

人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗晚期胃癌临床研究

张文婷, 张辉, 王春华

三门峡市中医院综合内科, 河南 三门峡 472000

[摘要] 目的: 观察人参大黄汤联合吴茱萸外敷对晚期胃癌患者肠胃功能和免疫功能的影响。方法: 选取晚期胃癌患者 79 例, 根据治疗方法不同分为观察组 47 例和对照组 32 例。对照组在基础化疗上采取吴茱萸外敷, 观察组在对照组基础上加用人参大黄汤治疗。评价 2 组临床疗效, 比较 2 组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间, 比较 2 组治疗前后胃肠道功能评分 (GSRS)、血清中胃动素 (MTL)、血管活性肠肽 (VIP)、中医证候评分和 T 细胞亚群水平, 观察 2 组胃肠道并发症及治疗后 7、14、28 d 的生活质量评分 (QOL)。结果: 观察组胃肠功能恢复优良率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间均短于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 GSRS 评分、MTL 水平较治疗前降低, VIP 水平较治疗前升高 ($P < 0.05$); 且观察组 GSRS 评分、MTL 水平低于对照组, VIP 水平高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组各项中医证候评分低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组各项中医证候评分低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前升高, CD8⁺较治疗前降低 ($P < 0.05$); 且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组, CD8⁺水平低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组治疗后 14、28 d 的 QOL 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。观察组胃肠道并发症发生率低于对照组 ($P < 0.05$)。结论: 人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗能够有效改善胃癌患者化疗期间胃肠道功能及机体免疫功能, 提高生活质量。

[关键词] 胃癌; 人参大黄汤; 吴茱萸外敷; 化疗; 胃肠道功能; T 细胞亚群; 胃肠激素; 中医证候评分

[中图分类号] R735.2 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 07-0170-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.07.035

Clinical Study on Renshen Dahuang Decoction Combined with External Application with Euodiae Fructus for Advanced Gastric Cancer

ZHANG Wenting, ZHANG Hui, WANG Chunhua

Abstract: **Objective:** To observe the effect of Renshen Dahuang Decoction combined with external application with Euodiae Fructus on gastrointestinal function and immune function in patients with advanced gastric cancer. **Methods:** A total of 79 cases of patients with advanced gastric cancer were selected and divided into the observation group and the control group according to different treatment methods, with 47 and 32 cases in each group respectively. The control group was treated with the external application with Euodiae Fructus based on basic chemotherapy, and the observation group was additionally treated with Renshen Dahuang Decoction based on the treatment of the control group. Clinical effects were evaluated in the two groups. The time of first exhaust, the time of first defecation, the recovery time of borborygmus, the scores of Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS), serum motilin (MTL), and vasoactive intestinal peptide (VIP) in serum, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and T cell subgroup levels were compared between the two groups before and after treatment. The scores of Quality of Life

[收稿日期] 2021-11-15

[修回日期] 2023-02-01

[作者简介] 张文婷 (1983-), 女, 主治医师, E-mail: zhangwt2899@163.com。

(QOL) at 7, 14, and 28 days after treatment and gastrointestinal complications were observed in the two groups. **Results:** The excellent and good rate of gastrointestinal function recovery in the observation group was significantly higher than that in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The time of first exhaust, the time of first defecation, and the recovery time of borborygmus in the observation group were shorter than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, GSRS scores and MTL levels in the two groups were decreased when compared with those before treatment, VIP levels were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); GSRS scores and MTL levels in the observation group were lower than those in the control group, and the VIP level was higher than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment, TCM syndrome scores in the two groups were lower than those before treatment ($P < 0.05$), and the scores in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the two groups were increased when compared with those before treatment, and the levels of $CD8^+$ were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$); the levels of $CD3^+$, $CD4^+$, and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were higher than those in the control group, and $CD8^+$ level in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The QOL scores at 14 and 28 days after treatment in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of gastrointestinal complications in the observation group was lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Renshen Dahuang Decoction combined with external application with Euodiae Fructus can effectively improve gastrointestinal function, immune function and quality of life in patients with advanced gastric cancer during chemotherapy.

Keywords: Gastric cancer; Renshen Dahuang Decoction; External application with Euodiae Fructus; Chemotherapy; Gastrointestinal function; T cell subgroup; Gastrointestinal hormones; Traditional Chinese medicine syndrome scores

现代医学通常选择手术、放疗、化疗等手段来治疗胃癌,对晚期胃癌患者进行单剂化疗或联合化疗,药物副作用有可能导致患者胃肠道功能恢复时间延长、免疫功能紊乱,造成食欲减退、呕吐等多种并发症^[1]。化疗后的恢复期选用中医药治疗能减少药物的不良反应、提高患者的生活质量,同时也可在一定程度上抑制胃癌的转移和复发^[2]。已有研究表明,中药能在抑制癌细胞增殖的同时能缓解不良反应^[3],中医理疗法能调节机体的脏腑功能、恢复气血状态,提高胃肠道重建速度和机体自身抗肿瘤能力,保护机体免疫力^[4],有效预防化疗不良反应的发生(如恶心、呕吐、白细胞减少、胃肠道出血等)。本研究采用人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗晚期胃癌患者,观察患者胃肠功能及免疫功能变化情况,以期为临床应用提供参考。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参考《中华医学会胃癌临床诊疗指南(2021版)》^[5]制定胃癌诊断标准。胃肠道症状主要表现为便血、呕吐、体质量减轻、持续性上腹痛、黄疸、腹水,部分患者可出现吞咽困难或反流;病理学检测可见癌组织浸润超过固有肌层。

1.2 纳入标准 符合晚期胃癌的诊断标准(Ⅲb、Ⅳ期);预计生存期>3个月;无手术指征或术后复发;临床及随访资料完整。

1.3 排除标准 接受免疫制剂治疗或服用激素类药物;伴有精神障碍患者;残胃癌、残胃复发癌等多原恶性肿瘤。

1.4 一般资料 回顾性选取2018年4月—2020年5月三门峡市中医院收治的79例晚期胃癌患者作为研究对象,根据不同治疗方案分为观察组47例和对

照组 32 例。观察组男 21 例,女 26 例;年龄 38~71 岁,平均 (44.90 ± 5.81) 岁;肿瘤分期:Ⅲb 期 17 例,Ⅳ期 30 例。对照组男 14 例,女 18 例;年龄 42~70 岁,平均 (46.09 ± 2.92) 岁;肿瘤分期:Ⅲb 期 14 例,Ⅳ期 18 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 治疗方法

2 组均给予基础化疗。替吉奥胶囊(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20100135)治疗,每天 2 次,早、晚餐后服用。体表面积 $<1.25\text{ m}^2$:40 mg/次;体表面积 $1.25\sim 1.50\text{ m}^2$:50 mg/次;体表面积 $>1.50\text{ m}^2$:60 mg/次。连续治疗 6~8 个月、间歇 2 周为 1 个疗程,接受为期 2 个疗程的治疗。

2.1 对照组 在基础治疗上给予吴茱萸外敷。患者仰卧位,选取肚脐部的神阙穴。将吴茱萸(10 g)捣研成粉,加入一定量的白醋调成稠状。根据患者体质分为胃肠属寒者和热者,前者使用生姜汁调药,后者则选用黄连水浸液调药,用可贴式敷料粘于神阙穴。敷 24 h 后取掉,每次用药间隔 24 h。3 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

2.2 观察组 在对照组基础上采用人参大黄汤治疗。处方:生大黄 25 g,人参 15 g。每天 1 剂,水煎取汁 200 mL,早晚温服。3 周为 1 个疗程,连续治疗 3 个疗程。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①化疗后首次排气时间、首次排便时间及肠鸣恢复时间。肠鸣恢复时间通过每隔 4 h 进行 1 次全腹部听诊(肠鸣音恢复正常:患者肠鸣音 ≥ 3 次/min)统计。②胃肠道症状评分。采用胃肠道症状分级量表(GSRS)评估患者胃肠道症状,量表包括腹痛、烧心、返酸、上腹部紧抽感、恶心或呕吐、腹部肠鸣音、腹胀、嗝气、排气增多、排便增多、排便减少、大便稀、大便干结、排便紧迫感及排便不尽感共 15 个小项,采用 7 级评分法,分数范围 1~7 分,总分 15~105 分,分数越高表明患者胃肠道症状越严重。③胃肠激素水平。取 2 mL 静脉血于抗凝管中,离心分离血清,选用酶联免疫吸附(ELISA)法测定患者血清胃动素(MTL)、血管活性肠肽(VIP)水平。④中医证候评分。观察患者喜温喜按、胃脘冷痛、空腹痛甚、胃脘饱胀等临床症状,按无、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分,分数越低

说明症状越轻。⑤T 细胞亚群水平。采用 FC500 流式细胞仪(美国 Beckman 公司)检测患者治疗前后 T 细胞亚群($\text{CD}3^+$ 、 $\text{CD}4^+$ 、 $\text{CD}8^+$ 的百分比及 $\text{CD}4^+/\text{CD}8^+$ 的比值)。⑥生活质量。采用生活质量(QOL)量表进行评价,满分 60 分。51~60 分为良好,41~50 分为较好,31~40 分为一般,21~30 为差, <20 分为极差。

3.2 统计学方法 采用 SPSS21.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 优:化疗后 1 d 内排气排便,肠鸣音 3~5 次/min;良:化疗后 2 d 内排气排便,肠鸣音 1~2 次/min;中:化疗后 3 d 内排气排便,不曾进食,有恶心呕吐感;差:术后 72 h 仍未排气排便,未曾进食,且有明显腹部膨胀,伴随恶心、呕吐等胃肠道症状。优良率=(优+良)例数/总例数 $\times 100\%$ 。

4.2 2 组胃肠功能恢复情况比较 见表 1。观察组胃肠功能恢复优良率高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组胃肠功能恢复情况比较						例(%)
组别	例数	优	良	中	差	优良率
观察组	47	14(29.79)	17(36.17)	11(23.40)	5(10.64)	31(65.96) ^①
对照组	32	4(12.50)	6(18.75)	12(37.50)	10(31.25)	10(31.25)

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.3 2 组胃肠功能比较 见表 2。观察组首次排气时间、首次排便时间、肠鸣恢复时间均短于对照组($P<0.05$)。

表 2 2 组胃肠功能比较($\bar{x}\pm s$)					h
组别	例数	首次排气时间	首次排便时间	肠鸣恢复时间	
观察组	47	48.03 $\pm$ 7.96 ^①	46.71 $\pm$ 11.46 ^①	21.69 $\pm$ 3.45 ^①	
对照组	32	57.12 $\pm$ 9.46	64.85 $\pm$ 14.51	38.54 $\pm$ 4.77	

注:①与对照组比较, $P<0.05$

4.4 2 组治疗前后 GSRS 评分、MTL 及 VIP 水平比较 见表 3。治疗前,2 组 GSRS 评分、MTL、VIP 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2 组 GSRS 评分、MTL 水平较治疗前降低,VIP 水平较治疗前升高($P<0.05$);且观察组 GSRS 评分、

MTL水平低于对照组, VIP水平高于对照组($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后GSRS评分、MTL及VIP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	GSRS(分)	MTL(ng/mL)	VIP(ng/mL)
观察组	治疗前	47	39.61±4.25	426.14±17.25	362.15±17.25
	治疗后	47	25.54±4.16 ^{①②}	348.59±18.26 ^{①②}	484.23±12.56 ^{①②}
对照组	治疗前	32	38.72±4.43	420.23±14.43	359.74±18.43
	治疗后	32	29.63±4.21 ^①	364.57±14.21 ^①	423.58±16.79 ^①

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

4.5 2组治疗前后中医证候评分比较 见表4。治疗前, 2组各项中医证候评分比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组各项中医证候评分低于治疗前($P < 0.05$), 且观察组各项中医证候评分低于对照组($P < 0.05$)。

表4 2组治疗前后中医证候评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	例数	喜温喜按	胃脘冷痛	空腹痛甚	胃脘饱胀
观察组	治疗前	47	3.01±0.24	3.21±0.45	3.13±0.52	3.23±0.37
	治疗后	47	0.96±0.13 ^{①②}	0.86±0.17 ^{①②}	1.35±0.46 ^{①②}	1.43±0.28 ^{①②}
对照组	治疗前	32	2.94±0.27	3.23±0.48	3.08±0.56	3.21±0.38
	治疗后	32	1.24±0.56 ^①	1.54±0.32 ^①	2.01±0.41 ^①	1.84±0.36 ^①

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

4.6 2组治疗前后T淋巴细胞水平比较 见表5。治疗前, 2组CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 2组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺较治疗前升高, CD8⁺较治疗前降低($P < 0.05$); 且观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平高于对照组, CD8⁺水平低于对照组($P < 0.05$)。

表5 2组治疗前后T淋巴细胞水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	治疗前	47	55.61±4.32	30.79±3.57	34.22±3.56	1.31±0.24
	治疗后	47	67.54±3.72 ^{①②}	38.74±2.61 ^{①②}	29.28±1.15 ^{①②}	1.72±0.36 ^{①②}
对照组	治疗前	32	57.21±3.86	31.54±3.51	34.84±3.17	1.29±0.27
	治疗后	32	61.27±4.01 ^①	35.06±2.98 ^①	32.45±2.05 ^①	1.48±0.23 ^①

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

4.7 2组不同时间点生活质量评分比较 见表6。观察组治疗后14、28 d的QOL评分高于对照组($P < 0.05$)。

表6 2组不同时间点生活质量评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	例数	7d	14d	28d
观察组	47	25.61±3.92	41.27±3.54 ^①	51.62±3.47 ^①
对照组	32	26.87±3.01	37.48±3.92	46.27±3.51

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$

4.8 2组胃肠道并发症发生率比较 见表7。观察组胃肠道并发症发生率低于对照组($P < 0.05$)。

表7 2组胃肠道并发症发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心	腹泻	腹痛	腹胀	合计
观察组	47	1(2.13)	1(2.13)	1(2.13)	2(4.26)	5(10.64) ^①
对照组	32	3(9.38)	2(6.25)	1(3.13)	4(12.50)	10(31.25)

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$

5 讨论

胃癌早期症状多不明显, 且缺乏特异性病症, 待疾病确诊时, 多已发展为中晚期, 错过手术根治疾病的最佳时机^[6]。而对于晚期胃癌患者(也属于手术指征欠缺者), 化疗是控制肿瘤发展的主要手段之一, 但临床常用的化疗药物大多存在明显的药物副作用, 例如替吉奥胶囊, 其有关的不良反应发生率为83.78%, 主要表现为轻度的胃肠道出血、红细胞降低^[7-8]。而化疗药物带来的严重不良反应则会加剧胃癌患者的生理疼痛, 其耐受性较差, 对于后续化疗的配合度也明显降低, 进而影响实际的治疗效果。因此, 如何降低化疗进程中患者不良反应亦是提升晚期胃癌患者疾病控制效果、提高其生活质量的研究重点。

人参大黄汤源自《医略十三篇》, 主治伏邪温疫, 日久失下, 阴液枯涸, 神志沉迷, 溲赤而浑, 大便不解, 不思米饮。本次研究结果表明, 治疗后观察组胃肠功能恢复的优良率明显高于对照组, 各项中医证候评分更低, 首次排气和排便的时间、肠鸣恢复时间更短, GSRS评分、MTL及VIP水平均远优于对照组, 说明人参大黄汤联合吴茱萸外敷疗法能促进其胃肠道功能恢复, 增强胃收缩功能和加强小肠分节运动, 改善胃癌化疗患者肠道蠕动功能, 进而缓解其胃肠道症状。人参大黄汤联用吴茱萸外敷具有清热、补气养阴等积极作用^[9], 方中人参当归具有补血益气、健脾益胃之功效, 可开胃健脾, 减轻放化疗所致的胃肠道反应, 进而降低毒副反应发生风险; 大黄具有利湿退黄、泻热通便、解毒消痈

的作用；吴茱萸外敷可使药物分子通过人体脐部皮肤的角质层进入细胞间质，进一步增强患者免疫力^[10]；而药物间协同作用、有机结合能改善患者饱胀、吞咽困难等临床症状，加快患者恢复。

恶性肿瘤细胞诱导炎症相关通路的激活，炎症反应抑制 T 淋巴细胞功能，进而影响患者的免疫功能。此次研究中，治疗后观察组 T 细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平平均高于对照组，提示人参大黄汤联用吴茱萸外敷能一定程度增强患者免疫功能，降低复发风险。此次研究还显示，观察组胃肠道症状发病率远低于对照组，且 QOL 评分也更高，说明人参大黄汤联合吴茱萸外敷疗法能够改善胃癌治疗后患者恶心呕吐、腹泻腹痛等不良反应，进而提高患者生活质量，延长患者生命。

综上所述，人参大黄汤联合吴茱萸外敷治疗胃癌化疗患者能恢复胃肠动力及改善胃肠道消化功能，增强患者免疫力，还能够减低胃肠道不良反应发生率，提高其生活质量。

[参考文献]

- [1] 廖桂雅, 廖凯. 扶正抗癌方加减联合化疗治疗晚期胃癌的疗效及生活质量分析[J]. 癌症进展, 2018, 16(15): 1885-1887.
- [2] LAZĂR D C, AVRAM M F, ROMOȘAN I, et al. Prognostic

significance of tumor immune microenvironment and immunotherapy: Novel insights and future perspectives in gastric cancer[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(32): 3583-3616.

- [3] 田璐, 张新, 张阳. 扶正抗癌汤免疫调节及抑制大鼠卵巢癌移植瘤生长的作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(10): 38-43.
- [4] 吴晓亮, 缪丹, 章程, 等. 盛氏傍针排刺法针刺上巨虚干预胃癌术后胃肠道功能恢复的临床效应评价[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(10): 5291-5294.
- [5] 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.
- [6] 王欣, 黄雅慧. 参苡建中汤联合替吉奥治疗中晚期胃癌临床疗效及安全性分析[J]. 中医学报, 2017, 32(10): 1844-1848.
- [7] WAGNER A D, SYN N L, MOEHLER M, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 8(8): 4064.
- [8] 杨庆伟, 梁海鹏, 陈小鹏, 等. 华蟾素胶囊联合多西他赛、奥沙利铂、替吉奥方案治疗晚期胃癌临床研究[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(7): 884-888.
- [9] 倪春燕, 吴宏伟, 吴玥, 等. 吴茱萸敷脐疗法配合穴位注射治疗重症患者胃肠功能障碍疗效评价[J]. 北京中医药, 2020, 39(2): 170-174.
- [10] 张振, 李芳芳, 姚传山, 等. 细胞因子诱导的杀伤细胞联合化疗对 II 期胃癌术后的治疗效果及安全性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(7): 1584-1586.

(责任编辑: 郑锋玲)