

· 论著 ·

白龙解郁颗粒对肿瘤相关性抑郁患者生活质量的影晌

杨玉兴^{1,2,3}, 魏品康², 修丽娟², 赵颖², 施俊², 李宇欣², 俞珊², 武峰²

(1. 中国人民解放军总医院, 北京 100853; 2. 中国人民解放军第二军医大学长征医院, 上海 200003; 3. 中国人民解放军兰州军区总医院, 甘肃 兰州 730050)

摘要: 目的 观察白龙解郁颗粒对肿瘤相关性抑郁患者生活质量的影响。方法 采用前瞻性、自身对照的方法, 以欧洲癌症研究与治疗组织的生活质量核心问卷(QLQ-C30 3.0)量表为研究工具, 观察67例肿瘤相关性抑郁患者服用白龙解郁颗粒前后生活质量变化情况。结果 白龙解郁颗粒可以提高肿瘤合并抑郁患者的角色功能、情绪功能和整体生活质量评分, 降低疲乏、恶心呕吐症状子量表和睡眠障碍、食欲丧失单项症状评分, 差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01), 无不良反应。结论 白龙解郁颗粒可以改善肿瘤相关性抑郁患者的生活质量, 安全有效。

关键词: 肿瘤; 抑郁; 白龙解郁颗粒; 生活质量; QLQ-C30

中图分类号: R273; R277.794 文献标识码: A 文章编号: 1005-5304(2009)05-0010-03

Effect of Bailong Jieyu Granules on Qulity of Life of Patients with Cancer-ralated Depression
YANG Yu-xing^{1,2,3}, WEI Pin-kang², XIU Li-juan², et al (1.General Hospital of PLA, Beijing 100853, China; 2.Changzheng Hospital, The Second Military Medical University of PLA, Shanghai 200003, China; 3.Lanzhou General Hospital of PLA, Lanzhou 730050, China)

Abstract : Objective To observe the influence of Bailong Jieyu Granules on quality of life (QOL) of patients with cancer-ralated depression. Methods A prospective and self-control clinical trial was carried out. Sixty seven patients with cancer-ralated depression were chosen and treated with Bailong Jieyu Granules. EORTC QLQ-C30 3.0 scores of patients were assessed before and after the treatment. Results After treatment of Bailong Jieyu Granules, the scores of role function, emotional function and global quality of life were increased, while the scores of fatigue, nausea/vomiting, insomnia and appetite loss were decreased, there were significant differences ($P < 0.05$ or 0.01). Conclusions Bailong Jieyu Granules can improve the quality of life of patients with cancer-related depression, it is safe and effective.

Key words : tumor; depression; Bailong Jieyu Granules; quality of life; QLQ-C30

生活质量即生存质量或生命质量(QOF), 在癌症研究中已被视为评估治疗效果的重要组成部分并受到重视^[1]。国内外研究认为, 抑郁是癌症患者最常见的心理反应, 癌症相关性抑郁(cancer-ralated depression)患者的生活质量明显低于未合并抑郁的肿瘤患者^[2-5]。魏品康教授提出“消痰解郁”法治疗肿瘤相关性抑郁, 并研制出中药复方制剂白龙解郁颗粒, 临床应用可以改善肿瘤相关性抑郁患者的抑郁量表评分和机体免疫功能, 且安全有效、无复发^[6], 该制剂已获得中国人民解放军第二军医大学附属长征医院军“临”批号。笔者采用前瞻性、对照、开放的临床研究方法, 以抑郁和生活质量量表为工具, 观察白龙解郁颗粒对癌症相关性抑郁患者生活质量的影响, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 病例来源

收集2007年4月—2008年4月间在中国人民解放军第二军医大学长征医院中医科住院及门诊中资料完整、经病理学或细胞学检查已确诊的肿瘤患者进行研究。

1.2 评估工具

①Zung氏自评抑郁量表(SDS)^[7]: 标准分 >50 分为轻度抑郁, >60 分为中度抑郁, >70 分为重度抑郁。②Hamilton抑郁他评量表(HAMD, 24项)^[7]: 8~20分为可疑, 20~35分为轻度或中度抑郁, >35 分为重度抑郁。③欧洲癌症研究与治疗组织(EORTC)的生活质量核心问卷(QLQ-C30 3.0)^[8]: 为自我报告形式, 含30个条目, 包括5个功能子量表[躯体功能(PF)、角色功能(RF)、情绪功能(EF)、认知功能(CF)、社会功能(SF)]、3个症状子量表[疲乏量表(FA)、恶心呕吐量表(NV)、疼痛量表(PA)]、1个总体生活质量/健康状况子量表(GQL)、6个单项测量项目表[呼吸困难(DY)、睡眠障碍(SL)、食欲丧

基金项目: “十一五”军队中医药研发推广专项课题重大临床攻关项目(2006171005); 第二军医大学“三重三优”项目

通讯作者: 魏品康, E-mail: czyyk73@163.com

失(AP)、便秘(CO)、腹泻(DI)、经济困难(FI)]。将量表的得分粗分进行线性转换为0~100的标准分,5个功能量表和总体量表得分越高功能状况越好,症状量表和单项得分越高症状越重。

1.3 病例选择标准

1.3.1 诊断标准 ①参照《中国精神疾病分类与诊断标准·第3版》(CCMD-3)诊断标准^[7],确定有抑郁症存在;②SDS:粗分>40分,标准分>50分者;③HAMD(24项):>20分者。

1.3.2 纳入病例标准 ①年龄在18~80岁之间;②卡氏评分≥40分,估计能存活3月以上者;③轻、中度抑郁症患者;④取得患者和家属的同意,签定知情同意书;⑤自愿受试,能坚持严格按照医嘱服药及接受检查,依从性好。

1.3.3 排除病例标准 ①年龄<18岁或>80岁;②妊娠或哺乳期妇女,过敏体质者;③在患肿瘤前就患抑郁症;④器质性精神障碍,或精神活性物质和非成瘾物质所致抑郁者;⑤其他躯体性疾病导致抑郁者;⑥合并心衰、呼衰或其他严重疾病处于急性发作期者;⑦合并除抑郁、焦虑外的其他严重精神症状者或既往有精神障碍以及阳性家族史者;⑧在进行测评前2周接受过中西药抗抑郁治疗或心理治疗。

1.3.4 病例剔除标准 ①纳入后发现不符合纳入标准的病例;②治疗过程中对药物不能耐受的;③发生严重不良事件;④治疗过程中转为躁狂状态者。

1.3.5 退出(脱落)病例标准 ①不依从设计方案规定,不按时治疗或失访,无法判定疗效或资料不全者;②撤回知情同意书;③从安全性考虑,研究者认为应退出试验;④试验中加用或换用其他抗抑郁药物。

1.4 研究方法

采用前瞻性、对照、开放试验。

初筛阶段所有肿瘤患者均填写一般情况调查表、SDS及EORTC QLQ-C30 3.0,均由患者本人亲自或口授由直接照顾者填写。对于SDS量表粗分>40分、标准分>50者,由2位经过正规培训的工作人员进行联合检查评定HAMD(24项)量表,各自独立评分,一致性>90%;再参照上述病例选择标准确定纳入病例。

纳入病例在知情情况下,继续肿瘤常规治疗的基础上,给予白龙解郁颗粒[中国人民解放军第二军医大学长征医院生产,标号南制字(2006)F51042,生产批号070413],每次12g,冲服,2次/d,共6周。在治疗6周末再次测评SDS、HAMD(24项)和EORTC QLQ-C30 3.0。

1.5 主要结局观察指标

对比治疗前后患者SDS、HAMD(24项)、QLQ-C30 3.0量表分值变化情况。

1.6 不良反应及安全性

观察治疗前后肝肾功能、血象等指标。记录患者用药过程中不良反应及事件,必要时停止用药并向有关部门上报。

1.7 统计学方法

使用中国人民解放军总医院统计教研室研制的CHISS统计软件,计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。先进行正态性检验,符合正

态分布、方差齐性者进行成组 t 检验。不符合正态分布或方差不齐者用Wilcoxon秩和检验。

2 结果

2.1 病例一般特征

本试验中207例肿瘤患者参加了初筛,共筛选出肿瘤合并抑郁患者78例,占37.7%。其中肺癌11/35例,食道癌9/17例,胃癌17/50例,肝癌3/14例,胰腺癌2/6例,大肠癌12/31例,膀胱癌1/3例,前列腺癌3/8例,肾癌5/8例,乳腺癌9/18例,宫颈癌1/2例,卵巢癌1/3例,恶性淋巴瘤2/5例,鼻咽癌2/7例。

70例肿瘤合并抑郁患者纳入试验,过程中3例脱落,进入结果分析67例,其中男性37例,女性30例;年龄20~80岁,中位年龄60岁,平均(59.5±13.2)岁。

2.2 抑郁与生活质量的的关系

对67例合并抑郁的肿瘤患者和129例未合并抑郁的肿瘤患者的EORTC QLQ-C30 3.0量表评分进行了比较,可以看出,未合并抑郁的肿瘤患者的角色功能、情绪功能和整体生活质量等子量表评分均高于合并抑郁的肿瘤患者;而疲乏、恶心呕吐、疼痛3个症状子量表和单项症状中的睡眠障碍、食欲丧失、腹泻评分则低于后者,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。结果见表1。

表1 207例肿瘤患者EORTC QLQ-C30 3.0量表各项目评分($\bar{x} \pm s$,分)

项目		未并发抑郁 ($n=129$)	并发抑郁 ($n=67$)	P
功能子量表	PF	52.2±19.0	52.3±22.1	0.873
	RF	62.1±29.7	50.7±26.8	0.010
	CF	76.6±18.8	74.1±17.2	0.251
	EF	74.5±14.3	53.0±21.5	0.000
	SF	55.4±27.7	55.0±20.5	0.974
总体生活质量量表 GQL [△]		61.0±14.0	57.0±12.0	0.044
症状子量表	FA	45.2±23.7	62.9±20.6	0.000
	NV	12.1±19.0	24.4±26.5	0.001
	PA	18.7±20.8	34.6±27.9	0.000
单项测定项目	DY	23.8±23.3	27.4±26.5	0.493
	SL	26.1±31.2	55.2±31.5	0.000
	AP	23.5±29.9	43.8±28.6	0.000
	CO	17.8±30.1	16.9±27.4	0.912
	DI	9.3±20.4	25.9±36.2	0.007
	FI	23.8±23.3	46.3±29.0	0.617

注:△表示数据使用 t 检验,其余使用Wilcoxon秩和检验(下同)

2.3 白龙解郁颗粒对患者生活质量的影响

67例合并抑郁的肿瘤患者服用白龙解郁颗粒6周后,生活质量也发生了变化。与治疗前相比,患者的角色功能、情绪功能和整体生活质量评分均升高,而疲乏、恶心呕吐症状子量表和单项症状中的睡眠障碍、食欲丧失评分则下降,差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。结果见表2。

2.4 不良反应

研究过程中未发现患者出现与白龙解郁颗粒治疗相关的不良反应,治疗前后化验血象及肝、肾功能未见异常变化。

表2 67例合并抑郁的肿瘤患者EORTC QLQ-C30 3.0量表各项目评分治疗前后比较($\bar{x}\pm s$,分)

项目	治疗前	治疗后	P
功能子量表			
PF	52.3±22.1	55.7±16.4	0.481
RF [△]	50.7±26.8	64.9±23.9	0.002
CF [△]	74.1±17.2	75.9±18.9	0.578
EF	53.0±21.5	73.0±13.9	0.000
SF [△]	55.0±20.5	53.0±22.6	0.595
总体生活质量量表 GQL	57.0±12.0	64.2±11.8	0.001
症状子量表			
FA [△]	62.9±20.6	51.4±18.7	0.001
NV	24.4±26.5	12.4±20.4	0.003
PA	34.6±27.9	32.3±22.5	0.752
单项测量项目			
DY	27.4±26.5	26.9±25.5	0.961
SL [△]	55.2±31.5	42.3±27.6	0.013
AP	43.8±28.6	22.4±24.2	0.000
CO	16.9±27.4	18.9±28.0	0.752
DI	25.9±36.2	13.4±26.0	0.062
FI [△]	46.3±29.0	48.3±29.7	0.696

3 讨论

由于生活质量比生存率、死亡率更能准确反应患者的治疗效果和康复状况,生活质量作为衡量恶性肿瘤疗效的评价指标已受到广泛的重视^[8-10],癌症给患者带来的精力不足、疲乏无力影响日常活动和情绪,同时化疗引起的失眠、情绪低落、食欲减低,严重影响了生活质量,增加患者的心理负担,导致抑郁的发生。研究表明,抑郁等不良情绪成为严重影响恶性肿瘤患者生活质量的主要因素之一^[11-12],肿瘤并发抑郁已逐渐受到人们重视。本研究表明,抑郁可以影响肿瘤患者的角色功能、情绪功能和整体生活质量等,这与Fehlauer^[13]、Wool等^[14]的研究结果一致;并发抑郁的肿瘤患者疲乏、恶心呕吐、疼痛、睡眠障碍、食欲丧失等症状较未并发抑郁的较重,这与抑郁症患者多表现为情绪低落、食欲不振、睡眠障碍和自杀意识等相符。本试验中并发抑郁的肿瘤患者腹泻症状统计学评分较高,从临床角度分析可能与患者多处于化疗、放疗期间等治疗因素相关,而与是否抑郁尚无明显关联。因此,寻求改善肿瘤相关性抑郁患者的抑郁症状,提高患者生活质量是临床治疗迫切需要解决的问题。

第二军医大学附属长征医院魏品康教授从事中西医结合治疗消化系肿瘤的研究工作40年,创立了肿瘤的“痰本质”原理,确立了肿瘤“从痰论治”的学术思想。大量临床工作发现,通过“消痰解郁”的方法可以改善肿瘤患者的抑郁情绪、延长患者生存时间、提高生活质量、预防肿瘤复发和转移,并形成消痰解郁方。动物实验表明,消痰解郁方可降低小鼠的强迫游泳不动时间,提高慢性应激后小鼠海马5-HT1A受体mRNA表达水平,具有良好的抗抑郁作用^[15];而且对S180荷瘤小鼠还具有一定的抑瘤作用^[16]。白龙解郁颗粒正是在此基础上形成的中药复方制剂,作为长征医院的军“临”制剂已应用于临床多年,由二陈汤伍疏肝解郁之品组成,包括制半夏、制南星、柴胡、陈皮、当归、白术、茯苓、白芍、炙甘草等药物,有消痰行气、解郁除烦,兼以健脾和胃、镇静安神功效,主治心烦意乱、情绪

低沉、悲忧欲哭、善感多愁、躺而不寐、眠而不实或自觉全身不适、头目昏重、口燥咽干,或重病焦虑等症候。笔者临床观察肿瘤相关抑郁患者服用白龙解郁颗粒6周后,SDS和HAMD量表分值明显降低,起效迅速(2周即见效),停药后随访无复发;血清NK细胞、CD₃、CD₄和CD₄/CD₈值升高,CD₈值降低($P<0.05$ 或 0.01),表明白龙解郁颗粒可以改善肿瘤相关性抑郁患者的抑郁量表评分和机体免疫功能^[6]。

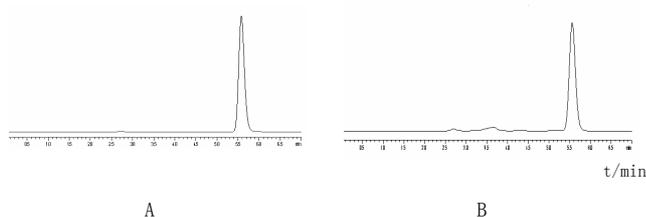
EORTC QLQ-C30生活质量核心问卷已经在几十个国家进行了临床实验,具有良好的信度和效度,在国际上成熟得运用于癌症患者的临床研究^[17]。本试验使用的是3.0版本中文版,按照前瞻性、自身对照的临床研究方法,初步观察了67例肿瘤相关抑郁患者服用白龙解郁颗粒后生活质量的变化情况。结果表明,白龙解郁颗粒可以通过提高角色功能、情绪功能和整体生活质量评分,降低疲乏、恶心呕吐、睡眠障碍、食欲丧失评分来改善患者的生存质量。临床使用未发现明显毒副作用。

本试验仅使用了自身对照的研究方法,样本量偏少,而且在研究抑郁与生活质量的关系中对于肿瘤患者的疾病分期、病理类型、是否放化疗、经费来源及社会支持等相关因素未作系统观察,对于问卷的测评信度、测评效度和反应度未做进一步研究。下一步将扩大研究部门及样本量,按照随机、盲法、对照(包括安慰剂及中、西药)等临床研究方法,严格遵循EORTC提供的操作规程进行量表测评,对白龙解郁颗粒改善肿瘤相关抑郁患者的生活质量及作用机制进行进一步的临床观察。

参考文献:

- [1] Grov EK, Dahl AA, Mourn T, et al. Anxiety, depression, and quality of life in caregivers of patients with cancer in late palliative phase[J]. Ann Oncol, 2005, 16(7): 1185-1191.
- [2] 高丽萍, 瓮长水, 赵宏, 等. 抑郁和焦虑情绪与癌症患者生活质量的关系[J]. 中国康复理论与实践, 2006, 12(3): 192-193.
- [3] 邹建军, 郑莹, 曹传武, 等. 疼痛、抑郁与癌症患者生活质量的调查分析[J]. 第二军医大学学报, 2005, 26(8): 928-930.
- [4] Reiche EM, Nunds SO, Morimoto HK, et al. Stress, depression, the immune system and cancer[J]. The Lancet Oncology, 2004, 10(5): 617-625.
- [5] David S, Janine GD. Depression and cancer: Mechanisms and disease progression[J]. Society of Biological Psychiatry, 2003(54): 269-282.
- [6] 杨玉兴, 魏品康, 修丽娟, 等. 白龙解郁颗粒治疗肿瘤相关性抑郁临床疗效观察[J]. 中医杂志, 2009, 50(3): 218-220.
- [7] 朱紫青, 李建林, 肖世富. 抑郁障碍诊疗关键[M]. 南京: 江苏科学技术出版社, 2003. 71-75.
- [8] 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: 365-376.
- [9] Ganz Pa. Quality of life and the patient with cancer: individual and policy implications[J]. Cancer, 1994, 74: 1445-1452.

样 6 次, 没食子酸峰面积的 RSD=0.25%。



注: A. 对照品; B. 供试品

图 1 五倍子 HPLC 图谱

2.5

精密称取五倍子样品粉末 6 份, 每份约 0.5 g, 按“2.1.2”项下方法制备供试品溶液, 在上述色谱条件进行测定。分别求出其含量, 计算, 平均含量为 55.13%, RSD=2.6%。

2.6

用考察精密度所用的没食子酸对照品溶液, 分别于 0、4、8、12、16 h 进行测定, 计算其 RSD=2.5%, 结果表明没食子酸至少在 16 h 内稳定。

2.7

精密称取已知含量的五倍子样品粉末(清镇)5 份, 每份约 0.25 g, 加入没食子酸适量, 按供试品溶液的制备方法进行制备, 按上述色谱条件进行测定, 结果平均回收率为 99.86%, RSD=1.89%。结果见表 1。

表 1 加样回收率测定结果

称样量 (g)	样品含量 (mg)	加入量 (mg)	测得量 (mg)	回收率 (%)	平均回收率 (%)	RSD (%)
0.251	26.391	26.500	52.571	98.79		
0.254	26.700	26.500	53.106	99.65		
0.253	26.595	26.500	53.918	103.11	99.86	1.89%
0.249	26.175	26.500	52.252	98.40		
0.250	26.280	26.500	52.613	99.37		

2.8

在上述制备方法和色谱条件下, 测定不同产地五倍子药材

中没食子酸含量, 结果见表 2。

表 2 五倍子样品检测结果 (n=3)

样品(药材)来源	没食子酸含量(%)
都匀	56.63
清镇	52.56
赤水	60.25
关岭	51.43
镇远	53.74
花江	55.13
坪坝	54.82
沿河	58.58
遵义	53.35
道真	55.59

3 讨论

在流动相的选择过程中, 我们曾参考文献[2-3]方法, 结果表明, 以甲醇-0.1%磷酸水溶液系统为流动相测定没食子酸, 可使没食子酸的分离度、理论塔板数、峰的对称性及出峰时间达到满意的结果。并通过紫外扫描, 最终确定最佳检测波长为 270 nm。

分别对提取溶剂的酸度和提取时间以及水浴温度进行了考察, 结果表明, 盐酸浓度 4 mol/L、95 °C 水浴 3.5 h 时测得没食子酸含量最高, 说明已水解完全^[3]。

共测定 10 批五倍子药材, 没食子酸的含量在 51.43%~60.25%, 均达到《中华人民共和国药典》规定的标准^[4]。

参考文献:

[1] 肖培根. 新编中药志(第 3 卷)[M]. 北京: 化学工业出版社, 2000. 919.
 [2] 侯惠婵, 梁前, 卢迅聪. 五倍子、没食子中没食子酸的含量测定[J]. 中国药品标准, 2005, 6(3): 38-39.
 [3] 刘起中, 张可可. HPLC 法测定五倍子中没食子酸的含量[J]. 中草药, 2005, 33(5): 42.
 [4] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[S]. 北京: 化学工业出版社, 2005. 45.

(2008-07-02)

(12)

[10] 罗健, 孙燕. 癌症患者生活质量研究[J]. 中国肿瘤, 2001, 10(2): 76-78.
 [11] King CR, Haberman M, Berry DL, et al. Quality of life and the cancer experience: the state-of-the-knowledge[J]. Oncology Nursing Forum, 1997, 24(1): 27-39.
 [12] Matsushita T, Matsushlma E, Maruyama M. Anxiety and depression of patients with digestive cancer[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2005, 59(5): 576-583.
 [13] Fehlauer F, Tribius S, Mehnert A, et al. Health-related quality of life in long term breast cancer survivors treated with breast conserving therapy: impact of age at therapy[J]. Breast Cancer

Res Treat, 2005, 92(3): 217-222.
 [14] Wool MS, Mor V. A multidimensional model for understanding cancer pain[J]. Cancer Invest, 2005, 23(8): 727-734.
 [15] 修丽娟, 魏品康, 刘龙, 等. 消痰解郁方对慢性强迫游泳应激后小鼠行为学及其海马组织 5-HT_{1A} 受体 mRNA 表达的影响[J]. 第二军医大学学报, 2007, 28(10): 1126-1127.
 [16] 修丽娟, 魏品康. 消痰解郁方对小鼠强迫游泳不动时间及 S180 肉瘤生长的影响[J]. 山东中医药大学学报, 2007, 31(4): 343-345.
 [17] Garratt A, Schmidt L, Mackintosh A, et al. Quality of life measurement: bibliographic study of patient assessed health outcome measures[J]. BMJ, 2002, 324(7351): 1417-1419.

(2008-09-17,)