

本文引用: 宋琳, 胡灿红, 蒋益兰, 王清波. 瑞戈非尼联合健脾消癌方对结直肠癌的临床疗效及免疫功能的影响[J]. 湖南中医药大学学报, 2024, 44(7): 1226-1230.

瑞戈非尼联合健脾消癌方对结直肠癌的 临床疗效及免疫功能的影响

宋琳¹, 胡灿红², 蒋益兰³, 王清波^{1*}

1. 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肿瘤科, 江苏 南京 210003;
2. 江苏省中西医结合医院, 江苏 南京 210028; 3. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙 410006

[摘要] **目的** 研究瑞戈非尼联合健脾消癌方治疗结直肠癌的临床疗效及其对免疫功能的影响。**方法** 采用随机数字表法将2022年2月至2023年12月南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肿瘤科接收的结直肠癌患者70例进行分组, 观察组(35例)服用瑞戈非尼联合健脾消癌方, 对照组(35例)予以瑞戈非尼口服, 均用药28 d。评价总有效率; 检测治疗前后T淋巴细胞(CD3⁺)、辅助性T细胞(CD4⁺)、CD4⁺/细胞毒性T细胞(CD8⁺)、糖类抗原(CA125、CA19-9、CA242)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)、白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α); 统计不良反应(恶心呕吐、手足皮肤反应、腹泻、肝肾功能等)。**结果** 观察组总有效率为57.14%, 高于对照组的42.86% ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均明显高于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组CA125、CA19-9、CA242、CEA水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组CA125、CA19-9、CA242、CEA水平均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组血清IL-6、IL-10、TNF- α 水平均低于治疗前 ($P < 0.05$), 且观察组IL-6、IL-10、TNF- α 均低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗期间, 两组不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** 瑞戈非尼联合健脾消癌方对结直肠癌有较好疗效, 可减轻炎性反应、调节免疫能力、降低肿瘤标志物水平, 且不良反应少, 值得临床推广。

[关键词] 结直肠癌; 健脾消癌方; 瑞戈非尼; 炎性反应; 免疫功能; 肿瘤标志物

[中图分类号] R273

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2024.07.011

Clinical efficacy and impact on immune function of regorafenib combined with Jianpi Xiaoi Formula in treating colorectal cancer

SONG Lin¹, HU Canhong², JIANG Yilan³, WANG Qingbo^{1*}

1. Oncology Department, Nanjing Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (The Second Hospital of Nanjing), Nanjing, Jiangsu 210003, China; 2. Jiangsu Provincial Hospital on Integration of Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China; 3. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410006, China

[Abstract] **Objective** To study the clinical efficacy and impact on immune function of regorafenib combined with Jianpi Xiaoi Formula (JPXAF) in treating colorectal cancer. **Methods** A total of 70 patients with colorectal cancer admitted to Oncology Department of Nanjing Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine (The Second Hospital of Nanjing) from February 2022 to December 2023 were divided into two groups according to the random number table method. The observation group ($n=35$) was treated with regorafenib combined with JPXAF, while the control group ($n=35$) were administered with only regorafenib. Both groups

[收稿日期] 2024-02-01

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81373602); 南京市第二医院人才托举工程资助项目(RCZD23005)。

[通信作者] * 王清波, 男, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, E-mail: wqb3020@sina.com。

were treated for 28 days. The total effective rate was evaluated. Before and after treatment, T lymphocyte (CD3⁺), helper T cells (CD4⁺), CD4⁺/cytotoxic T cells (CD8⁺), carbohydrate antigens (CA125, CA19-9, CA242), carcinoembryonic antigen (CEA), interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured. The adverse reactions (such as nausea and vomiting, skin reaction of hands and feet, diarrhea, abnormal function of liver and kidney) were recorded. **Results** The total effective rate of the observation group was 57.14% , which was higher than the 42.86% in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in both groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of CD3⁺, CD4⁺, and CD4⁺/CD8⁺ in the observation group were all higher than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CA125, CA19-9, CA242, and CEA in both groups were lower than those before treatment ($P<0.05$), and the levels of CA125, CA19-9, CA242, and CEA in the observation group were all lower than those in the control group ($P<0.05$). Post-treatment, the levels of serum IL-6, IL-10, and TNF- α were lower in both groups than before treatment ($P<0.05$), and the levels of IL-6, IL-10, and TNF- α in the observation group were all lower than those in the control group ($P<0.05$). During the treatment, there was no statistically significant difference in the total incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Regorafenib combined with JPXAF has a good therapeutic effect on colorectal cancer, which can reduce inflammatory response, regulate immune function, and lower tumor marker levels, with few adverse reactions. Therefore, it is worthy of clinical promotion.

[**Keywords**] colorectal cancer; Jianpi Xiaoi Formula; regorafenib; inflammatory response; immune function; tumor marker

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是全球发病率排名第3、病死率排名第2的恶性肿瘤,极大威胁着人类健康^[1]。据2022年中国癌症统计报告显示,在所有恶性肿瘤中,CRC发病率居第2位,死亡率居第4位,每年新发病例约40.8万例,死亡病例约19.6万例^[2],并且随着人口老龄化,CRC发病率和死亡率呈现上升趋势,其中25%的患者可能在确诊时已出现转移,且5年生存率仅10%左右,受到临床重点关注^[3]。针对此类错失手术治疗时机的患者,临床可选择靶向治疗。瑞戈非尼属于小分子多靶点激酶抑制剂,能够抑制多类蛋白激酶的活性,抑制肿瘤增殖^[4]。自2012年9月在美国上市以来,瑞戈非尼已在临床上使用10余年,但其在中国人人群中的疗效及不良反应方面的真实数据仍十分有限^[5]。目前,中医辨证论治联合靶向治疗CRC已成为临床研究的热点。研究表明,靶向治疗配合中药治疗可改善CRC患者临床症状、降低患者的复发率和转移率、延长总生存期、提高生活质量等^[6]。基于此,本研究探讨健脾消癌方辅助瑞戈非尼靶向治疗CRC患者的临床疗效,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用随机数字表法,将2022年2月至2023年12月南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)肿瘤科接收的CRC患者70例进行分组。观察组35例,男19例、女16例,年龄34~70(51.37 \pm 2.59)岁,结肠癌21例、直肠癌14例,Ⅲ期20例、Ⅳ期15例,体质量指数20~26(23.41 \pm 2.17) kg/m²;对照组35

例,男17例、女18例,年龄36~69(51.82 \pm 2.68)岁,结肠癌20例、直肠癌15例,Ⅲ期23例、Ⅳ期12例,体质量指数20~25(23.06 \pm 2.51) kg/m²。两组基础信息比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。本研究经南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)伦理委员会审批通过(伦理审批号:2022-LS-ky018)。

1.1.1 纳入标准 (1)CRC经影像学 and 实验室检查,符合《中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)》^[7]中相关诊断标准,依据美国癌症联合委员会/国际抗癌联盟TNM分期(第7版)^[8]为ⅣA、ⅣB期,并且临床用药符合《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[9]原则;(2)经病理学或细胞学或者影像学临床诊断的CRC(腺癌)患者;(3)年龄15~70岁,患者卡氏功能状态评分(Karnofsky, KPS) \geq 50分^[10];(4)无法接受局部治疗的转移性CRC,瑞戈非尼为三线或三线以上用药;(5)患者心、肝、肾功能未见明显异常,且造血功能基本正常;(6)所有患者均签署知情同意书,依从性良好。

1.1.2 排除标准 (1)妊娠期或哺乳期妇女;(2)患有精神病或有意识障碍,不能合作治疗者;(3)肠穿孔、肠梗阻者;(4)合并有重要脏器功能不全者;(5)未按规定接受治疗,依从性差,无法判断疗效者。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 选择瑞戈非尼(拜万戈,德国拜耳公司,批准文号:国药准字HJ20171300,规格:40 mg),160 mg/次,1次/d,口服,用药21 d停用7 d,28 d为1个周期,至少完成3个周期,病情进展或无法耐受时停止用药。

1.2.2 观察组 在对照组基础上服用健脾消癌方

(药物组成: 郁金 15 g, 黄芪 20 g, 枳壳 6 g, 茯苓 15 g, 白花蛇舌草 20 g, 淫羊藿 5 g, 白术 10 g, 半枝莲 20 g, 法半夏 20 g, 人参 15 g, 甘草 6 g。口干咽燥者加石斛 10 g, 麦冬 10 g; 恶心、头痛者加砂仁 8 g, 竹茹 10 g; 血虚者加当归 10 g, 鸡血藤 15 g; 腹痛者加延胡索 10 g, 白芍 15 g)。药物水煎至 200 mL, 早晚 2 次温服, 100 mL/次, 于口服瑞戈非尼第 1 天开始同步服用, 每天 1 剂, 共服用 3 个治疗周期。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效评估标准 均在治疗 3 个周期后评估疗效, 参照《实体瘤疗效评价标准简介》^[1]。完全缓解: 病灶消失, 且维持 4 周以上; 部分缓解: 病灶缩小 $\geq 30\%$, 且维持 4 周以上; 疾病稳定: 病灶缩小 $< 30\%$ 或增大 $\leq 20\%$; 疾病进展: 病灶增大 $> 20\%$, 或发现新病灶。总有效率 = (完全缓解例数 + 部分缓解例数 + 疾病稳定例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 免疫因子检测 治疗前后, 于清晨空腹情况下抽血, 利用流式细胞分析仪检测 T 淋巴细胞(CD3⁺)、辅助性 T 细胞(CD4⁺)、CD4⁺/细胞毒性 T 细胞(CD8⁺), 通过 Cell Quest Pro 软件分析数据。

1.3.3 肿瘤标志物检测 治疗前后, 于清晨空腹情况下抽血, 于检验科采用 ELISA 法分别检测血清糖类抗原(CA125、CA19-9、CA242)、癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA)。

1.3.4 炎症因子检测 治疗前后, 于清晨空腹情况下抽血, 于检验科采用 ELISA 法分别检测血清白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-10、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。

1.3.5 不良反应统计 记录试验过程中患者恶心呕吐、手足皮肤反应、腹泻、肝肾功能异常及有无出血等情况。

1.4 统计学分析

应用 SPSS 20.0 统计学软件分析数据。正态分

布的计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用独立样本 t 检验; 计数资料以“例(%)”表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 等级资料采用非参数秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

观察组总有效率 57.14%, 高于对照组的 42.86% ($P < 0.05$)。详见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较 ($n=35$, 例)

Table 1 Comparison of total effective rates between two groups of patients ($n=35$, cases)

组别	完全缓解	部分缓解	疾病稳定	疾病进展	总有效率/%
对照组	0	11	4	5	42.86
观察组	0	17	3	2	57.14*

注: 与对照组比较, * $P < 0.05$ 。

2.2 两组患者免疫指标的变化

治疗前, 两组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组免疫指标均较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 均高于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 2。

2.3 两组患者肿瘤标志物的变化

治疗前, 两组 CA125、CA19-9、CA242、CEA 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 CA125、CA19-9、CA242、CEA 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 CA125、CA19-9、CA242、CEA 均低于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 3。

2.4 两组患者炎症指标的变化

治疗前, 两组患者 IL-6、IL-10、TNF- α 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 两组 IL-6、IL-10、TNF- α 均较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 IL-6、IL-10、TNF- α 均低于对照组 ($P < 0.05$)。详见表 4。

表 2 两组患者免疫指标比较 ($n=35$, $\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of immune indicators between two groups of patients ($n=35$, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD3 ⁺ %		CD4 ⁺ %		CD4 ⁺ /CD8 ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61.04 \pm 6.11	70.39 \pm 7.14*	36.90 \pm 4.13	42.19 \pm 5.20*	1.72 \pm 0.43	1.96 \pm 0.55*
观察组	60.68 \pm 6.34	75.17 \pm 8.22*	36.51 \pm 4.28	48.20 \pm 6.37*	1.68 \pm 0.46	2.25 \pm 0.65*
t 值	0.242	2.597	0.388	4.324	0.376	2.015
P 值	0.810	0.012	0.699	0.001	0.708	0.048

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$ 。

表3 两组患者肿瘤标志物比较($n=35, \bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison of tumor markers between two groups of patients ($n=35, \bar{x} \pm s$)

组别	CA125/(U/mL)		CA19-9/(U/mL)		CA242/(U/mL)		CEA/($\mu\text{g/L}$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	61.77 \pm 5.06	48.20 \pm 4.09*	34.88 \pm 6.01	20.36 \pm 3.51*	42.22 \pm 6.58	24.51 \pm 4.08*	11.71 \pm 3.80	6.04 \pm 2.01*
观察组	61.48 \pm 5.23	40.37 \pm 3.55*	34.26 \pm 6.37	12.58 \pm 2.04*	41.95 \pm 6.37	18.46 \pm 3.69*	11.23 \pm 3.64	3.98 \pm 1.22*
<i>t</i> 值	0.236	8.553	0.419	11.337	0.174	6.506	0.540	5.183
<i>P</i> 值	0.814	0.001	0.677	0.001	0.862	0.001	0.591	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表4 两组患者炎性指标比较($n=35, \bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)Table 4 Comparison of inflammatory indicators between two groups of patients ($n=35, \bar{x} \pm s, \text{ng/L}$)

组别	IL-6		IL-10		TNF- α	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	13.14 \pm 3.18	8.06 \pm 1.68*	23.70 \pm 5.61	14.50 \pm 3.83*	113.79 \pm 10.10	80.52 \pm 5.39*
观察组	12.96 \pm 3.32	5.27 \pm 1.65*	23.41 \pm 5.24	9.67 \pm 2.22*	114.28 \pm 10.36	47.91 \pm 3.25*
<i>t</i> 值	0.232	7.010	0.223	6.455	0.200	30.652
<i>P</i> 值	0.818	0.001	0.824	0.001	0.842	0.001

注:与治疗前比较,* $P<0.05$ 。

2.5 两组患者不良反应比较

治疗期间,对照组患者出现3例恶心呕吐、4例手足皮肤反应、2例腹泻、2例肝肾功能异常;观察组患者出现2例恶心呕吐、2例手足皮肤反应、2例腹泻、1例肝肾功能异常。两组患者均未出现出血不良反应。观察组不良反应总发生率为20.00%(7/35),低于对照组的34.43%(11/35),但差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CRC的转移率及复发率较高,早期患者的症状并不典型,极易被忽视,确诊时,可能已经发生肝、肺等转移。一旦出现转移,直接影响患者预后,甚至出现腹水、肝脏肿大、肠梗阻等严重并发症,直接危及患者生命^[12-13]。CRC患者临床治疗方案有限,一线、二线治疗方案常以氟尿嘧啶类药物为基础联合奥沙利铂或伊立替康,并依据基因状态增加靶向药物,三线用药目前国内常见的有瑞戈非尼、呋喹替尼及曲氟尿苷替匹嘧啶等药物^[14-15]。瑞戈非尼是一种口服的多靶点小分子酪氨酸激酶抑制剂,可通过有效阻断多个蛋白激酶,抑制肿瘤增殖、肿瘤血管生成、肿瘤转移和肿瘤免疫,从而发挥抗肿瘤作用^[16]。

近年来,中医药辅助治疗CRC取得较大进展。研究表明,中医药辅助治疗适用于CRC手术恢复

期、放射治疗、化学治疗、靶向治疗期间患者,可明显降低肿瘤的复发转移率,减轻手术和放射治疗、化学治疗等治疗手段引起的并发症和不良反应,提高患者生存质量,延长患者生存期等^[17]。中医学认为,CRC属于“肠风”“下痢”“脏毒”等范畴,其病因与情志内伤、饮食不节有关,患者素体亏虚,邪毒凝滞,正气不足,导致虚、毒、瘀滞于大肠,形成CRC^[18]。本研究基于中医扶正祛邪理论予以中药补气解毒、扶正消癌为主治疗,观察健脾消癌方联合瑞戈非尼治疗CRC的临床疗效。健脾消癌方中,郁金活血止痛、行气解郁;黄芪托毒排脓、补气升阳;枳壳理气宽中、行滞消胀;茯苓利水消肿、渗湿健脾;白花蛇舌草清热解毒、利湿通淋;淫羊藿补肾壮阳、祛风除湿;白术健脾益气、燥湿利水;半枝莲清热解毒、散瘀止血;法半夏燥湿化痰;人参大补元气、补脾益肺。诸药合用,发挥补气健脾、化痰散结的作用,同时达到攻补兼施的目的^[19-20]。

本研究结果表明,观察组总有效率高于对照组,但两组不良反应并无差异;两组治疗前的免疫指标、肿瘤标志物水平、炎性指标均无差异,治疗后观察组的CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均高于对照组,CA125、CA19-9、CA242、CEA、IL-6、IL-10、TNF- α 均低于对照组,说明观察组能消除炎性反应,增强患者免疫能力,降低肿瘤标志物水平。CA125在卵巢癌中呈现

阳性表达,随着临床不断研究,发现其在胃癌、乳腺癌、肠癌、胰腺癌中也存在阳性表达;CA19-9在多种腺癌中呈现异常升高趋势,成为判断胆管癌、胰腺癌、肠癌的常见肿瘤标志物,具备较高的敏感性及特异度;CA242在肠癌等消化道恶性肿瘤中呈现阳性表达,成为判断早期肠癌的重要方式^[21];此外,当机体处于肿瘤状态时,CEA能够进入淋巴循环或血液循环,从而使CEA水平异常升高,并在CRC患者的血清中呈阳性表达^[22-23]。本研究结果发现,用药后观察组CA125、CA19-9、CA242、CEA均低于对照组,说明观察组患者病情逐渐趋于稳定,疾病有效延缓。

综上所述,瑞戈非尼联合健脾消癌方的疗效较常规治疗更理想,可减轻炎症反应、调节免疫能力、降低肿瘤标志物水平,能提高临床治疗的有效率,其具体的作用机制有待进一步研究。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] CHEN W, ZHENG R, ZHANG S, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2013[J]. Cancer Lett, 2017, 401: 63-71.
- [3] 余璧含, 覃姣玉, 李蓉, 等. 补肾生髓益肝方联合化疗治疗肠癌肝转移的临床研究[J]. 中医临床研究, 2023, 15(6): 86-90.
- [4] WILHELM S M, DUMAS J, ADNANE L, et al. Regorafenib (BAY 73-4506): A new oral multikinase inhibitor of angiogenic, stromal and oncogenic receptor tyrosine kinases with potent preclinical antitumor activity[J]. International Journal of Cancer, 2011, 129(1): 245-255.
- [5] DAVIS S L, ECKHARDT S G, MESSERSMITH W A, et al. The development of regorafenib and its current and potential future role in cancer therapy[J]. Drugs of Today, 2013, 49(2): 105-115.
- [6] 冯慧莲, 叶维宝, 黎国强. 中医药防治癌症复发转移的效果观察[J]. 中国医药科学, 2020, 10(17): 102-104.
- [7] 中华人民共和国国家卫生健康委员会医政医管局. 中国结直肠癌诊疗规范(2020版)[J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(6): 601-625.
- [8] BROUWER NPM, NAGTEGAAL ID. Tumor deposits improve staging in colon cancer: what are the next steps[J]. Annals of oncology, 2021, 32(10): 1209-1211.
- [9] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 29-30.
- [10] 孙国辉, 阿卜杜拉·阿卜迪艾尼, 阿尔恒别克·吐尔拜, 等. 腹腔热灌注化疗辅助替雷利珠单抗对进展期胃癌患者免疫功能、肿瘤标志物水平的影响[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(6): 641-645, 652.
- [11] EISENHAEUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. European Journal of Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [12] 王容容, 王其美, 田雪飞, 等. 健脾消癌方通过PI3K/Akt信号通路抑制结肠癌血管生成的研究[J]. 世界科学技术: 中医药现代化, 2022, 24(2): 502-512.
- [13] 彭巍, 龚辉, 唐建清, 等. 健脾消癌方对结直肠癌干细胞增殖、迁移和侵袭的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(9): 1601-1605.
- [14] BENSON A B, VENOOK A P, AL-HAWARY M M, et al. Colon cancer, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2021, 19(3): 329-359.
- [15] DONG C X, DING Y W, WENG S S, et al. Update in version 2021 of CSCO guidelines for colorectal cancer from version 2020[J]. Chinese Journal of Cancer Research, 2021, 33(3): 302-307.
- [16] 安天棋, 宋丽杰, 宗红, 等. 瑞戈非尼单药后线治疗转移性结直肠癌的疗效观察: 一项回顾性研究[J]. 结直肠肛门外科, 2022, 28(4): 342-347.
- [17] 顾知恩, 王磊, 李高彪, 等. 中医药治疗转移性结直肠癌的术和技[J]. 中医药临床杂志, 2024, 36(5): 805-810.
- [18] 塔吉姑丽·吐逊, 张文定, 节阳华. 中医药调控中晚期结直肠癌炎性及免疫微环境的研究进展[J]. 湖南中医药大学学报, 2023, 43(9): 1737-1741.
- [19] 刘萍, 骆学新. 肠益方联合XELOX化疗方案对老年晚期结直肠癌患者近期疗效及对血清SDC2、SEPT9和免疫功能的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(5): 1085-1087.
- [20] 陈悦, 江海军, 徐钰莹, 等. 健脾补肾解毒方联合小剂量阿帕替尼和替吉奥治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性观察[J]. 北京中医药大学学报, 2022, 45(5): 438-445.
- [21] 白日兰, 梁婷婷, 崔久崑. 肿瘤标志物研究进展[J]. 科技导报, 2021, 7(10): 28-37.
- [22] 欧阳梦来, 束翌斐, 童雪芹, 等. 柴芪通腑方对结直肠癌术后肝郁脾虚证患者免疫功能及肠道微生态的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2022, 31(5): 672-675.
- [23] CASEBEER A W, ANTOL D D, HOPSON S, et al. Using the healthy days measure to assess factors associated with poor health-related quality of life for patients with metastatic breast, lung, or colorectal cancer enrolled in a medicare advantage health plan[J]. Population Health Management, 2019, 22(5): 440-448.

(本文编辑 周旦)