

养正消积胶囊治疗癌症恶病质

毕俊芳*, 马小莉, 张华

(石家庄市中医院, 石家庄 050051)

[摘要] **目的:**观察养正消积胶囊治疗癌症恶病质的近期疗效及安全性,为临床治疗癌症恶病质提供相应依据。**方法:**将70例癌症恶病质患者随机分为观察组和对照组,每组各35例;两组患者均给予饮食指导及一般营养支持治疗,观察组加用养正消积胶囊,4粒/次,口服3次/d;对照组加用醋酸甲地孕酮分散片,160 mg/次,口服1次/d;观察周期1个月;观察治疗前后两组患者中医症状、进食量和上臂中部周径的变化,对生活质量(QOL)进行评分,并检测血清白蛋白、外周血红蛋白及T淋巴细胞亚群水平和不良反应。**结果:**治疗后观察组中医症状疗效及进食量疗效均优于对照组($P < 0.05$);治疗后,观察组和对照组患者上臂中部周径分别为 (24.58 ± 2.21) 、 (24.01 ± 2.29) cm,较治疗前均增加($P < 0.05$),但两组比较无明显差异;治疗后观察组和对照组患者QOL评分分别为 (36.52 ± 3.39) 、 (34.80 ± 3.46) 分,较治疗前亦均有增加($P < 0.05$, $P < 0.01$),但观察组QOL评分较对照组增加更显著($P < 0.05$);两组恶病质患者外周血红蛋白,血清白蛋白及 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 细胞水平较治疗前均有改善($P < 0.05$, $P < 0.01$),且观察组上述指标的改善优于对照组($P < 0.05$);观察组无不良反应发生。**结论:**养正消积胶囊能够显著改善癌症恶病质患者的中医症状,增进食量,提高生活质量,还可显著改善患者的血清白蛋白、外周血红蛋白及T淋巴细胞亚群水平,与甲地孕酮分散片比较,具有更好的临床疗效,且安全性好,值得临床进一步深入研究与应用。

[关键词] 养正消积胶囊; 癌症; 恶病质

[中图分类号] R287.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2016)08-0204-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2016080204

Clinical Observation of Yangzheng Xiaoji Capsule in Treatment of Cancer Cachexia

BI Jun-fang*, MA Xiao-li, ZHANG Hua

(Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050051, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the short-term effect and safety of Yangzheng Xiaoji capsule in the treatment of cancer cachexia, and provide theory basis for its clinical treatment. **Method:** Totally 70 patients with cancer cachexia were randomly divided into observation group and control group, 35 cases in each group. Patients of both groups received diet guidance and general nutrition support. Patients in observation group also orally took Yangzheng Xiaoji capsules, 4 tablets/time, 3 times/d; while the patients in control group orally took megestrol acetate tablets, 160 mg/time, 1 time/d. Observation period lasted for 1 month. Traditional Chinese medicine (TCM) symptom scores, food-intake and middle upper arm circumference of both groups were observed before and after treatment. Quality of life (QOL) was graded, and the level of serum albumin, hemoglobin, T lymphocyte subsets and adverse reactions were also detected. **Result:** After treatment, the TCM symptom efficacy and food-intake in the observation group were superior to those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, middle upper arm circumference of patients in the observation group and control group were (24.58 ± 2.21) score and (24.01 ± 2.29) score respectively, with an increase as compared with those before treatment, but there was no statistically significant difference between two groups. The QOL score was (36.52 ± 3.39) score and (34.80 ± 3.46) score for observation group and control group respectively, with an increase as compared with those before treatment, but the improvement of QOL score in observation group was more significant than that of control group

[收稿日期] 20150801(007)

[基金项目] 河北省中医药管理局2014年度中医药类科研计划项目(2014074)

[通讯作者] * 毕俊芳, 硕士, 主治医师, 从事恶性肿瘤的中医临床研究, Tel: 15832188745, E-mail: bijunfang@chinaren.com

($P < 0.05$). The levels of serum albumin, hemoglobin and $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ cells were significantly improved after treatment in both groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). However, the improvement in the observation group was more significant than that in control group after treatment ($P < 0.05$). There was no adverse reaction in the observation group. **Conclusion:** Yangzheng Xiaoji capsule could effectively improve TCM symptoms for patients with cancer cachexia, increase food-intake, improve quality of life and significantly improve serum albumin, hemoglobin and T lymphocyte subsets level. It is much more better than megestrol acetate in clinical efficacy and safety. Yangzheng Xiaoji capsule deserves much more clinical research and application.

[**Key words**] Yangzheng Xiaoji capsule; cancer; cachexia

癌症恶病质 (cancer cachexia, CC) 是一种以食欲减退、体重下降、全身衰竭以及糖类、脂肪和蛋白质代谢异常为特征的临床综合征^[1], 其确切的发病机制尚不完全清楚, 通常认为与糖、脂肪、蛋白质三大物质代谢紊乱相关, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α), 白细胞介素-1 (IL-1), IL-6, 干扰素- γ (IFN- γ), 白血病抑制因子 (LIF) 等多种细胞因子在癌症恶病质的发生发展过程中也扮演了重要的角色^[2-3]。恶病质的出现, 导致许多肿瘤并发症发生, 使患者生活质量显著下降, 生存期明显缩短, 影响治疗方案的有效实施, 也是造成患者死亡的主要原因之一。统计数据显示, 癌症晚期约 50%, 终末期约 80% 发生恶病质, 22% 恶性肿瘤患者的死亡直接归因于恶病质^[1]。因此, 稳定和改善恶病质状态, 防止或延缓其进一步发展, 越来越受到医学界的重视。目前西医学界采用促进食欲、抗分解代谢和同化激素类药物为主进行治疗, 这类药物中被认为最有效的是甲地孕酮, 但因其有可能出现水钠潴留、高血压、高血糖、血栓栓塞等不良反应, 临床应用受到很大限制。因此, 深入研究癌症恶病质的中医病因病机、辨证分型, 选择合适的治则治法, 筛选新的抗恶病质药物, 已成为当前亟待解决的重要课题。养正消积胶囊是在吴以岭院士指导下研制的国家级抗癌新药, 临床上广泛用于肝癌、肺癌、胃癌、大肠癌、食管癌等多种实体瘤的治疗中, 发挥了减毒增效、提高生活质量、增强免疫功能和改善临床症状等积极作用^[4-8], 但目前关于养正消积胶囊治疗癌症恶病质的研究尚未见报道。本研究通过观察养正消积胶囊对癌症恶病质患者的中医症状、进食量、上臂中部周径、生活质量 (QOL) 评分及血清白蛋白、外周血红蛋白和 T 淋巴细胞亚群的影响, 旨在客观评价该复方制剂在癌症恶病质中的治疗价值, 明确其治疗优势, 为临床治疗癌症恶病质提供一种安全有效的治疗方法, 为癌症恶病质的治疗提供一条新思路新途径。

1 资料与方法

1.1 一般资料 70 例癌症恶病质患者来自 2014 年 1 月至 2015 年 1 月石家庄市中医院中西医结合科门诊及病房, 按照随机数字表法分成养正消积胶囊观察组和甲地孕酮对照组各 35 例。养正消积胶囊组中男 21 例, 女 14 例, 年龄 27 ~ 84 岁, 平均年龄为 (65.62 ± 16.09) 岁; 其中肺癌 9 例, 肝癌 8 例, 胃癌 6 例, 大肠癌 4 例, 食管癌 3 例, 胆囊癌、卵巢癌、乳腺癌、胰腺癌、子宫内膜癌各 1 例; 平均病程 (9.12 ± 2.75) 个月; TNM 分期 III 期 15 例, IV 期 20 例。甲地孕酮组中男 23 例, 女 12 例, 年龄 28 ~ 88 岁, 平均年龄为 (65.25 ± 17.36) 岁; 其中肺癌 12 例, 肝癌 6 例, 胃癌 5 例, 食管癌 3 例, 卵巢癌、膀胱癌、乳腺癌各 2 例, 胰腺癌、大肠癌、肾癌各 1 例; 平均病程 (9.36 ± 2.31) 个月; TNM 分期 III 期 16 例, IV 期 19 例。两组在性别、年龄、病种分布、病程、TNM 分期方面均无显著差异, 具有可比性。

1.2 纳入标准 经病理检查确诊为恶性肿瘤; 符合 Fearon K 教授提出的西医诊断标准^[9], 6 个月内体重丢失 > 5% (排除单纯饥饿); 或基础体质指数 (BMI) < 20 kg·m⁻², 同时体重丢失 > 2%; 或四肢骨骼肌指数符合肌肉减少症诊断标准 (男性 < 7.26 kg·m⁻², 女性 < 5.45 kg·m⁻²), 同时体重丢失 > 2%; 中医诊断参考《中药新药临床研究指导原则》^[10], 拟定脾肾亏虚、瘀毒互结证型, 即气短、乏力、纳差、腰膝酸软, 或伴局部疼痛, 舌紫暗或暗红、苔腻、脉沉细或涩, 舌下络脉瘀黑; 预计生存期 > 1 个月; 患者或患者的被授权人签订知情同意书。

1.3 排除标准 存在严重的基础疾病而不能耐受此项治疗者; 卡氏功能状态 (Karnofsky, KPS) 评分^[11] < 50 分; 有精神疾病不能配合治疗者。

1.4 治疗 在饮食指导及一般营养支持治疗基础上, 观察组同时给予养正消积胶囊 (石家庄以岭药业股份有限公司, 国药准字 Z2040095) 4 粒/次, 口服 3 次/d; 对照组同时给予醋酸甲地孕酮分散片/艾

诺克(西安德天药业股份有限公司, 国药准字 H20040001) 160 mg/次, 口服 1 次/d。疗程 1 个月。

1.5 观察指标 中医症状积分: 参照 2002 年版《中药新药临床研究指导原则》^[10] 相关内容, 将消瘦、气短、乏力、纳差、腹胀 5 个症状, 按无、轻、中、重分别记为 0, 1, 2, 3 分; 每位患者的上述各单项症状分值相加即为该患者的症状总积分, 治疗前后分别计算每位患者的症状总积分, 根据积分比例判定疗效。

显效: 积分比例 $\geq 70\%$ 且 $< 100\%$; 稳定: 积分比例 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$; 无效: 积分比例 $< 30\%$ 。治疗前后分别记录进食量。进食量疗效判定^[12], 显效: 进食量增加 $\geq 75\%$; 稳定: 进食量增加 $\geq 25\%$ 且 $< 75\%$; 无效: 进食量增加 $< 25\%$ 。上臂中部周径: 患者端坐位, 两臂自然下垂, 治疗前后测量时要选择同一手臂进行, 选用卷尺测定上臂中点部位的周长。生活质量(QOL)评分参考我国 1990 年制定的肿瘤病人 QOL 评分标准^[13]: 包括食欲、睡眠、精神状态等 12 个项目, 每个项目分 5 个级别, 根据级别程度分值分别为 1~5 分, 每位患者的每个项目分值相加即为该患者的 QOL 总评分。恶病质相关指标: 治疗前后进行血清白蛋白、外周血红蛋白及 T 淋巴细胞亚群的检测。安全性观察: 主要观察与醋酸甲地孕酮有关的不良反应, 如血栓性栓塞, 尤其是深静脉血栓, 外周水肿, 突破性(非月经周期内)阴道流血、血糖增高等。

积分比例 = (治疗前症状总积分 - 治疗后症状总积分) / 治疗前症状总积分 $\times 100\%$

1.6 统计学方法 通过 SPSS 17.0 统计软件对观察数据进行分析, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组内比较采用配对样本 *t* 检验, 组间比较采用两组独立样本 *t* 检验; 有序变量的两两独立样本比较用秩和检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者中医症状疗效比较 两组患者治疗后, 观察组的平均秩次 30.89 小于对照组的 40.11, 观察组的疗效优于对照组, 中医症状疗有显著性差异 ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者进食量疗效比较 两组患者治疗后, 与对照组比较, 观察组进食量总体有效率为 88.57%, 明显高于对照组 77.14%。观察组的平均秩次 30.93 小于对照组的 40.07, 观察组的疗效好于对照组, 两组间比较有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者上臂中部周径比较 治疗前两组恶

表 1 两组中医症状疗效比较

Table 1 Comparison of traditional Chinese medicine symptom in two groups

组别	显效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
观察	15	14	6	82.86 ¹⁾
对照	8	15	12	65.71

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 两组进食量疗效比较

Table 2 Comparison of food intake in two groups

组别	显效/例	稳定/例	无效/例	总有效率/%
观察	17	14	4	88.57 ¹⁾
对照	9	18	8	77.14

病质患者上臂中部周径组间相比较无差异; 治疗后观察组和对照组上臂中部周径分别为 (24.58 \pm 2.21), (24.01 \pm 2.29) cm, 均高于治疗前 (23.11 \pm 2.26), (23.42 \pm 2.15) cm ($P < 0.05$), 但治疗后两组之间比较, 差异无统计学意义。提示两种治疗方法均能增加上臂中部周径, 二者疗效接近。

2.4 两组患者 QOL 评分比较 治疗前两组恶病质患者生活质量评分组间相比较无差异; 观察组治疗前后 QOL 评分分别为 (34.13 \pm 3.47), (36.52 \pm 3.39) 分, 对照组治疗前后 QOL 评分分别为 (33.50 \pm 3.22), (34.80 \pm 3.46) 分; 两组患者治疗后均高于治疗前的评分 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 治疗后组间比较, 观察组 QOL 评分改善更显著 ($P < 0.05$)。

2.5 两组患者恶病质相关指标比较 两组患者治疗前外周血红蛋白, 血清白蛋白及 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 细胞水平比较, 无统计学意义。两组恶病质患者的外周血红蛋白, 血清白蛋白及 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 细胞水平与治疗前比较均有显著差异 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 观察组患者治疗后外周血红蛋白, 血清白蛋白及 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 细胞水平均显著优于对照组治疗后, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.6 不良反应 对照组有 3 例受试者血糖值轻度增高, 1 例发生非经期少量阴道出血; 而观察组未见上述不良反应出现, 说明养正消积胶囊安全性好。

3 讨论

养正消积胶囊中人参、白术、茯苓、黄芪、女贞子、灵芝、绞股蓝合用发挥健脾补肾之功效, 白英、蛇莓、半枝莲、白花蛇舌草发挥清热解毒之力, 白花蛇舌草尚可活血祛瘀, 与莪术、徐长卿、土鳖虫合用加强活血逐瘀之力, 鸡内金健胃消食, 茵陈清热利湿。

表 3 两组白蛋白、血红蛋白及 T 淋巴细胞亚群水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

Table 3 Comparison of levels of albumin, hemoglobin and T lymphocyte subsets in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 35$)

组别	时间	白蛋白/g·L ⁻¹	血红蛋白/g·L ⁻¹	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察	治疗前	28.68 ± 2.41	8.62 ± 0.40	46.14 ± 3.98	31.30 ± 2.55	25.01 ± 1.26	1.25 ± 0.08
	治疗后	30.09 ± 2.56 ^{1,3)}	9.03 ± 0.49 ^{1,3)}	49.43 ± 4.42 ^{2,3)}	33.81 ± 2.21 ^{2,3)}	24.70 ± 1.18 ^{2,3)}	1.37 ± 0.13 ^{2,3)}
对照	治疗前	28.14 ± 2.87	8.59 ± 0.30	45.94 ± 3.02	31.10 ± 2.46	24.54 ± 1.41	1.26 ± 0.05
	治疗后	28.80 ± 2.79 ¹⁾	8.80 ± 0.42 ¹⁾	47.17 ± 2.64 ¹⁾	32.75 ± 2.20 ¹⁾	25.25 ± 1.01 ¹⁾	1.30 ± 0.07 ¹⁾

注:与本组治疗前比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与对照组治疗后比较³⁾ P < 0.05。

纵观全方,主要以健脾益肾、化痰解毒为主,正切合癌症恶病质“脾肾亏虚、痰毒互结”的病机。实验研究发现,养正消积胶囊与环磷酰胺、甲氨蝶呤和丝裂霉素合用可起到减毒增效的作用^[14];其活性产物 DME25 能够浓度依赖性抑制癌细胞的黏附和迁移^[15],可抑制肝癌、胃癌等实体肿瘤血管生成^[16],抑制骨肉瘤裸鼠皮下移植瘤的生长^[17],还可提高食管癌模型小鼠的免疫功能^[18]。养正消积胶囊作为一种复方制剂,抗肿瘤机制可能会涉及多个靶点,除本身具有直接的抗肿瘤作用外,还在一定程度发挥了免疫抗癌的功效。对于癌症恶病质患者而言,正虚邪盛,免疫力低下,易并发各种感染,故健脾益肾,扶正固本,保护机体免疫功能尤为关键。

本研究结果显示,养正消积胶囊与醋酸甲地孕酮分散片在增加癌症恶病质患者的上臂中部周径方面,疗效相当;但在改善中医症状、增进食量方面,养正消积胶囊的疗效优于甲地孕酮,而且还可改善患者的 QOL 评分、缓和贫血状态、促进白蛋白合成,提高 T 淋巴细胞亚群水平。综上所述,养正消积胶囊能够显著改善癌症恶病质患者的营养状态和生活质量,增强其免疫功能,与甲地孕酮片比较,具有更好的临床疗效,且安全性好,值得临床推广应用。鉴于此项研究样本量少,观察周期短,关于养正消积胶囊更多的作用机制有待于进一步的深入研究。

[参考文献]

[1] Stewart G D, Skipworth R J, Fearon K C. Cancer cachexia and fatigue [J]. Clin Med, 2006, 6 (2): 140-143.

[2] Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al. Malnutrition and cachexia in ovarian cancer patients: pathophysiology and management [J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B): 1234-1239.

[3] David R, Mohammed A, Gomaa M D. Tumor grade, microvessel density, and activities of malate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, and hexokinase in squamous cell carcinoma tolaryngology [J]. Head Neck Surg, 2000, 122(2): 195-196.

[4] 冯景见,檀军丽,郭燕,等.养正消积胶囊对肝癌经动脉化疗栓塞后生活质量的影响[J].疑难病杂志,

2014,13(4):349-353.

[5] 邢力刚,赵汉玺,李贵新,等.晚期肺癌养正消积胶囊联合化疗临床对照研究[J].中华肿瘤防治杂志,2014,21(5):384-386.

[6] 崔兴俊,马文龙,毕学杰.养正消积胶囊对进展期胃癌化疗患者细胞免疫功能的影响[J].疑难病杂志,2011,10(9):703-704.

[7] 束家和,周荣耀,龚航军,等.养正消积胶囊联合化疗治疗中晚期大肠癌 160 例[J].上海中医药杂志,2013,47(7):52-54.

[8] 吴冬梅,刘冠军.养正消积胶囊对食管癌放疗患者生存质量的影响[J].河南科技大学学报,2014,32(2):109-111.

[9] Fearon K, Strasser F, Anker S D, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus [J]. Lancet Oncol, 2011, 12(5): 489-495.

[10] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2002:362-363,383-385.

[11] 周际昌.实用肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2003:47-48.

[12] 杨万全.补肾填精法治疗晚期癌症厌食恶病质综合征的研究[D].广州:广州中医药大学,2007.

[13] 孙燕.癌症疼痛的综合治疗[J].实用肿瘤杂志,1992,7(2):119-121.

[14] Ye L, Ji K, Frewer N, et al. Impact of Yangzheng Xiaoji on the adhesion and migration of human cancer cells; the role of the AKT signalling pathway [J]. Anticancer Res, 2012, 32(7): 2537-2543.

[15] Jiang W G, Ye L, Ji K, et al. Inhibitory effects of Yangzheng Xiaoji on angiogenesis and the role of the focal adhesion kinase pathway [J]. Int J Oncol, 2012, 41(5): 1635-1642.

[16] Jiang W G, Ye L, Ji K, et al. Antitumour effects of Yangzheng Xiaoji in human osteosarcoma; the pivotal role of focal adhesion kinase signalling [J]. Oncology Reports, 2013, 30(30): 1405-1413.

[17] 贾永宁,季科,叶林,等.养正消积抗肿瘤作用的机制[J].肿瘤药学,2013,3(5):322-324.

[18] 符文明,张爱琴,范丽萍,等.养正消积胶囊对 CaEs-17 细胞成瘤组织及对荷瘤裸鼠生存状态与白细胞分类的影响[J].浙江中西医结合杂志,2014,24(12):1073-1075.

[责任编辑 邹晓翠]