

八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能

张建军*, 张永强, 周芳, 胡军红
(河南大学 淮河医院, 河南 开封 475000)

[摘要] **目的:**观察八珍汤加味对大肠癌术后患者癌因性疲乏(CRF)气血两虚证患者疲乏状态、生活质量和免疫功能的影响。**方法:**160例患者按完全计算机软件平衡分组法,分为对照组和观察组各80例。两组患者均给予止痛、止吐、营养支持、适当的有氧运动、免疫调节、改善睡眠、心理护理等综合对症处理。对照组口服补中益气合剂,10 mL/次,3次/d。观察组内服八珍汤加味,2次/d,1剂/d。两组疗程均为3个月。进行治疗前后 Piper 疲乏修订量表(PFS-R),气血两虚证辨证评分和癌症患者生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)评分,检测治疗前后 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺),自然杀伤细胞(NK),肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和干扰素- γ (IFN- γ)的水平。**结果:**治疗后观察组 PFS-R 评分和气血两虚证辨证评分均低于对照组($P < 0.01$);经 Ridit 分析,治疗后观察组疲乏程度轻于对照组($P < 0.01$);观察组治疗后 QLQ-BR30 量表躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能和整体生活质量评分均高于对照组($P < 0.01$),疲劳、恶心呕吐、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻等症状评分均低于对照组($P < 0.01$);观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平均高于对照组,CD8⁺ 低于对照组($P < 0.01$);观察组炎症因子 TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于对照组,IFN- γ 水平高于对照组($P < 0.01$)。**结论:**八珍汤加味治疗大肠癌术后 CRF 患者,可调节免疫炎症因子,提高机体的免疫功能,有效的改善 CRF 症状,提高患者生活质量。

[关键词] 癌因性疲乏; 大肠癌; 八珍汤; 生活质量; 免疫功能

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0196-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110196

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1017.068.html>

[网络出版时间] 2017-03-09 10:17

Effect of Modified Treatment of Bazhen Decoction to Cancer-related Fatigue Immune Function After Colorectal Surgery

ZHANG Jian-jun*, ZHANG Yong-qiang, ZHOU Fang, HU Jun-hong
(Huaihe Hospital of Henan University, Kaifeng 475000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Bazhen decoction modified fatigue state, quality of life and immune function in patients with cancer-related fatigue (CRF) and Qi and blood deficiency after colorectal cancer surgery. **Method:** One hundred and sixty patients were divided into control group (80 cases) and observation group (80 cases) by complete computer software balanced grouping method. The patients in both groups received comprehensive symptomatic treatment such as relieving pain, antiemetic, nutritional support, appropriate aerobic exercise, immunomodulatory, improving sleeping, psychological adjustment and nursing. Patients in control group received Buzhong Yiqi mixture, 10 mL/time, 3 times/day. Patients in observation group received Bazhen decoction modified, 2 times/day, 1 dose/day. The course of treatment was 3 months in both groups. Before and after treatment, Piper fatigue revision scale (PFS-R), Qi and blood deficiency and quality of life measurement for cancer patients (EORTC QLQ-C30) scale were graded, and levels of T lymphocyte subsets

[收稿日期] 20161025(138)

[基金项目] 河南省卫生厅科技攻关项目(201302114)

[通讯作者] *张建军,副主任医师,从事肿瘤的中西医结合防治工作,Tel:13839956184,E-mail:hhyzyk@163.com

($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$), natural killer cells (NK), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β) and interferon- γ (IFN- γ) were detected. **Result:** After treatment, scores of PFS-R and Qi and blood deficiency in observation group were lower than those in control group ($P < 0.01$). Ridit analysis showed that, degree of fatigue in observation group was lighter than that in control after treatment ($P < 0.01$). Scores of somatic function, role function, emotional function, cognitive function, social function and overall quality of life were higher than those in control ($P < 0.01$). And scores of fatigue, nausea and vomiting, sleep difficulties, loss of appetite, constipation and diarrhea were lower than those in control group ($P < 0.01$). Levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$, NK and IFN- γ in observation group were higher than those in control group ($P < 0.01$). While the levels of TNF- α and IL-1 β were lower than those in control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Bazhen decoction modified can regulate inflammatory factors, improve immune function, and ameliorate symptoms caused by CRF and improve their quality of life.

[**Key words**] cancer-related fatigue; colorectal cancer; Bazhen decoction; quality of life; immune function

癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 是指一种持续性的主观疲劳感觉,与癌症或癌症治疗相关而与近期的活动无关,并且干扰正常生活,贯穿于肿瘤发生、发展、治疗及预后,困扰着癌症患者。调查显示 78% 化疗患者,80% 放疗患者和 65% 晚期肿瘤患者会出现 CRF^[1-3]。大肠癌(又称结、直肠癌)是常见的消化道恶性肿瘤,好发于中老年人,发病率呈逐渐上升趋势,其发病率在我国恶性肿瘤中已跃居前三位,其治疗手段以外科手术为基础,包括化疗、放疗、中西药治疗、生物免疫学治疗等一系列多学科联合的综合干预措施,以预防复发、转移和提高生存质量、延长生存期为治疗目的^[4]。CRF 也是大肠癌术后恢复期主要症状之一,发生率达 70% ~ 100%,可能与手术创伤、肿瘤诊断所带来的负性情绪、化疗、放疗、疼痛、贫血、营养不良等有关^[5]。CRF 的出现严重影响了患者生活、工作,导致生活质量下降,越来越受到关注与重视。但由于导致 CRF 的因素多,机制极其复杂,目前尚缺乏有效治疗方案,临床仅通过健康干预、社会心理支持及运动疗法能缓解症状,提高患者的主观感受^[3]。

中医学者将大肠癌 CRF 归为“虚劳”,正气不足是肿瘤发生的内在根本原因,肿瘤消耗了机体气血津液,或放化疗毒物攻伐,均可五脏失调,最终脾失健运、气血生化之源、清阳不升、浊阴不降、四肢肌肉失养,因虚致实或因实致虚,形成虚实夹杂之证,但以虚证(气血耗伤)为主,其病位以脾、肝、肾为主,脾肾为关键,为致病之本^[6]。中医治疗采用中药注射液和汤剂、针刺、艾灸、耳穴贴压、推拿等多种灵活方法干预 CRF,都具有改善症状、个体治疗、简便易行的优势^[1]。

八珍汤加味为四君子汤和四物汤的合方,源自《正体类要》,是气血双补的代表方,具有改善造血功能、改善血液流变性、提高机体免疫能力、抗氧化、抗衰老、抗肿瘤等功能^[7]。CRF 对大肠术后患者的生活质量造成严重的影响,并影响患者化疗的开展和康复。本研究观察了八珍汤加味治疗对大肠癌术后 CRF 患者疲乏状态和生活质量改善作用。肿瘤的进展导致机体的免疫功能下降,放化疗也会在很大程度上抑制机体免疫功能,细胞免疫功能指标与 CRF 呈明显负相关^[8]。TNF- α , TGF- β_1 , IL-1 β 等细胞因子基因表达增强,生物活性增高,导致免疫网络的失衡,是引起疲乏的重要机制^[9]。本研究八珍汤加味对大肠癌术后患者免疫-炎症的影响,以探讨其改善疲乏的机制。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选择河南大学淮河医院 2014 年 3 月—2016 年 3 月肿瘤科和肛肠科住院收治的 160 例大肠癌术后患者,作为研究对象。按完全计算机软件平衡分组法,分为对照组和观察组各 80 例。对照组中男性 48 例,女性 32 例,年龄 47 ~ 70 岁,平均(61.4 ± 8.5)岁;直肠癌 53 例,结肠癌 27 例;病理类型:黏液腺癌 26 例,管状腺癌 42 例,乳头状腺癌 12 例;病理分期: Dukes B 期 44 例, Dukes C 期 25 例, Dukes D 期 11 例; Kamofsky 评分(55.1 ± 11.5)分;疲乏程度:中度 55 例,重度 25 例。观察组中男性 45 例,女性 35 例,年龄 45 ~ 68 岁,平均(60.7 ± 7.4)岁;直肠癌 55 例,结肠癌 25 例;病理类型:黏液腺癌 29 例,管状腺癌 40 例,乳头状腺癌 11 例;病理分期: Dukes B 期 40 例, Dukes C 期 26 例, Dukes D 期 14 例; Kamofsky 评分(56.2 ± 10.8)分;

疲乏程度:中度 51 例,重度 29 例。两组患者的性别、年龄、肿瘤类型、病理类型、病理分期、Kamofsky 评分和疲乏程度等基线资料比较,差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 癌因性疲乏的诊断标准 大肠癌均经病理学证实确诊。采用第十次国际疾病分类修订会议(ICD-10)提出的 CRF 诊断标准^[10]。疲乏症状反复出现并持续 2 周以上,同时伴有以下 5 个或 5 个以上的症状。①虚弱感或肢体沉重;②注意力不集中;③缺乏激情、情绪低落、精力不足;④失眠或嗜睡;⑤经过睡眠后感到精力未能恢复;⑥活动困难;⑦出现悲伤、易激惹、受挫感等情绪反应;⑧不能胜任的日常活动;⑨短期记忆减退;⑩活动后经过休息疲乏症状持续几小时不能缓解。

1.2.2 中医气血两虚证辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》标准。主证:面色淡白或萎黄、神疲乏力、气短声低。次证:头晕目眩、心悸失眠、纳差、自汗。舌脉:舌淡或舌体胖大、苔薄白或苔少而润、脉细弱无力。具备主证 3 个或主证 2 项加次证 1 项,加舌脉可确诊。

1.3 纳入标准 ①大肠癌均采用根治术治疗,术后给予辅助化疗;②符合癌因性疲乏的诊断标准;③符合中医气血两虚证辨证标准;④Piper 疲乏修订量表(PFS-R)^[11]≥4 分;⑤Kamofsky 评分≥50 分;⑥预计生存期≥6 个月;⑦年龄 40~70 岁,男女不限;⑧研究经本院医学伦理委员会批准,取得患者或患者家属的同意,并签署知情同意书。

1.4 排除标准 ①终末期大肠癌患者或伴多器官功能衰竭;②合并严重心、肝、肾、血液系统严重疾病者;③合并精神病,或有严重的认知障碍和言语表达缺陷,难以配合调查者;④术后存在严重不良反应或感染者。

1.5 剔除、脱落和中止标准 两组患者各有 5 例,因误诊、误纳,无任何检测记录者,依从性差,合并其他益气补血中成药者作剔除处理;因发生严重不良事件或个人意愿主动退出,作中止处理;观察过程中因病情变化而变更治疗方案者;试验过程中出现严重并发症者作中止处理。

1.6 治疗方法 两组患者均给予止痛、止吐、营养支持、适当的有氧运动,免疫调节、改善睡眠、心理调整及护理等综合对症处理。

对照组口服补中益气合剂(太极集团重庆桐君阁药厂有限公司,国药准字 Z20050169),10 mL/次,

3 次/d。观察组给予八珍汤加味内服,药物组成:人参 10 g,白术 20 g,茯苓 20 g,当归 10 g,川芎 10 g,白芍 15 g,熟地黄 30 g,黄精 20 g,甘草 10 g,黄芪 30 g,合欢皮 15 g,远志 10 g,柴胡 10 g;1 剂/d,饮片由河南大学淮河医院中药房统一提供,并由煎药室煎煮,每剂药煎煮 2 次,两次煎煮混合药液至 400 mL,200 mL/次,分早、晚 2 次温服。两组疗程均连续治疗 3 个月。

1.7 观察指标

1.7.1 疗效主要指标 ① Piper 疲乏修订量表(PFS-R),包括行为、情感、感觉、认知 4 个维度共 24 个条目,第 3 至 24 个条目,每条目 0~10 分,总分除以 22 所得到的数值,分值越高表明疲乏程度越重,0~3 分即为无疲乏或轻度疲乏,4~6 分为中度疲乏,≥7 分则为重度疲乏^[9];治疗前后各评价 1 次。② 气血两虚证评分,参照《中药新药临床研究指导原则》,主证根据无、轻、中、重分别记录 0,2,4,6 分,次证记录 0,1,2,3 分;治疗前后各评价 1 次。

1.7.2 疗效次要指标 ① 癌症患者生命质量测定量表(EORTC QLQ-C30)^[12]评分,QLQ-C30 量表包括躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能 5 个功能领域,3 个症状领域(疲劳、疼痛、恶心呕吐),1 个总体健康状况和 6 个单一条目(气促、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻、经济困难),每个领域得分为 0~100 分。功能领域和总体健康状况,领域得分越高则表示生存质量越高;疾病与治疗相关症状领域得分越高表示症状或问题越多,即生存质量越差;治疗前后各进行 1 次评价。② 血清 T 淋巴细胞亚群(CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺),自然杀伤细胞(NK),采用流式细胞仪检测,治疗前后各检测 1 次。③ 炎症因子检测,肿瘤坏死因子- α (TNF- α),白细胞介素-1 β (IL-1 β)和干扰素- γ (IFN- γ),采用酶联免疫吸附法,试剂盒(南京建成生物科技公司,批号 20150612),治疗前后各检测 1 次。

1.8 统计学处理 数据统计采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料采用 Ridit 分析,以 $P < 0.05$ 为比较差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者完成研究情况 对照组剔除 3 例,脱落 1 例,中止 1 例,完成 75 例;观察组剔除 3 例,脱落 0 例,中止 2 例,完成 75 例。

2.2 两组患者治疗前后 PFS-R 评分和气血两虚证

评分比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 PFS-R 评分(包括行为、情感、感觉、认知 4 个维度及总分)和气血两虚证评分均明显下降($P < 0.01$); 治疗后

观察组 PFS-R 评分和气血两虚证评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 结果见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 PFS-R 评分和气血两虚证评分比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	时间	PFS-R					气血两虚证
		行为	情感	感觉	认知	总分	
对照	治疗前	5.65 ± 0.85	6.93 ± 1.14	5.72 ± 1.09	6.79 ± 1.21	6.24 ± 1.15	25.43 ± 6.17
	治疗后	3.89 ± 0.76 ¹⁾	4.17 ± 0.62 ¹⁾	3.85 ± 0.75 ¹⁾	3.83 ± 0.61 ¹⁾	3.92 ± 0.81 ¹⁾	12.47 ± 4.05 ¹⁾
观察	治疗前	5.73 ± 1.02	6.74 ± 1.06	5.93 ± 1.12	6.72 ± 1.19	6.31 ± 1.25	24.86 ± 5.94
	治疗后	2.72 ± 0.52 ^{1,2)}	2.46 ± 0.48 ^{1,2)}	2.83 ± 0.45 ^{1,2)}	2.67 ± 0.53 ^{1,2)}	2.72 ± 0.63	7.14 ± 1.85 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 5 同)。

2.3 两组患者治疗后疲乏程度比较 经 Ridit 分析, 治疗后观察组疲乏程度轻于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 结果见表 2。

表 2 两组患者治疗后疲乏程度比较($n = 75$)

组别	轻度或无	中度	重度
对照	47	20	8
观察	67	6	2

2.4 两组患者治疗前后 QLQ-BR30 评分比较 与

治疗前比较, 治疗后两组患者 QLQ-BR30 量表躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能和整体生活质量均较治疗前显著升高, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 与对照组相比较, 治疗后观察组上述指标评分均高于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后两组患者 QLQ-BR30 量表疲劳、疼痛、恶心呕吐、气促、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻等症状评分均明显下降, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 与对照组相比较, 治疗后观察组除疼痛和气促外, 其他症状评分均低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 结果见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 QLQ-BR30 评分比较($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	时间	躯体功能	角色功能	情绪功能	认知功能	社会功能	整体生活质量	疲乏
对照	治疗前	44.51 ± 9.13	41.67 ± 10.52	43.17 ± 9.59	48.92 ± 9.24	42.05 ± 8.16	41.42 ± 11.03	82.73 ± 17.08
	治疗后	66.72 ± 12.61 ¹⁾	70.07 ± 14.15 ¹⁾	68.15 ± 13.50 ¹⁾	67.37 ± 12.93 ¹⁾	66.83 ± 13.09 ¹⁾	70.23 ± 15.74 ¹⁾	35.27 ± 8.36 ¹⁾
观察	治疗前	43.60 ± 8.94	40.63 ± 9.25	42.37 ± 9.14	47.72 ± 9.19	44.46 ± 11.25	43.16 ± 10.39	84.07 ± 18.25
	治疗后	80.49 ± 17.22 ^{1,2)}	82.38 ± 15.43 ^{1,2)}	81.48 ± 15.06 ^{1,2)}	82.91 ± 14.82 ^{1,2)}	78.95 ± 14.41 ^{1,2)}	82.48 ± 16.78 ^{1,2)}	24.75 ± 6.71 ^{1,2)}

组别	时间	疼痛	恶心呕吐	气促	失眠	食欲丧失	便秘	腹泻
对照	治疗前	66.47 ± 10.58	58.83 ± 9.40	30.69 ± 7.25	60.73 ± 8.15	64.36 ± 9.42	61.73 ± 11.08	68.14 ± 8.27
	治疗后	16.21 ± 4.72 ¹⁾	21.98 ± 6.07 ¹⁾	14.75 ± 4.63 ¹⁾	28.46 ± 5.37 ¹⁾	27.59 ± 6.18 ¹⁾	25.50 ± 4.95 ¹⁾	23.63 ± 5.11 ¹⁾
观察	治疗前	31.04 ± 3.57	44.13 ± 4.84	0.70 ± 0.19	22.71 ± 3.54	61.73 ± 8.80	63.36 ± 9.15	66.39 ± 8.51
	治疗后	14.22 ± 4.83 ¹⁾	12.64 ± 4.75 ^{1,2)}	13.46 ± 4.01 ¹⁾	13.83 ± 4.09 ^{1,2)}	11.26 ± 3.25 ^{1,2)}	13.09 ± 2.61 ^{1,2)}	12.34 ± 2.88 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后血清 T 淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞比较 与治疗前比较, 治疗后两组患者 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平均有升高, CD8⁺ 下降, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 水平均高于对照组, CD8⁺ 低于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 结果见表 4。

2.6 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-1 β 和 IFN- γ 变化情况比较 与治疗前相比较, 治疗后两组患者血清 TNF- α 和 IL-1 β 水平均有下降, IFN- γ 水平均升高, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 治疗后观察组 TNF- α 和 IL-1 β 水平均低于对照组, IFN- γ 水平高于对照组, 比较差异有统计学意义($P < 0.01$), 结果见表 5。

表 4 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群及自然杀伤细胞比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 4 Comparison of T lymphocyte subsets and natural killer cells before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK / %
对照	治疗前	43.61 ± 5.41	29.03 ± 3.81	46.12 ± 5.24	0.65 ± 0.18	21.68 ± 3.75
	治疗后	52.73 ± 6.48 ¹⁾	33.63 ± 4.49 ¹⁾	40.95 ± 4.86 ¹⁾	0.91 ± 0.21 ¹⁾	25.70 ± 4.38 ¹⁾
观察	治疗前	42.83 ± 5.25	29.34 ± 3.92	47.51 ± 5.52	0.68 ± 0.20	22.02 ± 3.82
	治疗后	58.42 ± 6.72 ^{1,2)}	37.86 ± 4.92 ^{1,2)}	36.20 ± 4.53 ^{1,2)}	1.09 ± 0.24 ^{1,2)}	29.83 ± 4.67 ^{1,2)}

表 5 两组患者治疗前后血清 TNF- α , IL-1 β 和 IFN- γ 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

Table 5 Comparison of TNF- α , IL-1 β and IFN- γ before and after treatment in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 75$)

ng · L⁻¹

组别	时间	TNF- α	IL-1 β	IFN- γ
对照	治疗前	49.57 ± 6.28	46.73 ± 5.82	29.44 ± 6.36
	治疗后	37.43 ± 5.19 ¹⁾	35.40 ± 4.78 ¹⁾	43.25 ± 7.28 ¹⁾
观察	治疗前	50.61 ± 6.55	48.62 ± 5.74	30.16 ± 6.71
	治疗后	30.91 ± 5.22 ^{1,2)}	27.63 ± 4.82 ^{1,2)}	51.82 ± 9.33 ^{1,2)}

3 讨论

中医认为正气不足是肿瘤发生的内在根本原因,如《医宗必读》所载:“积之成也,正气不足,而后邪气踞之。”《诸病源候论》云:“凡脾胃不足,虚弱失调之人,多有积聚之病。”现代中医学者认为大肠癌系正气内虚,气滞,血瘀,痰结,湿聚,热毒等相互纠结积聚而成。手术虽然能快速清除积聚、癌肿,但进一步造成元气受损,加重正虚,脾胃正气不足运化无力,气血生化无源;化疗药物使用能进一步的清除细胞,以防止肿瘤的复发,但缺乏特异性选择作用,在杀伤癌细胞同时,也能杀伤正常细胞,耗伤正气,使气血亏虚症状进一步加重,故术后及化疗患者往往出现气血亏虚症状^[6,13]。

本组八珍汤加味,以人参大补元气,补脾益肺;黄芪补气固表;白术、茯苓健脾化湿,以运脾胃;熟地黄补肾滋阴养血;黄精滋肾润肺,补脾益气;当归、白芍和营生血;川芎行气活血;柴胡疏肝解郁;合欢皮解郁,和血,宁心;远志安神益智,祛痰;甘草解毒调和诸药。全方气血双补,脾肾同调,还兼疏肝解郁宁心之功。现代药理研究表明人参活性成分人参总皂苷可通过抗氧自由基作用、对能源物质的调节作用、对乳酸代谢的调节作用等几个方面缓解体力疲劳^[14]。黄芪中黄酮类、黄芪多糖具有较好的清除自由基能力和抗氧化活性,减少氧自由基对机体的损害;能降低机体血乳酸的积累,增加肝糖原的储备,使疲劳延缓发生,提高运动能力的作用^[15-16]。八珍汤加味能显著提高血虚大鼠脾淋巴细胞和混合脾淋巴细胞分泌集落刺激因子,促进血清红细胞生成素

的生成,发挥其补血养血作用;具有增强老龄机体红细胞免疫功能而起到抗衰老的作用,还具有增强机体的细胞免疫功能、体液免疫和非特异性免疫功能^[17]。八珍汤加味可通过降低肌酸激酶达到缓解运动性疲劳的作用。

补中益气合剂为补中益气汤制剂,具有补中益气之功,用于体倦乏力的治疗。临床研究显示补中益气汤对胃癌化疗间期癌因性疲乏有较好的改善作用^[18]。本研究选择补中益气合剂作为对照药物。PFS-R 量表能多维度地反映 CRF 患者的主观感受,具有良好的信度和效度,是目前应该最广泛的评价 CRF 的量表。本研究显示治疗后观察组 PFS-R 评分和气血两虚证评分均低于对照组,提示了八珍汤加味用于大肠术后 CRF 患者,能显著的改善患者疲乏状态和中医证候积分。

手术能挽回了患者的生命,放化疗能进一步的清除肿瘤细胞,预防大肠癌的复发、转移等,但创伤、并发症和后遗症对患者术后生存质量也造成巨大的影响,且 CRF 在大肠癌中发病率高,持续时间长,也进一步的导致患者生活质量下降。EORTC QLQ-C30 是公认评价恶性肿瘤患者生活质量问卷量表,具有较好的信度和效度,可适用于不同文化、不同社会背景的人,已成为评价恶性肿瘤患者生活质量的基本量表。本研究显示治疗后观察组 EORTC QLQ-C30 量表躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能和社会功能和整体生活质量高于对照组,疲劳、恶心呕吐、睡眠困难、食欲下降、便秘、腹泻等症状评分均低于对照组,提示了八珍汤加味在改善 CRF

患者疲乏症状同时,能显著的提高患者的生活质量。

CRF的发病机制复杂,手术创伤、放化疗产生的贫血、白细胞减少症,免疫功能下降、细胞损伤都和疲乏的产生有关^[9]。大肠癌术后患者CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺和NK细胞活性均明显低于正常人,而CD8⁺细胞显著增高,其细胞免疫功能严重受损^[19],晚期肠癌患者疲乏存在体液免疫功能下降^[20]。许多致炎症因子与CRF的发生密切相关,IL-1 β 可促进5-HT合成、释放增加,进而引起厌食;TNF- α 也化疗相关的食欲减退、贫血、疼痛、疲劳和意志消沉等症状中发挥重要的作用,乏力患者血清中TNF- α 等因子水平明显升高;而IFN- γ 的下降可导致患者运动能力损害^[9]。本研究显示治疗后观察组TNF- α 和IL-1 β 水平均低于对照组,IFN- γ 水平高于对照组,CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺和NK水平均高于对照组,CD8⁺低于对照组,提示了八珍汤加味能调节提高机体的免疫功能,纠正失衡的免疫炎症因子,从而有效改善CRF症状。

综上,八珍汤加味治疗大肠癌术后CRF患者,能显著降低PFS-R和气血两虚证评分,改善CRF症状,从而提高患者的生活质量,其作用机制可能与提高机体的免疫功能,调节免疫炎症因子有关。

[参考文献]

[1] 李琛,王笑民. 癌因性疲乏治疗研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2015,30(4):1177-1180.

[2] Aocn S H P D A. Cancer-related fatigue [J]. Eur J Cancer Care, 2015,17(2):87-95.

[3] 林允照,顾华,沈健. 癌因性疲乏研究进展[J]. 浙江预防医学, 2014,26(8):796-799.

[4] 朱正杰,李猛,余昌俊,等. 大肠癌现阶段治疗进展[J]. 安徽医学, 2015,36(4):506-508.

[5] 卫建宁,李淑霞,刘蓓蓓. 大肠癌术后患者癌因性疲乏水平现状及其相关因素分析[J]. 广州医药, 2014,45(4):87-89.

[6] 单红梅,夏黎明. 癌因性疲乏的病因病机探讨[J]. 辽宁中医药大学学报, 2009,11(11):69-71.

[7] 张超,南莉莉,孙志,等. 八珍汤物质基础及其药理学

研究进展[J]. 上海医药, 2008,29(6):273-276.

[8] 顾叶春,许虹波,赵茂森. 参附注射液治疗晚期癌症患者癌因性疲乏的临床研究[J]. 中国中药杂志, 2010,35(7):915-918.

[9] 王琦,李峻岭. 癌因性疲乏的相关因素及发病机制[J]. 癌症进展, 2011,9(1):85-88.

[10] 卫生部卫生统计信息中心、协和医院世界卫生组织疾病分类合作中心编. 国际疾病分类(ICD-10)应用指导手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社, 2001:32-38.

[11] Annunziata M A, Muzzatti B, Mella S, et al. The revised piper fatigue scale (PFS-R) for Italian cancer patients: a validation study [J]. Tumori, 2010,96(2):276-281.

[12] 王岩,朱琳,陈鹏. 肿瘤患者生命质量测定量表EORTC QLQ-C30 维文版评价[J]. 中国卫生统计, 2015,32(3):512-513.

[13] 陈娟,徐力,杨兴华,等. 健脾益气养血方配合FOLFOX4化疗方案治疗大肠癌术后及对免疫功能的影响[J]. 陕西中医, 2010,31(9):1107-1109.

[14] 高伟博,米钧,秦秋杰,等. 人参及其炮制品抗疲劳作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011,17(19):210-213.

[15] 邓书鸿,宋丽,段小菊,等. 黄芪提取物 HPLC 指纹图谱与抗疲劳作用的相关分析[J]. 中药材, 2013,36(2):260-264.

[16] 吴铭,周桃英,陈年友,等. 黄芪多糖抗疲劳作用研究[J]. 湖北农业科学, 2014,53(1):175-177.

[17] 薛红莉. 八珍汤补益气血作用研究进展[J]. 河南中医, 2010,30(10):1039-1041.

[18] 朱国栋,刘丰,朱志刚,等. 补中益气汤治疗胃癌化疗间期癌因性疲乏的临床观察[J]. 现代医院, 2016,16(8):1169-1171.

[19] 程悦蕾,朱惠蓉,邹菁,等. 肠益方对湿热蕴结型大肠癌术后患者免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2014,32(10):2486-2488.

[20] 徐琛,李志明. 健脾益肾法对晚期肠癌患者疲乏及Th1/Th2 应答影响的研究[J]. 四川中医, 2016,34(4):52-54.

[责任编辑 何希荣]