

· 临床研究 ·

升阳益胃汤治疗肺癌癌因性疲乏临床观察

邹苏芬¹ 黄献钟^{1▲} 许勇镇²

摘要 目的:研究升阳益胃汤干预脾气虚型肺癌癌因性疲乏患者的疗效。方法:将90例临床病例随机分为治疗组及对照组,每组各45例。对照组予以常规治疗,治疗组加用升阳益胃汤内服,共治疗6 w,治疗前后分别对患者的证候积分、疲乏积分、FACT-B积分进行统计,并比较两组患者的临床疗效。结果:治疗组总有效率为86.05%,对照组总有效率65.12%,两组临床疗效比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组治疗后中医证候积分、癌因性疲乏量表评分均较治疗前降低,FACT-G积分均较治疗前升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),且治疗组在中医证候积分、癌因性疲乏量表评分中的躯体疲乏及总评分、FACT-G积分等方面的改善程度优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论:升阳益胃汤对肺癌癌因性疲乏的治疗作用确切,可有效改善患者的疲乏程度,提高生活质量,值得进一步推广研究。

关键词 升阳益胃汤;肺癌;癌因性疲乏

肺癌作为一种恶性肿瘤,主要发源于肺泡、气管的黏膜以及腺体,目前治疗方式以手术、放疗、化疗为主,而近年来中医药治疗的干预在疾病治疗及康复方面也日益受到重视。据报道,2015年中国肺癌发病率高达57.26/10万,在恶性肿瘤发病率中排第二位^[1]。疾病的发病及治疗过程中,往往伴随着患者生活质量下降,如出现乏力、食欲下降等症状,也就是癌因性疲乏的发生。癌因性疲乏,普遍存在于癌症患者的整个生存周期,成为困扰患者及医生的难题之一,其定义为“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”^[2]。肺癌引起的癌因性疲乏存在于疾病演变及治疗的每个阶段,给患者的生活、工作、治疗及康复等方面带来持续、严重的不良影响。目前西医对于癌因性疲乏仅限于对症处理,比如注射人促红素、使用激素等,但临床疗效尚不满意。

癌因性疲乏归属于中医学“癌病”“积聚”“虚劳”等的范畴,中医药治疗该病的优势明显而确切。研究^[3]表明,多种中医疗法如汤药、艾灸、针刺、穴位贴敷等,均可有效改善癌因性疲乏患者的生活质量,并且安全性好、不良反应小,也可减轻患者的经济负担。

本研究根据中医辨证论治原则,对脾气虚的肺癌癌因性疲乏患者配合中药口服,能够明显提高患者的生活质量,促进机体康复,特报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2019年3月—2021年12月厦门大学附属第一医院收治的90例脾气虚型肺癌癌因性疲乏患者作为研究对象。按随机数表法分为治疗组和对照组各45例,期间因病情恶化、失访等因素两组各脱落2人。试验结束两组均剩余样本43例。治疗组男性23例,女性20例;平均年龄(58.81 ± 10.29)岁;平均病程12(6,24)个月。对照组男性25例,女性18例;平均年龄(61.23 ± 8.38)岁;平均病程12(6,36)个月。两组一般资料对比无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。本研究符合《赫尔辛基宣言》的相关规定^[4]。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)参考2018年版《中华医学会肺癌临床诊疗指南》^[5]中肺癌的诊断标准,基于临床表现、体征、影像学检查得出临床诊断,并经病理确诊。(2)参考第十次国际疾病分类修订会议(ICD-10)提出的癌因性疲乏的诊断标准^[6],即疲乏症状持续两周以上,同时伴有以下五个或以上的临床表现:①自感虚弱或肢体困重;②无法集中注意力;③情绪低落,兴趣减退;④失眠或嗜睡;⑤休息后自感精力未能恢复;⑥活动困难;⑦存在情绪反应,如悲伤、挫折感或

▲通讯作者 黄献钟,男,主任医师。主要从事中医肿瘤和老年病工作。E-mail: Huang7278@163.com

•作者单位 1.厦门大学附属第一医院(福建 厦门 361003);2.北京中医药大学厦门医院(福建 厦门 361001)

情绪易激惹;⑧不能完成原先胜任的日常活动;⑨近期记忆力减退;⑩经休息数小时后疲乏症状不能缓解。

1.2.2 中医辨证标准 参考《中药新药临床研究指导原则》^[7]中关于脾气虚的标准:食少纳呆、体倦乏力、腹胀,排便异常、神疲懒言,口淡不渴,腹痛绵绵,恶心,面黄,水肿,舌淡胖或齿痕,苔薄白,脉细弱。

1.3 纳入标准 ①同时符合以上西医诊断标准和中医辨证标准;②年龄 25~75 岁,性别不限;③预计生存期超过 3 个月;④依从性可,能够配合研究并签署同意书。

1.4 排除标准 ①合并严重心、肝、肾功能衰竭者;②意识状态差,无法配合研究者;③合并其他部位肿瘤者。

1.5 脱落标准 ①由于服药引起过敏、胃肠道不适加重等并发症,或无法耐受者;②失访或病情恶化无法完成疗程者。

1.6 治疗方法 对照组:结合病情接受肺癌常规手术及放疗或靶向治疗处理,并配合并发症(如疼痛、电解质紊乱)处理、适当的运动锻炼、心理交流、饮食营养支持、调整情绪等。

治疗组:在对照组的基础上增加升阳益胃汤内服。药物组成:炙黄芪 30 g,党参 15 g,白术 10 g,炙甘草 3 g,白芍 9 g,姜半夏 10 g,独活 6 g,防风 9 g,羌活 6 g,陈皮 12 g,茯苓 15 g,柴胡 3 g,泽泻 3 g,黄连 3 g。水煎服,日 1 剂,煎成药液共 400 mL,分早晚饭后服用,中药均由厦门大学附属第一医院中药房代煎。共治疗 6 w。

1.7 观察指标

1.7.1 中医证候积分 于治疗前、后分别对患者按证候表现的严重程度根据重、中、轻、无分别评 3、2、1、0 分,累计总分>7 分则气虚证成立。

1.7.2 癌因性疲乏量表(CFS)^[8]评分 于治疗前、后对患者进行评分,该量表总分为 0~60 分,包括躯体(0~28 分)、情感(0~16 分)、认知(0~16 分)等方面的评分。疲乏程度越严重则评分越高。

1.7.3 癌症患者生命质量测定量表(FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy-General)评分 于治疗前、后为患者进行评分。该量表总分为 0~108 分,内容包括功能状况(0~28 分)、情感状况(0~24 分)、生理状况(0~28 分)、社会家庭状况(0~28 分),评分越高,生活质量越好。

1.7.4 临床疗效 参考 2022 年《中药新药临床研究

指导原则》^[7]制定疗效判定标准。痊愈:中医临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少率≥95%。显效:中医临床症状、体征明显有改善,70%≤证候积分减少率<95%。有效:中医临床症状、体征均有好转,30%≤证候积分减少率<70%。无效:中医临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少率<30%。注:证候积分减少率=[(治疗前证候积分-治疗后证候积分)/治疗前证候积分]×100%”。

1.8 统计方法 运用 SPSS 18.0 软件进行数据处理。计量资料若符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,使用 *t* 检验;若符合非正态分布则以 *M(Q1, Q3)* 表示,并使用秩和检验。定性资料采用卡方检验;等级资料采用秩和检验。若 *P*<0.05,提示存在统计学差异。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较 两组临床疗效对比,差异具有统计学意义(*P*<0.05),治疗组疗效优于对照组。见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效
对照组	43	0(0.00)	2(4.65)	26(60.47)	15(34.88)	28(65.12)
治疗组	43	1(2.33)	6(13.95)	30(69.77)	6(13.95)	37(86.05) [△]

注:与对照组比较,△*P*<0.05

2.2 两组患者中医证候积分比较 治疗后两组患者中医证候积分均较治疗前降低,差异具有统计学意义(*P*<0.05);治疗组改善程度优于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 2 两组患者中医证候积分比较[分, *M(Q1, Q3)*]

组别	n	治疗前	治疗后	差值
对照组	43	16(12,20)	11(7,14) [#]	6(4,9)
治疗组	43	17(13,23)	5(9,12) [#]	8(5,12) [△]

注:与本组治疗前比较,[#]*P*<0.05;与对照组比较,△*P*<0.05

2.3 两组患者 CFS 积分比较 治疗后两组各维度评分及总评分与治疗前比较均有改善,差异有统计学意义(*P*<0.05);治疗后组间比较,治疗组躯体疲乏及总评分的改善程度明显优于对照组(*P*<0.05),差异有统计学意义。见表 3。

2.4 两组患者 FACT-G 积分比较 治疗后两组 FACT-G 积分均较治疗前升高,差异具有统计学意义(*P*<0.05);治疗组生活质量改善程度优于对照组,差异具有统计意义(*P*<0.05)。见表 4。

表 3 两组 CFS 积分比较(分)

组别	n	时间	躯体疲乏	情感疲乏	认知疲乏	总分
对照组	43	治疗前	11(8,15)	7(4,11)	8(5,11)	26.58±8.60
		治疗后	10(6,13) [#]	6(3,9) [#]	5(3,7) [#]	21.19±6.73 [#]
治疗组	43	治疗前	11(7,15)	7(4,11)	8(5,11)	26.98±8.70
		治疗后	6(4,9) ^{#△}	5(3,9) [#]	5(3,8) [#]	18.00±7.72 ^{#△}

注:与本组治疗前比较[#] $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

表 4 两组 FACT-G 积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后	差值
对照组	43	57.21±9.66	79.74±9.78 [#]	22.53±9.17
治疗组	43	56.69±10.27	89.28±9.06 [#]	32.59±6.78 [△]

注:与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与对照组比较,[△] $P < 0.05$

3 讨论

原发性肺癌是我国最常见的恶性肿瘤之一,一般认为该病的发病与吸烟、职业环境的暴露、辐射危害、大气污染、反复慢性感染有关^[9]。早期肺癌往往缺乏典型的临床表现,不少肺癌确诊时已进入中晚期,由于疾病消耗使中晚期肺癌患者发生癌因性疲乏的几率更高。有研究指出,超过 59% 的癌症患者可发生癌因性疲乏,但治疗手段不一样,其发生几率也有差异^[10]。杜雪菲等^[11]研究表明,肺癌患者发生的癌因性疲乏多属于中度,主要危险因素有家庭收入过低、情绪抑郁、睡眠障碍、过度疼痛。戚黎明^[12]指出,肺癌化疗患者发生癌因性疲乏与家庭的支持密切相关,建议对于肺癌患者应注重心理关爱和支持。有研究^[13]指出,癌因性疲乏的发生与肌肉线粒体数量减少及稳态的破坏相关。另有研究^[14]认为,癌症患者机体促炎症因子的释放可能导致情绪抑郁、嗜睡和食欲减退,因此免疫炎症的持续存在也可能是其发病机制之一。尽管对该病的研究较多,但其发病机制仍不明确。

从中医方面论,癌病的发生多由于先天禀赋有损,或后天饮食不节、情志忿郁、劳役无度等,多种因素作用于人体可导致痰瘀浊毒内盛,久病迁延而发为癌病。而癌因性疲乏的发病主要与肿瘤进展及治疗手段所导致的五脏元气受损、阴阳气血不和有关。癌因性疲乏可见神疲倦怠、少气懒言、不欲饮食、大便稀薄、腹满难消等症,故中医学多从“虚劳病”论治。癌病发生后,由于邪气鸱张,暗耗气血,阴阳不调,病本难复,则使癌因性疲乏伴随而发,若外加手术、放化疗等方式的干预,则使虚体更虚。临床上多认为该病的病性以虚为主,虚实夹杂。金元医家李东垣开创“补土派”,临证重视从脾胃论治百病。李东垣在其著作

中指出“脾胃为气血阴阳之根蒂也”“内伤脾胃,百病由生”,认为脾胃乃后天之本,是人体气血化生的源泉,人体摄入水谷精微,由脾胃受纳,其中胃主腐熟,脾主运化,胃气升清,转输于脾,脾可为胃行津液至三阴三阳,化生气血而营养五脏六腑、百骸诸窍。因此脾升胃降,元气化生,则邪无从出,脾胃旺盛,则四季不受邪扰,若脾胃内伤,元气受损,阴火内盛,湿浊大盛,则其余脏腑亦受其害,百病由之皆起。李东垣在《脾胃论》提出“肺之脾胃虚论”,即阐明脾胃亏虚可导致肺病,并认为该病机制为“肺金受邪,由脾胃虚弱,不能生肺,乃所生受病也”“脾胃一虚,肺气先绝”。由于脾胃主水谷精微之运化,中气上乘,可源源不断供给宗气,若脾胃先虚,则上气不足,将导致肺金无所主,大气下陷,并且脾胃既虚,则中土不固,阴火上犯,肺为清虚之脏,必然不耐燔灼,湿邪大盛,弥漫胸中,则导致痰源不断,久病劳嗽。故由此观点出发,可知肺癌癌因性疲乏的发生与脾胃受损息息相关。首先由于饮食伤胃,而劳役无度伤脾,脾胃不足导致气血生化乏源,或气虚则痰湿滋生,或元气不足则阴火内起,伤津灼肺,或阴火入血,灼伤肺中血络,瘀毒化生等,最终导致肺中积聚、瘤毒的发生。而在疾病治疗过程中,由于各种手术、药毒所害,又将进一步损伤中气,使虚者更虚,加重肺脾不足,从而导致癌因性疲乏反复发作、迁延难愈。从临床出发,该病可表现为纳少、乏力、腹胀、便溏、口淡不渴、腹痛绵绵、恶心呕吐、面黄、咳嗽等症状,此乃李氏所言“阳气不伸故也,当升阳益胃”。脾虚不能运化,可以导致纳少、腹胀;气血生化无源,故乏力、倦怠;水谷不别、清浊俱下,故见便溏;胃中浊逆,故见恶心呕吐;肺气本见虚馁,故而久咳难痊。

因此对于肺癌所致癌因性疲乏,其治疗大法当从李氏培土生金之法,《脾胃论》谈及“善治斯疾者,惟在调和脾胃”。李氏在其著作中指出“肺之脾胃病”的主方即升阳益胃汤,将其运用于治疗肺癌引起的癌因性疲乏实为方证合拍。升阳益胃汤以黄芪、党参、白术、甘草补益中气,以上四药均为甘温之品,可入脾胃以

实中土而益元气,中气足则胃气得以升发,化源充足以上养心肺;配伍辛苦温之半夏可化痰湿、降胃逆、止呕恶;陈皮合半夏可使燥湿化痰、理气和胃之力倍增;独活、防风、羌活、柴胡四药均为清扬升散之品,用之既可升发阳气以顺少阳春生之气,又取“风能胜湿”之意可祛风除湿,佐入泽泻、茯苓淡渗利水,使湿邪从小便而出,达到利小便以实大便之效;芍药酸甘以缓急,配合柴胡可疏肝理气、活血止痛,又能防止升散太过,由于湿邪久留,邪热内蕴而生,故稍加苦寒之黄连既可清热燥湿,又可厚肠胃止泄利;伍用辛温之生姜温胃止呕,可去壅滞;大枣甘温补脾养血安神。全方针对中气不足,湿浊内困之证,具有升阳除湿、培土生金之力,因该方用药灵动,故补虚而不壅滞,淡渗而不伤阳,攻邪与补正兼行,邪祛而正气无损,升降相因,而不致升散太过,化燥动血。

目前升阳益胃汤的临床及实验机制研究取得了一定的进展。徐艳琴等^[15]研究指出,升阳益胃汤可有效提高癌症患者 T 淋巴细胞亚群的水平,改善患者的免疫力;吕小燕等^[16]发现升阳益胃汤可以改善胃炎的炎症状态并缓解患者消化道症状,其机制与调节胃泌素-17 的水平有关;另有研究^[17]表明,升阳益胃汤具有良好的抗疲劳作用,并且临床效果确切。李月等^[18]研究表明,升阳益胃汤可提高机体免疫力、改善炎症状态、抑制炎症因子、保护胃肠黏膜屏障,其机制与方中所含中药药理密切相关。如党参、黄芪^[19]等补气药具有提高机体免疫力、抗炎抗应激、改善胃肠功能等作用;而防风、柴胡^[20-21]等风药具有抗炎、抗过敏、抗肿瘤、调节免疫状态等作用;泽泻也具有调节免疫系统、抑制炎症作用、调节血脂、血糖及抗肿瘤等作用^[22];黄连所含的主要成分小檗碱也具有抑制肿瘤、抗炎、杀菌、抗病毒等方面的药理作用^[23]。由此可以证明,升阳益胃汤不仅有助于改善癌症患者的疲乏状态,对肿瘤的治疗可能也有一定的作用。

本研究以肺癌癌因性疲乏属脾气虚者为干预对象,治疗后治疗组有效率为 86.05%,对照组有效率为 65.12%,治疗组的临床疗效优于对照组($P < 0.05$),说明以李东垣肺之脾胃虚理论为基本依据,选用升阳益胃汤进行化裁治疗肺癌癌因性疲乏可以取得较好效果。而且,本研究结果显示,应用升阳益胃汤治疗癌因性疲乏对于证候积分、疲乏程度、生活质量的改善程度也优于对照组,提示辨证使用升阳益胃汤治疗肺癌癌因性疲乏可有效增加患者机体抵抗力、改善临床不适、提高生活质量。但本研究样本仍不足,试验时

间短,结果容易出现偏倚,故有待以后大样本的临床研究以获取更多的临床依据,以期临床进一步推广。

参考文献

- [1]林丽珠,王思愚,黄学武.肺癌中西医结合诊疗专家共识[J].中医肿瘤学杂志,2021,3(6):1-17.
- [2]韩娜,于世英.NCCN 癌症相关性乏力临床指引(2006.1 版)[J].循证医学,2006,6(3):175-188.
- [3]姜雪鹰,杨秀瑜,黄瑞霞,等.中医药对改善癌因性疲乏的研究[J].云南中医中药杂志,2021,42(7):83-85.
- [4]王福玲.世界医学会《赫尔辛基宣言》:涉及人类受试者的医学研究的伦理原则[J].中国医学伦理学,2016,29(3):544-546.
- [5]中华医学会,中华医学会肿瘤学分会,中华医学会杂志社.中华医学会肺癌临床诊疗指南(2018 版)[J].肿瘤研究与临床,2018,30(12):793-824.
- [6]世界卫生组织疾病分类合作中心.疾病和有关健康问题的国际分类(ICD-10)[M].北京:人民卫生出版社,2008:145.
- [7]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:362-364.
- [8]曹莹.穴位艾灸对宫颈癌同步放化疗患者癌因性疲乏的影响效果研究[D].南京:南京中医药大学,2017.
- [9]李东涛.中医肿瘤学[M].北京:化学工业出版社,2018:10.
- [10]张琦婉,吕利杰.肺癌化疗期患者癌因性疲乏与希望水平的相关性及其它影响因素研究[J].护士进修杂志,2020,35(2):97-100.
- [11]杜雪菲,杨琼.晚期肺癌患者癌因性疲乏发生现状及危险因素分析[J].中国临床医生杂志,2021,49(8):930-933.
- [12]戚黎明.肺癌化学治疗患者癌因性疲乏与家庭关怀度的相关性分析[J].实用医技杂志,2021,28(2):213-214.
- [13]郭苇.基于线粒体稳态探讨参芪扶正注射液治疗癌因性疲乏的机制研究[D].广州:广州中医药大学,2021.
- [14]李朝霞,余新林,肖晓辉,等.炎症细胞因子基因多态性与癌因性疲乏的关联研究[J].临床荟萃,2019,34(11):970-975.
- [15]徐艳琴.升阳益胃汤对早期胃癌患者化疗后 T 淋巴细胞亚群、TNF- α 的影响[C].海口:第七届全国解剖学技术学术会议论文集,2019:18-20.
- [16]吕小燕,冯五金,苏娟萍.从胃泌素-17 探讨升阳益胃汤防治萎缩性胃炎的作用机制[J].中药药理与临床,2019,35(2):141-144.
- [17]杨坤,钮雪松,王平等.升阳益胃汤联合针灸疗法治疗慢性疲劳综合征的效果研究[J].当代医药论丛,2020,18(10):128-129.
- [18]李月,王宝娟.升阳益胃汤实验及临床研究进展[J].湖南中医杂志,2021,37(9):205-207.
- [19]申晓芳,金华.黄芪、党参药理归经作用和临床应用[J].实用中医内科杂志,2012,26(7):75,77.
- [20]辛国,李鑫,黄晓巍.防风化学成分及药理作用[J].吉林中医药,2018,38(11):1323-1325.
- [21]林飞武,王自善,戎珍,等.柴胡的药理作用、化学成分及开发利用研究[J].亚太传统医药,2020,16(10):202-205.
- [22]张维君,韩东卫,李冀.泽泻的化学成分及药理作用研究进展[J].中医药学报,2021,49(12):98-102.
- [23]胡茜,张颖,李堃,等.黄连主要成分小檗碱的临床药理作用探析[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(24):203-205.

(收稿日期:2022-05-18)

(本文编辑:金冠羽)