

本文引用:谢胜军,梁慧,李晓萍,李伟,曾伟,尚姣.健脾理气、祛湿化痰解毒法治疗晚期结直肠癌临床研究[J].湖南中医药大学学报,2017,37(2):196-199.

健脾理气、祛湿化痰解毒法治疗晚期结直肠癌临床研究

谢胜军,梁慧*,李晓萍,李伟,曾伟,尚姣

(湖南省肿瘤医院 中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院,湖南长沙 410006)

[摘要] **目的** 评估健脾理气、祛湿化痰解毒法治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 将80例晚期结直肠癌患者随机分为中药组和对照组,每组各40例,中药组予以健脾理气、祛湿化痰解毒中药,同时给予必要对症治疗,对照组给予单纯最佳支持治疗(BSC),观察两组临床症状、生存质量(KPS)、免疫指标、心电图、血常规及肝肾功能的变化情况,并随访患者疾病进展时间(TTP)。**结果** 在改善临床症状方面中药组治疗后较治疗前症状积分降低,前后比较有统计学意义($P<0.05$),治疗后两组比较,中药组显著优于对照组($P<0.05$);在提高生存质量(KPS)方面,中药组治疗后较治疗前KPS评分升高,前后比较有统计学意义($P<0.05$),治疗后中药组生存质量优于对照组有统计意义($P<0.05$);在免疫指标方面,中药组治疗后NK细胞活性及CD4/CD8比值均上升,前后比较有显著统计学意义($P<0.05$),治疗后中药组免疫指标提高较对照组有统计意义($P<0.05$);治疗前后两组心电图、血常规、肝肾功能无明显变化;在疾病进展时间方面,中药组的TTP为6个月,对照组TTP为3个月,中药组TTP较对照组延长3个月,两组比较有显著统计学意义($P<0.05$)。**结论** 健脾理气、祛湿化痰解毒法治疗晚期结直肠癌患者在改善临床症状、提高生存质量和免疫力、延长无疾病进展时间等方面都具有较好的疗效。

[关键词] 晚期结直肠癌;疾病进展时间;健脾理气;祛湿化痰解毒

[中图分类号]R273

[文献标识码]B

[文章编号]doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2017.02.022

Clinical Research of Jianpi Liqi and Qushi Huayu Jiedu Methods on Advanced Colorectal Cancer

XIE Shengjun, LIANG Hui*, LI Xiaoping, LI Wei, ZENG Wei, SHANG Jiao

(Hunan Cancer Hospital, the Affiliated Cancer Hospital of

Xingya School of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan 410006, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Jianpi Liqi and Qushi Huayu Jiedu methods on late colorectal cancer. **Methods** The 80 patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into the Chinese medicine group and control groups, 40 cases in each group. The Chinese medicine group was given Jianpi Liqi and Qushi Huayu Jiedu therapy, while giving necessary symptomatic treatment. The control group was given the best supportive care (BSC). The changes of clinical symptoms, quality of life (KPS), immune parameters, ECG, blood routine and liver and kidney function were observed, and time to progression (TTP) of patients was also observed. **Results** In the improvement of clinical symptoms, the symptom score of Chinese medicine group after treatment was lower than before treatment, the comparison before and after treatment was statistically significant ($P<0.05$), the Chinese medicine group was significantly better than the control group after treatment ($P<0.05$). In the improvement of KPS, the KPS score in Chinese medicine group after treatment was higher than that before treatment, the comparison before and after treatment was statistically significant ($P<0.05$), the KPS of Chinese medicine group was significantly better than the control group after treatment ($P<0.05$). In the immune indicators, the NK cell activity and CD4/CD8 ratio of Chinese medicine group were increased after treatment, there was a statistical significance before and after treatment ($P<0.05$), the immune parameters of Chinese medicine group was superior to the control group ($P<0.05$). The electrocardiogram, blood routine, liver and kidney function have no significant changes. In the TTP, the Chinese medicine group was for six months, the control group was for three months, the TTP of Chinese medicine group extended three months than the control group, there was a significant statistical difference between the two groups ($P<0.05$). **Conclusion** Jianpi Liqi and Qushi Huayu Jiedu methods show good effect in improving clinical symptoms, KPS, immune parameters, TTP etc. of advanced colorectal cancer patients.

[Keywords] advanced colorectal cancer; time to progression; Jianpi Liqi (spleen-nourishing and Qi-regulating); Qushi Huayu Jiedu (expelling damp, removing blood stasis and detoxification)

[收稿日期]2016-01-10

[基金项目]湖南省中医药管理局项目(2012140);中南大学湘雅临床大数据系统项目。

[作者简介]谢胜军,男,硕士研究生,研究方向:中西医防治恶性肿瘤。

[通讯作者]*梁慧,女,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:liangh666@163.com。

1 临床资料

1.1 病例来源

全组 80 例晚期结直肠癌患者均来源于 2012 年 6 月~2014 年 6 月湖南省肿瘤医院中西医结合科门诊及病房,采用信封随机法分为中药组 40 例和对照组 40 例,其中中药组 40 例中,性别:男 26 例、女 14 例;年龄:平均年龄(53±6.2)岁;生存质量评分(KPS):60~69 分 25 例、70~79 分 10 例、80~89 分 5 例;发病部位:结肠癌 27 例、直肠癌 13 例;病理类型:低分化腺癌 8 例、中分化腺癌 17 例、高分化腺癌 10 例、其他 5 例;转移部位:肺转移 12 例、肝转移 21 例、盆腔 4 例、其他 5 例;治疗史:初次治疗 3 例、一线治疗 7 例、二线治疗 18 例、三线治疗 12 例。对照组 40 例中,性别:男 23 例、女 17 例;年龄:平均年龄(53±6.2)岁;生存质量评分(KPS):60~69 分 22 例、70~79 分 14 例、80~89 分 4 例;发病部位:结肠癌 21 例、直肠癌 19 例;病理类型:低分化腺癌 6 例、中分化腺癌 19 例、高分化腺癌 11 例、其他 4 例;转移部位:肺转移 16 例、肝转移 18 例、盆腔 5 例、其他 1 例;治疗史:初次治疗 4 例、一线治疗 5 例、二线治疗 15 例、三线治疗 16 例。两组患者性别、年龄、KPS 评分、发病部位、病理类型、转移部位及治疗史等基线资料无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

(1)西医诊断标准:按照中华人民共和国卫生部医政司编写的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[1]的相关标准,经病理证实为结直肠癌。

临床分期标准:分期符合 UICC 的 TNM^[2]分期标准(2010 版)确诊为 IV 期结直肠癌患者。

(2)中医诊断标准:参照国家卫生部发布的最新版《中药新药临床研究指导原则》^[3]及 2010 版《恶性肿瘤中医诊疗规范》^[4],共同拟定晚期结直肠癌脾虚气滞、湿瘀毒结型证候。

主症:脘腹胀痛,腹内结块或腹痛拒按,肛门坠胀,神疲乏力、食少纳呆便血或里急后重;次症:面色萎黄、少气懒言、口苦咽干、大便干结、小便黄;舌淡紫或有瘀点,脉滑或细涩。

1.3 纳入标准

(1)确诊为 IV 期晚期结直肠癌患者;(2)符合脾虚气滞、湿瘀毒结证者;(3)不愿接受化疗或不能耐受化疗的患者;(4)末次化疗时间超过 2 个月或末次放疗时间超过 3 个月仍有转移病灶;(5)至少有一处可测量转移病灶;(6)重要脏器组织功

能基本正常;年龄 20~75 岁;(7)卡氏评分 60 分以上,预计生存期 3 个月以上;(8)神志清楚,能够进行交流,患者依从性好。

1.4 排除标准

(1)不符合纳入标准;(2)末次化放疗时间结束未超过 2 个月或末次放疗时间未超过 3 个月以上者;(3)肠梗阻或不全性肠梗阻;(4)脑转移或单纯骨转移者;(5)严重感染患者;(6)胃肠道穿孔倾向患者;(7)精神病和意识障碍不能合作患者;(8)妊娠及哺乳期妇女;

1.5 剔除标准

(1)实验过程中出现其他严重并发症;(2)病情急剧恶化需采取紧急处理措施;(3)因病情需要暂停治疗和(或)转做其他治疗、未完成治疗的;(4)未按规定用药;无法判断疗效;或资料不全,影响疗效判断者。

2 研究方法

2.1 治疗方法

符合入组条件的患者,采用信封法随机分为中药组和对照组。中药组在对症支持治疗基础上加服健脾理气、祛湿化痰解毒中药,方药:黄芪 30 g,白术 15 g,陈皮 10 g,麦芽 15 g,鸡内金 15 g,薏苡仁 30 g,香附 15 g,郁金 15 g,莪术 15 g,土鳖虫 15 g,半枝莲 30 g,白花蛇舌草 30 g,壁虎 12 g,甘草 6 g;每日 1 剂,水煎服,每日每次 150 mL,早晚分 2 次口服,4 周为 1 个疗程。对照组予以最佳支持治疗,4 周为 1 个疗程,至少完成 2 个疗程治疗病例进入统计学处理。

2.2 观察指标

(1)中医症状疗效:参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]大肠癌的有关症状分级量化标准,将大肠癌患者临床常见症状分为无症状 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分,于治疗前、后分别观察记录一次;(2)生存质量:采用 KPS 评分标准,于治疗前、后分别观察记录一次;(3)免疫指标:分别于治疗前后检测患者外周血中 NK 细胞活性及 CD4/CD8 细胞比值变化;(4)安全性评价:于治疗前后检测患者血常规、肝功能和心电图;(5)疾病进展时间(TTP):每个月定期电话随访患者的生存状况,治疗前与治疗每 2 月进行 CT 等影像学检查,评估肿瘤进展情况,记录并统计进展时间,患者病情进展则观察截止,观察时间最长为 1 年。

2.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计分析软件,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料采用 t 检验或秩和检验;疾病进展时间分析采用 Kaplan-Meier 法,并通过 Logrank、Breslow 检验进行比较;双侧检验 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 临床症状

治疗前两组症状积分比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),治疗后中药组中医临床症状平均积分升高,前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),两组治疗后比较有统计学意义 ($P < 0.05$),说明中药组对临床症状的改善优于最佳支持治疗。见表 1。

表 1 两组临床症状积分比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值
中药组	40	8.90±3.68	6.72±3.68 [#]	2.17±3.69 ^Δ
对照组	40	9.02±3.31	10.97±3.61	1.95±3.56

注:组内比较 # $P < 0.05$,治疗后组间比较 $\Delta P < 0.05$ 。

3.2 生存质量

治疗前两组生存质量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),中药组前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗后两组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),说明健脾理气、祛湿化痰解毒中药能够显著提高晚期结直肠癌患者的生存质量。见表 2。

表 2 两组生存质量评分(KPS)比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值
中药组	40	68.40±7.05	71.67±7.54 [#]	3.27±6.02 ^Δ
对照组	40	69.50±6.72	67.77±8.78	1.72±7.72

注:组内比较 # $P < 0.05$,组间比较 $\Delta P < 0.05$ 。

3.3 免疫指标

治疗前两组免疫指标无统计学意义 ($P > 0.05$),中药组在治疗后 NK 细胞活性及 CD4+/CD8+ 比值均较同组治疗前有所提高 ($P < 0.05$),两组治疗后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),提示健脾理气、祛湿化痰解毒中药能够提高患者免疫功能。见表 3。

表 3 两组免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

免疫指标	组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值
NK 细胞活性(%)	中药组	40	19.68±10.52	27.41±10.67 [#]	7.73±9.09 ^Δ
	对照组	40	19.41±8.86	18.87±9.17	0.54±2.86
CD4/CD8	中药组	40	1.34±0.36	1.81±0.37 [#]	0.46±0.32 ^Δ
	对照组	40	1.38±0.36	1.16±0.22	0.21±0.28

注:组内比较 # $P < 0.05$,组间比较 $\Delta P < 0.05$ 。

3.4 安全性评价

治疗前后两组在心电图、血常规及肝肾功能方面均无明显差异,说明该方用于治疗晚期结直肠癌是安全的。

3.5 疾病进展时间(TTP)

截止至研究结束(2014年6月1日),全组无失访病例,中药组平均 TTP 为 6.490±0.547 个月,中位 TTP 为 6 个月,对照组平均 TTP 为 (3.335±0.285) 个月,中位 TTP 为 3 个月。两组疾病进展时间曲线比较,经 Logrank 检验, Breslow 检验,两组曲线差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 1。

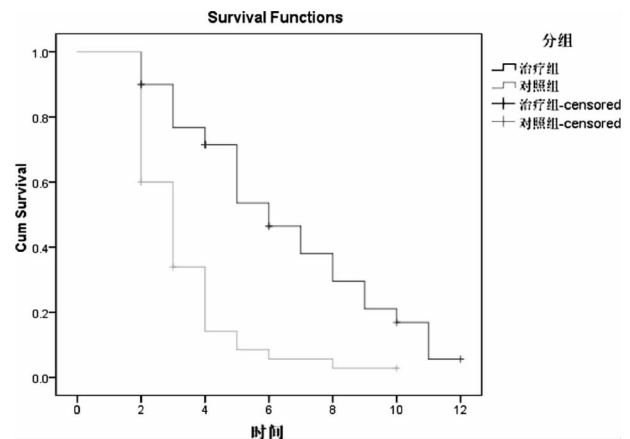


图 1 两组疾病进展时间曲线

4 讨论

近年来,随着人们生活水平的提高,结直肠癌的在我国发病率正逐年上升,其中男女发病率分别居恶性肿瘤第 4 位和第 3 位^[5-6],结直肠癌患者确诊后大约 50%~60%会出现转移^[7-8],其中的 80%~90%为不可切除肝转移^[9],直肠癌的复发转移率高于结肠癌^[10]。由于结直肠癌早期症状不明显,临床上约 20%~25%病例发现时已是晚期^[11],晚期结直肠癌患者以药物治疗为主,随着靶向和化疗的联合使用,晚期结直肠癌患者的生存期得到一定延长^[12-14],但晚期结直肠癌的 5 年生存率低于 10%^[15]。目前晚期结直肠癌治疗首要目的不再是追求瘤体缩小,而是尽可能控制瘤体进展,延长疾病进展时间,改善生存质量,而中医药在治疗晚期结直肠癌方面具有一定的优势。

在中医学中结直肠癌归属于“肠覃”、“积聚”、“肠僻”、“脏毒”等范畴,其形成的机制既有内因也有外因,古代医家认为其形成多由脾肾不足、或情志失调致外邪乘虚侵入人体与体内气血搏结,集聚于肠道而发为病,现代医家在总结古人经验及结合现代人体发病特点,认为结直肠癌系正气内虚,气滞,血瘀,痰结,湿聚,热毒等日久积滞而成

有形的肿块^[16-18]。晚期结直肠癌患者多经手术、放化疗等多重治疗,正气进一步耗损,多为正气亏虚、邪毒亢盛之表现,正虚以脾虚为主,邪盛以气滞、血瘀、湿聚、毒结为主。治疗上以攻补兼施、扶正祛邪为原则,如候继安^[19]用扶正消癌法治疗晚期结直肠癌患者,在改善患者临床症状、提高生存质量等方面都取得较好的疗效,其中气虚及血瘀等患者效果较明显;成玲玲^[20]用具有健脾解毒的中药治疗晚期结直肠癌患者,可以显著延长患者的生存期;熊墨年^[21]运用益气清毒法治疗老年晚期结直肠癌患者,发现在抑制肿瘤病灶、改善临床症状、提高生活质量、延长生存期等方面都具有较好的作用;李猛^[22]用健脾消癌法治疗晚期肠癌患者,可以改善患者免疫功能状态,提高患者生存质量和延长生存期。针对晚期结直肠癌的病机特点,结合临床实践,发现晚期结直肠癌患者多以脾虚气滞、湿瘀毒结证为主,对此我们开展了健脾理气、祛湿化痰解毒法治疗晚期结直肠癌的研究,将符合入组条件的病例分为中药和对照组,中药组予健脾理气、祛湿化痰解毒中药,对照组予最佳支持治疗,结果提示中药组的无疾病进展时间为6个月,较对照组延长3个月,有显著统计学意义($P<0.05$),说明该方能够显著延长患者的无疾病进展时间。同时该方改善患者临床症状、提高生存质量及免疫力方面均显示出较好的疗效,而安全性指标方面与对照组无明显差异,说明该方的使用安全有效,值得进一步推广。

参考文献:

[1] 《中国常见恶性肿瘤诊治规范》序[J].中国肿瘤,2010,12(5):12-15.
 [2] 姚云峰. 结直肠癌的TNM分期 [J]. 中国医学前沿杂志电子版, 2011,03(6):8-10.
 [3] 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,2012,16(10):6-9.
 [4] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南 [M]. 北京:人民卫生出版社,2002,16(10):6-9.
 [5] 陈万青,张思维,曾红梅,等.中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J].中国肿瘤,2014,23(1):1-10.
 [6] 李道娟,朱超熙,李倩,等. 常见消化系统恶性肿瘤预防和控制[M].北京:军事医学科学出版社,2014:234-49.
 [7] Lee WS, Yun SH, Chun HK, et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: prognostic factors and sur-

vival[J]. Int J Colorectal Dis, 2007,10(23):699-704.
 [8] Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases[J]. Eur J Cancer, 2006,26(42):2212-2221.
 [9] Yoo PS, Lopez-Soler RI, Longo WE, et al. Liver resection for metastatic colorectal cancer in the age of neoadjuvant chemotherapy and bevacizumab[J]. Clin Colorectal Cancer, 2006,18(6):202-207.
 [10] 武现生,郑振松. 复发性大肠癌78例再次根治性手术的评价[J]. 湖南中医药大学学报,2013,33(4):26-27.
 [11] 赖少清,鞠凤环,王贵齐,等. 2004-2008年704例大肠癌临床流行特征[J]. 中国肿瘤,2010,19(2):111-113.
 [12] Falcone A, Ricci S, Brunetti I, et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest [J]. J Clin Oncol, 2007,33(25):1670-1676.
 [13] Souglakos J, Androulakis N, Syrigos K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG)[J]. Br J Cancer, 2006,17(94):798-805.
 [14] McCahill LE, Yothers G, Sharif S, et al. Primary mFOLFOX6 Plus Bevacizumab Without Resection of the Primary Tumor for Patients Presenting With Surgically Unresectable Metastatic Colon Cancer and an Intact Asymptomatic Colon Cancer: Definitive Analysis of NSABP Trial C-10[J]. J Clin Oncol, 2012,32(10):323-326.
 [15] 郝捷,陈万青. 2012中国肿瘤登记年报[M].北京:军事医学科学出版社,2012:21-56.
 [16] 尤杰,刘嘉湘. 扶正治癌学术思想初探 [J]. 中华中医药学, 2011,29(8):1829-1831.
 [17] 张雅明. 柏连松运用扶正祛邪法治疗大肠癌的经验[J]. 上海中医药杂志,2005,39(9):29.
 [18] 曹洋,刘展华,陈志坚. 陈锐深教授治疗大肠癌的经验[J]. 中医药学刊,2005(10):1750-1751.
 [19] 侯安继,刘源,胡艳,等. 扶正消癌I号方治疗晚期结直肠癌疗效观察[J]. 时珍国医国药,2009,20(11):2908-2910.
 [20] 成玲玲,许建华. 健脾解毒法对晚期结直肠癌患者生存期的影响[J]. 辽宁中医杂志,2013,40(8):1623-1625.
 [21] 唐晓玲,熊墨年,陈黎莉. 益气清毒法综合治疗老年晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 中国老年学会杂志,2014,12(34):6908-6910.
 [22] 李猛. 健脾消癌法治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 临床经验, 2011,7(24):70-72.

(本文编辑 李杰)