

益气补肾方对中晚期恶性肿瘤化疗患者生活质量及细胞免疫功能的影响

何娜娜¹, 王巧琳², 陈音¹

1. 新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤一科, 新疆 乌鲁木齐 830000;

2. 新疆医科大学附属中医医院肿瘤一科, 新疆 乌鲁木齐 830000

摘要: **目的** 探讨益气补肾方在中晚期恶性肿瘤化疗患者中的应用及其对生活质量及细胞免疫功能的影响。**方法** 选取 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的中晚期恶性肿瘤化疗患者共 120 例,以随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组患者给予常规化疗方案(肺癌 TP 方案,胃癌 FAM 方案,结直肠癌 FL 方案,乳腺癌 TAC 方案)+对症支持干预;观察组患者则在此基础上加用益气补肾方辅助治疗;两组治疗时间均为 18 周。观察两组临床疗效、治疗前后中医证候积分、QLQ-C30 量表评分、CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、自然杀伤细胞(NK)水平及毒副反应发生率等的差异。**结果** 观察组患者客观缓解率和临床受益率均显著高于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$);两组治疗后中医证候积分均显著降低,且观察组患者治疗后低于对照组(P 均 < 0.05);两组治疗后 QLQ-C30 量表评分均显著提高,且观察组患者治疗后高于对照组(P 均 < 0.05);观察组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞水平较对照组显著提高(P 均 < 0.05),而 CD8⁺ 水平则显著降低($P < 0.05$);观察组毒副反应发生率显著低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 益气补肾方用于中晚期恶性肿瘤化疗患者的治疗,可有效延缓病情进展,缓解临床症状,提高日常生活质量,改善免疫系统功能,降低药物毒副反应发生的风险。

关键词: 恶性肿瘤;中晚期;化疗;益气补肾方;T 淋巴细胞亚群;自然杀伤细胞

中图分类号: R 259 R 2-031 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)07-0990-03

恶性肿瘤患者进展至中晚期往往失去手术根治切除机会,同时放射治疗受肿瘤类型、病变位置等影响较大,应用局限性明显;故目前化学药物治疗仍是中晚期恶性肿瘤患者临床主要治疗手段之一^[1-2]。但大量研究显示,化疗方案在抑杀肿瘤细胞的同时亦会对机体正常组织及器官带来损伤,患者极易出现严重消化道反应、骨髓抑制等多种毒副反应,严重影响治疗依从性和耐受性。近年来随着中医药治疗恶性肿瘤研究的深入,通过辨证施治和多靶点干预,其在促进肿瘤组织消退、减轻化疗药物不良反应程度及改善远期预后方面已被广泛认可^[3]。本研究观察常规化疗方案+对症支持干预和在此基础上加用益气补肾方辅助治疗中晚期恶性肿瘤化疗患者的疗效,探讨益气补肾方对其生活质量及免疫功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院 2014 年 3 月至 2016 年 3 月收治的中晚期恶性肿瘤化疗患者 120 例,以随机数字表法分为对照组和观察组,每组 60 例。对照组男

34 例,女 26 例;年龄 44~72(58.20 ± 6.48)岁;临床分期:Ⅲ期 21 例,Ⅳ期 39 例;肿瘤类型:肺癌 20 例,胃癌 11 例,结直肠癌 14 例,乳腺癌 15 例。观察组男 36 例,女 24 例;年龄 46~70(58.82 ± 6.55)岁;临床分期:Ⅲ期 23 例,Ⅳ期 37 例;肿瘤类型:肺癌 21 例,胃癌 9 例,结直肠癌 17 例,乳腺癌 13 例。两组一般资料比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

1.2 纳入标准与排除标准 **纳入标准:** (1)符合《临床肿瘤学手册》中晚期恶性肿瘤诊断标准^[3]; (2)符合中医血瘀证辨证诊断标准^[4]; (3)首次化疗; (4)KPS 功能状态评分 ≥ 60 分; (5)预计生存时间 ≥ 3 个月; (6)年龄 18~75 岁; (7)研究方案经伦理委员会批准,且患者及家属签署知情同意书。**排除标准:** (1)入组前 4 周应用本研究相关药物及免疫抑制剂; (2)既往接受放化疗; (3)无明确肿瘤病灶; (4)合并两种及以上恶性肿瘤; (5)精神系统疾病; (6)血液系统疾病; (7)研究药物过敏; (8)肝肾功能障碍; (9)妊娠哺乳期女性; (10)临床资料不全。

1.3 治疗方法 对照组患者采用常规化疗方案+对症支持干预治疗。(1)化疗方案:肺癌 TP 方案,胃癌 FAM 方案,结直肠癌 FL 方案以及乳腺癌 TAC 方案; (2)对症支持干预:营养支持,对消化道反应严重者

予西咪替丁治疗,对白细胞降至 $3 \times 10^9/L$ 以下者予重组人类粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗。观察组则在对照组基础上加用益气补肾方辅助治疗,方药组成:黄芪 30 g,补骨脂 15 g,淫羊藿 15 g,当归 15 g,熟地黄 15 g,太子参 15 g,肉桂 15 g,肉苁蓉 15 g 及鸡血藤 15 g,1 剂加水 400 ml 煎至 200 ml,早晚顿服。两组患者治疗时间均为 18 周。

1.4 观察指标 (1)采用中医证候积分进行症状严重程度评价^[5]:包括倦怠乏力、食少纳呆、心悸自汗及气短懒言,分值越高提示症状越重;(2)采用生活质量量表(QLQ-C30)评分行日常生活质量评价^[6]:包括躯体功能、角色功能、情绪功能、认知功能、社会功能及总体健康状况,分值越高提示日常生活质量越好;(3)免疫功能指标:包括 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ 及自然杀伤(NK)细胞,检测仪器采用美国 BeckmanCoulter 公司生产 CytoFLEX 流式细胞仪;(4)毒副反应:记录患者治疗期间恶心呕吐、血红蛋白和白细胞下降、肝功能和肾功能损伤发生情况;药物毒副反应评价依据 WHO 制定《抗癌药物急性和亚急性反应分度标准》。

1.5 疗效判定标准 治疗 18 周后根据 RECIST 1.1 版标准进行疗效判定。完全缓解(CR):肿瘤病灶消失且维持超过 4 周;部分缓解(PR):肿瘤病灶缩小 $\geq 50\%$ 但未达 CR,且维持超过 4 周;稳定(SD):肿瘤病灶缩小 $<50\%$ 或增大 $<25\%$;进展(PD):肿瘤病灶增大 $>25\%$ 或可见新发病灶;客观缓解=CR+PR;临床受益=CR+PR+SD。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 18.0 软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用成组 t 检验和配对 t

检验;计数资料采用 χ^2 检验。检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 两组临床疗效 观察组客观缓解率和临床受益率较对照组显著提高($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 1。

2.2 两组毒副反应发生率 观察组毒副反应发生率较对照组显著降低($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

2.3 两组治疗前后中医证候积分比较 两组治疗后中医证候积分均显著降低,且观察组患者治疗后显著低于对照组(P 均 <0.05)。见表 3。

2.4 两组治疗前后 QLQ-C30 量表评分比较 两组治疗后 QLQ-C30 量表评分均显著提高,且观察组患者治疗后高于对照组(P 均 <0.05)。见表 4。

2.5 两组治疗前后免疫功能指标比较 治疗前 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞水平两组相当(P 均 >0.05);与对照组比较,观察组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞水平显著提高,而 CD8⁺ 水平显著降低(P 均 <0.05)。见表 5。

表 1 两组临床疗效比较 ($n = 60$,例)

组别	CR	PR	SD	PD	客观缓解率	临床受益率
					(%)	(%)
对照组	5	14	24	17	31.67	71.67
观察组	10	20	24	6	50.00 [△]	90.00 ^{△△}

注:与对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

表 2 两组毒副反应发生率比较 [$n = 60$,例(%)]

组别	恶心呕吐	血红蛋白下降	白细胞下降	肝功能损伤	肾功能损伤
对照组	27(45.00)	18(30.00)	23(38.33)	10(16.67)	11(18.33)
观察组	13(21.67) ^{△△}	9(15.00) [△]	12(20.00) [△]	2(3.33) [△]	3(5.00) [△]

注:与对照组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$ 。

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较 ($n = 60$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	倦怠乏力		食少纳呆		心悸自汗		气短懒言	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	4.39 $\pm$ 1.08	1.81 $\pm$ 0.52 [△]	4.22 $\pm$ 1.00	1.80 $\pm$ 0.34 [△]	4.34 $\pm$ 0.96	1.51 $\pm$ 0.36 [△]	3.95 $\pm$ 0.88	1.56 $\pm$ 0.43 [△]
观察组	4.31 $\pm$ 1.05	0.78 $\pm$ 0.19 ^{△*}	4.15 $\pm$ 0.97	0.72 $\pm$ 0.16 ^{△*}	4.30 $\pm$ 0.93	0.86 $\pm$ 0.18 ^{△*}	3.90 $\pm$ 0.85	0.82 $\pm$ 0.21 ^{△*}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 4 两组治疗前后 QLQ-C30 量表评分比较 ($n = 60$,分, $\bar{x} \pm s$)

组别	躯体功能		角色功能		情绪功能		认知功能		社会功能		总体健康状况	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	34.35 $\pm$ 3.06	46.33 $\pm$ 4.46 [△]	37.24 $\pm$ 2.95	45.56 $\pm$ 4.38 [△]	26.11 $\pm$ 2.89	33.55 $\pm$ 3.39 [△]	43.80 $\pm$ 3.84	55.39 $\pm$ 5.30 [△]	45.87 $\pm$ 3.87	53.60 $\pm$ 5.36 [△]	44.65 $\pm$ 4.79	51.49 $\pm$ 6.40 [△]
观察组	34.21 $\pm$ 3.00	54.70 $\pm$ 6.17 ^{△*}	4.33 $\pm$ 2.98	60.79 $\pm$ 7.20 ^{△*}	26.24 $\pm$ 2.95	52.84 $\pm$ 4.21 ^{△*}	43.72 $\pm$ 3.80	63.62 $\pm$ 7.13 ^{△*}	45.71 $\pm$ 3.82	66.82 $\pm$ 7.20 ^{△*}	44.83 $\pm$ 4.84	64.85 $\pm$ 8.16 ^{△*}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 5 两组治疗前后免疫功能指标水平比较 ($n = 60, \bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ (%)		CD4 ⁺ (%)		CD8 ⁺ (%)		CD4 ⁺ /CD8 ⁺		NK(%)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	46.58 $\pm$ 5.22	47.21 $\pm$ 5.37	33.36 $\pm$ 4.35	33.56 $\pm$ 4.48	32.34 $\pm$ 3.38	31.81 $\pm$ 3.62	1.02 $\pm$ 0.27	1.06 $\pm$ 0.25	16.36 $\pm$ 3.19	16.52 $\pm$ 3.30
观察组	46.70 $\pm$ 5.28	55.19 $\pm$ 7.24 ^{*△}	33.22 $\pm$ 4.27	41.30 $\pm$ 6.61 ^{*△}	32.20 $\pm$ 3.32	27.40 $\pm$ 2.09 ^{*△}	1.05 $\pm$ 0.29	1.47 $\pm$ 0.37 ^{*△}	16.44 $\pm$ 3.21	22.27 $\pm$ 4.68 ^{*△}

注:与对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与治疗前比较,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

因相当一部分恶性肿瘤患者早期症状隐匿,首次诊断即进入中晚期,无法手术切除,故以化疗为主姑息治疗方案成为主要甚至唯一手段^[7-9];但化疗方案常因缺乏靶组织针对性,总体疾病控制效果一般,且多伴明显药物不良反应,导致患者生活质量持续下降。如何有效提高此类患者的临床疗效,减轻化疗药物毒副反应及提高其日常生活质量已日显重要。

祖国传统医学认为恶性肿瘤多因正气虚损、脏腑功能失调、邪毒乘虚入,以致痰凝积聚、化热生毒、痰瘀毒邪交互搏结于局部而发病;而日久则正气衰惫,机体难以抗邪,终致癌变深入^[10]。故正气强弱为机体是否罹患癌症的关键;《素问·阴阳应象大论》云:“正气存内,邪不可干;邪之所凑,其气必虚”;同时病邪伏结于内,不易速去,而化疗后更易引起机体局部和全身受损,进而出现骨髓抑制、肝肾功能异常,进一步加重正气损伤,故中医治疗中晚期恶性肿瘤当以益气健脾、补肾活血为主。

本研究所用益气补肾方组成中,黄芪健脾益气、补气固表^[11],补骨脂补肾壮阳,淫羊藿滋阴壮阳,当归生血活血,熟地黄填精益髓,太子参大补元气,肉桂温阳散寒,肉苁蓉补肾益精,而鸡血藤则祛瘀活血,诸药合用可共奏益脾气、滋肾虚及活血化瘀、扶正培本^[12-13]之功效。现代药理学研究显示,黄芪可显著提高机体免疫力,保护多脏器功能,在提高生活质量方面效果确切;补骨脂提取物能够通过调节神经系统和血液系统功能,刺激骨髓细胞快速进入细胞增殖周期,减轻化疗后骨髓抑制程度;而鸡血藤则具有明确化疗增敏增效作用^[14]。

本研究中,观察组患者客观缓解率和临床受益率均显著高于对照组;观察组患者治疗后中医症候积分显著低于对照组及治疗前,而 QLQ-C30 量表评分较对照组及治疗前显著提高,提示中药方剂辅助用于中晚期恶性肿瘤治疗在促进肿瘤体积缩小、改善日常生活质量方面具有优势。观察组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞水平较对照组显著提高,CD8⁺ 水平显著降低,表明中西医结合治疗中晚期恶性肿瘤有助于改善患者免疫系统功能;笔者认为这可能是该方案可更有效改善临床疗效和提高生活质量关键的机制之一;T 淋巴细胞亚群具有识别畸变肿瘤细胞功能,在实现机体免疫监视和抗肿瘤方面作用关键;T 淋巴细胞主要包括 CD3⁺、CD4⁺ 及 CD8⁺;其中 CD4⁺ 细胞可直接抑杀肿瘤细胞;CD8⁺ 细胞能够刺激免疫抑制因子分泌,具有免疫负向调节效应^[15];

而 CD4⁺/CD8⁺ 水平则是反映机体免疫功能状态的关键指标之一。同时观察组患者毒副反应发生率较对照组显著降低,证实中晚期恶性肿瘤化疗患者行益气补肾方治疗可有效降低化疗药物毒性,提高治疗的安全性和耐受性。

综上所述,益气补肾方用于中晚期恶性肿瘤化疗患者的治疗,可有效延缓病情进展,缓解临床症状,提高日常生活质量,改善免疫系统功能,且有助于降低药物毒副反应发生的风险。

参考文献

- [1] 吴彩玲,孙秉赋,孙玉倩,等. 胃肠道恶性肿瘤患者临终阶段生活质量及影响因素调查[J]. 广东医学,2014,35(12):1936-1938.
- [2] 胡阳. 术前区域动脉灌注化疗对进展期胃癌患者血清学指标及肿瘤组织中凋亡基因表达的影响[J]. 海南医学院学报,2015,21(6):808-810,814.
- [3] Abraham J, Gulley JL, Allegra CJ. 贝塞斯达临床肿瘤学手册[M]. 曾邦伟主译. 3 版. 北京:科学出版社,2012:102,274-275.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则:试行[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社,1994.
- [6] 万崇华,陈明清,张灿珍,等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志,2005,20(4):353-355.
- [7] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1):11-30.
- [8] Kodama H, Yamakado K, Takaki H, et al. Lung radiofrequency ablation for the treatment of unresectable recurrent non-small-cell lung cancer after surgical intervention[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3):563-569.
- [9] Abe A, Furumoto H, Nishimura M, et al. Adjuvant chemotherapy following concurrent chemoradiotherapy for uterine cervical cancer with lymphadenopathy[J]. Oncol Lett, 2012, 3(3):571-576.
- [10] 祝捷,姚德蛟,肖冲,等. 论中医肿瘤之邪正变化与临证攻补[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(5):23-24.
- [11] 尚怀海,吴琼,孙玉平. DNA 分子鉴定黄芪与其混伪品分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2016,19(1):72-75.
- [12] 王慧杰,王朝霞,郭一多,等. 扶正培本清化汤(散)结合药膳治疗胸部常见中晚期恶性肿瘤的临床研究[J]. 中医临床研究, 2011, 3(22):67-69.
- [13] 花宝金,朴炳奎. 肿瘤虚证及扶正培本的现代免疫机制研究[J]. 哈尔滨商业大学学报(自然科学版),2001,17(1):5.
- [14] 符影,程悦,陈建萍,等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药,2011,42(6):1229-1234.
- [15] Wang XY, Kazim L, Repasky EA, et al. Immunization with tumor-derived ER chaperone grp170 elicits tumor-specific CD8⁺ T-cell responses and reduces pulmonary metastatic disease[J]. Int J Cancer, 2003, 105(2):226-231.