

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.15.024

四君子汤用于胃癌根治术后的效果及对免疫功能的影响*

唐 兵, 吴艳阳, 曹雪姣, 李跃军[△]

(湖南中医药高等专科学校附属第一医院·湖南省直中医医院, 湖南 株洲 412000)

摘要:目的 探讨四君子汤应用于胃癌根治术后的效果, 以及对患者免疫功能的影响。方法 回顾性分析医院2018年1月至2021年1月收治的行胃癌根治术治疗患者105例, 根据术后治疗方案的不同分为观察组(53例)和对照组(52例)。对照组患者术后给予常规化学治疗, 观察组患者在对照组基础上加用四君子汤, 均以3周为1个治疗周期, 共治疗3个周期。结果 观察组客观缓解率为75.47%、疾病控制率为88.68%, 分别显著高于对照组的55.77%和73.08% ($P < 0.05$)。治疗后, 观察组患者腕腹饱胀、腕部积块、黑便、消瘦等中医证候积分均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者肝肠钙黏蛋白17、膜联蛋白A7、基质金属蛋白酶2水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$); 观察组患者T淋巴细胞亚群 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_4^+ / CD_8^+ 均显著高于对照组, CD_8^+ 显著低于对照组 ($P < 0.05$)。观察组和对照组治疗期间药品不良反应发生率相当(16.98%比11.54%, $P > 0.05$)。结论 四君子汤用于胃癌根治术后疗效良好, 可改善患者的中医证候, 降低生物标记蛋白水平, 提高免疫功能, 且治疗安全性较好。

关键词: 胃癌; 胃癌根治术; 四君子汤; 奥沙利铂; 卡培他滨; 免疫功能; 中医证候

中图分类号: R932; R273; R285.6

文献标志码: A

文章编号: 1006-4931(2022)15-0104-04

Efficacy of Sijunzi Decoction and Its Effect on Immune Function of Patients After Radical Gastrectomy for Gastric Cancer

TANG Bing, WU Yanyang, CAO Xuejiao, LI Yuejun

(The First Affiliated Hospital of Hunan Traditional Chinese Medical College · Hunan Province Directly Affiliated TCM Hospital, Zhuzhou, Hunan, China 412000)

Abstract: **Objective** To investigate the efficacy of Sijunzi Decoction and its effect on the immune function of patients after radical gastrectomy for gastric cancer. **Methods** A retrospective analysis was adopted. A total of 105 patients underwent radical gastrectomy for gastric cancer admitted to the hospital from January 2018 to January 2021 were selected and divided into the observation group (53 cases) and the control group (52 cases) according to the different postoperative treatment schemes. The patients in the control group were treated with routine chemotherapy after operation, on this basis, the patients in the observation group were treated with Sijunzi Decoction. Both groups were treated for three cycles with three weeks as a cycle. **Results** The objective remission rate (ORR) and disease control rate (DCR) in the observation group were 75.47% and 88.68% respectively, which were significantly higher than 55.77% and 73.08% respectively in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of traditional Chinese medicine (TCM) syndromes such as abdominal fullness, abdominal mass, black stool and emaciation in the observation group were

*基金项目: 湖南省科技创新计划项目[2018JJ6042]。

第一作者: 唐兵, 女, 大学本科, 主治医师, 研究方向为中西医结合内科学, (电子信箱) zhangwbnaoen57778@163.com。

[△]通信作者: 李跃军, 男, 在读博士研究生, 副主任医师, 研究方向为中医诊断学, (电子信箱) 303499457@qq.com。

- 165-168.
- [7] 许旭琴. 手法复位联合甲磺酸倍他司汀片治疗耳石症患者的临床观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(8): 900-902.
- [8] 熊向菁, 王青海, 付海生, 等. 甲磺酸倍他司汀联合盐酸氟桂利嗪治疗耳鸣的效果及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2019, 42(1): 145-148.
- [9] 马 圆, 付茜茜, 田珊珊, 等. 耳鸣患者外关、足临泣穴的压痛反应及压痛阈临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2017, 33(12): 45-48.
- [10] 世界中医药学会联合会中医耳鼻咽喉科专业委员会, 中华中医药学会耳鼻咽喉科分会. 耳鸣严重程度评估与疗效评定参考标准[J]. 世界中医药, 2008, 3(2): 71.
- [11] 陈振国, 程莉霞, 王英伟, 等. 丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合鼓室注射地塞米松治疗突发性耳聋临床评价[J]. 中国药业, 2019, 28(13): 61-64.
- [12] 顾明丽, 陈 娟, 徐晶晶. 焦虑抑郁情绪与失代偿性耳鸣发生的相关性[J]. 中国健康心理学杂志, 2019, 27(10): 1461-1464.
- [13] 马 进, 刘 毅. 穴位注射与鼓室注射治疗特发性耳鸣的疗效比较[J]. 中国现代医学杂志, 2019, 29(2): 104-107.
- [14] 杨少峰, 冀继涛. 倍他司汀联合盐酸氟桂利嗪治疗耳鸣的疗效及安全性探讨[J]. 中国听力语言康复科学杂志, 2017, 15(5): 365-367.
- [15] 王延田, 田海月, 刘 伟, 等. 超短波联合药物治疗耳鸣的疗效分析[J]. 西北国防医学杂志, 2020, 41(10): 616-619.
- [16] 唐铁钰, 张新江, 段作伟, 等. 天麻素联合甲磺酸倍他司汀治疗后循环缺血性眩晕的疗效及机制研究[J]. 中药材, 2017, 40(11): 2706-2709.

(收稿日期: 2021-08-29; 修回日期: 2022-01-16)

significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of LI-cadherin, annexin A7 and matrix metalloproteinase-2 in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of T lymphocyte subsets CD_3^+ , CD_4^+ , CD_4^+/CD_8^+ in the observation group were significantly higher than those in the control group, while the level of CD_8^+ in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse drug reactions in the observation group was similar to that in the control group (16.98% vs. 11.54%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sijunzi Decoction is effective and safe in the treatment of patients after radical gastrectomy for gastric cancer, which can improve the TCM syndromes, decrease the levels of biomarker protein and improve the immune functions of patients.

Key words: gastric cancer; radical gastrectomy for gastric cancer; Sijunzi Decoction; oxaliplatin; capecitabine; immune function; TCM syndrome

早期胃癌通常无明显临床症状,临床表现为上腹隐痛、腹胀、食欲不振等非典型胃肠症状^[1-2]。随着诊断技术和诊断方法的不断完善与优化,早期胃癌的诊断率和检出率逐年提高,科学、有效的治疗方案对于提高早期胃癌患者的生存质量和延长其生存周期有着重要意义^[3]。胃癌根治术是有手术治疗指征患者最有效的治疗方案,为了进一步提高治疗效果,术后给予相应的辅助化学治疗(简称化疗)干预,以延缓肿瘤复发时间,提高预后生活质量^[4]。XELOX方案是胃癌患者术后辅助治疗的一线化疗方案,由奥沙利铂和卡培他滨双药联合组成,临床应用广泛,但长期应用对病灶肿瘤细胞的控制力下降,毒副作用较强^[5]。中医在肿瘤疾病治疗中的优势不断凸显,中医辨证论治可实现标本兼治的目的,并能弥补西医治疗的不足^[6]。四君子汤是中医经典方剂,具有益气健脾功效,主治脾胃气虚证,既往用于治疗胃部疾病的效果较好^[7]。本研究中探讨了四君子汤应用于胃癌根治术后的效果,以及对患者免疫功能的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:经CT、胃镜检查确诊为早期胃癌,符合《胃癌治疗指南》中的诊断标准^[8];行胃癌根治术;严格执行治疗方案;基础数据完整。

排除标准:癌症终末期,预计生存期短于3个月;对术后的化疗药物、四君子汤有禁忌证;入组前接受其他药物治疗。

病例选择与分组:选取我院2018年1月至2021年1月收治的行胃癌根治术患者105例,根据术后治疗方案的不同分为观察组(53例)和对照组(52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。

1.2 治疗方案

所有患者均行胃癌根治术治疗。对照组患者术后1周开始常规化疗,采用XELOX方案,第1天静脉滴注

表1 两组患者一般资料比较

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups

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)		ASA分级(例)	
				I期	II期	I级	II级
观察组($n=53$)	30/23	55.34 $\pm$ 9.24	4.02 $\pm$ 1.05	36	17	34	19
对照组($n=52$)	27/25	56.76 $\pm$ 9.37	3.96 $\pm$ 1.01	39	13	38	14
χ^2/t 值	0.232	0.781	0.298	0.643		0.970	
P 值	0.630	0.436	0.766	0.422		0.325	

注:TNM为临床病理分期;ASA为美国麻醉医师协会。

Note: TNM refers to the tumor-node-metastasis classification, and ASA is short for the American Society of Anesthesiologists.

奥沙利铂注射液(深圳海王药业有限公司,国药准字H20031048,规格为每支20 mL:40 mg)+5%葡萄糖注射液500 mL,时间不短于3 h,剂量为150 mg/m²;口服卡培他滨片(江苏正大天晴药业集团股份有限公司,国药准字H20143044,规格为每片0.5 g),每次3片,每日2次。连续服用2周,停药1周,以3周为1个化疗周期,连续治疗3个周期。观察组患者在对照组治疗基础上加用四君子汤。组方:人参、白术、茯苓各12 g,黄芪、半夏、麦冬、吴茱萸各9 g,木香、陈皮、甘草各6 g。每日1剂,水煎煮得药汤300 mL,早晚服用。以3周为1个治疗周期,连续治疗3个周期。

1.3 观察指标与疗效判定标准

1.3.1 观察指标

中医证候积分:采用四级评分法评价患者主要中医证候,包括脘腹饱胀、脘部积块、黑便、消瘦,评分为无(0分)、轻(1分)、中(2分)、重(3分),证候程度与评分呈正比。

生物标记蛋白水平:采集患者肘静脉血约3 mL,抗凝处理,采用3H16RI型医用高速离心机(湖南赫西仪器装备公司)离心(离心半径为8 cm,转速为5 000 r/min)15 min,分离得血清,以酶联免疫吸附(ELISA)法检测患者的生物标记蛋白,包括肝肠钙黏蛋白17(CDH17)、膜联蛋白A7(ANXA7)、基质金属蛋白酶2(MMP-2)水

平,检测仪器为DR200Bn型酶标仪(上海德朗医疗设备有限公司),试剂盒购自泉州睿信生物工程公司。

T淋巴细胞亚群水平:取患者血清样本,采用X-20型流式细胞仪(美国BD公司)检测T淋巴细胞亚群CD₃⁺, CD₄⁺, CD₈⁺的阳性率,并计算CD₄⁺/CD₈⁺。

1.3.2 疗效判定^[9]

完全缓解(CR):病灶消失持续时间超过3个月;部分缓解(PR):病灶缩小达50%,且持续超过3个月;稳定(SD):病灶缩小不超过50%,增大不超过25%,且无新病灶出现的时间持续超过3个月;进展(PD):病灶无减小,且病灶增大体积超过25%,或有新病灶出现。客观缓解率(ORR) = CR + PR,疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。

1.3.3 治疗安全性

统计患者治疗期间的药品不良反应发生情况,包

括恶心呕吐、腹泻、消化道出血、肝功能损伤、发热等。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0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 两组患者临床疗效比较[例(%)]

Tab.2 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case (%)]

组别	CR	PR	SD	PD	ORR	DCR
观察组($n=53$)	25(47.17)	15(28.30)	7(13.21)	6(11.32)	40(75.47)	47(88.68)
对照组($n=52$)	18(34.62)	11(21.15)	9(17.31)	14(26.92)	29(55.77)	38(73.08)
χ^2 值					4.522	4.144
P 值					0.033	0.042

表3 两组患者中医证候积分比较($\bar{X} \pm s$,分)

Tab.3 Comparison of TCM syndrome scores between the two groups ($\bar{X} \pm s$, point)

组别	脘腹饱胀		脘部积块		黑便		消瘦	
	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($n=53$)	2.49 $\pm$ 0.46	0.47 $\pm$ 0.15*	2.50 $\pm$ 0.48	0.52 $\pm$ 0.17*	2.52 $\pm$ 0.45	0.61 $\pm$ 0.18*	2.52 $\pm$ 0.47	0.65 $\pm$ 0.19*
对照组($n=52$)	2.45 $\pm$ 0.43	0.78 $\pm$ 0.21*	2.47 $\pm$ 0.46	0.80 $\pm$ 0.23*	2.57 $\pm$ 0.42	0.90 $\pm$ 0.24*	2.46 $\pm$ 0.52	0.95 $\pm$ 0.25*
t 值	0.460	8.717	0.327	7.103	0.588	7.013	0.621	6.931
P 值	0.646	0.000	0.744	0.000	0.558	0.000	0.536	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表4和表5同。

Note: Compared with those before treatment, * $P < 0.05$ (for Tab. 3 - 5).

表4 两组患者T淋巴细胞亚群水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.4 Comparison of T lymphocyte subset levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

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($n=53$)	45.27 $\pm$ 5.31	55.20 $\pm$ 5.54*	45.62 $\pm$ 5.03	54.34 $\pm$ 4.38*	35.21 $\pm$ 3.24	28.21 $\pm$ 3.02*	1.30 $\pm$ 0.20	1.92 $\pm$ 0.31*
对照组($n=52$)	44.54 $\pm$ 5.10	50.29 $\pm$ 5.27*	45.98 $\pm$ 5.21	51.09 $\pm$ 4.32*	34.63 $\pm$ 3.54	30.99 $\pm$ 2.98*	1.33 $\pm$ 0.21	1.65 $\pm$ 0.30*
t 值	0.718	4.651	0.360	3.827	0.876	4.747	0.750	4.535
P 值	0.474	0.000	0.719	0.000	0.383	0.000	0.455	0.000

表5 两组患者生物标记蛋白水平比较($\bar{X} \pm s$)

Tab.5 Comparison of biomarker protein levels between the two groups ($\bar{X} \pm s$)

组别	肝肠CDH17(ng/mL)		ANXA7(μ g/L)		MMP-2(ng/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组($n=53$)	82.49 $\pm$ 9.46	34.32 $\pm$ 5.17*	52.50 $\pm$ 6.48	24.52 $\pm$ 3.87*	122.52 $\pm$ 13.45	63.61 $\pm$ 7.12*
对照组($n=52$)	83.76 $\pm$ 9.78	39.08 $\pm$ 5.75*	51.47 $\pm$ 6.06	28.93 $\pm$ 4.23*	123.87 $\pm$ 12.82	70.21 $\pm$ 8.05*
t 值	0.676	4.462	0.841	5.576	0.526	4.452
P 值	0.500	0.000	0.402	0.000	0.600	0.000

3 讨论

早期胃癌患者癌细胞和淋巴结未大面积转移,手术能实现完整性切除,减少术后的复发和转移,预后较好,生存周期较长。XELOX方案是目前临床常用的

表6 两组患者药品不良反应发生情况比较[例(%)]

Tab.6 Comparison of the incidence of adverse drug reactions between the two groups [case (%)]

组别	恶心呕吐	腹泻	消化道出血	肝功能损伤	发热	合计
观察组($n=53$)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	2(3.77)	1(1.89)	9(16.98)
对照组($n=52$)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	1(1.92)	6(11.54)
χ^2 值						0.617
P 值						0.432

胃癌术后辅助化疗方案,其中奥沙利铂的抗肿瘤活性高于顺铂,其作用机制为通过破坏癌细胞的DNA碱基对而抑制肿瘤细胞增殖,且对肿瘤细胞的细胞膜结构有一定破坏作用;卡培他滨口服后能在体内转化为5-氟尿嘧啶的活性代谢产物,干扰肿瘤细胞DNA的

合成,抑制肿瘤细胞增殖,且活性高于氟尿嘧啶,对胃癌根治术后的肿瘤细胞增殖有良好的抑制作用^[10]。但均为细胞毒类药物,存在毒性大、患者耐受程度低等问题。

中医理论认为,胃癌属“胃脘痛”“胃反”“积聚”等范畴,正气内虚、外感邪毒等导致脏腑功能失调,情志不遂,饮食失调,饮食不节,损伤脾胃,导致脾胃不和或正气亏虚,尤其是脾胃虚衰,加之外邪之毒内聚,痰凝气滞,热毒血瘀交阻于胃,积聚成块而发病。其病机以脾胃气虚、肝肾阴虚为本,气滞血瘀、湿热毒聚为标,属本虚标实之证^[11-12]。因此,中医以健脾益气、调和脾胃、解毒散结等为主要治疗原则。本研究结果显示,观察组患者的临床疗效显著提升,表明四君子汤对胃癌根治术后患者有良好的治疗效果。四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,由人参、白术、茯苓、黄芪、半夏、麦冬、吴茱萸、木香、陈皮、甘草等中药材组方。方中,人参甘温益气、健脾养胃,白术健脾燥湿、益气养阴,黄芪补脾益气、扶正固本,共为君药;茯苓利水渗湿、健脾宁心,半夏燥湿化痰、降逆止呕、消痞散结,麦冬主治脾胃阴虚,共为臣药;吴茱萸降逆止呕、散寒止痛,木香行气止痛、健脾消食,陈皮理气健脾、燥湿化痰、主治脘腹胀满,共为佐药;甘草理气和中,调和诸药,为使药^[13-14]。全方君臣佐使配伍合理,共奏健脾益气、调和脾胃、解毒散结、扶正固本之功效,用于胃癌根治术后效果良好。本研究中,观察组患者治疗后的各项中医证候积分均显著高于对照组。

CDH17属跨膜糖蛋白,具有调节钙依赖的细胞黏附的功能,对肿瘤细胞的增殖、分化、迁移等发挥重要作用,在多种癌症肿瘤疾病中呈现高表达^[15]。ANXA7具有多种生物学功能,主要体现在调控机体的膜转运、细胞分化、生长调节剂信号通路的转导等过程。ANXA7在多种肿瘤细胞中呈现高表达,具有典型的磷脂结合特性和Ca²⁺通道形成特性,可促进肿瘤细胞的不断增殖、分化,加速肿瘤病灶生长^[16]。MMP-2可增加核转录因子的活性,可促使血管重塑新生血管形成,促进肿瘤细胞侵袭转移,在胃癌中呈高表达。本研究结果显示,观察组患者治疗后的肝肠CDH17,ANXA7,MMP-2水平均显著低于对照组。四君子汤中的黄酮类、萜类、多糖成分具有明显的抗肿瘤活性,从分子生物学角度证实了四君子汤的抗肿瘤活性。观察组各项免疫功能指标均显著优于对照组,且安全性较好。

综上所述,四君子汤用于胃癌根治术后治疗效果良好,可改善患者的中医证候,降低生物标记蛋白水平,提高免疫功能,且治疗安全性较好。

参考文献

- [1] CHEN Y, WU X, LIU C, et al. Betulinic acid triggers apoptosis and inhibits migration and invasion of gastric cancer cells by impairing EMT progress [J]. Cell Biochemistry and Function, 2020, 38(4): 281 - 284.
- [2] JIN X, JIANG ML, WU ZH, et al. Progress of Individualized Chemotherapy for Gastric Carcinoma Under the Guidance of Genetic Testing [J]. Current Medicinal Chemistry, 2019, 26(14): 188 - 194.
- [3] 杜建军, 薛洪源, 赵立志, 等. 圆形吻合器密封置入通道装置: 全腹腔镜胃癌根治术腔内吻合的一种新技术 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2021, 24(4): 370 - 373.
- [4] 刘江, 江志伟, 龚冠闻, 等. 完全3D腹腔镜下消化道重建在远端胃癌根治术毕Ⅱ式吻合中的应用 [J]. 中华普通外科杂志, 2021, 36(4): 305 - 306.
- [5] YAMASHITA K, HOSODA K, NIIHARA M, et al. History and emerging trends in chemotherapy for gastric cancer [J]. Annals of Gastroenterological Surgery, 2021, 29(12): 288 - 293.
- [6] 董家欢, 殷东风, 高宏, 等. “重建中气”中药复方对进展期胃癌患者生存预后影响的队列研究 [J]. 安徽中医药大学学报, 2020, 39(1): 12 - 15.
- [7] 李路路, 张鼎儒, 陈剑, 等. 四君子汤合沙参麦冬汤加减联合化疗治疗局部晚期食管鳞癌临床观察 [J]. 山西中医, 2019, 35(6): 20 - 22.
- [8] 胡祥. 日本第15版《胃癌处理规约》及第5版《胃癌治疗指南》更新内容解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2017, 37(4): 394 - 398.
- [9] 中国抗癌协会胃癌专业委员会. 胃癌诊治难点中国专家共识(2020版) [J]. 中国实用外科杂志, 2020, 40(8): 869 - 904.
- [10] 李雄. 卡培他滨、奥沙利铂联合吡柔比星治疗进展期老年胃癌67例 [J]. 中国药业, 2018, 26(17): 129 - 130.
- [11] 张静喆. 中医治疗胃癌研究进展 [J]. 中国中西医结合外科杂志, 2019, 25(2): 206 - 209.
- [12] 郭园园, 郑琴, 吴玲, 等. 四君子汤调控Aβ跨血脑屏障转运相关蛋白的作用研究 [J]. 中国中药杂志, 2020, 45(12): 206 - 213.
- [13] 颜宏锐, 朱煥明. 四君子汤加减治疗老年胃癌术后化疗患者消化道毒副反应临床观察 [J]. 湖北中医药大学学报, 2019, 21(3): 92 - 94.
- [14] 聂闪闪, 李洵, 赵玉航, 等. 加味四君子汤含药血清对胃癌细胞SGC-7901凋亡相关因子表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 29(9): 188 - 190.
- [15] 谢晓平, 陈晓帆, 陈云龙. 胃癌早期中医辨证分型与胃蛋白酶原表达水平的相关性研究 [J]. 中医临床研究, 2020, 12(1): 18 - 20.
- [16] 谢宇, 李会颖, 林永娟, 等. miR-16联合Crip1-1, ANXA7诊断胃癌及其淋巴结转移的临床价值研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2021, 42(7): 797 - 800.

(收稿日期: 2021-09-28; 修回日期: 2022-02-21)