

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2018.15.013

复方藤梨根制剂辅助化疗治疗晚期结肠癌脾虚证 62 例回顾性研究

董晶*, 施航

(浙江省宁波市中医院, 浙江省宁波市丽园北路 819 号, 315010)

摘要 目的 评价中药复方藤梨根制剂辅助化疗治疗晚期结肠癌脾虚证临床疗效并分析影响患者无进展生存期的相关因素。方法 回顾性分析 2013 年 6 月至 2016 年 6 月宁波市中医院肿瘤科收治的 62 例晚期结肠癌脾虚证患者, 所有患者接受复方藤梨根制剂口服每日 1 剂, 同时联合 XELOX 或 FOLFIRI 方案化疗, 以 42 天为 1 个疗程, 治疗至出现病情进展。治疗前及治疗 1 个疗程后进行中医症状评分, 包括食少纳呆、体倦乏力、腹胀、大便异常; 观察患者无进展生存期并进行其影响因素分析; 治疗 1 个疗程后评价近期临床疗效、中医证候疗效和生活质量疗效。结果 治疗 1 个疗程后各中医症状评分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。治疗 1 个疗程后患者近期临床疗效客观有效率为 58.1%, 临床受益率为 82.3%; 中医证候疗效: 显效 34 例, 有效 15 例, 无效 13 例; 生活质量疗效: 显著改善 10 例, 改善 25 例, 稳定 14 例, 下降 13 例。患者中位无进展生存期为 28 周, 单因素分析显示, 无进展生存期与既往有根治性手术、癌转移数目、内脏转移、转移脏器相关 ($P < 0.05$); 多因素分析显示, 患者癌转移数目每增多一个进展风险高 5.733 倍, 有内脏转移比无内脏转移进展风险高 10.100 倍, 转移的脏器每多一个进展风险增加 1.680 倍。结论 复方藤梨根制剂辅助化疗治疗晚期结肠癌脾虚证患者近期临床疗效有效率高达 58.1%, 癌转移数目少、无内脏转移、转移脏器较少的患者无进展生存期更长。

关键词 晚期结肠癌; 脾虚证; 复方藤梨根制剂; 化疗; 无进展生存期

研究显示, 化疗对于晚期结肠癌近期有效率可达 30.4% ~ 56.1%^[1-2], 而 XELOX 及 FOLFIRI 方案是晚期结肠癌的标准一线化疗方案^[3]。复方藤梨根制剂是我们应用于消化系统肿瘤经验方, 既往临床研究结果显示, 复方藤梨根制剂配合化疗治疗结肠癌晚期肝转移患者可改善患者生存质量、减轻毒副作用、保护免疫功能的作用, 效果优于单纯化疗^[4]。本研究收集 2013 年 6 月至 2016 年 6 月在宁波市中医院采用该制剂联合化疗治疗晚期结肠癌脾虚证患者的数据进行回顾性分析, 观察其临床疗效, 同时对患者无进展生存期的相关影响因素进行分析, 为该中西医结合疗法有效性提供更多数据, 报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准参照《结直肠癌诊疗规范

(2010 年版)》^[5], 临床分期参照《实用肿瘤内科治疗》的有关标准^[6]。

中医辨证标准参照《中医虚证辨证参考标准》^[7]中结肠癌脾虚证标准, 症状包括食少纳呆, 体倦乏力, 腹胀, 大便异常, 舌淡苔白, 脉缓弱。

1.2 纳入标准

1) 符合西医诊断标准及中医辨证标准; 经细胞或病理学诊断为结肠癌, 经影像学检查诊为 IV 期^[8], 有肝、肺或淋巴结转移; 2) 年龄 18 ~ 75 岁; 3) 肝、肾及心脏功能正常; 4) 卡氏评分^[9] ≥ 60 分, 生存期预期 ≥ 3 个月; 5) 未曾用西妥昔单抗或贝伐珠单抗及化疗; 6) 无结核、肝炎等传染病。

1.3 排除标准

1) 第二原发肿瘤者; 2) 有症状的脑转移者; 3) 凝血功能异常者; 4) 恶病质, 有恶性胸、腹水者。

1.4 一般资料

共收集 62 例接受 XELOX 或 FOLFIRI 方案一

基金项目: 浙江省中医药科技计划项目(2012ZA112); 国家中医药管理局“十二五”重点专科建设项目(国中医药医政发[2012]2号)

* 通讯作者: nbjdong@163.com, (0574) 89085358

线化疗晚期结肠癌患者的临床资料。其中男 35 例,女 27 例; 年龄 35 ~ 70 岁, 平均 (53. 95 ± 9. 23) 岁; 病理分型^[5]: 高分化腺癌 12 例, 中分化腺癌 32 例, 低分化腺癌 18 例; 用 XELOX 方案者 33 例, FOLFIRI 方案者 29 例。

2 方法

2.1 治疗方法

采用 XELOX 或 FOLFIRI 方案^[6]化疗。奥沙利铂注射液 (每支 50 mg, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20000337) 130 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天; 卡培他滨片 (每片 500 mg, 上海罗氏制药有限公司, 国药准字 H20073024) 每次 1000 mg/m² 口服, 每天 2 次, 口服 14 天后休息 7 天, 21 天为 1 个周期, 每两个周期为 1 个疗程。伊立替康注射液 (每支 100 mg, 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字 H20040711) 180 mg/m², 静脉滴注, 第 1 天; 氟尿嘧啶 (每支 250 mg, 天津金耀药业有限公司, 国药准字 H12020959) , 第 1 天 400 mg/m², 静脉推注; 之后 2. 4 g/m², 静脉推注, 46 小时完成。14 天为 1 个周期, 每 3 个周期为 1 个疗程。出现骨髓抑制者予粒细胞集落刺激因子治疗, 以保证下一周期治疗按时进行。治疗至出现病情进展。

化疗的同时给予中药复方藤梨根制剂, 方药组成: 藤梨根 30 g, 虎杖 30 g, 水杨梅 30 g, 白术 15 g, 党参 20 g, 茯苓 20 g, 薏苡仁 30 g, 甘草 10 g, 每日 1 剂, 医院煎药室煎取 500 ml, 分早晚两次温服, 以 42 天为 1 个疗程, 治疗期间不间断。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医症状评分 治疗前及第 1 个疗程后参照《中医虚证辨证参考标准》^[7] 进行评分, 包括食少纳呆、体倦乏力、腹胀、大便异常, 根据症状无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。

2.2.2 生活质量 治疗前及第 1 个疗程后用卡氏评分^[8] 评价生活质量。

2.2.3 无进展生存期^[9] 从患者接受治疗开始至肿瘤进展或患者死亡的时间。随访截至 2017 年 6 月 30 日, 本研究所有患者均未失访。并进行无进展生存的单因子和多因素相关分析。

2.3 疗效标准

2.3.1 近期临床疗效标准 治疗前及第 1 个疗程后采用 CT (荷兰飞利浦公司, Brilliance64 型) 进行头、颈、胸、腹检查并评价疗效^[10], 分为完全缓解、部分缓解、稳定、进展。客观有效 = 完全缓

解 + 部分缓解; 临床受益 = 完全缓解 + 部分缓解 + 稳定。

2.3.2 中医证候疗效标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行) 》^[11], 积分比 = (治疗前总积分 - 治疗后总积分) / 治疗前总积分 × 100%。显效: 积分比 > 70%; 有效: 30% ≤ 积分比 ≤ 70%; 无效: 积分比 < 30%。

2.3.3 生活质量疗效评价标准 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行) 》^[11] 制定, 卡氏评分增加 ≥ 20 分为显著改善, 增加 ≥ 10 分但 < 20 分为改善, 无增减为稳定, 减少 > 10 分为下降。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 21.0 软件行数据分析, 无进展生存期使用 Kaplan-Meier 方法进行生存分析以及 95% 置信区间的估计。单因素分析采用 Log-rank 检验。多因素分析采用 COX 比例风险回归模型, 将 Log-rank 检验中可能影响本组患者无进展生存期的因素纳入 COX 比例风险回归模型进行分析。COX 比例风险回归模型最大似然估计向前法 $P > 0.100$ 为标准剔除变量。均采用双侧检验, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 62 例晚期结肠癌脾虚证患者近期临床疗效

62 例患者中完全缓解 0 例, 部分缓解 36 例, 稳定 15 例, 进展 11 例, 客观有效率为 58.1%, 临床受益率为 82.3%。

3.2 62 例晚期结肠癌脾虚证患者中医证候疗效

62 例患者中, 显效 34 例, 有效 15 例, 无效 13 例。

3.3 62 例晚期结肠癌脾虚证患者生活质量疗效

62 例患者中, 显著改善 10 例, 改善 25 例, 稳定 14 例, 下降 13 例。

3.4 62 例晚期结肠癌脾虚证患者治疗前及治疗 1 个疗程后中医症状积分比较

表 1 示, 治疗 1 个疗程后各中医症状积分均明显低于治疗前 ($P < 0.05$)。

表 1 62 例晚期结肠癌脾虚证患者治疗前及治疗 1 个疗程后中医症状积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

时间	例数	食少纳呆	体倦乏力	腹胀	大便异常
治疗前	62	1.57 ± 0.63	1.32 ± 0.81	1.68 ± 0.67	1.75 ± 0.53
治疗 1 个疗程	62	0.73 ± 0.71*	0.62 ± 0.61*	0.81 ± 0.59*	0.72 ± 0.46*

注: 与治疗前比较, * $P < 0.05$

3.5 62 例晚期结肠癌脾虚证患者无进展生存期情况

中位无进展生存期为 28 周, 95% CI: 26.28 ~ 29.7 周; 随访 16 ~ 52 周, 中位随访时间 28 周, 随访率 100%。

3.6 无进展生存的单因素分析

表 2 示, 既往有根治性手术, 癌转移数目少, 无内脏转移, 转移 1 个脏器较转移 2 个脏器者, 无进展生存期更长。单转移至肺或单转移至肝则无进展生存期无差异。

表 2 62 例晚期结肠癌脾虚证患者
无进展生存的单因素分析结果

项目	临床特征	例数	中位无进展生存期(周)	95% 置信区间(周)	χ^2 值	P 值
根治性手术	有	33	30	25.9 ~ 34.1	7.59	0.006
	否	29	27	25.5 ~ 28.5		
癌转移数目	1 处	25	36	33.6 ~ 38.4	80.564	<0.001
	2 处	17	28	27.0 ~ 28.9		
	≥3 处	20	21	18.8 ~ 23.2		
内脏转移	有	53	27	25.9 ~ 28.1	29.23	<0.001
	无	9	46	44.2 ~ 47.8		
转移脏器	无	9	46	44.1 ~ 47.8	56.889	<0.001
	肝	25	28	25.6 ~ 30.4		
	肺	19	28	23.7 ~ 32.3		
	肝+肺	9	20	26.3 ~ 29.7		

3.7 无进展生存的多因素分析

表 3 示, 患者无进展生存期与既往是否有根治性手术无关, 而与癌转移数目、内脏转移及转移脏器有关。癌转移数目每增多一个, 进展风险高 5.733 倍 (95% CI: 3.27 ~ 10.1); 有内脏转移比无内脏转移进展风险高 10.100 倍 (95% CI: 1.10 ~ 92.62); 转移的脏器每多一个进展风险增加 1.680 倍 (95% CI: 1.12 ~ 2.53)。

表 3 62 例晚期结肠癌脾虚证患者无进展生存的多因素 COX 回归分析结果

变量	B 值	P 值	HR 值	95% 置信区间
根治性手术	0.007	0.0980	1.007	0.57 ~ 1.78
癌转移数目	1.746	0.000	5.733	3.27 ~ 10.1
内脏转移	2.313	0.041	10.100	1.10 ~ 92.62
转移脏器	0.519	0.013	1.680	1.12 ~ 2.53

4 讨论

中医学认为, 晚期结肠癌脾虚证邪实正虚, 湿热毒瘀于内, 而常现脾虚证于外, 治疗上不可畏俱攻邪而一味补益。复方藤梨根制剂是浙江省中医院肿瘤科根据祛邪扶正治则研制的中药制。方中以藤

梨根清热解毒、虎杖、水杨梅化瘀散结共为君, 三根相须共奏祛邪之功; 党参、白术补气健脾为臣, 扶正以助三根祛邪功效; 茯苓、薏苡仁利水渗湿之为佐; 甘草为使调和诸药。全方配伍严谨, 共奏清热解毒、益气健脾利湿之功。藤梨根含熊果酸、猕猴桃碱, 虎杖根含白藜芦醇, 水杨梅根含水杨梅毒素, 薏苡仁含薏苡仁油、薏苡仁酯、甾醇等, 均是有效抗癌成分^[1]; 党参、白术、茯苓能增强体液及细胞免疫功能, 提高巨噬细胞吞噬功能及自然杀伤细胞活性^[11-12]。该方前期已有大量实验课题研究表明其有多靶点多途径抗肿瘤作用, 可控制肿瘤生长、远处转移, 广泛的免疫调控作用, 保护细胞 DNA, 促进 DNA 损伤修复, 抗血管生成亦是其抗肿瘤的作用靶点之一^[13-15]。

本研究观察了复方藤梨根制剂辅助化疗治疗晚期结肠癌脾虚证患者, 其近期临床疗效客观有效率达 58.1%, 中医证候疗效显效 34 例, 生活质量得到改善 35 例, 治疗 1 个疗程后食少纳呆、体倦乏力、腹胀、大便异常症状积分下降, 与既往观察结果类似。并且患者中位无进展生存期达 28 周, 单因素分析结果发现, 既往有根治性手术, 癌转移数目少, 无内脏转移, 转移 1 个脏器较转移 2 个脏器, 无进展生存期更长。而多因素分析结果显示, 患者无进展生存期与既往是否有根治性手术无关, 分析原因可能与纳入病例数不足有关。但本研究结果证实了该方案的有效性, 并且明确了对于癌转移程度较轻的患者具有更好的疗效。今后还需进一步扩大样本量, 采用多中心研究, 深入挖掘更多疗效的相关因素, 更精准的服务患者。

参考文献

- [1] 唐仪, 杨厚林, 吴少杰, 等. 肝动脉置管化疗栓塞在不可切除结肠癌肝转移的临床疗效评价 [J]. 中华临床医师杂志, 2014, 8(3): 426-429.
- [2] 刘文稚, 孟考, 陈祥明. 雷替曲塞联合奥沙利铂治疗结肠癌肝转移的临床研究 [J]. 中华临床医师杂志, 2014, 9(1): 146-148.
- [3] 卫生部医政司, 结直肠癌诊疗规范专家工作组. 结直肠癌诊疗规范(2010 年版) [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(6): 130-146.
- [4] 董晶, 陆宁, 史国军. 复方藤梨根制剂联合 XELIRI 方案治疗结肠癌晚期肝转移的临床研究 [J]. 中国中医药科技, 2017, 24(2): 132-144.
- [5] 周际昌. 实用肿瘤内科治疗 [M]. 北京: 北京科学技术出版社, 2016: 285-286, 540.
- [6] 沈自尹, 王文健. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合

- 合杂志, 1986, 6(10): 598.
- ⑦ 李文桦, 张文. 晚期结直肠癌化疗进展 ⑦. 中国癌症杂志, 2015, 25(11): 877-889.
- ⑧ 孙燕, 石远凯. 临床肿瘤内科学手册 ⑧. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 160-162.
- ⑨ 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准: RECIST ⑨. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90.
- ⑩ 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) ⑩. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 215-216.
- ⑪ 季于彬. 抗癌中药药理与应用 ⑪. 哈尔滨: 黑龙江科学技术出版社, 1999: 489-513.

- ⑫ 姚淑娟, 刘伯阳, 孙艳. 白术对荷瘤鼠 NK 和 IL-2 活性的影响 ⑫. 医学研究通讯, 2005, 34(12): 52.
- ⑬ 郭勇, 戴伟春, 姚庆华, 等. 复方藤梨根制剂对裸鼠荷人肺巨细胞癌细胞 E-钙黏附素影响的研究 ⑬. 中国现代应用药学, 2008, 25(1): 4-7.
- ⑭ 郭青戈, 郭勇. 复方藤梨根制剂抑制小鼠结肠癌人工转移实验研究 ⑭. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(10): 858-861.
- ⑮ 董晶, 郭勇, 方红明, 等. 复方藤梨根制剂对小鼠 CT26 移植瘤生长及对 MVD 影响的研究 ⑮. 中华中医药学刊, 2014, 32(7): 1691-1693.

Retrospective Study on Compound *Actinidia Arguta* (藤梨根) Preparation Adjuvant Chemotherapy in Treating 62 Cases of Advanced Colon Cancer with Spleen Deficiency Syndrome

DONG Jing, SHI Hang

(Ningbo City Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhejiang 315010)

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy of Chinese medicine compound *Actinidia arguta* (藤梨根) preparation adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer with spleen deficiency, and to analyze the related factors affecting the progression-free survival of patients. **Methods** A retrospective analysis of 62 patients with advanced colon cancer admitted to the Department of Oncology, Ningbo City Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2013 to June 2016 was conducted. All patients received a daily dose of compound *Actinidia arguta* preparation and combined with XELOX or FOLFIRI regimen chemotherapy, with 42 days as a course of treatment, until the disease progresses. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores were evaluated before treatment and after 1 course of treatment, including food intake, body fatigue, abdominal distension, and stool abnormalities; the progression-free survival of patients was observed and its influencing factors were analyzed; The short-term clinical efficacy, TCM syndrome efficacy and quality of life efficacy after 1 course of treatment were evaluated.

Results The scores of TCM syndromes were significantly lower after treatment for 1 course of treatment ($P < 0.05$). After 1 course of treatment, the patient's short-term clinical efficacy was 58.1%, and the clinical benefit rate was 82.3%. TCM syndrome efficacy: 34 cases were markedly effective, 15 cases were effective, 13 cases were ineffective. Efficacy on quality of life: 10 cases were significantly improved, 25 cases were improved, 14 cases were stable and 13 cases were decreased. The median progression-free survival was 28 weeks. Univariate analysis showed that progression-free survival was associated with previous radical surgery, number of cancer metastases, visceral metastasis, and metastatic organ ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the progression risk was increased by 5.733 times for each increase of number of cancer metastasis, and the risk of visceral metastasis was 10.100 times higher than that of no visceral metastasis. The risk was increased by 1.680 times for each progression of metastatic organs.

Conclusion The effective rate of compound *Actinidia arguta* preparation adjuvant chemotherapy in the treatment of advanced colon cancer patients with spleen deficiency is as high as 58.1%, and the patients with smaller number of cancer metastases, no visceral metastasis and fewer metastatic organs have longer progression-free survival period.

Keywords advanced colon cancer; spleen deficiency syndrome; compound *Actinidia arguta* preparation; chemotherapy; progression-free survival period

(收稿日期: 2018-01-15; 修回日期: 2018-04-03)

编辑: 叶 晨