

# 罂毒消瘤饮联合 mFOLFOX6 化疗方案对结肠癌术后患者的临床疗效

伊凡<sup>1</sup>, 杨俊玲<sup>1</sup>, 张旭<sup>2</sup>, 乔治国<sup>2</sup>, 邓皖利<sup>3\*</sup>

(1. 乌鲁木齐市中医医院, 新疆 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学, 新疆 乌鲁木齐 830000; 3. 上海中医药大学附属普陀医院中医肿瘤科, 上海 201203)

**摘要:** 目的 考察罂毒消瘤饮联合 mFOLFOX6 化疗方案对结肠癌术后患者的临床疗效。方法 48 例患者随机分为对照组和观察组, 对照组给予 mFOLFOX6 化疗方案, 观察组在对照组基础上加用罂毒消瘤饮, 疗程 12 个周期 (以 14 d 为 1 个周期)。检测生存质量、血液指标 (CEA、CD4、CD8、NK、CA19-9)、毒副反应发生率变化。结果 观察组改善率高于对照组 ( $P < 0.05$ )。治疗后, 观察组 CEA、CA19-9 降低 ( $P < 0.05$ ); CD4、CD8 高于对照组 ( $P < 0.05$ ), CEA 更低 ( $P < 0.05$ )。观察组骨髓抑制、恶心呕吐、肝功能异常发生率低于对照组 ( $P < 0.05$ )。结论 罂毒消瘤饮联合 mFOLFOX6 化疗方案可提高结肠癌术后患者生活质量, 降低化疗毒副反应。

**关键词:** 罂毒消瘤饮; mFOLFOX6 方案; 结肠癌

**中图分类号:** R287

**文献标志码:** B

**文章编号:** 1001-1528(2022)10-3401-03

**doi:** 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.10.065

近年来, 结肠癌发病率呈阶梯式增长, 并呈年轻态势, 多发于直肠及直乙交界处<sup>[1-2]</sup>, 尽管目前相关治疗手段有很大进步, 但临床时患者生存率仍未显著提高<sup>[3-5]</sup>, 最常见的死亡原因为局部复发、淋巴结转移、血行播散性转移<sup>[6-9]</sup>。鉴于临床的迫切需求, 积极寻找有效治疗方案来控制结肠癌转移和复发意义重大。

中医认为, 结肠癌属于“积聚”“症瘕”“肠覃”“肠风”“脏毒”等范畴, 早期病因病机多以实证为主, 后期元气亏虚乃病之根本, 二者互为影响, 搏结凝而为“岩”, 发为肿瘤<sup>[10-11]</sup>。中药在治疗结肠癌的过程中不仅能缓解症状, 提高患者生活质量, 还能有效预防转移复发<sup>[12-16]</sup>, 并且毒副反应小, 可有效提升生存率。罂毒消瘤饮由国家级名老中医刘继祖教授创制, 刘老业医六十余年, 挖掘中医古籍并结合地方特色和癌病临床特点, 总结出独具特色的倡癌毒学说, 认为癌毒证多由实而致积, 因积而益虚, 故此基础上提出其治疗大法非重剂攻则毒不得散、其结不得解, 非急去其邪则正不能复的思路, 并综合历代医家治癌学说和理念, 组方罂毒消瘤饮, 以攻邪为主, 兼以补虚, 并以“健脾和胃”“益气培元”为辅来固护正气, 其本质是使体内生理功能尽量恢复平衡稳定, 消除或减轻有害物质的侵害。本研究考察罂毒消瘤饮联合 mFOLFOX6 化疗方案对结肠癌术后患者的临床疗效, 以期对相关治疗提供依据与思路, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**收稿日期:** 2021-07-29

**基金项目:** 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目 (2020D01B11)

**作者简介:** 伊凡 (1989—), 男, 硕士, 主治医师, 从事中医药治疗肿瘤、肠胃病研究。Tel: 15160876793, E-mail: 542345884@qq.com

**\* 通信作者:** 邓皖利 (1970—), 女, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事中医药治疗肿瘤研究。Tel: 13166062368, E-mail: dwl0707@126.com

**1.1 一般资料** 2019年2月至2021年2月收治于乌鲁木齐市中医医院、新疆维吾尔自治区中医医院、新疆维吾尔自治区肿瘤医院的48例结肠癌术后患者, 随机数字表法分为对照组和观察组, 每组24例。其中, 对照组男性16例, 女性8例; 年龄41~73岁, 平均年龄(48.8±21.1)岁; 平均病程(10.73±6.52)个月; 中-低分化腺癌13例, 中分化黏液腺癌5例, 黏液腺癌6例, 而观察组男性17例, 女性7例; 年龄40~75岁, 平均年龄(48.4±21.6)岁; 平均病程(11.32±7.52)月; 中-低分化腺癌14例, 中分化黏液腺癌6例, 黏液腺癌4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。研究经乌鲁木齐市中医医院伦理委员会批准 (批准号 W-LL-20200201)。

**1.2 诊断标准** 西医参照中国《结直肠癌诊疗规范 (2020年版)》<sup>[17]</sup>, 确诊为结肠癌; 中医参照《中医消化病诊疗指南》《中药新药临床研究指导原则》《中医内科学》, 辨证气血亏虚、元气亏损。

**1.3 纳入、排除、退出标准**

**1.3.1 纳入标准** (1) 临床确诊为结肠癌Ⅱ期, 并伴有组织学分化差 (Ⅲ或Ⅳ级)、T4期、血管淋巴管浸润、Ⅲ期晚期或转移性CRC; (2) 年龄35~75岁; (3) 临床症状评估较好, 预估生存期半年以上, Karnofsky评分≥60分; (4) 患者了解本研究, 签署知情同意书。

**1.3.2 排除标准** (1) 预计生存期不足半年; (2) 临床症状评估较差, Karnofsky评分<60分; (3) 合并严重脏器

损害或精神疾病;(4)对本研究所用中药、化疗药物过敏。

1.3.3 退出标准 (1)难以继续坚持治疗;(2)治疗期间出现严重不良反应,如肝肾功能损害等。

### 1.4 治疗手段

1.4.1 对照组 术后4周采用mFOLFOX6化疗方案,不随意添加其他抗肿瘤药物和相关免疫抑制剂,包括草酸铂(齐鲁制药有限公司,国药准字H20020449)85 mg/m<sup>2</sup>静脉滴注、亚叶酸钙(辉瑞制药有限公司,国药准字H20120434)400 mg/m<sup>2</sup>、氟尿嘧啶(上海罗氏制药有限公司,国药准字H20073024)400 mg/m<sup>2</sup>静脉注射(第1天2 400 mg/m<sup>2</sup>,维持46 h)。以14 d为1个周期,12个周期为1个疗程,每个周期复诊1次,进行血常规、大生化检查及化疗评估。

1.4.2 观察组 在对照组基础上,化疗后第4天开始口服罂毒消瘤饮(为了便于服药,保证中药剂量和比例相同,采用江苏江阴天江药业有限公司生产的免煎颗粒剂),组方药材白花蛇舌草30 g、半枝莲6 g、半边莲6 g、夏枯草10 g、浙贝母10 g、山慈菇6 g、八月札6 g、苦豆子3 g、槐花6 g、地榆10 g、黄芪30 g、太子参10 g、白术15 g,200 mL开水冲服,每天1剂,早晚饭后服用。以14 d为1个周期,12个周期为1个疗程,每个周期复诊1次,进行血常规、大生化检查及化疗评估。

1.5 生存质量评价 (1)改善,治疗后Karnofsky评分升高≥10分;(2)降低,治疗后Karnofsky评分降低≥10分;(3)稳定,治疗后Karnofsky评分升高或降低<10分。改善率=(改善例数/总例数)×100%。

1.6 指标检测 (1)按照治疗周期采集2组患者血液,分离血清,检测CEA(试剂盒购自美国Thermo Fisher公司,货号15070123)、CA19-9(试剂盒购自美国CST公司,货号4600)、CD4和CD8(试剂盒购自美国Santa Cruz公司,货号sc-7463)、NK(试剂盒购自上海微界贸易发展有限公司,货号60236-1-Ig)水平;(2)按照WHO抗癌药物急性与亚急性毒性表现及分级标准,对毒性反应进行评估。

1.7 随访 本研究结束至今,无失访、无故退出病例。通过线上、线下等方式对2组患者进行随访,每3个周期复查1次血常规、生化指标、肿瘤标志物,视情况决定是否进行影像等其他检查。

1.8 统计学分析 通过SPSS 21.0、GraphPad Prism v5软件进行处理,计数资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用Shapiro-Wilk正态性检验判断数据是否呈正态分布,组间比较采用单向方差分析或非配对学生t检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 生存质量 观察组改善率高于对照组( $P < 0.05$ ),见表1。

2.2 血液指标 治疗后,观察组CEA、CA19-9水平及对照组CEA、CD4、CD8、CA19-9水平降低( $P < 0.05$ );观察组CD4、CD8水平高于对照组( $P < 0.05$ ),CEA水平更

表1 2组生存质量比较( $n=24$ )

组别	改善/例	稳定/例	降低/例	改善率/%
观察组	20	3	1	83.3 <sup>▲</sup>
对照组	13	7	4	54.2

注:与对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

低( $P < 0.05$ );2组NK水平无明显变化( $P > 0.05$ ),组间比较,差异也无统计学意义( $P > 0.05$ );2组CA19-9水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表2。

表2 2组血液指标比较( $\bar{x} \pm s, n=24$ )

指标	时间	观察组	对照组
CEA/%	治疗前	26.23±4.12	26.92±4.25
	治疗后	13.42±2.71 <sup>△▲</sup>	15.27±2.55 <sup>△</sup>
CD4/%	治疗前	36.23±5.12	36.12±5.15
	治疗后	35.03±4.63 <sup>▲</sup>	32.27±4.72 <sup>△</sup>
CD8/%	治疗前	30.51±3.67	29.98±3.62
	治疗后	31.23±4.22 <sup>▲</sup>	22.63±4.06 <sup>△</sup>
NK/%	治疗前	31.23±4.23	31.68±4.12
	治疗后	31.16±4.15	30.59±4.09
CA19-9/%	治疗前	34.53±6.42	34.47±6.55
	治疗后	9.75±3.31 <sup>△</sup>	9.74±3.22 <sup>△</sup>

注:与同组治疗前比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与对照组治疗后比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

2.3 毒副反应发生率 观察组骨髓抑制、恶心呕吐、肝功能异常发生率低于对照组( $P < 0.05$ );2组腹泻、乏力发生率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表3。

表3 2组毒副反应发生率比较[例(%), $n=24$ ]

组别	骨髓抑制	恶心呕吐	肝功能异常	腹泻	乏力
观察组	1(4.1) <sup>▲</sup>	4(16.7) <sup>▲</sup>	2(8.3) <sup>▲</sup>	3(12.5)	4(16.7)
对照组	4(16.7)	9(37.5)	6(25.0)	6(25.0)	8(33.3)

注:与对照组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

中医认为,结肠癌发病初期多以实证为主,其病因多由气滞、血瘀、湿热、痰浊等实邪侵袭机体为主,诸邪内蕴结聚致使毒火内浸,热灼津伤,宣布失疏,致使湿热阻遏经络,经脉不通使气行不畅血运停滞,聚而为积,积聚成瘀致其瘀附于脏,导致脏器瘀阻而失于濡养,内见于精元减耗,外现于大肉渐脱、形容枯槁,内外发病机体日益虚衰。由于癌毒从发病至病危时限较长,其机体损耗愈甚,其病殒其本导致机体元气亏虚,两者互为影响,终至阴阳离绝。

以往临床医家认为,癌症中晚期患者多为气血俱虚,治则多以补益宗元为主,大剂量使用复本培元大补气血之草药,有甚者用血肉有情之品为多,而慎用抗肿瘤之烈药,主要是担心患者机体恐难承受多有变故,故攻补治疗难以把握如何最佳。然刘老指出,癌病病因病机常由实而致积,因积而益虚,形成恶性循环,故治疗其疾攻实须猛补虚宜缓,据此研制了罂毒消瘤饮,由白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、八月札、苦豆子、槐花、地榆等药材组成,配伍及治则治法符合中医辨证规律,诸药合用,可共奏健脾和胃、益气培元之效,方中太子参、黄芪用以健脾益气、补元固

本,为君药;白术、八月扎用以疏肝和胃、醒脾祛湿,为臣药,君臣合用奏元气复达之功;白花蛇舌草、半枝莲、半边莲、夏枯草、山慈菇等联用以攻毒消瘤、祛瘀散结之用,苦豆子为新疆道地药材,具有清热解毒、祛瘀化湿之能,浙贝母、槐花、地榆联用可清热凉血、消瘀散结<sup>[18-19]</sup>,共为佐药;炙甘草用以益气健脾,为使药,不难看出使用多味清热解毒、祛瘀散结之品,旨在表明祛邪须猛,攻邪不留邪。

从中医角度而言,调护后天之本固然重要,但根据癌毒发病规律和中后期临床表现看,切不可一味固本培元而错失攻邪之机,需攻补兼施,重在攻邪,方可更好地改善结肠癌患者基础代谢。西药在治疗结肠癌的过程中,经常会导致一些毒副作用,此时便介入中医药,目的是让患者增强免疫功能,实现带瘤生存,进而控制病情,提高生存质量和远期疗效<sup>[20-23]</sup>。本研究发现,治疗后观察组 KPS 评分明显高于对照组,恶心呕吐、肝功能异常、骨髓抑制等毒副作用明显改善,CD4、CD8 水平更高,CEA 水平更低,表明解毒消瘤饮对改善结肠癌术后患者血液指标、生存质量方面都有明显作用,而且毒副作用小,体现出中药治疗本病的安全性和有效性,从而为今后相关研究开辟新思路和新方法。

#### 参考文献:

[ 1 ] Watson A J M, Collins P D. Colon cancer: a civilization disorder[J]. *Dig Dis*, 2011, 29(2): 222-228.

[ 2 ] 吴 菲, 林国桢, 张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. *中国肿瘤*, 2012, 21(2): 81-85.

[ 3 ] 马红梅, 徐胜美. 大肠癌侵袭转移相关因素的研究[J]. *医学综述*, 2007, 13(20): 1556-1558.

[ 4 ] Lin Z Y, Li Q Q, Zhao Y, et al. Combination of auranofin and ICG-001 suppress the proliferation and metastasis of colon cancer[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 738085.

[ 5 ] Neuzillet C, Hammel P, Tijeras-Raballand A, et al. Targeting the Ras-ERK pathway in pancreatic adenocarcinoma[J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2013, 32(1-2): 147-162.

[ 6 ] Zhang P, Xu J, Zhang H, et al. Identification of TRPV4 as a novel target in invasiveness of colorectal cancer [J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 1264.

[ 7 ] Xue C L, Gao Y, Li X C, et al. Mesenchymal stem cells derived from adipose accelerate the progression of colon cancer by inducing a MT-CAFs phenotype via TRPC3/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 335.

[ 8 ] 魏文培, 菅佳宁, 由凤鸣, 等. 中医药调节结肠癌免疫功能的研究进展[J]. *中医肿瘤学杂志*, 2021, 3(4): 60-63.

[ 9 ] Sui H, Zhu H R, Wu J, et al. Effects of Jianpi Jiedu Recipe on reversion of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance through COX-2 pathway in colorectal cancer[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(8): 610-617.

[ 10 ] 邓皖利, 许建华, 李长龙, 等. 肠胃清对人结直肠癌耐长春新碱细胞株 HCT8/V 的逆转作用[J]. *肿瘤*, 2008, 28(9): 755-757; 762.

[ 11 ] 陈步强, 郑 川, 姚德蛟, 等. 中医药调控肠道微生态干预结肠炎癌转化[J]. *辽宁中医杂志*, 2019, 46(5): 1097-1099.

[ 12 ] Luo Z H, Chen R J, Hu S, et al. PVT1 promotes resistance to 5-FU in colon cancer via the miR-486-5p/CDK4 axis[J]. *Oncol Lett*, 2022, 24(2): 280.

[ 13 ] Esmeta A, Adhikary S, Dharshna V, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 153: 113384.

[ 14 ] 李晶洁, 吕书勤, 何娜娜, 等. 苦豆子提取物抗人结肠癌 HCT116 细胞株鸡胚尿囊膜移植瘤血管生成的研究[J]. *新疆中医药*, 2012, 30(1): 25-27.

[ 15 ] 邓皖利, 吕书勤, 韩 靓, 等. 益气复生方对人结肠癌细胞生长及血管新生能力的影响[J]. *上海中医药杂志*, 2013, 47(5): 89-92.

[ 16 ] 陆 明, 邓皖利, 王巧琳, 等. 顾护脾胃法对晚期癌症患者生存质量的影响[J]. *新中医*, 2010, 42(4): 13-14.

[ 17 ] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020年版)[J]. *中华外科杂志*, 2020, 58(8): E001.

[ 18 ] 伊 凡, 马 燕, 王巧琳, 等. 中药益气复生方辅助治疗大肠癌术后化疗患者的临床疗效观察[J]. *上海中医药大学学报*, 2018, 32(6): 19-22.

[ 19 ] 刘佳丽, 杨 坤, 孙平良. 大肠癌的中医药研究进展[J]. *湖南中医杂志*, 2018, 34(7): 210-213.

[ 20 ] 伊 凡, 王子怡, 刘少康, 等. 中医药联合化疗在结直肠癌临床治疗作用中的系统评价[J]. *世界科学技术(中医药现代化)*, 2019, 21(2): 148-154.

[ 21 ] 张 静, 刘 畅. 中西医结合治疗晚期结肠癌的临床疗效[J]. *湖南中医药大学学报*, 2017, 37(5): 548-551.

[ 22 ] 方 芳, 朱惠蓉, 程悦蕾. 中医药防治大肠癌复发转移的研究进展[J]. *河北中医药学报*, 2014, 29(4): 45-48.

[ 23 ] 胡金霞, 刘佰林, 刘继祖. 刘继祖应用解毒消瘤饮治疗癌症经验[J]. *中国中医药信息杂志*, 2014, 21(10): 105-106.