

紫黄精TM片缓解化疗期间癌因性疲乏的 前瞻性单臂多中心临床研究

魏 豪¹, 孙 愚², 何 军³, 刘洁薇⁴, 谢 可⁵, 郑于珠⁶, 朱 江^{1△}

1. 四川大学华西医院 胸部肿瘤科(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 肿瘤中心 放射物理&技术中心(成都 610041);
3. 江油市903医院 肿瘤科(绵阳 621700); 4. 四川大学华西医院 肺癌中心(成都 610041);
5. 中国电子科技大学医学院 四川省医学科学院·四川省人民医院 肿瘤中心(成都 610031);
6. 成都市第三人民医院 肿瘤科(成都 610051)

【摘要】目的 初步探究紫黄精TM片用于化疗期间癌因性疲乏患者的疗效。**方法** 本项临床研究设计为一项前瞻性、单臂、多中心临床研究,计划纳入至少接受过一个周期化疗,且存在中重度癌因性疲乏(Piper疲乏量表得分 ≥ 4 分)的恶性肿瘤患者。所有入组患者将在接下来的两个化疗周期中每日按时口服紫黄精TM片(2.1 g, 一天两次)并接受随访。期间入组患者分别于基线、第二周期化疗前(第21天)及第三周期化疗前(第42天)独立完成Piper疲乏量表、EORTC QLQ-C30量表的填写及部分生化免疫指标的测量。主要研究终点为从基线到第42天的Piper疲乏调查量表得分的变化情况。**结果** 最终47例患者完成研究。患者在第三周期化疗前(第42天)评估Piper疲乏量表平均得分为(3.21 $\pm$ 1.67)分,较基线时[(5.89 $\pm$ 1.36)分]下降($P=0.000$),癌因性疲乏得到明显改善。在生活质量方面,患者的整体生活质量评分、躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能、社会功能得到明显改善;在症状管理方面,患者的疲劳、恶心呕吐、失眠、食欲减退等症状也得到显著改善。实验过程中未出现3~4级不良反应,余轻微不良反应经评估后认为与化疗相关,与紫黄精TM片无关。**结论** 经初步研究,紫黄精TM片使用安全,具有可以改善肿瘤患者化疗期间癌因性疲乏的潜在治疗作用。但将来需开展更大规模的随机对照临床研究进一步证实紫黄精TM片的作用。

【关键词】 紫黄精TM片 癌因性疲乏 化学疗法 生活质量

Zi HuangjingTM Preparation Relieves Cancer-Related Fatigue During Chemotherapy: A Prospective Single-Arm Multicenter Clinical Trial WEI Hao¹, SUN Yu², HE Jun³, LIU Jie-wei⁴, XIE Ke⁵, ZHENG Yu-zhu⁶, ZHU Jiang^{1△}.

1. Department of Thoracic Oncology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Radiotherapy Physics & Technology Center, Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Oncology, Jiangyou 903 Hospital, Mianyang 621700, China; 4. The Lung Cancer Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 5. Cancer Center, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610031, China; 6. Department of Cancer, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610051, China

△ Corresponding author, E-mail: zhujiang@wchscu.cn

【Abstract】Objective To primarily explore the efficacy of Zi HuangjingTM preparation in patients with cancer-related fatigue (CRF) during chemotherapy. **Methods** This study was designed as a prospective, single-arm, multicenter clinical trial. According to the plan of the study, patients with malignant tumors who had received at least one cycle of chemotherapy and had moderate-to-severe CRF (Piper Fatigue Scale score ≥ 4) were enrolled. All the enrolled patients took Zi HuangjingTM preparation (2.1 g, twice a day) every day during the two subsequent cycles of chemotherapy and were followed up. During the period, the enrolled patients independently completed the Piper Fatigue Scale and European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30) scale, and part of their biochemical and immunological indicators were measured at the baseline, before the second cycle of chemotherapy (day 21), and before the third cycle of chemotherapy (day 42). The primary endpoint was the change in Piper Fatigue Scale scores between the baseline and day 42. **Results** Eventually, 47 patients completed the entire study. After treatment, the mean score of the Piper Fatigue Scale assessed before the third cycle of chemotherapy (day 42) was 3.21 $\pm$ 1.67, which was significantly lower than that at baseline (5.89 $\pm$ 1.36) ($P=0.000$), and the patients' CRF was significantly improved. In terms of quality of life, the patient's global quality of life, physical functions, role function, emotional function, cognitive function, and social function were significantly improved. In terms of symptom

management, the patient's symptoms, such as fatigue, nausea and vomiting, insomnia, and appetite loss also significantly improved. No severe adverse reactions (grades 3 and 4) occurred during the observation period of this study. After evaluation, the adverse reactions that the patients actually had were considered to be related to chemotherapy, but unrelated to Zi HuangjingTM preparation. **Conclusion** According to our preliminary investigation, Zi HuangjingTM preparation is safe and has the potential therapeutic effect of improving CRF in cancer patients during chemotherapy. However, further larger-scale randomized controlled clinical studies are needed to confirm the efficacy of Zi HuangjingTM in improving CRF.

【Key words】 Zi HuangjingTM Cancer-related fatigue Chemotherapy Quality of life

癌因性疲乏(cancer-related fatigue, CRF)是肿瘤患者在整个病程中最常见的主诉之一^[1-2],发生率高达70%~80%^[3],其中大部分(约60%)CRF发生在抗肿瘤治疗过程中^[4],是阻碍肿瘤患者积极接受抗肿瘤治疗,享受更高生活质量,回归正常生活的重要因素。

目前美国食品及药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)和我国国家食品药品监督管理局(State Food and Drug Administration, SFDA)尚未批准任何药物用于CRF的治疗和预防。由于证据等级不高,CRF的药物治疗仍充满争议,需谨慎考虑风险获益比后方可实施。

祖国医学通常将CRF归类于“虚劳”“劳损”等范畴,CRF患者在临床上往往呈现出持续疲乏、四肢无力等症状,由此充分说明健脾补气在CRF治疗方面的重要性^[5]。紫黄精TM是一种主要由黄芪及紫萁菊构成的中成药,目前中国SFDA已经批准其作为保健品用于亚健康人群。现代医学发现黄芪具有强大的免疫调节功能,而且一项涵盖120例肿瘤患者的临床研究也发现黄芪可以减少化疗的毒副反应,提高机体的免疫力及生活质量^[6]。同时,研究发现紫萁菊提取物具有抗炎、抗氧化的作用,可用于慢性疲劳综合征的治疗^[6]。所以我们认为紫黄精TM可能具有改善CRF的作用。

目前尚无关于紫黄精TM用于缓解CRF的临床研究报道。本项临床研究旨在初步探究紫黄精TM用于化疗期间CRF患者的安全性和有效性,为将来开展大样本随机对照研究提供数据支持。

1 对象与方法

1.1 试验设计

本试验为前瞻性、多中心、单臂临床研究,由四川大学华西医院伦理委员会批准进行(2020年审515号),于2020年6月10日于中国临床试验注册中心注册,注册号为ChiCTR2000033710。在四川大学华西医院肿瘤中心、四川大学华西医院肺癌中心、四川省医学科学院·四川省人民医院肿瘤中心、成都市第三人民医院肿瘤科、江油市

903医院肿瘤科在内的5个医疗单元开展。

1.2 入组标准

①病理确诊为恶性肿瘤的患者(实体瘤,不含血液系统恶性肿瘤);②肿瘤临床分期为ⅢB~Ⅳ期;③已接受至少一周期化疗,且预计还将继续接受两个及以上周期的同方案化疗;化疗方案要求21 d重复;④筛选时完成主观疲劳水平筛选量表(Piper疲乏调查量表)得分 ≥ 4 分;⑤认知功能正常,能独立自主完成研究所涉及问卷;⑥血液学、肝肾功能及重要脏器功能指标符合化疗要求,无化疗禁忌症;⑦吞咽功能无明显障碍,能够顺利口服研究药物;⑧知情并同意加入本临床试验,签署知情同意书。

1.3 药物干预

紫黄精TM片由中国成都地奥九泓制药厂生产,于2005年1月24日批准上市,批准文号为国食健字G20050083。在整个试验期间(6周),所有入组患者每天按时服用标准化剂量的紫黄精TM片,一次3片(2.1 g)、一天两次,直至试验结束或出现不能耐受的不良反应。

1.4 检测项目与检测时间点

1.4.1 CRF评价 所有入组受试者分别于基线[第一次化疗前(患者入组后接受的第一次化疗),T0时间点]、第21天(第二次化疗前,T1时间点)、第42天(第三次化疗前,T2时间点)独立完成Piper疲乏调查量表^[7]。Piper疲乏调查量表主要由22个条目组成,由4个不同的维度(行为、情感、躯体和认知)组成,每个条目通过视觉模拟量表(visual analogue scale, VAS)(0~10分)进行评分,所有条目得分之和除以总条目数即可得到Piper疲乏调查量表的得分。其中0分代表没有疲乏,10分为极其严重,1~3分为轻度,4~6分为中度,7~10分为重度。CRF的检测通过对3个时间点的Piper疲乏调查量表的总分进行对比以评估紫黄精TM片用于改善CRF的效果。

1.4.2 生活质量评价 所有入组受试者分别于基线(第一次化疗前,T0时间点)、第21天(第二次化疗前,T1时间点)、第42天(第三次化疗前,T2时间点)独立完成欧洲癌症研究和治疗组织生活质量问卷核心30(European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality

of Life Questionnaire Core 30, EORTC QLQ-C30)^[8]。EORTC QLQ-C30主要由5个功能分量表(躯体功能、角色功能、情感功能、认知功能和社会功能),9个症状分量表(疲劳、恶心呕吐、疼痛、气促、失眠、食欲丧失、便秘、腹泻和经济困难),以及整体生活质量分量表组成。功能分量表各条目的得分越高提示功能越好,症状分量表各条目的得分越高表示该症状越明显,而整体生活质量分量表条目得分越高表示整体生活质量越好。

1.4.3 相关实验室指标的检测 所有入组受试者分别于基线(第一次化疗前,T0时间点)、第21天(第二次化疗前,T1时间点)、第42天(第三次化疗前,T2时间点)抽血检测免疫、生化指标。检测的指标包括:血红蛋白、白蛋白、球蛋白、白蛋白/球蛋白比值、CD3⁺ T细胞计数、CD4⁺ T细胞计数,并对3个时间点的检测结果进行比较。

1.5 统计学方法

计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用例数(%)表示。使用配对 t 检验分析计量资料中基线数据与T1或T2时间点数据间是否存在差异。基于针对T2时间点时Piper疲乏调查量表总分缺失数据的不同处理方法,将数据分为以下两组:全分析集(the full analysis set, FAS)(缺失数据通过末次观察结转法来处理)和符合方案集(the per protocol set, PPS)(删除数据缺失的患者)。评估Piper疲乏调查量表总分在T1和T2时间点相较于基线水平差异的平均值和对应的95%置信区间(95% confidence interval, 95%CI),同时评估在T1和T2时间点时Piper疲乏调查量表总分相较于基线水平下降 ≥ 3 分的患者比例及所对应的95%CI。 $\alpha_{\text{双侧}} = 0.05$ 。

2 结果

2.1 受试者基线特征

本研究于2020年6月开始筛选入组受试者,2021年6月完成最后1例受试者入组。共入组55例患者,其中有8例患者因依从性差(4例)、失访(2例)、拒绝完成问卷调查(1例)或停止化疗(1例)等因素而中途退出研究,最终47例受试者完成了整个临床研究并纳入统计分析。按计划完成研究的患者随访期间未出现紫黄精™片减量或停药的情况。

所有入组患者均接受过至少一个周期(3周)化疗,且入组前Piper疲乏调查量表总分 ≥ 4 分,均系中重度CRF患者。患者基线或临床特征见表1。55例入组患者的平均年龄为(57.1 $\pm$ 10.0)岁,其中大部分为男性,汉族占比89.1%。其中绝大部分患者无过敏史,系肺癌患者,肿瘤分期为IV期,体能评分为0分。约1/3的患者接受了培美

曲塞联合卡铂方案的化疗。

2.2 Piper疲乏调查量表总分的变化

2.2.1 Piper疲乏调查量表总分在3个时间点(T0、T1、T2)的变化情况 结果见表2。无论在FAS集还是PPS集中,Piper疲乏调查量表总分在T1时间点时的得分均低于T0时间点($P = 0.000$)。在T2时间点时,Piper疲乏调查量

表 1 55例入组患者基线特征及临床特点 ($n=55$)

Table 1 Baseline demographic and clinical data of patients ($n=55$)

Clinical characteristic	$\bar{x} \pm s$ or case (%)
Age/yr.	57.1 $\pm$ 10.0
Sex	
Male	35 (63.6)
Female	20 (36.4)
Ethnicity	
Han	49 (89.1)
Others	6 (10.9)
Height/cm	163.6 $\pm$ 6.7
Body mass/kg	59.7 $\pm$ 9.4
History of allergic diseases	
Yes	1 (1.8)
No	54 (98.2)
Diagnosis	
Lung cancer	49 (89.1)
Esophagus cancer	6 (10.9)
Stage	
III	4 (7.3)
IV	51 (92.7)
Treatment regimen	
Pemetrexed+Carboplatin	17 (30.9)
Paclitaxel+Carboplatin	10 (18.2)
Gemcitabine+Carboplatin	2 (3.6)
Etoposide+Carboplatin	4 (7.3)
Pemetrexed+Cisplatin	10 (18.2)
Paclitaxel+Cisplatin	8 (14.5)
Gemcitabine+Cisplatin	3 (5.5)
Etoposide+Cisplatin	1 (1.8)
Performance status	
0	41 (74.5)
1	14 (25.5)

表 2 Piper疲乏调查量表总分在T0、T1、T2时间点的水平

Table 2 The total score of the Piper Fatigue Survey Scale at T0, T1, and T2 time points

Analytic set	n	T0	T1	T2	P1	P2
FAS	47	5.89 $\pm$ 1.36	3.81 $\pm$ 1.77	3.21 $\pm$ 1.67	0.000	0.000
PPS	38	5.98 $\pm$ 1.43	3.80 $\pm$ 1.53	3.05 $\pm$ 1.33	0.000	0.000

T0: Before first-cycle chemotherapy, i.e., the baseline; T1: before second-cycle chemotherapy, i.e., day 21; T2: before third-cycle chemotherapy, i.e., day 42; FAS: missing data in T2 was treated with last observation carried forward (LOCF) method; PPS: missing data in T2 were excluded; P1: T0 vs. T1; P2: T0 vs. T2.

表总分仍较T0时间点低($P=0.000$)。

绝大部分患者在T2时间点的Piper疲乏调查量表总分相较于T0时间点呈现出下降的趋势。其中FAS集中, 41例受试者(87.2%)Piper疲乏调查量表总分下降; PPS集中, 34例受试者(89.5%)Piper疲乏调查量表总分下降。

2.2.2 Piper疲乏调查量表总分在T1及T2时相较于T0时的变化幅度 在FAS集中, T1时间点的Piper疲乏调查量表总分相较于T0时间点平均下降了2.08分(95%CI: $-2.67 \sim -1.50$); 而与T0时间点对比, T2时间点的水平平均下降了2.69分(95%CI: $-3.29 \sim -2.08$)。

在PPS集中, T1时间点的Piper疲乏调查量表总分相较于T0时间点平均下降了2.18分(95%CI: $-2.82 \sim -1.54$); 而与T0时间点对比, T2时间点的水平平均下降了2.93分(95%CI: $-3.58 \sim -2.28$)。

2.2.3 Piper疲乏调查量表总分在T1及T2时间点相较于T0时间点的变化幅度比例 结果见表3。在FAS集中, Piper疲乏调查量表总分T1时间点相较于T0时间点下降 ≥ 3 分的比例为27.66%(95%CI: 15.62 ~ 42.64), 而在T2时间点时为44.68%(95%CI: 30.17 ~ 59.88)。在PPS集中, Piper疲乏调查量表总分T1时间点相较于T0时间点下降 ≥ 3 分的比例为26.32%(95%CI: 13.40 ~ 43.10), 而在T2时间点为47.37%(95%CI: 30.98 ~ 64.18)。

2.3 不良反应

本临床研究中无3~4级不良反应的报告。实验过程中出现的轻微不良反应, 经研究者评估后认为与化疗相关, 与紫黄精™片无关。见表4。

2.4 生活质量的变化

结果显示, 整体生活质量量表、躯体功能量表、角色

表 3 Piper疲乏调查量表总分在T1、T2时间点相较于T0时间点变化幅度比例

Table 3 The proportion of change the total scores for Piper Fatigue Scale at T1 and T2 compared to the baseline scores

Time point	Degree of decline	FAS (n=47)/case (%)	PPS (n=38)/case (%)
T1—T0	≥ 4	9 (19.15)	7 (18.42)
	3-<4	4 (8.51)	3 (7.89)
	2-<3	4 (8.51)	4 (10.53)
	1-<2	14 (29.79)	13 (34.21)
	<1	16 (34.04)	11 (28.95)
T2—T0	≥ 4	16 (34.04)	14 (36.84)
	3-<4	5 (10.64)	4 (10.53)
	2-<3	8 (17.02)	8 (21.05)
	1-<2	6 (12.77)	5 (13.16)
	<1	12 (25.53)	7 (18.42)

T0, T1, and T2 denote the same as those in table 2.

表 4 不良反应

Table 4 Adverse reaction

Adverse reaction	CTCAE 4.0 Grading			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Anemia/case (%)	23 (48.9)	9 (19.1)	—	—
Nausea and vomiting/case (%)	12 (25.5)	10 (21.3)	—	—
Neutropenia/case (%)	17 (36.2)	5 (10.6)	—	—
Thrombocytopenia/case (%)	4 (8.5)	5 (10.6)	—	—
Neurotoxicity/case (%)	5 (10.6)	3 (6.4)	—	—
Constipation/case (%)	3 (6.4)	1 (2.1)	—	—
Mucositis/case (%)	2 (4.3)	—	—	—

CTCAE 4.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0.

功能量表、情感功能量表、认知功能量表、社会功能量表得分随时间延长均呈现出上升的变化趋势(图1)。

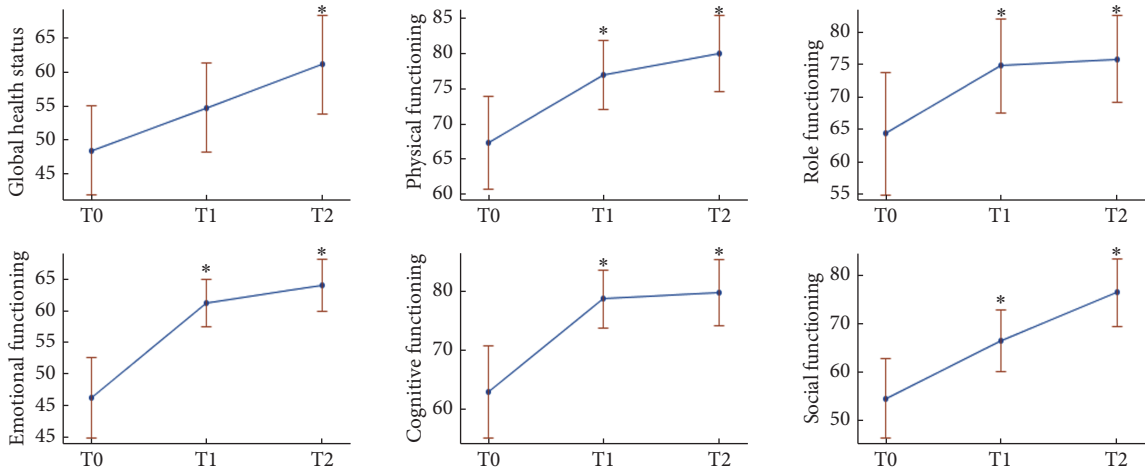


图 1 整体生活质量量表及功能分量表的变化趋势

Fig 1 The trend of changes in the scores for overall quality of life scale and functional subscales

T0, T1, and T2 denote the same as those in table 2. * $P < 0.05$, vs. T0.

在症状分量表中,除了疲劳、恶心呕吐、疼痛、便秘、腹泻、经济困难随时间延长呈现出下降趋势外,其余症状均未表现为整体下降的趋势。其中,气促、失眠、食欲丧失在T0至T1这段区间呈现出下降的趋势,但在T1至T2这段区间却表现出上升的走向(图2)。

2.5 免疫生化指标的变化

结果显示,血红蛋白、白蛋白、球蛋白、CD3⁺ T细胞计数、CD4⁺ T细胞计数在三个时间点的变化幅度不大, T2时间点白蛋白/球蛋白比值与T0比较差异有统计学意义($P<0.05$)(图3)。

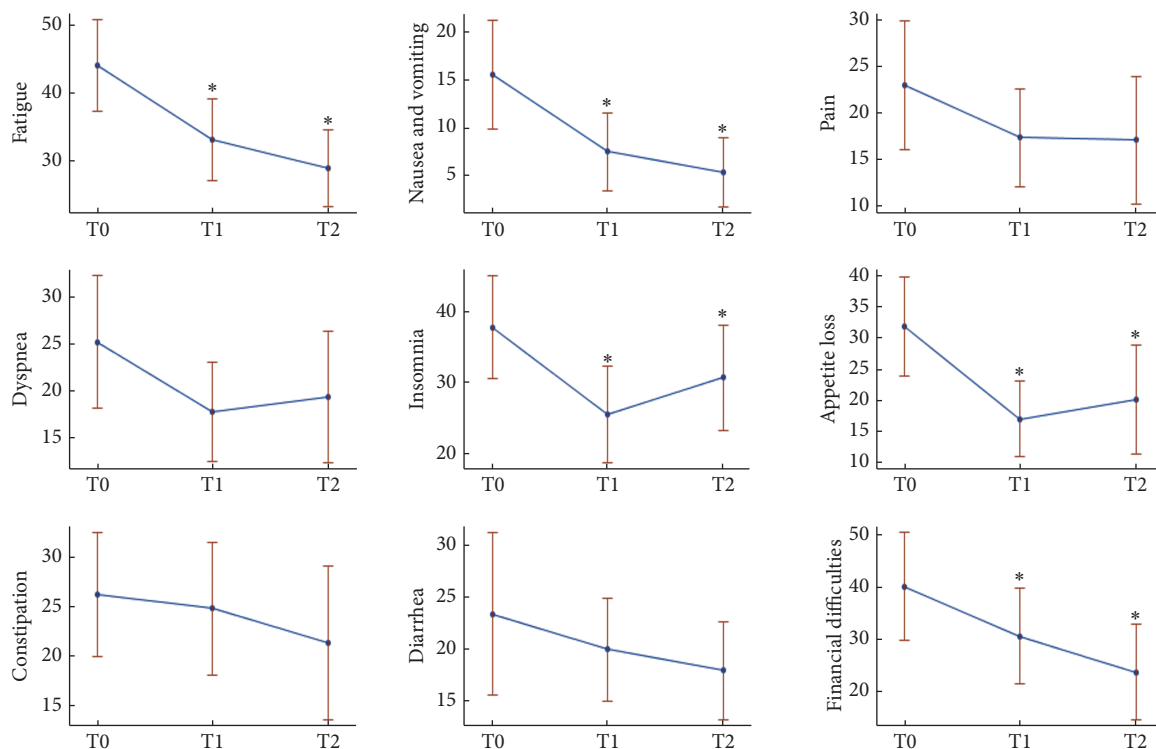


图2 症状分量表的变化趋势

Fig 2 The trend of changes in the score for the symptom subscales

T0, T1, and T2 denote the same as those in table 2. * $P<0.05$, vs. T0.

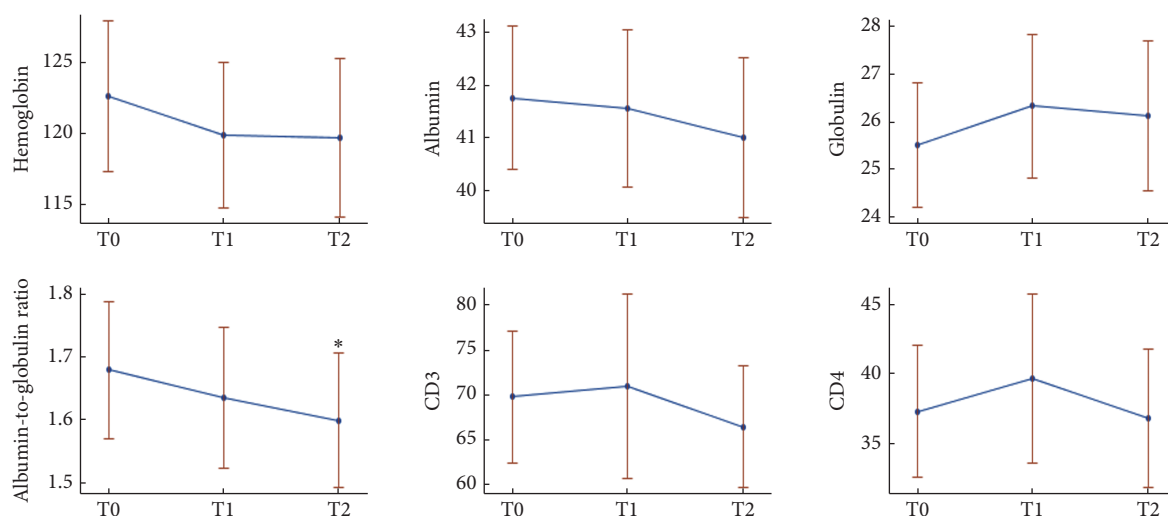


图3 免疫生化指标的变化趋势

Fig 3 The trend of changes in immune biochemical indicators

T0, T1, and T2 denote the same as those in table 2. * $P<0.05$, vs. T0.

3 讨论

本项临床试验发现紫黄精™片用于CRF安全可行, 肿瘤化疗患者的疲劳症状在研究药物干预后得到了一定的改善, 提示紫黄精™片是治疗CRF的可行选择。

本试验在对主要研究终点的分析中, 采用PPS集来验证FAS集取得的研究结果, 从而减少偏移对结果的影响。结果显示紫黄精™片可以改善PPS和FAS集中重度CRF患者的疲乏症状, 两数据集分析结果一致。同时还发现研究终点时约一半患者的CRF相较于基线水平有了明显改善(Piper疲乏调查量表总分降低 ≥ 3 分)。Piper疲乏调查量表总分降低3分意味着受试者的疲劳程度已从中/重度降至轻/中度, 这对改善疲乏症状而言是极其重要的。本次研究结果初步显示紫黄精™片作为一种具有抗疲劳作用的补充治疗药物, 可以给接受化疗的恶性肿瘤患者带来CRF的明显缓解, 基于安全性数据, 推测长期服用紫黄精™片也具有较好的可行性, 同时可能带来更佳的疗效。

目前, FDA还没有批准任何药物用于CRF的治疗^[3], 仅有哌醋甲酯作为一种潜在的药物被提及: 鉴于其用于治疗CRF的证据有限, 应仔细考虑其潜在获益后方可用于临床治疗。事实上, 一项发表在*Journal of Clinical Oncology*的临床试验发现长效哌醋甲酯产品与安慰剂相比, 不能显著改善CRF^[9]。除哌醋甲酯外, 莫达非尼和甲基强的松龙等药物也被尝试用于CRF的干预, 但这类药物的疗效与安全性均存在较大争议^[3]。虽然有临床研究表明地塞米松在CRF的干预中发挥着积极作用, 但是长期使用地塞米松治疗又会带来一系列不利影响, 反过来又会加重肿瘤患者的疲乏症状^[3]。

对于如何有效地管理CRF, 中国传统医学与西方医学的处理策略是不同的, 中国传统医学在CRF治疗领域已经取得了一定的成果^[10]。一项系统评价表明, 一些中药注射剂可有效改善CRF患者的疲劳状态和生活质量^[11]。BARTON等^[12]进行的一项多中心临床研究发现, 每日口服西洋参能安全有效地改善肿瘤患者的CRF症状。XU等^[13]进行的一项Ⅱ期随机对照临床研究认为人参养荣汤在治疗CRF领域具有一定价值。此外, 一项关于补中益气汤的先导研究也表明其在改善肿瘤患者CRF, 提高生活质量方面具有一定临床价值^[14]。以上研究提示: 祖国医学可能是管理CRF很有前景的治疗方法。

目前的研究认为炎症可能是诱发CRF的一个重要机制^[2]。癌症和抗癌治疗在激活促炎细胞因子网络中发挥着重要作用, 可能通过中枢神经系统中的细胞因子信号传导来诱导CRF的发生^[2]。此外, 研究发现在持续疲劳的

乳腺癌幸存者中, 其T淋巴细胞水平增加, 尤其是CD4⁺T淋巴细胞和CD56⁺效应T淋巴细胞^[15]。本研究发现CD3⁺T淋巴细胞和CD4⁺T淋巴细胞的绝对计数水平在整个研究期间维持稳定, 提示紫黄精™片在肿瘤患者接受细胞毒治疗期间可能具有维持细胞免疫系统处于相对稳定状态的作用。但同时应注意, 该现象不能简单归因于紫黄精™片的影响, 其他因素可能也参与了这个过程, 比如癌症本身、抗肿瘤治疗、安慰剂效应等。

之前有研究显示: 在肿瘤患者中, 疲乏往往伴随着一些其他症状, 如睡眠障碍、食欲不振等^[16]。本研究结果显示紫黄精™片有改善睡眠质量和食欲方面的功效, 这进一步支持了紫黄精™片在治疗CRF患者过程中的症状控制疗效。

传统中医药与化疗的相互作用以及传统中医药的安全性一直是肿瘤综合治疗领域需要关注的问题。一项研究回顾分析了168篇关于中草药与化疗药物相互作用的文章后发现中/西医药相互作用的直接证据很有限, 而部分间接证据甚至认为两者的相互作用可能是有益的, 但由于缺乏循证学研究, 目前尚无法得出准确的结论^[17]。本研究并没有发现严重治疗相关不良反应, 总体副反应发生情况相较前期化疗相关研究数据具有很好的可比性, 提示在化疗期间辅助使用紫黄精™片缓解CRF是安全的。

作为一项初期的、小样本单臂临床研究, 本研究也存在着明确的局限性, 由于研究资金限制, 缺乏安慰剂对照, 使得本研究结果的论证强度偏低, 但仍能给未来相关研究提供一定的数据支撑和方向引导。研究组会积极开展后续更为严格设计的大样本临床对照研究深入探索相关科学和临床问题, 努力造福癌症患者。

综上, 对于已经伴有CRF的恶性肿瘤患者, 化疗期间辅助使用紫黄精™片用于缓解CRF是安全可行的。紫黄精™片不仅能明显减轻具有中重度CRF患者在化疗期间的CRF程度, 还可以显著提高患者的生活质量。上述疗效可能与紫黄精™片具有在化疗期间稳定癌症患者的细胞免疫系统的作用有关, 但尚需深入研究予以证实。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] MUSTIAN K M, ALFANO C M, HECKLER C, *et al.* Comparison of pharmaceutical, psychological, and exercise treatments for cancer-related fatigue: a meta-analysis. *JAMA Oncol*, 2017, 3(7): 961–968. doi: 10.1001/

- jamaoncol.2016.6914.
- [2] BOWER J E. Cancer-related fatigue-mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014, 11(10): 597–609. doi: 10.1038/nrclinonc.2014.127.
 - [3] BERGER A M, MITCHELL S A, JACOBSEN P B, *et al*. Screening, evaluation, and management of cancer-related fatigue: ready for implementation to practice? *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(3): 190–211. doi: 10.3322/caac.21268.
 - [4] QUINTEN C, MARINGWA J, GOTAY C C, *et al*. Patient self-reports of symptoms and clinician ratings as predictors of overall cancer survival. *J Natl Cancer Inst*, 2011, 103(24): 1851–1858. doi: 10.1093/jnci/djr485.
 - [5] CAMPOS M P O, HASSAN B J, RIECHELMANN R, *et al*. Cancer-related fatigue: a practical review. *Ann Oncol*, 2011, 22(6): 1273–1279. doi: 10.1093/annonc/mdq458.
 - [6] BLOCK K I, MEAD M N. Immune system effects of echinacea, ginseng, and astragalus: a review. *Integr Cancer Ther*, 2003, 2(3): 247–267. doi: 10.1177/1534735403256419.
 - [7] SONG Z, SUN L Y, GU S S, *et al*. Exploring the safety, effectiveness, and cost-effectiveness of a Chinese Patent Medicine (Fufang E'jiao Syrup) for alleviating cancer-related fatigue: a protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multicenter trial. *Integr Cancer Ther*, 2021, 20: 15347354211002919. doi: 10.1177/15347354211002919.
 - [8] NOLTE S, LIEGL G, PETERSEN M A, *et al*. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15, 386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*, 2019, 107: 153–163. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.024.
 - [9] MORASKA A R, SOOD A, DAKHIL S R, *et al*. Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled study of long-acting methylphenidate for cancer-related fatigue: North Central Cancer Treatment Group NCCTG-N05C7 trial. *J Clin Oncol*, 2010, 28(23): 3673–3679. doi: 10.1200/JCO.2010.28.1444.
 - [10] XU Y, CHEN Y, LI P, *et al*. Ren Shen Yangrong Tang for fatigue in cancer survivors: a phase I / II open-label study. *J Altern Complement Med*, 2015, 21(5): 281–287. doi: 10.1089/acm.2014.0211.
 - [11] HUANG Z, ZHANG Q, FAN Y, *et al*. Effect of Traditional Chinese Medicine injection on cancer-related fatigue: a meta-analysis based on existing evidence. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 2456873. doi: 10.1155/2020/2456873.
 - [12] BARTON D L, LIU H, DAKHIL S R, *et al*. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst*, 2013, 105(16): 1230–1238. doi: 10.1093/jnci/djt181.
 - [13] XU Y, WANG X S, CHEN Y, *et al*. A phase II randomized controlled trial of Renshen Yangrong Tang herbal extract granules for fatigue reduction in cancer survivors. *J Pain Symptom Manage*, 2020, 59(5): 966–973. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019.10.018.
 - [14] JEONG J S, RYU B H, KIM J S, *et al*. Bojungikki-tang for cancer-related fatigue: a pilot randomized clinical trial. *Integr Cancer Ther*, 2010, 9(4): 331–338. doi: 10.1177/1534735410383170.
 - [15] BOWER J E, GANZ P A, AZIZ N, *et al*. T-cell homeostasis in breast cancer survivors with persistent fatigue. *J Natl Cancer Inst*, 2003, 95(15): 1165–1168. doi: 10.1093/jnci/djg0019.
 - [16] WANG X S, SHI Q, SHAH N D, *et al*. Inflammatory markers and development of symptom burden in patients with multiple myeloma during autologous stem cell transplantation. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(5): 1366–1374. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2442.
 - [17] CHENG C W, FAN W, KO S G, *et al*. Evidence-based management of herb-drug interaction in cancer chemotherapy. *Explore (NY)*, 2010, 6(5): 324–329. doi: 10.1016/j.explore.2010.06.004.

(2022-07-21 收稿, 2022-12-20 修回)

编辑 余琳

