健脾解毒方加减联合 FOLFOX4 方案对结直肠癌化疗患者的临床疗效

王剑新. 曹 亮*, 韩 娟, 沈秋菊 (苏州市中西医结合医院肛肠科, 江苏 苏州 215101)

摘要:目的 探究健脾解毒方加减联合 FOLFOX4 方案对结直肠癌化疗患者的临床疗效。方法 69 例患者随机分为对 照组(36例)和观察组(33例),对照组采用 FOLFOX4 方案,观察组在对照组基础上加用健脾解毒方加减,疗程 3 个月。检测临床疗效、中医证候评分、KPS 评分、肠道菌群 (大肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌、sIgA)、T 淋巴细胞亚群 $(CD_3^+, CD_4^+, CD_8^+, CD_4^+/CD_8^+)$ 、不良反应发生率变化。结果 观察组总有效率高于对照组 (P<0.05)。 治疗后,2 组中医证候评分、大肠杆菌、肠球菌、CD* 细胞降低 (P<0.05),KPS 评分、乳酸杆菌、双歧杆菌、sIgA 及 CD₁*、CD₄*、CD₄*/CD₈* 细胞升高 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05)。观察组白细胞减少、中粒细胞减少率低 于对照组(P<0.05), 但血小板减少、血红蛋白率无明显差异(P>0.05)。结论 健脾解毒方加减联合 FOLFOX4 方 案可安全有效地改善结直肠癌化疗患者临床症状、肠道菌群、T淋巴细胞亚群。

关键词:健脾解毒方; FOLFOX4 方案; 结直肠癌; 化疗

中图分类号: R287 文献标志码:B 文章编号: 1001-1528(2021)11-3258-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.065

临床证实, 肠道菌群异常易引起肠上皮细胞增殖、死 亡,进而发生癌变,故肠道菌群紊乱是导致结直肠癌发病 及进展的重要危险因素[1]。目前,对结直肠癌的早期治疗 可选择手术切除, 而晚期主要采用化疗, 常见的为 FOLFOX4 方案,包括奥沙利铂、亚叶酸钙、氟尿嘧啶三种 药物,在一定程度上可延长患者无进展生存期,但容易加 重肠道菌群紊乱,发生不良反应,增加耐药性,严重者还 会出现癌症复发、转移等情况[2]。

中医认为, 肠道菌群紊乱与结直肠癌均受脾气亏虚影 响,症见食纳差、腹胀、便溏泥、神疲乏力等,故治疗应 以健脾为主,清热解毒为辅[3]。健脾解毒方具有健脾益 气、清热解毒等功效,但在结直肠癌化疗患者中的应用报 道较少, 故本研究探讨该方加减联合 FOLFOX4 方案对结直 肠癌化疗患者临床症状、肠道菌群与T淋巴细胞亚群变化 的影响,以期为优化相关治疗提供理论依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016年1月至2020年2月就诊于苏州市 中西医结合医院肛肠科门诊的69例结直肠癌化疗患者,随 机分为对照组(36例)和观察组(33例)。其中,对照组 男性 20 例,女性 16 例;年龄 46~75 岁,平均年龄 (57.3± 4.2) 岁;临床分期Ⅲ期 16 例, Ⅳ期 20 例;结肠癌 27 例, 直肠癌 9 例, 而观察组男性 19 例, 女性 14 例; 年龄 45~ 76岁, 平均年龄 (56.8±4.5) 岁; 临床分期 Ⅲ期 15 例, Ⅳ期 18 例;结肠癌 25 例,直肠癌 8 例,2 组一般资料比 较,差异无统计学意义 (P>0.05),具有可比性。

- 1.2 诊断标准 西医 (直肠癌)符合《直肠癌临床实践 指南(2009年第一版)》[4];中医(脾气亏虚证)符合 《中医肛肠科常见病诊疗指南》[5],主症食纳差、疲倦乏 力、腹胀,大便溏泥,次症少言、情志不舒、口淡、腹痛、 恶心呕吐, 面萎黄、浮肿、舌质淡, 苔白、脉弱, 符合主 症 2 项,或主症 1 项、次症 2 项即可诊断。
- 1.3 纳入标准 (1) 符合"1.2"项下诊断标准; (2) 临床分期Ⅲ~Ⅳ期[4]; (3) 卡诺夫斯基健康状况量表[6] (KPS) 超过60分,预计生存期超过6个月;(4)患者及 其家属了解本研究,签署知情同意书。
- 1.4 排除标准 (1) 合并其他恶性肿瘤; (2) 合并胃肠 穿孔、梗阻等严重并发症; (3) 合并心、肝、肾等重要脏 器疾病; (4) 健脾解毒方存在禁忌症。
- 1.5 治疗手段 对照组采用 FOLFOX4 化疗方案, 第 1 天 奥沙利铂注射液 (深圳海王药业有限公司, 国药准字 H20031048, 20 mL/40 mg) 80 mg/m², 静脉滴注 2 h; 亚 叶酸钙注射液「江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000584, 10 mL/0.1 g (以亚叶酸计)] 0.2 g/m², 静 脉滴注 2 h; 氟尿嘧啶注射液 (上海旭东海普药业有限公 司, 国药准字 H31020593, 10 mL/0. 25 g) 0.4 g/m², 静脉 滴注 2 h, 第 2 天仍给予亚叶酸钙注射液、氟尿嘧啶注射 液,用量用法上。每2周为1个周期,连续3个月。

观察组在对照组基础上加用健脾解毒方加减,原方组 方药材党参、薏苡仁各 30 g, 黄芪 25 g, 红藤、野葡萄藤 各 18 g, 白术、猪苓各 15 g, 八月札、仙鹤草、石见穿各

收稿日期: 2021-05-17

作者简介:王剑新 (1989—),男,硕士,中医师,研究方向为中医肛肠科。Tel: 19962180615, E-mail: z2x8p0@163.com

12 g, 陈皮、木香各 9 g, 嗳气者, 加法半夏 9 g; 泛酸者, 加煅瓦楞子 30 g、海螵蛸 15 g; 呕吐者, 加赭石 30 g、旋覆花 15 g; 积食者, 加山楂、神曲各 12 g; 胸胁胀痛者, 加南柴胡、香附各 9 g; 失眠者, 加酸枣仁、夜交藤各 15 g, 由医院制剂室统一煎煮, 真空包装, 每袋 200 mL, 每天 2 次, 每次 200 mL, 连续 3 个月。

1.6 疗效评价 参考实体瘤客观评价标准 (RECIST) ^[7]进行, (1) 完全缓解,肿瘤病灶完全消失; (2) 部分缓解, 靶病灶最长径减少 30%; (3) 进展,靶病灶最长径增加 20%,新病灶出现或非靶病灶明确进展。总有效率=[(完全缓解例数+部分缓解例数)/总例数]×100%

1.7 指标检测

1.7.1 中医证候评分、KPS 评分 中医证候评分参照《中医肛肠科常见病诊疗指南》^[5],由 3 名主管护士进行评估,主症食纳差、疲倦乏力、腹胀,大便溏泥,轻、中、重度分别计 2、4、6 分;次症少言、情志不舒、口淡、腹痛、恶心呕吐,面萎黄、浮肿、舌质淡,苔白、脉弱,轻、中、重度分别计 1、2、3 分,得分越低,中医证候越轻。再采用卡式(KPS)评分^[7],共 11 个条目,总分 100 分,得分越高,健康状况越好。

1.7.2 肠道菌群分布 治疗前后取患者新鲜粪便各 0.1 g,置于 EP 管中,无菌生理盐水 0.9 mL 稀释 10 倍,分别取 10 μL 接种于大肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌、双歧杆菌培养基上,其中大肠杆菌、肠球菌培养基置于 35 ℃ 辨育箱中 24 h,乳酸杆菌、双歧杆菌培养基置于 35 ℃ 抽气机中换气培养 48 h。均由 A00012 全自动微生物鉴定系统(厦门柏嘉生物科技有限公司)进行鉴定,结果以 lgCFU/g 表示。检测,治疗前及治疗 3 个月后取患者新鲜粪便各 100 mg,采用SpectraMax iD5 全自动酶标仪[美谷分子仪器(上海)有限公司]在 450 nm 波长处测定 OD 值,计算分泌型免疫球蛋白 A (sIg A)水平。操作均严格按照相关试剂盒说明书进行。

1.7.3 T淋巴细胞亚群 治疗前后抽取患者空腹静脉血各

3 mL,送至检验科分层,采用 Navios 流式细胞仪 (美国贝克曼库尔特公司) 检测 CD_3^+ 、 CD_4^+ 、 CD_8^+ 细胞水平,计算 CD_4^+ / CD_8^+ 细胞比例。操作均严格按照相关试剂盒说明书进行。

1.7.4 不良反应发生率 根据《直肠癌临床实践指南(2009年第一版)》^[4]表现与分度标准评估不良反应,计算其发生率。

1.8 统计学分析 通过 SPSS 22.0 软件进行处理, 计数资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验, 组内比较采用配对样本 t 检验; 计量资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。P<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 中医证候评分 治疗后,2组中医证候评分降低 (P<0.05), KPS 评分升高 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05), 见表 1。

表 1 2 组中医证候评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	中医证例	宾评分/分	KPS 评分/分	
组別	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组(n=33)	12. 15±1. 35	5. 21±1. 78 * #	73.96±6.66	84. 67±6. 21 * #
对照组(n=36)	12. 25±1. 42	9. 42±2. 34 *	74. 74±5. 86	76. 97±6. 39 *

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。 2.2 临床疗效 观察组总有效率高于对照组 (P<0.05), 见表 2。

表 2 2 组临床疗效比较 [例 (%)]

组别	完全缓解	部分缓解	进展	总有效
观察组(n=33)	18(54.55)	12(36.36)	3(9.09)	30(90.91)*
对照组(n=36)	16(44.44)	10(27.78)	10(27.78)	26(72.22)

注:与对照组比较,*P<0.05。

2.3 肠道菌群分布 治疗后,2组大肠杆菌、肠球菌数量降低(P<0.05),乳酸杆菌、双歧杆菌数量及slgA水平升高(P<0.05),以观察组更明显(P<0.05),见表3。

表 3 2 组肠道菌群比较 $(\bar{x}\pm s)$

		大肠杆菌/	肠球菌/	乳酸杆菌/	双歧杆菌/	sIgA/
组剂		$(lgCFU \cdot g^{-1})$	$(\lg CFU \cdot g^{-1})$	$(\operatorname{lgCFU} \cdot \operatorname{g}^{-1})$	$(lgCFU \cdot g^{-1})$	(mg•g ⁻¹)
观察组(n=33)	治疗前	8.46 ± 1.38	5.56 ± 0.80	7. 19±0. 97	7.51±1.11	0.93±0.16
	治疗后	6. 31±0. 97 * #	4. 81±0. 95 * #	7. 99±0. 81 * #	8. 30±1. 13 * #	1. 17±0. 21 *#
对照组(n=36)	治疗前	8.42±1.37	5. 97±0. 88	7. 14±0. 95	6. 64±0. 61	0.80±0.13
	治疗后	7. 35±0. 95 *	5. 33±0. 97 *	7. 60±0. 75 *	7. 78±0. 97 *	0. 99±0. 27 *

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。

- 2.4 T 淋巴细胞亚群 治疗后, 2 组 CD_3^+ 、 CD_4^+ 细胞水平及 CD_4^+ / CD_8^+ 细胞比例升高 (P<0.05), CD_8^+ 细胞水平降低 (P<0.05), 以观察组更明显 (P<0.05), 见表 4。
- 2.5 不良反应发生率 观察组白细胞减少、中粒细胞减少 率低于对照组 (P<0.05), 但2组血小板减少、血红蛋白 减少率比较,差异无统计学意义 (P>0.05), 见表5。

3 讨论

中医认为, 当肠道菌群处于失衡状态时, 会出现食纳

差、腹胀、便溏泥等脾虚证候,推测脾气亏虚症可能与肠 道菌群紊乱有关,参与了结直肠癌发生发展重要过程^[8-9],加之化疗期间结直肠癌患者用药本身存在一定不良反应, 故治疗应遵循健脾益气、清热解毒原则^[10-11]。本研究发 现,治疗后观察组中医证候评分低于对照组,KPS、总有 效率更高,提示健脾解毒方加减联合 FOLFOX4 方案对结直 肠癌化疗患者疗效较好,可明显改善临床症状,提高健康 状态。健脾解毒方中黄芪、党参补脾益气,白术、陈皮健

表 4 2 组 T 淋巴细胞亚群水平比较 $(\bar{x}\pm s)$

组别		CD ₃ +/%	CD ₄ ⁺ /%	CD ₈ +/%	$\mathrm{CD_4^+/CD_8^+}$
观察组(n=33)	治疗前	55. 05±3. 29	30. 31±4. 67	22. 25±3. 24	1. 36±1. 44
	治疗后	72. 64±5. 49 * #	38. 53±4. 32 * #	15. 19±1. 79 *#	2. 53±2. 41 * #
对照组(n=36)	治疗前	54. 89±4. 25	30.53 ± 3.77	22. 49±2. 59	1. 35±1. 45
	治疗后	64. 16±5. 13 *	33. 02±3. 60 *	18. 12±2. 05 *	1.82±1.75*

注:与同组治疗前比较,*P<0.05;与对照组治疗后比较,*P<0.05。

表 5 2 组不良反应发生率比较 [例 (%)]

组别 ——	白细胞减少		中粒细胞减少	
	I ~ II 级	Ⅲ~Ⅳ 级	I ~ II 级	Ⅲ~Ⅳ 级
观察组(n=33)	8(24.24)*	2(6.06)*	6(18.18) *	2(6.06)*
对照组(n=36)	16(44.44)	5(13.89)	14(38.89)	5(13.89)
组别 ——	血小板	减少	血红	T蛋白减少
	I~Ⅱ级	Ⅲ~Ⅳ 级	I ~ II 级	Ⅲ~Ⅳ级
观察组(n=33)	5(15.15)	2(6.06)	5(15.15)	0(0.00)
对照组(n=36)	13 (36. 11)	2(5.56)	7(19.44)	2(5.56)

注:与对照组比较,*P<0.05。

脾益气,猪苓利水渗湿,木香行气散结,八月札健脾和胃,仙鹤草止痢,薏苡仁健脾渗湿、除痹止泻^[12-14],另外由于患者体内热毒聚集,加上化疗产生的不良反应,故加用野葡萄藤、红藤、石见穿以发挥清热、解毒功效,诸药合用,共奏健脾益气、清热解毒的作用^[15-17]。

治疗后,观察组大肠杆菌、肠球菌数量低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌数量及 sIgA 水平更高,提示联合用药 可有效调节结直肠癌化疗患者肠道菌群失衡。在化疗期间, 会加重肠道菌群失衡,破坏肠道屏障功能,而健脾解毒方 可维持了肠道菌群稳定,对护肠道屏障起着保护作用。现 代药理研究表明,方中黄芪、猪苓能利尿、抗菌,与党参 均可加强机体免疫功能: 白术利尿, 与红藤均有抗血小板 聚集及抗病毒能力; 陈皮可舒张平滑肌, 仙鹤草抗菌, 两 者均有抗炎作用;木香能加速消化液分泌,促进肠蠕动, 还具有较强抗菌作用;八月札解毒,石见穿抗氧化,两者 均有抗肿瘤作用; 薏苡仁、野葡萄功效清热, 并且前者还 能抑制炎性反应,抗肿瘤,加强免疫力[18-20]。同时,观察 组 CD₃、CD₄、CD₄/CD₈ 细胞比例高于对照组, CD₈ 细胞 比例更低,表明联合用药可有效增强结直肠癌化疗患者免 疫功能, 其原因在于该方具有较强的抗菌、抗病毒、抗肿 瘤作用,使非特异性免疫功能增强。另外,观察组在白细 胞、中粒细胞减少方面优于对照组,提示联合用药安全性 较好。

综上所述,健脾解毒方加减联合 FOLFOX4 方案可有效 改善结直肠癌化疗患者临床症状,维持肠道菌群稳定性, 调节 T 淋巴细胞亚群,而且安全性高。但研究样本量偏少, 而且仅为单中心,故后续会扩大样本量进行多中心考察。

参考文献:

- [1] 王志国,黄贤明,赵 雁,等. 异甘草素对结直肠癌细胞增殖、侵袭和迁移的影响[J]. 中成药,2019,41(8):1800-1805.
- [2] 耿 玮,梁 巍,叶智斌,等.苍术酮对结直肠癌细胞

HT29 凋亡的机制[J]. 中成药, 2018, 40(4): 937-940.

- [3] 范 越, 厉天瑜, 张 雯, 等. 健脾解毒方防治大肠癌术后 化疗相关周围神经病变的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(10): 49-53.
- [4] Engstrom P F, Arnoletti J P, Benson A B, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: rectal cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(8): 838-881.
- [5] 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, 2011: 44-49.
- [6] Wu Y H, Wang D, Yang X Q, et al. Traditional Chinese medicine Gegen Qinlian decoction ameliorates irinotecan chemotherapy-induced gut toxicity in mice [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 109: 2252-2261.
- [7] 刘秋华, 林榕波. 实体瘤疗效评价标准 (RECIST) 指南 1.1版 [C] //第十二届全国临床肿瘤学大会暨 2009 年 CSCO 学术年会. 厦门: 中国抗癌协会, 2009.
- [8] Lin Y C, Huang W T, Ou S C, et al. Neural network analysis of chinese herbal medicine prescriptions for patients with colorectal cancer [J]. Complement Ther Med, 2019, 42: 279-285.
- [9] 游 怡. 扶正解毒方联合针刺治疗结直肠癌术后化疗患者 癌因性疲乏疗效及对外周血T细胞亚群、血清免疫球蛋白 的影响[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(6):598-601:651.
- [10] Sui Y B, Liu L, Tian Q Y, et al. A retrospective study of traditional Chinese medicine as an adjunctive therapy for patients with chronic heart failure [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(30): e11696.
- [11] Virzì S, Iusco D, Baratti D, et al. Pilot study of adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer at high risk for the development of peritoneal metastases [J]. Tumori, 2013, 99(5): 589-595.
- [12] 王明琦, 江海丽, 张 梅, 等. 益气通络解毒方对晚期结直 肠癌化学治疗患者的增效减毒作用[J]. 安徽中医药大学学报, 2019, 38(6): 25-27.

- [13] Sakuyama N K, Kojima M, Kawano S G, et al. Area of residual tumor is a robust prognostic marker for patients with rectal cancer undergoing preoperative therapy [J]. Cancer Sci, 2018, 109(3): 871-878.
- [14] 刘燕青,陈辉.健脾益气法联合含雷替曲塞化疗方案对晚期结直肠癌患者的临床疗效及免疫功能的影响[J].现代消化及介入诊疗,2019,24(7):759-763.
- [15] Dong X M, Sun G W, Zhan J Y, et al. Telephone-based reminiscence therapy for colorectal cancer patients undergoing postoperative chemotherapy complicated with depression; a three-arm randomised controlled trial[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(8); 2761-2769.
- [16] 王 玉,江 滨,方明治,等.加味当归补血汤对结直肠癌术后化疗患者免疫功能和骨髓抑制的干预作用研究[J]. 江苏中医药,2018,50(12):33-35.
- [17] Wang H, Zhang J, Shi C F, et al. Combination and distribution

- characteristics of syndromes related to traditional Chinese medicine in patients with chronic heart failure: protocol for a clinical study [J]. *Medicine* (*Baltimore*), 2020, 99 (36): e21852.
- [18] 何秀云,李世杰. 阳和汤加减治疗结直肠癌奥沙利铂化疗相关外周神经毒性的临床观察[J]. 四川中医, 2019, 37 (9): 101-104.
- [19] Dai Q X, Yan H, Wu X P, et al. Effectiveness and safety of adjunctive traditional Chinese medicine therapy for constipation after cancer chemotherapy: a protocol for systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99 (34): e21770.
- [20] 周建宇,关 荣,孙宝杰,等.结直肠癌根治术联合腹腔热灌注化疗对患者肿瘤标志物、远期生存的影响[J].癌症进展,2020,18(2):189-191;209.

加味金平饮及其改良方、清补化痰散结 1 号方对腺样体肥大患者的临床疗效

鞠旭东1, 游 毅2, 陈懿榕1, 尹贤哲3, 秦志仁1*

(1. 上海中医药大学附属市中医医院,上海 200071; 2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院,上海 200082; 3. 同济大学附属上海市第十人民医院,上海 200072)

摘要:目的 评价加味金平饮及其改良方、清补化痰散结1号方对腺样体肥大患者的临床疗效。方法 414 例患者随机分为加味金平饮组(65例)、加味金平饮改良方组(56例)、清补化痰散结1号方组(293例),疗程8周。检测症状评分及鼻塞、张口呼吸、打鼾、呼吸暂停、腺样体增生改善变化。结果 加味金平饮改良方组、清补化痰散结1号方组鼻塞、张口呼吸、打鼾、呼吸暂停、腺样体增生改善总有效率高于加味金平饮组(P<0.05)。治疗后,清补化痰散结1号方组症状评分降低(P<0.05),比加味金平饮改良方组、清补化痰散结1号方组更明显(P<0.05)。结论加味金平饮改良方、清补化痰散结1号方改善腺样体肥大患者临床症状、促进肥大腺样体(扁桃体)缩小的作用优于加味金平饮。

关键词:加味金平饮;加味金平饮改良方;清补化痰散结1号方;腺样体肥大

中图分类号: R287

文献标志码:B

文章编号: 1001-1528(2021)11-3261-04

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.066

腺样体肥大主要由儿童期呼吸道反复感染所致,是儿童睡眠呼吸暂停综合征的常见原因,若长期发作会影响患儿正常发育,甚至造成其多器官功能损害[1]。西医以手术切除腺样体、扁桃体为最主要的腺样体肥大治疗方法^[2-3],但存在术后并发症多、部分患儿术后复发而面临二次手术等问题^[4-5];保守治疗方法以鼻用糖皮质激素、口服孟鲁司特钠为主,但也面临鼻出血、疼痛等问题^[6],并且孟鲁司特钠长期服用对神经系统、心外血管可产生不良影响^[7];

在二线治疗中,有代表性的是鼻腔持续正压通气 (NCPAP) 和口腔矫治器,但前者可能导致鼻腔充血、出血、气胸等气压性创伤,而后者可能造成颞下颌关节紊乱或永久咬合性改变^[8]。因此,积极探索中医药疗法对相关治疗具有重要意义。

课题组根据7年多的临证经验,发现腺样体肥大的病 因病机为肺脾两虚、痰热壅喉,确立清补肺脾、化痰散结 治则,并总结了一整套治疗方法,先后运用加味金平饮、

收稿日期: 2021-05-09

作者简介: 鞠旭东 (1994—), 男, 硕士生, 从事呼吸系统疾病的中医药治疗。Tel: 18616836028, E-mail: zcjuxudong@ 163.com * 通信作者: 秦志仁 (1937—), 男, 主任医师, 教授, 从事中医临床研究。Tel: 13701662068, E-mail: 2534434692@ qq.com