

“肠复方”治疗晚期难治性大肠癌 30 例临床研究

梁 慧 谢胜军 曾 伟 李 伟 李晓萍 尚 姣 杨 春
(湖南省肿瘤医院、中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院,湖南长沙 410208)

摘 要 目的:观察肠复方对晚期难治性大肠癌的临床疗效。方法:60 例经多种化疗方案治疗后进展的晚期转移性大肠癌患者,随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组给予中药肠复方及最佳对症支持治疗,对照组单纯给予最佳对症支持治疗,治疗直至患者失访或者死亡。治疗 2 个月后观察 2 组患者治疗前后的中医症候积分改善率、生存质量改善率、瘤体稳定率、免疫指标和安全性指标的变化。随访 2 年,随访结束后统计患者半年生存率、1 年生存率及 2 年生存率,计算中位生存时间。结果:治疗 2 个月后治疗组中医症候积分改善率为 76.7%,卡氏评分总有效率为 86.7%,瘤体控制率为 60.0%,均明显高于对照组的 43.3%、53.3%、33.3%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。在免疫指标方面,治疗组 NK 细胞数量、CD4/CD8 比值较治疗前明显增加($P<0.05$),也明显高于对照组($P<0.05$);治疗组的半年生存率、1 年生存率、2 年生存率分别为 92.8%、57.1%、14.2%,中位生存期为 13 个月,均明显高于对照组($P<0.05$)。结论:肠复方治疗晚期转移性大肠癌能够有效改善患者症状,提高生存质量,控制瘤体增长,调节免疫及延长患者的中位生存期,提高患者的生存率。

关键词 大肠癌 肠复方 生存质量 瘤体控制率 NK 细胞数 CD4/CD8

中图分类号 R735.34 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2017)05-0036-04

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是常见的恶性肿瘤。2014 年中国肿瘤登记年报报道中国大肠癌发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中均居第 5 位^[1]。由于大肠癌早期症状不明显,约 20%~25% 病例发现时已是晚期,即使早期患者在根治性切除后约 50%~60% 会出现复发或转移^[2],我国存在大量的晚期大肠癌患者。晚期大肠癌治疗以全身化疗及靶向治疗为主,耐药是化疗失败的主要原因,对于二线化疗后进展的这部分病人,目前尚缺乏有效的治疗手段,临床上属于难治性晚期大肠癌。目前晚期大肠癌经最优治疗后中位生存时间仍仅为 30 个月左右^[3]。中医药治疗是大肠癌综合治疗中的一种重要手段,在改善患者临床症状、提高生存质量、控制瘤体、延长生存期以及调节免疫等方面均显示出独特的优势。对于多线化疗后病情进展的晚期大肠癌患者,单纯的中医中药治疗是合适的治疗选择。因此我科进行了单纯使用中药肠复方治疗晚期难治性转移性大肠癌的临床研究,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取 2012 年 6 月 1 日至 2014 年 6 月 1 日就诊于湖南省肿瘤医院的晚期转移性大肠癌患者 60 例,所有病例均经病理学确诊,均经多种(≥ 2)化疗方案治疗后影像学确认病情出现进展,

按照随机数字表法随机分为治疗组和对照组,每组 30 例。治疗组男 18 例,女 12 例;年龄 31~69 岁,平均年龄(56.12 ± 6.32)岁;卡氏评分 60~69 分 23 例,70~79 分 5 例,80~89 分 2 例;其中结肠 18 例,直肠 12 例;低分化腺癌 6 例,中分化腺癌 16 例,高分化腺癌 8 例;转移器官数目 ≤ 1 个部位 5 例, ≥ 2 个部位 25 例。对照组男 16 例,女 14 例;年龄 29~71 岁,平均年龄(57.23 ± 7.12)岁;卡氏评分 60~69 分 20 例,70~79 分 7 例,80~89 分 3 例;其中结肠 16 例,直肠 14 例;低分化腺癌 7 例,中分化腺癌 16 例,高分化腺癌 7 例;转移器官数目 ≤ 1 个部位 9 例, ≥ 2 个部位 21 例。2 组患者性别、年龄、病理类型、卡氏评分、转移器官计数等一般资料比较,无统计学差异($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 西医诊断参照中国卫生部主编的《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[4]中的相关标准,所有病例均获得组织病理学确诊。临床分期标准:分期符合 UICC 的 TNM 分期标准(2010 版)IV 期。中医诊断标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]及 2010 版《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[6]有关大肠癌的诊断标准,符合脾虚气滞、湿瘀毒结证型。主证:腹胀痛或腹内肿块,神疲乏力,纳呆痞满,黏液便或血便;次症:面色苍白,大便结或溏薄;舌淡暗或舌暗

基金项目:湖南省中医药管理局项目(2012140);中南大学湘雅临床大数据系统项目

紫,有瘀点或瘀斑,脉细或弱。具有全部主症,次症 1 项结合舌脉可诊断。

1.3 纳入标准 (1)确诊为晚期大肠癌者;(2)符合脾虚气滞、湿瘀毒结证者;(3)均经多种(≥ 2)化疗方案治疗以后影像学确认病情出现进展;(4)至少有一处可测量的病灶;(5)心、肝、肾无严重的器质性和功能性病变;(6)年龄 20~79 岁;(7)卡氏评分 60 分以上;(8)预计生存期 3 个月以上;(9)神志清楚,能够进行交流;(10)患者依从性好。

1.4 排除标准 (1)出现肠梗阻或不全性肠梗阻需要紧急处理者;(2)脑转移或单纯骨转移者;(3)严重感染患者;(4)胃肠道穿孔倾向者;(5)精神病和意识障碍不能合作者;(6)妊娠或哺乳期妇女。

1.5 剔除标准 (1)实验过程中出现其他严重并发症者;(2)病情急剧恶化需采取紧急处理措施者;(3)因病情需要暂停治疗和(或)转做其他治疗、未完成治疗者;(4)未按规定用药,无法判断疗效者。

2 治疗方法

2.1 对照组 单纯予以对症支持治疗。

2.2 治疗组 在对症支持治疗基础上加服中药肠复方治疗。肠复方药物组成:黄芪 30g,白术 15g,陈皮 10g,麦芽 15g,鸡内金 15g,薏苡仁 30g,香附 15g,郁金 15g,莪术 15g,地鳖虫 15g,半枝莲 30g,蛇舌草 30g,壁虎 12g,甘草 6g。所有药物均为湖南省肿瘤医院中药房提供的精装中药饮片,每日 1 剂,水煎 2 次,早晚分服。

2 组患者均治疗直至失访或者死亡。

3 疗效观察

2 组患者治疗 2 个月后观察中医症候积分改善率、生存质量改善率、瘤体稳定率、免疫指标和安全性指标的变化。随访时间为 2 年,随访结束后统计患者半年生存率、1 年生存率及 2 年生存率,计算中位生存时间。

3.1 近期疗效观察

3.1.1 中医症候积分 参照《中药新药临床研究指导原则》^[5]^[12] 大肠癌的有关症状分级量化标准,将大肠癌患者临床常见症状分为无症状 0 分,轻度 1 分,中度 2 分,重度 3 分,于治疗前和治疗 2 个月后分别观察记录 1 次,前后累计积分进行比较。积分比=(治疗后积分-治疗前积分)/治疗前积分 $\times 100\%$ 。显效:70% $\leq$ 积分比 $\leq 100\%$;有效:30% $\leq$ 积分比 $< 70\%$;无效:达不到有效标准。以显效率+有效率计为改善率。

3.1.2 生存质量 采用 KPS 评分标准,分为 0~100 分,治疗前和治疗 2 个月后进行 KPS 评分比较。有效:治疗后 KPS 评分较治疗前评分 ≥ 10 分;稳定:治疗后 KPS 评分较治疗前增加或减少 < 10 分;无效:

治疗后 KPS 评分较治疗前评分下降 ≥ 10 分。以有效率+稳定率记为总有效率。

3.1.3 瘤体控制率 采用 2009 年公布的实体瘤疗效评价标准修订版 RECIST1.1 版^[7],于治疗前、后通过影像学(CT、MRI 或 PET-CT)各检测 1 次,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD),控制率=(CR 例数+PR 例数+SD 例数)/总例数 $\times 100\%$;有效率=(CR 例数+PR 例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.1.4 免疫指标 分别于治疗前后检测患者外周血中 NK 细胞数量及 CD4/CD8 细胞数量比值的变化。

3.1.5 安全性指标 治疗前后检测患者心电图、三大常规及肝肾功能。

3.2 远期疗效观察 对所有入组患者进行定期随访,每 2 个月随访 1 次,记录随访结果,末次随访时间为 2016 年 6 月 1 日。入组后至患者死亡时间或患者末次随访时间为患者总生存时间,记录随访结果,统计中位生存期,计算患者半年生存率、1 年生存率及 2 年生存率。

3.3 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计学软件包,计量资料采用 t 检验,不符合正态分布的采用秩和检验,计数资料分别采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为有统计学差异,生存分析采用 Kaplan-Meier 法,并通过 Logrank、Breslow 检验进行生存曲线比较。

3.4 治疗结果

3.4.1 2 组患者中医症候积分改善情况比较 见表 1。治疗组中医症候积分改善率为 76.7%,对照组改善率为 43.3%,组间比较有统计学差异($P < 0.05$),提示肠复方能有效减轻患者肿瘤相关症候。

表 1 治疗组与对照组中医症候积分改善情况比较 例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	改善率(%)
治疗组	30	9(30.0)	14(46.7)	7(23.3)	76.7*
对照组	30	3(10.0)	10(33.3)	17(56.7)	43.3

注:*与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.4.2 2 组患者卡氏评分改善情况比较 见表 2。治疗后治疗组 KPS 评分改善总有效率为 86.7%,对照组为 53.3%,组间比较有统计学差异($P < 0.05$),提示肠复方有改善患者生活质量的作用。

表 2 治疗组与对照组 KPS 评分改善情况比较 例(%)

组别	例数	有效	稳定	无效	总有效率(%)
治疗组	30	7(23.3)	19(63.3)	4(13.3)	86.7*
对照组	30	4(13.3)	12(40.0)	14(46.7)	53.3

注:*与对照组比较, $P < 0.05$ 。

3.4.3 2 组患者瘤体控制率比较 见表 3。治疗组瘤体控制率为 60.0%,对照组为 33.3%,组间比较有统计学差异($P < 0.05$),提示肠复方具有一定的控制

瘤体增长的作用。

表3 治疗组与对照组瘤体控制率比较 例

组别	例数	CR	PR	SD	PD	有效率(%)	瘤体控制率(%)
治疗组	30	0	0	18	12	0	60.0*
对照组	30	0	0	10	20	0	33.3

注: *与对照组比较, $P<0.05$ 。

3.4.4 2组患者免疫指标变化比较 见表4。治疗前2组患者NK细胞数量及CD4/CD8细胞数量比值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。治疗后治疗组NK细胞数量、CD4/CD8比值升高, 与治疗前比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。对照组治疗后NK细胞数量较治疗前降低, 差异有统计学意义($P<0.05$); CD4/CD8比值较治疗前有所降低, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后组间NK细胞数量、CD4/CD8比值比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结果提示肠复方能提高晚期大肠癌患者NK细胞数量和CD4/CD8比值, 改善患者的细胞免疫功能。

表4 治疗组与对照组治疗前后免疫指标变化情况比较

组别	例数	时间	NK细胞数量(%)	CD4/CD8
治疗组	30	治疗前	34.44±6.58	1.32±0.39
		治疗后	49.26±6.90**	1.85±0.40**
对照组	30	治疗前	36.93±5.65	1.39±0.39
		治疗后	33.27±9.51*	1.17±0.22

注: #与本组治疗前比较, $P<0.05$; *与对照组治疗后比较, $P<0.05$ 。

3.4.5 2组患者远期疗效比较 截止随访日期是2016年6月1日, 治疗组失访2例, 对照组失访3例, 治疗组28例和对照组27例纳入中位生存期统计。结果见表5, 提示肠复方对晚期大肠癌患者生存时间有一定的延长作用。

表5 治疗组与对照组患者中位生存期及生存率比较

组别	例数	中位生存期(月)	半年生存率	1年生存率	2年生存率
治疗组	28	13	92.8%	57.1%	14.2%
对照组	27	10	76.5%	40.7%	7.4%
组间P值		0.026	0.041	0.030	0.036

3.5 安全性指标 治疗组和对照组治疗前后心电图、三大常规及肝肾功能等方面均无明显变化, 提示肠复方用药安全。

4 讨论

全身化疗及靶向治疗是转移性大肠癌的主要治疗方式。目前常规以mFOLFOX6和FOLFIRI加或者不加靶向治疗互为晚期大肠癌的一线 and 二线化疗方案。初治的晚期大肠癌一线化疗方案有效率仅为40%~60%。二线化疗方案有效率低于30%, 二线化疗以后进展的患者化疗有效率更低, 通常有效率低于15%^[8-9]。肿瘤细胞耐药以及化疗相关毒副反

应是大肠癌化疗失败或者中止的主要原因。二线化疗后疾病进展的晚期大肠癌患者更多地表现为对化疗的抗拒, 此时患者对化疗的反应率低, 化疗疗效差。同时, 随着化疗周期的增加, 化疗对机体毒副损害也随着增加, 大部分患者因不能耐受化疗所带来的毒副反应而中止化疗^[10]。因此, 对于二线化疗后疾病进展的晚期大肠癌患者, 继续化疗并不是一个好的选择。目前对于此类病人, 结直肠癌临床指南推荐倾向给予最佳对症支持治疗或者参加临床试验研究。

目前肿瘤治疗观念已由尽可能消灭肿瘤转变为在延长生存的基础上最大限度地改善患者的生活质量。这与传统中医药强调“带瘤生存”理念不谋而合, 中医药具有辨证论治的个体化治疗、整体动态的调节作用、通过扶正祛邪不伤正气等优势, 使得中医药成为晚期大肠癌的重要治疗方法。目前大量临床研究显示中医药可减轻肿瘤相关症状, 提高晚期大肠癌患者生活质量, 延长患者生存时间, 提升患者免疫功能等^[11]。大肠癌属于中医“肠覃”“积聚”“脏毒”等范畴, 致病因素为虚、瘀、毒、湿, 其基本病机以正气亏虚为本, 气滞、血瘀、湿浊、癌毒为标。肠复方根据大肠癌虚、瘀、毒、湿的基本病机立法, 以健脾益气、理气活血、燥湿解毒为基本治法。肠复方中黄芪甘温健脾益气为君; 白术为臣, 燥湿健脾, 加强益气助运之力; 薏苡仁甘淡, 健脾渗湿; 佐以陈皮加强健脾理气化湿之力; 麦芽、鸡内金和胃降逆止呕; 地鳖虫、莪术行气、破血、化瘀; 白花蛇舌草、半枝莲苦寒清热解毒, 兼以抗癌; 郁金、香附行气活血; 甘草甘温, 益气和中, 调和诸药。现代药理研究显示, 肠复方的组成药物大多具有抑制肿瘤细胞增殖、诱导细胞凋亡、抑制新生血管生成、抑制侵袭和转移、调节免疫等作用。前期研究显示, 肠复方与化疗联合应用治疗大肠癌有提高化疗有效率、减轻化疗不良反应、增强免疫、稳定瘤体等作用^[12], 能抑制结肠癌荷瘤小鼠肿瘤生长, 延长生存时间, 并抑制肿瘤细胞增殖, 诱导其凋亡, 同时能下调荷瘤小鼠肿瘤组织微环境血管内皮生长因子、基质金属蛋白酶等因子的表达^[13-14]。

本研究结果表明, 在对症支持治疗的基础上加用肠复方可明显提高晚期难治性大肠癌患者中医证候积分和生存质量, 控制瘤体生长。NK细胞、CD4+T、CD8+T细胞是机体抗肿瘤的主要免疫细胞, 晚期大肠癌患者血液中NK细胞、CD4+T、CD8+T细胞数量明显减少, CD4/CD8比值降低, 提示机体免疫功能低下, 是晚期大肠癌不良的预后指标。本研究结果显示, 肠复方可明显提高NK细胞数量及

CD4/CD8 比值,提示肠复方有一定的提升机体免疫细胞数量、增强机体免疫功能的作用。在远期疗效方面,肠复方治疗组的中位生存期及半年、1 年、2 年生存率均明显高于单纯使用对症支持治疗的对照组,且用药安全。由于本研究样本量较小、病源局限等因素,可能使研究结果存在一定的偏倚,鉴于本研究取得的良好结果,下一步拟扩大样本数量,按随机、多中心、双盲对照试验设计要求进一步研究肠复方改善晚期难治性大肠癌的临床疗效。

参考文献

- [1] 赫捷,陈万青.2014 中国肿瘤登记年报[M].北京:清华大学出版社,2015:7.
- [2] 赖少清,鞠凤环,王贵齐,等.2004~2008 年 704 例大肠癌临床流行特征[J].中国肿瘤,2010,19(2):111.
- [3] SIEGEL R,NAISHADHAM D,JEMAL A.Cancer statistics for Hispanics/Latinos,2012 [J].CA Cancer J Clin,2012,62(5):283.
- [4] 中华人民共和国卫生部医政司.中国常见恶性肿瘤诊治规范[M].2 版.北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1991:7.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:221.
- [6] 林洪生.恶性肿瘤中医诊疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:339.
- [7] EISENHAUER E A,THERASSE P,BOGAERTS J,et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline(version 1.1)[J].Eur J Cancer,2009,45(2):228.
- [8] GOLDBERG R M,SARGENT D J,MORTON R F,et al.

Randomized controlled trial of reduced -dose bolus fluorouracil plus leucovorin and irinotecan or infused fluorouracil plus leucovorin and oxaliplatin in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer:a North American Intergroup Trial[J]. J Clin Oncol,2006,24(21):3347.

- [9] LI J,XU JM,LI J,et al.Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) as a second line chemotherapy for refractory or metastatic colorectal cancer[J].Zhonghua Zhong Liu Za Zhi,2008,30(3):225.
- [10] 刘慧龙,王飞,刘彦芳,等.2 种 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌不良反应分析[J].中国新药杂志,2013(17):125.
- [11] 朱方勇,王斌,艾岩,等.健脾益气解毒方联合化疗治疗晚期大肠癌临床研究[J].现代中西医结合杂志,2016,25(3):261.
- [12] 梁松岳.肠复方合并化疗治疗大肠癌 40 例总结[J].湖南中医杂志,2005,21(2):33.
- [13] 梁慧,杨春,曾伟,等.肠复方对裸鼠肠癌微血管密度及血管内皮生长因子的影响[J].现代中西医结合杂志,2016,25(15):1604.
- [14] 梁慧,李伟,曾伟,等.“肠复方”对裸鼠肠癌原位移植瘤缺氧诱导因子-1 α 及基质金属蛋白酶-2 的影响[J].江苏中医药,2016,48(4):75.

第一作者:梁慧(1969—),女,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向为中西医结合防治恶性肿瘤。Liangh666@163.com

收稿日期:2016-11-27

编辑:吴 宁

(上接第 35 页)

参考文献

- [1] 张勇,陈建民,王黎明,等.微创全膝关节置换术治疗膝骨性关节炎的早期临床疗效研究[J].中国骨与关节损伤杂志,2013,28(10):963.
- [2] 王芳,古英,钟晓鸣.独活寄生汤联合功能锻炼治疗膝关节炎的临床观察[J].中医药导报,2015,21(24):61.
- [3] 岑祖怡,周剑鹏.独活寄生汤治疗膝关节骨性关节炎 50 例疗效观察[J].新中医,2010,42(8):50.
- [4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:351.
- [5] 彭颂,胥伯勇,曹力.单髁置换与全膝置换患者膝关节评分的比较:随机对照试验[J].中国组织工程研究,2015,19(48):7724.
- [6] BAKER P N,VAN DER MEULEN J H,LEWSEY J,et al.The role of pain and function in determining patient satisfaction after total knee replacement;DATA FROM

THE NATIONAL JOINT REGISTRY FOR ENGLAND AND WALES[J].Journal of Bone and Joint Surgery-British Volume,2007,89(7):893.

- [7] 王健.人工膝关节置换围手术期规范化疼痛管理 [D].广州:南方医科大学,2014.
- [8] 吴广文,褚剑锋,许惠凤,等.独活寄生汤的药理作用及其在治疗骨性关节炎中的应用[J].中医正骨,2012,24(1):36.
- [9] 张嘉倩.中医治疗膝骨性关节炎研究概况[J].实用中医内科杂志,2012,27(7):103.

第一作者:周承亮(1991—),男,硕士研究生,中医骨伤科专业(创伤及关节方向)。

通讯作者:周临东,医学硕士,主任中医师,硕士研究生导师。zhould200607@163.com

收稿日期:2016-11-23

编辑:吴 宁