

“扶土疏木解毒汤”对晚期大肠癌患者化疗及靶向治疗后免疫功能和生存质量的影响研究

——附30例临床资料

胡玥 王瑞平 邹玺 吴存恩 壮雨雯 张微
(南京中医药大学附属医院, 江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘要 目的:观察扶土疏木解毒汤对同时行化疗及靶向治疗的晚期大肠癌患者免疫功能及生存质量的影响。方法:将60例晚期大肠癌患者随机分为治疗组与对照组,每组30例。对照组予化疗+靶向治疗(贝伐珠单抗联合FOLFIRI),治疗组在对照组治疗的基础上加用中药汤剂扶土疏木解毒汤口服,均连续治疗8周后观察疗效。比较2组患者实体瘤疗效评价结果及治疗前后中医证候积分、行为状态评分(Karnofsky评分)、免疫功能(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)、生存质量评分变化情况。结果:治疗后治疗组实体瘤疗效评价总有效率(ORR)为60.00%、疾病控制率(DCR)为83.33%,对照组ORR为46.67%、DCR为80.00%,组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后治疗组患者乏力、纳差等单项中医证候评分及总分均较治疗前明显降低($P<0.05$),也明显低于对照组治疗后($P<0.05$),而对照组上述评分治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗组治疗后患者Karnofsky评分较治疗前明显升高($P<0.05$),也明显高于对照组治疗后($P<0.05$),而对照组治疗前后Karnofsky评分比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前明显降低($P<0.05$),也明显低于治疗组($P<0.05$),而治疗组CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,治疗组的生理状况、情感状况、功能状况、附加关注评分及生存质量总分均较治疗前显著升高($P<0.05$),也明显高于对照组治疗后($P<0.05$)。结论:扶土疏木解毒汤辅助化疗、靶向治疗可显著改善晚期大肠癌患者临床症状,稳定免疫功能,提高患者的生存质量。

关键词 大肠癌;扶土疏木解毒汤;免疫功能;T细胞亚群;Karnofsky评分;实体瘤疗效评价;生存质量

基金项目 国家重点研发计划(2017YFC1700604);国家中临床临床研究基地开放课题(JD2019SZXYB01);江苏省卫生健康委员会医学科研项目(H2019094);江苏省研究生科研与实践创新计划(SJCX20_0507);江苏省中医院高峰学术人才项目(y2021rc19);江苏省重点研发计划专项资金(社会发展)项目(BE2019771)

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是全球范围内常见的消化系统恶性肿瘤之一,具有较高的发病率和死亡率^[1-2],目前其治疗主要是采用以手术切除为主的多学科综合性治疗^[3],但超过50%的大肠癌患者错过了最佳诊治时间,就诊时已达到Ⅲ~Ⅳ期,而Ⅳ期大肠癌患者5年生存率不及14%^[4]。随着奥沙利铂、伊立替康、卡培他滨等细胞毒药物和贝伐单抗、西妥昔单抗、呋喹替尼、瑞戈非尼等分子靶向治疗药物的问世,一定程度上提高了大肠癌的治疗效果,但是晚期、复发转移大肠癌的治疗仍然是肿瘤界的难题。江苏省名中医、孟河医派学术传承人王瑞平教授认为脾虚肝郁、癌毒内侵是晚期大肠癌的关键病机,并根据其多年临床经验总结出治疗晚期大肠癌的核心方——扶土疏木解毒汤(专利号:ZL202010418341.6),临床疗

效满意。本研究在化疗、靶向治疗基础上加用扶土疏木解毒汤治疗晚期大肠癌患者,并与单用化疗、靶向治疗者进行疗效比较,观察中药对患者免疫功能及生存质量的影响,现报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选择2019年10月至2021年10月于江苏省中医院肿瘤内科门诊就诊和病房收治的Ⅳ期大肠癌患者60例,采用随机数字表法随机分为治疗组与对照组,每组30例。治疗组男20例,女10例;平均年龄(60.87±9.61)岁;平均病程(17.53±9.62)个月;其中结肠癌19例,直肠癌11例。对照组男18例,女12例;平均年龄(58.83±9.75)岁;平均病程(16.87±8.78)个月;其中结肠癌21例,直肠癌9例。2组患者性别、年龄、病程、发病部位等

一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经江苏省中医院伦理委员会审核批准(2018NL-173-02),且入组患者均签署知情同意书。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 西医诊断及分期标准参照《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[5]。

1.2.2 中医辨证标准 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[6]拟定脾虚肝郁证辨证标准。主证:纳差,乏力,便溏;次证:善叹息,腹痛,腹胀;舌脉:舌质淡、苔白,脉弦细。具备主证兼次证中1项或以上,结合舌脉即可诊断。

1.3 纳入标准 符合结直肠癌西医诊断标准且分期为IV期;符合脾虚肝郁证辨证标准;年龄18~80岁,男女不限;心、肝、肾和骨髓功能基本正常;Karnofsky评分在60分以上,预计生存期超过3个月;患者知情同意,并自愿参加本研究。

1.4 排除及剔除标准 左半结肠癌伴基因检测Kras/Nras/Braf为野生型者;未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等影响疗效或安全性判断者;正在参加其他药物临床试验者;依从性差,患精神疾病不能配合治疗者;过敏体质者。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用化疗+靶向治疗(贝伐珠单抗联合FOLFIRI),具体方案:伊立替康注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字:H20040711)180 mg/m²静滴30~90 min, d1;亚叶酸钙(江苏奥赛康药业股份有限公司,国药准字:H20060197)400 mg/m²静滴2 h, d1;5-氟尿嘧啶(天津金耀氨基酸有限公司,国药准字:H12020959)400 mg/m²静推, d1,随后按2400 mg/m²静滴,持续静滴46 h;贝伐珠单抗(瑞士罗氏,进口药品注册证号:S20170035)5 mg/kg静滴, d1。以14 d为1个化疗周期,连续治疗4个周期后评价疗效。

2.2 治疗组 在对照组治疗的基础上加用扶土疏木解毒汤中药汤剂口服。药物组成:太子参15 g、黄芪15 g、炒薏苡仁30 g、炒扁豆15 g、生山药15 g、炒白术15 g、鸡内金15 g、佛手10 g、绿萼梅6 g、郁金10 g、地锦草15 g、半枝莲15 g。每日1剂,水煎300 mL,早晚分服,每次150 mL,连续服药8周。

3 疗效观察

3.1 观察指标

3.1.1 中医证候积分 治疗前后对2组患者的中医证候积分进行评价,主证(纳差、乏力、便溏)及次证

(善叹息、腹痛、腹胀)按无、轻、中、重分别计0、3、6、9分与0、2、4、6分。

3.1.2 行为状态评分 采用Karnofsky评分对治疗前后2组患者的行为状态进行评分,分值介于0~100分,体力状况越好,评分越高。

3.1.3 免疫功能 采用流式细胞仪检测2组患者治疗前后T淋巴细胞亚群(CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)水平。

3.1.4 生存质量评分 参考大肠癌患者生命质量测定量表(FACT-C)^[7],于治疗前后对2组患者生存质量进行评分。量表共包括生理状况、社会/家庭状况、情感状况、功能状况、附加关注5个模块,评分越高,生存质量越好。

3.2 实体瘤疗效评定 参照实体瘤疗效评价标准(RECIST 1.1)^[8],于治疗后对2组患者进行实体瘤疗效评价。完全缓解(CR):所有目标病灶消失,无新病灶出现,维持4周以上;部分缓解(PR):所有基线目标病灶长径总和缩小 $\geq 30\%$,维持4周;疾病稳定(SD):基线病灶长径总和缩小但未达到完全缓解和部分缓解;疾病进展(PD):基线病灶长径总和增加 $\geq 20\%$ 或出现一个或多个新病灶。总有效率(ORR) = (CR例数+PR例数)/总例数 $\times 100\%$ 。疾病控制率(DCR) = (CR例数+PR例数+SD例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

3.3 统计学方法 采用SPSS 26.0软件对数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布,用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用独立 t 检验;计数资料以例数及百分率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 2组患者实体瘤疗效比较 治疗后治疗组ORR、DCR略高于对照组,但组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 治疗组与对照组患者实体瘤疗效比较 单位:例

组别	例数	完全缓解(CR)	部分缓解(PR)	疾病稳定(SD)	疾病进展(PD)	总有效率(ORR)/%	疾病控制率(DCR)/%
治疗组	30	1	17	7	5	60.00	83.33
对照组	30	0	14	10	6	46.67	80.00

3.4.2 2组患者治疗前后中医证候积分比较 治疗前2组患者各项中医证候积分及总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组患者各项中医证候积分及总分均较治疗前明显下降($P<0.05$),且明显低于对照组治疗后($P<0.05$);对照组患者上述积分治疗前后组内比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表2。

表2 治疗组与对照组患者治疗前后中医证候积分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

中医证候	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
乏力	5.30±2.18	4.30±1.51 [#]	5.20±1.92	5.30±1.88
纳差	5.60±1.89	4.40±2.04 [#]	5.50±2.10	5.40±1.65
便溏	5.20±2.22	4.00±1.82 [#]	5.30±2.45	5.10±1.93
善叹息	3.73±1.87	2.46±1.55 [#]	3.53±1.87	3.46±1.47
腹胀	4.33±1.29	2.93±1.26 [#]	4.20±1.42	3.67±1.18
腹痛	4.13±1.28	3.13±1.36 [#]	4.06±1.22	3.86±1.28
总分	28.30±5.07	21.23±4.07 [#]	27.80±4.52	26.80±3.80

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

3.4.3 2组患者治疗前后Karnofsky评分比较 治疗前2组患者Karnofsky评分比较差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组患者Karnofsky评分较治疗前明显上升($P<0.05$),且明显高于对照组治疗后($P<0.05$);对照组患者Karnofsky评分治疗前后比较差异无统计学意义。见表3。

表3 治疗组与对照组患者治疗前后卡氏评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
治疗组	30	69.33±1.35	80.33±1.22 [#]
对照组	30	70.67±1.26	73.67±1.02

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

3.4.4 2组患者治疗前后免疫功能比较 治疗前2组患者CD4⁺、CD8⁺及CD4⁺/CD8⁺水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后对照组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均较治疗前明显降低($P<0.05$),也明显低于治疗组治疗后($P<0.05$);治疗组患者CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺指标治疗前后比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表4。

3.4.5 2组患者治疗前后生存质量评分比较 治疗前2组患者各项生存质量评分及总分比较差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后治疗组患者生理状况、情感状况、功能状况、附加关注评分及总分均明显高于治疗前($P<0.05$),也明显高于对照组治疗后($P<0.05$);对照组患者治疗后总分明显高于治疗前($P<0.05$)。见表5。

4 讨论

晚期大肠癌患者已经丧失了手术根治切除机会^[9],《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南2020》^[10]推荐以奥沙利铂和伊立替康为基础的化疗方案FOLFOX或FOLFIRI联合靶向药物贝伐珠单抗或西妥昔单抗作为晚

期大肠癌的标准治疗方案。化疗虽然可以杀死体内的肿瘤细胞,但同时也导致患者的免疫功能和生存质量下降^[11]。大量临床研究表明,在化疗基础上加用中药可增强机体免疫功能、改善生存质量^[12-14]。

根据大肠癌发病机理及临床特征可将其归属于中医学“肠风”“脏毒”“便血”“下痢”“肠癖”“锁肛痔”“积聚”等范畴。

王瑞平教授将晚期大肠癌的病机总结归纳为脾虚肝郁、癌毒内侵,脾虚、肝郁、癌毒三者胶结为病。脾虚肝郁是晚期大肠癌的基本证型,可采用健脾疏肝、化瘀解毒为治疗大法。扶土疏木解毒汤健脾扶正、滋养后天,兼以疏肝理气、化瘀解毒,最为契合晚期大肠癌的病证特点。方中太子参味甘、微苦,性平,补气健脾、生津润肺,为清补之品,作用平和;黄芪味甘性温,补气健脾、升阳托毒。两者为君,相须为用,补气健脾、扶正助运。白术归脾胃经,益气健脾、燥湿利水;山药味甘性平,补脾肺肾,益气养阴;炒扁豆归脾胃经,补脾和中、化湿;炒薏苡仁味甘淡性凉,健脾渗湿止泻。上四药为臣,健脾化湿、补中助运。佛手理气疏肝、和胃化痰、破积消癥;绿萼梅疏肝解郁、和中化痰、开胃散邪;郁金行气解郁、凉心破瘀;地锦草清热解毒、通流血脉;半枝莲清热解毒、祛风散瘀。上五药为佐,解毒抗癌、通畅血络、祛邪助运。鸡内金消食健脾,入肝、脾、大肠、膀胱四经,入肝而除肝热,入脾而消脾积,可疗肠风下血,为使药。六腑以通为用,健脾不如运脾,在补脾祛湿的同时加用疏肝行气之品以助脾运,既能恢复肠腑功能,又可以促进正气的流通以利于祛邪解毒。祛邪以安正,解毒药

表4 治疗组与对照组患者治疗前后T细胞亚群水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD4 ⁺ / (个/ μ L)	CD8 ⁺ / (个/ μ L)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
治疗组	30	治疗前	503.27±101.38	344.73±59.80	1.48±0.26
		治疗后	521.23±83.28 [#]	335.97±40.86	1.56±0.26 [#]
对照组	30	治疗前	505.07±82.20	346.03±52.79	1.49±0.30
		治疗后	467.53±57.97 [*]	354.97±38.93	1.33±0.20 [*]

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

表5 治疗组与对照组患者治疗前后生存质量评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

生存质量	治疗组(n=30)		对照组(n=30)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
生理状况	15.23±1.74	16.30±1.47 [#]	15.17±2.09	15.60±1.16
社会/家庭状况	15.73±1.68	16.23±1.94	15.70±0.95	15.87±1.50
情感状况	13.03±1.68	14.13±1.41 [#]	13.10±1.63	13.33±1.40
功能状况	14.70±2.41	16.01±1.72 [#]	14.17±2.20	15.03±1.61
附加关注	14.73±1.20	16.50±1.72 [#]	14.97±1.16	15.57±1.28
总分	74.43±3.97	79.23±2.99 [#]	73.10±3.80	75.40±3.51 [*]

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

与理气药合用,祛除癌毒,畅通经络,有利于机体正气恢复、气血平和。诸药合用共奏健脾疏肝、化痰解毒之效。

现代药理学研究表明,扶土疏木解毒汤方中多种药物均有改善免疫功能之效。黄芪中的黄芪多糖和皂苷类均可下调结肠癌、乳腺癌、黑色素瘤、宫颈癌等肿瘤细胞表面程序性死亡受体1(PD-L1)的表达,增强T细胞抗肿瘤免疫作用^[15]。太子参须提取物可显著改善小鼠免疫功能^[16]。白术中的白术内酯I能够改善自身免疫性肝损伤小鼠肝功能,抑制肝组织氧化及炎症损伤,其机制可能与抑制JAK/STAT信号通路有关^[17]。半枝莲提取物对体外培养的HepG2细胞增殖有抑制作用,对肝癌小鼠的肿瘤生长和增殖有显著抑制作用,其机制与下调Treg及Th1/Th17免疫应答有关^[18]。榄香烯是温郁金中提取的萜烯类化合物,联合放化疗有协同作用,可提高治疗效果,也能有效缓解癌性疼痛,提高机体免疫力,降低单用化疗药物引起的不良反应发生率,显著提高肿瘤患者生活质量^[19]。地锦草中的地锦草多糖可以有效促进小鼠腹腔巨噬细胞功能,提高免疫抑制小鼠细胞免疫、体液免疫功能^[20]。

本研究结果表明,在贝伐珠单抗联合FOLFIRI基础上加用扶土疏木解毒汤治疗晚期大肠癌可改善患者临床症状,稳定免疫功能,提高生存质量。下一步将考虑扩大样本量,进行多中心的临床研究,也将通过药理、毒理动物实验进一步探讨扶土疏木解毒汤改善大肠癌患者免疫功能、提高临床疗效的作用机制。

参考文献

- [1] REBECCA L S, KIMBERLY D M, AHMEDIN J. Cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (1): 7.
- [2] 兰蓝, 赵飞, 蔡玥, 等. 中国居民2015年恶性肿瘤死亡率流行病学特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39 (1): 32.
- [3] 中国临床肿瘤学会(CSCO) 结直肠癌专家委员会. 可切除的进展期结直肠癌围手术期治疗专家共识(2019)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2019, 22 (8): 701.
- [4] SIEGEL R L, MILLER K D, GODING SAUER A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70 (3): 145.
- [5] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21 (1): 92.
- [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: 233.
- [7] 杨铮, 卢玉波, 李云峰, 等. 大肠癌患者生命质量测定量表FACT-C(V4.0)中文版应用评价[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11 (43): 8753.
- [8] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准——RECIST[J]. 循证医学, 2004, 4 (2): 85.
- [9] 孜那提·努尔太, 成芳, 孟涛. 179例结直肠癌肝转移初始不可切除的转化治疗疗效及预后分析[J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24 (5): 418.
- [10] 赫捷, 李进, 马军. 中国临床肿瘤学会(CSCO) 常见恶性肿瘤诊疗指南2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 225.
- [11] SHAN H T, ZHANG H B, CHEN W T, et al. Combination of low-energy shock-wave therapy and bone marrow mesenchymal stem cell transplantation to improve the erectile function of diabetic rats[J]. Asian J Androl, 2017, 19 (1): 26.
- [12] 徐炜, 屠建国, 王际云, 等. 龟鹿二仙胶加味辅助化疗治疗晚期大肠癌患者疗效及对免疫功能及生存质量的影响[J/OL]. 中华中医药学刊: 1 (2021-09-13) [2021-10-10] http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1546.R.20210910.1745.074.html.
- [13] 朱巧玲, 张荣珍, 谢强龙. 清肠解毒方对肠癌患者胃肠道功能、生存质量的影响[J]. 四川中医, 2021, 39 (6): 92.
- [14] 韦唯, 向浩, 李晨. 活血健脾方合薏苡仁油对大肠癌术后患者生活质量、免疫功能及炎性因子水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2020, 29 (18): 1987.
- [15] CHANG H L, KUO Y H, WU L H, et al. The extracts of Astragalus membranaceus overcome tumor immune tolerance by inhibition of tumor programmed cell death protein ligand-1 expression[J]. Int J Med Sci, 2020, 17 (7): 939.
- [16] 张炎达, 潘慧青, 衣伟萌, 等. 太子参须提取物对小鼠免疫功能的影响[J]. 现代畜牧兽医, 2021 (10): 46.
- [17] 刘鹏, 胡阳黔, 曹扶胜, 等. 白术内酯I对自身免疫性肝损伤小鼠JAK/STAT信号通路的调节作用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30 (27): 2975.
- [18] KAN X F, ZHANG W L, YOU R X, et al. Scutellaria barbata D. Don extract inhibits the tumor growth through down-regulating of Treg cells and manipulating Th1/Th17 immune response in hepatoma H22-bearing mice[J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 41.
- [19] 胥瑞婷, 马音, 朱炜炜. 中药提取物榄香烯抗肿瘤临床应用现状[J]. 陕西中医, 2021, 42 (9): 1317.
- [20] 孙文静. 地锦多糖的制备及对小鼠免疫增强活性研究[D]. 咸阳: 西北农林科技大学, 2021.

第一作者: 胡玥(1983—), 女, 博士研究生在读, 副主任中医师, 主要从事消化道肿瘤的中西医结合治疗。

通讯作者: 张微, 医学硕士, 副主任医师。
zhangwei19811105@aliyun.com

收稿日期: 2021-11-10

编辑: 吴宁 张硕秋