

益气养血补髓膏治疗肺癌虚证患者癌因性疲乏的疗效观察

崔海波¹, 罗智杰², 周伶¹, 李娜¹, 卢冬彦², 叶小卫²

(1. 广州中医药大学, 广东广州 510405; 2. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405)

摘要:【目的】观察益气养血补髓膏治疗肺癌虚证患者癌因性疲乏的疗效。【方法】将60例肺癌虚证癌因性疲乏患者随机分为膏方组和对照组, 每组各30例。对照组给予常规处理(包括干预期间指导患者合理作息、适当运动、心理辅导等), 治疗组在对照组基础上给予口服益气养血补髓膏治疗, 疗程为21 d。观察2组患者治疗前后中医证候评分、Piper疲乏量表评分、欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)生命质量测定量表(QLQ-C30)评分、血液分析指标的变化情况, 评价2组患者的中医证候疗效及安全性。【结果】(1)治疗过程中, 膏方组脱落2例, 对照组脱落1例, 最终膏方组28例、对照组29例患者完成全部疗程的治疗。(2)治疗21 d后, 膏方组中医证候疗效的有效率为67.86%(19/28), 对照组为37.93%(11/29), 组间比较, 膏方组的中医证候疗效明显优于对照组($P < 0.05$)。(3)治疗后, 2组患者的气虚评分、血虚评分和中医证候总评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$), 且膏方组的气虚评分、血虚评分和中医证候总评分均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(4)治疗后, 2组患者Piper疲乏量表的行为、情绪、感觉、认知等各维度评分及总分均较治疗前明显降低($P < 0.01$), 且膏方组的各维度评分及总分均明显低于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(5)治疗后, 2组患者QLQ-C30量表的躯体、角色、情绪、认知功能评分均较治疗前降低($P < 0.05$), 生活质量评分均较治疗前明显提高($P < 0.05$); 组间比较, 膏方组的躯体、情绪、认知功能评分明显低于对照组, 生活质量评分明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。(6)治疗后, 2组患者的血红蛋白(HGB)、红细胞(RBC)均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 且膏方组的HGB、RBC明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而白细胞(WBC)、血小板(PLT)、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)及中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)等血液分析指标治疗前后及组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(7)研究过程中, 未发现与益气养血补髓膏相关的不良反应, 患者的生命体征、心电图、肝肾功能、空腹血糖和尿常规等均无异常变化。【结论】益气养血补髓膏对肺癌虚证患者的癌因性疲乏有一定的疗效, 且安全性良好。

关键词: 益气养血补髓膏; 肺癌; 虚证; 气虚; 血虚; 癌因性疲乏; 疗效

中图分类号: R273.342

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2021)10-2097-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtem.2021.10.009

Clinical Efficacy Observation on *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract for the Treatment of Cancer-related Fatigue in Lung Cancer Patients with Deficiency Syndrome

CUI Hai-Bo¹, LUO Zhi-Jie², ZHOU Ling¹, LI Na¹,
LU Dong-Yan², YE Xiao-Wei²

(1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China)

Abstract: **Objective** To observe the efficacy of *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract, a Chinese patent medicine for reinforcing *qi*, nourishing blood and tonifying marrow, for the treatment of cancer-related fatigue (CRF) in lung cancer patients with deficiency syndrome. **Methods** Sixty lung cancer CRF patients with deficiency syndrome were randomly divided into soft extract group and control group, 30 cases in each group. The control group was given conventional treatment including guidance for daily life, appropriate exercise, psychological counseling, etc., and the treatment group was given oral use of *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract on the basis of treatment for the control group, the course of treatment lasting 21 days. The changes of TCM syndrome scores, Piper fatigue scale

收稿日期: 2021-03-09

作者简介: 崔海波(1992-), 女, 硕士研究生; E-mail: 1833231819@qq.com

基金项目: 后疫情时期粤港澳大湾区中医药科技创新治理体系研究项目(编号: ZLY202019)

scores, scores of quality of life questionnaire (QLQ-C30) issued by European Organization for Research in Cancer Treatment (EORTC) and blood analysis standard in the two groups were observed before and after treatment. After treatment, the efficacy for TCM syndromes and clinical safety in the two groups were evaluated. **Results** (1) During the treatment, 2 patients in the soft extract group and one patient in the control group fell off. Finally, 28 patients in the soft extract group and 29 patients in the control group completed the whole course of treatment. (2) After 21 days of treatment, the effective rate for improving TCM syndromes in the soft extract group was 67.86% (19/28), and that in the control group was 37.93% (11/29). The intergroup comparison showed that the efficacy for TCM syndromes in the soft extract group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$). (3) After treatment, the scores of *qi* deficiency and blood deficiency as well as the total scores of TCM syndromes in the two groups were significantly decreased compared to those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of *qi* deficiency and blood deficiency as well as the total scores of TCM syndromes in the soft extract group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (4) After treatment, the scores of behavior, emotion, sensation, and cognition dimensions of Piper fatigue scale as well as the total scores in the two groups were significantly lower than those before treatment ($P < 0.01$), and the scores of each dimension and the total scores of Piper fatigue scale in the soft extract group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (5) After treatment, the scores of body, role, emotion and cognitive function dimensions of QLQ-C30 in the two groups were decreased compared to those before treatment ($P < 0.05$), and the scores of quality of life were significantly increased compared to those before treatment ($P < 0.05$). The intergroup comparison showed that the scores of body, emotion and cognitive function dimensions in the soft extract group were significantly lower than those in the control group, and the scores of QLQ-C30 in the soft extract group were significantly higher than those in the control group, the differences being statistically significant ($P < 0.05$). (6) After treatment, the hemoglobin (HGB) and red blood cell (RBC) in the two groups were significantly increased compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the HGB and RBC in the soft extract group were significantly higher than those in the control group, the differences all being statistically significant ($P < 0.05$). There were no significant differences in the blood analysis indexes of white blood cells (WBC), platelets (PLT), neutrophils (NEU), lymphocytes (LYM) and neutrophils to lymphocytes ratio (NLR) in the two groups before and after treatment as well as between the two groups after treatment ($P > 0.05$). (7) During the trial, no adverse reactions related to *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract were found, there were no abnormal changes in patients' vital signs, electrocardiogram, liver and kidney functions, fasting blood glucose and urine routine, either. **Conclusion** *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract has certain effect on cancer-related fatigue in lung cancer patients with deficiency syndrome, and the soft extract has high safety.

Keywords: *Yiqi Yangxue Busui* Soft Extract; lung cancer; deficiency syndrome; *qi* deficiency; blood deficiency; cancer-related fatigue; therapeutic efficacy

肺癌是我国发病率最高的恶性肿瘤之一, 癌因性疲乏在肺癌患者中很常见。2018年, 美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 发布的恶性肿瘤临床实践指南定义癌因性疲乏 (cancer-related fatigue, CRF) 为一种关于躯体、情感或者认知功能等多维度的主观疲惫感, 主要由癌症本身或癌症的治疗所致, 疲乏

的程度超过癌症患者近期的日常活动量。肺癌本身可引起癌因性疲乏, 肺癌常见的治疗手段可加重患者的疲乏程度^[1-2]。癌因性疲乏不仅影响患者的生活质量, 而且影响患者治疗的进程和疾病预后^[3]。因此, 癌因性疲乏是肺癌慢病管理中棘手的重要问题。然而, 目前西医尚无明确有效的治疗对策, 迫切需要寻找一种行之有效的治疗方法。

而从古代文献记载、临床实践及现代研究中发现,中医疗法可在一定程度上改善患者的疲乏症状。中医认为,癌因性疲乏属于“虚劳”的范畴,辨证以“虚证”为主。目前关于中医膏方治疗肺癌患者癌因性疲乏尚未有系统的研究,本研究通过观察益气养血补髓膏治疗肺癌虚证患者癌因性疲乏的临床疗效,初步探讨益气养血补髓膏改善肺癌虚证患者癌因性疲乏的机制,以期为应用益气养血补髓膏防治肺癌虚证患者的癌因性疲乏提供循证医学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象及分组 选取2020年3月至2021年2月在广州中医药大学第一附属医院肿瘤中心就诊的符合纳入标准的肺癌虚证癌因性疲乏患者,共60例。按完全随机分组方法将患者随机分为膏方组和对照组,每组各30例。本研究符合医学伦理学要求并通过广州中医药大学第一附属医院伦理委员会的审核批准。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 (1)肺癌的诊断标准:参照《中国原发性肺癌诊疗规范(2018年版)》^[4],经组织学或细胞学确诊为肺癌。TNM分期根据2017年国际抗癌联盟(Union for International Cancer Control, UICC)制定的第8版肺癌标准进行分期。(2)癌因性疲乏诊断标准:参照第10次国际疾病分类修订会议(ICD-10)中的癌性疲乏的诊断标准:在恶性肿瘤确诊的基础上,出现非特异性的乏力、全身衰弱、嗜睡、疲乏等症状。疲乏症状反复出现,持续时间2周以上,同时伴有如下症状中的5个或者5个以上:①疲乏症状反复出现;②疲乏症状持续数小时不能缓解;③感到全身无力或肢体沉重;④不能集中注意力;⑤缺乏激情、情绪低落、兴趣减退;⑥失眠或嗜睡;⑦睡眠后感到精力仍未能恢复;⑧感到活动困难;⑨存在情绪反应,如悲伤、挫折感或易激惹;⑩不能完成原先能胜任的日常活动;⑪存在短期记忆减退。

1.2.2 中医诊断标准 参照李灿东主编的第10版全国中医药高等教材《中医诊断学》^[5]和《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]制定气虚证、血虚证的诊断标准:①气虚证:主症为气短、乏力、神疲、脉虚;次症为自汗、懒言、舌淡。具备主

症2项及次症1项即可诊断为气虚证。②血虚证:主症为面色淡白或萎黄、头晕眼花、心悸;次症为失眠、手足麻木、月经延期、量少色淡或闭经,脉细,舌淡。具备主症2项、次症2项即可诊断为血虚证。

1.3 纳入标准 ①同时符合上述诊断标准中的1、2条;②预计观察期间内不需接受手术、化疗和放疗;③Karnofsky功能状态评分(KPS)≥70分,且经Piper疲乏量表(修订版)评估得到的最终疲乏分数≥3分;④年龄在18~75岁,预计生存时间≥3个月;⑤入组前2周内未使用、观察期间不使用含补气或养血或补髓类中药及相关的药物;⑥自愿接受本方案治疗,依从性良好,能理解并自愿签署《知情同意书》的患者。纳入患者需同时符合以上各项条件。

1.4 排除标准 ①合并有严重感染且近期无法纠正的患者;②合并有心脑血管、肝、肾、肺、造血系统等严重原发性疾病或精神病患者;③孕妇、哺乳期妇女及近期有生育意向的患者;④正在口服其他膏方或者正在接受其他可能影响本研究疗效的相关治疗的患者;⑤中医辨证为实证的患者;⑥存在研究者认为不适合参加本研究的其他情况的患者。备注:符合以上任意1项即可排除。

1.5 治疗方案

1.5.1 对照组 给予常规处理,包括干预期间指导患者合理作息、适当运动、心理辅导等。

1.5.2 膏方组 在常规处理的基础上给予益气养血补髓膏口服治疗。益气养血补髓膏(为广州中医药大学第一附属医院院内制剂)的组成:熟党参150g、茯苓100g、砂仁50g、熟地黄75g、酒黄精75g、炙甘草50g、黄芪75g、芡实75g、枸杞子75g、蒸陈皮50g、五指毛桃150g、山药75g、当归30g、焦山楂75g、黑枣50g、阿胶60g、核桃仁50g,加饴糖150g、黄酒50mL。服用方法:每次10g,每日1次,于早餐后1h温开水送服,连续服药21d。

1.5.3 疗程 2组患者均以治疗21d为1个疗程,疗程结束后评价疗效。

1.6 观察指标及疗效评定标准

1.6.1 疲乏情况评估 应用《Piper疲乏量表(修订版)》,从行为维度、情绪维度、感觉维度、认

知维度等4个维度共22个条目来评估患者的疲乏情况,各维度得分越高,表示疲乏程度越严重。

1.6.2 中医证候评分及中医证候疗效评定 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]中虚证(气虚证和血虚证)的评分标准,制定癌因性疲乏的中医证候分级量化评分表。观察2组患者治疗前后气虚证和血虚证评分的变化情况,并根据气虚证的证候积分减少率制定中医证候疗效判定标准。计算公式(尼莫地平法)为:证候积分减少率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。疗效判定标准如下:有效:气虚的临床症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%;无效:气虚的临床症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。

1.6.3 生活质量评估 应用《欧洲癌症治疗研究组织(EORTC)生命质量测定量表(QLQ-C30)》,通过躯体、角色、情绪、认知和社会等5个方面的功能评价评估患者的功能状态,并通过总健康评分评估患者的生活质量。其中,各方面的评分越高说明该方面的功能越差,反之,总健康评分越高说明患者的生活质量越高。观察2组患者治疗前后各维度评分及生活质量总健康评分的变化情况。

1.6.4 血液分析 测定血中红细胞(RBC)、白细

胞(WBC)、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)、中性粒细胞(NEU)、淋巴细胞(LYM)及中性粒细胞/淋巴细胞(NLR)的水平。观察2组患者治疗前后各项血液分析指标的变化情况。

1.6.5 安全性指标 观察2组患者治疗前后生命体征、心电图、肝肾功能、空腹血糖和尿常规等的变化情况;记录试验过程中发生的未预知的其他不良反应,包括不良反应具体的临床表现、严重程度、处理措施等。

1.6.6 评价时点 分别于治疗前和治疗21 d后各评价1次。

1.7 数据管理与统计方法 双人录入数据,并采用SPSS 22.0统计软件进行数据的统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较:服从正态分布者采用配对样本 t 检验,不服从正态分布者采用Wilcoxon秩和检验;组间比较:服从正态分布者采用两独立样本 t 检验,不服从正态分布者采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用率或构成比表示,组间比较采用卡方检验或Fisher精确检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者脱落情况及基线资料比较 表1结果

表1 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data in the lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups

组别	例数(例)	膏方组(28例)	对照组(29例)	χ^2/t 值	P 值
年龄	57(100.00)	61.39 ± 6.88	61.31 ± 8.94	0.039	0.969
性别				1.513	0.219
男	39(68.42)	17(60.71)	22(75.86)		
女	18(31.58)	11(39.29)	7(24.14)		
文化程度				1.584	0.453
小学	11(19.30)	4(14.29)	7(24.14)		
初中	30(52.63)	17(60.71)	13(44.83)		
高中及以上	16(28.07)	7(25.00)	9(31.03)		
病理类型				1.334	0.513
腺癌	30(52.63)	13(46.43)	17(58.62)		
鳞癌	16(28.07)	8(28.57)	8(27.59)		
小细胞癌	11(19.30)	7(25.00)	4(13.79)		
病理分期				0.022	0.989
ⅢB期	14(24.56)	7(25.00)	7(24.14)		
ⅣA期	18(31.58)	9(32.14)	9(31.03)		
ⅣB期	25(43.86)	12(42.86)	13(44.83)		

显示:本研究共纳入患者60例,膏方组脱落2例(1例未返院复诊,1例因疾病进展退出),对照组脱落1例(未返院复诊),最终膏方组28例、对照组29例患者完成全部疗程的治疗。经统计分析,2组患者的性别、年龄、文化程度、病理类型、临床分期等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者治疗前后Piper疲乏量表评分比较 表2结果显示:治疗前,2组患者Piper疲乏量表的行为、情绪、感觉、认知等各维度评分及总分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者Piper疲乏量表的行为、情绪、感觉、认知等各维度评分及总分均较治疗前明显降低($P < 0.01$),且膏方组的各维度评分及总分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 2组患者治疗前后中医证候评分比较 表3结

果显示:治疗前,2组患者的气虚评分、血虚评分和中医证候总评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者的气虚评分、血虚评分和中医证候总评分均较治疗前明显降低($P < 0.05$),且膏方组的气虚评分、血虚评分和中医证候总评分均明显低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.4 2组患者中医证候疗效比较 治疗21d后,膏方组中医证候疗效的有效率为67.86%(19/28),对照组为37.93%(11/29),组间比较,膏方组的中医证候疗效明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

2.5 2组患者治疗前后QLQ-C30评分比较 表5结果显示:治疗前,2组患者QLQ-C30量表的躯体、角色、情绪、认知、社会功能评分及生活质量评分比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,2组患者QLQ-C30量表的躯体、角色、情

表2 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者治疗前后Piper疲乏量表评分比较

Table 2 Comparison of Piper fatigue scale scores in the lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

量表维度	组别	例数(例)	治疗前	Z/t值	P值	治疗后	Z/t值	P值
行为维度	膏方组	28	36.68 ± 3.56	-0.584	0.559	23.21 ± 7.41 ^{①③}	-3.050	0.002
	对照组	29	37.03 ± 5.07			29.55 ± 7.89 ^①		
情绪维度	膏方组	28	32.96 ± 3.037	-7.100	0.478	20.82 ± 6.441 ^{①②}	-2.477	0.013
	对照组	29	32.55 ± 1.76			26.45 ± 7.22 ^①		
感觉维度	膏方组	28	32.57 ± 4.733	-1.107	0.268	22.89 ± 6.98 ^{①②}	-2.089	0.037
	对照组	29	31.97 ± 3.87			27.31 ± 4.63 ^①		
认知维度	膏方组	28	32.86 ± 2.01	-0.403	0.687	21.79 ± 6.34 ^{①②}	-2.107	0.035
	对照组	29	32.62 ± 2.72			26.62 ± 4.16 ^①		
总分	膏方组	28	136.71 ± 8.51	0.565*	0.575	88.79 ± 11.05 ^{①③}	-4.824*	< 0.001
	对照组	29	135.55 ± 6.99			109.93 ± 14.45 ^①		

*: t值。① $P < 0.01$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表3 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者治疗前后中医证候评分比较

Table 3 Comparison of TCM syndrome scores in the lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

证候评分	组别	例数(例)	治疗前	Z/t值	P值	治疗后	Z/t值	P值
气虚评分	膏方组	28	12.64 ± 1.77	-1.137	0.255	7.25 ± 3.01 ^{①②}	-2.468*	0.017
	对照组	29	13.17 ± 1.67			9.41 ± 3.57 ^①		
血虚评分	膏方组	28	11.79 ± 1.10	-1.649	0.099	7.39 ± 3.44 ^{①②}	-2.199	0.028
	对照组	29	11.34 ± 1.59			9.41 ± 3.52 ^①		
总分	膏方组	28	28.71 ± 2.18	-0.273	0.785	17.43 ± 6.05 ^{①③}	-0.314*	0.003
	对照组	29	28.48 ± 2.98			22.10 ± 5.18 ^①		

*: t值。① $P < 0.01$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, ③ $P < 0.01$, 与对照组治疗后比较

表4 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者中医证候疗效比较
Table 4 Comparison of TCM syndrome efficacy in the lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups [例(%)]

组别	例数(例)	有效	无效	χ^2 值	P值
膏方组	28	19(67.86) ^①	9(32.14)	5.117	0.024
对照组	29	11(37.93)	18(62.07)		

① $P < 0.05$, 与对照组比较

表5 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者治疗前后QLQ-C30评分比较

Table 5 Comparison of QLQ-C30 scores in lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s$, 分)

QLQ-C30评分	组别	例数(例)	治疗前	Z值	P值	治疗后	Z值	P值
躯体功能	膏方组	28	13.50 ± 1.14	-0.622	0.534	7.79 ± 2.30 ^{①②}	-2.49	0.013
	对照组	29	13.66 ± 1.88			10.1 ± 4.07 ^①		
角色功能	膏方组	28	4.89 ± 0.79	-0.053	0.958	3.71 ± 0.76 ^①	-1.577	0.115
	对照组	29	4.86 ± 0.58			4.03 ± 0.68 ^①		
认知功能	膏方组	28	4.96 ± 0.58	-0.53	0.596	3.39 ± 1.23 ^{①②}	-2.296	0.022
	对照组	29	4.83 ± 0.93			4.14 ± 1.66 ^①		
情绪功能	膏方组	28	10.14 ± 2.66	-0.907	0.364	5.86 ± 2.86 ^{①②}	-2.513	0.012
	对照组	29	10.03 ± 1.43			7.38 ± 2.11 ^①		
社会功能	膏方组	28	4.64 ± 1.52	-0.319	0.75	4.46 ± 1.60	-0.308	0.758
	对照组	29	4.69 ± 0.60			4.41 ± 1.24		
生活质量	膏方组	28	6.71 ± 1.21	-0.197	0.844	11.14 ± 3.04 ^{①②}	-2.215	0.027
	对照组	29	6.72 ± 0.96			9.34 ± 3.05 ^①		

① $P < 0.05$, 与治疗前比较; ② $P < 0.05$, 与对照组治疗后比较

2.6 2组患者治疗前后血液分析指标比较 表6结果显示: 治疗前, 2组患者的WBC、NEU、LYM、NRL、HGB、RBC、PLT等血液分析指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组患者的HGB、RBC均较治疗前明显提高($P < 0.05$), 且膏方组的HGB、RBC明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 而WBC、NEU、LYM、NRL、PLT等血液分析指标治疗前后及组间比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.7 安全性分析 研究过程中, 未发现与益气养血补髓膏相关的不良反应, 患者的生命体征、心电图、肝肾功能、空腹血糖和尿常规等均无异常变化。

3 讨论

中医学中虽没有癌因性疲乏的病名, 但根据临床表现, 可将其归属于中医“虚劳”的范畴。

绪、认知功能评分均较治疗前降低, 生活质量评分均较治疗前明显提高, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 而社会功能评分治疗前后比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 组间比较, 膏方组的躯体、情绪、认知功能评分明显低于对照组, 生活质量评分明显高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

《黄帝内经·素问》云: “精气夺则虚”。恶性肿瘤患者往往存在正气不足的表现, 而抗肿瘤治疗在攻伐癌瘤的同时难免损伤气血。因此, 癌因性疲乏的患者往往存在“气、血、精”的亏虚, 治疗上当以益气养血补髓为主。

益气养血补髓膏为我院的院内制剂, 在临床应用多年未发现明显不良反应, 安全性良好。该膏方中以党参、黄芪、五指毛桃健脾补气。党参健脾运中宫而不燥, 润肺而不寒凉; 黄芪味甘能健脾补虚; 五指毛桃健脾补肺、益气利湿。邓老认为, 五指毛桃其性缓, 生气而不容易生火, 补气而不提气, 扶正而不留邪, 黄芪、五指毛桃合用补气之力倍增, 常两药合用治疗重症肌无力^[7]。研究表明, 党参多糖能够通过作用于p53-p21信号通路、Bax与Bcl-2凋亡途径减慢X线诱导的造血干细胞衰老^[8]。黄芪含有多糖类、皂苷类、氨基酸及微量元素, 有保护胃肠道功能、抗氧化、抗肿

表6 2组肺癌虚证癌因性疲乏患者治疗前后血液分析指标比较

Table 6 Comparison of blood analysis indexes in the lung cancer related fatigue patients with deficiency syndrome between the two groups before and after treatment

指标	组别	例数(例)	治疗前	Z/t值	P值	治疗后	Z/t值	P值
WBC	膏方组	28	4.97 ± 2.18	-0.559	0.576	6.52 ± 2.01	-0.303	0.762
	对照组	29	5.23 ± 2.08			6.45 ± 2.22		
NEU	膏方组	28	2.95 ± 1.68	-1.325	0.185	3.93 ± 1.41	-0.223	0.823
	对照组	29	3.66 ± 1.96			4.34 ± 2.22		
LYM	膏方组	28	1.40 ± 0.59	1.173*	0.246	1.38 ± 0.53	-0.303	0.763
	对照组	29	1.24 ± 0.48			1.43 ± 0.54		
NRL	膏方组	28	3.18 ± 5.18	-1.820	0.069	3.41 ± 2.15	-0.168	0.867
	对照组	29	3.38 ± 3.03			3.60 ± 2.60		
HGB	膏方组	28	95.71 ± 16.37	-0.726*	0.471	114.75 ± 21.24 ^②	2.557	0.013
	对照组	29	98.45 ± 11.76			102.93 ± 12.76 ^①		
RBC	膏方组	28	3.20 ± 0.52	-0.168	0.867	3.97 ± 0.92 ^②	-2.458	0.014
	对照组	29	3.26 ± 0.35			3.41 ± 0.91 ^①		
PLT	膏方组	28	195.95 ± 79.36	-0.332*	0.741	232.96 ± 58.33	-1.086	0.278
	对照组	29	202.86 ± 77.68			218.35 ± 70.90		

*: t值。①P<0.05, 与治疗前比较; ②P<0.05, 与对照组治疗后比较

瘤作用^[9]。熟地黄、当归、阿胶共奏养血补血之功。熟地黄为补血填精之剂, 借火力蒸晒, 转苦为甘, 为阴中之阳, 能补肾中元气。当归入肝养血, 乃养血补血之佳品。研究^[10]表明, 当归多糖通过调节 HT22 细胞中的 miR-10a 抑制 NF-κB 和 JAK2/STAT3 途径减轻脂多糖(LPS)诱发的炎症损伤。阿胶养肝益肺, 兼滋肾水, 补阴血。阿胶可促进 BMNCs 和 HSCs 的增殖, 促进造血祖细胞的分化^[11]。佐用山楂禀木气而健脾气, 消瘀血, 化食积。饴糖入脾能补虚乏, 和脾润肺。黄酒通行血脉, 养脾扶肝。诸药合用, 共奏益气养血补髓之功效。

本方用药巧妙, 制方严谨, 浑然一体, 气血互补, 精血互生。山药得熟地黄倍固肾精; 党参得黄芪固实卫气, 得当归活血, 加陈皮避免气滞。砂仁香而能运, 同熟地黄达上下, 济水火, 既能纳气归肾, 又能疏熟地黄之滞。李东垣曰: “君参麦以补肺, 君参归以补心, 君参地以补肝, 君参杞以补肾。” 本方以党参、炙甘草补脾, 党参、黄芪补肺, 党参、熟地黄补肝, 党参、枸杞子补肾, 此谓五脏并补。《类编摘编》曰: “惟是用补之法, 则脏有阴阳, 药有宜否, 宜阳者必先于气, 宜阴者必先乎精。阳以人参为主, 而芪术升柴之类可佐之; 阴以熟地为主, 而茺萸山药归

杞之类可佐之。然人参随熟地, 则直入三阴; 熟地随芪术, 亦上归阳分。” 党参、黄芪属阳, 入气分; 熟地黄、山药、当归、阿胶、枸杞子属阴, 入血分, 此谓气血双补。本方方中有方, 以党参、黄芪、五指毛桃、茯苓、炙甘草同用, 取四君子汤之义; 黄芪、当归合用, 补气以生血, 取当归补血汤之义; 当归、熟地黄同用, 取四物汤之义。熟地黄、当归、阿胶、黑枣补血活血, 熟地黄、黄精、枸杞子补肾填精养肝, 山药、芡实健脾补肾。本方重用补法, 然过补易致气滞生痰, 故佐以山楂、砂仁、陈皮开胃醒脾行气, 饴糖补中, 黄酒通经脉、助药力, 使全方补而不滞, 补而不腻。

在疗效评价方面, 膏方组在行为、情绪、感觉、认知维度评分及 Piper 疲乏总分方面均较治疗前明显下降, 且其下降作用均明显优于对照组, 提示益气养血补髓膏能一定程度上缓解患者的疲乏症状。益气养血补髓膏在改善躯体功能、认知功能、情绪功能和生活质量评分方面均明显优于对照组, 提示益气养血补髓膏能一定程度上提高患者的生活质量。同时, 膏方组治疗后在气虚评分、血虚评分、中医证候总评分方面均较治疗前明显下降, 且其下降作用均明显优于对照组, 提示益气养血补髓膏能在一定程度上改善患者的气

虚、血虚症状。在血液分析指标方面，膏方组相比对照组，HGB、RBC水平在治疗后有一定提高，提示益气养血补髓膏可在一定程度上改善患者的贫血状况。在安全性方面，未发现与益气养血补髓膏相关的不良反应，患者的生命体征、心电图、肝肾功能、空腹血糖和尿常规等均无异常变化。

本研究发现，膏方组的HGB、RBC水平在治疗后明显增加，与中医证候评分中的血虚证评分提高一致，提示益气养血补髓膏改善癌因性疲乏可能是通过改善患者的贫血程度实现的。中医学认为，膏方中含有的阿胶、当归、熟地黄均有补血养血的作用，阿胶是补血佳品，当归、熟地黄是补血汤剂“四物汤”的中药组成。现代药理学研究也提示，膏方中的有效药物成分能促进造血细胞的生成。阿胶通过影响血红蛋白的合成和稳定红细胞膜，延长红细胞的寿命，改善地中海贫血孕妇的贫血程度^[12]。从阿胶中分离出来的两种肽类物质有促进小鼠造血功能的作用^[13]。而当归中含有的当归多糖能促进慢性肾脏病贫血大鼠模型中的红细胞生成素的生成，从而改善贫血^[14]。

综上所述，益气养血补髓膏能在一定程度上改善肺癌虚证患者的癌因性疲乏，临床运用简便、安全、有效，值得进一步推广应用。但本研究也存在许多不足之处，比如没有实施盲法，样本量有限，观察时间较短，未来有待进行多中心、大样本的随机双盲临床研究，延长观察时间，评估远期疗效，并开展动物实验研究，深入研究益气养血补髓膏治疗肺癌虚证患者癌因性疲乏的机制，为临床应用提供高级别的证据支持。

参考文献:

- [1] LI J, SUN W. Fatigue with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Chemother*, 2018, 30(6-8): 323-331.
- [2] JIM H S L, EISEL S L, HOOGLAND A I, et al. Use of a cancer registry to evaluate patient-reported outcomes of immune

checkpoint inhibitors[J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 13(1): 103.

- [3] MEDYSKY M E, DIECKMANN N F, WINTERS-STONE K M, et al. Trajectories of self-reported physical functioning and symptoms in lung cancer survivors[J]. *Cancer Nurs*, 2021, 44(2): E83-E89.
- [4] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 原发性肺癌诊疗规范(2018年版)[J]. *肿瘤综合治疗电子杂志*, 2019, 5(3): 100-120.
- [5] 李灿东. 中医诊断学[M]. 10版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [6] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [7] 黄子天, 刘小斌. 国医大师邓铁涛强肌健力饮治疗重症肌无力的临床应用及学术传承[J]. *广州中医药大学学报*, 2018, 35(1): 182-185.
- [8] 李义波, 杨柏龄, 侯茜, 等. 党参多糖对小鼠造血干细胞衰老相关蛋白p53 p21 Bax和Bcl-2的影响[J]. *解放军药理学学报*, 2017, 33(2): 120-124.
- [9] 胡妮娜, 张晓娟. 黄芪的化学成分及药理作用研究进展[J]. *中医药信息*, 2021, 38(1): 76-82.
- [10] ZHOU Y, GUO X, CHEN W, et al. Angelica polysaccharide mitigates lipopolysaccharide-evoked inflammatory injury by regulating microRNA-10a in neuronal cell line HT22[J]. *Artif Cells Nanomed Biotechnol*, 2019, 47(1): 3194-3201.
- [11] ZHANG Y, YE T, GONG S, et al. RNA-sequencing based bone marrow cell transcriptome analysis reveals the potential mechanisms of E' jiao against blood-deficiency in mice[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 118: 109291.
- [12] LI Y, ZHANG Z, YANG L, et al. Colla Corii Asini might upregulate ZNF471 and THOC5 by KRAB domain-containing zinc-finger protein pathway and THO complex subunit 5 pathway to improve anemia of pregnant women with β -thalassemia[J]. *Ann Hematol*, 2019, 98(8): 1813-1826.
- [13] WU H, REN C, YANG F, et al. Extraction and identification of collagen-derived peptides with hematopoietic activity from Colla Corii Asini[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 182: 129-136.
- [14] WANG K, WU J, XU J, et al. Correction of anemia in chronic kidney disease with Angelica sinensis polysaccharide via restoring EPO production and improving iron availability[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 803.

【责任编辑：陈建宏】