

# 康力欣胶囊联合辨证中药维持治疗晚期结直肠癌的临床观察

周雍明<sup>1</sup> 关念波<sup>1</sup> 谢燕达<sup>2</sup> 侯 炜<sup>1</sup>

(1 中国中医科学院广安门医院肿瘤科,北京,100053; 2 北京中医药大学,北京,100029)

**摘要** 目的:评价康力欣胶囊联合辨证中药维持治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性。方法:对 69 例经过一线标准治疗后达到完全缓解、部分缓解或稳定的晚期转移性结直肠癌患者,采用区组随机化方法,将符合标准患者按 1:1 比例分为治疗组与对照组,其中治疗组(35 例)应用康力欣胶囊联合辨证中药维持治疗,对照组(34 例)单用辨证中药维持治疗,观察患者无进展生存期及生活质量变化。结果:治疗组和对照组的中位无疾病进展生存期(Progression Free Survival,PFS)分别为 7 个月和 5 个月,治疗组无疾病进展生存时间优于对照组( $P=0.023$ )。结论:对于晚期结直肠癌患者,康力欣胶囊维持治疗能延长患者 PFS,辨证中药联合康力欣胶囊口服可作为晚期结直肠癌维持治疗选择之一。

**关键词** 结直肠癌;康力欣胶囊;维持治疗

## Clinical Study of Kanglixin Capsule Combined with Differentiated Chinese Medicine in Maintenance of Advanced Colorectal Cancer

Zhou Yongming<sup>1</sup>, Guan Nianbo<sup>1</sup>, Xie Yanda<sup>2</sup>, Hou Wei<sup>1</sup>

(1 Department of Oncology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2 Beijing University Of Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

**Abstract Objective:**To observe the clinical effect and safety of Kanglixin capsule combined with differentiated Chinese medicine in the maintenance of advanced colorectal cancer. **Methods:**Sixty-nine patients of advanced colorectal cancer with a response evaluation of CR, PR or SD after first-line chemotherapies were randomized into two groups. Patients in experiment group, 35 cases, were administered with Kanglixin capsule combined with differentiated Chinese medicine, and those in control group, 34 cases, were administered with differentiated Chinese medicine only. **Results:**The median PFS was 7 months in the experiment group and 5 months in the control group, and there was significant difference ( $P=0.023$ ). **Conclusion:**Kanglixin capsule can prolong PFS of patients and is a good choice in the maintenance of advanced colorectal cancer.

**Key Words** Colorectal cancer; Kanglixin capsule; Maintenance treatment

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.04.023

结直肠癌是我国消化道常见恶性肿瘤之一,发病率、死亡率均居恶性肿瘤的第 3~4 位。近年来,随着经济发展和环境改变以及人群膳食结构、生活方式的转变,发病率呈明显上升趋势<sup>[1]</sup>。晚期结直肠癌患者化疗获益后,如何能使患者在保持生活质量及最小不良反应下延长生存是治疗关键。维持治疗是近年来的研究热点,大多选用有效、低毒的药物,中药在肿瘤的维持治疗中也取得一定进展。本研究通过对晚期结直肠癌患者化疗后中药康力欣胶囊维持治疗,主要观察患者的无进展生存期及生活质量变化,现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 所有患者均为 2012 年 10 月至 2014 年 10 月在我院治疗的晚期转移性结直肠癌患

者,均接受了标准一线化疗,化疗后影像学评价达到疾病控制(CR + PR + SD)。化疗方案包括 FOLFOX (L-OHP + CF + 5-FU)、FOLFIRI (CPT11 + CF + 5-FU)、XELOX (L-OHP + Xeloda)。采用区组随机化方法,将符合标准患者按 1:1 比例分为治疗组与对照组。共纳入患者 69 例,其中治疗组 35 例,对照组 34 例。2 组患者性别、年龄、发病部位、病理类型、分化程度、转移情况以及治疗情况、化疗方案、疗效等基线资料差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。见表 1。

1.2 纳入标准 1)经病理学或细胞学确诊为结直肠癌,TNM 分期为 IV 期的晚期结直肠癌患者,有明确可评估靶病灶;2)经化疗达到疾病控制者(CR/PR/SD);3)年龄  $\geq 18$  岁、 $\leq 75$  岁;4)预计生存期  $> 3$

基金项目:中国中医科学院名医名家传承项目“朴炳奎名老中医学术思想传承”(编号:CM20121002)

作者简介:周雍明(1972.09—),男,博士,副主任医师,研究方向:中西医结合肿瘤防治临床与基础研究,E-mail:zhoudr72@126.com

通信作者:侯炜(1964.10—),男,硕士,主任医师,科主任,研究方向:中西医结合肿瘤防治研究,E-mail:houwei1964@163.com

个月;5)患者本人或由见证人签署知情同意书;6)愿意接受中医药治疗者。

表1 2组患者基本情况比较表

临床特点		治疗组	对照组	$\chi^2$	<i>P</i>
性别	男	21	19	0.120	0.809
	女	14	15		
年龄	≤65岁	25	23	0.962	0.459
	>65岁	10	11		
发病部位	结肠	23	23	0.029	1.000
	直肠	12	11		
分化程度	高分化	6	5	0.172	0.982
	中分化	13	14		
	低分化	9	8		
转移情况	分化不详	7	7	0.099	0.952
	肝转移	25	23		
治疗情况	肺转移	19	20	0.116	0.797
	其他	8	6		
	二线维持	25	23		
化疗方案	一线维持	10	11	0.373	0.830
	FOLFOX	18	15		
	FOLFIRI	10	11		
化疗疗效	XELOX	7	8	0.490	0.783
	CR	3	4		
	PR	17	18		
	SD	15	12		

1.3 排除标准 1)并发不可控的内科疾病;2)孕妇及哺乳期妇女;3)不能合作的患者;4)预计生存期 < 3个月;5)不符合上述入选标准者;6)其他可能干扰研究治疗的以前或目前的恶性疾病。

1.4 剔除标准 1)纳入后发现不符合纳入标准者;2)不能按要求服用药物者;3)在临床研究过程中,不愿继续进行,主动提出退出者;4)治疗过程中出现不良反应无法耐受,退出治疗,并作无效病例处理。

1.5 治疗方法 对照组:口服辨证中药,中药处方以健脾化湿,温肾解毒中药处方为基础,辨证加减。中药处方:炒白术 15 g,山药 15 g,土茯苓 20 g,生薏苡仁 20 g,黄芪 30 g,莪术 9 g,当归 10 g,半枝莲 20 g,龙葵 15 g,益智仁 20 g,肉豆蔻 5 g,枳壳 10 g,炒三仙各 10 g,甘草 6 g。肝气郁结较重,加柴胡、郁金;热象明显者,加黄芩、牡丹皮;腹痛者,加木香、乌药;腹部包块明显者,加桃仁、赤芍。治疗组:口服辨证中药+康力欣胶囊,治疗组在对照组的基础上加用康力欣胶囊:1.5 g/次,口服,3次/d。康力欣胶囊(云南名扬药业有限公司生产,国药准字 Z20025075)。患者每3个月复查胸部正侧位片,上腹部增强 CT 扫描,2组均定期随访复查直至病情出现进展。

1.6 观察指标 1)远期疗效:PFS,患者从化疗获得控制至疾病进展或死亡的时间;2)近期疗效:生活质

量评定(QOL),以 Karnofsky 评分为指标,治疗前后评分增加 10 分以上者为有效,增加或减少未超过 10 分者为稳定,减少超过 10 分者为无效。近期疗效以治疗入组 3 月复查结果评判。

1.7 疗效判定标准 参照 RECIST 标准进行疗效评价,分为完全缓解(CR):所有目标病灶消失;部分缓解(PR):基线病灶最大径之和至少减少 30%;病变进展(PD):基线病灶最大径之和至少增加 20% 或出现新病灶;病变稳定(SD):基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达 PD。

1.8 统计学方法 所有数据用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料通过正态分布检验后采用 *t* 检验,计数资料采用秩和检验,应用 Kaplan-meier 法分析生存期。

2 结果

2.1 2组患者 PFS 比较 治疗组中位 PFS 为 7 月(95% CI:5.952-8.020),对照组中位 PFS 为 5 月(95% CI:4.182-6.289),2组比较,*t* = 2.324,*P* = 0.023。生存曲线分析显示,治疗组无疾病进展时间大于对照组,Log Rank 分析,*P* = 0.047。

表2 2组患者 PFS 比较表(个月)

组别	例数	平均 PFS	中位 PFS	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗组	35	6.99 ± 3.12	7	2.324	0.023
对照组	34	5.24 ± 3.13	5		

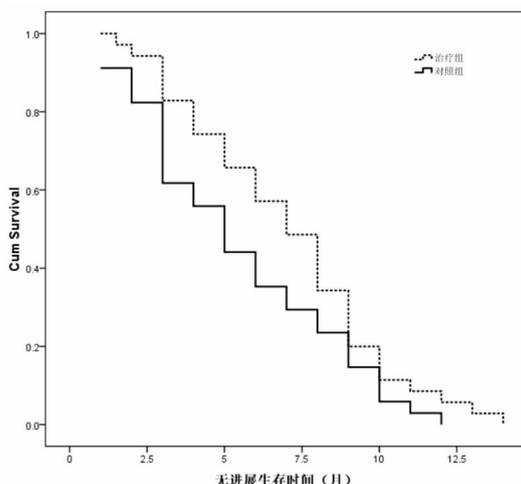


图1 2组患者无进展生存时间生存曲线

2.2 2组患者卡式评分比较 治疗组生活质量提高者 15 例,稳定者 16 例;对照组 10 例,稳定者 14 例。

表3 2组患者生活质量(KPS)比较表

组别	例数	提高	稳定	下降	改善率	$\chi^2$	<i>P</i>
治疗组	35	15	16	4	42.86%	3.691	0.158
对照组	34	10	14	10	29.41%		

### 3 讨论

对于晚期患者来说,如何延长患者的疾病进展时间及生存期成为引人关注的课题之一,维持治疗作为一种新的治疗模式逐渐被大家所认可<sup>[2]</sup>。维持治疗强调在化疗取得疗效、病情稳定无继续进展,可利用二线药物,达到维持疾病稳定、提高生活质量、延长无进展生存时间的目的,一般多采用低毒、有效的可耐受药物进行。晚期结直肠癌多选用单药化疗药物、靶向治疗药物来维持<sup>[3-5]</sup>,但这些药物真正疗效如何目前尚缺乏循证医学证据支持,同时毒性大、价格昂贵,长时间应用不仅会影响患者的生活质量,同时对于很多患者家庭也是沉重的经济负担,这大大限制了药物的应用。

中医药具有稳定肿瘤病灶、调节机体免疫功能的特点,临床中越来越多的晚期肿瘤患者在标准一线方案化疗病灶达到控制后选择中医药进行治疗<sup>[6]</sup>,既往我们在肺癌的维持治疗中也总结了一定经验及研究思路,提示我们在肿瘤的维持治疗中应该采取扶正培本与祛邪共重,整体与个体化治疗相结合的原则,辨证论治,灵活选用中成药与中药汤剂,才能取得更好的临床疗效<sup>[7-8]</sup>。我们前期在中医药治疗肠癌的研究中也发现治疗上选择手术为主,化疗与中医药参与的综合治疗,可延长患者的生存期,提高患者的生活质量<sup>[9]</sup>。中医药治疗时间大于半年为结直肠癌的独立预后因素,化疗治疗同时或治疗完成后,坚持接受中医药的治疗同样可以使结肠癌患者受益<sup>[10]</sup>。也有学者选用辨证中药<sup>[11]</sup>或扶正中药<sup>[12]</sup>维持治疗晚期结直肠癌,结果证明可以延长患者的 PFS,改善患者的免疫功能,提高患者的生活质量。

中医学认为,癌症的发生发展与人的正气虚损有关,癌症的发生与发展是一个邪正相争的过程,癌瘤一旦形成,其生长会进一步耗损正气,正不遏邪则助长了癌瘤的发展,而正能胜邪则有可能抑制癌瘤的发展。结直肠癌的主要病机为脾肾两亏、瘀血内阻、痰湿下注、癌毒内生,一般选用健脾补肾、理气活血、解毒利湿等为主要治法<sup>[13]</sup>,本研究患者口服中药处方为朴炳奎教授治疗肠癌经验处方<sup>[14]</sup>,方以健脾化湿,温肾解毒解毒抗癌为主,方中白术、山药、黄芪健脾,薏苡仁、土茯苓祛湿邪,莪术、当归活血、半枝莲、龙葵解毒抗癌,益智仁、肉豆蔻温肾,焦三仙固脾胃,甘草调和诸药,全方扶正祛邪,兼顾脾肾,同时根据具体患者病情及具体症状辨证增减。康力欣胶囊为新型中药口服复方制剂,基于藏族民间药方开

发,其主要成分阿魏、九香虫、大黄、姜黄、诃子、木香、丁香、冬虫夏草。方中药物性味以辛温为主,可行可散,同时佐以收敛之品,归经多属脾胃、大肠,能直达病所,加以补肾之药,扶正固本祛邪,全方散中有敛、攻补兼施、升中有降、寒温并用,多种药物有机结合,密切结合中医中药理论,直切肿瘤病机。现代药理研究表明方中诸药均有一定抗肿瘤活性,具有较好的调节免疫作用。体外研究发现康力欣胶囊对多种恶性肿瘤生长均有一定的抑制作用,体内研究表明,康力欣胶囊能延长癌性腹水小鼠的生存期,同时提高免疫功能<sup>[15-16]</sup>。

本研究通过对 69 例大肠癌患者进行临床观察,发现康力欣胶囊维持治疗组较单纯对照组无进展生存时间延长,且具有统计学意义,提示我们中医药的维持治疗在晚期结直肠癌治疗中有一定的应用前景,可以做为晚期结直肠癌化疗后疾病控制患者维持治疗的方法之一。辨证论治,结合患者体质症状调整处方个体化治疗,针对性更强,中成药经过一定临床验证,服用方便,更容易患者接受,采用辨证中药结合口服中成药可做为结直肠癌中药维持治疗的新模式。

### 参考文献

- [1] 吴叶娇,易洪刚. 结肠直肠癌全基因组关联的研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2013,34(10):1035-1039.
- [2] Hayman JA, Matel MK, Ten HR, et al. Dose escalation in non-small cell lung cancer using three dimensional conformal radiation therapy: update of a phase I trial[J]. J Clin Oncol,2010,19(23):127-136.
- [3] 杨冬阳,黎莹,刘建华,等. 晚期结直肠癌联合化疗后卡培他滨维持治疗的临床评价[J]. 南方医科大学学报,2013,33(12):1815-1818.
- [4] 赖灿辉,张江灵,郑维斌,等. 替吉奥维持治疗晚期结直肠癌的临床疗效[J]. 中国肿瘤临床与康复,2015,22(2):194-196.
- [5] 王宇,袁彩君,刘晓梅. 卡培他滨联合 DC/CIK 维持治疗老年晚期转移性结直肠癌的疗效观察[J]. 辽宁医学院学报,2015,36(2):66-69.
- [6] 朴炳奎. 中医药治疗肿瘤的经验 and 体会[J]. 中医学报,2014,29(2):155-157.
- [7] 朴炳奎. 肿瘤的中医个体化治疗[J]. 癌症进展,2010,8(3):207-208.
- [8] 侯炜,王兵,颜琳琳. 肺癌的中医药维持治疗思路[J]. 中医杂志,2014,55(4):295-298.
- [9] 任锡祥,周雍明,侯炜. 103 例大肠癌中西医结合治疗疗效分析[J]. 世界中西医结合杂志,2010,5(8):703-705.
- [10] 周雍明,侯炜,任锡祥. 结直肠癌 103 例预后相关因素分析[J]. 肿瘤研究与临床,2011,23(10):697-699.
- [11] 李辰慧,赵文硕,冯利,等. 中医辨证维持治疗晚期结直肠癌的临床研究[J]. 北京中医药,2014,33(2):93-96.

中医学中“痹病”范畴。多与“风、寒、湿、瘀”关系密切,所以治疗以祛风寒、理气止痛、温通经络、活血化瘀为主。自拟方药中草乌、川乌、羌活、独活、半夏、白附子祛风除湿,温经止痛;茜草、自然铜、血竭粉、乳香、没药活血化瘀止痛;木香、丁香理气止痛;麻黄、干姜、肉桂温通经络;生天南星祛风燥湿;樟脑温经止痛;马钱子消肿止痛为主。

从结果中得知,2组治疗前与治疗2周、治疗后1个月、治疗后3个月WOMAC评分、VAS评分比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明中药外敷和口服硫酸氨基葡萄糖胶囊治疗KOA是有效的,有一定的远期疗效。治疗两周后,中药外敷组VAS评分与口服西药组进行比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明在KOA的治疗中,中药外敷组的短期止痛效果较口服硫酸氨基葡萄糖好。黄广聪<sup>[8]</sup>等在治疗KOA的临床研究中指出中药外敷治疗是外用药物直接透入皮肤,直达病所,形成巨大药物分子堆聚于患处,提高患处的药物浓度,促进病所血液循环,改善组织营养,缓解肌肉痉挛,以减轻疼痛;同时,通过中药作用于皮部,起到调整阴阳、温经散寒、舒筋活血、祛风化湿止痛的作用,以改善膝部症状。左川、Muller-Tabbender<sup>[9-10]</sup>等指出,硫酸氨基葡萄糖起效时间较慢,所以在即刻止痛作用方面,中药外敷组疗效更佳。治疗后2周、治疗后1个月中药外敷组WOMAC评分与口服西药组进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后1个月、治疗后3个月中药外敷组VAS评分与口服西药组进行比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明治疗2周后在日常生活、关节僵硬等方面2组治疗效果相当,治疗后1个月、治疗后3个月的2组的临床疗效比较差异无统计学意义。从治疗后3个月的随访中可以看出2组均出现了一定的复发。中药外敷组出现了1例轻度过敏患者,不良反应率占3%;口服西药组出现了

3例轻度胃肠道反应患者,不良反应率占8%,说明中药外敷组的安全性较高。

通过研究表明,中药外敷方法治疗KOA其短期止痛效果较硫酸氨基葡萄糖胶囊好,并且具有一定的远期疗效,不良反应率低,安全性高,在临床上值得推广。但局部阿是穴中药外敷方法治疗KOA有一定的复发率,需要改进一些治疗方案以降低复发率,延缓其发展。

参考文献

[1] 巫子涵. 电温针对膝关节炎患者血清细胞因子与生存质量的影响[D]. 广州: 广州中医药大学, 2011.

[2] 吕厚山. 膝关节外科学[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010; 87-92.

[3] 秦谊. 膝关节炎性关节炎的中医经筋辨证研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2010.

[4] 邓镜明. 膝关节隔盐灸治疗膝关节骨关节炎的随机对照研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2014.

[5] 中华医学会骨科学分会. 骨关节炎诊治指南(2007年版)[J]. 中医临床医师杂志, 2008, 36(1): 28-30.

[6] Bellamy N, Buchanan WW, Goldsmith CH, et al. Validation study of WOMAC; a health status instrument for measuring clinically important patient relevant outcomes to antirheumatic drug therapy in patients with osteoarthritis of the hip or knee[J]. J Rheumatol, 1988, 15(12): 1833-40.

[7] 董宝铁, 周振东, 费良健. 硫酸氨基葡萄糖与双氯芬酸钠缓释片治疗骨性关节炎临床疗效对比观察[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 27(1): 34-36.

[8] 黄广聪, 潘俊宇, 黄敬恩, 等. 中药熏洗联合双柏散膏外敷治疗膝骨性关节炎的临床疗效观察[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012, 20(7): 63-64.

[9] 左川, 杨南萍, 陈咏涛. 硫酸氨基葡萄糖与双氯芬酸治疗骨性关节炎的临床对照研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2003, 7(5): 306-308.

[10] Muller-Fabbender H, Bach GL, Haase W, et al. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee[J]. Osteoarthritis and Cartilage, 1994, 2: 61-69.

(2017-03-10 收稿 责任编辑: 洪志强)

(上接第802页)

[12] 卞侠, 郭海生, 刘曰芬, 等. 参一胶囊联合卡培他滨维持治疗晚期大肠癌的临床研究[J]. 癌症进展, 2014, 12(6): 589-592.

[13] 乔红丽, 侯炜, 郑红刚, 等. 朴炳奎教授辨治大肠癌经验探析[J]. 中医学报, 2014, 29(2): 168-170.

[14] 乔路敏, 江保中, 张培彤. 朴炳奎治疗结肠癌经验[J]. 中医杂

志, 2014, 55(11): 908-911.

[15] 温先敏, 杨缅甸, 段为钢, 等. 康力欣胶囊抗肿瘤活性的实验研究[J]. 云南中医中药杂志, 2009, 30(1): 48-49.

[16] 温先敏, 杨缅甸, 段为钢, 等. 康力欣胶囊对小鼠免疫功能的促进作用[J]. 云南中医中药杂志, 2008, 29(9): 45-46.

(2016-04-24 收稿 责任编辑: 徐颖)