

本文引用:倪志强,王永恒.加味四君子汤对直肠癌术后脾胃气虚证患者化疗减毒增效的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(4):532-536.

加味四君子汤对直肠癌术后脾胃气虚证患者 化疗减毒增效的临床研究

倪志强,王永恒*

(湖南中医药大学第一附属医院,湖南 长沙 410007)

〔摘要〕 **目的** 研究直肠癌术后脾胃气虚证患者行 FOLFOX-7 化疗期间联合加味四君子汤治疗对化疗增效和毒副作用的影响。**方法** 将 70 例直肠癌脾胃气虚证患者随机分为观察组和对照组,每组各 35 例,两组均接受全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME),术后观察组行 FOLFOX-7 化疗联合加味四君子汤治疗,对照组单纯行 FOLFOX-7 化疗。比较两组临床疗效和免疫功能指标,记录毒副作用发生情况,采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、酸性成纤维细胞生长因子(acidity fibroblast growth factor, aFGF)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)肿瘤生物学指标。**结果** 治疗后观察组腹胀、神疲、纳呆、便秘及中医证候总分均显著低于对照组($P<0.05$);观察组和对照组肿瘤控制率分别为 97.14%和 88.57%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组治疗后 CD3⁺、CD4⁺及 CD3⁺/CD4⁺显著高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 VEGF、aFGF 及 bFGF 水平显著低于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组胃肠道反应、白细胞降低及中性粒细胞降低毒副作用的严重程度较对照组显著减轻,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** FOLFOX-7 化疗期间联合加味四君子汤用于直肠癌脾胃气虚证 TME 术后治疗,能显著减轻毒副作用,提高治疗效果,这可能与加味四君子汤改善机体免疫功能有关。

〔关键词〕 直肠癌;四君子汤;FOLFOX-7 化疗;化疗增效;毒副作用

〔中图分类号〕R273

〔文献标志码〕B

〔文章编号〕doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.04.021

Clinical Study on Jiawei Sijunzi Decoction on Synergism and Attenuation of Chemotherapy for Patients with Spleen and Stomach Qi Deficiency Syndrome after Rectal Cancer Operation

NI Zhiqiang, WANG Yongheng*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China)

〔Abstract〕 **Objective** To study the effects of FOLFOX-7 chemotherapy combined application of Jiawei Sijunzi Decoction on chemotherapy synergy and toxic side effects in patients with spleen-stomach Qi deficiency syndrome after rectal cancer operation. **Methods** A total of 70 patients with rectal cancer with spleen and stomach Qi deficiency were randomly divided into the observation group and the control group, with 35 cases in each group. Both groups underwent total mesorectal excision (TME). After operation, the observation group performed FOLFOX-7 chemotherapy combined with Jiawei Sijunzi Decoction, and the control group was treated with FOLFOX-7 chemotherapy alone. The clinical efficacy and immune function indexes of the 2 groups were compared, and the occurrence of toxic and side effects was recorded. The vascular endothelial growth factor (VEGF), acidity fibroblast growth factor (aFGF) and basic fibroblast growth factor (bFGF) tumor biological indicators were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results** After treatment, the abdominal distension, mental fatigue, anorexia, loose stool and TCM syndrome scores of the observation group were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The tumor control rates of the

〔收稿日期〕2018-08-28

〔基金项目〕湖南中医药大学校级科研基金(ZYYDX201734)。

〔作者简介〕倪志强,男,在读硕士研究生,研究方向:中医药治疗结肠直肠癌恶性肿瘤。

〔通讯作者〕*王永恒,男,教授,主任医师,硕士研究生导师,E-mail:313701480@qq.com。

observation group and the control group were 97.14% and 88.57%, respectively. There was no statistical significance ($P>0.05$). The CD3⁺, CD4⁺ and CD3⁺/CD4⁺ levels in the observation group were significantly higher than those before treatment and the control group ($P<0.05$). After treatment, the VEGF, aFGF and bFGF of the observation group was significantly lower than that before treatment and the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The severity of gastrointestinal reactions, leukopenia and central neutropenia decreased significantly in the observation group compared with the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** FOLFOX-7 combined with Jiawei Sijunzi Decoction for the treatment of rectal cancer with spleen and stomach Qi deficiency syndrome after TME can significantly reduce the toxic side effects and improve the therapeutic effect, which may be related to the improvement of immune function by Jiawei Sijunzi Decoction.

[**Keywords**] rectal cancer; Sijunzi Decoction; FOLFOX-7 chemotherapy; chemotherapy synergy; toxic side effects

直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤,直肠癌的发病率逐年递增,目前有效的治疗方法主要依靠手术和化疗、放疗、中医药等治疗。近年来有研究表明,全直肠系膜切除术(total mesorectal excision, TME)在延长患者生存期方面获得显著效果^[1-2]。但直肠癌毗邻输尿管、阴道、子宫等重要脏器,尤其是低位直肠癌患者,解剖关系复杂,常造成术中肿瘤病灶难以被彻底切除或淋巴结清扫不彻底,近年来有报道显示直肠癌 TME 术后具有较高的局部复发率^[3-4]。因而目前临床多在术后进行辅助化疗,以控制肿瘤进展,改善临床症状。FOLFOX-7 属 FOLFOX 系列,是直肠癌的一线化疗方案,但肿瘤进展控制效果仍不满意,且毒副反应影响患者的生活质量^[5]。近年来有学者提出术后中医药辅助化疗有助于提高肿瘤控制率,改善患者生活质量^[6],但 TME 术后中医治疗尚缺乏规范性指南。本院自 2015 年开展中医药对比研究,在 TME 术后脾胃气虚证的患者化疗的同时进行加味四君子汤干预,探讨加味四君子汤对术后化疗效果的影响。现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2016 年 3 月至 2018 年 3 月本院 70 例直肠癌脾胃气虚证患者作为研究对象,采用随机数字表法将患者分为两组,每组各 35 例。观察组男 22 例,女 13 例;年龄(45.62±12.79)岁;BMI(20.14±3.38)kg/m²;分期:(1)T1N1M0 19 例,(2)T2N1M0 9 例,(3)T3N1M0 7 例,(4)T2N2M0 0 例;分化程度:高分化 10 例,中分化 13 例,低分化 12 例;肿瘤下缘距肛缘距离(6.24±1.87)cm;切除标本直径(3.91±0.76)cm。对照组男 20 例,女 15 例;年龄(43.09±11.06)岁;BMI(21.32±2.95)kg/m²;分期:(1)T1N1M0 13 例,(2)T2N1M0 7 例,(3)T3N1M0 12 例,(4)T2N2M0 3 例;分化程度:高分化 14 例,中分化 11 例,

低分化 10 例;肿瘤下缘距肛缘距离(6.41±2.02)cm;切除标本直径(4.15±0.83)cm。两组患者性别、年龄、BMI、肿瘤位置、分期、分化程度及手术肿瘤标本直径差异均无统计学意义($P>0.05$)。此次研究经本院伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准

(1)均经 TME 手术病理证实为 T1-3N1-2M0 患者,无化疗禁忌症,且患者自愿同意化疗。(2)患者年龄 35~65 岁,性别不限。(3)术后预计生存期>3 个月。(4)均符合《中药新药临床研究指导原则》^[7]有关直肠癌脾胃气虚证标准,主症:①脘腹痞满隐痛,劳累后加重或饥饿时疼痛;②疲乏无力;③大便溏泻;④纳呆。次症:①面色无华;②四肢倦怠;③头晕乏力;舌质淡白,苔薄白或白腻,脉细或沉细。凡具有 2 项主症加 1 项次症或 1 项主症加 2 项次症,舌脉项基本符合即可确认为该证型。

1.3 排除标准

(1)白血病总数低于 $4.0\times 10^9/L$ 或血小板计数低于 $80\times 10^9/L$ 者;(2)肝肾功能严重不全者;(2)合并有炎症性肠病或其他原发性恶性肿瘤者、有消化道穿孔倾向者;(3)对试验药物过敏者;(4)有心、肝、肾功能严重疾病或功能障碍者、精神病或重度焦虑抑郁症患者;(5)依从性不好或因身体状况中途退出者;(6)有严重感染的患者。

1.4 治疗方法

1.4.1 对照组 化疗方案:在术后 4 周内开始化疗,先静脉滴注奥沙利铂(第 1 天)(国药准字 H20143263,正大天晴药业集团股份有限公司提供)100 mg/m²,3 h 内滴完;再静脉滴注亚叶酸钙(第 1~5 天)(国药准字 H20020609,辉瑞苏州制药有限公司提供)400 mg/m²,2 h 内滴完;再静滴 5-氟尿嘧啶(第 1~5 天)(国药准字 H21023380,沈阳药大雷允上药业有限责任公司提供)4~6 h,2 400 mg/m²。每 3 周为 1 个周期,共治疗 4 个周期。

1.4.2 观察组 化疗开始同时给予加味四君子汤干预,干预周期化疗方案同对照组,加味四君子汤组方:人参 18 g,白术 18 g,茯苓 18 g,甘草 12 g,陈皮 10 g,半夏 10 g,黄芪 10 g;对于有形寒肢冷、腰膝酸软明显者可加用吴茱萸 10 g,附子 8 g,有五心烦热、头晕目眩者可加用黄柏 10 g,知母 8 g,食欲不振、胃脘痞闷者加用山楂 8 g,麦芽 8 g。服用方法:每日 1 剂,水煎 450 mL,分早、中、晚 3 次服用,每次 150 mL,中药均由本院煎药房煎制。

1.5 观察指标

(1)记录肿瘤进展情况,以局部复发和远处转移为肿瘤进展,计算肿瘤控制率=(总例数-肿瘤进展例数)/总例数 \times 100%。(2)根据中医证候积分标准^[8]在治疗结束后次日评估临床疗效,对脾胃气虚证腹胀、便溏、神疲、纳呆 4 个主要证候按 Likert 0~3 分进行评分,比较两组临床疗效。(3)分别在治疗前(术后当天)和治疗后(治疗结束后次日)取肘静脉血 3~5 mL,采用流式细胞仪(贝克曼库尔特商贸有限公司)及配套试剂盒(批号:0498-2010)检测 CD3⁺、CD4⁺及 CD8⁺水平,并计算 CD3⁺/CD4⁺水平。(4)取肘静脉血 3~5 mL,采用酶联免疫吸附法检测血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、酸性成纤维细胞生长因子(acidity fibroblast growth factor, aFGF)及碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor, bFGF)肿瘤生物学指标。试剂盒批号依次为京械注准 20152400398(北京健平

九星生物科技医药有限公司)、M1-Elisa-0117(上海酶联生物科技有限公司)、JK-a-2167(上海晶抗生物工程有限公司)。(5)记录治疗期间不良反应发生情况,不良反应分级按 WHO 化疗药物毒性反应分度标准执行^[9]。见表 1。对于 I 度不良反应患者调整饮食,补充营养,密切关注病情,对于 II 度及 III 度不良反应患者给予对症处理,对于 IV 度不良反应予中断治疗。

1.6 统计学方法

选用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,行 t 检验,计数资料以百分率(%)表示,行连续性校正 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肿瘤控制率比较

观察组患者肿瘤局部复发 1 例,肿瘤控制率为 97.14%(34/35),对照组患者肿瘤局部复发 3 例,远处转移 1 例,肿瘤控制率为 88.57%(31/35)。观察组肿瘤控制率高于对照组,但差异无统计学意义($\chi^2=0.862, P=0.353$)。

2.2 两组患者治疗前后中医证候积分比较

治疗前,两组患者中医证候积分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组腹胀、神疲、纳呆、便溏及中医证候总分均显著低于对照组和治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 WHO 化疗药物毒性反应分度标准

| 项目 | 0 度 | I 度 | II 度 | III 度 | IV 度 |
|------------------------|------------|------------|-------------|------------------|----------------------|
| 血液学 | | | | | |
| 血红蛋白(g/L) | >110 | 95-109 | 80-94 | 65-79 | <65 |
| 白细胞($\times 10^9/L$) | ≥ 4.0 | 3.0-3.9 | 2.0-2.9 | 1.0-1.9 | <1.0 |
| 粒细胞($\times 10^9/L$) | >2.0 | 1.5-1.9 | 1.0-1.4 | 0.5-0.9 | <0.5 |
| 血小板($\times 10^9/L$) | >100 | 75-99 | 50-74 | 25-49 | <25 |
| 胃肠道 | | | | | |
| 口腔 | 无 | 红斑、疼痛 | 小溃疡、可进食 | 大溃疡、只可流食 | 不能进食 |
| 恶心、呕吐 | 无 | 恶心 | 暂时性呕吐 | 呕吐,需治疗 | 难控制的呕吐 |
| 腹泻 | 无 | 短暂性(<2 d) | 能耐性(>2 d) | 不能耐受,需治疗 | 血性腹泻 |
| 便秘 | 无 | 偶尔或间歇性出现 | 持续出现便秘 | 严重便秘,影响日常生活 | 危及生命的情况(如肠梗阻、中毒性巨结肠) |
| 周围神经病变 | 无 | 感觉异常或腱反射减退 | 严重感觉异常或轻度无力 | 不能忍受的感觉异常或显著运动障碍 | 瘫痪 |

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

| 组别 | n | 时间 | 腹胀 | 神疲 | 纳呆 | 便溏 | 总分 |
|-----|----|-----|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 观察组 | 35 | 治疗前 | 1.58 \pm 0.42 | 1.89 \pm 0.64 | 2.03 \pm 0.75 | 1.76 \pm 0.58 | 9.36 \pm 1.34 |
| | | 治疗后 | 0.79 \pm 0.36 ^{##} | 1.02 \pm 0.73 ^{##} | 0.84 \pm 0.38 ^{##} | 0.58 \pm 0.24 ^{##} | 4.02 \pm 1.09 ^{##} |
| 对照组 | 35 | 治疗前 | 1.62 \pm 0.53 | 1.93 \pm 0.85 | 1.97 \pm 0.92 | 1.68 \pm 0.61 | 9.78 \pm 0.28 |
| | | 治疗后 | 1.29 \pm 0.41 [*] | 1.75 \pm 0.66 | 1.43 \pm 0.57 [*] | 0.97 \pm 0.81 [*] | 5.83 \pm 0.86 [*] |

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

2.3 两组患者治疗前后免疫功能比较

治疗前,两组患者免疫功能比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺及 CD3⁺/CD4⁺显著高于治疗前和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较(% , $\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 时间 | CD3 ⁺ | CD4 ⁺ | CD8 ⁺ | CD3 ⁺ /CD4 ⁺ |
|-----|----|-----|------------------|------------------|------------------|------------------------------------|
| 观察组 | 35 | 治疗前 | 62.27±8.15 | 39.58±4.48 | 32.06±4.45 | 1.26±0.24 |
| | | 治疗后 | 68.49±9.31** | 43.04±5.11** | 31.83±4.62 | 1.39±0.27** |
| 对照组 | 35 | 治疗前 | 63.06±7.78 | 40.25±5.06 | 31.55±4.71 | 1.29±0.31 |
| | | 治疗后 | 64.12±8.07 | 40.37±4.92 | 32.73±5.03 | 1.27±0.22 |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.4 两组患者治疗前后肿瘤生物学指标比较

治疗前,两组患者患者肿瘤生物学指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后 VEGF、aFGF 及 bFGF 水平较治疗前显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),观察组治疗后 VEGF、aFGF 及 bFGF 水平显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 两组患者治疗前后肿瘤生物学指标比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | n | 时间 | VEGF/(ng·mL ⁻¹) | aFGF/(pg·L ⁻¹) | bFGF/(pg·L ⁻¹) |
|-----|----|-----|-----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 观察组 | 35 | 治疗前 | 61.03±12.92 | 14.08±2.91 | 17.62±3.37 |
| | | 治疗后 | 24.18±6.47** | 5.79±1.83** | 8.01±2.52** |
| 对照组 | 35 | 治疗前 | 60.97±13.18 | 13.72±3.01 | 16.93±3.21 |
| | | 治疗后 | 37.32±10.12* | 10.65±2.23* | 10.34±2.87* |

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组比较,# $P<0.05$

2.5 两组患者毒副反应比较

观察组化疗期间胃肠道反应、白细胞降低及中性粒细胞降低等毒副反应的严重程度较对照组显著减轻,差异有统计学意义($P<0.05$)。实验中未发生因严重不良反应中断治疗的病例。见表5。

3 讨论

直肠癌化疗能显著提高 TME 术后肿瘤局部控制率,延长患者无进展生存时间,其应用价值已得到临

床公认^[10-11],FOLFOX-7 是在 FOLFOX-6 基础上改良而成,与既往 FOLFOX 化疗系列方案相比,FOLFOX-7 化疗效果肯定,且剂量更为合理,临床多中心研究证实 FOLFOX-7 化疗能显著降低临床分期和术后肿瘤局部复发率^[12]。但 FOLFOX-7 化疗引起的毒副反应仍可能影响患者生活质量,甚至掩盖手术效果。近年来中医药因其毒副作用少的特点,在抗肿瘤的治疗中受到临床医师青睐。

中医学无直肠癌病名,根据其临床症状属“肠僻”“脏毒”范畴,直肠癌患者因受湿热邪气侵袭,造成正气不足、中焦受损,毒邪长期滞留肠道,损伤脉络,最终形成肠僻。直肠癌根治术造成的创伤进一步损伤机体功能,脾胃运化失调,形成脾胃气虚证候。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,既往多项资料证实四君子汤具有抗胃肠黏膜损伤、增强肠道免疫功能及调节神经内分泌功能作用,已被广泛用于消化性溃疡的康复治疗^[13-14]。本研究在四君子汤基础上加味,其中以人参、黄芪为君,益气健脾,配以陈皮、白术、茯苓健脾渗湿,改善胃肠功能;半夏降逆止呕,消痞散结,甘草益气和缓,调和诸药。辨证论治是中医治疗的原则,直肠癌根治术后患者因体质和伴随症状不同,有偏阴虚或偏阳虚之别,本研究根据不同症状,加味用药。对于有形寒肢冷、腰膝酸软等肾阳虚表现者加用吴茱萸、附子等,对于有五心烦热等阴虚内热表现者加用知母、黄柏,对于有食欲不振、胃脘痞闷等脾胃虚热表现者加用山楂、麦芽。研究结果显示治疗后观察组腹胀、神疲、纳呆、便溏等症状积分均显著低于对照组,提示加味四君子汤用于直肠癌术后患者能显著改善临床症状,提高术后生活质量。

VEGF 是机体重要的促血管生成因子,FGF 则具有促进内皮细胞增殖作用,既往研究证实 VEGF 和 FGF 能直接反映肿瘤生物学行为,体现肿瘤侵袭性和增殖水平^[15]。本研究显示观察组治疗后 VEGF、aFGF 及 bFGF 显著低于对照组,说明加味四君子汤有助于控制肿瘤增殖速度,降低局部复发风险。本研究还显示观察组 CD3⁺、CD4⁺及 CD3⁺/CD4⁺较对照组

表5 两组患者毒副反应比较(例,n=35)

| 组别 | 胃肠道反应 | | | | | 白细胞降低 | | | | | 中性粒细胞降低 | | | | | 血小板减少 | | | | | 周围神经病变 | | | | |
|-----|--------|---|----|-----|----|--------|----|----|-----|----|---------|----|----|-----|----|--------|----|----|-----|----|--------|----|----|-----|----|
| | 0 | I | II | III | IV | 0 | I | II | III | IV | 0 | I | II | III | IV | 0 | I | II | III | IV | 0 | I | II | III | IV |
| 观察组 | 19 | 9 | 7 | 0 | 0 | 24 | 8 | 3 | 0 | 0 | 22 | 11 | 2 | 0 | 0 | 23 | 8 | 4 | 0 | 0 | 26 | 9 | 0 | 0 | 0 |
| 对照组 | 13 | 7 | 12 | 3 | 0 | 16 | 10 | 8 | 1 | 0 | 14 | 15 | 5 | 1 | 0 | 16 | 10 | 9 | 0 | 0 | 20 | 14 | 1 | 0 | 0 |
| Z 值 | -1.993 | | | | | -2.144 | | | | | -2.073 | | | | | -1.815 | | | | | -1.559 | | | | |
| P 值 | 0.046 | | | | | 0.032 | | | | | 0.038 | | | | | 0.070 | | | | | 0.119 | | | | |

和治疗前显著提高,说明加味四君子汤用于直肠癌术后能显著改善机体免疫功能,这可能是加味四君子汤增效的机制之一。李传刚等^[16]研究显示四君子汤可通过增加 Fas 和 FasL 受体表达,诱导肿瘤细胞凋亡,动物试验还显示人参可通过改善机体免疫功能,激活免疫细胞对肿瘤细胞的特异性杀伤作用^[17],发挥抗肿瘤效果。本研究结果也表明患者肿瘤控制率和临床症状改善效果均优于对照组,但两组肿瘤控制率差异无统计学意义,可能与样本量小和观察时间较短有关,其肿瘤控制效果有待今后进一步扩大样本量,延长随访时间观察等研究。

另外,本研究还显示观察组毒副反应严重程度较对照组显著减轻,这可能与加味四君子汤益气健脾,调节机体脏腑功能,促进气血运行,增强机体免疫功能有关。金赞等^[18]研究还发现四君子汤能加快口腔黏膜细胞的凋亡,发挥保护胃肠功能的屏障保护作用,改善直肠癌患者术后生活质量。Meta 分析也显示四君子汤联合化疗用于结直肠癌患者能显著改善毒副反应,促进机体功能的恢复^[19],与本文报道一致。

综上所述,FOLFOX-7 联合加味四君子汤用于直肠癌 TME 术后治疗,能显著改善机体免疫功能,减轻术后化疗的毒副反应,提高临床疗效,具有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 徐勇超,王刚成,张占东,等.腹腔镜与开腹超低位直肠癌全直肠系膜切除术临床疗效的对比研究[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(8):942-943.
- [2] KANTERS A E, CLEARY R K, OBI S H, et al. Uptake of Total Mesorectal Excision (TME) and TME Grading for Rectal Cancer: A Multicenter Study[J]. Journal of the American College of Surgeons, 2017, 225(4):e117-e118.
- [3] 罗双灵,康亮.低位直肠癌新辅助治疗后临床完全缓解病人处理策略[J].中国实用外科杂志,2017,37(6):619-624.
- [4] WILTINK L M, MARIJNEN C A, MEERSHOEK-KLEIN K E, et al. A comprehensive longitudinal overview of health-related

- quality of life and symptoms after treatment for rectal cancer in the TME trial[J]. Acta Oncologica, 2016, 55(4):502-508.
- [5] 汪佳明,任红梅.复方苦参注射液联合 FOLFOX7 方案化疗治疗大肠癌的临床研究[J].中国新药杂志,2012,21(17):2060-2062.
- [6] 杨吉勇,梅丹,叶圳,等.康艾注射液对中晚期结直肠癌患者免疫功能和生活质量影响的临床研究[J].中国肿瘤外科杂志,2016,8(2):120-122.
- [7] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2012,16(10):6-9.
- [8] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994:214-215.
- [9] 蔡月,胡华斌,王文静,等.改良 FOLFOXIRI 方案在晚期结直肠癌患者一线治疗中的安全性和疗效分析[J].中华胃肠外科杂志,2014,17(11):1081-1086.
- [10] 廖灵周.基层医院腹腔镜结直肠癌根治术与开腹手术近远期疗效的比较[J].湖南中医药大学学报,2016,10(A2):1425-1425.
- [11] 牛坚,刘斌,朱乐乐.基于盆腔自主神经为解剖标志的腹腔镜下直肠癌系膜全切除术[J].中国普通外科杂志,2016,25(10):1402-1407.
- [12] 常伟,周建华,张明雷,等.胸苷酸合成酶与结直肠癌患者 FOLFOX 方案化疗预后的相关性分析[J].中南医学科学杂志,2017,45(1):81-84.
- [13] 吴艳梅,马贤德,韩晓伟,等.四君子汤治疗脾虚证实验研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2015,7(10):67-70.
- [14] 李进安,王永多,王奎,等.四君子汤含药脑脊液对溃疡性结肠炎肠黏膜淋巴细胞功能的影响[J].中国免疫学杂志,2016,32(6):815-819.
- [15] PENG S, ZHANG Y, PENG H, et al. Intracellular autocrine VEGF signaling promotes EBDC cell proliferation, which can be inhibited by Apatinib[J]. Cancer Letters, 2016, 373(2):193-202.
- [16] 李传刚,李墨林,舒晓宏,等.四君子汤通过 Fas 受体诱导小鼠膀胱癌细胞凋亡[J].中华肿瘤防治杂志,2005,12(20):1539-1541.
- [17] 吴红梅,苟于强,胡林海,等.纹党参多糖联合环磷酰胺对 S-(180) 荷瘤小鼠抗肿瘤增效机制的研究[J].西部中医药,2016,29(4):17-21.
- [18] 金赞,武建毅,冯煜.四君子汤对化疗的结直肠癌术后肝转移患者口腔黏膜细胞凋亡率及肠道屏障功能的影响[J].上海中医药大学学报,2013,27(4):35-38.
- [19] 李悠然,谷云飞,陈邑岐,等.四君子汤加减联合化疗对结直肠癌患者的 Meta 分析[J].中国实验方剂学杂志,2016,3(6):204-209.

(本文编辑 邓杰)