参苓白术散辅助治疗结直肠癌患者术后化疗的临床观察

白玉茹¹, 代二庆^{2*}, 高志华¹, 刘伟³, 陈飞³, 王笑月³

(1. 锦州医科大学中国人民武装警察部队后勤学院附属医院研究生培养基地, 天津 300162; 2. 中国人民武装警察部队后勤学院附属医院, 天津 300162; 3. 中国人民武装警察部队后勤学院, 天津 300162)

摘要: **目的** 探讨参苓白术散(党参、白术、茯苓, 等)对结直肠癌患者术后 FOLFOX 化疗的减毒增效及增强免疫力方面的影响。**方法** 将 89 例结直肠癌术后化疗的患者按随机数字表随机分为治疗组(45 例加服参苓白术散)和对照组(44 例仅化疗)。12 周后, 观察 2 组患者治疗后的临床疗效, 评估证候积分, 行为状况积分, 检测免疫功能, 毒副反应。**结果** 治疗结束后, 2 组的近期疗效差异未见明显统计学意义。患者中医(TCM)证候治疗组总有效率为 88.9%, 对照组总有效率为 70.5%, 2 组差异具有统计学意义。2 组患者治疗后的卡氏功能状态评分(KPS 评分)较治疗前均有提高, 且治疗组优于对照组治疗后。治疗后治疗组的主要症状(恶心呕吐、便溏、脘腹痞满、神疲乏力)积分以及化疗引起的毒副反应(白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹痛腹泻)较对照组明显改善, 治疗组治疗后 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 均较治疗前明显升高, CD_8^+ 较治疗前降低, 与对照组治疗后比较差异具有统计学意义。**结论** 参苓白术散能减轻结肠癌患者术后化疗的毒副反应, 增强机体免疫力。

关键词: 参苓白术散; 结直肠癌切除; 化疗; 免疫功能; 毒副反应

中图分类号: R287

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2017)02-0278-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2017.02.009

Clinical observation of Shenlin Baizhu Powder improving post-chemotherapy patients with rectal excision

BAI Yu-ru¹, DAI Er-qing^{2*}, GAO Zhi-hua¹, LIU Wei³, CHEN Fei³, WANG Xiao-yue³

(1. The Postgraduate Training Base of Jinzhou Medical University in Affiliated Hospital of Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2. Hospital Affiliated to Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 3. Logistics University of People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

ABSTRACT: AIM To explore the effects of toxicity reducing and synergies and immunity improvement of Shenlin Baizhu Powder (*Codonopsis Radix*, *Atractylodis macrocephalae Rhizoma*, *Poria*, et al.) in the treatment of FOLFOX post-chemotherapy patients with rectal excision. **METHODS** Eighty-nine patients with rectal excision were randomly divided into treatment group (45 cases, chemotherapy plus Shenlin Baizhu Powder) and control group (44 cases, only chemotherapy). After being administered for twelve weeks, the clinical results of the two groups were observed. Symptom scores and KPS scores were evaluated; immune functions were detected; toxic and side effects were observed. **RESULTS** After the treatment, short-term effect of the two groups was similar without statistically significant difference. The total effective rate of TCM syndrome was 88.9% in the treatment group and 70.5% in the control group, respectively, the differences between them were statistically significant. KPS score was higher after the treatment than that before the treatment in both groups, and KPS score was better in the treatment group than that in the control group. After the treatment, the main symptom scores (nausea and vomiting, diarrhea, abdominal fullness, lassitude) and toxic and side effects caused by chemotherapy (white blood cells and neutrophils reduced, nausea and vomiting, abdominal pain, diarrhea) in the treatment group were better

收稿日期: 2016-10-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273745); 天津市自然科学基金(11JCYBJC10900)

作者简介: 白玉茹(1991—), 女, 硕士生, 从事中西医结合临床研究。Tel: 18015004440, E-mail: 995816758@qq.com

* 通信作者: 代二庆(1969—), 男, 主任医师, 从事中西医结合临床研究。Tel: (022) 60578134, E-mail: dai'erq@yeah.net

improved than those in the control group. After the treatment, levels of CD_4^+ and CD_4^+/CD_8^+ in the treatment group were obviously higher than those before the treatment, but level of CD_8^+ was lower than that before the treatment. There were significant differences of statistics between the two groups. **CONCLUSION** Shenlin Baizhu Powder can reduce toxic and side-effects caused by chemotherapy and enhance immunity.

KEY WORDS: Shenlin Baizhu Powder; rectal excision; chemotherapy; immune function; toxic and side effect

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是第3大最常见的癌症类型,也是第4大最常见的癌症死亡原因,在全世界范围内,依据诊断后5年生存率来看,位于第2位。每年约有694 000人死于结直肠癌^[1]。根据多项研究表明,近年来CRC在中国的发病率及死亡率不断升高^[2],就目前的形式看,对于结直肠癌还是以手术及辅助的放化疗,靶向治疗为主以提高患者的生存期,但术后化疗带来的毒副作用患者常常难以耐受,而中药在辅助CRC患者化疗过程中的减毒增效及提高生活质量方面具有独特的优势,本课题选取2014年5月至2016年5月期间在我院胃肠外科及肿瘤外科手术并予化疗的89例结直肠癌患者作为研究对象,现将临床报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2014年5月至2016年5月期间在我院胃肠外科及肿瘤外科手术并予化疗的89例结直肠癌患者,按随机数字表法分为44例对照组与45例治疗组,对照组男性24例,女性20例,年龄40~75岁,平均年龄(60.18±12.23)岁,平均病程(11.52±7.37)月;按病理组织学类型分类^[3],中-低分化腺癌15例,黏液腺癌8例,中分化管状腺癌8例,中分化黏液腺癌9例,印戒细胞癌4例;Dukes B期15例,Dukes C期29例;治疗组中男性26例,女性19例,年龄41~73岁,平均年龄(62.87±12.99)岁,平均病程(10.27±6.65)月;结肠癌31例,直肠癌14例;按病理组织学类型分类^[3],中-低分化腺癌17例,黏液腺癌9例,中分化管状腺癌13例,印戒细胞癌6例;Dukes B期19例,Dukes C期26例。2组患者在年龄、性别、病程、病理组织学分类、病理分期上差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 参照2015年版结直肠癌诊疗规范^[3]:CRC的诊断包括实验室检查,影像学检查,内镜检查+活检组织病理学检查,必要时行剖腹探查术,以病理学检查明确诊断,确定分期。

1.2.2 中医诊断标准 参照《中医消化病诊疗指南》^[4]脾虚湿盛证。主症:①腹部隐痛;②大便稀溏,便次增多;③舌淡,舌体胖大,边有齿痕,苔白腻。次症:①面色萎黄;②气短乏力;③食欲不振;④里急后重或脱肛下坠;⑤脉沉细或沉滑。

1.3 纳入标准 ①明确诊断为结直肠癌并行手术治疗;术后病理诊断符合Ⅱ期结直肠癌病人并伴有以下高危因素:组织学分化差(Ⅲ或Ⅳ级)、T4期、血管淋巴管浸润、术前肠梗阻或肠穿孔、标本检出淋巴结不足(<12枚);Ⅲ期结直肠癌患者;晚期或转移性CRC患者。②年龄大于40岁小于75岁。③患者一般状况较好,Karnofsky功能状态(KPS)评分≥60分。④预计生存期3个月以上,无其他化疗禁忌症。⑤患者获得患者知情同意。

1.4 排除标准 ①预计生存期3个月以下及Karnofsky功能状态(KPS)评分<60分;②合并严重心脑血管、肝、肾和造血系统等严重疾病患者;④其他不适宜参加研究者(如中药、化疗药物过敏和吸毒者及精神疾病不能配合者等)。

1.5 退出标准 ①不能坚持治疗者;②临床研究过程中出现严重不良反应等。

1.6 治疗方法

1.6.1 对照组 单纯用FOLFOX 4化疗方案:奥沙利铂(Oxaliplatin,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号16050415)85 mg/m²,静滴,第1天;亚叶酸钙(Leucovorin,江苏恒瑞医药股份有限公司,批号16011317)200 mg/m²,静滴,第1~3天;替加氟(齐鲁制药有限公司,批号16011311)0.8 g,静滴,第1~3天;14 d后重复治疗,化疗6个周期,2周为1个化疗周期,即至少12周。

1.6.2 治疗组 FOLFOX 4化疗方案化疗的基础上同时给予参苓白术散。参苓白术散:党参20 g,白术15 g,茯苓15 g,山药15 g,白扁豆15 g,莲子肉15 g,砂仁10 g,薏苡仁15 g,桔梗15 g,炙甘草10 g,恶心呕吐严重者加半夏20 g,竹茹20 g;口干、口渴严重者加南沙参10 g,芦根15 g;食欲差者加焦神曲15 g,炒麦芽15 g;腰膝酸软者加桑寄生15 g,杜仲15 g。具体服用方法:中药采

取康仁堂颗粒剂，温水 200 mL 冲服 早晚各 1 次。

1.7 观察指标 观察 2 组患者治疗后的疗效、证候评价积分、主要症状积分、生活质量、毒副反应、免疫功能积分。

1.8 疗效判定

1.8.1 RECIST 实体瘤疗效标准评定^[5] 根据 RECIST 疗效标准计算 CR、PR、PD、SD，CR 是指所有病灶全部消失；PR 是所有靶病灶的最大长径总和减少 30% 或以上；PD 是所有靶病灶的最大长径总和增大 20% 或以上，或出现新病灶；SD 是指所有靶病灶的最大长径总和减少 < 30% 或增大 < 20%。按 RECIST 实体瘤客观疗效标准分为“疾病控制”和“疾病进展”，（其中 CR + PR + SD 称为“疾病控制”；PD 称为“疾病进展”。

1.8.2 中医证候疗效判定标准^[4] 疗效指数 = (治疗前积分 - 治疗后积分) / 治疗前积分 × 100%。①治愈：治疗前后临床症状、体征消失或基本消失，证候积分减少 ≥ 95%。②显效：治疗前后临床症状、体征明显改善，证候积分减少 70% ~ 95%。③有效：治疗前后临床症状、体征均有好转，证候积分减少 30% ~ 70%。④无效：临床症状、体征无明显改善，甚或加重，证候积分减少不足 30%。

1.8.3 主要症状积分评价^[6] 参照《中药新药临床研究指导原则》“相关肿瘤中医症状积分量化表”，将 CRC 患者脾虚湿盛主要症状：恶心呕吐、便溏、脘腹痞满、食少纳差、神疲乏力分为无、轻、中、重 4 级，分别记为 0、3、6、9 分。比较治疗前后各症状积分变化。

1.8.4 生活质量评定标准^[7] 根据美国东部肿瘤协作组织 (ECOG) Karnofsky 提出的卡氏评分 (Karnofsky, KPS) 评价肿瘤患者的生活质量，对治疗前和治疗后的 KPS 评分情况均记录 1 次，将其分为“好转”、“稳定”、“恶化” 3 个等级。“好转”是指 Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分，并维持 4 周以上；“稳定”是指 Karnofsky 评分无明显变化；“恶化”是指 Karnofsky 评分减少 ≥ 10 分，持续 4 周以上。

1.8.5 化疗期间毒副反应评定标准^[8] 根据 WHO 抗癌药物急性毒性反应标准，化疗期间不良反应主要包括恶心、呕吐、腹泻为主的消化道毒性以及白细胞减少，中性粒细胞减少，红细胞减少，血小板减少的骨髓抑制为主的血液毒性及周围神经病变。化疗期间每周定期复查血常规、肝功能每周记录

1 次。

1.8.6 细胞免疫功能变化 采用流式细胞仪 (美国贝克曼库尔特公司，型号 Cell Lab Quanta SC) 检测治疗前后 T 细胞亚群 CD₄⁺、CD₈⁺、CD₄⁺/CD₈⁺ 变化。

1.9 统计学分析 运用 SPSS 19.0 软件进行全部数据的统计学分析，计量资料采用独立样本 *t* 检验，计数资料采用 χ^2 检验。各症状积分及总积分应用 Wilcoxon 符号秩和检验。

2 结果

2.1 两组患者治疗结束后近期疗效 (RECIST 疗效) 比较采用 χ^2 检验得出治疗组的疾病控制有效率为 86.7% 与对照组 77.3% 相比，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者治疗结束后近期疗效比较 [例 (%)]

Tab. 1 Comparison of the short term efficacy of the two groups after the treatment [case (%)]

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	CR + PR + SD
对照组	44	4(9.1)	19(43.2)	11(25.0)	10(22.7)	34(77.3)
治疗组	45	8(17.8)	21(46.7)	10(22.2)	6(13.3)	39(86.7)

2.2 两组患者治疗结束后中医证候疗效比较 采用 χ^2 检验得出治疗组治疗结束后中医证候疗效总有效率为 88.9% 明显优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗结束后中医证候疗效比较 [例 (%)]

Tab. 2 Comparison of TCM syndrome efficacy of the two groups after the treatment [case (%)]

组别	<i>n</i>	治愈	显效	有效	无效	总有效率
对照组	44	4(9.1)	11(25.0)	16(36.4)	13(29.5)	31(70.5)
治疗组	45	6(13.3)	13(28.9)	21(46.7)	5(11.1)	40(88.9)**

注：与对照组比较，** $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗前后主要症状积分比较 治疗组通过治疗后主要症状 (恶心呕吐、便溏、脘腹痞满、神疲乏力) 积分明显降低，且与对照组治疗后相比存在显著差异 ($P < 0.05$)。而对照组对于恶心呕吐、便溏、脘腹痞满、食少纳差、神疲乏力积分差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前后生活质量比较 采用 χ^2 检验得出治疗组治疗后生活质量明显改善优于对照组，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 两组患者化疗期间毒副反应比较 采用 Wilcoxon 秩和检验得出治疗组治疗后化疗引起的毒副反应 (白细胞减少、中性粒细胞减少、恶心呕吐、腹痛腹泻) 较对照组相比均明显改善且差异存在统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 5。

表3 两组患者治疗前后主要症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Comparison of main symptom scores between the two groups before and after the treatment (score, $\bar{x} \pm s$)

主要症状	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
恶心呕吐	5.86 ± 2.04	5.45 ± 2.44	5.87 ± 2.39	2.00 ± 1.91**
便秘	4.36 ± 2.28	4.09 ± 2.34	5.27 ± 1.71	1.80 ± 1.85**
脘腹痞满	5.05 ± 1.80	4.43 ± 1.52	4.93 ± 2.04	2.40 ± 1.51**
食少纳差	5.18 ± 1.87	4.91 ± 1.72	5.07 ± 1.79	4.73 ± 1.50
神疲乏力	3.82 ± 1.98	3.55 ± 1.86	4.47 ± 1.88	2.33 ± 2.11**

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4 两组患者治疗前后生活质量比较 [例 (%)]

Tab. 4 Comparison of quality of life between two groups of patients before and after the treatment [case (%)]

组别	n	好转	稳定	恶化	总有效率
					(好转+稳定)
对照组	44	12(27.3)	18(40.9)	14(31.8)	30(68.2)
治疗组	45	23(51.1)	16(35.6)	6(13.3)	39(86.7)**

注:与对照组比较,** $P < 0.05$

表5 两组患者化疗期间毒副反应比较 (例)

Tab. 5 Comparison of toxicity and side effects of two groups of patients during chemotherapy (case)

毒副反应	对照组					治疗组					P
	0级	I级	II级	III级	IV级	0级	I级	II级	III级	IV级	
白细胞减少	2	5	23	14	0	5	7	33	0	0	0.001
中性粒细胞减少	3	4	30	7	0	7	13	23	2	0	0.001
血红蛋白减少	4	12	24	3	1	3	11	26	5	0	0.574
恶心呕吐	5	17	20	2	0	9	23	13	0	0	0.032
腹痛腹泻	3	4	28	9	0	13	17	15	0	0	0.000
周围神经	24	13	7	0	0	26	13	6	0	0	0.723

2.6 两组患者治疗前后免疫功能变化情况 治疗组通过治疗后 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 较治疗前明显升高, CD_8^+ 较治疗前降低,与治疗前相比差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),且与对照组治疗后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。而对照组治疗前后差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表6。

表6 两组患者治疗前后 T 细胞亚群变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Changes of T cell subsets in two groups before and after the treatment ($\bar{x} \pm s$)

项目	对照组		治疗组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
$CD_4^+/\%$	36.35 ± 1.41	36.21 ± 1.33	36.64 ± 1.20	39.01 ± 0.74**
$CD_8^+/\%$	23.27 ± 1.10	23.19 ± 1.06	22.27 ± 1.29	21.47 ± 1.06**
CD_4^+/CD_8^+	1.57 ± 0.08	1.56 ± 0.91	1.65 ± 0.11	1.82 ± 0.10**

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 讨论

肿瘤的发生、发展与机体的免疫功能密切相关,健康的人体存在着抗肿瘤免疫与抑制肿瘤免疫的双向平衡作用。当这种平衡调节受到破坏将发生肿瘤病变。现代研究表明:肿瘤患者 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+/CD_8^+ 降低,而 T-reg 细胞增殖^[9]。化疗药物作为治疗目前结直肠癌患者术后的常用方法,具有一定疗效。但化疗对患者而言是一种应激,往往会造成患者营养丢失、KPS (功能状态) 评分下降,

甚至难以耐受再次化疗;同时化疗的毒副作用一直制约着结直肠癌的疗效及患者的生活质量的严重障碍,化疗引起的免疫功能低下亦是复发与降低生存率的重要原因^[10]。现代研究表明中药可以增强化疗的敏感性,缓解肿瘤患者症状,改善生活质量,提高机体免疫力,延缓肿瘤发展从而延长长期生存期^[11]。

本病属中医“肠蕈”“积聚”“脏毒”等病范畴。多数医家认为脾虚、肾亏、正气不足为本病之本;湿热火毒、痰毒瘀血为病之标^[12]。本病属中医全身系统疾病,病程较长,日久迁延不愈。“久病入络”、“久病必瘀”。结合临床上结直肠癌患者术后脾虚湿盛多见,因此导师代二庆认为脾虚血瘀贯穿结直肠癌患者始终。或外感六淫,湿邪内聚,抑或瘀毒内阻。但总以脾虚为本,瘀血为标。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,原文云:“治脾胃虚弱,饮食不进,多困少力,呕吐泄泻……久服养气育神,醒脾悦色,顺正辟邪。”本研究方中党参、白术、茯苓益气健脾渗湿;配以山药、莲子肉助君药健脾益气,佐以白扁豆、薏苡仁助白术、茯苓健脾渗湿,共为臣药;砂仁化湿醒脾,行气和胃,桔梗宣开肺气,通利水道,载诸药上行,与砂仁俱为佐药。甘草益气和中,调和诸药,用为佐使^[13]。现代药理作用也表明:参苓白

术散能提高白介素-2 (IL-2)、干扰素- γ (IFN- γ)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 细胞因子水平, 其抗肿瘤作用与调节机体免疫功能有关^[14]。

本研究表明: 参苓白术散能有效改善化疗患者的症状, 提高生活质量, 从而达到减毒增效, 增强机体免疫力的作用。在疾病控制率方面, 治疗组的有效率为 86.7%, 与对照组 77.3% 相比, 差异无统计学意义。可能源于本研究样本量少, 观察时间较短。其具体作用机制待进一步研究。

参考文献:

[1] Karamikas M, Esebidis A. Increasing incidence of colon cancer in patients < 50 years old; a new entity? [J]. *Ann Transl Med*, 2016, 4(9): 164-165.

[2] Guichard C, Amaddeo G, Imbeaud S, et al. Integrated analysis of somatic mutations and focal copy-number changes identifies key genes and pathways in hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Genet*, 2012, 44(6): 694-698.

[3] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范 (2015 年版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(11): 1177-1191.

[4] 李乾构, 周学文, 单兆伟. 中医消化病诊疗指南 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2006.

[5] Duffaud F, Therasse P. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors [J]. *Bull Cancer*, 2000, 87(12): 881-886.

[6] 刘筱萸. 中药新药临床研究指导原则 (试行) [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[7] 刘 敏, 张 璐, 孙丽华等. 辽宁省肿瘤化疗患者 KPS 评分情况分析 [J]. *中国肿瘤*, 2013, 22(8): 635-637.

[8] 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准 (WHO 标准) [J]. *癌症*, 1992, 11(3): 254.

[9] Kim N, Park R Y, Cho S I, et al. Helicobacter pylori infection and development of gastric cancer in Korea; long-term follow-up [J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(5): 448-454.

[10] 陈水星, 陈 岩, 金晓霞. 癌症放疗后白细胞减少症中医治疗八法 [J]. *实用中医内科杂志*, 2010, 24(2): 5-7.

[11] 金 贇, 武建毅, 冯 煜. 四君子汤对化疗的结直肠癌术后肝转移患者口腔黏膜细胞凋亡率及肠道屏障功能的影响 [J]. *上海中医药大学学报*, 2013, 27(4): 35-37.

[12] 陈治水, 邓伟哲, 李春雷. 中医中药在消化道恶性肿瘤中的应用与研究进展 [J]. *北京中医药*, 2009, 28(6): 475-478.

[13] 宋惠凤, 金火星. 参苓白术散的现代临床应用概述 [J]. *中成药*, 2013, 35(2): 379-383.

[14] 黄争荣, 王 泳, 王榕平, 等. 参苓白术散对荷瘤小鼠血清 IL-2、IFN- γ 、TNF- α 的影响 [J]. *光明中医*, 2010, 25(9): 1584-1586.