

·临床研究·

健脾解毒方联合化疗治疗大肠癌术后患者的临床观察

雷彩云¹, 毛丹¹, 丁陈陈¹, 施利¹, 张绍钊¹, 林丰夏¹, 黄建华², 刘新义¹, 马进安¹, 雷三林¹, 张英进¹, 张四方^{1*}
(1.中南大学湘雅二医院, 湖南长沙 410011; 2.湖南中医药大学药学院, 湖南长沙 410208)

〔摘要〕 **目的** 观察健脾解毒方联合化疗治疗 II-III 期大肠癌术后患者的临床疗效及其对免疫功能的影响。 **方法** 将 40 例大肠癌患者按随机数字表法分为治疗组、对照组各 20 例。两组患者化疗均采用 FOLFOX4 化疗方案, 治疗组加服健脾解毒方汤剂(每日 1 剂, 连服 8 周), 化疗每 2 周重复 1 次, 1 次为 1 个周期, 连用 4 个周期后观察两组临床疗效及其免疫功能的变化。 **结果** 治疗结束后治疗组中医证候改善的总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的中医证候总积分均较治疗前有所改善, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗后治疗组在 KPS 评分疗效及体质量增加方面优于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 在免疫学指标 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 值改善方面优于对照组, 差异具有显著统计学意义 ($P < 0.01$)。 **结论** 健脾解毒方能提高大肠癌化疗患者的临床疗效, 改善生活质量, 并增强机体免疫力。

〔关键词〕 大肠癌; 健脾解毒方; 化疗; 临床疗效; 免疫功能

〔中图分类号〕 R273; R735.34

〔文献标识码〕 B

〔文章编号〕 doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2016.11.017

Clinical Observation of Jianpi Jiedu Fang Combined with Chemotherapy on the Treatment of Postoperative Patients with Colorectal Cancer

LEI Caiyun¹, MAO Dan¹, DING Chenchen¹, SHI Li¹, ZHANG Shaofan¹, LIN Fengxia¹, HUNAG Jianhua²,
LIU Xinyi¹, MA Jinan¹, LEI Sanlin¹, ZHANG Yingjin¹, ZHANG Sifang^{1*}

(1. The Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410011, China;

2. School of Pharmacy, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To observe the clinical efficacy of Jianpi Jiedu Fang (JPJDF) combined with chemotherapy on the treatment of patients with stage II-III colorectal cancer after operation and its effects on immune function. **Methods** The 40 cases of colorectal cancer were divided into two groups, treatment group and control group, 20 cases in each group. Patients of two groups were treated with FOLFOX4 chemotherapy, but the treatment group was given JPJDF (one dose every day, continuously for 8 weeks). Every 2 weeks repeated 1 times, 1 times for 1 cycles, the clinical efficacy and immune function in the two groups were observed after 4 cycles. **Results** After the end of observation, the total efficiency of the treatment group was higher than that of the control group ($P < 0.05$); the total scores of TCM syndromes in patients of the two groups were improved after treatment, there were differences between the two groups ($P < 0.01$). After the end of treatment, the KPS score of treatment group was better than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$); the CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ index value was better than the control group, the difference was significant ($P < 0.01$). **Conclusion** JPJDF can increase the clinical efficacy, improve the quality of life and enhance the immune function of patients with colorectal cancer.

〔Keywords〕 colorectal cancer; Jianpi Jiedu Fang; chemotherapy; clinical efficacy; immune function

〔收稿日期〕 2016-08-25

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目(81273722)。

〔作者简介〕 雷彩云, 女, 硕士研究生, 研究方向: 中西医结合肿瘤基础与临床。

〔通讯作者〕* 张四方, 男, 副教授, 硕士研究生导师, E-mail: m13308439612@163.com。

健脾解毒方为湖南省首届老中医师承导师朱伟光教授治疗大肠癌的有效经验方,全方具有健脾益气、清热解毒之功,在临床上取得了确切疗效^[1]。为了进一步明确健脾解毒方联合化疗治疗大肠癌的临床疗效,本研究采用健脾解毒方配合 FOLFOX4 化疗方案治疗 II-III 期大肠癌术后的患者,并对患者的免疫学指标 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺及 CD4⁺/CD8⁺进行检测,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1.1.1 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则》^[2]以及《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[3],并结合导师张四方副教授多年的临床经验,辨证归纳为脾虚湿毒内蕴型。主症:面色萎黄,胸脘痞闷,神疲乏力,纳谷不香,便溏;主舌:舌淡胖苔白腻;主脉:脉濡。次症:腹痛腹胀,形体瘦弱,恶心呕吐,口干欲饮或不欲饮,兼或粪块带血,舌红或有瘀斑、瘀点,脉细或涩或细濡。凡符合主症 2 项,并见主舌主脉者或主症 2 项,次症 1 项,任何本舌脉者,即可辨为本证。

1.1.2 西医诊断标准^[4] 经病理组织细胞学活检,病理类型包含管状腺癌、粘液腺癌、印戒细胞癌。

1.1.3 纳入标准 (1)符合大肠癌中西医诊断标准,TNM 分期(AJCC/UICC TNM 定义)为 II-III 期者;(2)手术后首次接受化疗,年龄大于 18 岁小于 78 岁,Kamofsky 评分 ≥ 60 分,预计存活时间在 3 个月以上;(3)心、肝、肾及骨髓造血功能大致正常;(4)自愿参加本研究,依从性好,可随访。

1.1.4 排除标准 (1)不符合上述纳入标准者;(2)原始资料严重不足者;(3)妊娠及哺乳期妇女;(4)严重精神障碍或不具有理解填写能力者,及正在参加其他临床药物试验者;(5)有严重的心、肝、肾、脑等病变。

1.2 一般资料

于中南大学湘雅二医院肿瘤科、胃肠外科收集 2014 年 08 月至 2015 年 08 月住院病人,符合纳入标准的 II-III 期大肠癌术后的患者共 40 例,按随机数字表法分为治疗组 20 例(健脾解毒方+化疗)、对照组 20 例(单纯化疗)。其中治疗组男 14 例,女 6 例;年龄(60.2 \pm 10.71)岁;体质量(54.7 \pm 8.03)kg;结肠 8 例,直肠 12 例;管状腺癌 16 例,粘液腺癌 3 例,印戒细胞癌 1 例;II 期 11 例,III 期 9 例。对照组男 12 例,女 8 例;年龄(59.1 \pm 9.61)岁;体质量(54.3 \pm 7.53)kg;结肠 6 例,直肠 14 例;管状腺癌 17 例,粘液腺癌 3 例,印戒细胞癌 0 例;II 期 10 例,III 期 10

例。两组患者在性别、年龄、体质量、原发部位、病理类型及临床分期方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 治疗组 采用 FOLFOX4 方案+中药汤剂健脾解毒方联合治疗。

FOLFOX4 方案:L-OHP(齐鲁制药海南有限公司,产品批号:H20093167)85 mg/m²静脉滴注 2 h,第 1 天;LV(辉瑞制药有限公司,产品批号:H20140434)200 mg/m²静脉滴注 2 h,第 1、2 天;5-Fu(山西亚宝药业集团有限公司,产品批号:H20057995)400 mg/m²,静脉推注后续以 600 mg/m²持续静脉点滴 22 h,第 1、2 天;每 2 周重复 1 次,1 次为 1 个周期,4 次后评定疗效。

化疗期间同时予健脾解毒方,方药组成:黄芪 30 g,西洋参 10 g,白术 10 g,茯苓 15 g,薏苡仁 20 g,菝葜 10 g,蛇舌草 10 g,蚤休 10 g,藤梨根 10 g,半枝莲 10 g,甘草 5 g。1 日 1 剂,每剂煎取汁 400 mL,分 2 次服用,早晚各 1 次,连服 8 周。随症加减:面萎唇白(贫血者):去菝葜及藤梨根,重用黄芪,加当归;大便干结体实者:酌加枳壳、大黄;大便干结体虚者:重用黄芪,酌加火麻仁、郁李仁及柏子仁;腹泻明显者:去菝葜及藤梨根,酌加陈皮、扁豆及石榴皮;腹痛甚者:酌加白芍、延胡索及木香;里急后重者:酌加黄连、木香及白芍;粘液便者:酌加黄连、黄芩及马齿苋;纳呆腹胀者:去菝葜及藤梨根,酌加砂仁、鸡内金、焦楂曲及谷麦芽;恶心呕吐者:去菝葜及藤梨根,酌加砂仁、陈皮及制半夏;心悸失眠者:酌加远志、茯神及酸枣仁;口干明显者:酌加石斛、麦冬;阴虚有热者:酌加青蒿、鳖甲;舌黯有瘀点或瘀斑、脉涩者:酌加丹参、当归及川芎。

1.3.2 对照组 单纯 FOLFOX4 方案化疗。FOLFOX4 方案及用法同治疗组。

两组均以 2 周为 1 个周期,观察 4 个周期。同时注意:用 5%葡萄糖溶液 500 mL 配制 L-OHP,静滴时间为 2~6 h;治疗过程中注意保暖,温水漱口,忌进冷食,防止喉痉挛发生。

1.4 观察指标及疗效标准

1.4.1 中医证候疗效评定 中医证候评分及疗效评定依照《中药新药临床研究指导原则》^[2]相关标准,显效:中医证候明显缓解,治疗后证候积分较治疗前减少 $\geq 70\%$;有效:中医证候均有缓解,治疗后证候积分较治疗前减少 $\geq 30\%$;无效:中医证候无明显缓解,甚至加重,证候积分减少 $< 30\%$ 。

1.4.2 体质量改善 增加:治疗后体质量较治疗

前增加>1 kg者;稳定:体质量较治疗前增减≤1 kg者;下降:体质量较治疗前减少>1 kg者。

1.4.3 生活质量评价 依据 KPS 行为状况评分标准^[5],于治疗前及治疗终点进行评分,每位患者共进行 2 次评分。根据 KPS 评分结果进行分析判定。显效:治疗后比治疗前提高 20 分以上;有效:治疗后比治疗前提高 10 分以上;稳定:治疗前后无变化或提高小于 10 分;无效:治疗后比治疗前下降。

1.4.4 免疫学指标 观察治疗前后两组间血清 CD4⁺、CD8⁺、CD3⁺及 CD4⁺/CD8⁺值变化,进行治疗前后、组间对比。

1.5 统计学方法

采用统计软件 SPSS 19.0 处理和分析结果。计数资料比较,采用 χ^2 检验;计量资料符合正态分布及方差齐性要求,采用 t 检验,不符合正态分布,则采用 Wilcoxon 秩和检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候疗效比较

两组患者治疗后中医证候疗效对比,对照组总有效率为 55%,治疗组为 85%,治疗组总有效率明显高于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者中医证候疗效比较 [例(%)]

组别	<i>n</i>	显效	有效	无效	总有效率(%)
对照组	20	1(5)	10(50)	9(45)	55
治疗组	20	6(30)	11(55)	3(15)	85*

注:与对照组比较, $\chi^2=6.64$,* $P=0.034<0.05$ 。

2.2 两组患者中医证候积分比较

治疗前两组患者的中医证候总积分比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。治疗后治疗组患者的中医证候总积分明显改善 ($P<0.01$),对照组改善不明显 ($P>0.05$);治疗后两组积分比较,差异有显著统计学意义 ($P<0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后中医证候积分比较 (分, $\bar{x}\pm s$)

	<i>n</i>	对照组	治疗组	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗前	20	14.23±2.31	15.12±3.01	$t=0.821$	$P=0.302$
治疗后	20	12.12±2.56	6.26±2.86*	$t=-2.751$	$P=0.006$

注:与治疗前比较, $t=-1.532$,* $P=0.001<0.01$ 。

2.3 体质量变化情况比较

治疗结束后,两组体质量变化比较差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 3。

表 3 两组治疗后体质量变化情况比较 [例(%)]

组别	<i>n</i>	增加	稳定	下降
对照组	20	3(15)	9(45)	8(40)
治疗组	20	13(65)	5(25)	2(10)*

注:与对照组比较, $\chi^2=8.75$,* $P=0.018<0.05$ 。

2.4 生活质量改善情况

治疗后两组 KPS 评分疗效结果比较,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),见表 4。

表 4 治疗后两组患者 KPS 评分疗效比较 (例)

组别	<i>n</i>	显效	有效	稳定	无效	总有效率(%)
对照组	20	2	5	5	8	35
治疗组	20	5	11	2	2	80*

注:与对照组比较, $\chi^2=11.88$,* $P=0.018<0.05$ 。

2.5 两组治疗前后免疫学指标比较

两组患者治疗前细胞免疫功能 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗组治疗前与治疗组比较,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺差异有统计学意义 ($P<0.05$),而 CD8⁺差异无统计学意义 ($P>0.05$);对照组治疗前与治疗组比较,各指标差异均无统计学意义 ($P>0.05$);两组间治疗后比较,CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺差异有统计学意义 ($P<0.05$),CD8⁺差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 两组治疗前后免疫功能指标值比较 ($\bar{x}\pm s$)

项目	治疗组(<i>n</i> =20)		对照组(<i>n</i> =20)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CD3 ⁺ (%)	51.56±5.14	57.14±9.61*#	50.78±5.32	51.85±7.24
CD4 ⁺ (%)	27.32±2.56	32.76±4.12*#	28.12±3.32	27.68±3.56
CD8 ⁺ (%)	20.35±3.12	21.32±2.78	20.25±1.86	21.05±2.14
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	1.06±0.24	1.29±0.27*#	1.05±0.18	1.03±0.34

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$ 。

3 讨论

大肠癌是最常见的癌症之一,也是引起人们癌症相关死亡的主要因素,其包括结肠癌和直肠癌。随着人民生活水平的提高及饮食结构的改变,该病的发病率和病死率呈逐步上升趋势。据统计,该病发病率在全球恶性肿瘤中位居第三,在癌症相关引发的死亡病例中位居第四;每年约有 1361000 例大肠癌新发病例,同时约 694000 位癌症患者死于大肠癌,约 3544000 位大肠癌患者幸存^[6]。在我国该病居男女癌症发病谱的前 3 位,引发的病死率居第 5 位^[7]。据 WHO、IARC 公布的资料:2012 年全球该病新发病例占所有癌症新发病例的 9.02%^[8]。

大肠癌属中医学“肠风”“脏毒”“便血”“肠僻”“肠积”“下痢”“锁肛痔”“积聚”等范畴。古代医家认为,大肠癌的发生主要与正气、七情、饮食、外感等因素有关,并认为“先天不足,脏腑本虚”是大肠癌发生的根本原因,也认为肠风、脏毒产生的原因首先是脾胃虚弱。近年来随着对中医药治疗大肠癌临床辨证论治的深入研究,多数医家认为脾虚气弱、瘀毒结聚是大肠癌发生、发展的主要病因机制⁹。相关研究显示,以健脾益气、清热解毒为法立方的中药在晚期大肠癌化疗患者的抗复发转移治疗中,具有减轻化疗毒副反应,延长生存时间、改善生活质量的良好疗效¹⁰。

健脾解毒方为湖南省首届老中医师承导师朱伟光教授治疗大肠癌的有效经验方,全方由黄芪、白术、西洋参、茯苓、薏苡仁、菝葜、蛇舌草、半枝莲、蚤休、藤梨根、甘草为主组成。黄芪,首现《神农本草经》,视作一等药材。古时,“芪”字被写为“耆”,《本草纲目》注解:“耆,乃长者;该药色黄,是各补益药之首,故以名黄耆,今习称黄芪”。元代·刘元素认为该药作用有五:“补诸虚不足,一也;益元气,二也;壮脾胃,三也;去肌热,四也;托毒生肌,排脓,行血生血,疮家要药,为五也”。健脾解毒方以黄芪益气健脾解毒,白术益气健脾利湿共为君药;蛇舌草清热解毒、利湿,半枝莲清热解毒、散瘀,二药配伍增强黄芪解毒之功为臣药;西洋参益气养阴、清热,茯苓健脾利湿,两药联用加强黄芪、白术益气健脾利湿之功亦为臣药;苡米健脾渗湿、清热,菝葜、蚤休、藤梨根清热解毒、散瘀、消肿,共为佐药;甘草调和诸药;全方共奏益气健脾、解毒清热、利湿消肿、散瘀之功。

本临床研究发现,治疗后治疗组中医证候疗效总有效率 85%,高于对照组 55% ($P < 0.05$);两组临床证候积分均较治疗前降低,但治疗组降低优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后两组患者的体质量有不同程度的变化,但治疗组体质量降低人数低于对照组,而体质量增加人数明显高于对照组。治疗后,治疗组 KPS 评分有效率高于对照组。以上观察结果均表明健脾解毒方能够提高大肠癌化疗患者的临床疗效,并改善生活质量。

现代研究表明,机体抗肿瘤的主要免疫机制是细胞免疫,其主要由 T 淋巴细胞介导。T 淋巴细胞亚群包含有总 T (CD3⁺)、辅助性 T (CD4⁺) 及抑制性 T (CD8⁺) 等¹¹。CD4⁺ 可协助 B 细胞分泌抗体和调节其他 T 细胞的免疫应答。CD8⁺ 是抑制性 T, 其含量越高,免疫抑制越强¹²。CD4⁺/CD8⁺ 的稳态是维持人体

正常免疫应答的表现;当细胞免疫功能改变时,CD4⁺/CD8⁺ 相应改变¹³。由于化疗药物抑制骨髓中淋巴干细胞的分化,从而导致淋巴细胞数量下降,表现为机体免疫力降低。因此,提高 T 淋巴细胞,尤其是 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 等可作为提高免疫力的一项评价指标。本研究发现,观察结束后治疗组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 ($P < 0.01$),说明健脾解毒方可选择性提高 CD3⁺ 及 CD4⁺, 并提高 CD4⁺/CD8⁺ 比值,从而起到提高机体免疫力、抑制肿瘤的作用。

本临床研究结果提示,健脾解毒方不仅能改善 II-III 期大肠癌术后化疗患者的中医证候,并增加体质量,提高生活质量,还能增强患者免疫功能,值得临床应用。

参考文献:

- [1] Lin FX, Tian LF, Lei CY, et al. Chinese medicine for outcomes in colorectal cancer patients: A retrospective clinical study [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2016,7:1-6.
- [2] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:112-114.
- [3] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 344-345.
- [4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 1999:810-811.
- [5] 孙 燕. 临床肿瘤内科学手册 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007:245-246.
- [6] Bray F, Ren JS, Masuyer E, et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 [J]. International Journal of Cancer, 2013, 132(5):1133-45.
- [7] Zhao p, Dai M, Chen W, et al. Cancer Trends in China [J]. Japanese journal of Clinical oncology. 2009, 45: 321-323.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 [J]. International Journal of Cancer, 2014, 136(5): E359-E386.
- [9] 邓 珊, 胡 兵, 沈克平. 大肠癌中医病机与治疗研究 [J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2012, 14(4):1858-1862.
- [10] 张彦博, 刘 宣, 季 青, 等. 健脾解毒方联合化疗治疗转移性结直肠癌临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6):2090-2093.
- [11] Chi TH, Wan M, Zhao K, et al. Reciprocal regulation of CD4/CD8 expression by SWI/SNF-like BAF complexes [J]. Nature, 2002, 418(6894): 195-198.
- [12] 严 健, 原永明, 张 舒, 等. CD(3⁺)、CD(4⁺)、CD(8⁺) T 淋巴细胞亚群在肿瘤患者外周血中检测的临床意义 [J]. 检验医学, 2013, 28(10): 901-903.
- [13] 林静华, 焦晓阳, 吴映娥. 肿瘤患者外周血 T 淋巴细胞和 NK 细胞检测的意义 [J]. 中国热带医学, 2008, 8(7):1166-1167.

(本文编辑 马 薇)