

十全大补汤对结直肠癌术后化疗患者减毒增效及免疫功能的影响

王 健 孙宏普 韩生先 杨 庚

(洛阳市第二中医院肛肠科, 洛阳, 471003)

摘要 目的:探讨十全大补汤对结直肠癌术后化疗患者减毒增效及免疫功能的影响。方法:选取 2015 年 2 月至 2016 年 3 月洛阳市第二中医院收治的结直肠癌患者 98 例,随机分为对照组($n=49$)与观察组($n=49$)。对照组患者采用 FOLFOX4 化疗方案进行化疗,观察组在对照组基础上应用十全大补汤治疗。比较 2 组治疗前后临床症状、外周血 T 淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)的变化及不良反应,并评价 2 组临床疗效。结果:观察组治疗有效率为 81.63% (40/49),高于对照组 61.22% (30/49),差异有统计学意义($P<0.05$);治疗后观察组 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 均上升,中医症候积分均下降,且观察组上述观察指标均优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组白细胞减少、胃肠道不适、脱发、恶心呕吐发生率均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:对结直肠癌术后化疗患者采用十全大补汤,可显著提高临床疗效,缓解临床症状,减少化疗所致的不良反应,增强患者免疫功能,促进身体恢复,具有临床推广意义。

关键词 十全大补汤;结直肠癌;化疗;减毒增效;免疫功能

Effect of Shiquan Dabu Decoction on Toxicity Reducing and Efficacy Enhancing and Immune Function in Colorectal Cancer Patients with Postoperative Chemotherapy

Wang Jian, Sun Hongpu, Han Shengxian, Yang Gen

(Department of Anorectal, the Second Traditional Chinese Medical Hospital of Luoyang, Luoyang 471003, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Shiquan Dabu decoction on toxicity reducing and efficacy enhancing and immune function in colorectal cancer patients with postoperative chemotherapy. **Methods:** A total of 98 colorectal cancer patients admitted into our hospital from February 2015 to March 2016 were randomly divided into control group ($n=49$) and observation group ($n=49$). The control group took FOLFOX4 chemotherapy regimen, and the observation group took Shiquan Dabu decoction on the basis of the control group. The clinical symptoms, changes of peripheral blood T lymphocyte subsets (T cell subset, $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$), toxic and side effects of two groups before and after treatment were compared, and the clinical efficacy of two groups were evaluated. **Results:** The total effectively rate of the observation group was 81.63% (40/49), which was higher than 61.22% (30/49) of the control group ($P<0.05$). Compared with pre-treatment, the $CD3^+$, $CD4^+$ of observation group increased and TCM symptom score decreased after treatment, and the above-mentioned indexes of observation group were better than control group ($P<0.05$); The incidence of leukopenia, intestinal discomfort, alopecia, nausea and vomiting in observation group was lower than control group ($P<0.05$). **Conclusion:** Shiquan Dabu decoction for colorectal cancer patients with postoperative chemotherapy can significantly increase clinical efficacy, relieve clinical symptom, reduce toxic and side effects caused by chemotherapy, strengthen immune function, and enhance body recovery, which has significance of clinical generalization.

Key Words Shiquan Dabu decoction; Colorectal cancer; Chemotherapy; Toxicity reducing and efficacy enhancing; Immune function

中图分类号: R242; R735 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.012

结直肠癌是临床比较常见的一种消化道恶性肿瘤,具有较高发病率,仅次于胃癌和食管癌,严重危害人类健康。由于结直肠癌患者早期无明显症状,大部分患者确诊时已是晚期,失去了最佳治疗时机,降低生存率。目前,外科手术仍是结直肠癌的首选治疗方式,术后给予有效放化疗、中医药治疗,可显

著提高患者生存率^[1-3]。相关研究表明^[4-5],中医药联合化疗具有扶正祛邪、安全无毒、标本兼治等优势,可有效提高患者免疫力,降低化疗带来的不良反应,延长生存期,提高生命质量。本研究对 98 例结直肠癌患者分组采用单纯化疗及十全大补汤联合化疗的方式进行治疗,比较 2 组临床疗效、不良反应及

免疫功能,旨在探讨十全大补汤对结直肠癌术后化疗患者减毒增效及免疫功能的影响,为临床更好治疗结直肠癌提供依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院于2015年2月至2016年3月期间收治的98例结直肠癌患者为研究对象,其中男58例,女40例;年龄41~75岁,平均年龄 (55.58 ± 3.52) 岁;原发灶:结肠42例,直肠56例;临床分期:Ⅲ期52例,Ⅳ期46例;病理分型:低分化管状腺癌37例,中分化腺癌33例,黏液腺癌14例,小细胞癌10例,腺鳞癌4例。将98例结直肠癌患者随机分为对照组($n=49$)与观察组($n=49$)。对照组男30例,女19例;年龄42~75岁,平均年龄 (55.46 ± 3.24) 岁;原发灶:结肠20例,直肠29例;临床分期:Ⅲ期27例,Ⅳ期22例;病理分型:低分化管状腺癌19例,中分化腺癌17例,黏液腺癌8例,小细胞癌4例,腺鳞癌1例。观察组男28例,女21例;年龄41~73岁,平均年龄 (55.63 ± 3.65) 岁;原发灶:结肠22例,直肠27例;临床分期:Ⅲ期25例,Ⅳ期24例;病理分型:低分化管状腺癌18例,中分化腺癌16例,黏液腺癌6例,小细胞癌6例,腺鳞癌3例。本研究通过本院伦理委员会的批准。2组患者性别、平均年龄、原发灶、临床分期及病理分型等资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参考山东科技出版社出版的《恶性肿瘤防治指南》^[6]中结直肠癌诊断,并结合电子结肠镜、X线、CT、超声及病理组织学进行诊断。

1.2.2 中医诊断标准 参考人民卫生出版社出版的《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[7],结合结直肠癌患者常见临床表现,拟制定中医症候诊断标准:1)主症。腹痛腹胀、腹泻或便秘、食少纳呆、便血、形体消瘦。2)次症。神疲乏力、面色苍白、精神萎软、肛门排气减少。3)舌脉。舌质淡或光嫩,苔薄黄,脉沉弱。具备3项主症+2项次症,结合舌脉即可确诊。

1.3 纳入标准 1)符合上述结直肠癌诊断标准者;2)结直肠癌术后30 d内未接受化疗、放疗及生物治疗者;3)年龄介于18~80岁之间者;4)预计生存期>3个月者;5)卡氏(Karnofsky)评分 ≥ 60 分者;6)自愿签署知情同意书者;7)临床资料完整者。

1.4 排除标准 1)不符合上述纳入标准者;2)合并有严重心、肝、肾功能不全及血液系统疾病者;3)妊娠及哺乳期妇女;4)依从性差,不配合本研

究者;5)精神异常者;6)对本研究所用药物过敏者;7)严重传染性疾病患者;8)合并有完全性肠梗阻或肠穿孔者。

1.5 治疗方法

1.5.1 化疗 对照组患者接受FOLFOX4方案进行化疗,具体方法如下:第1天,静脉滴注奥沙利铂(山东罗欣药业集团股份有限公司,国药准字H20123344)85 mg/ m^2 ;第1、2天,静脉滴注亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H32022389)200 mg/ $(m^2 \cdot d)$;第1、2天,静脉注射5-氟尿嘧啶(沈阳药大雷允上药业有限责任公司,国药准字H21021858)400 mg/ $(m^2 \cdot d)$,再持续静脉滴注24 h 5-氟尿嘧啶600 mg/ $(m^2 \cdot d)$,14 d后重复治疗,治疗6个周期。

1.5.2 十全大补汤 观察组在对照组基础上应用十全大补汤(由白术20 g、人参15 g、茯苓20 g、熟地黄30 g、当归20 g、白芍20 g、川芎15 g、甘草10 g、肉桂10 g、黄芪20 g组成)治疗,用水煎至300 mL,分早晚2次口服,150 mL/次,与化疗药物同期使用。

1.6 观察指标 观察2组治疗前后临床症状、外周血T淋巴细胞亚群($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$)的变化及不良反应,并评价2组临床疗效。1)临床症状。对上述中医诊断标准中的中医症候进行积分,所得分值越高表示临床症状越严重。2)外周血T淋巴细胞亚群。采用美国贝克曼库尔特有限公司生产的EPICS[®] ALTRA[™]型流式细胞仪测定。3)不良反应。包括白细胞减少、胃肠道不适、红细胞减少、血小板减少、脱发、恶心呕吐。

1.7 疗效判定标准 参考《恶性肿瘤中医诊疗指南》,结合患者治疗前后中医症候积分的变化情况,拟制定临床疗效评价标准,其中显效:临床症状、体征消失或明显改善,中医症候积分较治疗前减少>65%;有效:临床症状、体征有所改善,中医症候积分较治疗前减少>35%;无效:临床症状、体征未改善或加重,中医症候积分较治疗前减少 $\leq 35\%$ 或增加。治疗有效率=(有效例数+显效例数)/总例数 $\times 100\%$ ^[8]。

1.8 统计学方法 采用SPSS 18.0软件进行数据处理,计量资料符合正态分布采用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,计数资料采用百分率表示。基本方法如下:2组治疗前后外周血 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、中医症候积分的比较,采用 t 检验;2组临床疗效总有效率及不良反应发生率的比较采用 χ^2 检验,设置双侧检验水准 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效治疗有效率 观察组 81.63% (40/49), 对照组 61.22% (30/49), 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 CD3⁺、CD4⁺ 治疗前, 观察组 CD3⁺、CD4⁺ 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组 CD3⁺、CD4⁺ 均上升, 对照组 CD3⁺、CD4⁺ 均下降, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组 CD3⁺、CD4⁺ 较对照组均更高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组治疗前后 CD3⁺、CD4⁺ 水平($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	CD3 ⁺	CD4 ⁺	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 49)			2.743	0.009
治疗前	60.65 ± 7.99	35.21 ± 7.07		
治疗后	66.71 ± 5.56	38.38 ± 6.14		
对照组(<i>n</i> = 49)			3.709	0.001
治疗前	60.29 ± 7.74	35.12 ± 7.11		
治疗后	54.10 ± 7.26	32.13 ± 5.72		
<i>t</i>	8.170	5.018		
<i>P</i>	0.000	0.000		

2.3 CD8⁺、中医症候积分 治疗前, 观察组中医症候积分、CD8⁺ 与对照组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 观察组与对照组中医症候积分均下降, 且观察组低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 治疗后, 观察组与对照组 CD8⁺ 均未见明显变化, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 2 组治疗前后 CD8⁺、中医症候积分($\bar{x} \pm s$)

组别	CD8 ⁺ (%)	中医症候积分 (分)	<i>t</i>	<i>P</i>
观察组(<i>n</i> = 49)			1.391	0.171
治疗前	27.44 ± 3.96	23.65 ± 3.74		
治疗后	26.98 ± 3.71	10.25 ± 3.12		
对照组(<i>n</i> = 49)			4.022	0.000
治疗前	27.40 ± 3.88	23.36 ± 3.25		
治疗后	27.24 ± 3.81	15.63 ± 2.87		
<i>t</i>	1.658	18.596		
<i>P</i>	0.104	0.000		

2.4 不良反应 观察组白细胞减少、胃肠道不适、脱发、恶心呕吐发生率均低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 2 组红细胞减少、血小板减少发生

率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

3 讨论

随着人们生活水平的不断提高及人口老龄化进程的加快, 我国结直肠癌发病人数及死亡人数不断增加, 给患者生命质量造成严重的负面影响。结直肠癌的发病原因比较复杂, 主要与饮食因素、遗传因素、息肉、慢性炎性反应刺激、病毒感染及免疫功能失常等有关。结直肠癌的治疗以手术切除肿瘤为首选, 术后辅之以化疗药物治疗, 其中 5-氟脲嘧啶为常用化疗药物, 也可联合亚叶酸钙、奥沙利铂等^[9-10]。化疗虽可以提高患者生存时间, 但化疗存在一定不良反应, 如胃肠道不适、恶心呕吐、血小板减少等, 这些不良反应严重降低化疗效果, 影响患者预后^[11-12]。近年来, 中医药被广泛应用于结直肠癌术后化疗患者的临床治疗中, 其可显著提高化疗, 减少不良反应的发生, 显示出独特的优势^[13]。

中医学并无结直肠癌病名, 根据其发病原因及患者常见临床表现, 可归属于“肠癖”“便血”“肠覃”“癥瘕”“脏毒”“积聚”等中医范畴, 如《医学入门》所云:“自内伤得者曰脏毒, 积久乃来, 所以色黯, 多在粪后, 自小肠血分来也”, 也如《灵枢五变》曰:“人之善肠中积聚者, ……皮肤薄而不泽, 肉不坚而淖泽。如此, 则肠胃弱, 恶则邪气留止, 积聚乃伤。”中医认为, 本病的发病原因主要与正气亏虚、外感六淫、情志不舒、饮食失节、瘀血阻滞、痰浊凝聚、瘀毒内蕴等有关, 如《难经·五十五难》记载:“积者阴气也, 其始发有常处, 其痛不离其部, 上下有所终始, 左右有所穷处; 聚者阳气也, 其始发无根本, 上下无所留止, 其痛无常处谓之聚, 故以是别知积聚也。”也如《济生方·积聚论治》所云:“忧、思、喜、怒之气, 人之所不能无者, 过则伤乎五脏, ……留结而为五积。”又如《金匱翼·积聚统论》曰:“积聚之病, 非独痰、食、气、血, 即风寒外感, 亦能成之。然痰、食、气、血, 非得风寒, 未必成积, 风寒之邪, 不遇痰、食、气、血, 亦未必成积。”总结起来, 本病的疾病病机为正气亏虚及气滞、血瘀、痰浊蕴结腹内, 故本病的治疗应以益气活血、健脾补肾为主^[14-16]。

表 3 2 组临床疗效[例(%)]

组别	白细胞减少	胃肠道不适	红细胞减少	血小板减少	脱发	恶心呕吐
对照组(<i>n</i> = 49)	35(71.43)	32(65.31)	10(20.41)	12(24.49)	25(51.02)	28(57.14)
观察组(<i>n</i> = 49)	17(34.69)	16(32.65)	9(18.37)	10(20.41)	15(30.61)	15(30.61)
χ^2	13.274	10.453	0.065	0.234	4.224	7.003
<i>P</i>	0.000	0.000	0.798	0.628	0.040	0.008

十全大补汤由白术、人参、茯苓、熟地黄、当归、白芍、川芎、甘草、肉桂、黄芪组成。白术味苦、甘,性温,归脾、胃经,具有燥湿利水、健脾益气等功效,如《本草汇言》所云:“白术,乃扶植脾胃,散湿除痹,消食除痞之要药也。脾虚不健,术能补之,胃虚不纳,术能助之。”人参味甘、微苦,性平,归脾、肺、心经,可大补元气、复脉固脱、补脾益肺,如《药性论》曰:“主五脏气不足,五劳七伤,虚损瘦弱,吐逆不下食,止霍乱烦闷呕啰,补五脏六腑,保中守神”。茯苓味甘、淡,性平,归心、肺、脾、肾经,具有利水渗湿、健脾宁心等功效。熟地黄味甘,性微温,归肝、肾经,可填精益髓、补血养阴。当归味甘、辛,性温,归肝、心、脾经,具有润肠通便、补血活血等功效,如《日华子本草》记载:“治一切风,一切血,补一切劳,破恶血,养新血及主癰癖。”白芍味甘、酸、苦,性微寒,归肝、脾经,可养血调经、敛阴止汗。川芎味辛,性温,归肝、胆、心包经,具有活血行气、祛风止痛等功效。甘草味甘,性平,归心、肺、脾、胃经,可调和诸药、补脾益气、清热解毒。肉桂味辛、甘,性大热,归肾、脾、心、肝经,具有补火助阳、引火归源、散寒止痛等功效,如《日华子本草》所云:“治一切风气,补五劳七伤,通九窍,利关节,益精,明目,暖腰膝,破瘀癖癰疽,消瘀血,治风痹骨节挛缩,续筋骨,生肌肉。”黄芪味甘,性温,归肺、脾经,可补气固表、托毒排脓。现代药理研究表明^[17-18],白术具有抗肿瘤、抗菌、促进造血功能作用;人参可增加机体免疫力、刺激造血器官、改善贫血;当归具有生血、免疫增强、抗肿瘤、抗炎等作用;甘草具有抗炎、抗变态反应、抗癌等作用。

本研究结果显示,观察组临床疗效及不良反应发生率均优于对照组。提示十全大补汤对结直肠癌术后化疗患者具有减毒增效作用。本研究中,治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺ 均上升,中医症候积分均下降,且观察组上述观察指标均优于对照组。说明对结直肠癌术后化疗患者采用十全大补汤,可有效缓解临床症状,增强患者免疫功能。本研究充分利用中医药治疗结直肠癌疗效高、不良反应少的优势,采用十全大补汤对结直肠癌术后化疗患者进行治疗,为提高化疗效果提高新的思路。但由于本研究收集样本数量少、观察时间有限,未对远期疗效进行评价,有待今后继续研究。

综上所述,对结直肠癌术后化疗患者采用十全大补汤,可显著提高临床疗效,缓解临床症状,减少化疗所致的不良反应,增强患者免疫功能,促进身体

恢复,具有临床推广意义。

参考文献

- [1]周辉,吴缨,牟洪超,等. 经门静脉和肝动脉灌注化疗治疗不可切除的结直肠癌肝转移的临床研究[J]. 肿瘤学杂志,2015,21(1): 51-55.
- [2]徐可,王少龙,姜鹤群,等. 含奥沙利铂方案与 FOLFIRI 方案一线化疗对 K-ras 基因不同状态晚期大肠癌患者的疗效及预后影响比较[J]. 肿瘤防治研究,2015,42(3):280-284.
- [3]董帅军,韩保卫,王战会,等. 结直肠癌切除术后开始辅助化疗延迟的独立影响因素分析[J]. 中华实验外科杂志,2015,32(6): 1421-1423.
- [4]魏鸿,王灿,马丹. 复方苦参注射液配合化疗治疗结直肠癌及对预后的影响[J]. 陕西中医,2015,36(04):446-448.
- [5]节阳华,何文婷,张洪亮. 白头翁汤治疗晚期结直肠癌的药效基因组学研究[J]. 中国医药,2015,10(6):865-868.
- [6]于竹成. 恶性肿瘤防治指南[M]. 济南:山东科技出版社,1992.
- [7]林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2014.
- [8]许湘宁,李永浩,赵炳端,等. 替吉奥(S-1)联合塞来昔布胶囊对老年晚期结直肠癌的疗效及生活质量的影响[J]. 中国普通外科杂志,2015,24(4):494-498.
- [9]严萍萍,田涇,钱皎,等. 西妥昔单抗联合化疗与化疗单用治疗转移性结直肠癌疗效及安全性的荟萃分析[J]. 药学服务与研究,2015,15(4):281-286.
- [10]金小民,孙岩,何剑. 奥沙利铂联合替吉奥与 FOLFOX4 化疗方案治疗晚期结直肠癌的疗效及不良反应评价[J]. 中华全科医学,2015,13(5):852-853,856.
- [11]李翔. 奥沙利铂联合替吉奥与改良 FOLFOX6 一线治疗晚期结直肠癌的疗效比较[J]. 实用癌症杂志,2015,30(5):708-710.
- [12]李娟,张婷婷,王以尚,等. 西妥昔单抗联合化疗一线治疗 K-RAS 野生型晚期结直肠癌疗效观察[J]. 解放军医学院学报,2015,36(6):590-594.
- [13]刘丽荣,朱燕娟. 中医药联合化疗治疗晚期结直肠癌近期疗效和生存质量的 Meta 分析[J]. 南京中医药大学学报,2014,30(1):19-21.
- [14]刘艳华,刘桂伟,王雪松. 扶正祛毒汤治疗结直肠癌术后永久性结肠造口临床研究[J]. 河南中医,2015,35(8):1882-1884.
- [15]蔡滨,许阳贤,蒋海涛,等. 益气养阴中药联合 FOLFOX4 方案化疗对大肠癌术后患者免疫功能的影响[J]. 肿瘤防治研究,2014,41(8):932-935.
- [16]付晓伶,张彦博,周荣耀,等. 健脾清肠法改善化疗致结直肠癌患者肠屏障功能障碍的临床观察[J]. 云南中医学院学报,2014,37(3):51-56.
- [17]苏鹏飞,李伟,段东奎,等. 十全大补汤联合肠内营养支持在肺癌手术患者中的应用效果[J]. 南京中医药大学学报,2015,31(1):17-20.
- [18]杜春海,戎瑞雪,王梦,等. 十全大补汤多糖成分抑瘤及免疫调节作用的初步研究[J]. 河北中医药学报,2014,29(4):3-6.

(2016-12-28 收稿 责任编辑:杨觉雄)