

六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用

程硕^{1,2}, 张行行², 梁琳², 张吉发², 陆艳^{3*}, 李泽栋⁴

(1. 安徽理工大学, 安徽淮南 232001; 2. 上海交通大学第六人民医院南院, 上海 201499;
3. 上海市普陀区利群医院, 上海 201433; 4. 安徽中医药大学第一附属医院, 合肥 230012)

[摘要] 目的:探讨六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用。方法:将86例晚期胃癌气血亏虚证患者按入院单双号随机分对照组和观察组,每组43例。在基础治疗基础上,对照组给予益气养血口服液;观察组给予六君子汤加减治疗。4周后,比较两组患者的临床疗效,中医证候评分,胃肠功能恢复情况,毒副反应及生活质量,免疫功能,T细胞亚群CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,补体C₃,C₄水平,免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM),营养状况,白蛋白(Alb),前白蛋白(PA),血清总蛋白(TP)及血红蛋白(Hb)含量变化,肠道微生态:双歧杆菌、乳酸杆菌、粪肠球菌、大肠埃希菌含量变化。结果:观察组总有效率为95.35%(41/43)显著高于对照组的79.07%(34/43)($\chi^2=5.108, P<0.05$);治疗后,观察组头晕眼花、面色无华、心悸气短、神疲等中医证候评分均明显低于对照组($P<0.05$);观察组的肠鸣音恢复、排气和排便时间显著低于对照组($P<0.05$);观察组天人相应、形神一体、特异模块、功能领域和总体健康评分等生活质量评分明显高于对照组($P<0.05$);观察组CD3⁺,CD4⁺,CD4⁺/CD8⁺,C₃,C₄,IgA,IgG,IgM等免疫功能指标均明显高于对照组,CD8⁺水平低于对照组($P<0.05$);观察组Alb,PA,TP和Hb等营养状况水平明显高于对照组($P<0.05$);观察组双歧杆菌、乳酸杆菌和粪肠球菌高于对照组,大肠埃希菌低于对照组($P<0.05$);观察组患者的不良反应发生率为11.63%(5/43)与对照组的16.28%(7/43)差异无统计学意义。结论:六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证患者具有较好的临床疗效,可改善中医证候和胃肠功能,提高生活质量,其机制与提高免疫功能,增强营养状况,改善肠道微生态有关,且具有较好的安全性。

[关键词] 六君子汤加减; 晚期胃癌; 气血亏虚证; 免疫功能; 营养状况; 肠道微生态

[中图分类号] R2-0;R24;R573 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0098-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20210543

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20210114.1441.001.html>

[网络出版日期] 2021-1-15 10:00

Regulatory Effect of Modified Liu Junzitang on Immune Function, Nutritional Status and Intestinal Microecology in Advanced Gastric Cancer Patients with Syndrome of Deficiency of Qi and Blood

CHENG Shuo^{1,2}, ZHANG Xing-xing², LIANG Lin², ZHANG Ji-fa², LU Yan^{3*}, LI Ze-dong⁴

(1. Anhui University of Science and Technology, Huainan 232001, China;

2. South Branch of the Sixth People's Hospital of Shanghai Jiaotong University, Shanghai 201499, China;

3. Liqun Hospital of Putuo District of Shanghai, Shanghai 201433, China;

4. The First Affiliated Hospital of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230012, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the regulatory effect of modified Liu Junzitang on the immune function, nutritional status and intestinal microecology in advanced gastric cancer patients with syndrome of

[收稿日期] 20201022(023)

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目(1808085MH211);上海市卫生健康委课题项目(20184Y0104);上海市奉贤区科学技术发展基金项目(奉科20131420)

[第一作者] 程硕,硕士,主治医师,从事中医药治疗胃肠疾病研究,E-mail:dedttzka@126.com

[通信作者] *陆艳,副主任医师,从事中医药治疗胃肠疾病研究,E-mail:luyanlqin@126.com

deficiency of Qi and blood. **Method:** The 86 advanced gastric cancer patients with syndrome of deficiency of Qi and blood were randomly divided into control group and observation group according to their admission numbers, with 43 cases in each group. The control group was given Yiqi Yangxue oral liquid on the basis of basic treatment while the observation group was given modified Liu Junzitang. After 4 weeks, compare the clinical efficacy of two groups of patients, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, gastrointestinal function recovery, adverse reaction and quality of life, immune function, T cell subsets CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, C₃ and C₄ levels, immunoglobulin A (IgA), immunoglobulin G (IgG), immunoglobulin M (IgM), nutritional status: albumin (propagated), prealbumin (PA), serum total protein (TP) and hemoglobin (Hb) content changes, the intestinal micro ecology: *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, *Enterococcus aureus*, *Escherichia coli* content changes. **Result:** The total effective rate of the observation group was 95.35% (41/43), which was significantly higher than 79.07% (34/43) of the control group ($\chi^2=5.108, P<0.05$), after treatment, the TCM syndromes such as dizziness, pale complexion, palpitation, shortness of breath and fatigue in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), the bowel sound recovery, exhaust and defecation time of the observation group were significantly lower than those of the control group ($P<0.05$), the quality of life scores in the observation group, such as the nature-to-human correspondence, form and spirit integration, specific modules, functional areas, and overall health score, were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), the CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, C₃, C₄, IgA, immune function indexes such as IgG and IgM were significantly higher than those of the control group, and the CD8⁺ level was lower than which of control group ($P<0.05$), the nutritional status levels such as Alb, PA, TP and Hb in the observation group were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$), *Bifidobacterium*, *Lactobacillus*, and *E. faecalis* in the observation group were higher than those in the control group, and *E. coli* was lower than the control group ($P<0.05$), the adverse reaction rate of the observation group was 11.63% (5/43) and the control group was 16.28% (7/43), and there was no statistical difference between two groups. **Conclusion:** Modified Liu Junzitang has a good clinical effect on advanced gastric cancer patients with syndrome of deficiency of Qi and blood. It can improve TCM syndromes and gastrointestinal function, improve quality of life, and its mechanism is related to improving immune function, enhancing nutritional status, and improving intestinal microecology, and it has good safety.

[Key words] modified Liu Junzitang; advanced gastric cancer; syndrome of deficiency of Qi and blood; immune function; nutritional status; intestinal microecology

胃癌为消化道常见肿瘤,其发病隐匿、发展迅速,一旦确诊往往需要手术治疗,由于手术损伤、化疗药物不良反应等,造成患者贫血、营养不良,胃肠道不适及免疫功能下降等并发症,患者出现脾胃虚弱的证候,严重影响患者的预后和生活质量^[1-2]。现代研究发现,肠道菌群广泛参与机体新陈代谢、免疫应答等生理功能,菌群失调是肿瘤的重要生物学特征,且肠道菌群影响免疫代谢功能^[3]。胃癌患者肠道菌群的多样性和构成与健康对照相比发生了显著变化,中医药治疗能调节胃癌术后化疗患者肠道菌群的平衡,改善其免疫和肠屏障功能,提高患者生活质量^[4-5]。因此从免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用方面进行研究,有助于阐明中医药治疗晚期胃癌的主要机制。

胃癌属于中医“胃脘痛”“积聚”等范畴,外毒侵袭,劳倦过度,情绪不畅,饮食失节等导致正气亏损,日久成瘤。胃癌术后元气耗损,脾失健运,气血生化不足,正气损伤,加重气血亏虚,脾胃是“仓廩之官”“后天之本”,脾胃化生水谷精微,化吸收功能不足,脾胃虚弱,治宜健脾益气、化食消痞^[6-7]。六君子汤出自《医学正传》,具有益气健脾,燥湿化痰功效^[8]。本研究在六君子汤基础上加用黄芪、砂仁和山药,治疗晚期胃癌气血亏虚,取得了良好的临床疗效,但其机制尚不明确,本研究旨在探讨六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 病例来源于2019年6月至2020年

7月安徽中医药大学第一附属医院脾胃病科及上海交通大学第六人民医院内科住院患者,本研究经安徽中医药大学第一附属医院及上海交通大学第六人民医院临床医学伦理委员会审查通过,伦理编号分别为2019KYKY017,2019SHJT026,所有患者均签订知情同意书,研究过程中无脱落病例。将86例晚期胃癌气血亏虚证患者按入院单双号随机分对照组和观察组,比例1:1。对照组43例,男性25例,女性18例,年龄22~50岁,平均(40.25±3.23)岁;TNM分期:Ⅲ期17例,Ⅳ期26例;腺癌23例,黏液癌20例;近端胃切除17例,近端胃切除21例,全胃切除5例。观察组43例,男性27例,女性16例,年龄23~49岁,平均(39.18±3.04)岁;TNM分期,Ⅲ期18例,Ⅳ期25例;腺癌24例,黏液癌19例;近端胃切除16例,近端胃切除22例,全胃切除5例。两组一般资料比较,差异无统计学意义。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照《胃癌诊疗规范(2018年版)》^[9]的诊断标准,①上腹饱胀不适或隐痛,食欲减退、嗝气、返酸等,胃部疼痛,剧烈腹痛的胃穿孔症状,出血和黑便,肿瘤侵犯血管,消瘦、贫血、水肿。②上腹部深压痛,有时伴有轻度肌抵抗感,上腹部肿块,胃肠梗阻,锁骨上窝淋巴结肿大、腹水征、下腹部盆腔包块。③胃镜及活检明确诊断为晚期胃恶性肿瘤。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[10]气血亏虚证的诊断标准,主证为头晕眼花,面色无华,心悸气短,神疲。次证为神疲懒言;腹痛绵绵;面色萎黄;恶心呕吐;胸脘满闷;嗝气泛酸;舌淡,苔薄白,脉细弱。符合主证2项、次证2项、舌诊、脉诊可确诊。

1.3 纳入标准 ①年龄≥20岁或≤50岁,男女不限;②符合中西医诊断标准,中医辨证为气血亏虚型;③完成手术治疗;④近期复查无明显复发及转移;⑤预计生存期>3个月;⑥知晓治疗方案,签署知情同意书者。

1.4 排除标准 ①严重心血管疾病、肝肾功能不全者;②其他急慢性感染性疾病者,合并严重感染者;③妊娠及哺乳期妇女;④合并严重酸碱失衡、电解质紊乱;⑤精神病者;⑥合并消化道出血者;⑦其他证型者;⑧排除服用其他中成药者。

1.5 方法 两组患者均给予营养支持,术后百普力(短肽型,纽迪希亚制药无锡有限公司,国药准字H20010285)2 d,然后给予营养液[TPF/能全力,纽

迪希亚制药(无锡)有限公司,国药准字H20010284];多潘立酮片(西安杨森制药有限公司,国药准字H10910003)20 mg,3次/d。观察组予益气养血口服液(通化万通药业股份有限公司,10 mL/支,国药准字Z22021272)口服,一次1支,每日3次。观察组给予六君子汤加减,药物组成人参、白术、茯苓各9 g,炙甘草6 g,陈皮6 g,姜半夏6 g,黄芪10 g,砂仁6 g,山药10 g,煎煮2次,至400 mL,早晚各1次,连服2周。以上饮片由安徽中医药大学第一附属医院中药房提供,经安徽中医药大学第一附属医院谢冬梅教授鉴定为正品,符合2020年版《中华人民共和国药典》一部规定。

1.6 观察指标

1.6.1 临床疗效 疗效标准^[11],主要指标为临床症状和体征,次要指标为中医证候。①临床症状和体征消失,证候积分减少≥95%为治愈;②临床症状和体征显著改善,证候积分减少≥70%为显效;③临床症状和体征好转,证候积分减少≥30%为有效;④临床症状和体征无改善,证候积分减少<30%为无效。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.6.2 中医证候评分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[11]进行证候评分,从头晕眼花、面色无华、心悸气短、神疲等方面评价证候改善情况,采用0~6分计分法,分为无、轻、中、重4级,分别计0,2,4,6分,中医证候严重情况与得分呈正相关。

1.6.3 胃肠功能恢复情况 采用听诊器选取左右上腹部和左右下腹部,记录两组肠鸣音恢复时间;由患者及其家属配合记录患者的排气时间和排便时间。

1.6.4 生活质量评价 采用中医理论胃癌生活质量评价量表(QLASTCM-Ga)和EORTC授权研制的胃癌量表QLQ-STO 22评价生活质量^[12-13],QLASTCM-Ga包括天人相应、形神一体、特异模块3个维度,共43个条目,QLQ-STO 22包括功能领域和总体健康状况领域,得分越高生活质量越好。

1.6.5 免疫功能 分别于治疗前后取患者空腹静脉血5 mL,3 000 r·min⁻¹离心15 min(离心半径为12.5 cm),取上清,CytoFLEX型流式细胞仪(贝克曼库尔特公司)检测T细胞亚群(CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺)水平,CD4⁺,CD8⁺和NK试剂盒购于BD公司,批号分别为J20190341, J20190722, J20193317;CB-100型蛋白分析仪(南京卡博生物科技有限公司)测定C₃, C₄水平,C₃, C₄试剂盒上海信裕生物科技有限公司,批号分别为20190624, 20190916。ADVIA2400型

全自动生化分析仪(德国西门子公司)检测免疫球蛋白A(IgA),免疫球蛋白G(IgG),免疫球蛋白M(IgM)水平,试剂盒购于河南九邦生物科技有限公司,批号分别为20191026,20200114,20190911。

1.6.6 营养状况 分别于治疗前后取患者空腹外周静脉血5 mL,采用ADVIA2400型全自动生化分析仪(德国西门子)检测白蛋白(Alb),前白蛋白(PA),血清总蛋白(TP)指标,试剂盒为德国西门子配套试剂盒,批号分别为20191018,20190425和20191103。CC-710型血液分析仪(日本希森美康公司)检测血红蛋白(Hb)水平,试剂盒为日本希森美康公司配套试剂盒,批号20190822。

1.6.7 肠道微生态 分别于治疗前后取患者的自然排便0.5 g,生理盐水梯按10倍度洗脱至 1×10^{-1} , 1×10^{-3} , 1×10^{-5} , 1×10^{-7} , 1×10^{-9} g,接种于培养基,采用抽气换气培养法培养48 h,检测双歧杆菌、乳酸杆菌等厌氧菌,需氧菌35 °C培养24 h检测粪肠球菌、大肠埃希菌,计算菌落形成单位对数值CFU·g⁻¹。

1.6.8 安全性评价 观察并统计治疗期间所有的不良反应发生情况。

1.7 统计学处理 采用SPSS 21.0软件进行数据分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并采用独立样本t检验;计数资料以例(%)表示,进行 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 观察组临床疗效95.35%(41/43)显著高于对照组79.07%(34/43)($\chi^2 = 5.108, P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组患者治疗前后中医证候评分比较 与本组治疗前比较,两组头晕眼花、面色无华、心悸气短、神疲评分均明显降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组头晕眼花、面色无华、心悸气短、神疲

表4 两组患者生活质量比较($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	时间	天人相应	形神一体	特异模块	功能领域	总体健康
对照	治疗前	56.12±8.63	63.14±10.23	65.22±9.02	58.01±7.39	62.33±8.45
	治疗后	64.25±9.12 ¹⁾	70.44±11.12 ¹⁾	73.25±10.37 ¹⁾	66.54±9.65 ¹⁾	70.01±9.11 ¹⁾
观察	治疗前	55.37±7.69	62.39±12.03	65.71±10.27	57.86±8.64	62.89±9.27
	治疗后	72.54±9.65 ^{1,2)}	78.69±9.53 ^{1,2)}	81.02±9.51 ^{1,2)}	78.02±9.67 ^{1,2)}	79.22±9.94 ^{1,2)}

2.5 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 与本组治疗前比较,两组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, C3, C4, IgA, IgG, IgM水平均明显升高,CD8⁺水平明显

表1 两组患者临床疗效比较

组别	治愈 /例(%)	显效 /例(%)	有效 /例(%)	无效 /例(%)	总有效率/%
对照	2(4.65)	10(23.26)	21(48.84)	9(20.93)	79.07
观察	7(16.28)	14(32.56)	20(46.51)	2(4.65)	95.35

评分均明显降低($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者中医证候评分比较($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	时间	头晕眼花	面色无华	心悸气短	神疲
对照	治疗前	4.67±0.98	4.86±1.21	4.69±1.23	5.02±1.04
	治疗后	2.18±0.73 ¹⁾	2.45±0.89 ¹⁾	3.02±0.65 ¹⁾	2.84±0.86 ¹⁾
观察	治疗前	4.72±1.32	4.80±1.23	4.71±1.02	4.99±1.07
	治疗后	1.35±0.53 ^{1,2)}	1.34±0.78 ^{1,2)}	1.17±0.51 ^{1,2)}	1.53±0.78 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表3~7同)。

2.3 两组患者胃肠功能恢复情况比较 与对照组比较,观察组的肠鸣音恢复时间、排气时间和排便时间均明显降低($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者胃肠功能恢复情况比较($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	肠鸣音恢复时间	排气时间	排便时间
对照	2.15±0.57	2.62±0.81	3.41±1.11
观察	1.23±0.52 ²⁾	1.82±0.69 ²⁾	2.15±0.83 ²⁾

2.4 两组患者治疗前后生活质量比较 与本组治疗前比较,两组天人相应、形神一体、特异模块、功能领域和总体健康评分均明显升高($P < 0.05$);治疗后与观察组比较,观察组天人相应、形神一体、特异模块、功能领域和总体健康评分均明显升高($P < 0.05$)。见表4。

降低($P < 0.05$);治疗后与对照组比较,观察组CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, C3, C4, IgA, IgG, IgM水平均明显升高,CD8⁺水平明显降低($P < 0.05$)。见表5。

表5 两组患者免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

Table 5 Comparison of immunity between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	C ₃ /g·L ⁻¹
对照	治疗前	45.12±4.47	26.03±4.24	36.56±4.57	0.99±0.17	1.08±0.37
	治疗后	49.36±5.37 ¹⁾	30.04±5.27 ¹⁾	32.86±5.42 ¹⁾	1.11±0.38 ¹⁾	1.19±0.39 ¹⁾
观察	治疗前	44.89±4.86	26.23±4.15	36.12±4.51	1.01±0.18	1.09±0.39
	治疗后	62.34±5.69 ^{1,2)}	37.16±5.53 ^{1,2)}	27.27±5.23 ^{1,2)}	1.39±0.44 ^{1,2)}	1.41±0.42 ^{1,2)}
组别	时间	C ₄ /g·L ⁻¹	IgA/g·L ⁻¹	IgG/g·L ⁻¹	IgM/g·L ⁻¹	
对照	治疗前	0.36±0.13	2.36±0.45	10.13±2.11	1.72±0.52	
	治疗后	0.47±0.15 ¹⁾	2.51±0.47 ¹⁾	11.45±2.15 ¹⁾	1.86±0.55 ¹⁾	
观察	治疗前	0.37±0.14	2.39±0.48	10.14±2.17	1.74±0.53	
	治疗后	0.51±0.17 ^{1,2)}	2.85±0.51 ^{1,2)}	13.39±2.34 ^{1,2)}	2.16±0.62 ^{1,2)}	

2.6 两组患者治疗前后营养状况指标比较 与本组治疗前比较,两组患者 Alb, PA, TP 和 Hb 水平平均

明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较, 观察组各项指标水平平均明显升高 ($P < 0.05$)。见表 6。

表6 两组患者营养状况指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

Table 6 Comparison of nutritional status indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	时间	Alb/g·L ⁻¹	PA/mg·L ⁻¹	TP/g·L ⁻¹	Hb/g·L ⁻¹
对照	治疗前	31.93±1.02	231.02±15.11	48.55±3.64	98.64±7.54
	治疗后	34.45±1.08 ¹⁾	271.03±18.62 ¹⁾	59.05±4.15 ¹⁾	112.34±8.45 ¹⁾
观察	治疗前	32.02±0.97	233.45±16.23	49.11±4.05	99.17±8.72
	治疗后	39.02±1.22 ^{1,2)}	314.87±20.33 ^{1,2)}	66.39±5.08 ^{1,2)}	132.92±9.08 ^{1,2)}

2.7 两组患者治疗前后肠道微生态指标比较 与本组治疗前比较,两组患者双歧杆菌、乳酸杆菌和粪肠球菌明显降低,大肠埃希菌明显升高 ($P < 0.05$); 治疗后与对照组比较,观察组双歧杆菌、乳酸杆菌和粪肠球菌明显降低,大肠埃希菌明显升高 ($P < 0.05$)。见表 7。

表7 两组患者肠道微生态指标比较 ($\bar{x} \pm s, n=43$)

Table 7 Comparison of intestinal microecological indicators between two groups ($\bar{x} \pm s, n=43$)

组别	时间	双歧杆菌	乳酸杆菌	粪肠球菌	大肠埃希菌
对照	治疗前	11.05±0.81	10.12±0.72	9.78±0.67	7.69±0.88
	治疗后	7.64±0.68 ¹⁾	7.03±0.65 ¹⁾	6.75±0.62 ¹⁾	9.07±0.94 ¹⁾
观察	治疗前	10.97±0.78	10.24±0.82	9.82±0.73	7.71±0.92
	治疗后	8.87±0.71 ^{1,2)}	8.56±0.67 ^{1,2)}	8.11±0.59 ^{1,2)}	10.56±1.04 ^{1,2)}

2.8 不良反应 观察组患者发生腹胀 3 例、腹腔感染 1 例、恶心呕吐 1 例; 观察组患者发生腹胀 2 例、腹腔感染 2 例、恶心呕吐 1 例、肺部感染 1 例、吻合口瘘 1 例。观察组患者的不良反应发生率 11.63% (5/43) 与对照组 16.28% (7/43) 比较, 差异无统计学意义。

3 讨论

胃癌早期表现隐匿, 发现时多为中晚期, 术后

及化疗后脾虚证发病率较高。手术损伤脾胃、导致血络受损, 致脾胃虚弱, 术后化疗药物损伤人体正气, 致脾胃受到重耗, 脾运失健, 影响胃肠功能恢复^[14]。胃癌根治术可导致多种并发症, 致肠道屏障功能受损, 营养物质摄入和代谢受到影响, 限制免疫功能恢复。中医从整体思想和辨证论治出发, 固本培元, 能有效缓解患者症状, 提高生活质量, 近年来中医药在治疗晚期胃癌方面发挥了重要作用, 对提高免疫功能, 增强营养状况具有较佳的效果^[15]。

中医认为胃癌的发生与机体正虚邪恋密切相关, 脾胃是“仓廩之官”“后天之本”“气血生化之源”, 脾主运化、胃主受纳腐熟, 所化生的水谷精微是营养物质主要来源, 维持机体正常的生理活动, 晚期胃癌患者术后正气亏虚、脾胃虚损, 导致消化吸收功能不足, 表现为呕吐、泄泻、纳差、消瘦等, 打破肠道微生态平衡, 易引起肠道菌群失调, 菌群失调加重气血亏虚, 导致患者免疫功能低下和营养不良。胃癌术后期耗伤正气, 脾虚失运, 大伤元气, 气血亏虚, 气血生化无源, 血行无力、腑气不通, 影响水谷精微生化及布散, 治宜攻补同施, 健脾和胃为主^[16-17]。此外外毒长期侵袭, 劳倦过度, 情绪不畅, 饮食失节, 导致正气亏损, 气滞、湿停、痰结、血瘀等

因素共同作用于胃,进一步加重病情,治宜健脾益气、化食消痞。六君子汤为健脾经典名方,具有益气健脾、燥湿化痰之功效,方中人参益气补中、健脾养胃;白术健脾燥湿;陈皮祛痰平喘;半夏止咳镇吐;茯苓渗湿健脾,茯苓、白术合用健脾除湿,促其运化;甘草补脾益气,调和诸药,主治气虚兼痰湿证。因此,探讨六君子汤加减对晚期胃癌气血亏虚证免疫功能、营养状况及肠道微生态的调节作用对于该病的临床治疗具有重要意义。

现代药理研究发现,人参促进和调节,皂苷增强网状内皮系统的吞噬廓清能力,多糖在体外可增强自然杀伤细胞(NK)细胞活性,调节糖代谢,促进蛋白质及核酸合成,提高超氧化物歧化酶(SOD)活性;具有抗应激作用,减轻机体在应激反应中所受的伤害^[18];白术有保肝、增强免疫、抗肿瘤作用,白术能增强机体的细胞免疫和体液免疫功能,提高人体的抗病能力,对因化疗或放疗引起的白细胞减少有升高作用,增强肿瘤的迟发性超敏反应,有效的控制肿瘤的恶化^[19];茯苓有护肝、抗肿瘤作用,羧甲基茯苓糖具免疫促进及抗肿瘤作用,茯苓聚糖对多种细菌有抑制作用,能降胃酸,预防消化道溃疡^[20];甘草中的次酸和皂苷等活性成分具有阻断致癌物诱发肿瘤生长的作用^[21];陈皮对胃肠道有温和的刺激作用,促进消化液的分泌,排除肠管内积气^[22];姜半夏具有抑制胃液分泌和呕吐中枢的功效,对癌细胞的生长也有抑制作用^[23];黄芪可抗氧化、改善微循环、具有免疫调节作用,可通刺激机体免疫系统,增强巨噬细胞, NK细胞等免疫杀伤作用^[24];砂仁可抑制胃蛋白酶活性,抑制胃酸分泌,促进肠道运动,对胃、十二指肠溃疡有较理想疗效^[25];山药营养成分包括淀粉、蛋白质、脂肪、多种维生素和矿物质元素,缓解肠管平滑肌痉挛及对抗神经介质的作用,还能增强小肠吸收功能,抑制血清淀粉酶的分泌,山药多糖具有良好的免疫调节作用^[26]。胃癌患者胃肠道功能异常,患者营养物质摄入和代谢受到影响,致病菌种类和数量增加,益生菌种类和数量减少,肠道菌群失调,人参、白术有效组分群能增加肠道、口腔菌群多样性及丰富度,减少肠道、口腔中致病菌群数目茯苓具有促进双歧杆菌生长,抑制大肠埃希菌生长的作用^[27-28]。

研究结果显示,观察组临床疗效显著高于对照组;治疗后观察组的中医证候评分及生活质量评分均明显优于对照组;观察组 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺, C₃, C₄, IgA, IgG, IgM 水平高于对照组,

CD8⁺水平低于对照组,观察组的 Alb, PA, TP 和 Hb 营养指标高于对照组,观察组的肠道微生态指标优于对照组,差异均有统计学意义,且两组不良反应发生率比较差异无统计学意义。这与人参皂苷增强网状内皮系统的吞噬廓清能力,白术能增强机体的细胞免疫和体液免疫功能,茯苓聚糖降胃酸、预防消化道溃疡,黄芪改善微循环、免疫调节,姜半夏和砂仁抑制胃液分泌、促进肠道运动,人参和白术增加肠道菌群多样性及丰富度等有关。

综上所述,晚期胃癌气血亏虚证患者应用六君子汤加减治疗,可改善中医证候和胃肠功能,提高生活质量,提高免疫功能,增强营养状况,改善肠道微生态有关,且具有较好的安全性,值得临床推广应用。本研究仅选取中青年患者进行研究,下一步将按年龄进行分层次多中心研究。

[参考文献]

- [1] GERTSEN E C, BRENKMAN H J F, GOENSE L, et al. Non-curative gastrectomy for advanced gastric cancer does not result in additional risk of postoperative morbidity compared to curative gastrectomy[J]. Surg Oncol, 2020, 35(10):126-131.
- [2] 孙晓丽,王华丽,青华. 老年晚期胃癌患者发生医院获得性压疮现状及危险因素调查研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(8):1049-1052.
- [3] 侯科佐,郑雪莹,包博文,等. 基于数据分析的 NFASC 与胃癌预后的关系及相关机制[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(15):2639-2644.
- [4] 朱燕燕,温建勋,任晓萌,等. 胃癌患者肠道菌群的分布特点分析[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(6):655-658.
- [5] 李华,郭丽,憨嫫,等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(4):477-482.
- [6] 潘玲玲,江萍. 中医药膳食改善胃癌术后气虚血亏证患者胃肠功能和营养状况临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(12):73-75.
- [7] 褚泽文,刘延庆. 中医药治疗胃癌淋巴转移的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2020, 26(7):225-231.
- [8] 李淑红,刘华一,唐艳萍. 香砂六君子汤联合四联疗法治疗幽门螺杆菌感染致脾胃虚弱型消化性溃疡 48 例临床观察[J]. 中医杂志, 2016, 57(21):1854-1857.
- [9] 国家卫生健康委员会. 胃癌诊疗规范(2018年版)[J]. 中华消化病与影像杂志:电子版, 2019, 9(3):118-144.
- [10] 国家中医药管理局医政司. 中医病证诊断疗效标准[M]. 北京:中国医药科技出版社, 2017:36-37.

- [11] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:378-383.
- [12] 杨铮,陆金根,花永强,等. 基于中医理论胃癌生活质量评价量表研制[J]. 中国公共卫生,2013,29(7):960-964.
- [13] SORIA M J M, CARRASCO L J G, LOZA M C, et al. Cultural adaptation and psychometric validation of the health-related quality of life questionnaire EORTC QLQ STO-22 for patients with gastric cancer in Peru [J]. Rev Gastroenterol Peru, 2015, 35(2): 127-135.
- [14] 沈睿,李美凤,彭宇恒,等. 胃癌患者脾胃虚弱证形成与舌苔菌群相关性研究[J]. 南京中医药大学学报, 2020, 36(2): 221-228.
- [15] 王晓东,殷东风. 晚期胃癌中医证候研究[J]. 辽宁中医杂志, 2018, 45(1): 47-50.
- [16] 谢晓妹,冉静纯,赵唯含,等. 基于细胞自噬的胃癌中医药防治[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(7): 187-190.
- [17] 李佳,陈伟霞,李朝燕,等. 胃癌侵袭转移的中医药研究进展[J]. 时珍国医国药, 2018, 29(12): 3010-3013.
- [18] 李贵明,李燕. 人参皂苷药理作用研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(8): 1024-1027.
- [19] LI BX, LI W Y, TIAN Y B, et al. Polysaccharide of *Atractylodes macrocephala* Koidz enhances cytokine secretion by stimulating the TLR4-MyD88-NF- κ B signaling pathway in the mouse spleen [J]. J Med Food, 2019, 22(9): 937-943.
- [20] 顾思浩,孔维崧,张彤,等. 白术的化学成分与药理作用及复方临床应用进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(1): 69-73.
- [21] 邓桃妹,彭代银,俞年军,等. 茯苓化学成分和药理作用研究进展及质量标志物的预测分析[J]. 中草药, 2020, 51(10): 2703-2717.
- [22] 智信,陈晓,苏佳灿. 甘草次酸药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(25): 2847-2850.
- [23] 左军,牟景光,胡晓阳. 半夏化学成分及现代药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(9): 26-29.
- [24] 刘伟,杨良俊,袁冬生,等. 基于网络药理学的黄芩-丹参药对治疗胃癌前病变作用机制[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(1): 419-423.
- [25] 李丽丽,田文仓,刘茵,等. 砂仁中化学成分及其药理作用的研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(22): 4390-4396.
- [26] 李志强,曹文富. 山药及其主要活性成分药理作用研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(8): 1975-1976.
- [27] 张世洋,刘美辰,唐飞,等. 人参、白术有效组分群对慢性萎缩性胃炎大鼠口腔、肠道菌群的影响[J]. 中成药, 2020, 42(1): 48-54.
- [28] 李华,郭丽,憨嫫,等. 参苓白术散化裁对胃癌术后化疗患者肠道菌群、肠屏障和免疫功能的调节作用分析[J]. 肿瘤药学, 2020, 10(4): 477-482.

[责任编辑 孙丛丛]