

党参、黄芪提取物注射液对减轻肺癌患者化疗毒副反应和生存质量影响的研究*

柏长青¹ 遆新宇¹ 刘关键² 李宁秀³ 董碧蓉⁴

摘要 目的:评价传统中药党参、黄芪提取物-参芪扶正注射液对肺癌患者化疗期间毒副反应和生存质量的影响。方法:采用随机交叉试验设计,观察两个化疗周期,比较试验周期(常规化疗+参芪扶正注射液)和对照周期(常规化疗)化疗毒副反应的发生率、严重程度和生存质量变化。化疗毒副反应按 WHO 标准进行评定,生存质量采用 EORTC QLQ-C30 和 EORTC QLQ-LC13 量表进行测定。结果:本研究共纳入研究病例 130 例,123 例可评价病例,两组患者的基线资料基本相同。试验周期内白细胞减少、血小板减少、恶心/呕吐反应、肝功能异常、蛋白尿和发热等化疗毒副反应的发生率和严重程度明显低于对照周期,化疗期间患者的生存质量发生明显变化,程度明显优于对照周期。结论:党参、黄芪提取物注射液能够明显降低肺癌患者化疗期间常见毒副反应的发生率和严重程度,改善患者化疗期间的生存质量。

关键词 肺癌;化疗;毒副反应;生存质量

中图分类号:R734.2,R730.52,R493 **文献标识码**:B **文章编号**:1001-1242(2006)-08-0707-03

肺癌化疗的毒副反应及其对患者生存质量的影响是医患双方都迫切希望解决的临床问题,对保证患者化疗依从性、提高治疗效果具有重要意义^[1]。我们在国际临床流行病学网络(international clinical epidemiology network, ICLEN)的资助下,采用符合国际惯例的随机对照研究方法,观察了传统扶正中药黄芪、党参的提取物——参芪扶正注射液对减轻肺癌患者化疗毒副反应、改善生存质量的临床疗效,现将结果报告如下:

1 资料与方法

1.1 试验对象

病理组织学或/和病理细胞学确诊,住院接受化疗的肺癌患者。纳入标准为:①年龄 ≤ 70 岁;②生理状况评分采用东部肿瘤协作组(eastern cooperative oncology group, ECOG)标准^[2],为 0 分、1 分或 2 分;③外周血白细胞 $\geq 3.5 \times 10^9/L$,血小板 $\geq 9.0 \times 10^9/L$,血红蛋白 $\geq 9.0 g/L$,血清胆红素、AST、ALT 在正常参考值高限或之下;④无严重感染或其他影响化疗实施的医学问题;⑤能自行阅读、理解和填答生存质量量表;⑥知情同意,依从性好,能连续完成两个化疗周期。

1.2 试验设计^[2]

本研究采用随机交叉设计方案,受试者共完成两个连续的化疗周期,中间间歇 20—30 天(洗脱期)。符合纳入标准的肺癌患者随机分为两组(两种治疗顺序),A 组:第 1 周期给予常规化疗(对照周期),第 2 周期在化疗的同时使用参芪扶正注射液(试验周期);B 组:用药顺序与 A 组相反。

1.3 样本含量计算

主要的化疗毒副反应包括血液学毒性和胃肠道反应,根据文献报道和既往经验,化疗时 II 级以上的毒副反应发生率在 50%以上,现按 50%计算,期望参芪扶正注射液能减少毒副反应的发生率 20%($\Delta=20\%$),取双侧检验 $\alpha=0.05$, $\mu\alpha=1.96$,检验效能 $=0.9$, $\mu\beta=1.28$,代入相关公式^[3],计算得出每组需要样本 56 例,考虑失访因素,按 15%扩大样本含量,两组

共需要患者 129 例。

1.4 用药方案

①参芪扶正注射液 250ml 静脉滴注,60min 内滴完,每日 1 次,化疗前 3 天开始,连用 10 天。对照周期以 5%葡萄糖液代替,剂量和时间同试验周期。②化疗方案:本试验中所选用的化疗方案均是包括顺铂的化疗方案,除 NVB+DDP 方案 8 天内完成外,其余方案均在 5 天内完成,顺铂使用时按临床常规给予水化(即补充足量水份,减轻肾毒性)。③辅助用药:标准止吐方案(恩丹西酮)8mg,于顺铂静滴前 40min,顺铂静滴完成后静脉注射各 1 次,额外止吐用药和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、抗感染药物、静脉营养与支持药物等,按临床需要酌情使用。

1.5 疗效观察指标

①化疗毒副反应:按 WHO 标准判断,本研究重点观察血液学毒性和胃肠道反应,其中临床症状和体征由研究者每日询问、检查和记录,实验室检查指标于化疗开始后根据临床需要,每周至少检查 2 次,直至完成整个试验。②生存质量测定:采用 EORTC 生存质量量表(European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC QLQ-C30)^[10]和 EORTC 肺癌生存质量补充量表(EORTC QLQ-LC13)^[10]中文版(香港大学妇产科学系翻译并进行信度、效度检验, EORTC 提供并授权使用)。生存质量问卷测量于每个周期化疗开始前 3 天和化疗结束后第 8 天进行,由患者自行填写,2 个化疗周期共测量 4 次。重点比较每个化疗周期前后的差值,以反

* 基金项目:国际临床流行病学网络基金资助课题

1 第四军医大学西京医院呼吸内科,陕西西安,710032

2 四川大学医学中心临床流行病学教研室

3 四川大学医学中心公共卫生学院社会医学教研室

4 四川大学华西医院老年病科

作者简介:柏长青,男,博士,副主任医师,副教授

收稿日期:2006-04-03

映化疗对生存质量的影响和参芪扶正注射液对生存质量的改善情况。

1.6 统计学分析

根据资料性质采用秩和检验、 t 检验或 χ^2 检验比较患者的基线资料和毒副反应,化疗毒副反应的严重程度和持续时间,交叉设计的方差分析比较生存质量资料。所有统计计算均在 SPSS10.0 统计软件包中进行,检验水准为 $\alpha < 0.05$ 。

2 结果

2.1 一般情况及基线资料比较

本试验开始时共纳入患者 130 例,每组 65 例,总失访率为 5.4%(7 例),其中 A 组失访 1 例,失访率为 1.5%,B 组失访 6 例,失访率为 9.2%。两组患者的主要临床特征见表 1。

2.2 参芪扶正注射液对化疗毒副反应的影响

见表 2。本试验中未出现化疗相关性死亡,血液学毒性是最主要的毒副反应,非血液学毒性反应主要是恶心、呕吐、肝功能异常、尿蛋白和发热,其他毒副反应还有口腔黏膜炎、脱发、神经-感觉异常、听力损害、出血和感染等。试验周期(加入参芪扶正注射液)上述毒副反应的发生率明显减低,Ⅲ级以上严重毒副反应的持续时间也明显缩短。

2.3 参芪扶正注射液对肺癌患者化疗期间生存质量的影响

见表 3。在正式试验前我们随机选择了 20 名住院的肺癌患者进行了预试验,重复测量(test-retest)的相关系数在 0.632 和 0.885 之间,总的重测信度为 0.789, $P=0.01$,表明该量表具有良好的测量稳定性。化疗对患者的生存质量有明显

的影响,表现为身体状况等维度的记分在化疗后明显下降,LC-13 等维度的记分在化疗后明显增高。加入参芪扶正注射液后(试验周期),这些维度下降或增高的幅度与对照周期相比明显改善。

2.4 参芪扶正注射液的毒副反应

本试验中共有 12 人次发生与参芪扶正注射液可能有关的毒副反应,其中 9 例发生发热反应,3 例发生 AST/ALT 升高,5 例发生静脉炎,但这些反应均较轻微,经相应处理后消失,不影响患者的后续治疗。

表 1 两组患者主要临床特征的比较 (例)

临床特征	A 组	B 组	P 值
例数	64	59	
性别(女/男)	16/48	24/35	0.048
年龄(岁)	57.6±8.9	60.2±8.0	0.092
体表面积(m ²)	1.74±0.15	1.78±0.13	0.118
教育程度			0.781
小学	21	19	
初、高中	30	25	
大专以上	13	15	
入组时 ECOG 评分			0.417
0	16	21	
1	27	20	
2	21	18	
细胞类型			0.563
非小细胞肺癌	57	53	
小细胞肺癌	7	6	
临床分期			
非小细胞肺癌			0.403
Ⅱ	7	3	
Ⅲ	27	24	
Ⅳ	23	26	
小细胞肺癌			0.617
局限期(LD)	4	3	
广泛期(ED)	3	3	

表 2 参芪扶正注射液对化疗毒副反应的影响

项目	0		I 级		II 级		III 级		IV 级		P 值
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
白细胞	0	0.0	6	4.9	65	52.9	39	31	13	10.6	0.019
	1	0.8	3	2.4	48	39.0	52	42.3	19	15.5	
血红蛋白	3	2.4	35	28.5	50	40.7	50	40.7	6	4.9	0.786
	10	8.1	33	26.8	48	39.0	25	20.3	7	5.7	
血小板	3	2.4	32	26.0	59	48.0	22	17.9	7	5.7	0.023
	2	1.6	25	20.3	49	39.8	34	27.6	13	10.6	
恶心	10	8.1	40	32.5	52	42.3	21	17.1	0	0.0	0.026
	3	2.4	29	23.6	66	53.7	25	20.3	0	0.0	
呕吐	1	0.8	7	5.7	94	76.4	18	14.6	3	2.4	0.032
	2	1.6	11	8.9	67	54.5	37	30.1	6	4.9	
AST/ALT	29	23.6	38	30.9	34	27.6	19	15.5	3	2.4	0.044
	20	16.3	30	24.4	45	36.6	24	19.5	4	3.3	
尿蛋白	37	30.1	56	45.5	23	18.7	7	5.7	0	0.0	0.028
	29	23.6	46	37.4	36	29.3	12	9.8	0	0.0	
发热	9	7.3	87	70.7	21	17.1	4	3.3	2	1.6	0.032
	12	9.8	63	51.2	40	32.5	7	5.7	1	0.8	

注:每个项目的上列数字为试验周期,下列数字为对照周期

3 讨论

作为肺癌主要治疗手段的化疗,一方面通过治疗作用提高患者的生存质量,另一方面由于毒副反应降低患者的生存质量。因此,肺癌的化疗应平衡治疗作用和毒副反应两个方面,通过合理的化疗方案或联和拮抗毒副反应的其他药物,最大限度地减少毒副反应的发生率和严重程度,提高患者化疗期间的生存质量和治疗依从性,进而取得良好疗效^[1]。

扶正补益中药在人类与疾病的斗争中已有几千年的应用历史,其中黄芪、党参等是扶正补益中药中的代表药物^[3-4]。近年来运用高科技方法研制了静脉型制剂,方便了临床使

用、提高了患者的治疗依从性。复习已发表的文献,参芪扶正注射液可以明显减轻化疗或放疗的毒副反应,改善患者的体重、临床症状和 Karnofsky 评分、增加近期疗效^[5-12]。从试验方法学看,上述已发表文献可能存在一些混杂因素,特别是对生存质量的评价未采用国际通用的规范化量表,似为不足之处。本试验采用交叉试验设计,是一种自身对照设计,消除了个体差异,避免了人为的选择性偏倚,研究结论更为可信^[2]。

本研究按 WHO 标准观察并记录毒副反应,实验室检查的频率每周至少 2 次,因此,得出的毒副反应发生率、严重程度和持续时间较为可靠。结果表明:在试验周期(化疗+参芪

表3 肺癌患者化疗期间生存质量记分的变化 ($\bar{x} \pm s$)

生存质量 维度	化疗前记分	化疗后记分	化疗前后记 分差值	P值	95%CI
身体状况	72.2±20.9	52.3±21.8	19.9±26.8	0.001	-19.8—7.5
	72.5±20.6	39.0±18.3	33.5±26.3		
认知	40.3±22.2	64.2±20.9	-24.0±26.3	0.005	2.7—14.7
	46.3±22.0	61.7±22.4	-15.3±17.9		
角色	57.5±25.6	50.4±21.5	7.0±29.2	0.116	-10.1—1.1
	54.9±23.6	43.4±22.2	11.5±13.4		
情绪	69.1±18.0	43.2±21.1	26.0±22.0	0.234	-2.1—8.7
	63.2±23.4	40.5±21.0	22.7±24.8		
社会功能	67.9±20.6	35.5±22.3	32.4±27.2	0.244	-3.0—11.7
	71.5±22.6	43.5±23.8	28.1±28.3		
总体感觉	66.8±19.9	50.4±20.0	16.3±16.7	0.002	-12.2—-2.9
	70.0±17.6	46.1±19.0	23.9±20.0		
疲乏感	61.7±22.4	46.3±22.0	15.3±17.9	0.001	-15.4—-4.1
	65.0±19.8	40.0±21.7	25.1±24.7		
恶心/呕吐	64.9±22.9	39.5±21.5	25.4±18.6	0.001	-18.8—-8.7
	66.5±23.1	27.4±21.8	39.2±21.4		
疼痛	34.2±21.3	68.2±18.0	-34.0±27.2	0.006	-17.3—-3.0
	38.0±22.7	61.8±20.2	-23.8±28.2		
呼吸困难	45.4±21.9	57.6±22.7	-12.3±25.5	0.735	-7.6—5.4
	41.3±25.9	52.6±24.3	-11.3±27.1		
失眠	39.0±27.3	67.8±28.9	-28.7±34.3	0.001	-25.3—-7.3
	45.3±30.5	57.5±29.9	-12.4±37.1		
食欲	73.5±22.2	23.0±23.0	50.4±23.9	0.001	-26.6—-13.5
	84.0±20.2	13.5±19.0	70.5±23.8		
便秘	46.9±30.7	56.6±28.3	-9.8±40.7	0.189	-13.5—-2.7
	48.2±28.1	52.6±28.0	-4.3±24.5		
腹泻	62.9±29.3	38.5±27.7	24.4±33.9	0.500	-10.7—5.3
	67.5±26.1	40.4±29.0	27.1±33.7		
肺癌症状 整体得分	44.6±21.2	64.8±19.1	-20.0±17.2	0.001	-12.0—-5.9
	45.3±21.8	56.7±20.9	-11.3±9.5		

①上列数字为试验周期,下列数字为对照周期,P值和95%CI为试验周期与对照周期化疗前后记分差值的比较

扶正注射液),患者的白细胞减少、血小板减少、恶心反应、呕吐反应、AST/ALT异常、蛋白尿和发热反应的严重程度明显低于对照周期(化疗+5%葡萄糖液),上述严重毒副反应的持续时间也短于对照周期,而上述指标在两种用药顺序之间无明显差异。这一结果表明:参芪扶正注射液具有减轻化疗毒副反应的临床疗效,与既往的研究结果相同。

根据有关标准,对肺癌患者化疗期间的毒副反应进行客观评定,从一个侧面反映了化疗给患者带来的不良影响,无疑是非常重要的,但这种评定并不能真正反映患者自身的主观感觉,而生存质量量表给我们提供了这样一种工具,它能够真正反映出化疗毒副反应给患者带来的主观不适,而且是一种心理、生理、情感的多维反映,符合生物、心理、社会医学模式,已作为肿瘤治疗的终点指标之一,在国内外的肿瘤研究中广为应用并形成了多种专用量表^[13-14]。国内既往的研究多采用Karnofsky评分粗略的评价生存质量,本研究首次采用国外公认的癌症患者生存质量量表EORTC QLQ-C30和EORTC QLQ-LC13测定肺癌患者化疗期间的生存质量^[13-15],因而较既往的研究更全面和客观。本研究表明化疗期间患者生存质量发生了明显的变化,但各种维度的变化是不同的,其中身体状况、总体感觉、疲乏感、恶心/呕吐、食欲减退等维度的记分在化疗后有明显降低,而感知功能、疼痛感、失眠和

肺癌症状整体得分等维度的记分在化疗或却有不同程度的改善。参照Osoba和James的研究方法^[16],我们用化疗前后生存质量记分的差值进行比较分析,发现在试验周期生存质量记分在上述维度的变化明显优于对照周期,结果表明参芪扶正注射液能够改善患者化疗期间的生存质量。

参考文献

- [1] Laskin JJ, Sandler AB. State of the art in therapy for non-small cell lung cancer[J]. Cancer Invest, 2005, 23 (5):427—442.
- [2] 王家良. 临床流行病学—临床科研设计、衡量与评价[M]. 第2版. 上海:上海科学技术出版社,2001.73—77.
- [3] 李中平.《金匱要略》治虚法浅议 [J]. 实用中医药杂志,2004,20 (12):718—719.
- [4] 刘嘉湘. 扶正抗癌、益寿延年[J]. 中国中西医结合杂志,2003,23 (8):614.
- [5] 黄志庆,田华琴,郎江明,等. 黄芩注射液对晚期恶性肿瘤患者生存质量、肿瘤坏死因子和免疫功能的影响[J]. 中华现代中西医杂志,2003,1(2):97—99.
- [6] 辛明, 王金华, 周春宇,等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗消化道恶性肿瘤的临床观察 [J]. 中国中西医结合杂志,1998,18(11):658—661.
- [7] 周柯鑫,王金华,刘宝宽,等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗胃癌临床疗效观察[J]. 中国中西医结合杂志,1999,19(1):11—13.
- [8] 林钧华,宁明志. 参芪扶正注射液治疗恶性肿瘤的临床疗效观察 [J]. 上海中医药杂志,2000,34(12):18—20.
- [9] 李佩文,毕国文,刘宝宽,等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤的临床观察[J]. 中国中药杂志,2000,25(2):115—117.
- [10] 李乃卿,史晓光,周柯鑫,等. 参芪扶正注射液配合化疗治疗恶性肿瘤临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合外科杂志,2002,8(5):323—327.
- [11] 赵兴. 参芪扶正注射液减轻肿瘤放疗毒副反应的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志,2004,24(9):857—858.
- [12] 刘城林,陈为平,崔书中,等. 参芪扶正注射液辅助化疗治疗老年非小细胞肺癌临床观察 [J]. 中国中西医结合,2004,24(10):901—903.
- [13] Moinpour CM, Feigl P, Metch B, et al. Quality of life end points in cancer clinical trials: review and recommendations[J]. J Natl Cancer Inst,1989,81:485—495.
- [14] Brown J, Thorpe H, Napp V, et al. Assessment of quality of life in the supportive care setting of the big lung trial in non-small-cell lung cancer [J]. J Clin Oncol, 2005,23 (30):7417—7427.
- [15] Osoba D, Hsu MA, Copley-Merriman C, et al. Stated preferences of patients with cancer for health-related quality-of-life (HRQOL) domains during treatment[J]. Qual Life Res,2006,15 (2):273—283.
- [16] Osoba D, Benny Z, David W, et al. Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life [J]. Support care cancer,1997,12(5):307—313
- [17] Oken MM, Creech RH, Tormey DC, et al. Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group[J]. Am J Clin Oncol, 1982, 5(6): 649—655.
- [18] Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology[J]. J Natl Cancer Inst,1993,85(5):365—376.
- [19] Hjermstad MJ, Fossa SD, Bjordal K, Kaasa S. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire [J]. J Clin Oncol, 1995, 13(5):1249—1254.