



· 临床 ·

# 参附注射液治疗晚期癌症患者癌因性疲乏的临床研究

顾叶春<sup>1,2</sup>, 许虹波<sup>1</sup>, 赵茂森<sup>2\*</sup>

(1. 温州医学院, 浙江 温州 325000;

2. 温州市中西医结合医院, 浙江 温州 325000)

**[摘要]** 目的:研究参附注射液治疗晚期癌症患者癌因性疲乏的临床疗效。方法:从2005年9月到2009年6月,选择在本院接受治疗的113例晚期癌症患者,分为实验组和对照组。实验组接受参附注射液+常规治疗,对照组仅予常规治疗。治疗3周后比较两组的癌因性疲乏程度、血红蛋白、免疫功能、心功能及血液黏度的差异。同时分析癌因性疲乏与其他观测指标的相关性。结果:实验组在缓解癌因性疲乏程度、提高血红蛋白、部分免疫指标和心功能以及降低血液黏度等方面均优于对照组。而且癌因性疲乏与血红蛋白和细胞免疫功能呈负相关,与心功能不全分级呈正相关。结论:参附注射液能通过改善晚期癌症患者的贫血状况、细胞免疫功能和心功能来有效缓解癌因性疲乏。

**[关键词]** 参附注射液;晚期癌症;癌因性疲乏

晚期癌症患者的生活质量往往很差,而疲乏是影响生活质量的一个重要因素。因此,随着临床对改善晚期癌症患者生活质量的越来越重视,癌因性疲乏作为一个单独的概念也被提出,并得到了日趋深入的研究。癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是指由癌症或癌症治疗引起的一种持续的主观上的疲劳感<sup>[1]</sup>。基于中药对于癌症的独特治疗效果,本院在2005年9月至2009年6月期间用参附注射液(shenfu injection, SF)治疗晚期癌症患者癌因性疲乏63例,疗效满意。

## 1 对象与方法

### 1.1 对象

选择在本院接受治疗的部分晚期癌症患者,共113例。纳入标准:①经病理学确诊的恶性肿瘤;②临床分期为Ⅲ期、Ⅳ期;③已完成全部放化疗疗程后1个月以上,或未接受放化疗。排除标准:①有消化道梗阻;②已经脑转移;③严重贫血( $Hb \leq 60 g \cdot L^{-1}$ );④严重心功能不全(心功能Ⅳ级);⑤严重肝功损害(Child-Pugh C级)。根据患者意愿将所有研

究病例分成实验组和对照组。其中实验组63例,男33例,女30例;年龄43~80岁,平均 $(59.17 \pm 8.56)$ 岁;肺癌6例,乳腺癌12例,胃癌15例,结肠癌9例,直肠癌12例,肝癌7例,胰腺癌2例。对照组50例,男29例,女21例;年龄41~83岁,平均 $(60.20 \pm 9.66)$ 岁;肺癌5例,乳腺癌9例,胃癌13例,结肠癌7例,直肠癌10例,肝癌5例,胰腺癌1例。

2组在性别、年龄、肿瘤类型、临床分期、接受放化疗患者比例、病程、Karnofsky 体能评分、体重指数、肝功分级及心肺功能等方面的差异无统计学意义,具有可比性。

### 1.2 治疗方法

实验组使用SF+对症支持治疗,对照组仅予对症支持治疗。SF(雅安三九药业有限公司,批号050604, 060102, 060303, 071007, 071104, 071214, 080103, 080302, 080818, 081207)使用方法:50 mL参附注射液加入5%葡萄糖溶液或0.9%生理盐水250 mL,静脉滴注,每日1次,连用3周为1个疗程;对症支持治疗包括止痛、止吐、止咳化痰以及适当的营养支持等。2组心衰患者常规予以抗心衰治疗,包括强心、利尿、使用ACEI类药物等。

### 1.3 评价指标

在参附注射液使用前和使用1个疗程后的第1

**[收稿日期]** 2009-11-13

**[通信作者]** \* 赵茂森, 副主任医师, Tel: (0577) 88931685, E-mail: guyechun@

**[作者简介]** 顾叶春, 住院医师, 研究方向为肿瘤疾病的中西医结合治疗, Tel: 13780179261



天及时完成对实验组和对照组多个指标的评价。评价指标包括①CRF:使用 Piper 疲乏量表(Piper fatigue scale, PFS)评价患者的 CRF;PFS 从感觉、情绪、认知、行为等 4 个方面分别测量患者的主观疲劳程度,共有 22 项条目,每项都用分值评价(0 分为无疲乏,10 分最严重),所得总分除以 22 即为患者的疲乏分值,分值越高表示 CRF 程度越重;所测的疲乏程度常分成 3 个等级,0~3 分为无或轻度疲乏,4~6 分为中度疲乏,≥7 分为重度疲乏。②血红蛋白(Hb):检测外周静脉血,了解 Hb 变化。③免疫功能:检测静脉血免疫球蛋白 IgG, IgA, IgM 以及 T 细胞亚群(CD3, CD4)等。④心脏功能不全分级:采用美国纽约心脏病学会分级标准, I 级指日常活动不受限,一般活动不引起乏力、心悸、呼吸困难等; II 级指轻度体力活动受限,一般活动可引起乏力、心悸、呼吸困难等; III 级指体力活动明显受限,轻度活动可引起乏力、心悸、呼吸困难; IV 级指休息状态可引起乏力、心悸、呼吸困难等。⑤血液黏度:采用血液流变学测定仪测定全血高切、低切黏度。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件分析实验结果。采用 *t* 检验比较 2 组计量资料,采用  $\chi^2$  检验比较 2 组

计数资料,采用相关分析检验 CRF 与其他观测指标的相关性。

## 2 结果

### 2.1 CRF

治疗前 2 组 CRF 差异无统计学意义。治疗 1 个疗程后,实验组 CRF 较治疗前减轻,且较对照组轻,均具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 1)。

表 1 治疗前后实验组和对照组的 CRF(例)

组别	<i>n</i>	疲乏程度			
		无或轻	中	重	
实验	治疗前	63	19	33	11
	治疗后	44 <sup>1,2)</sup>	16 <sup>1,2)</sup>	3 <sup>1,2)</sup>	
对照	治疗前	50	16	25	9
	治疗后	22	21	7	

注:与本组治疗前比<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比<sup>2)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.2 其他评价指标

治疗前 2 组患者的其他评价指标也无明显统计学差异。治疗 1 个疗程后,实验组 Hb 升高、部分免疫功能(IgG, CD3 和 CD4)增强、心脏功能改善、血液黏度降低等均优于对照组,具有统计学意义( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 治疗前后实验组和对照组的其他评价指标

组别	Hb /g · L <sup>-1</sup>	免疫功能				心功能			血液黏度/mPa · s			
		IgG/g · L <sup>-1</sup>	IgA/g · L <sup>-1</sup>	IgM/g · L <sup>-1</sup>	CD3/%	CD4/%	I 级	II 级	III 级	全血高切	全血低切	
实验	治疗前	93.30 ± 11.63	7.78 ± 2.27	2.28 ± 1.35	1.44 ± 0.56	54.16 ± 9.84	34.79 ± 6.09	3	34	26	6.65 ± 1.38	15.37 ± 4.07
	治疗后	100.9 ± 10.5 <sup>2,3)</sup>	9.56 ± 2.33 <sup>1,3)</sup>	2.95 ± 1.60	1.91 ± 0.63 <sup>1)</sup>	60.43 ± 6.62 <sup>1,3)</sup>	40.04 ± 5.10 <sup>2,3)</sup>	37 <sup>2,3)</sup>	23 <sup>2,3)</sup>	3 <sup>2,3)</sup>	5.62 ± 1.10 <sup>1,3)</sup>	11.90 ± 3.10 <sup>2,3)</sup>
对照	治疗前	90.15 ± 10.76	7.93 ± 2.72	2.19 ± 1.24	1.53 ± 0.70	52.93 ± 8.97	35.59 ± 7.03	1	26	23	6.89 ± 1.64	14.62 ± 3.51
	治疗后	91.90 ± 9.56	8.06 ± 2.11	2.32 ± 1.07	1.56 ± 0.71	53.93 ± 8.92	35.84 ± 6.91	17	27	6	6.61 ± 1.32	14.04 ± 3.28

注:与本组治疗前比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与对照组治疗后比较<sup>3)</sup> $P < 0.05$ 。

### 2.3 实验组 CRF 与其他评价指标的相关性

**2.3.1 CRF 得分与 Hb 值** 治疗前后 CRF 得分与 Hb 值均呈负相关( $r$  分别为 -0.299 和 -0.308,  $P < 0.05$ )。

**2.3.2 CRF 得分与免疫指标** 治疗前 CRF 得分与 CD3(%) 值呈负相关( $r = -0.253, P < 0.05$ ),但是治疗后 CRF 得分与 CD3(%) 无相关( $r = -0.239$ );治疗前后 CRF 得分与 CD4(%) 均呈负相关( $r$  分别为 -0.265, -0.285,  $P < 0.05$ );CRF 得分与其他所测免疫指标值在治疗前后均无相关。

**2.3.3 CRF 程度等级与心功能不全分级** 治疗前后 CRF 程度等级与心功能不全分级均呈显著正相

关( $r$  分别为 0.390, 0.458,  $P < 0.01$ )。

**CRF 得分与血液黏度** CRF 得分与全血高、低切黏度值在治疗前后均无相关。

## 3 讨论

### 3.1 贫血与 CRF

肿瘤相关性贫血(cancer-related anemia)是指由于肿瘤本身或由于肿瘤患者经治疗(诸如放疗、化疗)后引起的贫血。贫血的发生率与肿瘤的类型、严重程度相关,一般为 50%~60%<sup>[2]</sup>。原因包括<sup>[2]</sup>:①肿瘤浸润骨髓,影响骨髓造血功能;②急慢性出血、溶血;③营养(铁、叶酸、维生素 B)缺乏;④促红细胞生成素(EPO)生成减少,或炎性介质影响



EPO 的利用;⑤放化疗抑制骨髓等。在本研究中亦发现晚期癌症患者中,贫血具有较高的发病率。贫血患者一般表现为头晕、乏力、心慌等,可能和 CRF 具有相关性。作者运用统计学方法分析后发现,治疗前 Hb 值与 CRF 得分呈负相关( $P < 0.05$ )。因此,可以设想只要参附注射液能够改善贫血,也就能够改善患者的癌因性疲乏。

现代药理学研究证实 SF 能促进骨髓干细胞分化增殖和改善骨髓造血微循环,减轻化疗药物对人体骨髓造血功能的损害。另有研究表明,SF 可以显著降低恶性肿瘤患者血清中 IL-6 和 TNF- $\alpha$  等炎症细胞因子水平,干预细胞因子对造血干细胞和肿瘤细胞增殖和分化的调控作用<sup>[3]</sup>。本研究显示,实验组在使用 SF 治疗后贫血的改善明显优于对照组。

治疗后,实验组 Hb 值仍与 CRF 得分呈负相关,因此作者认为 SF 可能通过对贫血的改善来缓解晚期癌症患者的 CRF。

### 3.2 免疫与 CRF

现代医学证实机体免疫力低下是肿瘤形成的主要原因之一。随着肿瘤的进展,机体的免疫功能进一步降低。另外,肿瘤患者接受的放化疗也会在很大程度上抑制机体免疫功能,如化疗药环磷酰胺可使胸腺明显萎缩,通过诱导胸腺细胞凋亡而抑制免疫<sup>[4]</sup>。因此,在晚期癌症患者,尤其是接受过放化疗的患者中,免疫功能低下的发生率很高,这在本研究中得到证实。同时,作者发现治疗前晚期癌症患者的细胞免疫功能指标(CD3 和 CD4)与 CRF 得分呈负相关。但是作者未发现体液免疫功能指标与 CRF 得分的相关性。这可能与细胞免疫在肿瘤免疫中起主要作用有关。细胞免疫功能与 CRF 相关性的发现为通过提高肿瘤患者的免疫功能来缓解 CRF 提供了理论支持。

现代药理研究发现,SF 可明显调节晚期肿瘤患者的免疫球蛋白及补体水平;人参有抗氧化、抗细胞凋亡、提高细胞免疫作用,附子有提高小鼠体液免疫及血清补体水平,使淋巴细胞转化率明显上升的作用;而且参附注射液还能通过促进骨髓干细胞分化增殖、改善骨髓微循环,减轻化疗对于骨髓的抑制作用<sup>[5]</sup>。因此,SF 对于提高晚期癌症患者免疫功能具有积极的作用。这与本研究结果基本相符。

使用 SF 治疗 1 个疗程后,作者仍然发现 CD4 (%) 值与 CRF 得分呈负相关,因此作者考虑提高细

胞免疫功能可能是 SF 缓解 CRF 的机制之一。

### 3.3 心功能与 CRF

在晚期癌症患者中心功能不全具有较高的发病率,张晓东等报道 84 例晚期癌症患者中 48 例有心功能不全,发病率为 57.1%<sup>[6]</sup>。其原因可能有:①肿瘤直接侵犯心脏,引起心包积液,使心输出量减少;②肿瘤细胞分泌的各种非特异性炎症因子通过多种途径导致的心肌收缩力下降,心肌炎症,心肌细胞凋亡等<sup>[7-8]</sup>;③肿瘤晚期导致电解质紊乱,如低血钾、低血钙等都可以发生各种心律失常、心包积液等<sup>[9]</sup>;④输液过多过快,使心脏负荷过重;⑤胸部放疗可使心包、心肌、心瓣膜、传导系统及冠状动脉等受累,引起心功能不全<sup>[9]</sup>;⑥化疗药物的心脏毒性引起心肌缺血、心功能不全<sup>[9]</sup>。心功能不全一般表现为心悸、乏力、呼吸困难等,认为也可能与 CRF 有关,通过统计学分析证实心功能不全分级与 CRF 程度等级存在显著正相关( $P < 0.01$ )。

SF 的主要成分为红参和附子。红参有增强心肌收缩力,降低周围血管阻力及心肌耗氧量的作用,且有清除氧自由基,抑制脂质氧化反应而保护心肌的作用<sup>[10]</sup>。而附子制剂及有效成分对多种动物离体和原位心脏、正常和衰竭心脏均有明显的强心作用<sup>[11]</sup>。本研究证实 SF 具有明显的改善心功能作用。

进一步通过统计学分析,治疗后心功能不全分级仍与 CRF 程度等级呈显著正相关,因此作者认为改善心功能是 SF 缓解 CRF 的主要机制之一。

### 3.4 血液黏度与 CRF

有研究表明,癌症患者大多处于血液高凝状态<sup>[12]</sup>。原因可能为:①某些肿瘤细胞分泌血小板凝集活性因子,能提高血小板黏附能力<sup>[13]</sup>;②肿瘤细胞本身还能产生某种蛋白直接激活凝血因子<sup>[14]</sup>;③肿瘤细胞改变红细胞表面电荷,使红细胞聚集性增加,血黏度增高<sup>[13]</sup>;④抑郁情绪致儿茶酚胺分泌过多,诱发血小板聚集<sup>[13]</sup>。在本研究中亦发现多数患者处于高血凝状态,但是在与 CRF 作相关性分析时,作者未发现两者的相关性。因此,参附注射液可能不是直接通过改善血液黏度来缓解 CRF。

经动物试验证实,SF 可显著降低正常家兔血液黏度,明显改善血液流变性,加快血流速度,且具明显对抗 ADP 诱导的血小板聚集作用,可增加离体兔心冠状动脉血流量,增大离体兔耳血流,增加大鼠后

肢血管灌流量;可降低心衰伴高黏血症的血液黏滞度<sup>[5]</sup>。本研究结果显示 SF 能有效降低晚期癌症患者的血液黏度,尤其是对于全血低切黏度。

尽管经过统计学分析,晚期癌症患者的血液黏度与 CRF 无明显相关性,但是降低血液黏度有利于心肌血供的改善,提高心功能,对于缓解 CRF 可能仍有间接的作用。

总之,SF 能有效缓解晚期癌症患者的 CRF,其机制可能是通过改善患者的贫血状况、心功能以及提高细胞免疫功能来缓解 CRF。另外,从中医的角度分析:参附注射液具有大补元力、益气固脱的作用,因此可以明显改善疲劳、乏力等症状<sup>[15]</sup>。

#### [参考文献]

[1] 杨守梅,陈磊. 癌症相关疲劳的诊断与处理[J]. 国际肿瘤学杂志,2007,34(1):71.  
[2] 林果为,王小钦. 提高肿瘤相关性贫血的诊断和治疗水平[J]. 肿瘤,2008,28(9):727.  
[3] 陈越,蒋霆辉,孙贤俊,等. 参附注射液治疗肿瘤慢性病性贫血临床观察及机制初探[J]. 山东医药,2009,49(8):72.  
[4] 王冠军,李薇,蔡露. 环磷酸腺苷诱发大鼠胸腺细胞凋亡的研究[J]. 中国免疫学杂志,1999,15(8):360.  
[5] 封文军,何明大. 参附注射液对晚期肿瘤患者免疫球蛋白及

血液流变性的影响[J]. 中国中医急症,2002,11(5):362.  
[6] 张晓东,廖盛日,李志宏,等. 晚期肿瘤病人心功能分析[J]. 中国肿瘤,2001,10(6):364.  
[7] 张铨,叶平. 炎性细胞因子与左心室重构[J]. 国外医学·老年医学分册,2004,25(1):30.  
[8] 王笑梅,司良毅. 老年终末期肿瘤患者血浆脑利钠肽前体水平变化及其临床意义[J]. 重庆医学,2006,35(22):2064.  
[9] 张丽媛,邓小琴,苏红,等. 恶性肿瘤患者治疗期间心电图1000例分析[J]. 岭南急诊医学杂志,2006,11(4):296.  
[10] 丁大植,沈铁宽,崔银泽,等. 红参对充血性心力衰竭的疗效及其作用机理的研究[J]. 中国中西医结合杂志,1995,15(6):327.  
[11] 刘积伦. 参附注射液治疗慢性充血性心力衰竭对心脏重构和心功能的影响[J]. 陕西中医学院学报,2008,31(4):16.  
[12] 陈可冀,史载详. 实用血瘀证学[M]. 北京:人民卫生出版社,1999:509.  
[13] 阎飞,张定昌,李爱武,等. 血液流变性在肺癌发展过程中的变化规律[J]. 现代肿瘤医学,2004,12(4):278.  
[14] 何晓薇,林田. 血液流变学在原发性肺癌和转移性肺癌的变化特性探讨[J]. 四川肿瘤防治,2007,20(2):116.  
[15] 朱红,中良方,涂青松. 参附注射液辅助治疗中晚期恶性肿瘤对提高生活质量的临床研究[J]. 中国现代医学杂志,2003,13(6):40.

## Clinical study on effect of Shenfu injection treating cancer-related fatigue of patients with advanced carcinoma

GU Yechun<sup>1,2</sup>, XU Hongbo<sup>1</sup>, ZHAO Maosen<sup>2\*</sup>

(1. Wenzhou Medical College, Wenzhou 325000, China;

2. Wenzhou Hospital of Integrated Traditional and Western Medicine, Wenzhou 325000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Shenfu injection(SF) treating cancer-related fatigue(CRF) of the patients with advanced carcinoma. **Method:** From September 2005 to June 2009, 113 patients with advanced carcinoma who was treated in our department were selected, and were divided into test group and control group. The test group was treated with SF and common method, while the control group only was treated with common method. Three weeks later, CRF, hemoglobin(Hb), immune function, cardiac function and blood viscosity were compared between the two groups. Meanwhile, the correlations between CRF and the other indicators were analyzed. **Result:** The test group was treated more effectively than the control group in some ways, such as relieving CRF, improving hemoglobin, some immune indicators, and cardiac function, and reducing blood viscosity. Moreover, CRF had negative correlation with Hb and cell-mediated immune, and had positive correlation with cardiac disfunction degree. **Conclusion:** SF could relieve CRF of the patients with advanced carcinoma effectively by treating anemia and improving cell-mediated immune and cardiac function.

[Key words] shenfu injection; advanced carcinoma; cancer-related fatigue

doi: 10.4268/cjcm20100725

[责任编辑 刘 ■ ]