

临床研究

健脾抑瘤方联合化疗治疗初治或复治晚期结直肠癌

河文峰 龙顺钦 邓 宏

(广州中医药大学第二附属医院, 广东省中医院肿瘤科, 广州, 510120)

摘要 目的:观察健脾抑瘤方联合化疗对初治或复治晚期结直肠癌患者治疗疗效、生命质量的影响。方法:选取2014年1月至2015年12月广东省中医院间收治的初治或者复治晚期结直肠癌患者41例,均采用化疗联合健脾抑瘤方进行治疗。结果:41例患者中完全缓解1例,部分缓解11例,病灶稳定24例,病灶扩张5例,总体有效率87.70%,初治和复治2组患者瘤体病灶变化比较,客观有效率差异无统计学意义($P>0.05$);2组不良反应存在不同程度的骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少)、脱发等,多为0、I、II度不良反应,经对症处理后,均能耐受继续化疗。Ⅲ级、Ⅳ级的不良反应发生率较低,没有因严重不良反应而退出研究情况发生。与治疗前比较生命质量FACT评分上显著升高,而疼痛NRS评分统计学意义上显著下降($P<0.05$)。患者各项功能皆比入院时有所提高,物理症状明显缓解,整体健康状况也高于治疗前,因此,治疗前与治疗后的差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:健脾抑瘤方联合化疗对初治或复治晚期结直肠癌患者的治疗有协同增效作用,减轻不良反应,提高患者生命质量,延长患者生存时间。

关键词 健脾抑瘤方;化疗;晚期结直肠癌;生命质量;预后

Jianpi Yiliu Decoction with Chemotherapy for Initial or Retreated Treatment of Advanced Colorectal Cancer

He Wenfeng, Long Shunqin, Deng Hong

(Guangdong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510370, China)

Abstract Objective: To observe the effect of Jianpi Yiliu Decoction with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer on patients' quality of life and prognosis. **Methods:** Forty-one patients with advanced colorectal cancer initially treated or retreated in the hospital from January 2014 to December 2015 were include. All the patients were treated with chemotherapy with Jianpi Yiliu Decoction. **Results:** One case had complete remission (CR), 11 cases partial remission (PR), 24 cases stable lesions (SD) 5 cases disease progression (PD), and the total effective rate was 87.70%. Objective efficiency of initial treatment and retreatment patients in tumor changes showed no significant difference ($P>0.05$), there were degrees of bone marrow suppression (neutropenia, thrombocytopenia), hair loss for chemotherapy toxicity, mostly for 0, I, II degree, after the treatment in both the groups. Patients continued the treatment after proper adjustment based on symptoms. The incidence of Grade III, IV toxicity was low and no case withdrew from the study due to serious adverse reactions. FACT score for quality of life was significantly higher compared with that before the treatment, pain NRS score decreased with statistically significant difference, compared before and after the treatment ($P<0.05$). Patients' functions were somewhat improved and physical symptoms were relieved, overall health conditions were much better than those before the treatment, showing statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusion:** Jianpi Yiliu Decoction with chemotherapy may have synergistic effect on the initial or retreated treatment for patients with advanced colorectal cancer, reducing toxicity and side effects to improve patients' quality of life and prolong survival time.

Key Words Jianpi Yiliu Decoction; Chemotherapy; Advanced colorectal cancer; Quality of life; Prognosis

中图分类号:R273 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.06.016

在全世界范围内,结肠直肠癌(Colon Rectum Carcinoma, CRC)已经是威胁人类健康和生命的常见消化道肿瘤之一,近年来,随着经济社会的发展人们生活水平不断提高,饮食习惯、结构发生改变,老龄化趋势加剧, CRC的发病率不断升高,已居于常见恶性肿瘤发病率第3位^[1]。在发达国家,结直肠癌的

发病率位于第2位,而相对的在亚非拉等不发达国家地区的发病率明显较低。手术治疗是CRC的最重要的治疗方式,是根治性的治疗手段。但对于一些晚期的CRC患者,无法运用手术治疗,对此主要采用的方式有化学治疗、靶向药物、最佳支持治疗等,达到控制病灶发展,加长生存期,提高生命质量

的目的。目前在中国,中医药辅助治疗已经是治疗CRC综合疗法中重要一环^[2]。采用中医药配合化疗应用于CRC的治疗,能够提升化学治疗的疗效,减少化疗不良反应,提高患者生命质量,延长生存期^[3]。为了验证中药联合化疗的临床疗效,本研究自2014年1月对晚期CRC患者给予健脾抑瘤方方案全身化疗,来研究健脾抑瘤方联合化疗用于治疗晚期CRC的协同配合作用及相关增效机制,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年1月至2015年12月间我院收治的41例晚期CRC患者作为研究对象,男22例,女19例;年龄29~78岁,平均年龄(56.3±3.2)岁,其中60岁以上的患者17例,60岁以下的患者24例。疾病原发部位:升结肠14例,横结肠3例,降结肠1例,乙状结肠12例,直肠11例。

1.2 诊断标准 依据直肠癌规范化诊疗指南^[4],对CRC高危人群行肠镜检查明确诊断,对于便血、便频、便细、黏液便等症状的患者进一步行直肠指诊、内镜检查及病理检查明确诊断。

1.3 纳入标准 1)根据结肠癌或直肠癌诊断标准^[4],经影像学、症状、病理学等诊断为直肠癌或结肠癌者;2)有明确的观察指征,可以用CT或MRI影像学观察到≥1个肿瘤体;3)复治者与前次化疗间隔4周以上;4)KPS评分≥60分,且预计生存期>3个月;5)血常规、心肝肾功能及心电图基本正常;6)试验前3个月内未行放化疗者。

1.4 排除标准 1)不完全消化道梗阻或吞咽困难、消化道活动性出血的患者;2)41例病例中有骨转移者,有明显重要器官病变,无法耐受放化疗者;3)精神障碍者。

1.5 脱落与剔除标准 1)治疗过程中,如患者要求中止,应尽可能记录退出原因;2)治疗过程中出现药物过敏或未预计的严重不良反应者,应及时停止治疗,并给予对症治疗。

1.6 治疗方法 患者采用国际综合癌症网(NC-CN)提出的CapeOx化疗方案进行化学治疗,具体剂量为:奥沙利铂注射液[Oxali-platin,赛诺菲(杭州)制药有限公司生产,国药准字J20100064]130 mg/m²,加入250~500 mL 5%葡萄糖注射液静脉滴注2~6 h<每3周(21 d)给药1次>,第1天,卡培他滨片(Capecitabine,上海罗氏制药有限公司生产,国药准字H20073024)2.5 g/m²,连用2周,休息1周。每天总剂量分早晚2次于饭后0.5 h用水吞服。化疗

期间联合健脾抑瘤方,药物组成:党参15~30 g、白术15~30 g、茯苓15 g、薏苡仁30 g、炙甘草10 g、黄芪30 g、姜制砂仁5~10 g、枳壳10 g、山慈菇15 g、红豆杉10 g、白花蛇舌草15~30 g、莪术10~15 g。随症加减,腹痛加延胡索15~30 g、木香5~10 g(后下)、白芍15~30 g、制川乌10~15 g;纳差加炒麦芽30 g、炒山楂15 g、炒稻芽30 g;恶心呕吐加法半夏15 g、生姜10 g、苏梗15 g;腹泻加补骨脂15 g、石榴皮10~15 g;偏阳虚加熟附子10~15 g;偏气虚加红芪10 g、生晒参10~15 g。1剂/d,用清水500 mL煎至200 mL,滤渣后分成2份,分别于早晚用温水送服。3周1个疗程,2个疗程后评价效果。所有患者用5-HT₃受体阻断剂进行预防性止吐,三维B片(白云山)2粒,2次/d,口服或复方维生素B₁₂片预防化疗所致手足综合征。下一个化疗周期开始时,要依据患者在上一个周期的不良反应的严重程度改变奥沙利铂和卡培他滨的给药量。如果出现Ⅱ度以上的手足综合征、非血液学毒性或Ⅲ度以上的骨髓抑制、发热性中性粒细胞减少情况,本化疗周期的CapeOx剂量降低15%~20%。化疗周期的前后检测血常规、肝肾功能的的结果符合继续治疗标准,所有的不良反应降低到0或Ⅰ级,不良反应完全缓解之后再行下1个疗程的治疗。治疗期间如果发生明显病情发展,或不良反应无法耐受,或患者拒绝继续进行等情况时,马上终止治疗。

1.7 观察指标 1)中医临床证候得分采用《中药新药临床研究指导原则》^[5]进行症状分级和疗效评价:依据单项症状得分和总积分变化情况来评定,明显改善为积分降低≥2/3,部分改善为积分降低≥1/3,无改善指积分未降低;2)生命质量评价^[6]:采用卡氏评分标准(Kamofsky Performance Status, KPS)进行评价;3)不良反应按照国际卫生组织抗癌药物毒性分级(0~Ⅳ度)来分级;4)定期检测血常规、肝功、肾功、CT影像等来监测相应指征的变化。

1.8 疗效判定标准 有效率及FPS标准采用RECIST实体瘤疗效评价标准,以CT或MRI影像测量肿瘤尺寸,病灶基线以可测量肿瘤为准。完全缓解(Complete Response, CR):所有可测量肿瘤消失。部分缓解(Partial Response, PR):肿瘤长径之和减少≥30%。病灶稳定(Stable Disease, SD):肿瘤长径总和减小,但不够完全缓解标准或有增大但不及病灶发展标准。病灶扩张(Progressive Disease, PD):肿瘤长径之和增大≥20%或出现新的肿瘤。完全缓解率和部分缓解率相加为总有效率(ORR),总有效率和病

灶稳定率相加为病灶控制率(Disease Control Rate, DCR)。PFS是指患者从分组至病灶扩张或患者死亡的时间。化疗每周期监测血常规、肝肾功能,每个治疗周期记录不良反应。不良反应运用国际卫生组织药物急性、亚急性毒性分级标准划分,分为0~IV度。

1.9 统计学方法 采用SPSS 15.0软件进行统计分析,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm ss$)表示,采用t检验;计数资料以例数和率(%)表示,采用 χ^2 检验或独立样本秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CRC患者治疗前后的疗效评价 根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)进行疗效评价,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、病灶稳定(SD)、病灶扩张(PD),其中完全缓解+部分缓解为总有效率(ORR)。41例患者中完全缓解1例,部分缓解11例,病灶稳定24例,病灶扩张5例,总有效率为87.70%,2组患者的治疗结果见表1。2组患者瘤体病灶变化比较2组比较,客观有效率差异无统计学意义($P > 0.05$);健脾抑瘤方联合化疗组的疾病控制率显著高于单纯化疗。见表1。

表1 CRC患者初次治疗与复治的疗效(n,%)

分类	例数	CR	PR	SD	PD	DCR	ORR(%)
初治	23	1	6	13	3	8	40.00
复治	18	0	5	11	2	4	19.01
χ^2							2.172 3
P							0.140 5

2.2 CRC患者化疗后的不良反应 所有患者在治疗中的不良反应都是可控的,能够相对耐受。根据WHO抗癌药急性及亚急性毒性分级标准制定:分为0~IV度。患者不良反应存在不同程度的骨髓抑制(白细胞减少、血小板减少)、脱发等,多为0、I、II度不良反应,经对症处理后,均能耐受继续化疗。而III级、IV级的不良反应发生率较低,没有患者因严重不良反应而退出。见表2。

表2 CRC患者化疗不良反应(n)

不良反应	0	I	II	III	IV
血小板减少	(36)	(3)	(1)	(1)	(0)
白细胞减少	(31)	(6)	(4)	(0)	(0)
贫血	(25)	(11)	(3)	(2)	0
脱发	17	15	7	2	0
静脉炎	29	8	3	1	0
肌肝升高	35	4	2	0	0
手足综合征	28	5	6	2	0

2.3 生命质量及疼痛程度评分 晚期CRC患者经过治疗,生命质量FACT评分与治疗前比较明显升高($t = 6.152 2, P = 0.000 0$),疼痛NRS评分与治疗前比较有所下降($t = 6.141 3, P = 0.000 0$),治疗前与治疗后的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 治疗前后CRC患者的FACT及NRS评分比较($\bar{x} \pm s$)

时间	生命质量FACT评分	疼痛NRS评分
治疗前	118.3 ± 21.1	3.6 ± 1.8
治疗后	141.6 ± 26.5	2.1 ± 1.7
t	6.152 2	2.141 3
P	0.000 0	0.000 0

2.4 治疗前后CRC患者生命质量的影响 41例CRC患者经治疗其躯体功能、认知能力、情绪功能、社交能力皆比入院时有所提高,物理症状得到缓解,整体健康也高于治疗前,治疗前与治疗后的差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表4。

表4 CRC患者生命质量的影响($\bar{x} \pm s$)

时间	躯体功能	认知能力	情绪功能	社交能力	物理症状	整体健康
治疗前	10.6 ± 2.1	8.3 ± 1.0	9.2 ± 2.8	5.3 ± 1.1	20.1 ± 2.5	9.1 ± 0.6
治疗后	11.3 ± 1.8	8.9 ± 0.6	10.5 ± 2.9	5.6 ± 0.6	18.2 ± 2.7	10.4 ± 0.7
t	2.263 7	4.601 8	2.884 4	2.141 5	4.618 4	12.611 9
P	0.025 0	0.000 0	0.004 5	0.033 8	0.000 0	0.000 0

3 讨论

我国CRC发病率连年升高,发病年龄也越来越趋于年轻,CRC作为最常见的消化道肿瘤之一,已经严重影响了人们的健康,晚期CRC患者常常无法进行手术治疗,因此,治疗晚期CRC要直面的最大难题就是怎样延长生存时间,降低患者痛苦,改善生命质量。最常见的化学治疗可使大多少患者获得手术根治机会,提高5年后的生存率^[7]。针对晚期CRC的化学治疗在近几十年内已有很大提高,但其缺乏特异性和经常发生严重不良反应的特点使其应用受到相对的限制,此外由于受到化疗药物的耐药影响,化疗疗效需进一步提高。现在,包括中医药在内的多学科综合治疗已经在医学界被大力提倡推行。多个研究表示^[8-10],在针对CRC的治疗中采用中医药联合化学治疗具有明显的优越性。

古代文献认为CRC的基本病机是“脾气亏虚、邪毒积聚”,属于“积聚”“脏毒”“肠癖”“肠覃”等范畴。《景岳全书》中曾指出:“凡脾肾不足及虚弱失调之人多有积聚之病。盖脾虚则中焦不运除积之要,知在攻补之宜。”因而针对晚期CRC应当运用攻补兼施或补益为主的治疗原则^[11-13]。健脾抑瘤方符合这一治疗原则,可以有效改善CRC化疗患者的不

适症状,改善生命质量,降低化疗不良反应,控制肿瘤扩张,提高化疗的疗效和敏感性。健脾抑瘤方能够益气健脾,解毒化积:方中党参、白术、茯苓、甘草、姜制砂仁、黄芪益气健脾,燥湿和胃;枳壳行痰消积、理气通腑;薏苡仁健脾渗湿、解毒散结;莪术化痰抑瘤、行气止痛;山慈菇、白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、消肿散结;红豆杉清热解毒、抑瘤止痛。诸药合参,以顾护后天之本为主,结合辨病辨证对症整体治疗的原则,以达健脾理气、化湿抑瘤之效。现代药理学表明,四君子汤(党参、白术、茯苓、甘草)能提升人体抗氧化酶酶活,调节新陈代谢、内分泌和人体免疫功能等,能修补自由基对细胞损害,增强免疫力,调节代谢紊乱。该方能显著降低心脏、脑部和肝组织的MDA含量(与端粒酶活性无明显关联),说明四君子汤有优秀的降低自由基损伤功效^[14-18]。白花蛇舌草的药理学活性是其提取物能够调节人体的免疫应答,刺激机体的免疫系统来攻击肿瘤细胞,从而抑制肿瘤的生长^[15-19]。中医药治疗恶性肿瘤的方式为扶正祛邪,体现了中医的整体治疗观念。中医药抗肿瘤的作用机制包含加强机体免疫对癌细胞的攻击清除和诱导癌细胞凋亡2个途径,且不良反应较少,能与现代医学的多种疗法发生协同作用^[18-20]。

本研究结果显示,在健脾抑瘤方联合化学治疗晚期CRC疗效上,初治患者的疾病控制率高于复治患者,说明差异无统计;不良反应上初治或复治患者虽都存在不同程度的骨髓抑制,经对症处理,均能耐受继续化疗,而Ⅲ级、Ⅳ级的不良反应发生率比单纯化疗降低,具有增效减毒的作用;生命质量FACT评分与治疗前比较明显升高,疼痛NRS评分明显下降,缓解痛苦,提高患者生命质量;患者各功能皆比入院时有所提高,物理症状得到缓解,整体健康状况也高于治疗前,说明治疗提高了患者的生命质量,延长生存期。近年来大量的抗癌实验研究验证了化疗联合中医药抗癌的药效并高于单纯化疗的效果。晚期CRC患者采用健脾抑瘤方联合化疗能显著改善患者临床症状,降低不良反应,改善生命质量、延长生存时间,体现中药联合化疗防治恶性肿瘤的特点与优越性。

参考文献

[1] 陈幸运,周礼鲲,王霞,等.维持治疗在晚期结直肠癌化疗后达稳定患者中的价值及预后分析[J].中国肿瘤临床,2016,43(2):76-80.

- [2] 李文彬.晚期结直肠癌的化疗进展[J].中国癌症杂志,2015,25(11):877-889.
- [3] 刘声,王笑民,杨国旺,等.扶正防癌方联合化疗对晚期结肠癌患者生活质量及免疫功能的影响[J].世界中医药,2015,10(2):209-211,215.
- [4] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会.直肠癌规范化诊疗指南(试行)[J].中国医学前沿杂志:电子版,2013,5(7):56-61.
- [5] 张远兰,吴修英,王彬,等.化疗联合中药治疗结直肠癌术后患者的Meta分析[J].重庆医学,2014,43(20):2639-2641.
- [6] 田述梅.2型糖尿病对晚期结直肠癌患者预后影响的研究[J].成都医学院学报,2014,9(3):346-349.
- [7] 胡晴,姜海伟,曹梦莹,等.Ⅱ-Ⅲ期结肠癌行根治手术辅助化疗结合免疫细胞治疗的疗效分析[J].武汉大学学报:医学版,2014,35(3):454-458.
- [8] 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活质量的Meta分析[J].南京中医药大学学报,2014,30(1):19-21.
- [9] 杨冬阳,黎莹,刘建化,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):1815-1818,1830.
- [10] 金志良,徐炎华.中西医结合联合化疗对晚期结肠癌患者免疫功能及生活质量的影响[J].湖北中医药大学学报,2016,18(2):25-28.
- [11] 朱尧武,何小宁,杨宇飞.晚期结直肠癌中医治疗预后因素分析[J].中国现代医学杂志,2013,23(14):108-112.
- [12] 柯诗文,黄国栋,赵俊.抗癌抑瘤方联合CapeOx方案治疗晚期结直肠癌[J].中成药,2015,37(1):49-54.
- [13] 陈龄,马耀凯,李鑫.扶正抑瘤方联合乌苯美司胶囊治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].癌症进展,2016,14(4):357-359.
- [14] 柴延兰,肖菊香,锁爱莉,等.贝伐珠单抗联合化疗治疗晚期结直肠癌的临床观察[J].现代肿瘤医学,2013,21(9):2040-2043.
- [15] 周华,张颖,张楠,等.晚期结直肠癌治疗及临床特点[J].现代肿瘤医学,2016,24(7):1075-1079.
- [16] 汪金云,邓文霞,王跃华.不同化疗方案用于晚期结直肠癌治疗中的疗效比较[J].实用癌症杂志,2014,29(4):477-479.
- [17] 刘芳腾,欧阳喜,张官平,等.循环核酸在结直肠癌中的应用及研究现状[J].广东医学,2016,37(11):1734-1738.
- [18] 李晶晶,魏志刚,段雪飞,等.T4期结直肠癌根治术后早期腹腔热灌注化疗的临床研究[J].中国普通外科杂志,2016,25(4):470-474.
- [19] 王正冬,周爱明,金根培.进展期结直肠癌患者术中行氟尿嘧啶腹腔区域性量化缓释化疗的效果观察[J].山东医药,2012,52(27):84-85.
- [20] 徐婵媛.健脾补肾祛瘀解毒法联合热疗、化疗治疗晚期结直肠癌的临床研究[D].广州:广州中医药大学,2011.

(2017-03-23 收稿 责任编辑:王明)