

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.11.018

“两阶段三步曲法”辅助防治结直肠癌化疗不良反应

戴玲玲¹, 陈冬梅², 周韶梅², 赵娜², 司文涛¹, 曹旻³, 曾宝珠⁴, 杨宇飞^{2*}

(1. 烟台市中医医院, 山东省烟台市芝罘区幸福路 39 号, 264001; 2. 中国中医科学院西苑医院; 3. 郑州市第三人民医院; 4. 郑州市中医院)

摘要 将中医理论与化疗不良反应现代研究相结合, 创“两阶段三步曲法”融入到结直肠癌辅助化疗过程中。化疗第 1 周为健脾和胃阶段, 运用六君安胃汤顾护中焦脾胃后天之本, 减轻消化道不良反应, 即第一步; 化疗第 2、3 周为健脾补肾阶段, 运用芪莯二至汤调补先后天之本, 防治骨髓抑制, 即第二步; 另外, 运用辛凉解表、清热解毒法治疗化疗期间外感热病, 即第三步。通过分阶段辨病辨证治疗可减轻化疗不良反应, 提高化疗完成率, 从而降低肿瘤复发转移。

关键词 结直肠癌; 化疗不良反应; 健脾和胃; 健脾补肾

近年来, 我国恶性肿瘤的发病率及病死率逐渐升高, 结直肠癌的发病率占恶性肿瘤的第三位, 死亡率占第五位^[1]。对于早、中期结直肠癌 (I-III 期), 根治性手术是主要治疗手段, 但是高危 II 期及 III 期结直肠癌患者有 15%~50% 的术后复发转移率, 故美国国立综合癌症网络 (NCCN) 指南推荐 II 期及 III 期结直肠癌患者需要进行术后辅助化疗^[2]。根据中国临床肿瘤学会 (CSCO) 结直肠癌诊疗指南 (2018. V1) 的推荐, XELOX 方案、FOLFOX 方案是标准的辅助化疗方案^[3]。虽然化疗可以杀伤残存的肿瘤细胞, 但是同时也会损伤机体正常组织细胞, 尤其是增生活跃的正常细胞。化疗第 1 周首先影响消化道黏膜, 第 2、3 周影响骨髓干细胞, 导致骨髓抑制, 易出现病毒或细菌感染等并发症。临床常见的消化道不良反应主要有恶心、呕吐、口腔溃疡及止吐药引起的便秘、食欲不振等; 还可出现骨髓抑制如粒细胞、血小板下降等; 而粒细胞下降易并发上呼吸道感染, 咳嗽咯痰、流涕、发热等症状。因此, 有相当一部分患者因为恐惧拒绝化疗, 或因不能耐受标准化疗方案而放弃化疗, 影响其生存期。我们在临床采用“两阶段三步曲法”辅助防治结直肠癌化疗不良反应, 发现中药可明显减轻化疗不良反应, 提高生活质量, 进一步提高化疗完成率, 现总结如下。

基金项目: 国家重点研发计划 (2017YFC1700600, 2017YFC1700604)

* 通讯作者: yyf93@vip.sina.com, (010) 62835678

1 常见化疗不良反应发病机制

常见化疗不良反应有消化道反应、骨髓抑制。消化道反应多在化疗第 1 周内出现, 临床上表现为恶心、呕吐、食欲不振、腹胀腹泻等, 其发生率约为 80%。其中恶心呕吐、食欲不振是最主要的症状, 发生机制有二: 其一, 通过中枢机制, 化疗药物刺激了“化学感受器区”; 其二, 通过外周机制, 化疗药物刺激和损伤胃肠黏膜, 造成多种神经递质的释放及消化道黏膜充血水肿^[4]。现代医学抑制呕吐的机制是通过抑制介导呕吐的神经递质或其受体而实现的, 临床常用的药物有 5-羟色胺 3 (5-HT₃) 受体拮抗剂、皮质类固醇、神经激肽 1 (NK-1) 受体拮抗剂, 虽然有一定止呕效果, 但副作用也相当明显, 如 5-HT₃ 受体拮抗剂可出现腹部不适、便秘等症状, 皮质类固醇可出现失眠、浮肿、面部潮红、血糖升高等症状, NK-1 受体拮抗剂引起食欲下降、呃逆、乏力和转氨酶升高等, 造成患者生活质量的下降^[5]。

现代医学认为, 骨髓中造血细胞由造血干细胞 (HSCs)、造血祖细胞 (HPCs) 及各系前体细胞等组成。作为最原始造血细胞的 HSCs 具有高度自我更新和自我复制能力, 并进一步分化为各系 HPCs^[6]。化疗可以导致 HPCs 耗竭、骨髓抑制的发生, 患者临床表现乏力倦怠、自汗、腰膝酸软等症状, 血常规多表现为粒细胞下降, 常在化疗后第 7~12 天发生, 需 2 周左右缓解^[7]。此期间机体易

感染细菌或病毒，常并发上呼吸道感染，主要表现为鼻塞、流涕、咳嗽、发热等。红细胞下降一般少见，常出现在化疗 3 个月后。

2 常见化疗不良反应的中医病因病机

化疗药多属热毒药邪，耗伤人体气阴。随着化疗周期的增加，舌苔逐渐减少，甚则光剥无苔，胃气大伤。脾胃为后天之本，气血生化之源，居中焦，为气机升降枢纽，主水液代谢，亦为生痰之源，故药毒损伤脏腑，尤其致脾胃亏虚，可导致中焦气机失调，胃气不降则恶心呕吐，脾阳不升、清气在下，则生飧泄，浊气在上则生胀^[1]。气虚无力推动胃肠蠕动，阴虚津液亏耗，胃肠失于濡养，可形成气虚便秘、阴虚便秘。

骨髓抑制属于中医学“虚劳”范畴，临床表现为极度乏力、腰酸腿软等。《灵枢·决气》云：“中焦受气取汁，变化而赤，是谓血。”化疗致中焦脾胃受损，造成水谷受纳、腐熟功能下降，不能“泌别清浊”，精微物质运化不利造成气血生化无源，新血不生，故气血亏虚；肾主骨生髓，为先天之本，《景岳全书》云“血即精之属也，肾为水脏，主藏精而化血”，髓居骨中，化生血液，这是血液生成最主要的来源，肾精是否充足与骨髓造血的潜能呈正相关^[2]，故强调培补先后天之本。

另外，《脾胃论》曰“内伤脾胃，百病由生”，化疗期间药毒损伤机体，脾肾两虚，致先后天之本亏虚，正气受损，卫外无力，肌表不固，六淫成为邪，易出现体虚外感^[3]。临床表现为鼻塞、流涕或咳嗽、甚至发热等外感症状，如不及时处理，进而将导致肺部或其他部位感染的相应症状。

3 两阶段三步曲法

针对化疗出现的常见不良反应，目前现代医学已有相应处理措施，如恶心呕吐、食欲差，可采用 5-HT₃ 受体拮抗剂、多巴胺受体拮抗剂、抗组胺类药物、类固醇激素类药物、NK-1 受体拮抗剂等治疗^[4]，临床有一定疗效，但同时因药物导致的便秘、头痛、眩晕、腹胀等不良反应也严重困扰患者。针对粒细胞、血小板降低可以分别使用粒细胞集落刺激因子、注射用重组人白介素 11 等，但患者多有骨痛等不良反应，甚则因此延误化疗。中医药治疗作用持久，疗效显著，不但可以减轻化疗不良反应，减少化疗辅助用药，也可以减轻辅助用药副作用，促进机体功能快速恢复，从而使患者顺利、按时地完成各阶段的治疗，提高患者的近期、

远期疗效^[5]。

第一步，健脾和胃阶段，为化疗第 1 周消化反应期：强调顾护中焦脾胃之本，拟六君安胃汤（太子参、炒白术、茯苓、炙甘草、姜半夏、陈皮、鸡内金、砂仁、木香、炒神曲、炒麦芽、焦山楂、炒谷芽），其组方以六君子汤为基础方益气健脾，燥湿化痰^[6]。方中以太子参为君药，益气生津、健脾和胃；白术健脾益气，燥湿利水为臣药，炒用增强其健脾之功；茯苓健脾渗湿，陈皮健脾醒胃，姜半夏燥湿化痰，鸡内金消食导滞，砂仁化湿醒脾和胃，木香行气止痛、健脾消食，炒神曲消酒食陈腐之积，炒麦芽善消米面积滞，炒山楂、炒谷芽善消肉食积滞，均为佐药，甘草调和诸药为使药。厌食重者合保和丸、健脾丸等健脾消食；腹泻者合参苓白术散健脾利湿止泻，顾护脾胃，调畅气机，调养后天之本，使胃纳渐复。陈玉龙等^[7]通过细胞实验证实，六君子汤能加强巨噬细胞的吞噬功能，从而增强机体免疫功能，对肿瘤细胞生长有直接抑制作用。

第二步，健脾补肾阶段为化疗第 2、3 周，易出现骨髓抑制，临证首重益气养血、兼顾健脾和胃，不忘补肾固本。治以益气养血，脾肾双补为主。自拟芪菟二至汤，组方中含有当归补血汤大补元气，加用补骨脂、菟丝子及二至丸补肾益精，鼓舞肾气，共奏健脾益肾、填精生髓、补气养血之效。不宜急于应用粒细胞集落刺激因子刺激粒系母细胞的增殖和分化，临床实践表明，通过健脾益肾法为主的辨证施治，可有效减轻骨髓抑制程度，促进造血功能尽快恢复，为下一周期化疗按期进行提供保证。

第三步，化疗期间一旦出现外感或发热表现，如鼻塞、流涕、咳嗽、发热等症状，考虑化疗药物属热性药物，体虚外感多以风邪居多，加之药毒助热，治疗应以辛凉解表、清热解毒为法，方用银翘白虎汤或桑菊饮加减。急则治其标，故在治疗外感表证阶段停止原方案的中药，抓主症进行辨证论治。药毒耗伤阴液，故化疗期间不宜使用麻黄汤等辛温发汗之剂。

4 验案病例

患者，女，72 岁，2015 年 7 月 9 日初诊。主诉：间断便血 9 个月。患者 II B 期横结肠中分化腺癌根治术后 2 个月 2 周，化疗第一周期第 40 天。间断便血 9 个月，结肠镜确诊横结肠中分化腺癌，

结肠息肉。2015 年 4 月 23 日行剖腹探查术 + 右半结肠根治术，术后病理示：结肠溃疡型中分化腺癌，大小约 7.5 cm × 4.0 cm × 1.5 cm，癌组织浸润肠壁全层至浆膜下脂肪组织，神经组织见癌累及，双侧切缘未见癌，检出肠系膜周围淋巴结未见癌转移 (0/23)，结肠黏膜管状腺瘤性息肉。免疫组化检查示：表皮生长因子受体 (EGFR) 阴性，人表皮生长因子受体 2 (HER2) 阴性，细胞核增殖指数 (Ki67) 25% ~ 50%，微卫星检测 MLH1 + +，MSH2 + +，MSH6 + +。

因存在病理高危因素，2015 年 5 月 28 日开始行 XELOX 化疗方案 (第 1 天奥沙利铂 130 mg/m² + 5% 葡萄糖注射液 500 ml 静脉滴注，第 1 - 14 天卡培他滨 1000 mg/m² 餐后半小时口服，每天两次，21 天为 1 个周期)。化疗不良反应：化疗第 3 天出现Ⅲ度恶心呕吐^[3]、腹泻，骨髓抑制 0 度^[3]，因化疗期间消化道不良反应不耐受，第 2 周期化疗延迟暂未行。刻症见：乏力 5 级^[3]，双下肢无力，腹部隐痛，时有头晕，眼花，时有心慌，食欲差，纳少，大便成形，一日一行，小便调，舌暗红苔白，脉沉细。西医诊断：结肠癌根治术后 T4N0M0 (神经侵犯) 辅助化疗后；中医诊断：肠癌 (脾肾亏虚、余毒未净)。治以健脾开胃、补肾益精。

处方 1：姜半夏 10 g，陈皮 10 g，太子参 30 g，茯苓 10 g，麸炒白术 10 g，炙甘草 10 g，鸡内金 10 g，炒神曲 10 g，炒谷芽 10 g，炒麦芽 10 g，焦山楂 10 g，砂仁 6 g，木香 6 g，生姜 6 g，黄连 3 g。每日 1 剂，化疗前 1 天至化疗第 6 天水煎分早晚两次口服。

处方 2：女贞子 10 g，墨旱莲 10 g，补骨脂 10 g，菟丝子 10 g，当归 10 g，茯苓 10 g，炒白术 10 g，炙甘草 6 g，炒谷芽 10 g，炒麦芽 10 g，焦山楂 10 g，麸炒神曲 10 g，黄芪 15 g，太子参 30 g，鸡内金 15 g，川芎 10 g，熟地黄 10 g，白芍 10 g。每日 1 剂，化疗第 7 天至第 21 天水煎分早晚两次口服。

处方 3：金银花 10 g，桔梗 6 g，苦杏仁 10 g，芦根 10 g，荆芥 6 g，防风 6 g，辛夷 6 g，白芷 10 g，北柴胡 10 g，黄芩 10 g，连翘 10 g，甘草 6 g，大枣 6 g，桑叶 10 g，菊花 10 g，薄荷 6 g。化疗期间感冒时每日 1 剂水煎分早晚两次口服，停用其他中药。

2015 年 8 月 13 日二诊：化疗第 2 周期第 15 天。患者自述从首诊至二诊化疗顺利，化疗期间无恶心呕吐，第 1 ~ 2 天食欲差，第 2 ~ 3 天腹泻 I

度，第 8 天出现咽痛、鼻塞等感冒症状，停用处方 2 改用处方 3，4 天后感冒症状消失，继续口服处方 2。现食后腹胀，偶有腹痛，纳眠均可，大便一日二行，便溏不成形，夜尿 4 或 5 次，口干口苦，舌暗苔白厚，脉细数，双尺沉。

处方 1：初诊处方 1 去焦山楂、木香，加黄芪 15 g、藿香 10 g、佩兰 10 g。每日 1 剂，化疗前 1 天至化疗第 6 天水煎分早晚两次口服。

处方 2：初诊处方 2 去太子参、熟地黄，加藿香 10 g、佩兰 10 g，每日 1 剂，化疗第 7 天至第 20 天水煎分早晚两次口服。

处方 3：同初诊处方 3。

患者坚持服用上述处方 1 或处方 2，化疗期间出现感冒症状，只服用处方 3，同时停用其他中药，感冒痊愈后继续口服处方 1 或处方 2，顺利完成 8 周期化疗，期间未再出现 I 度以上消化道反应及骨髓抑制。

2015 年 12 月 28 日三诊：ⅡB 期横结肠癌根治术后 7 月，完成 8 周期化疗后 40 天。出现Ⅱ度骨髓抑制，白细胞 $2.4 \times 10^9/L$ 。大便不成形，纳眠可，夜尿 4 或 5 次，双下肢水肿，体重较前增加，舌暗红，苔白，脉弦滑，双尺沉。

处方：补骨脂 10 g，菟丝子 10 g，女贞子 10 g，墨旱莲 10 g，黄芪 30 g，党参 10 g，茯苓 10 g，麸炒白术 10 g，炙甘草 6 g，芡实 15 g，金樱子 10 g，赤小豆 15 g，猪苓 10 g，防己 15 g，半枝莲 15 g，土茯苓 15 g，蛇六谷 10 g。30 剂，每日 1 剂，水煎分早晚两次口服。

患者坚持口服中药抗肿瘤复发转移，在健脾补肾六君安胃合芪菟二至汤基础上加用石见穿、半枝莲、草河车、鬼箭羽、蛇六谷、穿山龙、大血藤、金荞麦等药物抗肿瘤，每次选 3 ~ 4 味，每 3 个月更换 1 次。2019 年 1 月 10 日随访，ⅡB 期横结肠根治术后 3 年 8 个月，化疗后 2 年 1 个月。患者诉 2018 年 10 月复查结肠镜未见异常，2018 年 12 月复查肿瘤标记物未见异常，体重稳定，未见复发转移征象。

按语：本案患者初诊时以双下肢无力、腹痛、头晕眼花、纳差、乏力为主症。患者年老体弱，化疗伤及脾肾，脾虚中土运化失常故纳差；脾主四肢，脾虚四肢肌肉失养故乏力；肾虚精气不足，不能上充脑髓而致头晕眼花；中焦气机不畅，不通则痛故腹隐痛。治疗上首先立足中焦脾土，健脾和

胃,化痰利湿,调节气机升降。随着化疗时间的延长逐渐出现骨髓抑制,遂开始第二阶段治疗,以芪菟二至汤健脾补肾,益精填髓以顾肾气,护后天之本,而不是急于应用粒细胞集落刺激因子刺激粒系母细胞的增殖和分化。我们临床实践表明,通过健脾益肾法为主的辨证施治可有效减轻骨髓抑制程度,促进造血功能尽快恢复,为下一周期化疗按期进行提供保证。化疗期间如出现外感发热,不能滥用滋补之品,防止恋邪不出,亦不可妄加解毒抑瘤之品,否则可导致治疗无效,甚至会加重化疗不良反应。待辅助化疗足疗程结束,中医药治疗目标可改为防肿瘤复发转移,此时强调辨证辨病结合、扶正兼祛邪,常用抗肿瘤药物有清热解毒类、活血化瘀类、软坚散结类、利水渗湿类、扶正抗癌类等,每次选 2 或 3 味,每 3 个月更换 1 次。

参考文献

- [1] 孙可欣,郑荣寿,张思维.等.2015 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J].中国肿瘤,2019,28(1):1-11.
- [2] 徐洪丽,胡俊杰,魏少忠.结直肠癌精准治疗发展趋势[J].中国肿瘤外科杂志,2018,10(5):273-282.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会.中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南(2018.V1)[M].北京:人民卫生出版社,2018:54-56.
- [4] 中国抗癌协会癌症康复与姑息治疗专业委员会(CRPC).肿瘤治疗相关呕吐防治指南(2014 版)[J].临床肿瘤学杂志,2014,19(3):263-273.
- [5] 周海辉,张海霞,葛卫红.化疗致恶心呕吐的研究进展[J].中国药师,2018,21(7):1262-1265.
- [6] 范奎,代良敏,伍振峰,等.放化疗所致骨髓抑制的研究进展[J].中华中医药杂志,2017,32(1):210-214.
- [7] 石远凯,孙燕,马飞.等.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2017:96.
- [8] 郑丽,郭中宁.杨宇飞治疗乳腺癌临床经验[J].北京中医药,2014,33(5):353-355.
- [9] 秦丽,许成勇,王毓国,等.应用益气养血、健脾补肾法治疗化疗后骨髓抑制[J].中医杂志,2017,58(12):1017-1020.
- [10] 郑佳彬,周晓梅,刘杰,等.林洪生“固本清源”理论维持治疗恶性肿瘤经验[J].中医杂志,2017,58(1):16-19.
- [11] 谭光根,刘洋博.肿瘤化学疗法止吐治疗新进展[J].河北医科大学学报,2016,37(3):364-368.
- [12] 王建彬,杨宇飞.结直肠癌化疗不良反应的中医药防治[J].医学研究杂志,2010,39(5):8-10.
- [13] 周斌,单泽松,方媚媚,等.六君子汤加减辅助化疗治疗晚期非小细胞肺癌 31 例临床观察[J].中医杂志,2015,56(3):219-222.
- [14] 陈玉龙,苗艳艳,吕翠田.健脾和胃类方对肿瘤细胞生长抑制的比较研究[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(3):112-115.
- [15] 国立卫生研究院,国家癌症研究所.常见不良事件评价标准(CTCAE) 5.0 版[S/OL].(2017-11-27)[2018-10-29].http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_application/etc.htm.
(收稿日期:2018-10-29;修回日期:2019-02-14)

编辑:侯建春

《中医杂志》(英文版) 欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine (《中医杂志》(英文版)) (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R) (双月刊) 由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办,是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊,现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志》(英文版) 自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨,国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版),2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助,2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助,自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、CA《化学文摘》、EM《医学文摘》等收录,是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊,是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中唯一一本中国传统医学综合性学术期刊。

《中医杂志》(英文版) 主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究,思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主,覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号,邮政编码:100700。