

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002017

参苓白术散对肿瘤恶病质患者 TNF- α 、TWEAK、Fn14 表达的影响

胡成琳, 胡陵静, 叶海英, 张国铎
(重庆市中医院肿瘤科, 重庆 400011)

【摘要】目的:观察参苓白术散对肿瘤恶病质患者血清肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、肿瘤坏死因子弱凋亡诱导剂 (tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis, TWEAK)、成纤维细胞生长诱导因子-14 (fibroblast growth factor-inducible 14, Fn14) 表达的影响。**方法:**将 64 例诊断符合肿瘤恶病质, 辨证属于脾气虚证患者, 随机分为 2 组。对照组 32 例, 予以复方氨基酸等营养支持治疗; 治疗组 32 例, 在营养支持治疗基础上加用参苓白术散汤剂, 水煎服, 每日 1 剂, 分 3 次温服, 共用 4 周。观察治疗前后中医临床证候、生存质量评定 (Kanrofsky score, KPS)、TNF- α 、TWEAK 及其受体早期反应蛋白 Fn14。**结果:**治疗组和对照组脾气虚证患者治疗后比较, 中医证候总有效率分别为 40.62% 和 15.62%, 治疗组明显优于对照组 ($P < 0.05$)。在 KPS 评分改善率方面, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。2 组治疗后 TNF- α 、TWEAK、Fn14 均降低, 治疗组治疗前后差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 2 组间比较, 治疗后治疗组 TNF- α 、TWEAK、Fn14 降低更为显著, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:**参苓白术散与营养支持相联合, 可改善肿瘤恶病质患者中医证候, 提高患者体力状况, 降低患者体内 TNF- α 、TWEAK、Fn14 表达, 提示参苓白术散可能通过该途径起到控制肿瘤恶病质发生的作用。

【关键词】参苓白术散; 肿瘤恶病质; 血清肿瘤坏死因子- α ; 肿瘤坏死因子弱凋亡诱导剂; 成纤维细胞生长诱导因子-14

【中图分类号】R453.9

【文献标志码】A

【收稿日期】2018-10-12

Effect of Shenlingbaizhu powder on the expression of TNF- α , TWEAK and Fn14 in patients with tumor cachexia

Hu Chenglin, Hu Lingjing, Ye Haiying, Zhang Guoduo

(Department of Oncology, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital)

【Abstract】Objective: To observe the expression of TNF- α , TWEAK, Fn14 on the treat of tumor cachexia with Shenlingbaizhu powder.

Methods: Sixty-four tumor cachexia patients were randomized into treatment group and control group, with thirty-two in each. The control group was given nutritional support and the treatment group was given Shenlingbaizhu powder in addition. The effect was evaluated after 4 weeks. The clinical symptoms, kanrofsky score (KPS), tumor necrosis factor- α (TNF- α), tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) and fibroblast growth factor-inducible 14 (Fn14) were observed. **Results:** After treatment, the total effective rates of the Chinese medicine symptom in treatment group and control group were 40.62% and 15.62% respectively, with significant differences between groups ($P < 0.05$). After treatment, the KPS improvement rate was improved significantly in treatment group ($P < 0.05$). After treatment, the TNF- α , TWEAK and Fn14 were reduced significantly in treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Shenlingbaizhu powder combined with nutritional support can improve life quality and KPS, decrease TNF- α , TWEAK, Fn14 expression of the tumor cachexia patient. Shenlingbaizhu powder control cancer cachexia maybe due to its regulation of these cytokines.

【Key words】 Shenlingbaizhu powder; tumor cachexia; tumor necrosis factor- α ; tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis; fibroblast growth factor-inducible 14

作者介绍: 胡成琳, Email: 289482484@qq.com,

研究方向: 肿瘤学。

通信作者: 张国铎, Email: 35176067@qq.com。

基金项目: 重庆市中医院院内培育课题资助项目 (编号: 2016-1-2)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190314.1046.002.html>

(2019-03-15)

恶病质是一种以食欲减退、体质量下降、全身衰竭以及糖类、蛋白质和脂肪代谢异常为特征的临床综合征,在肿瘤患者的发病率在 30%以上,晚期和终末期的发病率更是高达 80%,是影响肿瘤患者生活质量乃至导致患者死亡的重要综合征^[1-3]。目前临床主要以营养支持改善食欲、止痛对症及口服中药汤剂等治疗为主。古方参苓白术散可有效治疗晚期肿瘤恶病质状态,改善患者症状,提高生活质量^[4-7]。本研究通过参苓白术散治疗肿瘤恶病质患者的对照研究,探讨该方对患者恶病质相关细胞因子表达的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入标准

纳入标准:①经影像学、病理学检查,明确诊断为恶性肿瘤;②诊断为恶病质状态;③中医辨证为“脾气虚证”^[8]:脾胃气虚、运化功能失调所致的证候,具备以下主症 2 项,或具备主症 1 项加次症 2 项。主症:食少纳呆,体倦乏力,食后或午后腹胀,大便异常(溏、烂、先硬后溏、时溏时硬);次症:神疲懒言,口淡不渴,腹痛绵绵,恶心呕吐,脘闷,肠鸣,面色萎黄,浮肿,排便无力,舌质淡,舌体胖或有齿印,苔薄白,脉细弱。

排除标准:正在进行放化疗的患者。

1.2 研究对象

选择 2017 年 10 月至 2018 年 3 月在我科住院的肿瘤恶病质患者 64 例,其中肺癌 29 例、肠癌 12 例、胃癌 7 例、宫颈癌 3 例、前列腺癌 2 例、胰腺癌 2 例、卵巢癌 1 例、子宫内膜癌 1 例、肾癌 1 例、肝癌 1 例、脑胶质瘤 1 例、纤维肉瘤 1 例、胆囊癌 1 例、胆管癌 1 例及多发性骨髓瘤 1 例。所有患者按随机数字表法分为治疗组和对照组,各 32 例。治疗组男性 14 例,女性 18 例;最小年龄 35 岁,最大年龄 75 岁,平均年龄 (59.65 ± 10.14) 岁;平均体质量 (53.80 ± 7.58) kg。对照组男性 18 例,女性 14 例;最小年龄 49 岁,最大年龄 70 岁,平均年龄 (62.03 ± 5.39) 岁;平均体质量 (53.33 ± 7.37) kg。治疗前 KPS 评分,治疗组为 (65.00 ± 7.18) ,对照组为 (66.88 ± 5.35) 。两组患者一般临床资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。该研究经本院伦理委员会批准(批件号:2016-ky-yn-13),入组患者签署知情同意书。

1.3 治疗方法

对照组:给予复方氨基酸等营养支持治疗。治疗组:在对照组治疗的基础上服用参苓白术散方,采用原方煎服,无临证加减。药物组成:生晒参 20 g(另煎兑服),茯苓 20 g,炒白术 20 g,炒白扁豆 15 g,薏苡仁 10 g,山药 20 g,砂仁 10 g,桔梗 10 g,莲子 10 g,炙甘草 20 g,红枣 5 g。水煎服,每日 1 剂,分 3 次温服,治疗 4 周。

1.4 观察指标

中医证候疗效:按照中医辨证脾气虚证,主症按正常、轻、中、重分别计 0、2、4、6 分;次症按正常、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。中医证候疗效标准:临床疗效及中医证候疗效标准,以积分法评定疗效,计分方法按照《中药新药临床研究指导原则》症状分级量化标准,临床控制:临床症状、体征消失或基本消失,证候积分减少 $\geq 95\%$;显效:临床症状、体征明显改善,证候积分减少 $\geq 70\%$;好转:临床症状、体征改善,证候积分减少 $\geq 30\%$;无效:临床症状、体征无明显改善,证候积分减少 $<30\%$ 。计算公式(尼莫地平法): $[(\text{治疗前积分}-\text{治疗后积分}) \div \text{治疗前积分}] \times 100\%$ 。

生存质量状况:根据 KPS 评分,分为以下 4 组,显效:治疗后评分增加 ≥ 20 分;有效:评分增加 ≥ 10 分但 <20 分;稳定:治疗后评分增加 <10 分;无效:治疗后得分无增加。生活质量改善率为显效加有效病例在总数中所占比例。

实验室检查指标:治疗前和 4 周治疗结束后采集 2 组患者外周血,采用 ELISA 法检测血清中炎症因子 TNF- α 、TWEAK 及其受体早期反应蛋白 Fn14 的水平,试剂盒均购自上海优选生物科技有限公司,严格按照试剂盒说明进行操作。

1.5 统计学方法

所有数据采用 SPSS 19.0 统计软件进行统计学分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用两独立样本 t 检验,计数资料采用卡方检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 中医证候疗效比较

按中医证候疗效标准,治疗组 32 例患者,13 例达到有效(临床控制+显效+好转),有效率 40.62%;对照组 32 例患者中 5 例有效,有效率 15.62%。2 组有效率差异有统计学意义($\chi^2=4.95, P=0.030$)。说明加用参苓白术散后,患者中医证候改善优于对照组。见表 1。

表 1 2 组中医证候疗效比较 (n, %)

组别	例数	有效(临床控制+显效+好转)	无效	χ^2 值	P 值
治疗组	32	13 (40.62)	19 (59.38)	4.95	0.030
对照组	32	5 (15.62)	27 (84.38)		

注:2 组治疗后有效率比较, $P<0.05$

2.2 生活质量状况比较

根据治疗后 KPS 评分,生活质量改善率=(显效+有效)/总数×100%。治疗组 32 例中显效 7 例、有效 14 例、稳定 6 例、无效 5 例,生活质量改善率为 65.63%;对照组 32 例中显效 2 例、有效 9 例、稳定 11 例、无效 10 例,生活质量改善率为 34.38%。生活质量改善率组间比较有差异性($\chi^2=6.25, P=0.010$)。说明服用参苓白术散后,肿瘤恶病质患者生活质量改善率明显升高,生存质量较对照组好。见表 2。

2.3 实验室检查指标比较

治疗前后组内比较,治疗后 TNF- α 、TWEAK、Fn14 均降低,治疗组治疗前后比较差异有统计学意义($P<0.05$),对照组差异无统计学意义($P>0.05$)。2 组间比较,治疗后 TNF- α 、TWEAK、Fn14 均降低,且差异有统计学意义($P<0.05$)。表明 2 种治疗方式均能在一定程度上降低肿瘤恶病质患者血清中细胞因子 TNF- α 、TWEAK、Fn14 表达,且治疗组作用更加显著,2 组差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

3 讨论

研究表明,30%以上的恶性肿瘤患者会出现恶病质状态,出现代谢紊乱、骨骼肌蛋白降解、慢性炎症反应、胰岛素抵抗等,表现为厌食、体质量减轻、虚弱、贫血、低蛋白血症、性功能障碍等,严重影响患者生活质量,增加治疗的难度,缩短患者生存期。恶病质的发生常与肿瘤的负荷、病期、病程和组织类型无恒定关系^[9]。

癌性恶病质的发生机制非常复杂且尚不完全明了,而肿瘤释放某些细胞因子(如 TNF- α 、IL-1、IL-6、TWEAK 等)以及相关基因改变导致全身代谢

紊乱,是其主要原因之一^[10]。TNF- α 被称为恶病质因子,通过干扰肝心磷脂代谢等途径促进恶病质的发生^[11]。TWEAK 是肿瘤坏死因子超家族的第 12 个成员,广泛表达于心脏、血管、肺和骨骼肌等组织器官^[12-13]。TWEAK 与 Fn14 结合,在诱导肿瘤细胞凋亡、促进肿瘤细胞增殖和血管形成、提高肿瘤细胞侵袭力、诱导炎症因子表达等方面发挥作用。同时 TWEAK 与 Fn14 形成的二联体可诱导骨骼肌细胞代谢相关基因的表达,如引起核因子 κB (nuclear factor- κB , NF- κB)持续性激活,激活两大蛋白酶解系统——骨骼肌泛素蛋白酶解系统(Ups)和自噬-溶酶体系(ALs),引起蛋白质降解,导致肌肉萎缩^[14-15];同时显著阻抑 PI3K/Akt/mTOR 信号转导通路的活化^[15],显著抑制胰岛素介导的 Akt 磷酸化^[16],抑制蛋白质合成、促进蛋白质降解。此外,长期以 TWEAK 干预的小鼠,表现出体质量明显下降,肌肉质量减少,肌纤维横断面积减小,而过表达 TWEAK 转基因小鼠的骨骼肌体积下降,新生鼠致死率增加^[15];高表达 Fn14 的肿瘤可明显造成荷瘤小鼠恶病质的发生,而抗 Fn14 抗体则可抑制荷瘤小鼠的体重下降、炎症反应,延长其生存时间^[17]。可见,TWEAK/Fn14 信号通路在骨骼肌萎缩、癌性恶病质形成中扮演重要角色,是治疗癌性恶病质的重要靶点。作用于 TWEAK 受体的新型靶向药物 Enavatuzumab,已进入了一期临床研究^[18]。

恶病质以纳呆食少、倦怠乏力、消瘦等为主要临床表现,属于中医“虚劳”病范畴。其病机多由脾

表 2 治疗前后 Karnofsky 改善率比较(n,%)

组别	例数	显效(n,%)	有效(n,%)	稳定(n,%)	无效(n,%)	改善率(%)	χ^2 值	P 值
治疗组	32	7(21.88)	14(4.75)	6(18.75)	5(15.62)	65.63	6.25	0.010
对照组	32	2(6.25)	9(28.12)	11(34.38)	10(31.25)	34.38		

注:2 组治疗后改善率比较, $P<0.05$

表 3 治疗前后外周血 TNF- α 、TWEAK、Fn14 比较($n=32, \bar{x} \pm s$)

	治疗前				治疗后			
	治疗组	对照组	t 值	P 值	治疗组	对照组	t 值	P 值
TNF- α (pg/mL)	57.88 ± 15.90	51.71 ± 14.44	1.60	0.110	41.54 ± 14.28	49.20 ± 13.42	-2.21	0.030
TWEAK(pmol/L)	3 763.38 ± 729.93	3 768.86 ± 702.02	-0.30	0.980	2 750.43 ± 774.36	3 623.98 ± 856.00	-4.28	0.000
Fn14(μ g/mL)	36.93 ± 10.34	34.27 ± 8.69	1.11	0.270	30.73 ± 8.96	33.09 ± 9.31	-1.04	0.035

注:治疗前后组内比较:治疗组:TNF- α : $t=4.33, P=0.000$;TWEAK: $t=5.40, P=0.000$;Fn14: $t=2.56, P=0.010$;对照组:TNF- α : $t=-0.72, P=0.470$;TWEAK: $t=0.740, P=0.46$;Fn14: $t=0.52, P=0.600$

胃亏虚、气血不足所致。《黄帝内经》云“脾为中土，以溉四旁，内则五脏六腑，外而四肢百骸，皆赖以养”，脾胃为后天之本、气血生化之源，主运化腐熟水谷，主四肢肌肉。若癌邪久踞，或放化疗等伤及脾胃，使脾失健运，胃失受纳，气血生化乏源，则五脏六腑失养，肌肉四肢失充，故发为恶病质。其治疗当健脾和胃、益气养血为主。清代汪昂在《医方集解》中说“……治脾胃者，补其虚，除其湿，行其滞，调其气而已”。参苓白术散中，以人参、茯苓、白术、甘草、山药、薏苡仁、莲子、扁豆补脾益气，茯苓、薏苡仁、山药、扁豆兼能祛湿，砂仁调气行滞，桔梗载药上行，实为治脾胃之良方。

本临床观察选择参苓白术散与营养支持治疗相结合，对脾气虚证的肿瘤恶病质患者进行治疗，近期疗效发现，其能使患者的中医证候显著改善、生活质量改善率明显提高，总体提示患者近期生存质量改善。本研究对患者血清 TNF- α 、TWEAK、Fn14 水平与近期疗效的关系进行观察，结果显示治疗组患者治疗后近期生存质量提高，同时，其血清 TNF- α 、TWEAK、Fn14 水平与治疗前，以及与对照组比较，均存在显著差异，提示参苓白术散可能抑制了患者体内 TNF- α 、TWEAK、Fn14 的表达，从而起到控制肿瘤恶病质发生的作用，具体机制还需进一步探讨。

综上所述，本临床观察证实参苓白术散与营养支持联合治疗，可改善肿瘤恶病质患者中医证候，改善患者体力状况，能有效降低患者体内 TNF- α 、TWEAK、Fn14 表达，改善生活质量，无明显不良反应，具有一定的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] Morley JE, Thomas DR, Wilson MM. Cachexia: pathophysiology clinical relevance[J]. American Journal Clinical Nutrition, 2006, 83(4): 735-743.
- [2] Murphy KT, Lynch GS. Update on emerging drugs for cancer cachexia[J]. Expert Opinion on Emerging Drugs, 2009, 14(4): 619-632.
- [3] Gaul AI, Stringer M, Sorbera L. Cachexia[J]. Drugs Today, 2016, 52(9): 519-529.
- [4] 赵朝庭, 王 静, 何 舟. 中医治疗癌性厌食恶病质综合征的临床研究进展[J]. 广西医科大学学报, 2018, 35(8): 1162-1165.
- [5] 胡成琳, 胡陵静, 郭婷婷, 等. 参苓白术散改善晚期肿瘤患者生活质量的近期临床观察[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(5): 583-586.
- [6] 肖信雄. 参苓白术散在肿瘤治疗中的应用[J]. 临床医药文献杂志, 2017, 4(92): 18097, 18099.
- [7] 伍安银, 周 玉, 姚德蛟. 参苓白术散治疗肿瘤的综述[J]. 陕西中医学院学报, 2015, 38(1): 93-95.
- [8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 361-364.
- [9] Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus[J]. The Lancet Oncology, 2011, 12(5): 489-495.
- [10] Fearon KC, Glass DJ, Guttridge DC. Cancer cachexia: mediators, signaling, and metabolic pathways[J]. Cell Metab, 2012, 16(2): 153-166.
- [11] Peyta L, Jarnouen K, Pinault M, et al. Regulation of hepatic cardiolipin metabolism by TNF- α : implication in cancer cachexia[J]. Biochimica et Biophysica Acta, 2015, 1851(11): 1490-1500.
- [12] Chicheportiche Y, Bourdon PR, Xu H, et al. TWEAK, a new secreted ligand in the tumor necrosis factor family that weakly induces apoptosis[J]. Journal of Biological Chemistry, 1997, 272(51): 32401-32410.
- [13] Wiley SR, Cassiano L, Lofton T, et al. A novel TNF receptor family member binds TWEAK and is implicated in angiogenesis[J]. Immunity, 2001, 15(5): 837-846.
- [14] Bhatnagar S, Mittal A, Gupta SK, et al. TWEAK causes myotube atrophy through coordinated activation of ubiquitin-proteasome system, autophagy, and caspases[J]. Journal of Cellular Physiology, 2012, 227(3): 1042-1051.
- [15] Dogra C, Changotra H, Wedhas N, et al. TNF related weak inducer of apoptosis (TWEAK) is a potent skeletal muscle wasting cytokine[J]. FASEB Journal, 2007, 21(8): 1857-1869.
- [16] Feng F, Wang L, Albanese N, et al. Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis attenuates the action of insulin in hepatocytes[J]. Endocrinology, 2008, 149(4): 1505-1513.
- [17] Johnston A, Murphy KT, Jenkinson L, et al. Targeting of Fn14 prevents cancer-induced cachexia and prolongs survival[J]. Cell, 2015, 162(6): 1365-1378.
- [18] Lam ET, Eckhardt SG, Messersmith W, et al. Phase 1 study of enavatuzumab, a first-in-class humanized monoclonal antibody targeting the TWEAK receptor, in patients with advanced solid tumors[J]. Molecular Cancer Therapeutics, 2017, 17(1): 215-221.

(责任编辑: 张辉洁)