mL,早晚各 100 mL 温服)。比较两组临床疗效、生活质量的变化及不良反应发生情况。结果 观察组生活质量提高比例显著高于对照组 [55.10% (27/49) 比 16.33% (8/49), $P < 0.05$],总有效率显著高于对照组 [51.02% (25/49) 比 22.45% (11/49), $P < 0.05$];血红蛋白减少率 [30.61% (15/49) 比 63.27% (31/49)],白细胞减少率 [28.57% (14/49) 比 67.35% (33/49)],血小板减少率 [28.57% (14/49) 比 69.39% (34/49)] 以及恶心呕吐 [44.90% (22/49) 比 71.43% (35/49)],腹泻 [32.65% (16/49) 比 63.27% (31/49)] 及神经毒性的发生率 [34.69% (17/49) 比 55.10% (27/49)] 均显著低于对照组 (均 $P < 0.05$)。结论 自拟健脾益气消瘀方联合 FMC 化疗方案可显著提高老年中晚期胃癌的临床疗效,改善其生活质量,降低化疗不良反应发生率。

【关键词】 健脾益气消瘀方; FMC 化疗方案; 老年; 中晚期胃癌; 生活质量

基金项目: 河南省中医药科研专项课题 (20150125)

Clinical effect of self made Jianpi Yiqi Xiaoyu decoction combined with FMC chemotherapy for treatment of elderly patients with moderate to advanced gastric cancer: results of a randomized controlled study Du Min, Zeng Baozhu, Qu Yanyan

Department of Oncology, Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital, Zhengzhou 450007, Henan, China

Corresponding author: Du Min, Email: dumin496@163.com

【Abstract】 Objective To discuss the clinical effect of self made Jianpi Yiqi Xiaoyu decoction combined with FMC chemotherapy for treatment of elderly patients with moderate to advanced gastric cancer and its impact on their quality of life. **Methods** One hundred and two elderly patients with moderate to advanced gastric cancer accompanied by the Chinese medicine dialectical syndrome belonging to deficiency of spleen and stomach qi and blood stasis admitted to Zhengzhou Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2013 to January 2016 were enrolled, they were divided into observation group and control group according to random number table method and 2 patients who missed the follow-up in each group were excluded, resulting in 49 patients in each group; the patients in the control group were treated with FMC chemotherapy [including mitomycin 15 mg/m², cisplatin 60 mg/m² and fluorouracil 1 000 mg/m², slow intravenous drip (drop) after dilution with 60 mL 0.9% sodium chloride injection]; the patients in observation group were treated with FMC chemotherapy combined with Jianpi Yiqi Xiaoyu decoction (consisting of astragali 30 g, codonopsis pilosula 20 g, atractylodes macrocephala 15 g, Chinese yam 15 g, hoelen 15 g, ligustici 10 g, moutan cortex 10 g, aurantii 10 g, rehmannia dride rhizome 10 g, caulis dendrobii 10 g, 500 mL water was added to make a decoction, boiled and concentrated to 200 mL decoction, 100 mL taken in the morning and another 100 mL in the evening orally in one day). The clinical efficacy, the change of quality of life and incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The proportion of patients whose quality of life improved in the observation group was significantly higher than that in the control group [55.10% (27/49) vs. 16.33% (8/49), $P < 0.05$]. The total effective rate was obviously higher in the observation group than that in the control group [51.02% (25/49) vs. 22.45% (11/49), $P < 0.05$]; the incidence of reduction of hemoglobin [30.61% (15/49) vs. 63.27% (31/49)], aleucocytosis [28.57% (14/49) vs. 67.35% (33/49)], thrombocytopenia [28.57% (14/49) vs. 69.39% (34/49)], nausea and vomiting [44.90% (22/49) vs. 71.43% (35/49)], diarrhea [32.65% (16/49) vs. 63.27% (31/49)] and neurotoxicity [34.69% (17/49) vs. 55.10% (27/49)] were significantly lower in observation group than those in the control group (all $P < 0.05$). **Conclusions** Self made Jianpi Yiqi Xiaoyu decoction combined with FMC chemotherapy can significantly improve the clinical efficacy of the elderly patients with moderate to advanced gastric cancer. It can improve the patients' quality of life and reduce the incidence of adverse reaction of chemotherapy.

【Key words】 Jianpi Yiqi Xiaoyu decoction; FMC chemotherapy; Elderly person; Moderate to advanced gastric cancer; Quality of life

有研究显示,受到人们不良饮食和生活习惯等因素的影响,近年来胃癌发病率有上升的趋势^[1]。在我国,由于人口的老龄化,老年胃癌患者正逐渐增多,且以中晚期胃癌患者居多。因此早期诊断、及时治疗对胃癌的预后具有重要意义。有研究显示,利用高通量时间分辨荧光免疫联合检测血清胃蛋白酶原(PG)、胰蛋白酶原-2(TAT2)、癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 50(CA50)、糖类抗原 242(CA242)水平能显著提高胃癌检出率,胃癌术后复发组血 PG I、PG II 水平均高于健康对照组及术后稳定组^[2-3]。

手术切除病灶是治疗胃癌的首选方法,但中晚期患者难以通过手术完全清除病灶,还需要结合化疗^[4]、免疫疗法、中医等综合干预措施,以延长患者的生存时间,提高患者的生存质量。临床研究显示,化疗可以显著延长中晚期胃癌患者的生存时间,但化疗过程中的不良反应可严重影响患者的生存质量,甚至导致患者自行放弃化疗^[5]。中医学认为,中晚期胃癌患者多以脾胃气虚为本,瘀血蕴结于胃,胃失和降为其主要病机^[6]。本研究探讨自拟健脾益气消瘀方联合 FMC 化疗方案治疗老年中晚期胃癌的临床疗效及对患者生活质量的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择:选择郑州市中医院 2013 年 1 月至 2016 年 1 月收治的老年中晚期胃癌、中医辨证属于脾胃气虚夹瘀的患者 102 例。

1.1.1 纳入标准:参照原卫生部医政司发布的《胃癌诊疗规范》^[7],所有患者确诊为中晚期胃癌。中医辨证参照《中药新药临床研究指导原则》^[8],所有患者均属于脾胃气虚夹瘀证。

1.1.2 排除标准:合并肝肾功能衰竭、心力衰竭、严重感染等具有化疗禁忌证者;合并其他恶性肿瘤、急性心脑血管事件等影响生活质量疾病者;不能耐受化疗、拒绝服用中药和本研究所用药物以及合并精神疾病者;不能配合完成本研究治疗方案者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,并经医院医学伦理委员会批准,所有治疗及检测方法均取得患者或家属知情同意。

1.2 一般资料:将患者按随机数字表法分为观察组和对照组,每组 51 例。两组患者性别、年龄、病程、临床分期、病变部位、分类、复发转移、未经手术治疗患者数等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$; 表 1),说明两组资料均衡,具有可比性。

1.3 治疗方法:两组患者均采用 FMC 化疗方案进行治疗,按照顺序使用以下化疗药物:丝裂霉素(浙江海正药业股份有限公司生产,国药准字 H19999025),剂量 15 mg/m^2 ,顺铂注射液(云南生物谷药业股份有限公司生产,国药准字 H20043888),剂量 60 mg/m^2 ,氟尿嘧啶(西安海欣制药有限公司生产,国药准字 H20050511),剂量 1000 mg/m^2 。上述药物均以 0.9% 氯化钠注射液 60 mL 进行稀释后缓慢静脉滴注(静滴)。两组均治疗 2 个月后观察临床疗效。

1.3.1 对照组:单纯接受 FMC 化疗方案。

1.3.2 观察组:在 FMC 化疗方案基础上,同时服用自拟健脾益气消瘀方,方药组成:黄芪 30 g、党参 20 g、白术 15 g、淮山药 15 g、茯苓 15 g、川芎 10 g、牡丹皮 10 g、枳壳 10 g、生地黄 10 g、石斛 10 g,加水 500 mL 煎至 200 mL,早晚各 100 mL 温服。

1.4 观察指标

1.4.1 生活质量评估:采用 Karnofsky 评分评估患者的生活质量。生活质量提高为治疗后 Karnofsky 评分较治疗前增加 ≥ 10 分;生活质量稳定为治疗后 Karnofsky 评分较治疗前增加 < 10 分或减少 < 10 分;生活质量降低为治疗后 Karnofsky 评分较治疗前减少 ≥ 10 分。

1.4.2 临床疗效及不良反应:观察两组治疗后的临床疗效及不良反应发生情况。

1.5 疗效评价标准^[9]:依据肿瘤体积和相关实验

表 1 两组一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)		病程(年)		临床分期(例)	
		男性	女性	范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$	Ⅲ期	Ⅳ期
观察组	51	28	23	60 ~ 81	67.92 ± 7.06	0.5 ~ 1.5	1.13 ± 0.32	28	23
对照组	51	29	22	60 ~ 76	66.15 ± 7.13	0.5 ~ 2.0	1.04 ± 0.41	27	24

组别	例数(例)	病变部位(例)			分类(例)				复发转移(例)	未经手术治疗(例)
		胃体	胃窦	胃底贲门	高分化	中分化	低分化	未分化		
观察组	51	19	15	17	19	19	4	9	9	42
对照组	51	19	22	10	18	22	5	6	7	44

室检查结果评估临床疗效。完全缓解(CR)为病灶完全消失,肿瘤标志物恢复正常;部分缓解(PR)为肿瘤体积较治疗前缩小 $\geq 30\%$;疾病稳定(SD)为肿瘤体积较治疗前缩小 $< 30\%$ 或增加 $< 20\%$,肿瘤标志物未恢复正常;疾病进展(PD)为肿瘤体积较治疗前增加 $\geq 20\%$ 或出现新病灶。CR、PR所占比例之和为总有效率。

1.6 统计学分析:使用 SPSS 17.0 软件进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用例(率)表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者生活质量评估结果比较(表 2):观察组患者生活质量提高的比例显著高于对照组($\chi^2 = 10.846, P = 0.001$)。

表 2 两组患者生活质量评估结果的比较

组别	例数 (例)	生活质量评估[例(%)]		
		提高	稳定	降低
观察组	49	27(55.10)	16(32.65)	6(12.24)
对照组	49	8(16.33)	16(32.65)	25(51.02)
χ^2 值		10.846		
P 值		0.001		

2.2 两组患者临床疗效比较(表 3):两组患者治疗过程中均有 2 例失访,均予以剔除。观察组患者 CR、PR、总有效率均明显高于对照组($\chi^2 = 8.606, P = 0.03$)。

表 3 两组临床疗效的比较

组别	例数 (例)	临床疗效[例(%)]				总有效率 [% (例)]
		CR	PR	SD	PD	
观察组	49	5(10.2) ^a	20(40.8) ^a	16(32.6)	8(16.3)	51.0(25) ^a
对照组	49	1(2.0)	10(20.4)	23(46.9)	15(30.6)	22.4(11)

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$

2.3 两组不良反应发生情况比较(表 4):观察组血红蛋白减少、白细胞减少、血小板减少、恶心呕吐、腹泻、神经毒性的发生率均显著低于对照组(均 $P < 0.05$);两组心脏毒性发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

流行病学调查显示,胃癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,且近年来其发病率有上升趋势^[10]。由于早期胃癌无特异性的临床症状和体征,同时也缺乏早期诊断胃癌的血清学指标,多数患者在肿瘤中晚期才得以确诊。中晚期胃癌患者即使行手术治疗,也需要配合化疗以提高临床疗效,延长患者的生存时间。以往主要通过肿瘤的体积和血清学指标变化评估化疗疗效。随着医学模式的转变,生活质量改善已经成为评估肿瘤患者临床疗效的关键指标^[11-12],尽可能提高中晚期肿瘤患者的生活质量成为了临床努力的主要方向。

本研究结果显示,观察组治疗后生活质量提高比例、总有效率均显著高于对照组,这说明在 FMC 化疗方案的基础上联合自拟健脾益气消瘀方可显著提高老年中晚期胃癌的临床疗效,进一步提高患者的生活质量。胃癌在中医学上属于“噎膈、积聚、癥瘕”等范畴。胃癌的主要病机是因患者平素饮食不节、七情内伤等,导致气滞、痰饮、瘀血蕴结于胃,导致胃失和降,日久而发为本病^[13]。中晚期胃癌患者多久病体虚,加上西医化疗措施的攻伐,形成脾胃气虚为本,瘀血阻滞胃络为标的病理特点^[14]。临床上中晚期胃癌化疗患者也多出现胃脘部胀满、呃逆等胃失和降的表现,这也是影响患者化疗期间生活质量和依从性的重要因素。因此,在治疗上应补虚泻实并举,以祛瘀而不伤正,提高临床疗效,同时降低不良反应发生率和严重程度。宋卓等^[15]总结了中医学基础理论和循证医学证据,论证了扶正和祛邪并用在治疗胃癌上的重要性。本研究观察自拟健脾益气消瘀方联合化疗方案对中晚期胃癌的干预效果。方中以黄芪、党参、白术、淮山药补益脾胃之气,茯苓、枳壳化湿消积和中,川芎、牡丹皮、生地黄活血化瘀止痛,石斛益胃养阴。诸药合用,可补益脾胃之气,祛除胃中瘀血,调理脾胃气机升降,达到攻补兼施,祛邪而不伤正的目的。陈健文等^[16]的动物实验也表明,补益类中药可有效提高小鼠的耐疲劳能力,调节其免疫功能。同时胃癌患者的免疫功能与

表 4 两组患者不良反应发生率的对比

组别	例数 (例)	不良反应发生率[% (例)]						
		血红蛋白减少	白细胞减少	血小板减少	恶心呕吐	腹泻	神经毒性	心脏毒性
观察组	49	30.61(15)	28.57(14)	28.57(14)	44.90(22)	32.65(16)	34.69(17)	38.78(19)
对照组	49	63.27(31)	67.35(33)	69.39(34)	71.43(35)	63.27(31)	55.10(27)	55.10(27)
χ^2 值		10.488	14.759	16.333	7.087	9.199	4.125	2.622
P 值		0.001	0.000	0.000	0.008	0.002	0.042	0.105

化疗的不良反应、肿瘤转移和侵袭力等具有密切关系^[17],因此,健脾益气消痰方有助于提高 FMC 化疗方案的临床疗效和生活质量。本研究结果也证实,观察组化疗期间不良反应发生率显著低于对照组。化疗不良反应是影响患者生活质量和依从性的重要因素^[18],临床上有部分患者因不能耐受化疗药物的不良反应而被迫中止化疗,进而影响其临床治疗效果。本研究观察组化疗期间不良反应发生率显著降低,这也是患者生活质量得到提高的重要原因。临床研究也证实,中医药可显著减轻恶性肿瘤患者化疗的毒副作用^[19]。

综上所述,自拟健脾益气消痰方联合 FMC 化疗方案可显著提高老年中晚期胃癌的临床疗效,改善患者生活质量,降低化疗不良反应发生率,具有一定临床应用价值。

参考文献

[1] Guggenheim DE, Shah MA. Gastric cancer epidemiology and risk factors [J]. J Surg Oncol, 2013, 107(3): 230-236.
 [2] 张艺,张珏,马智鸿,等.胃蛋白酶原、胰蛋白酶原-2、肿瘤标志物在胃癌诊断中的应用评价[J].实用检验医师杂志,2010,2(4):201-204.
 [3] 刘华一,李桂珍,赵俊芳,等.胃蛋白酶原在胃癌早期诊断及术后复发早期预测中的研究[J].实用检验医师杂志,2010,2(4):227-229.
 [4] 芦灵军,胥楠,陈晓理. 5-氟尿嘧啶对重症感染大鼠细胞因

子的双相调节作用[J].中华危重病急救医学,2008,20(8):479-481.
 [5] Hori K, Kobayashi N, Atsumi H, et al. Changes in compliance with Japanese antiemetic guideline for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a nationwide survey using a distributed research network [J]. Support Care Cancer, 2014, 22(4):969-977.
 [6] 陈玉超.晚期胃癌病机探析[J].长春中医药大学学报,2011,27(6):951-953.
 [7] 中华人民共和国卫生部医政司.胃癌诊疗规范(2011年版)[J].中国医学前沿杂志(电子版),2012,4(5):62-71.
 [8] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2005:361-364.
 [9] 杨学宁,吴一龙.实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST[J].循证医学,2004,4(2):85-90,111.
 [10] 李雪平,惠起源.胃癌发生部位变化的流行病学研究进展[J].中国医药导报,2014,11(17):160-162.
 [11] 张金波,慕岳峻.中药在维持化疗中作用研究的新进展[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(6):669-672.
 [12] 江冬梅,王凤玮.中药改善恶性肿瘤患者生活质量研究进展[J].中国中西医结合外科杂志,2015,21(6):638-639.
 [13] 朱超林,薛维伟,潘宇,等.胃癌中医病名定义规范化研究探讨[J].时珍国医国药,2012,23(6):1489-1490.
 [14] 卢伟,沈政洁,程海波.运用癌毒病机理论辨治胃癌的探析[J].南京中医药大学学报,2016,32(2):101-103.
 [15] 宋卓,苏春雨,徐竞男,等.扶正解毒法防治胃癌的理论基础及循证依据[J].中医杂志,2016,57(10):829-833.
 [16] 陈健文,邱玉文,李承,等.复方中药补益方对小鼠抗疲劳及免疫调节作用研究[J].环球中医药,2013,6(z1):61-63.
 [17] Liu H, Ling W, Shen ZY, et al. Clinical application of immune-enhanced enteral nutrition in patients with advanced gastric cancer after total gastrectomy [J]. J Dig Dis, 2012, 13(8):401-406.
 [18] 潘丽丽.护理干预对胃癌化疗患者不良反应及治疗依从性的影响[J].中国当代医药,2014,21(6):117-119.
 [19] 金己焯,徐振晔.中医药对化疗减毒增效的研究进展[J].光明中医,2011,26(4):645-647.

(收稿日期:2016-12-30)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用的不需要标注中文的缩略语

改良早期预警评分(modified early warning score, MEWS)
 格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma score, GCS)
 临床肺部感染评分(clinical pulmonary infection score, CPIS)
 中毒严重程度评分(poisoning severity score, PSS)
 美国国立卫生研究院卒中量表
 (National Institutes of Health stroke scale, NIHSS)
 美国危重病医学会(Society of Critical Care Medicine, SCCM)
 美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)
 美国心脏协会(American Heart Association, AHA)
 纽约心脏病学会(New York Heart Association, NYHA)
 欧洲协作急性卒中研究Ⅲ
 (European Cooperative Acute Stroke Study Ⅲ, ECASS Ⅲ)
 全身炎症反应综合征
 (systematic inflammatory response syndrome, SIRS)
 代偿性抗炎反应综合征
 (compensatory anti-inflammatory response syndrome, CARS)
 动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)
 低密度脂蛋白胆固醇
 (low-density lipoprotein cholesterol, LDLH-C)
 高密度脂蛋白胆固醇
 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)
 冠心病(coronary heart disease, CHD)
 梗死相关血管(infarct-related artery, IRA)
 冠脉旁路移植术(coronary aortic bypass graft, CABG)

经皮冠脉介入术
 (primary percutaneous coronary interventions, PPCI)
 室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)
 心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)
 室性心动过速(ventricular tachycardia, VT)
 心肺复苏(cardiopulmonary resuscitation, CPR)
 心率变异性(heart rate variability, HRV)
 心排血量(cardiac output, CO)
 急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)
 每搏量(stroke volume, SV)
 慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)
 胸痛中心(chest pain center, CPC)
 血流储备分数(fractional flow reserve, FFR)
 左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)
 急性肺损伤(acute lung injury, ALI)
 急性肺血栓栓塞症(acute pulmonary thromboembolism, APTE)
 急性呼吸窘迫综合征
 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
 慢性阻塞性肺疾病
 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD)
 慢性阻塞性肺疾病评估测试
 (chronic obstructive pulmonary disease assessment test, CAT)
 慢性阻塞性肺疾病急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)