

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.12.009

网络首发 [https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1202.004.html\(2020-04-21\)](https://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.R.20200421.1202.004.html(2020-04-21))

不同剂量脾多肽对中晚期恶性肿瘤患者生存质量的影响*

陈露,段方方[△],孔天东,赵晓丽,刘丹娜,吴书一

(河南大学附属郑州市肿瘤医院/郑州市第三人民医院肿瘤内科,郑州 450000)

[摘要] **目的** 探讨不同剂量脾多肽对中晚期恶性肿瘤患者生存质量的影响。**方法** 选择 2017 年 6 月至 2018 年 9 月该院收治的 150 例中晚期肿瘤患者,随机分为 A 组、B 组、对照组,其中 A 组给予脾多肽 10 mL,连用 14 d,B 组给予脾多肽 4 mL,连用 14 d,对照组为无脾多肽组,治疗期间各组均不合并放化疗和其他免疫扶正药物,分别记录每组患者用药前后癌症治疗评估量表(FACT-G)得分,分值越高,生存质量越好,观察用药前后各组患者评分的差异情况。**结果** 用药前各组 FACT-G 量表评分差异无统计学意义($P>0.05$);用药后 3 组在躯体状况、功能状况、量表总分方面比较差异有统计学意义($P<0.05$),A、B 组较对照组均有明显升高($P<0.05$);在躯体状况及量表总分方面,A 组比 B 组也有明显升高($P<0.05$)。3 组不良反应比较无明显区别。**结论** 脾多肽注射液有改善中晚期恶性肿瘤患者生存质量的作用,大剂量改善更明显。

[关键词] 脾多肽;生存质量;恶性肿瘤;癌症治疗评估量表**[中图法分类号]** R735.7**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2020)12-1934-04

Effect of different doses of splenic polypeptide on survival quality in patients with middle and advanced malignant tumors*

CHEN Lu, DUAN Fangfang[△], KONG Tiandong, ZHAO Xiaoli, LIU Danna, WU Shuyi(Department of Oncology, Affiliated Zhengzhou Municipal Tumor Hospital of Henan University/
Zhengzhou Municipal Third People's Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of different doses of splenic polypeptide on the survival quality in the patients with middle and advanced malignant tumors. **Methods** A total of 150 patients with middle and advanced tumors in this hospital from June 2017 to September 2018 were selected and randomly divided into the group A, group B and control group. The group A was given 10 mL splenic polypeptide for successive 14 d, the group B was given 4 mL splenic polypeptide for successive 14 d, and the control group was the non-splenic polypeptide group. During the treatment period, each group had no radiochemotherapy and other immunotherapeutic Fuzheng drugs. The scores of FACT-G scale before and after treatment were recorded in each group. The higher the score, the better the quality of life(QOF). The difference situation of scores in various groups was observed. **Results** The difference in the scores of FACT-G scale before medication among various groups had no statistical significance($P>0.05$); the aspects of somatic status, function status and total scale score had statistical difference among 3 groups($P<0.05$), which in the group A and B were significantly increased compared with the control group($P<0.05$); in the aspects of somatic status and total scale score, the group A was significantly increased compared with the group B($P<0.05$). The comparison of adverse reactions among 3 groups showed no obvious difference. **Conclusion** Splenic polypeptide injection has the effect for improving the survival quality in the patients with middle and advanced malignant tumor, and the improvement effect of large dose is more obvious.

[Key words] splenic polypeptide; survival quality; malignant tumor; FACT-G scale

近年来恶性肿瘤治疗出现了飞速发展,各种新的治疗手段和药物的出现,使许多晚期肿瘤患者,也可

* 基金项目:河南省科技攻关联合共建计划项目(2018020748)。

作者简介:陈露(1987-),主治医师,硕士,主要从事肿瘤姑息及心理

康复治疗工作。△ 通信作者,E-mail:kongtiandong@126.com。

以长期生存,肿瘤逐渐变成了慢性病。而肿瘤治疗模式也由传统的单纯关注生存时间转变为生存时间、生存质量(QOF)并重^[1]。脾多肽具有双重抗肿瘤作用,既能提高机体免疫监视功能,促进 T 细胞增殖分化^[2],调节 T 淋巴细胞比例,增强巨噬及 NK 细胞活性;还能提高对放、化疗耐受性,刺激骨髓造血,提升白细胞及血小板,从而有利于机体清除肿瘤^[3],理论上改善肿瘤患者 QOF 的作用。本研究拟通过脾多肽不同剂量分组,探讨其对改善恶性肿瘤患者 QOF 的效果及最佳剂量。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2017 年 6 月至 2018 年 9 月本院符合条件的中晚期恶性肿瘤患者 150 例,通过随机数字表法分为 A 组(50 例,脾多肽 10 mL 治疗组)、B 组(50 例,脾多肽 4 mL 治疗组)和对照组(50 例,无脾多肽治疗组)。3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 3 组患者一般资料比较

一般资料	A 组 (n=50)	B 组 (n=50)	对照组 (n=50)	F/ χ^2	P
平均年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	68.3±13.2	71.2±12.9	70.5±11.6	0.72	0.49
性别(n)					
男	22	17	26	3.31	0.19
女	28	33	24		
原发肿瘤(n)					
肺癌	21	23	18	4.96	0.76
胃癌	7	6	10		
大肠癌	10	11	11		
乳腺癌	5	4	8		
其他	7	6	3		
ECOG 评分(n)					
0~1 分	7	6	9	2.94	0.57
2 分	26	29	31		
3 分	17	15	10		
既往治疗(n)					
初治	12	8	11	1.06	0.59
复治	38	42	39		
文化程度(n)					
大专及以上	16	13	18	1.04	0.59
大专以下	34	37	32		

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:(1)经病理学组织或细胞学检查确诊的恶性肿瘤患者;(2)无法手术切除;(3)不再行放疗的姑息治疗患者(局部治疗除外);(4)年龄 18~85

岁;(5)患者本人或家属签署知情同意书;(6)预期生存期大于 2 个月。排除标准:(1)现存严重的急性感染,并且没有被控制的,或有化脓性和慢性感染,伤口迁延不愈者;(2)原有严重心脏病者,包括充血性心力衰竭、不能控制的高危险性心律失常、不稳定型心绞痛、心肌梗死、重度心瓣膜疾病及顽固性高血压;(3)精神疾病者;(4)凝血功能异常,具有出血倾向者;正在接受溶栓或抗凝治疗的患者;(5)脾多肽过敏者。

1.3 治疗方法

针对已入组患者,A 组给予生理盐水 250 mL+脾多肽 10 mL,静脉滴注,每天 1 次,连用 14 d;B 组给予生理盐水 250 mL+脾多肽 4 mL,静脉滴注,每天 1 次,连用 14 d;对照组给予常规姑息治疗。治疗期间,各组患者不能使用除脾多肽以外其他免疫辅助药物:包括小牛脾提取物、胸腺法新、胸腺素、参麦、参芪扶正注射液等。

1.4 主要评价指标

采用癌症治疗评估量表(FACT-G)(第 4 版)^[4],观察治疗前后各组患者 FACT 量表的平均分值的变化。该量表由 4 个领域 27 个条目构成,共计生理状况 7 条,社会家庭状况 7 条,情感状况 6 条和功能状况 7 条。各条目均采用五级评分法,0~4 分,正向条目得分越高 QOF 越高,逆向条目相反,将各个领域得分相加就是量表总分,各个条目及总分得分越高, QOF 越高。在每位患者治疗前 1 周内及治疗结束后 1 周内,分别进行 FACT-G 量表调查。本研究定义评分变化量=治疗后的量表评分-治疗前量表评分。

1.5 安全性分析

采用 NCI CTCAE 5.0^[5]系统评价两组患者的安全性及不良反应。

1.6 试验情况介绍

该试验为前瞻性随机对照开放性研究,研究方案遵守中国药品临床试验管理规范,经本院医学伦理委员会批准。研究终点为 QOF 改善情况,本研究设定检验水准 $\alpha=0.05$,把握度 $(1-\beta)=0.8$,假设两组治疗前标准差相等,治疗后 FACT-G 量表的差值为其原标准差的 0.75,则估算样本量为 142,加上可能的中途脱落,故入组样本量定为 150。

1.7 统计学处理

本研究采用 SPSS21.0 和 DPS7.05 统计软件。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组比较采用单因素方差 F 检验,各组资料之间的两两比较采用 Tukey HSD 检验;计数资料采用 RC 表格 Person χ^2 检验, $\alpha=0.05$,双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前 3 组患者 FACT-G 量表评分情况

A 组患者有 5 例中途退组,B 组有 3 例退组,对照

组有 2 例自动出院。3 组患者治疗前 FACT-G 量表各个分项评分及总分差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 治疗前 3 组患者 FACT-G 量表评分情况($\bar{x} \pm s$, 分)

评分项目	A 组($n=45$)	B 组($n=47$)	对照组($n=48$)	F	P
躯体状况	11.38±2.52	12.24±1.96	11.96±2.04	1.853	0.161
社会家庭状况	14.46±2.64	13.48±2.01	13.95±2.53	1.907	0.153
情感状况	8.48±1.87	8.66±1.78	9.18±1.92	1.797	0.170
功能状况	10.32±2.26	11.26±2.12	11.04±2.39	2.165	0.119
量表总分	44.64±4.38	45.64±5.33	46.13±4.57	1.164	0.315

表 3 治疗前后 3 组患者 FACT-G 量表评分差值情况对比($\bar{x} \pm s$, 分)

评分项目	A 组($n=45$)	B 组($n=47$)	对照组($n=48$)	F	P
躯体状况	3.16±0.78*#	2.10±0.67*	-1.58±0.70	58.192	0.000
社会家庭状况	1.34±0.55	1.24±0.68	1.38±0.81	0.515	0.599
情感状况	1.66±0.52	1.54±0.83	1.56±0.63	0.416	0.660
功能状况	2.48±0.88*	2.36±0.90*	1.52±0.84	16.917	0.000
量表总分	8.64±1.55*#	7.24±1.92*	4.94±1.36	61.665	0.000

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; #: $P < 0.05$, 与 B 组比较。

2.3 3 组患者不良反应比较

A 组患者有 2 例出现 1 度皮疹, 3 例 1 度肌肉酸痛, 4 例 1 度恶心, 经对症处理后消失; B 组患者有 3 例 1 度恶心; 对照组患者 2 例 1 度恶心, 1 例手麻, 经对症处理后均消失。3 组患者之间不良反应情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

世界卫生组织定义 QOF 为“不同的文化和价值体系中的个体对他们的生活目标、期望、标准, 以及所关心事情有关的生活状况的体验”^[6]。当前, QOF 评价已成为晚期肿瘤患者姑息治疗的重要组成部分。肿瘤的治疗需求已经由单独追求生存时间向生存时间和 QOF 并重, 甚至 QOF 对晚期姑息治疗的患者来说显得更为重要^[7]。

对晚期恶性肿瘤来说, 影响患者 QOF 因素有很多^[8], 多数患者 QOF 与肿瘤负荷关系密切, 肿瘤患者经过治疗后如果肿瘤缩小, 负荷减轻, QOF 状况也会有所好转^[9]。但对于晚期姑息治疗的患者, 多数经过多个疗程化疗, 体质较差, 控制肿瘤生长已不是主要治疗目标。此时患者最主要的痛苦和诉求往往是减轻疼痛、疲乏、睡眠差伴随症状, 如何让患者的 QOF 更高, 更有尊严的活着显得更有意义。截至目前, 针对晚期姑息治疗的肿瘤患者, 可用于改善患者生存生活质量的方法有限, 有中医中药、理疗、艾灸、红光、心理辅导、改善免疫等多种方法, 但既往的研究表明, 作用有限或者不适合晚期姑息治疗患者。对晚期姑息治疗患者来说, 选择一种简便易行能够快速改

2.2 治疗后 3 组患者 FACT-G 量表评分变化量比较

治疗后 3 组患者 FACT-G 量表评分变化量在社会家庭状况、情感状况方面无明显变化。躯体状况、功能状况、量表总分差异有统计学意义($P < 0.05$)。经两两比较的 Tukey HSD 检验, 在功能状况方面, 治疗后 A、B 组量表评分升高的绝对值比对照组升高的绝对值有明显差异($P < 0.05$); 在躯体状况及量表总分方面, A、B 组量表评分升高的绝对值比对照组升高的绝对值更明显($P < 0.05$), 且 A 组比 B 组也更明显($P < 0.05$), 见表 3。

善 QOF 的药物或方法有临床现实意义。脾多肽是由健康小牛脾脏提取物制成的多肽^[10], 对机体免疫功能有双向调节作用, 能够纠正机体免疫功能紊乱, 提高淋巴细胞免疫功能, 提升血细胞, 促进 T 细胞成熟并激活未致敏淋巴细胞, 增强机体非特异性免疫功能, 触发和增强机体对感染的抵抗力^[11-13], 理论上有可能对 QOF 有一定的改善作用。已有一些研究提示, 脾多肽对改善肿瘤患者 QOF 有一定作用^[14-15]。但既往的研究均存在入组样本量偏小, 并且多与放、化疗同步使用, 其改善 QOF 的作用不能排除主要为放化疗的功效, 因此研究结果存在偏倚可能。

本研究将脾多肽注射液用于姑息治疗的中晚期肿瘤患者, 排除放化疗期间的患者, 并且在使用脾多肽治疗过程中, 为了最大限度减少干扰因素, 禁止使用除脾多肽以外其他免疫辅助药物, 包括小牛脾提取物、胸腺法新、胸腺素、参麦、参芪扶正注射液等, 这样能够单独观察脾多肽的功效。既往有关脾多肽 QOF 的研究比较缺乏, 并且多采用卡氏评分等手段, 但卡氏评分观察指标简单, 仅能描述患者体力状况, 难以全面体现评价中晚期肿瘤患者的全面生存治疗。因此本研究采用 FACT-G 量表评价肿瘤患者 QOF 改善情况。FACT-G 量表在躯体状况、社会家庭状况、情感状况和功能状况 4 个领域的重测信度均在 0.85 以上, 各领域内部一致性信度的 α 值均在 0.8 以上, 各条目与其领域的 r 值均在 0.5 以上, 该量表在入院治疗 4 周后基本上能够反映出生命质量的变化^[3,16]。

另外, 既往的研究虽然显示脾多肽能够改善肿瘤

患者 QOF,但脾多肽使用剂量和疗程差别较大,最佳剂量和疗程难以确定,缺乏不同剂量之间的比较^[10,17-18]。

本研究结果显示,在初始 FACT-G 量表评分一致的情况下,经脾多肽治疗后,3 组患者量表评分除在社会家庭状况、情感状况方面无明显变化外,在躯体状况、功能状况及量表总分方面差异有统计学意义($P < 0.05$)。其中在功能状况子项方面,A 组和 B 组升高更明显,与对照组比较均差异有统计学意义($P < 0.05$),得出 4、10 mL 脾多肽均有一定程度改善晚期肿瘤患者某个方面 QOF 的作用。在躯体状况,尤其是量表总分方面,A 组和 B 组均较对照组升高更明显,并且 A 组相比 B 组也有明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示虽然 4、10 mL 脾多肽治疗均有改善 QOF 的作用,但 10 mL 脾多肽治疗改善更明显。并且 3 组患者在安全性方面无明显差异,10 mL 剂量可能为脾多肽注射液改善中晚期恶性肿瘤患者 QOF 的每日最佳剂量。

由于本研究入组患者为不分肿瘤类型的中晚期癌症患者,为了最大限度减少不同类型肿瘤对 QOF 问卷调查造成的研究偏倚,本研究入组前尽量使各组患者临床基线水平均衡,并且治疗前各组患者 FACT-G 量表评分差异无统计学意义($P > 0.05$),主要比较同一个体在脾多肽治疗前后量表差值的变化,尽可能减少测量干扰,以便明确脾多肽治疗前后对 QOF 改善的作用。

本研究为今后临床工作提供了有益借鉴,也为脾多肽老药新用,提供另一思路。当然本研究由于时间及经费所限,入组样本量也偏小,况且问卷受患者及家属主观因素影响较大,难免存在偏倚误差,尚需在今后进一步扩大样本量或者进行多中心的临床研究。

参考文献

[1] MILESKI M, AYALA L, CAMPUZANO E, et al. Quality of Life considerations during cancer treatment in invasive ductal carcinoma patients: a systemic review[J]. *ABNF J*, 2017, 28(1): 9-13.

[2] RANDLE R W, BUSHMAN N M, ORNE J, et al. Papillary thyroid cancer: the good and bad of the "Good Cancer"[J]. *Thyroid*, 2017, 27(7): 902-907.

[3] ZHANG H, LI XL, LIAO S, et al. SPLUNC1 knockout enhances LPS-induced lung injury by

increasing recruitment of CD11b(+)Gr-1(+) cells to the spleen of mice[J]. *Oncol Rep*, 2018, 39(1): 358-366.

- [4] 万崇华,孟琼,汤学良,等. 癌症患者生活质量测定量表 FACT-G 中文版评介[J]. *实用肿瘤杂志*, 2006, 21(1): 77-80.
- [5] ATKINSON T M, RYAN S J, BENNETT A V, et al. The association between clinician-based common terminology criteria for adverse events (CTCAE) and patient-reported outcomes (PRO): a systematic review[J]. *Support Care Cancer*, 2016, 24(8): 3669-3676.
- [6] VANLEERBERGHE P, DE WITTE N, CLAES C A, et al. The quality of Life of older People aging in place: a literature review[J]. *Qual Life Res*, 2017, 26(11): 2899-2907.
- [7] COLOMBO R, DOHERTY D J, WILSON C M, et al. Implementation and preliminary analysis of FACT-G quality of life questionnaire within an oncology survivorship clinic[J]. *Cureus*, 2018, 10(3): e2272.
- [8] YANG C J, ROH J L, KIM M J, et al. Pretreatment quality of life as a prognostic factor for early survival and functional outcomes in patients with head and neck cancer[J]. *Qual Life Res*, 2016, 25(1): 165-174.
- [9] VOLKENSTEIN S, WILLERS J, NOACK V, et al. Health-related quality of life after oropharyngeal cancer treatment[J]. *Laryngorhinootologie*, 2015, 94(8): 509-515.
- [10] 王丹丹,陈伟贤,夏文晋,等. 脾多肽联合化疗治疗乳腺癌的临床疗效观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(3): 93-96.
- [11] 吴武军,于咏田,李晖,等. 脾多肽对胆囊癌化疗患者细胞免疫功能的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2016, 24(9): 1404-1406.
- [12] WU Y P, DENG J, OUYANG S H, et al. Immune regulation effect of lienal polypeptides extract in Lewis lung carcinoma-bearing mice treated with cyclophosphamide[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2018, 243(1): 66-77.
- [13] WANG J, ZHENG M, MIN Q, et al. The dual regulatory function of lienal peptide on immune system[J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 55(2): 245-253.

- multimodal pain management on patient recovery after total hip and knee arthroplasty[J]. *Int J Nurs Stud*, 2019, 98(1):94-106.
- [3] DIVELLA M, CECCONI M, FASANO N, et al. Pain relief after total hip replacement: oral CR oxycodone plus IV paracetamol versus epidural levobupivacaine and sufentanil. A randomized controlled trial[J]. *Minerva Anestesiol*, 2012, 78(5):534-541.
- [4] 李杰辉, 林焱斌, 余光书, 等. 全髋关节置换围术期镇痛的研究进展[J]. *中国医药科学*, 2018, 8(17):46-50.
- [5] ASHER G N, JONAS D E, COEYTAUX R R, et al. Auriculotherapy for pain management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(10):1097-1108.
- [6] 胡瑶, 张卫华. 针灸在外科全麻术后胃肠功能恢复中的临床疗效观察[J]. *亚太传统医药*, 2016, 12(21):114-115.
- [7] 夏颖, 章茶琴. 足三里联合三阴交艾灸促进腹部术后胃肠功能恢复的观察[J]. *上海针灸杂志*, 2014, 33(6):518-519.
- [8] 赵德伟, 胡永成. 成人股骨头坏死诊疗标准专家共识(2012年版)[J/CD]. *中华关节外科杂志(电子版)*, 2012, 6(3):479-484.
- [9] HARRIS W H. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures; treatment by mold arthroplasty. An end-result study using a new method of result evaluation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1969, 51(4):737-755.
- [10] NAJAFI F, JAAFARPOUR M, SAYEHMIRI K, et al. An evaluation of acupressure on the Sanyinjiao (SP6) and Hugo (LI4) points on the pain severity and length of labor: a systematic review and meta-analysis study[J]. *Iran J Nurs Midwifery Res*, 2018, 23(1):1-7.
- [11] 姚长风, 胡吴斌, 胡玲, 等. 艾灸“关元”“三阴交”对去卵巢大鼠骨形态、代谢及骨髓间充质干细胞 ER α 的影响[J]. *中国针灸*, 2019, 39(3):287-292.
- [12] ROMOLI M, ALLAIS G, AIROLA G, et al. Ear acupuncture and fMRI: a pilot study for assessing the specificity of auricular points[J]. *Neurol Sci*, 2014, 35(Suppl 1):189-193.
- [13] GOERTZ C M, NIEMTZOW R, BURNS S M, et al. Auricular acupuncture in the treatment of acute pain syndromes: a pilot study[J]. *Mil Med*, 2006, 171(10):1010-1014.
- [14] TSAI S L, FOX L M, MURAKAMI M, et al. Auricular acupuncture in emergency department treatment of acute pain[J]. *Ann Emerg Med*, 2016, 68(5):583-585.
- [15] 金瑛, 汪雯. 杨继洲三阴交穴临床应用规律浅析[J]. *浙江中医杂志*, 2017, 52(6):433-434.

(收稿日期:2020-01-22 修回日期:2020-04-14)

(上接第 1937 页)

- [14] 夏文晋, 喻荣彬, 姜柏生, 等. 脾多肽联合同步放化疗治疗局限期小细胞肺癌的临床观察[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2018, 38(3):356-359.
- [15] 苗栓林, 李伟, 李仁栓, 等. 序贯化放疗联合脾多肽注射液治疗局部晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2018, 26(2):201-204.
- [16] IRAVANI K, JAFARI P, AKHLAGHI A, et al. Assessing whether EORTC QLQ-30 and FACT-G measure the same constructs of quality of life in patients with total laryngectomy[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2018, 16(1):183.
- [17] 张竣, 闫涛, 徐静, 等. 宫颈癌术后脾多肽注射液联合化疗的临床疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(21):3494-3496.
- [18] 周福平, 杨喜晶, 王真, 等. 脾多肽注射液联合经导管肝动脉化疗栓塞治疗中晚期原发性肝癌[J]. *第二军医大学学报*, 2017, 38(3):379-382.

(收稿日期:2019-12-04 修回日期:2020-02-14)