

扶正祛瘀解毒配方颗粒辅助化疗对晚期结直肠癌患者免疫功能和 生活质量的影响

胡金焕¹, 刘经选¹, 王兰¹, 连建伦¹, 赵博², 王刚¹ (1. 河北省中医院, 河北 石家庄 050000; 2. 河北医科大学实验诊断教研室, 河北 石家庄 050000)

摘要: **目的** 观察扶正祛瘀解毒配方颗粒辅助化疗对晚期结直肠癌(脾胃虚弱, 瘀毒内结证)患者免疫功能和
生活质量的影响。**方法** 按随机数字表法将 120 例结直肠癌(CRC)患者随机分为对照组(60 例)和试验
组(60 例)。对照组采用 mFOLFOX6 方案化疗和扶正祛瘀解毒方安慰剂颗粒治疗, 试验组采用 mFOLFOX6 方
案化疗和扶正祛瘀解毒方配方颗粒内服治疗, 疗程均为 12 周。观察治疗前后 2 组患者结直肠癌生活质量专用
量表(QLQ-CR38)评分、中医证候积分、血清肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗
原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 242(CA242)]、免疫功能指标[自然杀伤细胞(NK 细胞)、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、
CD4⁺、CD8⁺)、T 淋巴细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)、CD4⁺/CD8⁺和 Th17/Treg 比值]的变化及评价 2 组患
者的临床疗效和安全性, 记录患者的无进展生存期(PFS)。**结果** (1)治疗后, 2 组患者 Treg 水平较治疗前明
显升高, Th17 水平和 Th17/Treg 比值下降($P < 0.01$), 且试验组 NK 细胞、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、Treg 水
平、CD4⁺/CD8⁺比值较治疗前明显升高($P < 0.01$), CD8⁺ T 细胞下降($P < 0.01$); 试验组治疗后 NK 细胞、CD3⁺
T 细胞、CD4⁺ T 细胞、Treg、CD4⁺/CD8⁺比值均明显高于对照组($P < 0.05$), CD8⁺ T 细胞、Th17、Th17/Treg 比
值显著低于对照组($P < 0.05$)。(2)治疗后, 2 组患者功能领域评分较治疗前升高, 症状领域评分和中医证候积
分下降($P < 0.01$); 且治疗后试验组患者功能领域评分高于对照组, 症状领域评分和中医证候积分低于对
照组($P < 0.01$)。(3)治疗后, 2 组患者血清中 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA242 水平较治疗前明显下降($P < 0.01$);
且治疗后试验组肿瘤标志物水平均低于对照组($P < 0.01$)。(4)治疗后, 对照组疾病控制率为 65.00%(39/60),
低于试验组的 83.33%(50/60)($\chi^2 = 5.262, P < 0.05$)。(5)治疗后, 对照组 PFS 明显短于试验组($P < 0.01$), 且
本研究未发现与服用扶正祛瘀解毒配方颗粒相关的不良反应。**结论** 扶正祛瘀解毒配方颗粒可提高晚期 CRC
患者的疾病控制率, 改善患者的免疫功能和生活质量, 降低肿瘤标志物的表达, 延长患者的 PFS, 临床使用安
全, 是晚期 CRC 化疗患者可选择的辅助治疗措施。

关键词: 晚期结直肠癌; 脾胃虚弱, 瘀毒内结证; 扶正祛瘀解毒配方颗粒; 免疫功能; 生活质量

中图分类号: R285.6 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2021)08-1211-06

doi: 10.19378/j.issn.1003-9783.2021.08.021

The Adjuvant Chemotherapy of *Fuzheng Quyu Jiedu* Formula Granules on the Immune Function and Quality of Life of Patients with Advanced Colorectal Cancer

HU Jinhuan¹, LIU Jingxuan¹, WANG Lan¹, LIAN Jianlun¹, ZHAO Bo², WANG Gang¹ (1. Hebei Provincial
Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000 Hebei, China; 2. Department of Laboratory
Diagnosis, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000 Hebei, China)

Abstract: Objective To observe the adjuvant chemotherapy effect of *Fuzheng Quyu Jiedu* formula granules on the
immune function and quality of life of patients with advanced colorectal cancer(weakness of the spleen and stomach,
internal stagnation of blood stasis). **Method** According to the random number table method, one hundred and

收稿日期: 2021-03-24

作者简介: 胡金焕, 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。Email: wangtianyi202103@163.com。通信作者: 王刚, 男,
硕士, 主任医师, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向: 中西医结合肾病及肿瘤相关性肾病。Email: uaya123@sina.cn。

基金项目: 河北省中医药管理局项目(2021047)。

twenty patients with colorectal cancer (CRC) were randomly divided into a control group (60 cases) and a test group (60 cases). Patients in the control group were treated with mFOLFOX6 chemotherapy regimen and *Fuzheng Quyu Jiedu* placebo granules. Patients in the test group were treated with mFOLFOX6 chemotherapy regimen and *Fuzheng Quyu Jiedu* formula granules. Treatment lasted about 12 weeks. The changes of colorectal cancer-specific quality of life questionnaire module (QLQ-CR38), TCM syndrome score, serum tumor markers [carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), carbohydrate antigen 72-4 (CA72-4) and carbohydrate antigen 242 (CA242)]. And immune function indicators [natural killer (NK) cells, T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, T lymphocyte 17(Th17), regulatory T cells(Treg), and the ratio of CD4⁺/CD8⁺ and Th17/Treg] were observed. The clinical efficacy and safety were evaluated in both groups. Meanwhile, the progression free survival (PFS) was recorded. **Results** (1) After treatment, Treg levels in two groups were significantly increased, while the Th17 cells and the ratio of Th17/Treg decreased ($P < 0.01$). Besides, the levels of NK cells, CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, Treg and CD4⁺/CD8⁺ ratio in test group were significantly increased after treatment, when compared with pre-treatment ($P < 0.01$), and the level of CD8⁺ T cells declined after therapy ($P < 0.01$). The levels of NK cells, CD3⁺ T cells, CD4⁺ T cells, Treg, CD4⁺/CD8⁺ ratio in the test group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and the levels of CD8⁺ T cells, Th17, Th17/Treg ratio were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). (2) The scores of functional areas of both groups after treatment were higher than those before treatment ($P < 0.01$), while the scores of symptom areas and TCM syndrome scores decreased ($P < 0.01$). After treatment, the evaluation of functional areas of patients in the test group was higher than that of the control group, the scores of symptom areas and TCM syndrome scores were lower than those of the control group ($P < 0.01$). (3) After treatment, the levels of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA242 in the serum of two groups significantly decreased ($P < 0.01$). The levels of tumor markers in the test group were lower than those in the control group ($P < 0.01$). (4) The rate of disease control of the control group after therapy was 65.00% (39/60), which was lower than 83.33% (50/60) of the test group ($\chi^2 = 5.262$, $P < 0.05$). (5) After treatment, the PFS of the control group was significantly shorter than that of the test group ($P < 0.01$). This study did not find any adverse reactions associated with the application of *Fuzheng Quyu Jiedu* formula granules. **Conclusion** *Fuzheng Quyu Jiedu* formula granules can increase the disease control rate of patients with advanced CRC, improve the immune function and quality of life, reduce the expression of tumor markers, and prolong PFS. It was an alternative treatment for the patients with advanced CRC and safe to clinical use.

Keywords: Advanced colorectal cancer; weakness of spleen and stomach; internal stagnation of blood stasis; *Fuzheng Quyu Jiedu* formula granules; immune function; quality of life

我国结直肠癌(colorectal cancer, CRC)的发病率、死亡率在全部恶性肿瘤中分别位居第3位和第5位,且保持上升趋势^[1]。多数CRC患者确诊时已经为中晚期,失去了根治性机会,全身化疗及姑息性手术治疗疗效欠佳,晚期(Ⅳ期)CRC患者5年相对生存率仅为8.1%,造成严重的社会负担^[1-2]。手术创伤,放化疗对正常细胞的毒性作用,降低了CRC患者的免疫力,加之患者对肿瘤的负性情绪、疼痛、营养不良、癌因性疲乏等,降低了患者生活质量,成为制约CRC患者康复的重要因素^[3-4]。

CRC可散见于中医“积聚”“癥瘕”“肠覃”“脏

毒”“肠癖”“锁肛痔”等病症。中医认为CRC为本虚标实之证,标实为湿热瘀毒积聚,本虚为正气虚损、气血阴阳失调^[5]。中医药在CRC治疗中具有协同作用,联合化疗可提高化疗完成率,减轻化疗产生的神经毒性^[2],提高放化疗患者的免疫功能和生活质量^[3-4]。本课题组经多年研究证实扶正类中药及解毒、祛瘀等祛邪类中药在增强肿瘤患者免疫功能,改善晚期肿瘤化疗患者生活质量方面有较好的疗效^[5-8],特别是在CRC辅助治疗中,中医药可提高化疗的耐受性,改善骨髓抑制,减轻临床症状和不良反应,提高生活质量^[6,8-9]。扶正祛瘀解毒汤是本课题

组在临床使用 10 余年、且不断改进的经验方,具有健脾养血、散结化痰、解毒祛瘀等功效。长期的临床实践发现扶正祛瘀解毒汤作为 CRC 化疗患者辅助措施,提高了疾病控制率,改善了患者生活质量。本研究评价了扶正祛瘀解毒汤辅助化疗对晚期 CRC 患者免疫功能和生活质量的影响,可为扶正祛瘀解毒方的使用提供数据支持,也为晚期 CRC 患者提供了一种有效的辅助治疗措施。

1 临床资料

1.1 研究对象及分组 本研究采用前瞻性、随机、双盲、安慰剂平行对照试验设计。120 例患者均来源于 2017 年 12 月至 2020 年 6 月河北省中医院肿瘤科。所有患者采用 SAS 软件生成的随机数字表将患者分为对照组和试验组 2 组,每组患者各 60 例。本研究经河北省中医院伦理委员会审查批准(20170517-03)。

1.2 盲法及揭盲 本研究采用双盲试验设计,对受试者、研究者、结局评价者、统计人员设盲。试验组采用 mFOLFOX6 化疗方案^[1]联合扶正祛瘀解毒配方颗粒治疗,对照组采用 mFOLFOX6 化疗方案^[1]联合扶正祛瘀解毒配方颗粒模拟药治疗,二者在外观、色泽、包装基本一致,从而实现了“双盲”的效果。揭盲方法:研究采用是二级设盲,第一级为随机号对应的干预组代号,第二级为干预组代号对应干预措施。揭盲时先进行第一级揭盲,统计报告完成后进行第二次揭盲。

1.3 诊断标准 CRC 诊断标准参照《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》^[2]制定:根据病史、体征、体格检查、影像学 and 实验室检查,并进行内镜检查+病理活检,经病理检查进行确诊。分期根据美国癌症联合会(AJCC)结直肠癌 TNM 分期系统^[3]制定,晚期 CRC 为肿瘤有远处转移,包括了ⅣA、ⅣB、ⅣC 分期。脾胃虚弱,瘀毒内结证的中医证型诊断参照《中医肛肠科常见病诊疗指南》^[4]制定。主症:食少纳呆;体倦乏力;腹部拒按或腹内结块。次症:大便溏;脓血便;里急后重;便色紫暗,量多;食后腹胀;肢体浮肿;面色苍白或萎黄或晦暗;气短懒言;肌肤甲错。舌脉:舌质淡暗,可有瘀点,苔白,脉细涩无力。具备主症加次症 3 项,结合舌、脉即可确诊。

1.4 纳入标准 ①符合晚期 CRC 的诊断标准者,包括ⅣA、ⅣB、ⅣC 期;②经影像学(MRI 或 CT)检查证实有可测量的明显病灶者;③预计生存期超过 3 个月者;④符合脾胃虚弱,瘀毒内结证辨证者;

⑤卡氏(KPS)功能状态评分 ≥ 60 分者;⑥患者年龄 18~75 岁,性别不限;⑦患者同意采用化疗及本试验方案措施并签署了书面知情同意书。

1.5 排除标准 ①合并严重并发疾病患者;②肿瘤病情急剧恶化需要紧急处理者;③肿瘤脑转移或合并智力、行为障碍、精神疾病患者;④对本研究已知药物成分过敏或有使用禁忌者;⑤正在参加其它临床试验者;⑥合并肠梗阻或不全性肠梗阻,或上消化道疾病者;⑦处于妇女妊娠及哺乳期妇女;⑧因病情需要合并使用其它影响疗效判断措施者。

1.6 治疗方法 2 组患者均采用 mFOLFOX6 化疗方案^[1]。14 d 为 1 个周期,连续治疗 6 个周期。

1.6.1 试验组 试验组患者内服扶正祛瘀解毒方颗粒(神威药业有限公司制剂中药配方颗粒,批号:2101137),药物组成:太子参 30 g、茯苓 15 g、白术 15 g、当归 10 g、赤芍 10 g、熟地黄 20 g、陈皮 10 g、姜半夏 10 g、枳壳 10 g、瓜蒌 15 g、大血藤 15 g、藤梨根 15 g、野葡萄藤 15 g、菝葜 15 g、白花蛇舌草 30 g、半枝莲 20 g、莪术 15 g、生蒲黄 15 g、丹参 20 g、生牡蛎 30 g、夏枯草 15 g、预知子 15 g、焦三仙(焦山楂、焦麦芽、焦神曲)各 15 g。每日 1 剂,每剂 20 g,分早晚 2 次温水冲服。患者连续治疗 12 周。

1.6.2 对照组 对照组患者口服扶正祛瘀解毒方安慰剂颗粒(由淀粉、色素、香精、调味剂等组成,安慰剂颗粒的包装与试验药物完全一致,由神威药业有限公司提供,批号:2101128),用法用量同试验组一致。疗程:与化疗同期使用,共 6 个周期,约 12 周。

1.7 观察指标

1.7.1 免疫功能 患者治疗前后空腹抽取静脉血 2 mL,采用流式细胞仪检测全血中自然杀伤细胞(NK)、T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、T 淋巴细胞 17(Th17)、调节性 T 细胞(Treg)水平并计算 CD4⁺/CD8⁺和 Th17/Treg 比值。

1.7.2 生活质量 采用欧洲癌症研究与治疗组织开发的结直肠癌生活质量专用量表(QLQ-CR38)^[5]评价患者治疗前后的生活质量。QLQ-CR38 共 38 个条目,包含功能领域跟症状领域 2 个部分,其中功能领域包括身体功能、性功能、性乐趣和未来期望 4 个方面共 7 个条目;症状领域包括排尿问题、胃肠道症状、化疗副作用、排便问题、造口相关问题、男性及女性性功能和体质量问题等 8 个症状,共 31 个条目,各条目计 1~4 分。当功能领域得分越高表示患者功能越好,症状领域得分越高表示患者症状越重。

1.7.3 肿瘤标志物 患者治疗前后空腹抽取静脉血 2 mL, 静置 30 min, 于离心半径 8 cm、3 000 r·min⁻¹ 条件下离心 10 min, 取上清液。采用电化学发光自动分析仪检测患者血清中癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 19-9(CA19-9)、糖类抗原 72-4(CA72-4)和糖类抗原 242(CA242)水平。

1.7.4 中医证候积分 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[12]并结合临床经验对患者治疗前后脾胃虚弱、瘀毒内结证各症状进行评分。根据症状的严重程度分为无、轻、中、重 4 级, 其中主症分别计 0 分、2 分、4 分、6 分, 次症计 0 分、1 分、2 分、3 分, 各症状评分相加即为患者的中医证候积分。

1.7.5 安全性评价 血常规、尿常规、肝肾功能、心电图在患者治疗前后及每个化疗周期各检查 1 次, 并记录患者治疗期间发生的不良事件。

1.8 疗效评价标准 (1)实体瘤疗效标准: 参照《临床肿瘤内科手册》^[13]制定。完全缓解(CR): 目标病灶消失; 部分缓解(PR): 基线病灶最大径之和至少减少 30%; 病变稳定(SD): 基线病灶最大径之和有减少但未达 PR 或有增加但未达病变进展(PD); PD: 基线病灶最大径之和至少增加 20%或出现新病灶。疾病控制率 = (CR 例数 + PR 例数 + SD 例数)/总病例数 × 100%。(2)无进展生存期(PFS): 患者从化疗开始至疾病进展或死亡的时间。

1.9 统计学处理方法 数据采用 SPSS 23.0 统计软件分析。计数资料采用构成比或率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 组内比较采用配对 *t* 检验, 组间比较采用独立样本 *t* 检验; PFS 采用 Kaplan-Meier 法分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较 2 组患者的性别、年龄、原发肿瘤部位、临床分期和病理类型等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 2 2 组结直肠癌(CRC)患者治疗前后免疫功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of changes in immune function of two groups of CRC patients before and after treatment($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	NK 细胞/%	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	CD8 ⁺ /%	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	Th17/%	Treg/%	Th17/Treg
对照组	60	治疗前	17.46 ± 2.28	51.74 ± 5.93	30.51 ± 4.14	35.15 ± 4.63	0.88 ± 0.12	4.68 ± 0.64	2.75 ± 0.39	1.70 ± 0.24
	60	治疗后	16.13 ± 2.19	49.62 ± 5.84	28.97 ± 3.52	34.26 ± 3.79	0.84 ± 0.11	4.07 ± 0.51 [*]	3.11 ± 0.52 [*]	1.31 ± 0.15 [*]
试验组	60	治疗前	17.22 ± 2.31	50.97 ± 6.01	29.87 ± 3.94	35.08 ± 4.56	0.85 ± 0.11	4.87 ± 0.60	2.86 ± 0.42	1.72 ± 0.21
	60	治疗后	20.03 ± 2.47 ^{**}	56.48 ± 6.53 ^{**}	34.15 ± 4.76 ^{**}	30.47 ± 3.52 ^{**}	1.12 ± 0.14 ^{**}	3.38 ± 0.46 ^{**}	4.31 ± 0.65 ^{**}	0.78 ± 0.10 ^{**}

注: 与本组治疗前比较, ^{*} $P < 0.01$; 与治疗前对照组比较, ^{**} $P < 0.05$

表 1 2 组结直肠癌(CRC)患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data from two groups of CRC patients

基线资料		对照组(60 例)	试验组(60 例)
性别[例(%)]	男	35(58.33)	36(60.00)
	女	25(41.67)	24(40.00)
年龄($\bar{x} \pm s$)岁		59.47 ± 6.83	60.14 ± 6.72
原发肿瘤部位[例(%)]	结肠癌	34(56.67)	36(60.00)
	直肠癌	22(36.67)	20(33.33)
	结直肠癌	4(6.67)	4(6.67)
临床分期[例(%)]	ⅣA	28(46.67)	27(45.00)
	ⅣB	22(36.67)	24(40.00)
	ⅣC	10(16.67)	9(15.00)
病理类型[例(%)]	低分化腺癌	17(28.33)	15(25.00)
	中分化腺癌	28(46.67)	30(50.00)
	高分化腺癌	10(16.67)	11(18.33)
	其它	5(8.33)	4(6.67)

2.2 2 组患者治疗前后免疫功能变化比较 与治疗前相比, 治疗后对照组 NK 细胞及 T 淋巴细胞 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺水平和 CD4⁺/CD8⁺比值比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 Treg 水平显著升高, Th17 水平和 Th17/Treg 比值显著下降($P < 0.01$); 与治疗前比较, 试验组治疗后 NK 细胞、CD3⁺ T 细胞、CD4⁺ T 细胞、Treg 水平和 CD4⁺/CD8⁺比值升高($P < 0.01$), CD8⁺ T 细胞、Th17 水平及 Th17/Treg 比值下降($P < 0.01$), 且治疗后试验组调节免疫功能效果优于对照组($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者治疗前后 QLQ-CR38 评分和中医证候积分比较 治疗后, 2 组患者功能领域评分较治疗前明显升高($P < 0.01$), 症状领域评分和中医证候积分下降($P < 0.01$); 且治疗后试验组患者功能领域评分高于对照组, 症状领域评分和中医证候积分均显著低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 3。

2.4 2 组患者治疗前后 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA242 水平比较 治疗后, 2 组患者 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA242 水平均较治疗前显著下降($P < 0.01$); 且治疗后试验组 CEA、CA19-9、CA72-4 和

CA242 水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$), 见表 4。

2.5 2 组患者临床疗效比较 治疗后, 对照组疾病控制率为 65.00%(39/60), 低于试验组的 83.33%(50/60), 差异有统计学意义($\chi^2 = 5.262$, $P < 0.05$), 见表 5。

2.6 2 组患者治疗前后 PFS 比较 治疗后, 对照组 PFS 为(9.0±1.24)个月, 短于试验组的(11.5±1.45)个月, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 见图 1。

2.7 安全性分析 本研究没有发现与服用扶正祛瘀解毒配方颗粒相关的不良反应。

表 3 2 组结直肠癌(CRC)患者治疗前后结直肠癌生活质量专用量表评分和中医证候积分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of the colorectal cancer specific quality of life questionnaire module and TCM syndrome points before and after treatment in two groups of CRC patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	功能领域/分	症状领域/分	中医证候积分/分
对照组	60	治疗前	14.21 ± 2.34	96.75 ± 12.87	24.91 ± 3.16
	60	治疗后	16.33 ± 2.77*	76.29 ± 9.45*	16.51 ± 2.73*
试验组	60	治疗前	14.48 ± 2.51	98.14 ± 13.25	25.08 ± 2.94
	60	治疗后	21.03 ± 3.18**	50.47 ± 7.24**	9.22 ± 1.87**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

表 4 2 组结直肠癌(CRC)患者治疗前后 CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA242 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of CEA, CA19-9, CA72-4 and CA242 levels before and after treatment in two groups of CRC patients($\bar{x} \pm s$)

组别	例数/例	时间	CEA/(ng·mL ⁻¹)	CA19-9/(U·mL ⁻¹)	CA72-4/(U·mL ⁻¹)	CA242/(U·mL ⁻¹)
对照组	60	治疗前	351.26 ± 45.39	94.38 ± 12.47	61.79 ± 9.81	81.93 ± 11.78
	60	治疗后	86.73 ± 10.81*	52.67 ± 9.22*	40.81 ± 7.35*	46.52 ± 7.37*
试验组	60	治疗前	357.84 ± 44.23	96.15 ± 13.31	62.37 ± 10.05	80.64 ± 11.23
	60	治疗后	32.47 ± 7.38**	34.23 ± 5.88**	28.14 ± 4.66**	31.42 ± 5.24**

注: 与同组治疗前比较, * $P < 0.01$; 与治疗后对照组比较, ** $P < 0.01$

表 5 2 组结直肠癌(CRC)患者临床疗效比较[例(%)]

Table 5 Comparison of clinical efficacy in two groups of CRC patients[n(%)]

组别	例数/例	CR	PR	SD	PD	疾病控制
对照组	60	0(0.00)	10(16.67)	29(48.33)	21(35.00)	39(65.00)
试验组	60	0(0.00)	16(26.67)	34(56.67)	10(16.67)	50(83.33)*

注: CR. 完全缓解; PR. 部分缓解; SD. 病变稳定; PD. 病变进展。与对照组比较, * $P < 0.05$

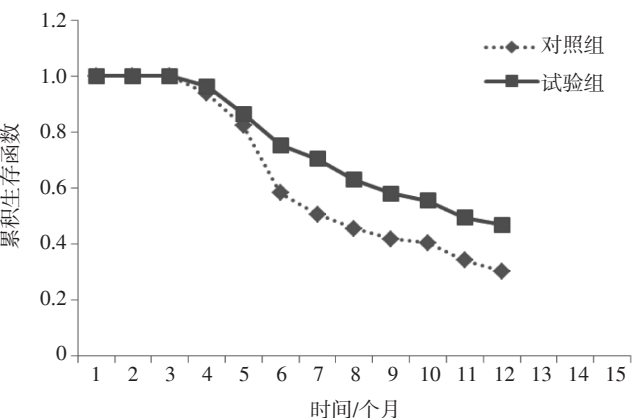


图 1 2 组结直肠癌(CRC)患者无进展生存期曲线图

Figure 1 The progression-free survival curve of the two groups of CRC patients

3 讨论

周仲瑛、周岱翰等国医大师认为结直肠癌(colorectal cancer, CRC)病位在大肠, 脾虚胃弱、

湿热浊瘀是其基本病机。因 CRC 多因素体脾胃虚弱, 外感湿邪、饮食不节, 聚湿生痰化瘀, 形成癌毒, 相互胶结, 搏结于肠道, 伤及肠腑, 从而形成癌肿, 故具有因实致虚, 因虚成实的病机特点^[14-15]。中医认为治疗应以扶正祛邪、抗癌解毒为原则, 给予健脾升清、清热化湿、祛瘀散结、解毒消癌之法^[14-15]。扶正祛瘀解毒配方具有健脾养血、散结化痰、解毒祛瘀等功效。方中太子参益气健脾、生津润肺; 熟地黄、当归补血滋阴; 茯苓、白术健脾益气、化湿利浊; 焦三仙(焦麦芽、焦山楂、焦神曲)健脾开胃、消食化积; 陈皮、姜半夏、瓜蒌理气化痰; 枳壳理气宽中、行气消滞; 预知子疏肝和胃、理气止痛; 赤芍、丹参活血散瘀; 大血藤清热解毒、活血; 白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、凉血消痈; 生蒲黄止血、化瘀; 藤梨根清热解毒、祛风除湿、利尿止血; 莪术解毒散瘀、利湿去浊; 野葡萄藤清热解毒、止血消肿; 莪术破气散结; 生牡蛎软结散结; 夏枯草清热散结消肿。全方可标本兼顾, 共奏健脾益气养血、散结化痰、解毒祛瘀之功。本研究结果显示扶正祛瘀解毒配方颗粒治疗可减轻患者脾胃虚弱, 瘀毒内结症状, 延长患者 PFS, 提高其生活质量, 疾病控制率优于对照组。

NK 细胞是固有免疫系统一类重要细胞, 具有抗肿瘤、免疫调节功能。T 淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)及 CD4⁺与 CD8⁺的动态平衡在肿瘤免疫中发挥着重要作用^[16]。Th17 细胞的异常分化、激活、增殖

及其分泌的细胞因子是导致结直肠癌发生发展的重要因素^[17]。本研究结果显示试验组患者 NK 细胞、CD3⁺、CD4⁺、Treg 水平及 CD4⁺/CD8⁺ 比值高于对照组，CD8⁺、Th17 水平和 Th17/Treg 比值低于对照组，表明扶正祛瘀解毒配方颗粒辅助化疗治疗晚期 CRC 患者，可起到改善机体免疫功能的效果。研究发现扶正祛瘀解毒配方中多味药物均具有一定的免疫功能调节作用，如茯苓的多糖类成分能直接抑制肿瘤细胞，增强机体免疫力，三萜类成分能促进小鼠 T 细胞增殖，配合化疗药物有增强免疫的作用^[19]；白术多糖能增强肿瘤模型大鼠机体免疫功能，抑制癌细胞增殖并诱导凋亡^[20]；熟地黄多糖有增强免疫功能、促进造血功能、抗氧化及抗肿瘤等作用^[21]；当归多糖能促进特异性免疫和非特异性免疫，并具有抗肿瘤作用^[22]。

CA72-4 和 CA242 为糖类抗原，在结直肠癌、胃癌等消化道肿瘤中呈高表达，具有增强癌细胞的 DNA 扩增能力，进而影响疾病的进展，它们与 CEA、CA19-9 联合监测 CRC 可提高检查敏感度和特异度^[23]。本研究显示扶正祛瘀解毒配方颗粒可降低晚期 CRC 患者肿瘤标志物(CEA、CA19-9、CA72-4 和 CA242)表达水平，可起到抗肿瘤，改善预后的效果。研究^[24]发现扶正祛瘀解毒配方颗粒中白花蛇舌草可通过抑制小鼠结肠癌血管生成而起到抗肿瘤的作用。半枝莲可通过各种信号传导通路抑制结直肠癌细胞增殖，诱导其凋亡、抑制其更新、转移及肿瘤血管的形成，并能调控相关抑癌基因、抑制端粒酶活性和提高机体免疫功能来发挥抗 CRC 作用^[25]。莪术醇能使癌细胞的敏感性增强，极大程度地促进人大肠癌 Lo Vo 细胞凋亡^[26]。

综上所述，本研究采用随机、双盲、安慰剂平行对照试验设计评价了扶正祛瘀解毒方辅助治疗晚期 CRC 化疗患者的疗效。研究结果表明扶正祛瘀解毒配方颗粒辅助化疗治疗晚期 CRC 患者能提高疾病控制率，提高患者的免疫功能和生活质量，并可降低患者肿瘤标志物表达，延长患者 PFS，临床使用安全。

参考文献：

- [1] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [2] 杨宇飞. 中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(11): 1294-1297.
- [3] 陈彬, 梁芳, 袁旭, 等. 健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响[J]. 中医杂志, 2020, 61(5): 423-427.
- [4] 张建军, 张永强, 周芳, 等. 八珍汤加味调节大肠癌术后癌因性疲乏免疫功能[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11): 196-201.
- [5] 马瑞, 徐玲, 曲秀娟, 等. 结直肠癌的中药治疗进展[J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(10): 2217-2219.
- [6] 王绛辉, 裴林, 孙国强, 等. 扶正抗癌方配合生物免疫治疗结肠癌 30 例临床观察[J]. 河北中医药学报, 2011, 26(2): 32-33.
- [7] 吕素君, 郝杰, 刘经选. 中药增强肿瘤患者免疫功能的研究进展[J]. 药品评价, 2012, 9(21): 39-41.
- [8] 吕素君, 吕增华, 张艳景, 等. 中药联合化疗改善晚期肿瘤患者生活质量的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(2): 307-309.
- [9] 朱莹杰, 孟丹, 王浩, 等. 胃肠安方加减联合化疗治疗 IV 期老年结直肠癌临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2017, 51(6): 46-48, 55.
- [10] 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 46-51.
- [11] LAW C C, TAK LAW W W, FU Y T, et al. Validation of the Chinese version of the EORTC colorectal cancer-specific quality-of-life questionnaire module (QLQ-CR38)[J]. J Pain Symptom Manage. 2008, 35(2): 203-13.
- [12] 国家药品监督管理局. 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: 221-224.
- [13] 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 142-145.
- [14] 郭晓东, 管艳. 周岱翰治疗大肠癌的中医临证思路[J]. 广州中医药大学学报, 2015, 32(2): 366-368.
- [15] 张锡磊, 霍介格. 国医大师周仲瑛从脾虚胃弱、湿热浊瘀论治大肠癌的经验[J]. 江苏中医药, 2018, 50(1): 16-17.
- [16] 王俞, 崔书中. 恶性肿瘤患者的免疫功能状态及免疫治疗研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2014, 41(13): 876-879.
- [17] 周倩, 金翌, 连晓媛, 等. Th17 细胞与结直肠癌[J]. 免疫学杂志, 2016, 32(4): 360-364.
- [18] 褚书豪, 汪小彩, 冯良. 太子参化学成分及其药理作用研究进展[J]. 光明中医, 2016, 31(7): 1047-1048.
- [19] 崔鹤蓉, 王睿林, 郭文博, 等. 茯苓的化学成分、药理作用及临床应用研究进展[J]. 西北药学杂志, 2019, 34(5): 694-700.
- [20] 杨颖, 魏梦昕, 伍耀业, 等. 白术多糖提取分离、化学组成和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(2): 578-584.
- [21] 王志江, 魏国栋, 马思缇. 地黄多糖的化学和药理作用研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 231-235.
- [22] 李曦, 张丽宏, 王晓晓, 等. 当归化学成分及药理作用研究进展[J]. 中药材, 2013, 36(6): 1023-1028.
- [23] 江经斌, 刘琦. 结直肠癌肿瘤标志物的临床应用研究进展[J]. 疑难病杂志, 2020, 19(8): 860-864.
- [24] 肖云, 伍治平, 金从国, 等. 白花蛇舌草提取物抗小鼠结直肠癌血管生成的实验研究[J]. 昆明医科大学学报, 2013, 34(10): 53-57.
- [25] 乔大伟, 李玉芳, 肖云, 等. 半枝莲抗结直肠癌及其转移机制研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2019, 24(3): 332-336.
- [26] 刘皓葭, 王娟, 秦建莉, 等. 莪术醇联合 5-氟尿嘧啶对大肠癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 130-133.

(编辑: 沈崇坤)