

加味扶正抑瘤汤联合XELOX方案治疗进展期胃癌术后 气阴两虚型患者的随机对照研究

杨婷婷¹, 朱晓峰², 王伟¹, 薛玉玲³, 彭耀辉¹, 熊文俊²

(1. 广州中医药大学第一附属医院, 广东广州 510405; 2. 广东省中医院胃肠外科, 广东广州 510120;

3. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东广州 510120)

摘要:【目的】探究加味扶正抑瘤汤(由生黄芪、党参、女贞子、白花蛇舌草、牡丹皮、槲寄生等中药组成)联合XELOX方案(奥沙利铂联合卡培他滨)辅助化疗治疗进展期胃癌术后气阴两虚型患者的临床疗效。【方法】将80例进展期胃癌术后气阴两虚型患者随机分为中药组和对照组, 每组各40例。2组患者均接受XELOX方案化疗, 中药组同时给予服用加味扶正抑瘤汤治疗, 每3周为1个疗程, 每个疗程服用中药汤剂两周或两周以上, 共完成8个疗程。观察2组患者化疗期间不良反应发生情况及治疗前后血清肿瘤标志物[血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和甲胎蛋白(AFP)]的变化情况, 同时, 通过Karnofsky功能状态(KPS)评分和世界卫生组织生活质量测定量表(WHOQOL-100)评分评估患者的生活质量, 并对患者进行远期随访, 观察其总生存期及术后1、2年总生存率等预后指标的差异。【结果】(1)2组患者均获得随访, 中位随访时间为27.0个月(95% CI: 23.59~27.86)。(2)治疗后, 中药组的血清CEA、AFP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而血清CA199较治疗前有降低趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组治疗后的血清CEA、CA199、AFP水平均无显著性降低($P > 0.05$)。组间比较, 中药组对血清CEA、CA199、AFP水平的降低程度均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(3)2组患者化疗期间出现的不良反应主要涉及骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能异常等, 中药组的各项不良反应发生率均有低于对照组趋势, 但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。(4)治疗后, 2组患者的KPS评分均较治疗前改善($P < 0.01$), 且中药组的改善程度明显优于对照组($P < 0.01$)。(5)治疗后, 中药组WHOQOL-100量表的健康状态、行动能力、生活感受、其他日常活动等4个维度的生活质量评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 而对照组均无明显改善($P > 0.05$); 组间比较, 中药组对WHOQOL-100量表各个维度的生活质量评分的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。(6)中药组中位生存期为29.0个月(95% CI: 25.95~31.70), 对照组为22.0个月(95% CI: 19.67~25.58), 中药组的中位生存期明显高于对照组($P < 0.01$)。中药组术后1、2年生存率分别为97.5%、77.5%, 对照组分别为92.5%、47.5%; 组间比较, 中药组术后1、2年生存率均高于对照组($P < 0.01$)。【结论】加味扶正抑瘤汤可有效缓解进展期胃癌术后气阴两虚型患者辅助化疗期间的不良反应, 提高患者的生活质量, 延长患者的生存时间。

关键词: 加味扶正抑瘤汤; 进展期胃癌; 气阴两虚型; 不良反应; 生活质量; 肿瘤标志物

中图分类号: R273.352

文献标志码: A

文章编号: 1007-3213(2024)03-0598-08

DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcem.2024.03.011

Modified *Fuzheng Yiliu* Decoction Combined with XELOX Regimen for the Treatment of Postoperative Patients with Advanced Gastric Cancer of Qi and Yin Deficiency Type: A Randomized Controlled Study

YANG Ting-Ting¹, ZHU Xiao-Feng², WANG Wei¹,
XUE Yu-Ling³, PENG Yao-Hui¹, XIONG Wen-Jun²

(1. The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405 Guangdong, China; 2. Dept. of Gastrointestinal Surgery, Guangdong Provincial Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China; 3. The Second Clinical Medical School of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510120 Guangdong, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical efficacy of modified *Fuzheng Yiliu* Decoction (composed of

收稿日期: 2023-06-21

作者简介: 杨婷婷(1998-), 女, 硕士研究生; E-mail: yuanguangting1998@163.com

通信作者: 熊文俊, 男, 硕士, 主治医师; E-mail: xiongwenjun1988@163.com

基金项目: 广东省中医药局科研课题面上项目(编号: 20180331142803); 广州市基础与应用基础研究专项(编号: 2023A404J0453、2023A04J0461); 2024年度广州市校(院)企联合资助项目(编号: 2024A03J0043)

Astragali Radix, Codonopsis Radix, Ligustri Lucidi Fructus, Hedyotis Diffusae Herba, Moutan Cortex, Visci Herba, etc.) combined with XELOX regimen (Oxaliplatin plus Capecitabine) for the treatment of postoperative patients with advanced gastric cancer of *qi* and yin deficiency type. **Methods** A total of 80 postoperative patients with advanced gastric cancer of *qi* and yin deficiency type were randomly divided into the Chinese medicine group and the control group, with 40 cases in each group. Both groups received chemotherapy with XELOX regimen, while the Chinese medicine group was given modified *Fuzheng Yiliu* Decoction. Three weeks constituted a course of treatment, the medication of Chinese medicine decoction lasted for two weeks or more in each course of treatment, and a total of 8 courses of treatment were performed. The incidence of adverse reactions during chemotherapy was monitored and changes in serum tumor markers of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 199 (CA199) and alpha-fetoprotein (AFP) were observed in the two groups before and after treatment. Moreover, the patients' quality of life was assessed by the scores of Karnofsky's Performance Status (KPS) and World Health Organization Quality of Life Measurement Scale (WHOQOL-100). Long-term follow-up was carried out for the evaluation of the prognostic indicators such as overall survival and one-year and 2-year overall survival rates. **Results** (1) Patients in the two groups were all followed up, and the median follow-up time was 27 months (95% CI: 23.59–27.86). (2) After treatment, the levels of serum CEA and AFP in the Chinese medicine group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), while serum CA199 tended to decrease compared with those before treatment, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$); in the control group, the levels of serum CEA, CA199, and AFP were not significantly decreased after treatment ($P > 0.05$). The intergroup comparison showed that the decrease of serum CEA, CA199 and AFP levels in the Chinese medicine group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (3) The adverse reactions during chemotherapy in the two groups mainly involved bone marrow suppression, gastrointestinal reactions and liver function abnormalities, etc. The incidences of all adverse reactions in the Chinese medicine group tended to be lower than those in the control group, but the differences were not statistically significant ($P > 0.05$). (4) After treatment, the KPS scores of patients in both groups were improved compared with those before treatment ($P < 0.01$), and the improvement in the Chinese medicine group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.01$). (5) After treatment, the scores of the four dimensions of WHOQOL-100 such as health status, mobility, life feelings, and other activities of daily life in the Chinese medicine group were significantly improved compared with the pre-treatment ($P < 0.05$), whereas there was no significant improvement in the control group ($P > 0.05$). The intergroup comparison showed that the improvement of the scores of each dimension of the WHOQOL-100 in the Chinese medicine group was significantly superior to that in the control group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). (6) The median survival in the Chinese medicine group was 29.0 months (95% CI: 25.95–31.70) and that in the control group was 22.0 months (95% CI: 19.67–25.58), indicating that the median survival was significantly prolonged in Chinese medicine group ($P < 0.01$). The one-year and 2-year postoperative survival rates were 97.5% and 77.5% in the Chinese medicine group and 92.5% and 47.5% in the control group, respectively. The intergroup comparison showed that the one-year and 2-year postoperative survival rates in the Chinese medicine group were higher than those in the control group ($P < 0.01$). **Conclusion** Modified *Fuzheng Yiliu* Decoction can effectively alleviate the adverse reactions during adjuvant chemotherapy for postoperative patients with advanced gastric cancer of *qi* and yin deficiency type, improve the quality of life of patients, and prolong the survival time of patients.

Keywords: Modified *Fuzheng Yiliu* Decoction; advanced gastric cancer; *qi* and yin deficiency type; adverse reactions; quality of life; tumor markers

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一，据报道，2020年全球新发胃癌患者约110万，我国占比超过40%，其中进展期胃癌约占70.8%^[1-2]。根治性手术联合辅助化疗是进展期胃癌的首选治疗方案，但即使接受根治性手术治疗，5年生存率也仅为30%左右，严重威胁着我国民众的生命健康^[3-4]。研究^[5]证实，XELOX方案(奥沙利铂联合卡培他滨)能有效改善胃癌患者的预后，但同时由于部分患者无法耐受化疗药物的不良反应而影响最终远期生存效果。

胃癌属中医“胃脘痛”“伏梁”“癥瘕”“积聚”等范畴^[6]。随着中医学的发展，人们逐渐认识到中医药在肿瘤治疗过程中具有减毒增效、提升免疫功能、延缓复发转移等作用^[7-9]，已成为我国胃癌综合治疗体系中极具特色的组成部分。加味扶正抑瘤方是岭南疡科学派名老中医蔡炳勤教授和陈志强教授共同拟定的治疗恶性肿瘤的协定处方^[10]。据临床研究^[11-12]报道，加味扶正抑瘤汤治疗肠癌术后患者疗效确切，但对于胃癌术后辅助化疗尚缺乏系统的临床研究报道。基于此，本研究观察了加味扶正抑瘤汤联合XELOX方案辅助化疗治疗进展期胃癌气阴两虚型患者的临床疗效，以期丰富中医药治疗胃癌的临床依据。现将研究结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究设计及样本量估算方法 采用开放式随机对照、单盲设计的研究方法，运用IBM SPSS 22.0软件产生随机数字并进行随机分组。(1)随机分配实施方法：将随机生成的数字卡装入不透光的信封，并在信封上编写序号，由专人将受试对象按纳入研究的先后顺序，对应事先做好的随机信封序号，进行随机分组。(2)盲法实施方法：对受试者实行盲法。(3)样本量估计方法：以Karnofsky功能状态(Karnofsky performance status, KPS)评分为主要研究终点，并采用优效性检验来检验2组之间的差异。设置显著性水平为 $\alpha = 0.05$ ，检验效能为90%，根据文献及前期研究结果，取对照组辅助化疗后的KPS评分为(68.63 ± 8.92)分，试验组辅助化疗后的KPS评分为(79.41 ± 10.03)分，按1:1比例入组随机分配。考虑到10%的病例脱落，采用PASS V11.0软件计算得出样本量为80例，每

组40例。本研究方案符合医学伦理学要求并经过广东省中医院医学伦理委员会的审核批准，伦理批件号：BF2019-066。

1.2 研究对象及分组 收集2019年7月至2020年7月期间就诊于广东省中医院胃肠外科住院部的进展期胃癌术后气阴两虚型患者，共80例。根据就诊先后顺序，采用IBM SPSS 22.0软件产生的随机数字将患者随机分为中药组和对照组，每组各40例。

1.3 诊断标准 (1)西医诊断标准：参照《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》^[1]，经病理学检查结果确诊为进展期胃癌。(2)中医辨证标准：参照邓铁涛教授主编的2013年出版的《中医诊断学》^[13]中气阴两虚型的辨证分型标准。主症：①神疲乏力，气短懒言；②烦渴欲饮，咽干口燥；③舌体瘦薄，苔少而干，脉虚数。次症：①午后颧红；②大便干结；③小便短少。具备主症2项加次症1项，或主症1项加次症2项者，即可确诊。

1.4 纳入标准 ①18岁 ≤ 年龄 ≤ 80岁，性别不限；②符合上述进展期胃癌的诊断标准，并经病理学检查结果确诊；③接受腹腔镜胃癌根治术；④术后分期为Ⅱ期、Ⅲ期；⑤无肿瘤转移；⑥中医证型为气阴两虚型；⑦美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分为0~1分；⑧KPS评分 ≥ 70分；⑨依从性好，能配合相关治疗，自愿参加本研究并签署书面知情同意书的患者。

1.5 排除标准 ①存在严重心脑血管及肝肾功能疾病者；②存在广泛腹腔转移、远处淋巴转移、周围重要脏器及血管侵犯者；③既往或合并其他恶性肿瘤者；④妊娠期或哺乳期妇女及精神疾病患者；⑤同时服用其他中药治疗者。

1.6 干预措施

1.6.1 对照组 术后辅助化疗采用XELOX方案^[1]，具体用药方案为：第1天持续静脉滴注130 mg/m²奥沙利铂2 h；第1~14天连续口服1 000 mg/m²卡培他滨，每日2次，每3周为1个疗程，共完成8个疗程。

1.6.2 中药组 在对照组XELOX方案辅助化疗基础上加服加味扶正抑瘤汤，方药组成如下：生黄芪30 g、党参20 g、女贞子15 g、白花蛇舌草20 g、白术15 g、茯苓15 g、甘草10 g、牡丹皮10 g、榭寄生10 g。随症加减：恶心呕吐者，偏寒证者加半夏、生姜、砂仁，偏热证者加黄连、竹茹等；

腹泻者,加乌梅、五味子;纳呆者,加山楂、神曲、麦芽等;泛酸者,加煅乌贼骨、煅瓦楞子、浙贝母等;脱发者,加何首乌、墨旱莲等;口舌生疮者,加黄连、栀子等;四肢麻木者,加地龙、蜈蚣;睡眠不佳者,加酸枣仁、龙眼肉等。每日1剂,煎取200 mL,于术后返院准备接受第一程化疗开始进行中医辨证,中药汤剂随证加减,每1个化疗周期连续服用中药汤剂两周或两周以上,至术后半年。

1.6.3 不良事件监测和处理 研究期间,研究团队对纳入研究的所有患者进行定期随访检查,并详细记录受试者在试验过程中发生的任何不良事件。对于所有不良事件,研究团队对其性质、严重程度以及与药物的相关性进行判定,并将结果严格记录在病例报告中。对于由化疗和中药干预措施引起的不良反应,研究团队采用美国国立癌症研究所不良事件通用毒性标准(National Cancer Institute-Common Toxicity Criteria Adverse Events, NCI-CTC AE)v4.0^[14]进行处理。

1.7 观察指标及疗效评价

1.7.1 血清肿瘤标志物 分别于治疗前后采集患者空腹静脉血,送至广东省中医院病理科,采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和甲胎蛋白(AFP)水平。观察2组患者治疗前后各项血清肿瘤标志物水平的变化情况。

1.7.2 毒副反应评定 记录2组患者化疗期间白细胞减少、腹泻、恶心呕吐等不良反应发生情况,参照美国国立癌症研究所的NCI-CTC AE v4.0将不良反应分为0~IV级。等级越高,表示不良反应越严重。比较2组患者化疗期间的不良反应发生情况。

1.7.3 生活质量评价指标 参照KPS评分标准和世界卫生组织生活质量测定量表(WHOQOL-100)^[15],从KPS评分及WHOQOL-100的健康状态、行动能力、生活感受及其他日常活动等4个维度对患者化疗前后生活质量进行评分,分数越高表示生活质量越好。观察2组患者治疗前后各项生活质量评分的变化情况。

1.7.4 远期疗效评价 术后定期对患者进行随访,记录2组患者的总生存期(overall survival, OS),OS定义为手术后至任何原因导致的死亡。比较2组患者的中位生存时间和术后1、2年总生

存率,总生存率=存活患者例数/入组病例数×100%。

1.8 统计方法 使用Microsoft Excel 2019进行数据录入,并使用SPSS 26.0进行数据分析。计量资料(均符合正态分布和方差齐性要求)用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验;计数资料用率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。柱状图绘制采用GraphPad Prism 5软件;生存曲线绘制采用SPSS 26.0软件,并使用Log-Rank检验进行分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较 表1结果显示:2组患者的性别、年龄、体质量指数(BMI)、肿瘤直

表1 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data between the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of qi and yin deficiency type [例(%)或 $\bar{x} \pm s$]

基线资料	中药组 (40例)	对照组 (40例)	χ^2/t 值	P 值
性别			0.251	0.802
男性	29(72.50)	30(75.00)		
女性	11(27.50)	10(25.00)		
年龄/岁	63.38 ± 11.55	61.83 ± 11.31	0.606	0.546
BMI/(kg·m ⁻²)	22.08 ± 2.78	21.76 ± 3.20	0.482	0.631
肿瘤直径/cm	3.95 ± 1.85	4.32 ± 1.98	-0.881	0.381
肿瘤分化程度			0.498	0.620
高分化	3(7.50)	1(2.50)		
中分化	22(55.00)	23(57.50)		
低分化	14(35.00)	15(37.50)		
未知分化	1(2.50)	1(2.50)		
肿瘤T分期			-0.392	0.696
pT1	14(35.00)	15(37.50)		
pT2	21(52.50)	19(47.50)		
pT3	4(10.00)	5(12.50)		
pT4a	1(2.50)	1(2.50)		
肿瘤N分期			0.965	0.338
pN0	8(20.00)	9(22.50)		
pN1	5(12.50)	8(20.00)		
pN2	10(25.00)	11(27.50)		
pN3a	12(30.00)	8(20.00)		
pN3b	5(12.50)	4(10.00)		
脉管、淋巴管、神经癌栓浸润			0.582	0.562
有	34(85.00)	32(80.00)		
无	6(15.00)	8(20.00)		

注: BMI: 体质量指数

径、肿瘤分化程度、T分期、N分期及脉管、淋巴管、神经癌栓浸润情况等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 2组患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

表2结果显示:治疗前,2组患者的血清CEA、CA199、AFP水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,中药组患者的

血清CEA、AFP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而血清CA199较治疗前有降低趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$);对照组患者治疗后的血清CEA、CA199、AFP水平均无显著性降低($P > 0.05$)。组间比较,中药组对血清CEA、CA199、AFP水平的降低程度均明显优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

表2 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者治疗前后血清肿瘤标志物水平比较

Table 2 Comparison of serum tumor maker levels between the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of *qi* and yin deficiency type before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

肿瘤标志物	中药组(40例)				对照组(40例)				组间比较	
	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CEA	4.29 ± 2.80	2.72 ± 1.44 ^{②④}	3.040	0.004	3.73 ± 2.26	3.00 ± 1.90	1.881	0.068	3.545	0.001
CA199	11.02 ± 6.75	8.79 ± 6.19 ^③	1.827	0.075	10.87 ± 7.67	9.00 ± 6.69	1.389	0.173	2.271	0.026
AFP	4.26 ± 4.72	2.25 ± 0.90 ^{①④}	-2.622	0.012	3.41 ± 2.33	2.97 ± 1.39	-0.972	0.337	2.717	0.008

注:CEA:癌胚抗原;CA199:糖类抗原199;AFP:甲胎蛋白。① $P < 0.05$,② $P < 0.01$,与治疗前比较;③ $P < 0.05$,④ $P < 0.01$,与对照组治疗后比较

2.3 2组患者化疗期间不良反应发生情况比较

表3结果显示:2组患者化疗期间出现的不良反应主要涉及骨髓抑制、胃肠道反应和肝功能异常等。在Ⅲ~Ⅳ级不良反应中,中药组主要表现为中性粒细胞减少(12.50%)、白细胞减少(2.50%)和恶心呕吐(2.50%)等;而对照组主要表现为中性粒细胞减少(20.00%)、白细胞减少(7.50%)、恶心呕吐(7.50%)、血小板减少(5.00%)和肝功能异常(5.00%);组间比较,中药组的各项不良反应发生

率均有低于对照组趋势,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 2组患者治疗前后生活质量评分比较

2.4.1 2组患者治疗前后KPS评分比较 经统计分析得知,治疗前,2组患者的KPS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。治疗后,2组患者的KPS评分均较治疗前改善($P < 0.01$),且中药组的改善程度明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。结果见图1。

表3 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者化疗期间不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison of the incidence of adverse reaction between the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of *qi* and yin deficiency type before and after treatment [例(%)]

不良反应	I~II级		III~IV级		χ^2 值	<i>P</i> 值
	中药组(40例)	对照组(40例)	中药组(40例)	对照组(40例)		
白细胞减少	15(37.50)	19(47.50)	1(2.50)	3(7.50)	2.253	0.334
中性粒细胞减少	17(42.50)	16(40.00)	5(12.50)	8(20.00)	0.847	0.697
血小板减少	4(10.00)	8(20.00)	0(0.00)	2(5.00)	3.457	0.166
血红蛋白减少	7(17.50)	9(22.50)	0(0.00)	0(0.00)	0.313	0.781
口腔黏膜炎	17(42.50)	22(55.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.251	0.371
腹泻	7(17.50)	12(30.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.726	0.147
恶心呕吐	10(25.00)	12(30.00)	1(2.50)	3(7.50)	1.426	0.502
肝功能异常	10(25.00)	11(27.50)	0(0.00)	2(5.00)	1.723	0.599
外周神经症状	3(7.50)	6(10.00)	0(0.00)	0(0.00)	1.127	0.241

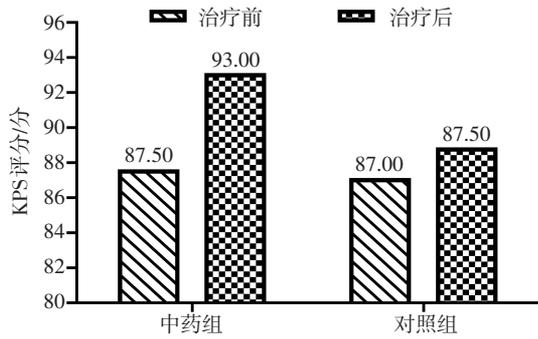


图1 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者治疗前后Karnofsky功能状态(KPS)评分比较

Figure 1 Comparison of Karnofsky Performance Status (KPS) scores between the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of qi and yin deficiency type before and after treatment

2.4.2 2组患者治疗前后WHOQOL-100评分比较 表4结果显示: 治疗前, 2组患者WHOQOL-100量表的健康状态、行动能力、生活感受、其他日常活动等4个维度的生活质量评分

比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。治疗后, 中药组WHOQOL-100量表各个维度的生活质量评分均较治疗前明显改善($P < 0.05$), 而对照组均无明显改善($P > 0.05$)。组间比较, 中药组对WHOQOL-100量表各个维度的生活质量评分的改善程度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.5 2组患者生存资料分析 截至2023年5月, 2组患者均获得随访, 中位随访时间为27.0个月(95% CI: 23.59~27.86)。中药组中位生存期为29.0个月(95% CI: 25.95~31.70), 对照组为22.0个月(95% CI: 19.67~25.58), 中药组的中位生存期明显高于对照组, Log-Rank检验结果提示差异有统计学意义($P = 0.001$)。中药组术后1、2年生存率分别为97.5%、77.5%, 对照组分别为92.5%、47.5%; 组间比较, 中药组术后1、2年生存率均高于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。结果见图2。

表4 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者治疗前后世界卫生组织生活质量测定量表(WHOQOL-100)评分比较

Table 4 Comparison of World Health Organization Quality of Life Measurement Scale(WHOQOL-100) scores between the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of qi and yin deficiency type before and after treatment

生活质量评分	中药组(40例)				对照组(40例)				组间比较	
	治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值	t值	P值
健康状态	102.53 ± 5.49	105.78 ± 6.95 ^{①②}	2.675	0.011	102.73 ± 4.39	103.60 ± 7.19	0.664	0.511	-2.290	0.025
行动能力	46.22 ± 3.68	52.83 ± 2.96 ^{①③}	1.827	0.035	48.15 ± 2.78	47.55 ± 4.79	-1.502	0.299	-5.301	<0.001
生活感受	114.17 ± 7.33	117.05 ± 6.20 ^{①②}	2.242	0.031	115.48 ± 8.20	117.43 ± 6.02	1.308	0.199	-2.466	0.016
其他日常活动	47.35 ± 3.51	49.33 ± 4.80 ^{①③}	2.540	0.015	48.30 ± 4.49	49.78 ± 4.72	1.690	0.099	-2.967	0.004

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

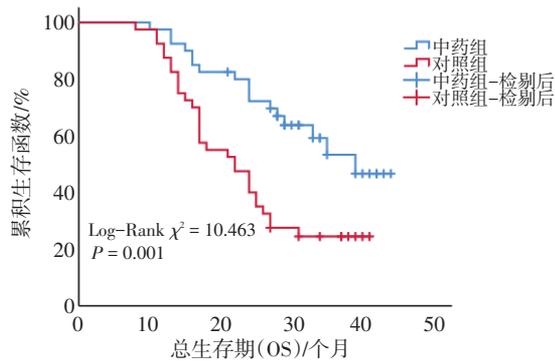


图2 2组进展期胃癌术后气阴两虚型患者生存曲线比较
Figure 2 Comparison of the survival curve of the two groups of postoperative patients with advanced gastric cancer of qi and yin deficiency type

3 讨论

胃癌的发病与饮食习惯、性别、年龄、肥胖、幽门螺旋杆菌(Helicobacter pylori, Hp)等因素密切相关, 其中Hp阳性影响最大^[16]。胃癌早期无特殊临床表现, 可通过血清学癌胚抗原(CEA)、糖类抗原199(CA199)和甲胎蛋白(AFP)等肿瘤标志物和影像学检查明确诊断, 随着病程的进展可出现呕血、黑便、腹痛等症状, 其预后主要依赖于早发现、早治疗。XELOX方案是胃癌一线辅助化疗方案, 通过奥沙利铂和卡培他滨抑制DNA复制过程而发挥抗肿瘤作用, 患者的总生存率和无病生存率都获得明显改善^[17-18]。

有研究报道, 99%的胃癌患者采用XELOX方案辅助化疗期间均出现药物相关不良反应, 并且约90%患者因难以耐受而调整药物剂量, 其中最常见 ≥ 3 级不良反应分别是中性粒细胞减少症(22%)、血小板减少症(8%)、恶心(8%)和呕吐(7%)^[5]。越来越多的研究证实, 中医药治疗化疗所引起的不良反应发挥着独特的优势^[19]。张健烽等^[20]通过对2 026例胃癌患者的分析结果提示, 中医药联合化疗可有效缓解恶心呕吐、白细胞减少、血红蛋白减少等不良反应。黄虹超等^[21]发现, 加味扶正抑瘤汤可显著降低化疗不良反应发生率(19.34% vs 45.16%)。本研究结果显示, 2组患者化疗期间严重不良反应主要表现为中性粒细胞减少、白细胞减少、恶心呕吐、血小板减少、肝功能异常, 虽然2组患者的不良反应发生率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$), 但中药组的不良事件总体发生率明显低于对照组, 表明加味扶正抑瘤汤可一定程度缓解进展期胃癌术后气阴两虚型患者辅助化疗期间的不良反应。同时这一阴性结果与本中心既往研究结果^[11]不相符, 考虑可能与本研究入组的病例数较少有关, 因此需要大型前瞻性研究进一步论证。

《脾胃论》有云:“脾胃之气既伤, 而元气亦不能充, 此诸病之所由生也。”中医认为, 脾虚是胃癌发生发展的基础, 手术耗伤人体气血津液, 化疗属热毒之邪耗伤气阴, 久病气阴俱损, 导致胃癌术后易出现气阴两虚证型。故中医治疗宜扶正固本为先, 使正气内存而邪不可干。徐力治疗胃癌多以健脾益气的四君子汤为主方, 辅以疏肝理气、活血化瘀、清热化湿、祛邪抗癌等药物^[22]。匡邵忠等^[23]运用党参、黄芪、白术、茯苓等扶正, 配合白花蛇舌草、全蝎、牡蛎等攻毒散结的方剂治疗胃癌, 临床疗效显著。本研究的加味扶正抑瘤汤在四君子汤基础上化裁而来, 易人参为党参益气健脾, 重用黄芪益气固表, 共为君药; 石斛益胃生津、滋阴清热, 茯苓利水渗湿、健脾宁心, 苍术燥湿健脾、益气养阴, 共为臣药; 薏苡仁利湿健脾散结, 半夏和胃降逆止呕, 配合半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、抑瘤消癥药物, 共为佐药; 甘草调和药性, 为使药。全方配伍得当, 共奏健脾祛湿、益气养阴与解毒散结之功效。

有研究^[24]表明, CEA、CA199及AFP等血清学

肿瘤标志物水平与胃癌患者的预后密切相关, 各项肿瘤标志物水平明显增高往往提示肿瘤细胞正处于活跃增殖期, 易出现复发和转移。本研究结果显示, 治疗后, 中药组患者的血清CEA、AFP水平均较治疗前明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 而血清CA199较治疗前有降低趋势, 但差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组患者治疗后的血清CEA、CA199、AFP水平均无显著性降低($P > 0.05$)。组间比较, 中药组对血清CEA、CA199、AFP水平的降低程度均明显优于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果表明加味扶正抑瘤方协同化疗较单独化疗对肿瘤细胞增殖的抑制作用更加明显。

本研究结果还显示, 中药组治疗后的KPS评分显著高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 同时, 中药组对WHOQOL-100量表的健康状态、行动能力、生活感受、其他日常活动等4个维度的生活质量评分的改善程度均明显优于对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。表明加味扶正抑瘤方可有效提高进展期胃癌术后气阴两虚型患者的生活质量。吴霖光等^[25]的研究报道, 单纯中药组与中医药联合化疗组对KPS评分的改善程度均较化疗组明显, 差异均有统计学意义($P = 0.006$ 、 $P = 0.01$)。惠文涛等^[26]报道, 中药不仅可以缓解化疗毒副反应, 提高化疗完成率, 而且在改善患者术后焦虑、抑郁情绪, 提高患者生活质量方面都有积极作用。而曹妮达等^[27]发现, 中药可改善晚期胃癌患者生活质量, 增强患者对化疗的耐受性, 从而改善患者预后。此外, 本研究还发现, 中药组中位生存期为29.0个月(95% CI: 25.95~31.70), 对照组为22.0个月(95% CI: 19.67~25.58), 中药组的中位生存期明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 表明加味扶正抑瘤方可有效延长进展期胃癌术后气阴两虚型患者的生存时间。

综上所述, 加味扶正抑瘤汤可有效缓解进展期胃癌术后气阴两虚型患者辅助化疗期间的不良反应, 提高患者的生活质量, 延长患者的生存时间, 体现出中医药干预在胃癌治疗过程中的重要作用, 具有较高的临床推广价值。

参考文献:

- [1] MORGAN E, ARNOLD M, CAMARGO M C, et al. The current

- and future incidence and mortality of gastric cancer in 185 countries, 2020–40: A population-based modelling study [J]. *Eclinical Medicine*, 2022, 47: 101404.
- [2] YU J, HUANG C, SUN Y, et al. Effect of laparoscopic vs open distal gastrectomy on 3-year disease-free survival in patients with locally advanced gastric cancer: the CLASS-01 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 321(20): 1983–1992.
- [3] 中华医学会肿瘤学分会, 中华医学会杂志社. 中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)[J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(16): 1169–1189.
- [4] YANG L. Incidence and mortality of gastric cancer in China [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(1): 17–20.
- [5] BANG Y J, KIM Y W, YANG H K, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9813): 315–321.
- [6] 朱超林, 薛维伟, 潘宇, 等. 胃癌中医病名定义规范化研究探讨[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(6): 1489–1490.
- [7] 唐兵, 吴艳阳, 曹雪姣, 等. 四君子汤用于胃癌根治术后的效果及对免疫功能的影响[J]. *中国药业*, 2022, 31(15): 104–107.
- [8] 倪敏, 陈樟树, 彭永海. 十全大补汤配合腹腔化疗对进展期胃癌术后的影响[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2005, 10(3): 288–290.
- [9] 章震, 黄开红, 朱林. 六君子汤加减联合肠内营养对老年胃癌术后气阴两虚证早期营养状态与免疫功能的影响[J]. *吉林中医药*, 2022, 42(9): 1052–1055.
- [10] 蔡炳勤, 陈志强, 谭志健, 等. 蔡炳勤外科学术经验集[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2013.
- [11] 黄采扬, 熊文俊, 吴舒婷, 等. 加味扶正抑瘤汤联合XELOX方案辅助化疗治疗结肠癌随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2022, 42(7): 827–833.
- [12] 王伟, 杨海淦, 罗立杰, 等. 加味扶正抑瘤汤含药血清对结肠癌HT-29细胞的抑制效应及其机制研究[J]. *广州中医药大学学报*, 2014, 31(6): 979–982.
- [13] 邓铁涛. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2013.
- [14] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统——通用不良反应术语标准4.0版[J]. *肿瘤*, 2012, 32(2): 142–144.
- [15] POWER M, HARPER A, BULLINGER M. The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of quality of life in 15 different cultural groups worldwide [J]. *Health Psychol*, 1999, 18(5): 495–505.
- [16] THRIFT A P, EL-SERAG H B. Burden of gastric cancer [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(3): 534–542.
- [17] 季加孚, 梁寒, 詹友庆, 等. CLASSIC研究(胃癌D₂切除术后XELOX辅助化疗)中国亚组报告[J]. *中华胃肠外科杂志*, 2014, 17(2): 133–138.
- [18] NOH S H, PARK S R, YANG H, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(12): 1389–1396.
- [19] 高瑞华, 杨先玉. 中医药防治胃癌化疗所致外周神经毒性的研究进展[J]. *药品评价*, 2022, 19(10): 638–640.
- [20] 张健烽, 刘云霞, 徐叶峰, 等. 中医药联合化疗治疗胃癌术后疗效Meta分析[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(8): 1819–1825.
- [21] 黄虹超, 兰小容. 加味扶正抑瘤汤辅助化疗对胰腺癌免疫功能、血清肿瘤标志物和不良反应的影响[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(10): 720–724.
- [22] 潘迎春, 徐力. 徐力教授逆转胃癌前病变经验[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(33): 3745–3747.
- [23] 匡绍忠, 田丽莉, 王日光. 中药方剂扶正消癥汤对胃癌患者的临床治疗效果和肿瘤标志物的影响[J]. *中国临床实用医学*, 2020, 11(4): 40–43.
- [24] 阴丽慧. CEA、AFP、CA199、CA242、CA724对胃癌诊断及预后的评估价值[J]. *河北医药*, 2020, 42(9): 1348–1350.
- [25] 吴霖光缙, 王婷, 宋和平, 等. 四君子汤加减联合化疗对脾虚型晚期胃癌患者预后影响的双向队列研究[J]. *中医杂志*, 2022, 63(4): 341–348.
- [26] 惠文涛, 咎瑛, 马小斌, 等. 胃癌根治术后养正消积胶囊联合XELOX方案化疗对患者生存质量及免疫功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2015, 23(18): 2624–2627.
- [27] 曹妮达, 赵爱光, 杨金坤. 中西医结合治疗晚期胃癌生存期分析[J]. *中西医结合学报*, 2010, 8(2): 116–120.

【责任编辑: 陈建宏】