

亮菌口服溶液改善癌症患者生活质量的临床对照研究

A Comparative Study of Oral Liquid of *Armillariella Tabescens* on Improving the Quality of Life in Patients with Cancer // SUN Tong, WANG Xiao-lei, CHEN Ting-ting, et al.

孙彤, 王小磊, 陈婷婷, 陈婵娟, 付娟, 陈振东

(安徽医科大学第二附属医院, 安徽 合肥 230601)

摘要: [目的] 研究亮菌口服溶液改善癌症患者生活质量的临床对照研究。[方法] 采用欧洲癌症研究和治疗组织的生活质量测定表 QLQ-C30(V3.0)中文版对 88 例接受含顺铂化疗的癌症患者进行问卷调查, 同时进行卡氏行为状态评分和不良反应观察。其中试验组(化疗+亮菌口服溶液)56 例, 对照组(化疗)32 例。在化疗前、化疗第 2 周期后分别进行测定并比较。[结果] 试验组患者化疗前后总体生活质量评分($\chi^2=5.89$)和卡氏评分($t=0.49$)无明显变化($P>0.05$)。对照组患者化疗后总体生活质量评分较化疗前明显降低($\chi^2=54.17, P<0.01$), 食欲丧失、恶心与呕吐较化疗前加重, 其余子量无明显变化; 卡氏评分在治疗前后无明显变化($t=0.44, P>0.05$)。化疗后试验组与对照组相比, 对照组总体生活质量评分明显低于试验组($\chi^2=30.66, P<0.01$)。[结论] 亮菌口服溶液能够改善癌症患者化疗(含顺铂)的总体生活质量, 而生活质量改善的特征是消化道反应中的食欲丧失、恶心与呕吐, 其他 13 项子量受化疗影响较小; 卡氏行为状态评分不能全面反映患者化疗时的生活质量。

关键词: 肿瘤; 生活质量; 药物疗法; 亮菌口服溶液

中图分类号: R73 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-170X(2012)04-0290-04

亮菌口服溶液在临床已经用于急、慢肝炎及迁延性肝炎, 慢性胆管炎和胆囊炎, 慢性浅表性、萎缩性胃炎以及放疗、化疗引起的白细胞减少的辅助治疗, 并能改善化疗后的消化道症状, 预防肝损害。临床上已有亮菌口服溶液辅助降低化疗不良反应的报道, 但对化疗患者生活质量的影响以及生活质量与化疗毒副反应之间的研究却很少。本研究意在应用三种评估方法探讨恶性肿瘤患者接受化疗后生活质量的变化。

1 资料与方法

1.1 入选标准

年龄不限; 病理确诊或临床确诊为恶性肿瘤; 种类不限; 卡氏行为状态评分 60 分以上; 进行规范的含顺铂联合化疗; 既往和目前无精神疾病和意识障碍; 预计存活半年以上; 患者同意并配合进行问卷调查。

1.2 一般资料

于 2011 年 1 月至 10 月期间进行一次对照研

收稿日期: 2011-12-20; 修回日期: 2012-02-11

究, 研究的病例为住院癌症患者共 88 例, 其中 56 例患者接受化疗与亮菌口服溶液联合治疗(试验组), 32 例患者单纯接受化疗(对照组)。入组的患者情况: 年龄在 27~80 岁(中位年龄 55.7 岁); 86 例经病理组织学或细胞学检查证实为恶性肿瘤, 2 例临床诊断证实; 临床分期: 实体瘤按 TNM 分期, 淋巴瘤按 Ann Arbor 分期, 常规肝肾功能正常或达到化疗要求, 心电图基本正常。详见表 1。

1.3 治疗方案

两组都用顺铂联合化疗方案。试验组: 化疗+亮菌口服液。化疗方案分别有顺铂 25mg/m² ivgtt d₁₋₃+紫杉醇 175mg/m² ivgtt d₁; 顺铂 25mg/m² ivgtt d₁₋₃+5-Fu 0.5/m² ivgtt d₁₋₅; 顺铂 25mg/m² ivgtt d₁₋₃+长春瑞滨 25mg/m² ivgtt d₁、d₈; 顺铂 25mg/m² ivgtt d₁₋₃+吉西他滨 1.0/m² ivgtt d₁、d₈; 顺铂 25mg/m² ivgtt d₁₋₃+吡喃阿霉素 35mg/m² ivgtt d₁。亮菌口服溶液(国药准字 H34020002, 安徽省诚志生物制药有限公司生产)于化疗前 1d 口服, 每次 1 支, 每 d 3 次, 连续 14d。对照组单用化疗(化疗方案同试验组), 不用亮菌口服溶液。两组化疗期均采用相同的常规的预防性止吐方案处理。

表 1 含顺铂联合化疗的 88 例恶性肿瘤患者的一般资料

参数		试验组(56 例)	对照组(32 例)
性别	男性	39	21
	女性	17	11
年龄(岁)	<60	32	18
	≥60	24	14
KPS 评分	60	1	1
	70	5	4
	80	18	11
	90	30	13
	100	2	3
初复治情况	初治	29	12
	复治	27	20
胃切除史	无	51	31
	有	5	1
复发肿瘤部位	消化道	23	8
	肺	17	10
	头颈部	8	6
	其他	7	5
	淋巴瘤	0	3
临床分期	I~III 期	35	12
	IV 期	21	20
观察周期	2	52	28
	3	3	4
	4	1	0

1.4 评定表

生活质量问卷采用欧洲癌症研究和治疗组织的生命质量测定量表 QLQ-C30(V3.0)中文版共 30 个项目 15 个量表^[1,2]。见表 2。

卡氏行为状态评分表(KPS 评分)由主管医师根据患者的一般行为能力对患者进行状态评分。分为 10 等级 0~100 分,评分越高健康状态越好。

1.5 施测步骤

调查者以医务人员身份出现,做简单的解释和说明后将量表发给每位患者填写,并等待其完成后收回检查有无漏项。对每个调查对象在化疗前进行一次测定,所有患者化疗周期完成后的一周再次测定。

1.6 疗效及毒副反应评价

每一个治疗周期治疗前后进行一次评价。化疗毒副作用按 CTCAE3.0 标准评价,主要观察消化道症状(恶心、呕吐、食欲减退、腹胀、便秘、腹泻)以及血液学指标(谷丙转氨酶/谷草转氨酶、胆红素、血红蛋白、白细胞、血小板)。疗效按 RECIST1.0 标准评价。

1.7 统计学处理

采用 SPSS11.0 统计软件进行统计分析,化疗前

表 2 生活质量各子量表及计分(原始分)方法

子量表	条目数	得分极差	计分方法 (条目得分相加)
功能子量表			
躯体功能(PF)	5	3	(1+2+3+4+5)/5
角色功能(RF)	2	3	(6+7)/2
情绪功能(EF)	4	3	(21+22+23+24)/4
认知功能(CF)	2	3	(20+25)/2
社会功能(SF)	2	3	(26+27)/2
总体健康状况子量表(QL)	2	6	(29+30)/2
症状子量表			
疲倦(FA)	3	3	(10+12+18)/3
恶心与呕吐(NV)	2	3	(14+15)/2
疼痛(PA)	2	3	(9+19)/2
呼吸困难(DY)	1	3	8
失眠(SL)	1	3	11
食欲丧失(AP)	1	3	13
便秘(CO)	1	3	16
腹泻(DI)	1	3	17
经济困难(FI)	1	3	28

后 KPS 评分的比较采用 t 检验,生活质量评分的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示有显著差异, $P<0.01$ 表示有极显著差异。

2 结 果

2.1 问卷完成情况和观察周期

共完成 273 例次有效问卷,因完成 2 周期治疗的患者占全部观察者的 90.9%,选择 2 周期为观察疗程。

2.2 化疗前后两组生活质量变化

试验组与对照组化疗前后生活质量量表的情况,见表 3。

2.2.1 试验组患者化疗前后生活质量量表的变化

KPS 评分平均值从化疗前的 84.82 ± 7.86 降为化疗后的 84.11 ± 7.33 , $t=0.49$, $P>0.05$,差异无统计学意义。生活质量评分显示:化疗后恶心与呕吐、便秘、食欲丧失这三个消化道症状加重;腹泻无变化,疼痛、失眠、疲倦、呼吸困难、情绪功能、社会功能有改善,经济困难、躯体功能、角色功能、认知功能、总体健康状况退步,但均无明显差异(变化均 <10 分)。总体生活质量评分在化疗前后进行 χ^2 检验, $\chi^2=5.89$, $P>0.05$,无明显差异。

2.2.2 对照组患者化疗前后生活质量量表的变化

KPS 评分平均值从化疗前的 84.06 ± 9.46 降为化

疗后的 83.13±7.38, $t=0.44$, $P>0.05$, 差异无统计学意义。总体生活质量量表的评分经 χ^2 检验在化疗前后差异显著。生活质量评分显示: 化疗后 2 项症状子量表(食欲丧失、恶心与呕吐)的评分该组均高于试验组(变化>10 分), 提示症状加重。疲倦、失眠、便秘、经济困难、躯体功能、总体健康状况子量表(QL)、疲倦(FA)、恶心与呕吐(NV)、疼痛(PA)、呼吸困难(DY)、失眠(SL)、食欲丧失(AP)、便秘(CO)、腹泻(DI)、经济困难(FI)的评分该组均高于试验组(变化>10 分), 提示症状加重。疲倦、失眠、便秘、经济困难、躯体功能、总体健康状况子量表(QL)、疲倦(FA)、恶心与呕吐(NV)、疼痛(PA)、呼吸困难(DY)、失眠(SL)、食欲丧失(AP)、便秘(CO)、腹泻(DI)、经济困难(FI)的评分该组均高于试验组(变化>10 分), 提示症状加重。

2.2.3 试验组与对照组生活质量比较

试验组与对照组患者在化疗前总的生活质量量表评分进行 χ^2 检验, 显示两组差异无统计意义($\chi^2=8.46$, $P>0.05$), 说明两组患者在化疗前总的生活质量具有可比性。试验组与对照组患者在化疗后总的生活质量量表评分进行 χ^2 检验, 差异有显著意义($\chi^2=30.66$, $P<0.01$); 具体分析对照组 2 项症状子量(食欲丧失、恶心与呕吐)的评分变化均高于试验组(变化>10 分), 提示对照组症状重于试验组。其余 11 项无明显差异, 且在试验组的变化多小于对照组, 说明受化疗损伤的影响较对照组小。提示试验组生活质量优于对照组(图 1)。

2.3 不良反应

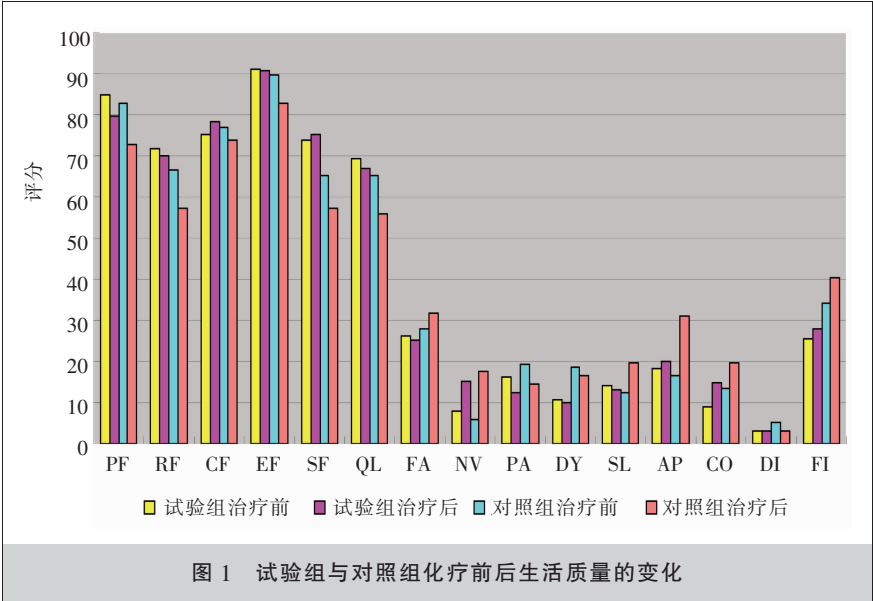
大多数病例不良反应较轻, 两组均无治疗相关性死亡, 均可耐受。主要的不良反应为消化系统症状, 6 项症状和 3 项肝功能指标均提示对照组高于治疗组, 说明亮菌口服溶液有改善患者化疗时消化系功能的疗效。但无改善骨髓功能的疗效。见表 4。

2.4 疗效

试验组患者完全缓解 0 例, 部分缓解 14 例, 稳定

表 3 试验组与对照组化疗前后生活质量量表评分的情况

子量表	试验组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
躯体功能(PF)	84.79±17.10	79.66±18.53	82.72±21.31	72.88±23.25
角色功能(RF)	71.70±21.23	70.02±23.44	66.66±22.98	57.34±22.86
情绪功能(EF)	75.27±18.18	78.13±15.98	77.06±19.04	73.91±24.96
认知功能(CF)	91.09±15.83	90.79±13.37	89.59±15.04	82.78±16.05
社会功能(SF)	73.71±24.75	75.20±25.02	65.22±16.65	57.38±21.59
总体健康状况子量表(QL)	69.16±19.25	66.75±17.09	65.31±18.14	55.84±19.61
疲倦(FA)	26.04±19.83	25.21±19.23	27.97±21.29	31.78±22.18
恶心与呕吐(NV)	7.98±12.99	15.18±16.22	5.75±14.45	17.72±18.26
疼痛(PA)	16.27±21.65	12.38±15.62	19.31±18.96	14.59±20.19
呼吸困难(DY)	10.63±16.84	10.04±16.62	18.66±22.29	16.56±20.69
失眠(SL)	14.21±20.92	13.00±18.64	12.38±16.23	19.63±18.56
食欲丧失(AP)	18.30±20.91	20.07±18.63	16.59±22.39	31.16±23.95
便秘(CO)	8.86±16.10	14.77±18.89	13.47±20.46	19.69±22.16
腹泻(DI)	2.95±9.50	2.95±9.50	5.16±12.17	3.09±9.77
经济困难(FI)	25.46±22.03	27.88±25.30	34.19±21.64	40.50±22.15



20 例, 进展 7 例, 不能评价 15 例, 疾病控制率 82.9%; 对照组患者完全缓解 0 例, 部分缓解 11 例, 稳定 16 例, 进展 1 例, 不能评价 4 例, 疾病控制率 96.4%。

3 讨论

亮菌(Armillariella tabescens)是一种真菌(环菌属假密环菌), 通过分离、纯化、培养, 可以产生多种生物有效活性成分: 亮菌甲素、乙素、丙素, 亮菌多糖及多种微量元素等。亮菌口服溶液是经现代生物技

表 4 试验组与对照组不良反应分级的比较

不良反应	试验组(56例)					对照组(32例)				
	1	2	3	4	发生率(%)	1	2	3	4	发生率(%)
恶心	28	0	0	0	50.0	18	0	0	0	56.3
呕吐	8	0	0	0	14.3	7	0	0	0	21.9
腹泻	2	0	0	0	3.6	2	0	0	0	6.3
腹胀	1	0	0	0	1.8	1	0	0	0	3.1
食欲下降	10	0	0	0	17.9	10	0	0	0	31.3
便秘	8	0	0	0	14.3	9	0	0	0	28.1
谷丙转氨酶	0	1	0	0	1.8	1	0	0	0	3.1
谷草转氨酶	0	1	0	0	1.8	1	0	0	0	3.1
胆红素	1	0	0	0	1.8	3	0	0	0	9.4
肌酐	1	0	0	0	1.8	1	0	0	0	3.1
白细胞	6	2	0	0	14.3	1	1	0	1	9.4
血红蛋白	6	2	0	0	14.3	4	0	0	0	12.5
血小板	0	0	1	0	1.8	1	0	0	0	3.1

术将亮菌的有效生物活性物质进行生物发酵而成。具有解痉、消炎、保肝、降酶、退黄、提升血清白蛋白及抗肿瘤免疫调节的功效^[3]。临床上主要应用于肝脏疾病如肝炎(病毒性、酒精性)、黄疸、胆囊炎,胃肠道疾病如胃炎、结肠炎,肿瘤疾病如防治放化疗引起的胃肠道不良反应^[4]。

从试验组患者化疗前后生活质量的变化结果观察,KPS评分与总体生活质量评分均无明显变化。但从化疗不良反应看,消化道反应中发生比例较高的前两项:恶心与呕吐(50.0%、14.3%)、食欲下降(17.9%)对应于生活质量评分中加重的两项。从对照组患者化疗前后生活质量的变化结果观察,KPS评分与生活质量评分的不一致性可能由于生活质量评分中消化道症状(食欲丧失、恶心与呕吐)明显加重所致,这充分说明KPS评分的局限性(侧重于躯体功能)。结合两组情况可见本研究中癌症患者受化疗影响最显著的是消化道症状加重,其余项目虽有变化但缺乏统计学意义。对照组中食欲丧失、恶心与呕吐的明显加重正说明试验组亮菌口服溶液具有改善化疗患者消化道反应的功效。

从本研究的结果看,亮菌口服溶液的保肝作用体现在降低胆红素,这符合亮菌口服溶液的药理研究;对骨髓功能的影响上并未见到有明显的改善血常规疗效。两组化疗后生活质量的比较有显著差异,主要体现在对照组的两项消化道症状。值得提出的是患者化疗增加了经济上负担,但无显著差异,正说明覆盖广的社会医保对患者生活质量所起到的支持

作用。

国内一项关于食管癌的研究显示化疗联合中药可以在第2疗程后观察到提高机体免疫功能的细胞因子变化、临床症状和生活质量的改善^[9]。生活质量量表的应用观察到了产生疗效的疗程,这充分说明生活质量在评价中药抗肿瘤疗效中方法的重要性。

国外的一项含顺铂的食管癌化疗研究显示 Rikkunshito 作为一种传统草药,通过保护小肠黏膜细胞而缓解顺铂化疗引起的恶心,并同时观察到情绪功能和 KPS 评分获得改善。

可见生活质量量表可以用于观察化疗过程中辅助治疗的价值^[6]。肿瘤的辅助治疗(包括放疗、化疗)对患者的损伤是肯定的,QLQ-C30 量表可用于评价这些损伤性治疗的利弊,如放疗对生活质量,化疗对情绪功能和其他一些相关症状的损伤。结合本研究可见 QLQ-C30 是肿瘤的损伤性治疗中一种很实用的评价利弊的工具^[7]。

综上,亮菌口服溶液能够改善癌症化疗(含顺铂)患者的生活质量,而生活质量改善的特征是消化道反应中食欲丧失、恶心与呕吐,其他13项子量受化疗影响较小;生活质量量表可作为评价这类辅助治疗的方法。卡氏行为状态评分不能全面反映患者化疗时的生活质量。

参考文献:

- [1] 邱彩峰,赵继军.QLQ-C30 的应用及计分方法[J].国外医学护理学分册,2005,24(11):701-703.
- [2] 管梅,张晓红,程月娟,等.化疗对老年肿瘤患者生活质量的影响[J].癌症进展,2010,8(5):505-510.
- [3] 江苏省“亮菌”科研协助组化疗组.假密环菌素的分离及化学结构的测定[J].微生物学报,1974,14(1):9-12.
- [4] 龙昆.临床药物手册[M].北京:金盾出版社,2002.849.
- [5] Wang JL,Bi Z,Zou JW,et al. Combination therapy with lentinan improves outcomes in patients with esophageal carcinoma[J]. Mol Med Report,2012,5(3):745-748.
- [6] Seike J,Sawada T,Kawakita N,et al. A new candidate supporting drug,Rikkunshito,for the QOL in advanced esophageal cancer patients with chemotherapy using docetaxel/5-Fu/CDDP[J]. Int J Surg Oncol,2011,2011:715623.
- [7] Nicolussi AC,Sawada NO. Quality of life of breast cancer patients in adjuvant therapy [J]. Rev Gaucha Enferm, 2011,32(4):759-766.