

临床研究

龟鹿二仙胶巴布剂治疗结直肠癌化疗后
不良反应的临床效果

赵 旻 刚丽丽 于 宇

(北京市昌平区中西医结合医院, 北京, 1022080)

摘要 目的:探讨龟鹿二仙胶巴布剂治疗结直肠癌化疗后不良反应的临床效果。方法:回顾性分析 2014 年 10 月至 2016 年 10 月直肠癌患者实施化疗 80 例临床案例,按治疗方案不同,将其分为龟鹿二仙胶巴布剂组和单一化疗组,各 40 例。单一化疗组采用 FOLFIRI 方案化疗及对症治疗,而龟鹿二仙胶巴布剂组在单一化疗组的基础上加用龟鹿二仙胶巴布剂治疗。统计分析 2 组患者治疗前后中医症状积分、外周血细胞及 T 细胞亚群的变化。结果:化疗后 7 d,2 组患者中医症状总分均有明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$),而化疗后 14 d,龟鹿二仙胶巴布剂组中医症状总分明显低于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后 7 d,2 组患者白细胞和中性粒细胞均较化疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而化疗后 14 d,单一化疗组白细胞和中性粒细胞均较化疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而龟鹿二仙胶巴布剂组基本恢复到化疗前水平,且明显高于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而化疗前后 2 组患者血小板无明显变化;化疗后 7 d,龟鹿二仙胶巴布剂组患者 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 有轻微的升高,而单一化疗组有轻微下降,龟鹿二仙胶巴布剂组明显高于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);龟鹿二仙胶巴布剂组 $CD8^+$ 明显低于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后 14 d,龟鹿二仙胶巴布剂组 $CD4^+$ 及 $CD4^+/CD8^+$ 明显高于单一化疗组,而 $CD8^+$ 明显低于单一化疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:龟鹿二仙胶巴布剂治疗结直肠癌化疗患者,能有效改善化疗后骨髓抑制等不良反应,以及对患者体力及免疫力有促进作用。

关键词 结直肠癌;化疗;龟鹿二仙胶巴布剂;不良反应

Clinical Research of Guilu Erxian Babu Solution in the Treatment of Adverse
Reactions of Colorectal Cancer after Chemotherapy

Zhao Min, Gang Lili, Yu Yu

(Changping Hospital of Integrated traditional Chinese and Western medicine, Beijing 102208, China)

Abstract **Objective:** To observe the effect of Guilu Erxian Babu solution in the treatment of adverse reactions after chemotherapy for colorectal cancer. **Methods:** A total of 80 colorectal cancer patients were selected from October 2014 to October 2016. Then they were divided into a control group ($n=40$) and an experimental group ($n=40$). The control group was given FOLFIRI chemotherapy, on the basis of that, the experimental group was given Guilu Erxian Babu solution. Statistically analyze oTCM symptoms integral, the change of peripheral blood cells and T cells subgroup of the two groups before and after treatment. **Results:** White blood cells and neutrophils after chemotherapy in the experimental group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant. $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ after chemotherapy in the experimental group were higher than those of the control group, and the difference was statistically significant. **Conclusion:** Guilu Erxian Babu solution can effectively improve adverse reactions induced by chemotherapy such as bone marrow suppression. It can also benefit the patients' physical strength and immunity.

Key Words Guilu Erxian Babu solution; Colorectal cancer; Chemotherapy; Adverse reaction

中图分类号: R242; R735 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2017.11.011

结直肠癌在国内发病率每年增加 4.2%, 发病率及死亡率均极高的一种恶性肿瘤, 由于早期无明显症状而致确诊时比较晚, 同时术后预后较差, 而导

致该病死亡率偏高^[1]。据报道, 具备根治手术指征仅有 55%~65% 患者, 术后患者容易出现复发或转移^[2]。目前, 化疗广泛应用于结直肠癌非手术或手

术前后的辅助或姑息性治疗,但其给患者带来极大的不良反应,例如,骨髓抑制、免疫功能下降等^[3]。本研究探讨龟鹿二仙胶巴布剂治疗结直肠癌化疗后不良反应,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2014 年 10 月至 2016 年 10 月于本院直肠癌患者实施化疗 80 例临床案例,按治疗方案不同,将其分为龟鹿二仙胶巴布剂组和单一化疗组,各 40 例。龟鹿二仙胶巴布剂组:男 29 例,女 11 例,年龄 32 ~ 67 岁,平均年龄 (52.32 ± 10.32) 岁,结肠癌 26 例,直肠癌 14 例,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 23 例;单一化疗组:男 24 例,女 16 例,年龄 30 ~ 68 岁,平均年龄 (51.44 ± 11.63) 岁,结肠癌 28 例,直肠癌 12 例,Ⅲ期 14 例,Ⅳ期 26 例;本研究所有案例均得院伦理委员会审核批准。2 组患者癌症部位、化疗方法、癌症分期等比较;差异无统计学意义 ($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 依据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4] 结直肠癌诊断标准进行疾病诊断,依据《AJCC 癌症分期手册》^[5] 分期进行分期;依据《现代中医肿瘤学》^[6] 大肠癌辨证分型中的脾肾亏虚进行中医诊疗。

1.3 纳入标准 1)均为结直肠癌患者,且在Ⅲ-Ⅳ期;2)均能接受 FOLFIRI 方案化疗,且生存期预计 3 个月以上;3)患者配合治疗,且家属签署同意书。

1.4 排除标准 1)对该药物过敏者;2)患者伴随其他严重性或精神上疾病。

1.5 脱落与剔除标准 研究期间要求退出者;2)治疗期间病情加重者;3)治疗疗程未完成而死亡者;4)病情改变需要改变治疗药物者。

1.6 治疗方法 龟鹿二仙胶巴布剂组:1)第 1 天静脉滴注 180 mg/m² 伊立替康(商品名:艾力,100 mg/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司),在 30 ~ 90 min 滴完,之后静脉滴注 400 mg/m² 亚叶酸钙(200 mg/瓶,

德州德药制药有限公司),用时 2 h,同时静脉推注 400 mg/m² 氟尿嘧啶(250 mg/瓶,江苏恒瑞医药股份有限公司);2)第 2、3 天静脉滴注 2 400 mg/m² 5-氟尿嘧啶,用泵维持 46 ~ 48 h;3)化疗第 1 天开始用龟鹿二仙胶巴布剂(武汉孚莱医药科技有限公司,2 g/贴)外敷神阙穴,2 d 更换,治疗 14 d 为 1 个疗程,1 个疗程后对指标进行观察。

单一化疗组:1)化疗方案与龟鹿二仙胶巴布剂组一致;2)化疗第一天同时使用成分、外形、气味等与龟鹿二仙胶巴布剂一致而不含中药成分的安慰剂巴布剂(武汉孚莱医药科技有限公司)。

1.8 指标观察 1)近期疗效判断:参照 WHO 实体瘤的客观疗效评价标准,完全缓解为目前病灶全部消失,维持 4 周以上;治疗前病灶直径缩小 30% 以上,且维持 4 周以上;稳定为治疗前病灶直径缩小 30% 以下或增加 20% 以下;进展为治疗前的病灶直径增加 20% 以上或出现新的病灶。2)中医症状积分:记录化疗前、化疗后 7、14 d 乏力、呕吐、便溏、自汗盗汗及纳差不良症状评分,其中每项中,0 分为正常,1 ~ 3 分为轻度异常,4 ~ 6 分为中度异常,7 ~ 9 分为重度异常;3)外周血细胞:分别于化疗前,化疗后 7、14 d 抽取患者静脉血检测外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数情况;4)T 细胞亚群:分别有化疗前、化疗后 7、14 d 抽取患者静脉血检测其 T 细胞亚群变化情况。

1.9 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行统计分析,计量资料采用 t 检验,以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者中医症状积分比较 化疗后 7 d,2 组患者中医症状总分均有明显提高,差异有统计学意义 ($P<0.05$),而化疗后 14 d,龟鹿二仙胶巴布剂组中医症状总分明显低于单一化疗组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者中医症状积分 ($\bar{x} \pm s$, 分)

组别	总分	乏力	呕吐	便溏	自汗盗汗	纳差
龟鹿二仙胶巴布剂组 ($n=40$)						
化疗前	12.11 ± 6.21	4.82 ± 1.62	0.12 ± 0.43	0.24 ± 0.42	1.32 ± 1.06	2.38 ± 1.41
化疗后 7 d	20.01 ± 5.22 *	5.59 ± 1.71 *	3.04 ± 1.54 *	1.95 ± 1.45 *	1.40 ± 0.86	5.68 ± 1.47 *
化疗后 14 d	12.14 ± 5.87 [△]	4.03 ± 1.51 * [△]	0.55 ± 0.32	0.38 ± 0.68	0.57 ± 0.65 * [△]	2.08 ± 1.51 * [△]
单一化疗组 ($n=40$)						
化疗前	13.04 ± 6.53	5.06 ± 1.68	0.14 ± 0.48	0.29 ± 0.23	1.42 ± 0.88	2.84 ± 1.74
化疗后 7 d	21.13 ± 5.88 *	6.23 ± 1.92 *	2.96 ± 1.08 *	2.18 ± 1.42 *	1.31 ± 1.27 *	5.38 ± 2.34 *
化疗后 14 d	14.72 ± 5.42	5.43 ± 2.04	0.40 ± 0.63	0.63 ± 0.72	1.42 ± 1.15	2.96 ± 1.75

注:与同组化疗前比较,* $P<0.05$,与单一化疗组化疗后 14 d 比较,[△] $P<0.05$

2.2 2 组患者外周血细胞比较 化疗后 7 d,2 组患者白细胞和中性粒细胞均较化疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而化疗后 14 d,单一化疗组白细胞和中性粒细胞均较化疗前明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),而龟鹿二仙胶巴布剂组基本恢复到化疗前水平,且明显高于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而化疗前后 2 组患者血小板无明显变化。见表 2。

表 2 2 组患者外周血白细胞、中性粒细胞、血小板计数($\bar{x} \pm s$)			
组别	白细胞 ($10^9/L$)	中性粒细胞 (%)	血小板 ($10^9/L$)
龟鹿二仙胶巴布剂组 ($n = 40$)			
化疗前	6.33 $\pm$ 3.11	4.45 $\pm$ 2.48	167.35 $\pm$ 36.54
化疗后 7 d	3.14 $\pm$ 1.30 *	1.86 $\pm$ 0.96 *	155.42 $\pm$ 28.65
化疗后 14 d	5.49 $\pm$ 1.47 Δ	3.78 $\pm$ 1.47 Δ	164.96 $\pm$ 38.62
单一化疗组($n = 40$)			
化疗前	6.21 $\pm$ 2.93	4.58 $\pm$ 2.47	167.62 $\pm$ 32.52
化疗后 7 d	3.01 $\pm$ 1.05 *	1.94 $\pm$ 1.04 *	153.72 $\pm$ 29.63
化疗后 14 d	3.85 $\pm$ 1.29 *	2.91 $\pm$ 1.52 *	157.82 $\pm$ 33.42

注:与同组化疗前比较,* $P < 0.05$,与单一化疗组化疗后 14 d 比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 2 组患者化疗前后 T 细胞亚群的变化情况比较 化疗后 7 d,龟鹿二仙胶巴布剂组患者 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 有轻微的升高,而单一化疗组有轻微下降,龟鹿二仙胶巴布剂组明显高于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$);龟鹿二仙胶巴布剂组 CD8⁺ 明显低于单一化疗组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。化疗后 14 d,龟鹿二仙胶巴布剂组 CD4⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 明显高于单一化疗组,而 CD8⁺ 明显低于单一化疗组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 2 组患者化疗前后 T 细胞亚群情况($\bar{x} \pm s$)			
组别	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
龟鹿二仙胶巴布剂组 ($n = 40$)			
化疗前	38.12 $\pm$ 2.92	23.52 $\pm$ 3.52	1.71 $\pm$ 0.35
化疗后 7 d	39.62 $\pm$ 3.01 *	22.53 $\pm$ 3.21 *	1.82 $\pm$ 0.37 *
化疗后 14 d	42.32 $\pm$ 3.10 Δ	21.75 $\pm$ 3.08 Δ	1.96 $\pm$ 0.38 Δ
单一化疗组($n = 40$)			
化疗前	38.75 $\pm$ 2.88	23.17 $\pm$ 3.62	1.68 $\pm$ 0.32
化疗后 7 d	34.62 $\pm$ 2.14	24.65 $\pm$ 3.41	1.64 $\pm$ 0.35
化疗后 14 d	37.52 $\pm$ 2.64	23.42 $\pm$ 3.54	1.68 $\pm$ 0.23

注:与单一化疗组化疗后 14 d 比较,* $P < 0.05$,与单一化疗组化疗后 14 d 比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

结直肠癌最优效的治疗方法是手术联合化疗,

但化疗的不良反应相当大^[7]。西方医学的临床实践中对化疗后严重不良反应控制没有取得理想的效果,因此,更多学者往中西医结合方面研究,在提高患者免疫力、降低不良反应等方面取得较好的疗效,并能广泛应用于临床上^[8-10]。

本研究龟鹿二仙胶巴布剂对结直肠癌患者化疗后不良反应的影响,据报道显示,结直肠癌患者化疗后会存在肾亏精虚、脾肾不足、阴阳两虚等证。有研究者回顾临床案例分析发现结直肠癌患者肾阴虚证、脾虚证、气血两虚证。因此,报道中认为阴阳双补、健脾补肾、填精益髓的相关中药有利于缓解结直肠癌化疗后不良反应^[11-13]。该类中药能有效改善化疗后患者骨髓抑制和免疫力下降的不良反应,其中龟鹿二仙胶类也曾有报道^[14]。龟鹿二仙胶主要含有人参皂苷 Rg1、人参二醇、多糖等成分,能有效促进生成 CD34⁺ 并诱导其分化,能直接作用与造血因子。有研究应用鹿角活性成分到化疗小鼠,能有效稳定其外周白介素-2、血细胞、抗卵蛋白抗体水平,同时能使骨髓单个核细胞有效增殖和分化,能提高骨髓造血功能和促进骨髓干细胞增殖和分化^[15-16]。总之,龟鹿二仙胶整方有效保护骨髓造血干细胞及 T 淋巴细胞。本研究结果显示,单一化疗组,化疗期间外周血白细胞和中性粒细胞会明显下降,且化疗后 14 d 内患者外周血白细胞及中性粒细胞仍处于较低水平,而龟鹿二仙胶巴布剂组患者化疗期间,外周血白细胞及中性粒细胞没有明显变化,而化疗后 14 d 有明显恢复至正常水平,则可显示了龟鹿二仙胶巴布剂对结直肠癌化疗患者能有效改善骨髓抑制作用,据报道显示,能有效干预结直肠癌化疗后骨髓抑制,能有利于患者化疗期间维持药物必须剂量,从而提高治疗效果^[17-19]。此外在中医临床症状方面分析,2 组患者化疗期间中医临床症状均较明显,而龟鹿二仙胶巴布剂组患者化疗后 14 d 症状改善较为明显,则有利于提高患者生命质量。结果还显示了,单一化疗组患者化疗期间 CD4⁺ 减少,而 CD8⁺ 升高,而龟鹿二仙胶巴布剂组患者化疗期间 CD4⁺ 有轻微升高,而 CD8⁺ 轻微减少,则可显示了单一化疗组患者在化疗期间免疫功能降低,而龟鹿二仙胶巴布剂组能保持较好的免疫功能。肿瘤研究显示,免疫功能状态与肿瘤的发生、发展有密切的关系,免疫功能降低时会一定程度上加速病情的发展,而 T 细胞介导细胞免疫抗肿瘤免疫防御起到重要的作用^[20-21]。T 细胞亚群保持平衡状态能有利稳定机体细胞免疫,主要是通过 CD4⁺ 及 CD8⁺ 相互调

节完成, $CD4^+ / CD8^+$ 值代表着机体免疫状态, 比值越高, 则显示细胞抵抗肿瘤能力越强。则可得若能在结直肠癌患者化疗期间稳定或增强其免疫力能提高化疗效果、改善化疗后不良反应等作用。

综上所述, 龟鹿二仙胶巴布剂对结直肠癌患者化疗后患者, 能有效改善化疗后骨髓抑制, 能促进患者体力和免疫力稳定及恢复。

参考文献

- [1] 周总光, 杨烈, 李园, 等. 我国结直肠癌 30 年变迁与应对策略[J]. 中国实用外科杂志, 2012, 32(9): 693-696.
- [2] 陈永昌, 安欣, 张乐, 等. 奥沙利铂辅助化疗失败后一线再引入治疗晚期结直肠癌的研究[J]. 中国肿瘤临床, 2012, 39(13): 927-931.
- [3] 李悠然, 陈邑岐, 王浩, 等. 中药汤剂联合静脉化疗方案对结直肠癌患者细胞免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(10): 2035-204.
- [4] 中国抗癌协会. 新编常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 2002: 9-11.
- [5] 国癌症联合委员会与国际抗癌联合会 TNM 委员会. AJCC 癌症分期手册[M]. 沈阳: 辽宁科学技术出版社, 2010: 8-10.
- [6] 陈锐深. 现代中医肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 509-515.
- [7] 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, 22(6): 204-209.
- [8] 魏澹宁, 林胜友, 张卫平, 等. 龟鹿二仙胶巴布剂治疗结直肠癌化疗后不良反应临床研究[J]. 中医学报, 2016, 31(8): 1082-1085.
- [9] Gerber DE, Schiller JH. Maintenance chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: new life for an old idea[J]. J Clin Oncol, 2013, 31(8): 1009-1020.
- [10] Masui K, Gini B, Wykosky J, et al. A tale of two approaches: complementary mechanisms of cytotoxic and targeted therapy resistance may inform next-generation cancer treatments[J]. Carcinogenesis, 2013, 34(4): 725-738.
- [11] 王珏, 徐凯, 高聚伟, 等. 龟鹿二仙胶巴布剂对化疗后患者白细胞减少的干预作用[J]. 浙江中西医结合杂志, 2015, 25(7): 665-667.
- [12] 黄丹丹, 胡丰良, 孙锋, 等. 中药联合促进术后恢复方案在结直肠癌术后研究进展[J]. 新中医, 2015, 47(3): 251-253.
- [13] 王珏, 魏澹宁, 张卫平, 等. 龟鹿二仙胶巴布剂辅助治疗大肠癌患者化疗后骨髓抑制的临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2014, 34(8): 947-951.
- [14] 许炜茹, 张青, 富琦, 等. 升血汤对转移性结直肠癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2230-2232.
- [15] 陈杨, 王艳荣, 石燕, 等. 晚期结直肠癌患者一线 FOLFOX 化疗引起的骨髓抑制与预后的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2015, 23(3): 502-509.
- [16] 王锦鹏. 参附注射液对晚期结直肠癌化疗患者白细胞的影响[J]. 中国实用医药, 2012, 7(21): 166-167.
- [17] 许炜茹, 张青, 富琦, 等. 升血汤对转移性结直肠癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2230-2232.
- [18] 崔红英. 两种不同术式对卵巢良性肿瘤患者免疫功能的影响[J]. 河南外科学杂志, 2012, 18(2): 66-67.
- [19] 董天秀, 任欢, 杨秀华. 靶向调节性 T 细胞的肿瘤免疫治疗的研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2014, 37(1): 6-9.
- [20] 朱晓文, 王欣, 朱尤庆, 等. $CD4^+ CD25^+$ 叉头框蛋白 p3 + 调节性 T 细胞在结直肠癌中抑制肿瘤免疫的机制[J]. 中华实验外科杂志, 2014, 31(7): 1578-1581.
- [21] 张爱军, 严姣华, 陶京, 等. $CD4^+ CD25^+ Foxp3^+$ 调节性 T 细胞对结直肠癌肿瘤免疫的影响及与临床病理的关系[J]. 中国现代普通外科进展, 2016, 19(7): 505-510.

(2017-01-09 收稿 责任编辑: 杨觉雄)