

引用:王健康,胡帅航,李铮,王雪凯,侯炜.参芪扶正注射液治疗非小细胞肺癌化疗后相关疲乏120例[J].湖南中医杂志,2024,40(5):11-14,32.

参芪扶正注射液治疗 非小细胞肺癌化疗后相关疲乏 120 例

王健康,胡帅航,李 铮,王雪凯,侯 炜
(中国中医科学院广安门医院,北京,100053)

[摘要] 目的:评价参芪扶正注射液对非小细胞肺癌化疗后相关疲乏患者的疗效及安全性。方法:将240例Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌气虚证患者随机分为治疗组和对照组,每组各120例。对照组单用化疗,治疗组在对照组基础上联合参芪扶正注射液治疗。采用Piper疲乏修订量表对2组进行疲乏评估,同时比较2组的中医证候积分、卡氏评分(KPS)和不良反应。结果:治疗组脱落6例,对照组脱落4例。治疗后,治疗组Piper疲乏修订量表积分低于对照组,尤其是在情感、躯体及认知维度方面,差异有统计学意义($P<0.05$);治疗组在中医证候积分方面,其神疲乏力、自汗症状较对照组明显减轻($P<0.05$);且治疗组在提升KPS积分方面优于对照组($P<0.05$)。治疗组中有20例发生不良反应,共出现25次不良事件;对照组中有36例发生不良反应,共出现48次不良事件,2组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:参芪扶正注射液有助于减轻非小细胞肺癌化疗后气虚证患者的疲乏症状,改善体力状况,且安全性良好。

[关键词] 非小细胞肺癌;癌因性疲乏;气虚证;参芪扶正注射液

[中图分类号] R273.06 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2024.05.003

Clinical effect of Shenqi Fuzheng injection in treatment of cancer-related fatigue after chemotherapy for non-small cell lung cancer: An analysis of 120 cases

WANG Jiankang, HU Shuaihang, LI Zheng, WANG Xuekai, HOU Wei

(Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China)

[Abstract] Objective: To investigate the clinical effect and safety of Shenqi Fuzheng injection in the treatment of patients with cancer-related fatigue after chemotherapy for non-small cell lung cancer. Methods: A total of 240 patients with stage III-IV non-small cell lung cancer with Qi deficiency syndrome were randomly divided into treatment group and control group, with 120 patients in each group. The patients in the control group were given chemotherapy alone, and those in the treatment group were given Shenqi Fuzheng injection in addition to the treatment in the control group. Revised Piper Fatigue Scale was used to assess fatigue for both groups, and the two groups were compared in terms of traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, Karnofsky Performance Scale (KPS) score, and adverse reactions. Results: Six patients in the treatment group and 4 in the control group were lost to follow-up. After treatment, compared with the control group, the treatment group had a significantly lower score of Revised Piper Fatigue Scale, especially in the emotional, physical, and cognitive dimensions ($P<0.05$). As for TCM syndrome score, compared with the control group, the treatment group had significant alleviation of fatigue and spontaneous sweating symptoms ($P<0.05$). The treatment group had a significantly better improvement in KPS

基金项目:北京市科学技术委员会计划资助项目(D161100005116001)

第一作者:王健康,男,医学硕士,主治医师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤

通信作者:侯炜,男,主任医师,教授,博士研究生导师,研究方向:中医药防治恶性肿瘤, E-mail:houwei1964@163.com

score compared with the control group ($P<0.05$). In the treatment group, 20 patients experienced 25 episodes of adverse events, while in the control group, 36 patients experienced 48 episodes of adverse events; there was a significant difference between the two groups ($P<0.05$). Conclusion: Shenqi Fuzheng injection helps to alleviate fatigue and improve performance status in patients with Qi deficiency syndrome after chemotherapy for non-small cell lung cancer, with a relatively good safety profile.

[**Keywords**] non-small cell lung cancer; cancer-related fatigue; Qi deficiency syndrome; Shenqi Fuzheng injection

疲乏是癌症患者的常见症状,特别是在接受治疗的患者中普遍存在。根据对 1569 名癌症患者的调查,80% 接受化疗和/或放疗的人会出现疲乏^[1-2]。在发生转移的患者中,CRF 发生超过 75%^[3-4]。美国国立肿瘤综合网络(NCCN)指南小组将癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)定义为一种与癌症及癌症治疗相关的痛苦的、持续的、主观的、躯体的、情感或认知方面的疲乏或疲惫感,与近期的活动量不成比例,并干扰正常生活^[5]。就其特征而言,首先,CRF 是患者的主观疲乏感,其次,疲乏干扰患者正常机体功能,也是患者痛苦的根源。与健康人的疲乏相比,CRF 更严重,且难以通过休息缓解^[6]。

目前 CRF 发生机制尚未明确,治疗主要分为非药物干预和药物干预,药物多采用精神兴奋药^[7]、类固醇激素^[8]等。近年来越来越多的研究者采用中医药或中西医结合的方式治疗 CRF,但大多没有将其作为主要结局指标,多数仅作为次要或附加指标,评价标准也不统一,因此研究结论的可信度也有待商榷。本研究以 CRF 作为主要观察指标,采用 Piper 疲乏修订量表^[9]进行评估,观察参芪扶正注射液治疗肺癌化疗相关疲乏的疗效及安全性。

1 临床资料

1.1 一般资料 收集 2016 年 4 月 1 日至 2019 年 6 月 30 日在中国中医科学院广安门医院、北京协和医院、北京大学肿瘤医院、上海中医药大学附属岳阳医院、新疆维吾尔自治区中医院、山西省肿瘤医院、辽宁省肿瘤医院住院的Ⅲ~Ⅳ期非小细胞肺癌患者 240 例。按照治疗方式不同分为治疗组和对照组,每组各 120 例。治疗组中,男 75 例,女 45 例;年龄 41~84 岁,平均 (63.48 ± 8.17) 岁;ⅢA 期 15 例,ⅢB 期 10 例,Ⅳ期 95 例;疲乏量表总分平均 (4.47 ± 1.19) 分。对照组中,男 80 例,女 40 例;年龄 28~79 岁,平均 (59.68 ± 9.56) 岁;ⅢA 期 6 例,

ⅢB 期 11 例,Ⅳ期 103 例;疲乏量表总分平均 (4.30 ± 0.99) 分。2 组患者一般资料除“年龄”外差异均无统计学意义($P>0.05$),年龄方面,考虑对照组有 1 例最小年龄为 28 岁,造成了年龄基线 $P<0.05$,但对结果无显著影响。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 1) 非小细胞肺癌。符合《中国原发性肺癌诊疗规范(2015 年版)》^[10]中的相关的诊断标准及分期。2) CRF。符合第 10 版国际疾病分类标准(ICD-10)^[11]中的相关标准。疲乏症状反复出现,持续 2 周以上,同时伴有如下症状中的 5 个或 5 个以上:①全身无力或肢体沉重;②不能集中注意力;③缺乏激情、情绪低落、兴趣减退;④失眠或嗜睡;⑤睡眠后感到精力仍未恢复;⑥活动困难;⑦存在情绪反应,如悲伤、挫折感或易激惹;⑧不能完成原先能胜任的日常活动;⑨短期记忆减退;⑩疲乏症状持续数小时不能缓解。

1.2.2 中医辨证标准 符合《中药新药临床研究指导原则》^[12]中气虚证的辨证标准。主症:气短、乏力、神疲、脉虚。次症:自汗、懒言、舌淡。具备 2 项主症及 1 项次症即可明确辨证。

1.3 纳入标准 1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准;2) 预计生存期>3 个月;3) Karnofsky 功能状态评分(KPS)^[13] ≥ 60 分;4) 年龄 18~85 岁;5) 无意识障碍,可配合完成本研究;6) 自愿参加并签署知情同意书。

1.4 排除标准 1) 正进行放射治疗;2) 妊娠及哺乳期妇女;3) 存在严重的心脑血管疾病或肝、肾功能不全;4) 血常规提示存在Ⅱ度及以上骨髓抑制;5) 正在参加其他临床试验;6) 对本研究所用药物过敏;7) 存在凝血功能障碍及有出血倾向;8) 研究期间使用扶正益气等中药或保健品,影响疗效判定。

1.5 脱落标准 1) 未按研究要求治疗,无法判断疗效;2) 资料不全影响疗效或安全性判定;3) 治疗

过程中发生意外事件而不能坚持治疗。

2 治疗方法

2.1 对照组 给予化疗。根据病理类型进行选择化疗方案:紫杉醇 135~175 mg/m²+顺铂 75 mg/m²或卡铂 AUC=5~6,d1;多西紫杉醇 60~75 mg/m²+顺铂 75 mg/m²或卡铂 AUC=5~6,d1;培美曲赛 500 mg/m²+顺铂 75 mg/m²或卡铂 AUC=5~6,d1;长春瑞滨 25 mg/m²,d1,8+顺铂 75 mg/m²或卡铂 AUC=5~6,d1;吉西他滨 1000~1250 mg/m²,d1,8+顺铂 75 mg/m²或卡铂 AUC=5~6,d1。21 d 为 1 个化疗周期,共进行 2 个化疗周期。同时,配合使用常规止呕、防过敏等药物,不可合并含党参、黄芪等扶正类中成药及中药汤剂。

2.2 治疗组 在对照组基础上每个化疗周期均联合使用参芪扶正注射液。参芪扶正注射液(广州丽珠集团利民药厂,批准文号:国药准字 Z19990065,规格:250 ml/瓶)静脉滴注,250 ml/d,根据患者情况,每个化疗周期治疗 7~14 d。

3 疗效观察

3.1 观察指标 1)疲乏状况。采用 Piper 疲乏修订量表^[9]对疲乏状况进行评价。其包含 24 项条目,1~2 项为基本条目,再从行为(条目 3~8)、情感(条目 9~13)、躯体(条目 14~18)、认知(条目 20~24)4 个测评维度对患者的疲劳进行主观评分。总分为 10 分。1~3 分表示轻度,4~6 分表示中度,7~10 分表示重度。2)肺癌中医证候积分。采用《中药

新药临床研究指导原则》^[12]中有关肺癌的中医证候积分标准。神疲乏力、气短、自汗症状按照无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分,积分越高则症状越严重。3)体力状况。采用 KPS 标准^[15]对体力状况进行评价,总分 100 分,评分越高则表示体力越好。4)不良反应。本研究不良事件主要在白细胞、中性粒细胞、血红蛋白(HGB)、血小板计数下降,谷氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐升高,食欲下降等方面。

3.2 统计学方法 采用 SAS 9.2 软件进行统计分析。采用 *t* 检验、Wilcoxon 秩和检验等进行计量资料分析,计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法,等级指标采用 Kruskal Wallis 秩和检验;采用 GLM 模型方法进行疗效指标的重复测量分析,采用 Pearson 相关或 Spearman 秩相关进行 2 个变量之间的相关分析均采用双侧检验, $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果 治疗过程中,治疗组脱落 6 例,对照组脱落 4 例。

3.3.1 2 组疲乏状况评分比较 治疗 1、2 个疗程后,治疗组的行为、情感、躯体、认知评分以及总分均减少,组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);对照组仅行为评分组内差异有统计学意义($P<0.05$);2 组除治疗第 1 个疗程后情感评分组间差异无统计学意义外,其他指标同时间节点组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 1)

表 1 2 组疲乏状况各项评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间节点	行为	情感	躯体	认知	总分
治疗组	114	治疗前	4.35±1.54	5.98±1.29	4.63±1.52	3.18±1.40	4.47±1.19
		治疗第 1 个疗程后	3.97±1.01 ^{ab}	5.28±1.13 ^a	4.06±1.31 ^{ab}	2.75±1.26 ^{ab}	3.95±0.98 ^{ab}
		治疗第 2 个疗程后	3.13±1.30 ^{ab}	4.18±1.64 ^{ab}	3.28±1.49 ^{ab}	2.29±1.37 ^{ab}	3.17±1.33 ^{ab}
对照组	116	治疗前	3.47±1.20	5.55±1.23	4.82±1.36	3.66±1.24	4.30±0.99
		治疗第 1 个疗程后	3.60±1.05 ^a	5.70±1.16	4.93±1.18	3.71±1.20	4.41±0.89
		治疗第 2 个疗程后	3.30±1.07 ^a	5.14±1.12	4.68±1.43	3.36±1.05	4.01±0.96

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同时间节点比较,^b $P<0.05$ 。

3.3.2 2 组肺癌中医证候积分比较 神疲乏力评分:治疗 1、2 个疗程后,2 组组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);第 2 个疗程后 2 组组间比较,差异有统计学意义。气短评分:仅第 1 个疗程后治疗组组内比较有统计学意义($P<0.05$)。自汗评分:治疗 1、2 个疗程后,2 组组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),治疗第 2 个疗程后,组间比较,

差异有统计学意义($P<0.05$)。中医证候总积分:治疗第 1、2 个疗程后 2 组组内比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(见表 2)

3.3.3 2 组 KPS 评分比较 治疗第 1 个疗程后,2 组 KPS 评分组内和组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);治疗第 2 个疗程后,2 组仅组内差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 3)

表 2 2 组肺癌中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间节点	神疲乏力	气短	自汗	总积分
治疗组	114	治疗前	1.86±0.69	0.68±0.54	0.15±0.40	8.13±3.64
		治疗第 1 个疗程后	1.42±0.53 ^a	0.61±0.54 ^a	0.09±0.31 ^a	6.58±2.77 ^a
		治疗第 2 个疗程后	1.16±0.56 ^{ab}	0.58±0.50	0.01±0.30 ^{ab}	5.67±2.38 ^a
对照组	116	治疗前	1.58±0.58	0.64±0.65	0.37±0.58	7.66±3.58
		治疗第 1 个疗程后	1.43±0.58 ^a	0.60±0.56	0.29±0.54 ^a	6.70±2.51 ^a
		治疗第 2 个疗程后	1.35±0.51 ^a	0.57±0.55	0.19±0.50 ^a	6.42±2.74 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同时间节点比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 2 组 KPS 评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	时间节点	KPS 评分
治疗组	114	治疗前	83.95±7.71
		治疗第 1 个疗程后	84.56±7.42 ^{ab}
		治疗第 2 个疗程后	87.90±9.99 ^a
对照组	116	治疗前	87.93±6.26
		治疗第 1 个疗程后	86.98±6.35 ^a
		治疗第 2 个疗程后	86.00±6.73 ^a

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组同时间节点比较,^b $P<0.05$ 。

3.3.4 2 组不良反应发生情况比较 治疗组有 20 例患者出现不良事件,共出现 25 次;对照组有 36 例患者出现不良事件,共出现 48 次,2 组不良事件发生次数比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。(见表 4)

表 4 2 组不良反应发生情况比较(次)

不良反应事件	治疗组	对照组
白细胞、中性粒细胞、血小板计数下降	12	14
HGB 下降	7	6
ALT 升高	1	7
AST 升高	1	3
肌酐升高	0	4
食欲下降	4	14
合计	25	48

4 讨 论

CRF 是众多影响癌症患者生存质量的因素之一。在病因认识上现代中医与现代医学基本一致,即与癌症本身的致病性、侵袭性,癌症相关的各种治疗方式、社会心理因素等密切相关。临床发现,CRF 在晚期癌症患者中比早期更为常见,晚期癌症久病多虚,表现为脏腑功能减退、气血阴阳亏虚,治疗强调补益脏腑,调整阴阳,或重视脾胃,甘温补中,或重视滋补肝肾、或重视肺脾等。然癌症病机复杂,非纯虚纯实,多虚实夹杂,如肺气虚,日久子病及母,影响脾土运化,而脾运不及,土不

生金,复累于肺,同时可见夹杂气滞、瘀血、痰浊等病理因素,此时宜补虚泻实。CRF 在病机上不能脱离癌症本身的病机,因此临床治疗要因时、因地、因人施治,不能存在 CRF 是纯虚或纯实的偏颇认知。

参芪扶正注射液主要成分是党参、黄芪。党参味甘、性平,入肺、脾经,具有补中益气、益肺健脾的功效。黄芪味甘、微温,可益气固表、补气健脾。现代药理学表明,党参具有抗肿瘤、增强耐缺氧、抗疲劳的作用^[14],黄芪具有抗肿瘤及免疫调节作用^[15]。苏婉等^[16]采用参芪扶正注射液联合抗癌解毒治疗中晚期 NSCLC 相关疲乏,可改善患者疲乏症状,提高生活质量。李潇等^[17]认为参芪扶正注射液治疗癌因性疲乏的效果明确,且临床使用安全,其分子机制可能与降低转化过长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达有关。

本观察结果显示,参芪扶正注射液可在一定程度上减轻气虚型非小细胞肺癌化疗后患者的疲乏及自汗症状、改善体力状况,且安全性良好。此研究是在中医理论指导下治疗 CRF 的有益尝试,希望未来能进行大样本、随机、盲法研究,进一步验证当前结论,充实癌因性疲乏的研究证据。

参考文献

[1] HENRY D H,VISWANATHAN H N,ELKIN E P,et al. Symptoms and treatment burden associated with cancer treatment:Results from a cross-sectional national survey in the U.S[J]. Support Care Cancer, 2008,16(7):791-801.

[2] HOFMAN M,RYAN J L,FIGUEROA-MOSELEY C D,et al. Cancer-related fatigue:The scale of the problem[J]. Oncologist,2007,12(1):4-10.

[3] PORTENOY R K,KORNBLITH A B,WONG G,et al. Pain in ovarian cancer patients. prevalence, characteristics, and associated symptoms[J]. Cancer,1994,74(3):907-915.