

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2020.21.025

参术益中汤联合 mFOLFOX6 方案治疗低位直肠癌疗效评价*

历宝国,郝春莉,王 蕾,赵林颖,宋学亭

(河北省玉田县中医医院,河北 唐山 064199)

摘要:目的 探讨参术益中汤联合 mFOLFOX6 方案治疗低位直肠癌术后的效果及安全性。方法 选取医院 2016 年 3 月至 2019 年 3 月收治的低位直肠癌患者 86 例,按盲法随机分为观察组和对照组,各 43 例。两组患者均给予 mFOLFOX6 方案治疗,观察组患者联合参术益中汤治疗。结果 治疗后,观察组患者的客观缓解率、疾病控制率分别为 69.77% 和 83.72%,明显高于对照组的 48.84% 和 62.79% ($P < 0.05$);观察组患者的血清肿瘤标志物癌胚抗原、糖链抗原 19-9、糖链抗原 50 水平均低于对照组 ($P < 0.05$),观察组患者的 CD_3^+ 和 CD_4^+ 细胞阳性率与 CD_4^+/CD_8^+ 均高于对照组,但 CD_8^+ 细胞阳性率低于对照组 ($P < 0.05$);观察组无进展生存期、总体生存期均长于对照组 ($P < 0.05$);两组患者不良反应发生率相当 (20.93% 比 13.95%, $P > 0.05$)。结论 参术益中汤联合 mFOLFOX6 方案治疗低位直肠癌的近期疗效显著,可降低肿瘤标志物水平,提高患者的免疫功能,一定程度上延长生存期,且安全性良好。

关键词:低位直肠癌;mFOLFOX6 方案;参术益中汤;临床疗效;安全性

中图分类号:R969.4;R2-031;R979.1

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2020)21-0084-03

Efficacy of Shenzhuyizhong Decoction Combined with mFOLFOX6 Chemotherapy Regimen in the Treatment of Patients with Low Rectal Cancer

LI Baoguo, HAO Chunli, WANG Lei, ZHAO Linying, SONG Xueting

(Yutian County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Tangshan, Hebei, China 064199)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy and safety of Shenzhuyizhong Decoction combined with mFOLFOX6 chemotherapy regimen in the treatment of patients with low rectal cancer. **Methods** Totally 86 patients with low rectal cancer admitted to our hospital from March 2016 to March 2019 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, 43 cases in each group. The patients in the two groups were treated with mFOLFOX6 chemotherapy regimen, on this basis, the patients in the observation group were treated with Shenzhuyizhong Decoction. **Results** After treatment, the objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 69.77% and 83.72%, respectively, which were significantly higher than 48.84% and 62.79% in the control group ($P < 0.05$). The levels of serum carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) and carbohydrate antigen 50 (CA50) in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). The positive rates of CD_3^+ , CD_4^+ cells and the CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were higher than those in the control group, while the positive rate of CD_8^+ cells was lower than that in the control group ($P < 0.05$). The progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in the observation group were longer than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the two groups was similar (20.93% vs. 13.95%, $P > 0.05$). **Conclusion** Shenzhuyizhong Decoction combined with mFOLFOX6 chemotherapy regimen has significant short-term effect on patients with low rectal cancer. It can reduce the level of tumor markers, improve the immune function of patients, prolong the survival period of patients to a certain extent, and have good safety.

Key words: low rectal cancer; mFOLFOX6 chemotherapy regimen; Shenzhuyizhong Decoction; clinical efficacy; safety

低位直肠癌是指距离肛缘 8 cm 处的直肠癌,一经确诊,应立即对其开展病灶切除术,但由于肿瘤病灶位置深入盆腔,解剖位置复杂,手术切除多不彻底,术后的复发率较高。因此,在低位直肠癌手术后应采取相应的辅助治疗措施以提高手术效果。mFOLFOX6 是中国临床肿瘤学会 (CSCO) 推荐的用于低位直肠癌化学治疗 (简称化疗) 的一线治疗方案,是由氟尿嘧啶、亚叶酸钙、奥沙利铂等组成的多药联合治疗方案^[1]。单纯的西药化疗由于不良反应大,且可破坏患者的免疫防御系统,难以获得满意的疗效^[2]。中医在肿瘤的治疗中有一定优势,中西医结合治疗方案为肿瘤的治疗提供了可选方案。参术益中汤具有良好的健脾益气、解毒养阴、益气升阳之

功效^[3]。本研究中采用参术益中汤联合 mFOLFOX6 方案治疗低位直肠癌术后患者,并观察其疗效及安全性。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经 CT、MRI、组织病理学检查确诊为低位直肠癌,符合相应的诊断标准^[4];行病灶切除术治疗,术后给予辅助化疗;对本研究治疗药物无禁忌证;精神状态、认知功能正常,能配合治疗。患者及其家属签署知情同意书,研究方案符合《赫尔辛基医学宣言》中的伦理学要求。

排除标准:严重肝肾功能衰竭;治疗期间接受其他药物治疗;基础资料、临床资料不完整;并发生自身免疫性

*基金项目:河北省中医药管理局科研计划项目 [2019232]。

第一作者:历宝国,男,大学本科,副主任医师,研究方向为肛肠外科学, (电子信箱) caomeng5300306@163.com。

疾病、炎症性疾病。

脱落剔除标准:中途退出本研究;未严格按本研究治疗方案进行治疗;检查结果缺失,不能进行疗效判定;随访期间失访。

病例选择与分组:选取我院2016年3月至2019年3月收治的低位直肠癌患者86例,按盲法随机分为观察组和对照组,各43例。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较($n = 43$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	病灶大小 ($\bar{X} \pm s$,cm)	TNM分期(例)		
				Ⅱb期	Ⅱa期	Ⅱc期
观察组	23/20	51.98 ± 8.91	5.18 ± 2.09	14	20	9
对照组	27/16	51.02 ± 8.89	5.57 ± 2.16	18	17	8
t/χ^2 值	0.764	0.500	0.851		0.802	
P 值	0.382	0.618	0.397		0.670	

1.2 方法

两组患者治疗期间均给予营养支持治疗、止吐、护胃、保肝、补充水电解质等基础治疗。对照组患者给予mFOLFOX6方案治疗:奥沙利铂注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字H20050962,规格为20 mL:40 mg)加入5%葡萄糖注射液,静脉滴注,给药剂量为100 mg/m²,第1天给药;注射用亚叶酸钙(武汉人福药业有限责任公司,国药准字H20058263,规格为每支100 mg)加入250 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,给药剂量为400 mg/m²,第1天给药;注射用氟尿嘧啶(德州德药制药有限公司,国药准字H20051619,规格为每支250 mg)加入500 mL 0.9%氯化钠注射液,静脉滴注,给药剂量为400 mg/m²,第1天给药;氟尿嘧啶注射液加入微量输液泵中注射46 h,给药剂量为2 400 mg/m²,以14 d为1个化疗周期,连续化疗3个周期。观察组患者在此基础上联合参术益中汤(组方为人参、白术各15 g,黄芪、茯苓、麦冬、当归各10 g,陈皮、炙甘草各6 g)治疗,煎煮,得药汤200~300 mL,每日1剂,于早晚分两次服用。以2周为1个治疗周期,连续服用3个周期。治疗期间定期复查血常规、肝肾功能、心功能等指标,并密切观察不良反应。

1.3 观察指标及疗效判定标准^[5]

化疗结束后,比较两组患者的近期疗效及客观缓解率和疾病控制率。于化疗开始前1 d、治疗结束后1 d采集空腹静脉血各约3 mL,加入含有肝素的抗凝管中,采用OptimaXPN型高速离心机(美国贝克曼公司)以5 000 r/min,离心10 min,分离得血清样本。采用放射免疫分析法检测血清肿瘤标志物,包括癌胚抗原(CEA)、糖链抗原19-9(CA19-9)、糖链抗原50(CA50)水平,检测仪器为iBright CL1500型放射免疫分析仪(美国赛

默飞世尔科技公司);采用FACSCAlibur型流式细胞仪(美国BD公司)检测患者治疗前后的免疫功能指标CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺细胞的阳性率,并计算CD4⁺/CD8⁺,检测试剂盒购于德国R-Biopharm公司,检测步骤按仪器操作规程和试剂盒说明书进行。对两组患者进行门诊随访,比较无进展生存期(PFS)、总体生存期(OS)和不良反应发生情况。

完全缓解(CR):经CT探查显示病灶完全消失,维持时间至少超过1个月;部分缓解(PR):经CT探查显示病灶缩小体积达50%,且持续时间至少超过1个月;稳定(SD):病灶缩小不超过50%,增大不超过25%,且无新的病灶出现,此状态持续超过1个月;进展(PD):病灶无减小,且病灶增大体积超过25%,或有新的病灶出现^[6]。客观缓解(ORR) = CR + PR;疾病控制(DCR) = CR + PR + SD。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表6。

表2 两组患者近期疗效比较[例(%), $n = 43$]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组	14(32.56)	16(37.21)	6(13.95)	7(16.28)	30(69.77)	36(83.72)
对照组	10(23.26)	11(25.58)	6(13.95)	16(37.21)	21(48.84)	27(62.79)
χ^2 值					3.903	4.807
P 值					0.048	0.028

表3 两组患者血清肿瘤标志物水平比较($\bar{X} \pm s$, $n = 43$)

组别	CEA(μ g/L)		CA19-9(U/mL)		CA50(U/mL)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	21.82 ± 5.51	8.99 ± 2.75*	58.79 ± 6.65	31.43 ± 5.72*	63.98 ± 5.68	38.62 ± 4.97*
对照组	22.78 ± 5.58	10.96 ± 3.09*	59.81 ± 6.52	38.72 ± 5.78*	64.71 ± 5.83	44.23 ± 4.95*
t 值	0.803	3.123	0.718	5.879	0.588	5.244
P 值	0.424	0.002	0.475	0.000	0.558	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4同。

表4 两组患者近期疗效指标比较($\bar{X} \pm s$,月, $n = 43$)

组别	PFS	OS
观察组	13.87 ± 3.12	21.54 ± 4.79
对照组	10.39 ± 3.35	17.69 ± 4.67
t 值	4.984	3.774
P 值	0.000	0.000

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 43$]

组别	恶心呕吐	脱发	消化道出血	肝功能损伤	骨髓抑制	合计
观察组	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	2(4.65)	1(2.33)	9(20.93)*
对照组	2(4.65)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	1(2.33)	6(13.95)

注:与对照组比较, $\chi^2 = 0.727$,* $P = 0.394 > 0.05$ 。

表6 两组患者免疫功能指标比较($\bar{X} \pm s, n=43$)

组别	CD ₃ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ (%)		CD ₈ ⁺ (%)		CD ₄ ⁺ /CD ₈ ⁺	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49.31 ± 5.12	59.43 ± 5.76*	45.65 ± 4.98	54.78 ± 5.33*	33.12 ± 4.23	27.79 ± 3.97*	1.38 ± 0.19	1.94 ± 0.21*
对照组	48.61 ± 5.07	55.34 ± 5.17*	44.84 ± 4.42	51.28 ± 5.29*	32.41 ± 4.51	29.78 ± 3.73*	1.36 ± 0.20	1.76 ± 0.20*
t 值	0.637	3.465	0.798	3.056	0.753	2.396	0.475	4.070
P 值	0.526	0.001	0.427	0.003	0.454	0.019	0.636	0.000

3 讨论

低位直肠癌作为直肠癌中的常见类型,手术切除是最直接的治疗方式,但受限于复杂的解剖位置及手术操作难度,单纯的手术切除难以完全切除病灶组织,术后易复发^[7]。因此,术后需给予相应的辅助治疗,以提高手术效果。mFOLFOX6 方案是由氟尿嘧啶、奥沙利铂、亚叶酸钙组成的多药联合化疗方案。氟尿嘧啶可干扰肿瘤细胞 DNA 的合成,从而抑制肿瘤细胞增殖;亚叶酸钙是常用的化疗辅助药物,通常与氟尿嘧啶联用以增强氟尿嘧啶的抗肿瘤效果;奥沙利铂为常用的铂类抗肿瘤药物,其抗肿瘤活性高于顺铂,作用机制为通过对癌细胞的 DNA 的碱基对的破坏,从而抑制肿瘤细胞的增殖,对肿瘤细胞的细胞膜结构也有一定破坏作用。因此,诸药协同增效,共同抑制肿瘤细胞增殖^[7]。单纯的化疗药物治疗毒副作用较强,免疫功能被破坏,疗效获益较差,化疗期间给予相应的辅助干预有重要作用。

中医理论将肿瘤的病机通常归纳为患者的正气内虚、外感邪毒等导致的脏腑功能失调,饮食损伤,气血津液运行失常导致的气滞、血瘀、湿浊、痰凝、热毒等产生,进而郁结于脏腑组织而发病。且肿瘤患者的元气大伤,出现阴阳两虚现象。因此,对于肿瘤患者,特别是手术化疗患者,中医补充治疗应从扶正固本、益气补血、解毒养阴、益气升阳等角度着手^[8]。参术益中汤为经典的中药方剂,由人参、白术、黄芪、茯苓、麦冬、当归、陈皮、炙甘草等多味中药组方,方中人参、白术、黄芪为君药,具有扶正固本、大补元气、补气固表之功效;茯苓、麦冬为臣药,具有利水渗湿、祛瘀消肿、攻毒蚀疮、破血散结之功效;当归、陈皮为使药,具有滋阴补血、益气健脾之功效;甘草为使药,能理气和中,调和诸药。全方君臣佐使配伍合理,共奏扶正固本、滋阴补阳、益气活血、攻毒散结之功效^[9]。

本研究结果显示,观察组患者的 ORR 和 DCR 均得到显著提升,表明参术益中汤能进一步提高低位直肠癌的化疗效果;且患者的 CEA,CA19-9,CA50 等肿瘤标志物水平有进一步降低的趋势,从分子生物学角度证实参术益中汤对肿瘤的有效性。方中黄芪、茯苓中的黄芪多糖、茯苓多糖具有杀灭和抑制肿瘤细胞增殖的作用^[10]。观察组患者的免疫功能得到显著改善,体现了中医治疗对于癌症患者免疫功能的保护作用。方中人参、当

归具有补气固本、增强机体免疫力的作用,特别是人参中含有的多种皂苷成分可提高机体免疫力,发挥免疫防御作用^[11]。随访期间,观察组患者的生存期得到了延长,患者能获得更好的远期疗效;观察组患者的不良反应未明显增加,提示该中西医结合方案的安全性良好。

综上所述,低位直肠癌患者术后应用参术益中汤联合 mFOLFOX6 方案治疗能获得更好的 ORR 及 DCR,可降低 CEA,CA19-9,CA50 等肿瘤标志物水平,改善患者的免疫功能指标,一定程度上延长患者的生存期,且安全性良好。

参考文献:

- [1] 彭涛,姜展,杨永江,等. 手术联合术前新辅助同步放化疗治疗 II~III 期中低位直肠癌效果观察[J]. 肿瘤研究与临床, 2018,30(2):103-106.
- [2] 杨崧,梁志锋,余国湛. XELOX 及 mFOLFOX6 化疗方案对结肠癌术后患者毒副作用的影响[J]. 中国实用医药, 2018, 13(18):129-132.
- [3] 徐羽. 自拟益气胃汤联合 mFOLFOX6 化疗治疗晚期直肠癌的临床分析[J]. 中医药信息, 2018,35(6):43-46.
- [4] 彭俊杰,朱骥,刘方奇,等. 中国局部进展期直肠癌诊疗专家共识[J]. 中国癌症杂志, 2017,29(1):180-184.
- [5] 丁婕,戴旭,孟宪运,等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015,29(9):1150-1152.
- [6] WAN JF, YANG LF, ZHU J, et al. Adjuvant chemotherapy for patients with ypT0-2N0-category after neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer[J]. Mol Clin Oncol, 2017,7(5):864-868.
- [7] 马磊,李怀章,刘广余,等. 新辅助化疗后中低位直肠癌患者手术时机的选择[J]. 中华胃肠外科杂志, 2017,20(12):1429-1430.
- [8] 林一峰,叶应阳,杨宏光. 试论“癌变”的中医病机与“肝风”相关[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016,28(5):614-615.
- [9] 何千. 自拟参术胶龙汤联合化疗在乳腺癌术后的应用[J]. 中国中医药科技, 2019,29(4):622-624.
- [10] 叶忠伟,吴雪莲,吴敏华,等. 益气健脾汤联合 mFOLFOX6 方案治疗脾气虚型结直肠癌患者 25 例[J]. 浙江中医杂志, 2016,51(12):910.
- [11] 陈华敏,吴煌福,黄光钺. 人参多糖注射液联合新辅助化疗治疗乳腺癌疗效及对免疫功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2018,28(7):1760-1763.

(收稿日期:2019-11-03;修回日期:2020-04-15)