

评分、EORTC QLQ-C30 积分均优于对照组,提示采用健脾养胃方联合 FOLFOX4 方案治疗,可显著改善生活质量;观察组胃肠道反应、肝肾功能、骨髓抑制发生率均低于对照组,提示采用健脾养胃方联合 FOLFOX4 方案治疗,可有效控制发生毒副反应。

综上所述,晚期胃癌患者采用健脾养胃方联合 FOLFOX4 方案治疗,可缓解临床症状,提高生存质量,控制发生毒副反应,效果显著。

[参考文献]

- [1] 梁健,刘红丹,邓蹇,等. 中医药防治胃癌的研究进展与思考[J]. 湖南中医杂志, 2012, 28(5): 154-156.
- [2] 李晴晴,张琪,许泽君,等. 健脾益气法对胃癌术后患者营养状况和免疫功能的影响[J]. 中西医结合研究, 2014, 6(3): 113-116.
- [3] 舒鹏,武雯. 健脾养胃方联合化疗对胃癌术后患者干预作用的临床研究[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 16-18.
- [4] 贾媛媛,邹玺,胡守友. 健脾益气法联合化疗治疗晚期胃癌的临床观察[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2014, 22(12): 703-705.
- [5] 张子志. 中药联合 XELOX 方案对晚期胃癌患者症状及生活质量的影响[J]. 世界华人消化杂志, 2014, 22(32): 4976-4979.
- [6] 焦洋,宁洁,王芳,等. 替吉奥联合顺铂与替吉奥联合奥沙利铂一线治疗晚期胃癌的比较研究[J]. 临床肿瘤学杂志, 2012, 17(3): 246-250.
- [7] 孙鹏. 对胃癌患者进行以健脾为基础的中医治疗对其预后的影响[J]. 当代医药论丛, 2014, 12(15): 18-19.
- [8] 薛兴存,郭锐. 健脾益气化痰方配合西药治疗早期胃癌术后疗效观察[J]. 陕西中医, 2012, 33(7): 843-844.
- [9] 骆梅青,康马飞. DCF 和 FOLFOX4 方案一线治疗晚期胃癌的疗效比较[J]. 肿瘤防治研究, 2011, 38(5): 591-593.
- [10] Chi Y, Ren JH, Yang L, et al. Phase clinical study on the modified DCF regimen for treatment of advanced gastric carcinoma [J]. Chin Med J (Engl), 2011, 124(19): 2997-3002.
- [11] 陆志芳. 中西医结合治疗中晚期胃癌的临床观察[J]. 医学信息, 2011, 24(6): 54.

(责任编辑:刘淑婷)

乌灵胶囊联合奥氮平治疗晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态临床观察

杨雪飞, 叶知锋, 黄挺, 黄伶, 郭俊华, 蒋璐, 张建刚

1. 杭州市中医院肿瘤科, 浙江 杭州 310000; 2. 浙江中医药大学附属广兴医院, 浙江 杭州 310000

[摘要] 目的: 观察乌灵胶囊联合奥氮平治疗晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态的疗效及毒副反应。方法: 将 142 例晚期恶性肿瘤伴肿瘤相关性抑郁、焦虑的患者随机分为对照组 70 例及观察组 72 例, 2 组除采用安慰、鼓励、帮助、同情及换位思考等心理支持治疗外, 对照组予奥氮平, 每天 5 mg, 睡前口服; 观察组在对照组治疗方案的基础上加用乌灵胶囊, 每次 3 粒, 每天 3 次, 口服。2 组患者均连续治疗 8 周。采用 Zung 抑郁自评量表 (SDS) 和焦虑自评量表 (SAS) 评价焦虑、抑郁标准分变化, 观察临床疗效, 并进行世界卫生组织生存质量测定量表简表 (WHOQOL-BREF) 评分, 记录药物使用期间的毒副反应。结果: 治疗后, 对照组与观察组总有效率分别为 69.23% 和 94.35%, 2 组间比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组 SDS 和 SAD 评分均降低, 2 组组内治疗前后比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组患者生理健康、心理状态、社会关系及周围环境等 WHOQOL-BREF 评分均较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 且观察组 WHOQOL-BREF 评分与对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 乌灵胶囊联合奥氮平可有效改善晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态, 改善生活质量, 临床应用方便, 毒副作用小, 患者可耐受。

[关键词] 恶性肿瘤; 抑郁; 焦虑; 乌灵胶囊; 奥氮平; 抑郁自评量表 (SDS); 焦虑自评量表 (SAS); 世界卫生组织生存质

[收稿日期] 2016-10-12

[基金项目] 杭州市科技计划引导项目 (2014KJJ05)

[作者简介] 杨雪飞 (1976-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 主要从事中西医结合治疗恶性肿瘤的临床工作。

量测定量表简表 (WHOQOL-BREF)

[中图分类号] R730.5 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2017) 04-0124-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2017.04.044

Clinical Observation of Wuling Capsules Combined with Olanzapine for Tumor - Associated Anxiety and Depression in Patients with Advanced Tumor

YANG Xuefei, YE Zhifeng, HUANG Ting, HUANG Ling,
GUO Junhua, JIANG Lu, ZHANG Jiangang

Abstract: Objective: To observe the curative effect and toxic side effect of Wuling capsules combined with olanzapine on treating tumor-associated anxiety and depression in patients with advanced tumor. Methods: Divided 142 cases of patients with malignant tumor and tumor-associated anxiety and depression into the control group with 70 cases and the observation group with 72 cases randomly. Both groups received comfort, encouragement, help, sympathy, transposition thinking and other psychological supporting therapies. And the control group additionally received olanzapine orally near bedtime, with a dosage of 5 mg every day. On the basis of the treatment of the control group, the observation group additionally received Wuling capsules orally for three times a day, 3 capsules for each time. Patients in both groups continuously received treatment for eight weeks. Assessed the changes of standard scores of anxiety and depression by applying Self-rating Depression Scale (SDS) and Self-Rating Anxiety Scale (SAS). Observed the clinical effect and scored by the World Health Organization's Quality of Life Questionnaire- Brief Version (WHOQOL-BREF). Recorded toxic side effect during medication. Results: After treatment, the total effective rate was 69.23% in the control group, and was 94.35% in the observation group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, SDS scores and SAD scores in both groups were decreased when compared with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). Compared SDS scores and SAD scores in the observation group and those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). After treatment, physiological health, psychological state, social relations, surrounding environment and other WHOQOL-BREF scores were increased, comparing with those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$). And the comparison of WHOQOL-BREF scores between the observation group and the control group showed significance in the difference ($P < 0.05$). Conclusion: The therapy of Wuling capsules combined with olanzapine can improve the associated anxiety and depression in patients with advanced tumor and improve the quality of life. It is easily applied and has little toxic side effect and well tolerance.

Keywords: Malignant tumor; Depression; Anxiety; Wuling capsules; Olanzapine; Self-rating Depression Scale (SDS); Self-Rating Anxiety Scale (SAS); World Health Organization's Quality of Life Questionnaire- Brief Version (WHOQOL-BREF)

肿瘤患者普遍存在焦虑、抑郁情绪,国内外相关文献报道约占 34%~58%^[1-2]。肿瘤患者的焦虑、抑郁情绪问题如果没有引起足够重视并及时处理,将导致肿瘤患者生活质量下降,亦降低了肿瘤患者治疗的依从性,影响了肿瘤的治疗效果。因此,研究采取何种方式治疗肿瘤相关性抑郁、焦虑具有重要的临床意义。其属中医学郁病、癥病范畴^[3]。乌灵胶囊具有调节中枢神经机能、护脑健脑、中枢镇静和改善记忆等功效^[4]。奥氮平属多受体拮抗药,通过与 5-HT 受体和多巴胺(DA)受体相互作用产生平衡拮抗效应来调节抑郁状态。本研究对伴有抑郁和(或)焦虑状态的晚期肿瘤患者采用乌灵胶囊联合奥氮平进行治疗,取得较好临床效果,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 有病理学或细胞学确诊(不受肿瘤类型、病理类型、分期及部位限制);自愿接受调查、参与本研究者;

KPS > 60 分; Zung 抑郁自评量表(Self-rating depression scale, SDS) ≥ 53 分和或焦虑自评量表(Self-rating anxiety scale, SAS) ≥ 50 分。

1.2 排除标准 既往有精神病史或精神病倾向者;重要器官功能衰竭者:如心、肝、肾、肺功能衰竭等;有精神病家族史者;对研究药物过敏者;有严重电解质紊乱者;不配合治疗、言语功能障碍及有严重自杀倾向者。

1.3 终止治疗标准 出现严重过敏反应;出现严重肝、肾功能损害;自愿终止治疗;出现低血压。

1.4 一般资料 观察病例为杭州市中医院 2015 年 6 月—2016 年 5 月收治的伴肿瘤相关性抑郁和(或)焦虑的晚期肿瘤患者,共 142 例。男 57 例,女 85 例;32~76 岁,中位年龄 63 岁;肿瘤类型:肺癌 50 例,乳腺癌 33 例,胃癌 26 例,结直肠癌 18 例,胰腺癌 6 例,肝癌 5 例,恶性淋巴瘤 2 例,

卵巢癌 2 例；TNM 分期： 期 47 例， 期 95 例。依据随机数字表法将患者分为 2 组。对照组 70 例，男 27 例，女 43 例；肿瘤类型：肺癌 23 例，乳腺癌 16 例，胃癌 15 例，结直肠癌 8 例，胰腺癌 4 例，肝癌 2 例，恶性淋巴瘤 1 例，卵巢癌 1 例；TNM 分期 期 24 例， 期 46 例。观察组 72 例，男 30 例，女 42 例；肿瘤类型：肺癌 27 例，乳腺癌 17 例，胃癌 11 例，结直肠癌 10 例，胰腺癌 2 例，肝癌 3 例，恶性淋巴瘤 1 例，卵巢癌 1 例；TNM 分期 期 23 例， 期 49 例。2 组一般资料比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

2 治疗方法

2 组均采用安慰、鼓励、帮助、同情及换位思考等心理支持治疗。

2.1 对照组 予奥氮平(规格：每片 5 mg，进口药品注册证号：H20090975，Lilly del Caribe Inc)治疗，具体用法：每天 5 mg，睡前口服。

2.2 观察组 在对照组治疗方案的基础上加用乌灵胶囊(规格：每粒 0.33 g，国药准字 Z19990048，浙江佐力药业股份有限公司)治疗，具体用法：每次 3 粒，每天 3 次，口服。

2 组患者均连续治疗 8 周。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①观察 2 组治疗前后 SAS 和 SDS 标准分的变化情况；观察组治疗前后焦虑、抑郁发生率；2 组患者治疗前后世界卫生组织生存质量测定量表简表(WHOQOL-BREF)评分比较；记录药物使用期间的不良反应。②调查方法：采用自评方法调查患者抑郁、焦虑情况及生存质量测定量表简表。③调查程序：获患者本人知情同意；由受过专门培训的医师填写一般临床资料调查表、SDS 和 SAS；对患者详细说明 SDS、SAS 和 WHOQOL-BREF 填写的有关事项，要求其根据近 1 周左右的情况一次性完成答题，若不能书写的患者，由其亲属或医师协助完成。有问题或对条目不清楚者，由调查者当面做出解释，由患者本人独立作出选择。

3.2 统计学方法 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析，连续变量分析使用 t 检验，率的比较选用 χ^2 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 ①评估量表，初步筛选：90 项症状清单量表中存在第 5、14、15、20、22、26、29、30、31、32、54、71 选项中超过 1 项 ≥ 2 分者(抑郁项)，和(或)第 2、17、23、33、39、57、72、78、80、86 选项中超过一项 ≥ 2 分者(焦虑项)，以上患者经抑郁自评量表、焦虑自评量表评估阳性者共 142 例进入本研究。②焦虑自评量表、抑郁自评量表评分标准按照中国常模结果，焦虑自评量表标准分的分界值为 50 分，其中 50~59 分为轻度焦虑，60~69 分为中度焦虑，69 分以上为重度焦虑。抑郁自评量表标准分的分界值为 53 分，其中 53~62 分为轻度抑郁，63~72 分为中度抑郁，72 分以上为

重度抑郁。③采用 WHOQOL-BREF 评价 2 组患者治疗前后生活质量的变化情况。WHOQOL-BREF 包含 26 个问题，其中生理领域 7 题、心理领域 6 题、社会关系领域 3 题、环境领域 8 题、总体健康 1 题和总体生存质量 1 题，每个问题按由轻到重程度计 1~5 分。

4.2 2 组治疗前后 SAS 和 SDS 量表评分比较 见表 1。治疗后，2 组 SAS 和 SDS 均降低，同组治疗前后比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，且观察组降低更明显，2 组间比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组治疗前后 SAS 和 SDS 量表评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	SAS		SDS	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	70	66.27±9.32	48.24±8.32 ^①	63.77±10.05	50.24±9.45 ^①
观察组	72	65.79±8.56	34.15±7.58 ^②	64.26±8.59	40.21±7.84 ^②

与同组治疗前比较，① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P<0.05$

4.3 观察组治疗前后焦虑、抑郁发生率情况 治疗前，观察组中重度焦虑 4 例(5.6%)，中度焦虑 20 例(27.8%)，轻度焦虑 31 例(43.1%)。治疗后，观察组中重度抑郁 1 例(1.4%)，中度抑郁 14 例(19.4%)，轻度抑郁 23 例(31.9%)。焦虑、抑郁情绪并存 21 例(29.2%)。治疗后，观察组中重度焦虑 2 例(2.8%)，中度焦虑 10 例(13.9%)，轻度焦虑 8 例(11.1%)，症状消失 35 例(48.6%)。治疗后，观察组中重度抑郁 0 例，中度抑郁 6 例(8.3%)，轻度抑郁 6 例(8.3%)，症状消失 26 例(36.1%)。焦虑、抑郁情绪并存 10 例(13.9%)。

4.4 2 组治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较 见表 2。治疗前，2 组 WHOQOL-BREF 评分比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后，2 组心理状态、社会关系和周围环境评分均较治疗前升高，同组治疗前后比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，2 组生理健康评分分别与治疗前比较，差异均无统计学意义($P>0.05$)；2 组心理状态、社会关系和周围环境评分分别比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，观察组优于对照组。

表 2 2 组治疗前后 WHOQOL-BREF 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	时间	n	生理健康	心理状态	社会关系	周围环境
	治疗后	70	9.88±1.25	13.18±1.85 ^①	13.58±1.88 ^①	13.06±1.72 ^①
观察组	治疗前	72	9.23±1.11	11.06±1.19	11.56±1.55	11.45±1.21
	治疗后	72	10.10±1.31	14.69±1.99 ^②	16.53±2.05 ^②	14.21±1.88 ^②

与治疗前比较，① $P<0.05$ ；与对照组治疗后比较，② $P<0.05$

4.5 2 组不良反应情况比较 治疗过程中，2 组患者均未出现明显嗜睡、乏力、恶心和头晕等不良反应。

5 讨论

肿瘤患者由于疾病特殊、治疗复杂、医疗费用巨大,复发风险大,调节自身心理状态的时间和空间缺少,故导致其焦虑抑郁等负性心理明显高于普通内科患者,在晚期肿瘤患者中尤其明显。在实际工作中,医务工作者常常重视肿瘤疾病本身的治疗,却往往忽视患者的心理障碍。随着癌症诊治水平的进步,肿瘤患者的生存率随之提高,肿瘤患者的生活质量也越来越受国内外肿瘤学者的重视。美国综合癌症网络(national comprehensive cancer network, NCCN)指出,癌症相关的心理问题,往往能使患者的痛觉阈及耐痛阈降低,化疗药物产生的不良反应机率加大,不良反应的程度加重,严重影响患者治疗依从性、治疗效果、生活质量及预后。只有对患者的心理障碍问题作出正确评估,才能为患者制定更合理的治疗方案。故本研究采用国际通用的 SDS 和 SAS 量表评估患者的抑郁、焦虑状况,WHOQOL-BREF 评分评价患者的生活质量,对存在有情绪障碍的癌症患者进行心理及药物治疗。

乌灵胶囊是从我国珍稀药用真菌中分离获得的菌种经加工制成的纯中药制剂,其主要成分为乌灵菌粉,含有腺苷、蛋白质、维生素、微量元素、氨基酸和多糖等成分,可调节中枢兴奋性神经递质谷氨酸和抑制性神经递质 γ -氨基丁酸的生物活性,增加大脑的储备能力,减少能量消耗,保护损伤的脑细胞,起到调节中枢神经机能、护脑健脑、中枢镇静和改善记忆等作用。奥氮平是一种新型的抗精神病药,对 5-HT、多巴胺、 α -肾上腺素等多受体具有亲和力,能够有效抑制患者体内的 5-HT_{2A} 受体,而激活患者体内的 5-HT_{1A} 受体,发挥抗抑郁抗焦虑作用;还可选择性拮抗前额叶的抗 5-HT_{2A} 受体,同时抑制多巴胺神经元的放电和多巴胺分泌,还可促进前额叶皮层去甲肾上腺素的释放,增加抗焦虑、抑郁效应。有研究表明,奥氮平在发挥抗抑郁及抗焦虑作用的同时,几乎不引起锥体外系反应,患者耐受性好^[5]。邹宏志^[6]研究发现,伴肿瘤相关性焦虑抑郁患者采用奥氮平联合常规抗肿瘤治疗与对照组仅采用常规抗肿瘤治疗疗效良好,可有效缓解患者的焦虑、抑郁情绪,提高患者的生活质量。乌灵胶囊联合奥氮平在肿瘤相关性焦虑、抑郁方面治疗的文献尚未见报道。

本研究采用二药联合对肿瘤相关性抑郁与焦虑进行临床干预、在改善生活质量方面取得较好效果。本研究结果显示,经过采用安慰、鼓励、帮助、同情及换位思考等心理支持治疗,

消除患者对肿瘤的恐惧、对生活的绝望,理性看待疾病,治疗态度由被动转为主动,治疗依从性好。研究发现,对照组与观察组经治疗后,2 组患者 SDS 和 SAS 评分均降低,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且观察组降低的更显著,尤其在改善焦虑状态上效果更佳,在亚组分析中发现观察组中中重度焦虑、抑郁状态改善更为显著,而在轻度焦虑、抑郁状态患者 2 组间疗效相当,提示乌灵胶囊与奥氮平在抗焦虑、抑郁状态治疗上具有协同增效作用,尤其适合中重度心理障碍患者,但仍需要大样本试验数据支持。治疗后,2 组患者心理状态、社会关系和周围环境评分均较治疗前升高,同组治疗前后差异有统计学意义($P < 0.05$);且治疗组这些观察指标优于对照组,2 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),进一步提示焦虑、抑郁状态的改善直接影响患者的身心健康、社会交往、职业能力等方面,提高了肿瘤患者的治疗依从性,最终改善患者的生活质量。

综上所述,乌灵胶囊联合奥氮平可有效改善晚期肿瘤患者相关性焦虑、抑郁状态,改善生活质量,临床应用方便,毒副作用小,患者可耐受,值得临床应用。

[参考文献]

- [1] Reyes-Gibby CC, Anderson KO, Morrow PK, et al. Depressive symptoms and health-related quality of life in breast cancer survivors [J]. J Womens Health (Larchmt), 2012, 21(3): 311-318.
- [2] 叶梅,冯正直,刘可愚,等.晚期恶性肿瘤患者发生抑郁的相关因素研究[J].临床肿瘤学杂志,2013,18(4): 357-360.
- [3] 姜劲峰,王玲玲.抑郁症中医辨证证型因子频次分析[J].新中医,2008,40(2): 64-65.
- [4] 尹东辉,张晶,刘纯莉.乌灵胶囊的临床应用进展[J].中国新药杂志,2011,20(16): 1530-1533.
- [5] 赖道丽,胡卫平,冯春萍.博乐欣联合奥氮平治疗焦虑合并抑郁的临床研究[J].当代医学,2014,20(32): 135-136.
- [6] 邹宏志.奥氮平治疗伴肿瘤相关性焦虑抑郁的临床效果研究[J].中国医药科学,2016,6(11): 79-81.

(责任编辑:刘淑婷)