

归芍六君子汤加减辅助化疗治疗大肠癌肝转移 25 例临床研究

史碧霄 曹云 李恒

(南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察归芍六君子汤加减组辅助伊利替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFIRI)化疗方案用于大肠癌肝转移的临床疗效和安全性。方法:48例确诊为大肠癌肝转移的患者随机分为治疗组25例和对照组23例。治疗组在FOLFIRI化疗方案的基础上加用归芍六君子汤加减,对照组单纯行FOLFIRI化疗方案,2组均以治疗21d为1个周期,治疗2个周期。观察2组患者近期疗效、中医证候疗效和生存质量改善情况、化疗反应发生情况、肝功能指标及肿瘤标志物指标变化情况。结果:治疗组患者生存质量总改善率、中医证候总有效率明显优于对照组($P<0.05$),治疗组腹泻发生率明显低于对照组($P<0.05$)。2组患者近期疗效、肝功能指标、肿瘤标志物指标以及恶心呕吐、肝肾功能损害和骨髓抑制发生率与对照组比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论:归芍六君子汤加减辅助FOLFIRI化疗方案可明显改善大肠癌肝转移患者的中医证候,提高患者的生存质量,降低化疗引起的腹泻发生率。

关键词 大肠癌肝转移 归芍六君子汤 CEA 抗肿瘤联合化疗方案

中图分类号 R735.34 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2018)12-0036-03

基金项目 江苏省中医消化病临床医学研究中心课题(BL2014100)

近年来,大肠癌的发病年龄日趋年轻化,其致死率在所有肿瘤中排名第3。肝脏是大肠癌血道转移主要的靶器官,肝转移灶的发生成为大肠癌肝转移患者最主要的致死因素^[1]。有研究者统计,15%~25%大肠癌患者初诊时已合并肝转移,且80%~90%患者的肝转移灶无法根治性切除^[2],这可能与肝脏受到门静脉和肝动脉的双重供血,血流丰富有关。伊利替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶(FOLFIRI)化疗方案是美国国立综合癌症网络指南治疗晚期大肠癌的推荐方案^[3],但往往伴随一系列不可避免的副反应,临床使用受限。以归芍六君子汤为基础的中药汤剂是我科治疗大肠癌肝转移的常用方,长期临床观察发现可减毒增效,使患者受益颇多。基于此,本研究选取归芍六君子汤加减联合FOLFIRI化疗方案治疗大肠癌肝转移,并与单纯化疗者对照,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2016年10月至2017年12月在江苏省中医院住院的大肠癌肝转移患者48例,采用随机抽样法分为治疗组与对照组。治疗组25例:男16例,女9例;中位年龄60岁;KPS均分77.6分;结肠癌15例,直肠癌10例。对照组23例:男15例,女8例;中位年龄60岁;KPS均分78.7分;结肠癌14

例,直肠癌9例。2组患者一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 大肠癌肝转移诊断依据《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(V2013)》^[4]中有关标准;分期标准依据第7版国际抗癌联盟结直肠癌TNM分期标准^[5];中医“脾气虚证”证候诊断标准参考《中药新药临床研究指导原则》^[6]拟定:食少纳呆,体倦乏力,神疲懒言,恶心呕吐,脘闷不适,食后腹胀,大便异常(溏泄或时溏时硬),舌质淡,舌体胖或有齿印,苔薄白,脉细弱。

1.3 纳入标准 经病理组织学和细胞学检查确诊为大肠癌,经手术探查或CT、MRI等辅助检查确诊有肝转移灶,TNM分期为Ⅳ期;符合中医脾气虚证诊断标准;造血系统、凝血功能、心肝肾功能基本正常;年龄在18~80岁,KPS评分60分以上,预计生存期3个月以上;患者知情同意并签署知情同意书,可随访。本研究方案经江苏省中医院医学伦理委员会审核通过。

1.4 排除标准 存在心、脑、肝、肾及造血系统等严重疾病者;未按治疗方案用药、资料不全、无法判断疗效者;对研究药物过敏者。

2 治疗方法

2.1 对照组 予盐酸伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司)180mg/m²,加入0.9%氯化钠注射液250mL

中,静脉滴注 1.5h, d1; 5-氟尿嘧啶(5-FU, 上海旭东海普药业有限公司) 400mg/m²加入 0.9%氯化钠注射液 20mL 中静脉推注, d1、d2, 续以 5-FU 600mg/m²静脉泵滴注 22h, d1; 亚叶酸钙(扬子江药业集团广州海瑞药业有限公司) 200mg/m², 加入 0.9%生理盐水 250mL 中, 静脉滴注 2h, d1、d2。化疗方案以 21d 为 1 个周期。

2.2 治疗组 化疗方案同对照组, 同时借鉴全国名中医刘沈林教授治疗大肠癌肝转移的经验, 以归芍六君子汤为主方化裁, 拟方如下: 炒党参 15g, 炒黄芪 15g, 炒白术 10g, 茯苓 15g, 当归 10g, 白芍 10g, 陈皮 6g, 法半夏 10g, 三棱 10g, 莪术 10g, 半枝莲 15g, 白花蛇舌草 15g, 炙甘草 3g。暖气呃逆, 脘腹胀满者, 加旋覆花 15g、代赭石 15g、枳壳 10g; 嘈杂烧心, 口渴便秘者, 加大生地 15g、石斛 10g、火麻仁 30g; 郁郁寡欢, 胁肋胀痛者, 加合欢皮 10g、制香附 10g、台乌药 10g; 餐后饱胀, 胃口不佳者, 加炒谷麦芽(各) 15g、焦建曲 15g、炙鸡内金 15g。中药汤剂由江苏省中医院中药房统一煎制, 每剂煎为 2 袋, 每袋 200mL, 早晚各服 1 袋, 以 21d 为 1 个周期。

2 组均治疗 2 个周期后进行疗效评价。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 近期疗效 客观疗效评价标准按照 WHO 实体瘤客观指标评价标准^[7], 分为完全缓解(CR, 肿瘤完全消失并至少维持 4 周)、部分缓解(PR, 肿瘤缩小 50% 以上并至少维持 4 周)、稳定(SD, 病灶缩小不足 50%)、进展(PD, 肿瘤增大超过 25% 或出现新病灶)。有效率(RR)为(CR+PR)%, 临床收益率(DCR)为(CR+PR+SD)%。

3.1.2 生存质量判定标准 以 KPS 评分标准为指标。显著改善: KPS 评分较治疗前增加 >20 分; 改善: KPS 评分较治疗前增加 ≥10 分; 稳定: KPS 评分较治疗前无增加或增加 <10 分; 下降: 治疗后 KPS 评分减少 ≥10 分。

3.1.3 中医症候疗效判定标准 根据《中药新药临床研究指导原则》^[6], 观察患者食少纳呆、体倦乏力、神疲懒言、恶心呕吐、脘闷不适、食后腹胀、大便异常(溏泄或时溏时硬)症状, 按无、轻、中、重度分别计 0、1、2、3 分, 2 组患者均于治疗前和治疗后进行

评分, 根据积分减少率评价疗效。积分减少率(%) = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前总积分 × 100%。显效: 中医症候积分减少 ≥70%; 有效: 中医症候积分减少 ≥30%, <70%; 无效: 中医症候积分减少 <30%。

3.1.4 化疗反应 依据美国国立癌症研究所(NCI)毒性反应标准观察和记录化疗不良反应的发生情况^[8]。

3.1.5 肝功能指标以及肿瘤标志物指标 治疗前后检测患者谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)、总胆红素(TBIL)、癌胚抗原(CEA)、甲胎蛋白(AFP)、糖类抗原 199(CA199)指标。

3.2 统计学方法 采用统计学软件 SPSS 22.0 对数据进行分析。计数资料比较用 χ^2 检验, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3.3 治疗结果

3.3.1 2 组患者近期疗效比较 见表 1。

3.3.2 2 组患者生存质量改善情况比较 见表 2。

3.3.3 2 组患者中医症候疗效比较 见表 3。

3.3.4 2 组患者化疗反应发生情况比较 见表 4。

3.3.5 2 组患者治疗前后肝功能指标及肿瘤标志物指标变化情况比较 治疗后 2 组患者肝功能指标及肿瘤标志物指标与治疗前比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 5。

4 讨论

大肠癌肝转移的病机关键是脾胃虚弱、正气不

表 1 治疗组与对照组近期疗效比较 例 (%)

组别	例数	CR	PR	SD	PD	RR (%)	DCR (%)
治疗组	25	0	9 (36.0)	9 (36.0)	7 (28.0)	36.0 [#]	72.0 [#]
对照组	23	0	8 (34.8)	7 (30.4)	8 (34.8)	34.8	65.2

注: #与对照组比较, $P > 0.05$ 。

表 2 治疗组与对照组治疗前后生存质量改善情况比较 例 (%)

组别	例数	显著改善	改善	稳定	下降	总改善率
治疗组	25	4 (16.0)	9 (36.0)	9 (36.0)	3 (12.0)	88.0 [*]
对照组	23	3 (13.0)	6 (26.1)	5 (21.7)	9 (39.1)	60.9

注: *与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 治疗组与对照组中医症候疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率 (%)
治疗组	25	4 (16.0)	15 (60.0)	6 (24.0)	76.0 [*]
对照组	23	2 (8.7)	9 (39.1)	12 (52.2)	47.8

注: *与对照组比较, $P < 0.05$ 。

表 4 治疗组与对照组化疗反应发生情况比较 例 (%)

组别	例数	腹泻	恶心呕吐	骨髓抑制	肝肾功能损害
治疗组	25	3 (12.0) *	6 (24.0)	4 (16.0)	3 (12.0)
对照组	23	9 (39.1)	8 (34.8)	7 (30.4)	4 (17.4)

注: *与对照组比较, $P < 0.05$ 。

足,治疗首当以益气健脾、扶正抗癌为主。归芍六君子汤出自《笔花医镜》,组方以扶正补虚为主,具有益气健脾、补血养血之功效。刘沈林教授结合多年的临床经验,在原方的基础上化裁,临床治疗大肠癌肝转移效果显著。方中党参、黄芪、白术、茯苓、炙甘草益气健脾;半夏、陈皮理气和胃、消痞散结;当归、白芍活血养血;三棱、莪术破血行气散结;半枝莲、蛇舌草抗癌解毒。现代药理研究证实,党参、白术能够改善T淋巴细胞功能,通过促进免疫球蛋白合成起到免疫增强作用^[9];黄芪、茯苓可以提升白细胞数量,增强吞噬细胞功能,改善补体功能,提高溶菌酶活性,在多个层面提高机体非特异性免疫功能^[10];三棱、莪术破血散结,抑制肿瘤新生血管的生成,阻断肿瘤细胞的营养供应来源,从而抑制肿瘤增殖,同时三棱、莪术对于调节机体的免疫功能也有不可忽视的作用^[11];半枝莲提取物可以通过线粒体通路诱导人结肠癌HT-29细胞凋亡^[12];白花蛇舌草对于5-FU耐药细胞HCT-8/5-FU具有明显的抑制作用,降低HCT-8/5-FU细胞的活性,有助于改善化疗耐药^[13]。

本研究结果表明,治疗组在近期疗效、肝功能指标及肿瘤标志物指标的比较中较对照组有一定优势,但差异尚无统计学意义,究其原因,大肠癌肝转移已是肿瘤的终末阶段,患者肿瘤负荷较大,加之本研究周期较短,故在短时间内难以完全控制肿瘤的发展,修复受损的肝功能。在生存质量总改善率和中医症候有效率方面治疗组较对照组优势明显,说明中医药对于提高患者生存质量、改善不适症状方面作用显著。在化疗反应方面,治疗组恶心呕吐、肝肾功能损害和骨髓抑制发生率较对照组有一定优势,但差异无统计学意义,这可能与样本量少、用药周期短有关,而治疗组患者腹泻发生率较对照组明显降低,差异有统计学意义。可见,在临床诊治中,要着重把握大肠癌肝转移的病因病机,并结合患者个体差异进行辨证论治。本研究纳入的样本量较小,观察周期较短,有关加用本方对大肠癌肝转移患者的近期疗效以及化疗反应和肝功能、肿瘤标志物指标的改善作用方面还有待进一步研究证实,相关作用机制也有待进行实验研究。

参考文献

- [1] LEGOLVAN M P, RESNICK M. Pathobiology of colorectal cancer hepatic metastases with an emphasis on prognostic factors[J]. J Surg Oncol, 2010, 102 (8): 898.
- [2] ARRU M, ALDRIGHETTI L, CASTOLDI R, et al. Analysis

表5 治疗组与对照组治疗前后肝功能指标及肿瘤标志物指标变化情况

项目	治疗组 (n=25)		对照组 (n=23)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CEA (μg/L)	231.96±58.45	223.16±65.46	233.83±66.53	225.35±59.98
CA19-9 (IU/mL)	302.68±54.56	297.52±62.69	301.09±56.23	299.91±65.64
AFP (μg/L)	3.53±1.13	3.22±0.75	3.76±1.62	3.58±1.64
ALT (IU/L)	31.96±18.44	25.52±16.29	33.65±20.78	27.61±16.47
AST (IU/L)	37.76±25.71	30.52±22.07	35.65±24.84	30.91±25.03
γ-GT (IU/L)	112.76±22.57	107.04±18.09	113.83±23.18	109.74±17.23
TBIL (μmol/L)	19.24±8.13	16.44±6.30	22.13±7.25	18.91±4.88

of prognostic factors influencing long-term survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer[J]. World J Surg, 2008, 32 (1): 93.

- [3] 姚宏伟, 刘荫华. NCCN结直肠癌临床实践指南2011年更新解读[J]. 中华胃肠外科杂志, 2011, 14 (4): 234.
- [4] 中华医学会外科学分会胃肠外科学组, 中华医学会外科学分会结直肠肛门外科学组. 结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南 (V2013) [J]. 中国实用外科杂志, 2013, 33 (8): 635.
- [5] AMIN M B, EDGE S, GREENE F, et al. AJCC cancer staging manual[M]. 7th ed. Germany: Springer, 2010: 1726.
- [6] 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: 362.
- [7] BAGNASCO L, PIRAS D, PARODI S, et al. Role of angiogenesis inhibitors in colorectal cancer: sensitive and insensitive tumors[J]. Curr Cancer Drug Targets, 2012, 12 (4): 303.
- [8] LEE E K, REVIL C, NGOH C A, et al. Clinical and cost effectiveness of bevacizumab + FOLFIRI combination versus FOLFIRI alone as first-line treatment of metastatic colorectal cancer in South Korea[J]. Clin Ther, 2012, 34 (6): 1408.
- [9] 韩玉英, 丰平, 文朝阳. 抗癌中草药研究进展[J]. 北京中医, 2003 (2): 45.
- [10] 沈丕安. 现代中医免疫病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 293.
- [11] 寇露露, 刘海霞, 邵好, 等. 三棱、莪术抗肿瘤生物活性研究[J]. 吉林中医药, 2017, 37 (7): 722.
- [12] 彭军, 林久茂, 魏丽慧, 等. 半枝莲提取物诱导结肠癌HT-29细胞凋亡的机制研究[J]. 福建中医药大学学报, 2010, 20 (6): 35.
- [13] 林久茂, 詹友知, 魏丽慧, 等. 白花蛇舌草提取物逆转结肠癌细胞5-FU耐药的作用[J]. 福建中医药, 2013, 44 (1): 53.

第一作者: 史碧霄 (1991—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合临床肿瘤学。

通讯作者: 李烜, 医学博士, 主任医师, 硕士研究生导师. mingminglx@126.com

收稿日期: 2018-05-06

编辑: 吴宁