

复方阿嗝米特治疗化疗后食欲减退的前瞻性随机交叉研究[△]

谢天一^{1*}, 梁燕红², 何泠汐³, 陈良颢², 覃路荷³, 彭巍^{4#}(1. 广西医科大学第一附属医院中医科, 南宁 530021; 2. 广西医科大学第一临床医学院, 南宁 530021; 3. 广西医科大学第二临床医学院, 南宁 530021; 4. 广西医科大学第一附属医院肿瘤内科, 南宁 530021)



中图分类号 R975 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)08-0931-05

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.08.008

摘要 目的:探讨复方阿嗝米特对化疗患者食欲减退的预防及治疗作用。方法:选取2021年11月至2022年6月广西医科大学第一附属医院收治的60例非消化道肿瘤患者,首先以随机数字表法分为A组($n=30$)和B组($n=30$),因为失访或未完成研究脱落18例,最终纳入统计分析的患者为42例,其中A组21例、B组21例。采用自身交叉对照。A组患者第1周期化疗服用复方阿嗝米特,第2周期化疗不服用,B组相反。所有患者以接受化疗后服用复方阿嗝米特的周期作为用药组,接受化疗后未服用复方阿嗝米特的周期作为未用药组,观察用药组和未用药组患者的食欲减退率及食欲减退恢复时间,厌食/恶病质治疗的功能评估(FAACT)量表评分及视觉模拟评分(VAS),恶心呕吐功能性生活指数(FLIE)及欧洲肿瘤研究与治疗组织生存质量问卷(EORTC-QLQ-C30)评分的变化。结果:用药组患者的食欲恢复时间显著短于未用药组,差异有统计学意义[(3.0 ± 3.3)d vs. (6.3 ± 5.8)d, $P<0.05$];在治疗周期中,用药组患者第7日的FAACT评分高于未用药组,差异有统计学意义[(36.0 ± 6.4)分 vs. (30.5 ± 8.7)分, $P<0.05$];而与治疗前的FAACT评分相比,在经过1周的治疗后,用药组患者的FAACT评分仅降低了(0.9 ± 7.8)分,未用药组患者的FAACT评分降低了(6.1 ± 9.9)分,差异有统计学意义($P<0.05$)。从FLIE评分来看,用药组患者的评分均较未用药组评分低,差异有统计学意义[(19.6 ± 2.0)分 vs. (25.6 ± 5.9)分, $P<0.05$]。在培美曲塞联合铂类药物化疗亚组中,用药组患者的食欲减退率显著低于未用药组,差异有统计学意义[58.8% ($10/17$) vs. 88.9% ($16/18$), $P<0.05$]。结论:复方阿嗝米特能够安全、有效地预防和治理化疗引起的食欲减退,缩短患者食欲恢复所需时间,尤其是对接受培美曲塞联合铂类药物化疗的患者,且依从性良好。

关键词 复方阿嗝米特; 酶类; 食欲减退; 化疗; 治疗

Prospective, Randomized and Cross-Over Pilot Study of Compound Azintamide in the Treatment of Anorexia After Chemotherapy[△]

XIE Tianyi¹, LIANG Yanhong², HE Lingxi³, CHEN Lianghao², QIN Luhe³, PENG Wei⁴(1. Dept. of Traditional Chinese Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 2. The First Clinical Medical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 3. The Second Clinical Medical College, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China; 4. Dept. of Internal Medicine-Oncology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the preventive and therapeutic effects of compound azintamide in the treatment of anorexia in patients undergoing chemotherapy. **METHODS:** Totally 60 patients with non-digestive tract tumors admitted into the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University from Nov. 2021 to Jun. 2022 were extracted. All patients were divided into the group A ($n=30$) and group B ($n=30$) by the random number table method, 18 patients dropped out due to lost to follow-up or did not complete the study, and 42 patients were finally enrolled in the statistical analysis. There were 21 patients in the group A and 21 patients in group B. Self-cross-over control method was adopted. Patients in group A received compound azinamide in the first cycle of chemotherapy, but not in the second cycle of chemotherapy, and group B received the opposite treatment. Patients who took compound azintamide after chemotherapy were taken as the medicated group, and without compound azintamide as non-medicated

△ 基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(No. Z20201364)

* 主治医师, 硕士。研究方向:中西医结合治疗脑病、胃肠病、肿瘤。E-mail:544307611@qq.com

通信作者:副主任医师, 博士。研究方向:乳腺癌、肺癌、结直肠癌等肿瘤的综合治疗等。E-mail:1229843154@qq.com

group. The rate of anorexia, recovery time of anorexia, functional assessment of anorexia/dysoxia therapy (FAACT) scale, visual analogue scale (VAS), functional life index for nausea and vomiting (FLIE), and European organization for research and treatment of oncology quality of life questionnaire (EORTC-QLQ-C30) were observed. RESULTS: The time of appetite recovery in medicated group was significantly shorter than that in non-medicated group [(3.0±3.3) d vs. (6.3±5.8) d, $P<0.05$]. During the treatment cycle, the FAACT score in the medicated group on the 7th day was higher than that in non-medicated group [(36.0±6.4) points vs. (30.5±8.7) points, $P<0.05$]. Compared with the FAACT score before treatment, after one week of treatment, the FAACT score in the medicated group decreased by (0.9±7.8) points, and in non-medicated group decreased by (6.1±9.9) points, with statistically significant differences ($P<0.05$). In terms of FLIE scores, the scores in the medicated group were lower than those in the non-medicated group, with statistically significant difference [(19.6±2.0) points vs. (25.6±5.9) points, $P<0.05$]. In addition, in the subgroup of pemetrexed combined with platinum chemotherapy, the rate of anorexia in the medicated group was significantly lower than that in the non-medicated group, with statistically significant differences [58.8% (10/17) vs. 88.9% (16/18), $P<0.05$]. CONCLUSIONS: Compound azintamide is safe and effective in the prevention and treatment of chemotherapy-induced anorexia, shortening the recovery time of anorexia, especially for patients receiving pemetrexed combined with platinum chemotherapy, with good compliance.

KEYWORDS Compound azintamide; Enzymes; Anorexia; Chemotherapy; Treatment

化疗作为全身性杀灭肿瘤细胞的治疗方法,常引起明显的毒性反应,尤其是恶心呕吐、腹泻和消化道黏膜损伤等消化道反应,严重削弱患者的食欲,在肿瘤引起代谢异常的基础上加重机体营养不良^[1-4]。长期食欲减退将引起肿瘤患者营养不良,体重减轻,生活质量下降,晚期还会出现恶病质及器官衰竭^[5-6]。目前,临床上较重视化疗所致恶心呕吐(CINV)的治疗,但很多患者在CINV治疗有效的情况下仍出现较长时间的食欲减退,严重影响患者的生活质量^[7]。目前,仍无标准的针对性治疗方案。复方阿嗝米特肠溶片是临床治疗功能性消化不良的常用药物,多项研究结果表明,其治疗化疗后引起的腹胀疗效明显,不良反应少,安全性好^[8-11]。此外,在临床实践中发现复方阿嗝米特对于化疗后食欲减退的患者具有良好疗效,但目前缺少复方阿嗝米特治疗化疗致食欲减退的临床研究。因此,本研究旨在评估复方阿嗝米特对接受化疗患者食欲减退的预防及治疗作用,为临床应用复方阿嗝米特治疗化疗后食欲减退提供参考依据,提高肿瘤患者的生活质量,保证化疗顺利进行。

1 资料与方法

1.1 资料来源

本研究为复方阿嗝米特治疗化疗后食欲减退的前瞻性、随机、自身交叉对照研究。选取2021年11月至2022年6月广西医科大学第一附属医院(以下简称“我院”)肿瘤内科收治的患者60例。纳入标准:(1)经病理学、细胞学确诊的非消化道肿瘤患者;(2)首次化疗,或离末次化疗>6个月;(3)年龄18~75岁,性别不限;(4)体力状况(ECOG)评分为0~2分,预计生存>3个月;(5)足够的脏器及血生化功能,符合化疗适应证;(6)育龄期女性患者妊娠试验阴性;(7)化疗前无消化道基础疾病;(8)患者自愿参加,签署知情同意书。排除标准:(1)满足以下任一情况的化疗方案者,每周使用1次化疗药的方案,或每2周使用1次化疗药的方案,或化疗药连续使用>3 d

的方案,或含有使用第8日化疗药的方案;(2)离末次化疗<6个月患者;(3)化疗前已有非化疗原因所致呕吐或进食困难者;(4)消化道肿瘤患者;(5)同时接受影响疗效观察的放疗患者(腹部或盆腔放疗);(6)中枢神经系统疾病或有症状的脑转移、有颅内高压所致呕吐或影响病情叙述或不良反应观察者;(7)患有癫痫或使用抗精神失常药、镇静药的患者;(8)需长期服用糖皮质激素者;(9)患有消化道疾病且未得到有效控制,如胃肠道炎症及溃疡、肝功能障碍患者,因胆石症引起胆绞痛的患者,胆管阻塞患者,急性肝炎患者等;(10)患有甲状腺功能亢进或甲状腺功能减退未控制者;(11)对本研究方案中药物过敏者;(12)正参与其他新药临床研究者。剔除标准:(1)不符合纳入标准者;(2)研究过程中出现病情恶化、病危等需及时抢救而停止化疗者;(3)出现严重不良事件,不能坚持治疗中途要求退出者;(4)未能按治疗方案执行者。

按照随机数字法将患者分为A组和B组,因为失访或未完成研究脱落18例,最终纳入统计分析的患者为42例(A组21例、B组21例)。其中男性22例(占52.4%),女性20例(占47.6%);<60岁者34例(占81.0%),≥60岁者8例(占19.0%),中位年龄54岁(范围为21~74岁)。所有患者均经组织病理学证实患有非消化道肿瘤,且两组患者基线资料具有可比性,见表1。本研究经过我院医学伦理委员会审核批准,已获所有患者知情同意。

1.2 方法

(1)A组患者接受第1周期化疗,常规止吐治疗,化疗当日至化疗后2周服用复方阿嗝米特肠溶片(规格:含有胰酶100 mg,阿嗝米特75 mg,二钾硅油50 mg),1日3次,1次2片,餐后服用。洗脱期1~2周。患者接受第2周期化疗,常规止吐治疗后观察。(2)B组患者接受第1周期化疗,常规止吐治疗后观察。患者接受第2周期化疗,常规止吐治疗,化疗当日至化疗后2周服用复方阿嗝米特肠溶片,1日3次,1次

表1 A组、B组患者的基线情况比较[例(%)]

Tab 1 Comparison of baseline data between group

A and Group B [cases(%)]

项目	特征	A组(n=21)	B组(n=21)	χ^2	P
性别	男性	12 (57.1)	10 (47.6)	0.382	0.537
	女性	9 (42.9)	11 (52.4)		
年龄/岁	<60	16 (76.2)	18 (85.7)	0.476	0.989
	≥60	5 (23.8)	3 (14.3)		
病种	鼻咽癌	2 (9.5)	1 (4.8)	3.524	0.474
	肺癌	16 (76.2)	12 (57.1)		
	妇科肿瘤	1 (4.8)	2 (9.5)		
	乳腺癌	2 (9.5)	5 (23.8)		
	其他	0 (0)	1 (4.8)		
化疗方案	含铂类化疗药	19 (90.5)	17 (81.0)	0.778	0.378
	不含铂类化疗药	2 (9.5)	4 (19.0)		

2片,餐后服用。

所有患者以接受化疗后服用复方阿嗝米特的周期作为用药组,接受化疗后未服用复方阿嗝米特的周期作为未用药组。常规止吐方案根据化疗方案的致吐程度按规定给予帕洛诺司琼、托烷司琼和地塞米松治疗,且同一患者第1周期与第2周期使用止吐方案需一致。治疗过程中可给予解救治疗。

1.3 观察指标

(1)主要终点指标为患者食欲减退率及食欲恢复所需时间。(2)次要终点指标:①食欲减退程度。治疗前后采用厌食/恶病质治疗的功能评估量表(FAACT)以及视觉模拟评分(VAS)评估患者食欲减退程度。FAACT设置18个关于食欲的问题,每一条目得分为0~4分,满分72分。Ribaud等^[12]将FAACT改进为量表A/CS-12,A/CS-12建议,得分≤24分可认为患者存在厌食。因此,FAACT评分越高越好。VAS是将1条长10cm的长线,两端分别表示正常食欲及厌食,医师根据患者标出的位置为其评出分数,其中0~2分为正常食欲,3~5分为轻度厌食,6~8分为中度厌食,>8分为重度厌食。②生活质量。采用恶心呕吐功能性生活指数评分(FLIE)及患者生活质量评价量表评分(EORTC-QLQ-C30)评估患者的生活质量。FLIE设置有恶心、呕吐2个维度,患者对化疗后第2—5日出现的恶心、呕吐程度进行评分。每个维度各有9个条目,每项条目按1—7级评分,得分越低,提示CINV对生活影响越小。EORTC QLQ-C30共30个条目,分为15个维度,包括5个功能维度、3个症状维度、1个健康情况/生命质量维度和6个单项条目。③血清学指标。检测患者化疗前与化疗后第21日的血清白蛋白、前白蛋白和血红蛋白水平变化情况。

1.4 统计学方法

采用SPSS 26.0统计软件进行统计分析,缺失数据采用多重插补法。主要统计分析基于意向性分析(ITT),计量资料之间均数比较采用*t*检验,计数资料之间比较采用 χ^2 检验。所有的统计分析都是双侧的, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 食欲与体重变化

2.1.1 食欲恢复所需时间:本研究可评价食欲变化情况的用药组患者有38例,未用药组患者40例。用药组患者食欲恢复所需时间较未用药组明显缩短,差异有统计学意义($P<$

0.05)。

2.1.2 食欲开始下降时间:两组患者食欲开始下降时间的差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.1.3 体重变化:用药组患者较未用药组患者体重平均升高1kg,但组间差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

表2 用药组、未用药组患者食欲与体重的变化比较

Tab 2 Comparison of appetite and body weight between medicated group and non-medicated group

组别	食欲恢复所需时间/d	食欲开始下降(化疗后第几日)	体重变化/kg
未用药组(n=40)	6.3±5.8	2.2±1.8	0.1±1.6
用药组(n=38)	3.0±3.3	1.7±1.8	1.1±4.5
<i>t</i>	3.115	1.163	-1.331
<i>P</i>	0.003	0.249	0.187

2.1.4 食欲减退率:结果显示,用药组患者的食欲减退率较未用药组低,但差异无统计学意义($\chi^2=3.063,P=0.116$),见表3。然而,在化疗方案为培美曲塞联合铂类药物亚组的18例患者中(用药组有1例数据缺失),用药组患者的食欲减退率低于未用药组,差异有统计学意义($\chi^2=4.137,P<0.05$),见表4。

表3 用药组、未用药组患者整体食欲下降率比较

Tab 3 Comparison of overall rate of anorexia between medicated group and non-medicated group

组别	无食欲减退/例	食欲减退/例	食欲减退率/%
未用药组(n=40)	6	34	85.0
用药组(n=38)	13	25	65.8

表4 培美曲塞联合铂类药物亚组患者食欲减退率比较

Tab 4 Comparison of rate of anorexia in pemetrexed combined with platinum subgroups

组别	无食欲减退/例	食欲减退/例	食欲减退率/%
未用药组(n=18)	2	16	88.9
用药组(n=17)	7	10	58.8

2.2 血清学指标变化

用药组、未用药组患者化疗前与化疗后第21日的血清白蛋白、前白蛋白和血红蛋白水平变化比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表5—6。

表5 用药组、未用药组患者血清学指标变化比较

Tab 5 Comparison of changes in serological indicators

组别	白蛋白变化/(g/L)	前白蛋白变化/(mg/L)	血红蛋白变化/(g/L)
未用药组(n=42)	0.2±4.3	13.3±41.2	-6.7±10.5
用药组(n=42)	0.5±4.2	13.4±52.0	-4.2±8.1
<i>t</i>	-0.323	-0.012	-1.231
<i>P</i>	0.747	0.991	0.222

注:白蛋白、前白蛋白和血红蛋白变化值均为本周化疗后第21日与第0日的差值。

Note: albumin, prealbumin and hemoglobin change values are the difference between the 21st day and the 0 day of the current cycle of chemotherapy.

2.3 各项量表评分比较

治疗第7日,用药组患者的FAACT评分明显高于未用药组,差异有统计学意义($P<0.05$)。与第0日的FAACT评分相比,在化疗1周后,未用药组患者的FAACT评分降低了(6.1±9.9)分,而用药组的FAACT评分仅降低了(0.9±7.8)分,差

异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后第2—5日,用药组患者的FLIE评分较未用药组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组

患者VAS评分差值及EORTC-QLQ-C30评分差值的差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表7。

表6 用药组、未用药组患者化疗前后血清学指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 6 Comparison of serological indicators between medicated group and non-medicated group before and after chemotherapy ($\bar{x} \pm s$)

组别	白蛋白/(g/L)		前白蛋白/(mg/L)		血红蛋白/(g/L)	
	化疗前	化疗第21日	化疗前	化疗第21日	化疗前	化疗第21日
未用药组($n=42$)	39.6±3.8	39.8±4.2	237.2±54.8	250.4±50.0	119.0±17.1	112.4±12.8
用药组($n=42$)	39.0±3.4	39.5±3.3	235.3±54.2	248.7±50.1	116.3±17.1	112.2±12.5
t	-0.776	-0.375	-0.159	-0.161	-0.722	-0.058
P	0.440	0.709	0.874	0.872	0.472	0.954

表7 用药组、未用药组患者各项量表评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

Tab 7 Comparison of scale scores between medicated group and non-medicated group ($\bar{x} \pm s$, points)

组别	VAS评分差值	第0日FAACT评分	第7日FAACT评分	FAACT评分差值	EORTC-QLQ-C30评分差值	化疗后第2—5日FLIE评分
未用药组($n=40$)	1.9±2.1	37.2±5.1	30.5±8.7	-6.1±9.9	3.8±3.0	25.6±5.9
用药组($n=38$)	1.4±1.9	36.3±8.8	36.0±6.4	-0.9±7.8	2.5±3.0	19.6±2.0
t	1.024	-0.502	2.794	-2.155	-1.676	-4.271
P	0.309	0.617	0.007	0.036	0.098	0.000

注:评分差值=第7日评分-第0日评分。

Note: score difference = score of the 7th day - score of the 0 day.

3 讨论

复方阿嗝米特肠溶片用于因胆汁分泌不足或消化酶缺乏而引起的症状,对于化疗引起的消化道症状也有一定疗效。复方阿嗝米特的成分为阿嗝米特、胰酶、纤维素酶及二甲基硅油。其中,阿嗝米特为强效促胆汁分泌药物,不仅增加胆汁分泌量,还可增加胆汁中固体成分分泌量,亦可增强胰酶活性,提高胰酶消化能力。胰酶内含淀粉酶、蛋白酶和脂肪酶,可用于改善糖类、蛋白质和脂肪的消化和吸收,恢复机体的正常消化功能。纤维素酶有消化纤维、提高胰酶活性的作用。二甲基硅油能降低胃内液体表面张力,消除胃内气体,消除腹胀作用显著。钱皓瑜等^[8]的研究结果显示,复方阿嗝米特能明显减轻多西他赛和奥沙利铂引起的腹胀。谢正元等^[9]的研究结果表明,复方阿嗝米特联合伊托比利治疗胃癌化疗后腹胀的疗效优于单独应用伊托比利。胡惠云等^[10]的研究结果显示,复方阿嗝米特肠溶片联合伊托比利治疗胃癌化疗后腹胀的有效率为97.3%。

本研究尝试将复方阿嗝米特用于化疗后食欲减退的治疗。结果显示,用药组患者食欲恢复所需时间较未用药组明显缩短,差异有统计学意义(3.0 ± 3.3) d vs. (6.3 ± 5.8) d, $P < 0.05$];FAACT评分变化、FLIE评分结果显示,与未用药组比较,用药组患者的厌食、恶心及呕吐症状有所改善。表明复方阿嗝米特能缩短化疗后食欲减退患者的食欲恢复所需时间,使用复方阿嗝米特治疗化疗后食欲减退是有效的。

本研究中,用药组患者治疗第7日的FAACT评分及治疗前后FAACT评分差值较未用药组高。用药组患者在治疗第7日的FAACT评分为(36.0 ± 6.4)分,明显高于未用药组的(30.5 ± 8.7)分,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与基线时的FAACT评分相比,经过1周的治疗后,未用药组患者的FAACT评分降低了(6.1 ± 9.9)分,而用药组患者的FAACT评分仅降低了(0.9 ± 7.8)分,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示患者服用复方阿嗝米特后食欲下降程度得到了改善。

本研究结果显示,用药组患者的食欲减退率为65.7%,未

用药组为82.5%,用药组患者的食欲减退率较未用药组降低了16.8%,但差异无统计学意义($P > 0.05$);然而,在化疗方案为培美曲塞联合铂类药物的亚组中,用药组患者的食欲减退率为58.8%,显著低于未用药组的88.9%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明对于使用培美曲塞联合铂类药物化疗的患者,复方阿嗝米特能降低食欲减退率。

在恶性肿瘤患者的治疗过程中,CINV是常见的不良反应,影响患者的生活质量以及治疗结果。预防、治疗CINV是化疗顺利进行的重要保障之一^[13]。本研究结果显示,用药组患者的FLIE评分较未用药组患者低,差异有统计学意义[(19.6 ± 2.0)分 vs. (25.6 ± 5.9)分, $P < 0.05$]。表明复方阿嗝米特有可能减轻化疗所致延迟性恶心呕吐的程度,复方阿嗝米特在系统化管理患者化疗后胃肠道不良反应方面具有一定的应用前景。

同时,本研究中,血清学指标变化、体重变化和EORTC-QLQ-C30评分结果显示,用药组患者的治疗效果较未用药组有所改善,但差异无统计学意义($P > 0.05$),考虑是本研究纳入样本量及观察时间不足所致,后续需要扩大样本量及随访时间进行深入 research。

综上所述,复方阿嗝米特预防、治疗化疗后食欲减退是有效的,尤其是对接受培美曲塞联合铂类药物化疗的患者。但有待进行多中心、大样本的临床研究进一步验证。

参考文献

- [1] BLIJLEVEN N M A. Implications of treatment-induced mucosal barrier injury[J]. *Curr Opin Oncol*, 2005, 17(6): 605-610.
- [2] OSOBA D, ZEE B, WARR D, et al. Quality of life studies in chemotherapy-induced emesis[J]. *Oncology*, 1996, 53 Suppl 1: 92-95.
- [3] SONIS S T. Mucositis as a biological process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity[J]. *Oral Oncol*, 1998, 34(1): 39-43.

(下转第939页)