

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2020.05.013

健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群及免疫功能的影响

陈彬, 梁芳*, 袁旭, 万光升, 于宏杰, 谢曼丽

上海中医药大学附属普陀医院, 上海市普陀区兰溪路 164 号, 200062

摘要 目的 观察健脾解毒方加减对脾气亏虚证晚期结直肠癌化疗患者肠道菌群和免疫功能的影响。方法 将 56 例晚期结直肠癌脾气亏虚证患者随机分为对照组和观察组各 28 例。对照组采用 XELOX、FOLFOX4 方案进行化疗。观察组在对照组化疗的基础上, 同时给予健脾解毒方加减口服, 每日 1 剂。8 周后比较两组患者治疗后生存质量卡氏量表 (KPS) 评分、中医证候积分、免疫指标、肠道菌群及粪便分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 水平, 并判定临床疗效。结果 观察组临床疗效总有效率为 60.71%, 对照组为 21.43%, 观察组临床疗效优于对照组 ($P < 0.01$)。治疗后观察组 KPS 评分、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、自然杀伤细胞、sIgA 水平及乳酸杆菌、双歧杆菌数量显著升高, 且高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。观察组中医证候积分、 $CD8^+$ 水平、肠道大肠杆菌及肠球菌数量较治疗前下降, 且低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 健脾解毒方加减具有调节肠道菌群失调, 保护肠道屏障的作用, 这可能是健脾解毒方改善结直肠癌化疗患者脾虚症状、减轻化疗不良反应、提高生活质量、增强非特异性免疫功能的重要原因。

关键词 健脾解毒方; 结直肠癌; 化疗; 肠道菌群; 肠道屏障; 免疫功能

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一, 肠道菌群失调是影响结直肠癌发生、发展及预后的重要因素, 失调的菌群可导致肠上皮细胞增殖、凋亡异常而产生癌变^[1]。化疗是治疗晚期结直肠癌的重要手段, 但化疗会进一步加剧结直肠癌患者的肠道菌群失调, 这是导致结直肠癌复发、转移、产生化疗毒副作用及耐药的重要原因之一^[2-3]。中医学认为, 脾虚是引起肠道菌群失调和结直肠癌的重要原因^[4-7]。健脾解毒方是上海市名中医范忠泽教授临床验方, 联合化疗能延长晚期结直肠癌患者的无进展生存期和总生存期, 同时可改善脾虚症状、减轻化疗不良反应、提高生活质量^[8-10], 调节肠道菌群失调^[11]。本研究在前期研究基础上进一步观察健脾解毒方对晚期结直肠癌脾气亏虚证化疗患者肠道菌群和免疫功能的影响, 报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断以肠镜下病理活检或手术病理学确诊

为结直肠癌。参照 2010 年美国国立综合癌症网络 (NCCN) 结直肠癌指南^[12-13] 中第七版美国肿瘤联合会 (AJCC) 分期标准对患者进行疾病分期。

中医辨证标准参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[14] 362 中脾气亏虚证诊断标准: 1) 主症: 食少纳呆, 体倦乏力, 食后或午后腹胀, 大便异常 (溏、先硬后溏、时溏时硬); 2) 次症: 神疲懒言, 口淡不渴, 腹痛绵绵, 恶心呕吐, 脘闷, 肠鸣, 面色萎黄, 浮肿, 排便无力, 舌质淡, 舌体胖或有齿痕, 苔薄白, 脉细弱。具备主症 2 项; 或主症 1 项加次症 2 项, 即可辨证。

1.2 纳入标准

1) 符合西医诊断标准和中医脾气亏虚证辨证标准, 分期为Ⅲ或Ⅳ期^[12-13] 的结直肠癌患者; 2) 年龄 18 ~ 75 岁; 3) 卡氏量表评分 (KPS)^[13] ≥ 60 分, 预计自入组之日起可存活 3 个月以上者; 4) 3 周内未使用过其他中药制剂, 影响免疫功能的制剂及抗生素、微生物活菌制剂; 5) 签署患者知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并严重心、肺、肝、肾等疾病或其他严重疾病, 包括未控制的活动性感染、严重的电解质

基金项目: 上海市进一步加快中医药事业发展三年行动计划 [ZY3-RCPY-3-4012]; 上海中医药大学预算内科研项目 [2015YSN51]

* 通讯作者: 18939710507@163.com

紊乱和明显出血倾向等,或有严重并发症(如活动性消化道大出血,胃肠穿孔、梗阻,黄疸);2)妊娠期或哺乳期女性;3)有痴呆或癫痫等精神病史。

1.4 一般资料

病例来源于 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在上海中医药大学附属普陀医院住院进行化疗的晚期结直肠癌脾气亏虚证患者 56 例,采用随机数字表法分为观察组和对照组各 28 例。观察组中男 17 例,女 11 例;平均年龄为 (58.29 ± 3.89) 岁;分期:Ⅲ期 3 例,Ⅳ期 25 例;类型:结肠癌 21 例,直肠癌 7 例;化疗:XELOX 方案 12 例,FOLFOX4 方案 16 例。对照组中男 15 例,女 13 例;平均年龄为 (56.79 ± 4.43) 岁;分期:Ⅲ期 5 例,Ⅳ期 23 例;类型:结肠癌 23 例,直肠癌 5 例;化疗:XELOX 方案 8 例,FOLFOX4 方案 20 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。本研究通过上海中医药大学附属普陀医院伦理委员会审查。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组根据 NCCN 结直肠癌指南^[12-13]采用 XELOX、FOLFOX4 方案进行化疗。

观察组在化疗的基础上同时给予健脾解毒方加减口服,组成:黄芪 25 g,党参 30 g,白术 15 g,猪苓 15 g,陈皮 9 g,八月札 12 g,薏苡仁 30 g,红藤 18 g,野葡萄藤 18 g,木香 9 g,仙鹤草 12 g,石见穿 12 g。随症加减:暖气者加法半夏 9 g;泛酸者加海螵蛸 15 g、煅瓦楞子 30 g;呕吐者加旋覆花 15 g、赭石 30 g;食积者加神曲 12 g、山楂 12 g;胸胁胀痛者加南柴胡 9 g、香附 9 g;夜寐欠佳者加酸枣仁 15 g、夜交藤 15 g。中药饮片由上海中医药大学附属普陀医院中药房提供。煎汤取汁,每日 400 ml,分早晚 2 次口服。4 周为 1 个疗程,共 2 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 中医证候积分 治疗前后进行脾虚症状分级计分^{[14] 362}。症状包括食少纳呆、食后腹胀、腹痛、大便异常、体倦乏力,根据症状程度无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。

2.2.2 KPS 评分 治疗前后参照 KPS 量表^[15]进行评分,分数越高说明患者的健康状况越好。

2.2.3 免疫指标 于治疗前及治疗结束后 1 周内采集外周血,采用流式细胞仪 (BD Bioscience 公

司,型号:BD FACSCalibur) 检测血清 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、自然杀伤 (NK) 细胞水平。

2.2.4 粪便中分泌型免疫球蛋白 A (sIgA) 采用 ELISA 方法,试剂盒由 Elabscience Biotechnology 公司提供 (批号: E-EL-H1275c)。治疗前及治疗结束后 1 周内采集新鲜粪便 2 ~ 3 g,称取粪便 100 mg,按试剂盒说明书进行操作。ELx800 型酶标仪 (美国宝特 Bio-Tek 公司) 测量 450 nm 波长下的 OD 值,计算样本对应 OD 值的 sIgA 浓度。

2.2.5 肠道菌群检测 取 0.1 g 新鲜粪便于 EP 管中,加入 0.9 ml 无菌生理盐水 10 倍稀释,取上述混合液 10 μ l 采用 10 倍稀释法,分别接种在培养需氧菌肠杆菌及肠球菌、厌氧菌双歧杆菌、乳酸杆菌的选择性培养基上。需氧菌于 35℃ 孵育箱内培养 24 h;厌氧菌在 35℃ 的环境下采用抽气换气培养法培养 48 h。采用 VITEK 2 COMPACT 全自动微生物鉴定系统 (法国生物梅里埃公司) 鉴定细菌,结果以每克粪便湿重中菌群形成单位的对数值表示 (lg CFU/g)。

2.3 疗效判定标准

参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^{[14] 364}制定。显效:中医证候积分下降 $\geq 70\%$;有效: $30\% \leq$ 中医证候积分下降 $< 70\%$;无效:中医证候积分下降 $< 30\%$ 。总有效率 = (显效 + 有效) / 总例数 $\times 100\%$ 。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包进行数据分析。计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

3 结果

3.1 两组患者临床疗效比较

表 1 示,观察组临床疗效总有效率为 60.71%,对照组为 21.43%,观察组高于对照组 ($P < 0.01$)。

表 1 两组晚期结直肠癌脾气亏虚证化疗患者
临床疗效比较 例 (%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
对照组	28	0	6(21.43)	22(78.57)	6(21.43)
观察组	28	4(14.29)	13(46.42)	11(39.29)	17(60.71)

3.2 两组患者治疗前后 KPS 评分及中医证候积分比较

表 2 示,治疗前两组患者 KPS 评分及中医证候积分比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗

后观察组患者 KPS 评分较治疗前显著升高,且明显高于对照组治疗后 ($P < 0.01$); 对照组患者 KPS 评分治疗前后比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后对照组中医证候积分较治疗前明显升高,观察组中医证候积分较治疗前明显下降,且明显低于对照组治疗后 ($P < 0.05$)。

表 2 两组晚期结直肠癌脾气亏虚证化疗患者治疗前后 KPS 评分、中医证候积分比较 (分, $\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	KPS 评分	中医证候积分
对照组	治疗前	28	74.64 $\pm$ 5.76	8.07 $\pm$ 1.27
	治疗后	28	73.93 $\pm$ 6.29	9.32 $\pm$ 2.14*
观察组	治疗前	28	72.86 $\pm$ 6.56	8.17 $\pm$ 1.94
	治疗后	28	78.57 $\pm$ 3.56** $\Delta\Delta$	5.11 $\pm$ 1.29* Δ

注: KPS, 卡氏量表; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

3.3 两组患者治疗前后免疫指标比较

表 3 示, 治疗前两组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺、NK 细胞水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后对照组 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平均较治疗前下降, CD8⁺ 细胞水平较治疗前上升 ($P < 0.05$); 治疗后观察组 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平较治疗前上升, 且明显高于对照组; CD8⁺ 细胞水平较治疗前下降, 且明显低于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.4 两组患者治疗前后肠道菌群及粪便 sIgA 水平比较

表 4 示, 治疗前两组患者肠道菌群及粪便 sIgA 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后, 对照组肠道大肠杆菌数量较治疗前上升, 乳酸杆菌、

双歧杆菌数量及粪便 sIgA 水平较治疗前下降 ($P < 0.05$); 观察组肠道大肠杆菌、肠球菌数量较治疗前下降, 且低于对照组, 乳酸杆菌、双歧杆菌数量及 sIgA 水平较治疗前上升, 且高于对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

4 结论

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一^[14]。化疗是晚期结直肠癌患者重要的治疗手段之一, 但化疗药物在杀死肿瘤细胞的同时, 对正常细胞也有毒性作用, 且造成机械免疫能力低下和肠道菌群失调^[15]。肠道菌群是指寄居在人体消化道内巨大而复杂的微生物群落, 可分为益生菌、条件致病菌、和病原菌三大类。生理情况下, 不同菌种间产生的拮抗作用以及宿主和细菌间相互依附的关系, 共同维持着肠道菌群的平衡。肠道菌群能刺激宿主免疫系统、增强机体免疫功能, 与 sIgA 一起构成肠道屏障的黏液层, 防止肠道内有害物质和病原体进入体内^[16]。当机体受到药物等因素影响, 导致肠道菌群失调时 (益生菌减少, 致病菌大量繁殖), 肠道的定植抗力下降, 并引起 sIgA 分泌量显著减少, 致使肠道屏障防御功能减弱, 致病菌产生移位进而引起肠道慢性炎症反应, 最终导致肠道上皮细胞发生癌变^[17,19]。肠黏膜中 sIgA 是肠黏膜分泌量最大的免疫球蛋白, 定植于肠黏膜表面, 是理想的肠黏膜保护效应分子^[20]。肠道菌群与机体免疫功能关系密切, 能产生多种抗原物质, 刺激机体免疫器官的成熟, 激活 T 淋巴细胞介导细胞免疫、提高 NK 细胞的活力和细胞因子的表达水平^[21]。T 淋巴细胞在人体免疫应答中发挥重要作用, CD3⁺ 是 T 淋

表 3 两组晚期结直肠癌脾气亏虚证化疗患者治疗前后免疫指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	NK 细胞 (%)
对照组	治疗前	28	64.79 $\pm$ 4.15	35.43 $\pm$ 3.67	28.39 $\pm$ 2.49	1.26 $\pm$ 0.15	11.57 $\pm$ 0.64
	治疗后	28	64.06 $\pm$ 5.03	32.92 $\pm$ 3.50*	29.92 $\pm$ 3.95*	1.13 $\pm$ 0.23*	9.52 $\pm$ 0.85*
观察组	治疗前	28	64.95 $\pm$ 3.19	36.21 $\pm$ 4.57	28.15 $\pm$ 3.14	1.30 $\pm$ 0.18	11.48 $\pm$ 0.75
	治疗后	28	68.54 $\pm$ 5.39** $\Delta\Delta$	38.43 $\pm$ 4.22* Δ	27.09 $\pm$ 5.49** Δ	1.49 $\pm$ 0.21** $\Delta\Delta$	13.38 $\pm$ 0.49* Δ

注: NK 细胞, 自然杀伤细胞; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 4 两组晚期结直肠癌脾气亏虚证化疗患者治疗前后肠道菌群及粪便 sIgA 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数	sIgA (mg/g)	大肠杆菌 (lg CFU/g)	肠球菌 (lg CFU/g)	乳酸杆菌 (lg CFU/g)	双歧杆菌 (lg CFU/g)
对照组	治疗前	28	0.97 $\pm$ 0.15	7.25 $\pm$ 0.99	5.63 $\pm$ 0.92	7.29 $\pm$ 0.99	7.68 $\pm$ 0.87
	治疗后	28	0.85 $\pm$ 0.10*	8.32 $\pm$ 1.41*	5.95 $\pm$ 0.84	6.22 $\pm$ 0.68*	6.54 $\pm$ 0.51*
观察组	治疗前	28	0.99 $\pm$ 0.14	7.36 $\pm$ 1.28	5.55 $\pm$ 0.70	7.39 $\pm$ 0.92	7.41 $\pm$ 1.01
	治疗后	28	1.13 $\pm$ 0.19** $\Delta\Delta$	6.21 $\pm$ 0.92* Δ	4.71 $\pm$ 0.97* Δ	7.89 $\pm$ 1.41** $\Delta\Delta$	8.18 $\pm$ 1.35* $\Delta\Delta$

注: sIgA, 分泌型免疫球蛋白 A; 与本组治疗前比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与对照组治疗后比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

巴细胞成熟的标志^[2]，机体的免疫平衡状态依赖于各 T 淋巴细胞亚群之间的相互协调、相互制约。CD4⁺T 淋巴细胞可通过分泌大量细胞因子激活巨噬细胞参与抗肿瘤作用，CD8⁺为抑制性 T 淋巴细胞，通过抑制抗原提呈细胞对辅助性 T 淋巴细胞的活化维持免疫耐受，抑制免疫反应^[3]。NK 细胞无须抗原致敏即可直接杀伤肿瘤细胞，被称为抵抗肿瘤生长的第一道防线^[4]。

中医学认为，脾为后天之本、气血生化之源。若脾气旺盛则不易受外邪的侵袭。脾运化水谷和抗邪功能与肠道菌群对营养物质的代谢和机体免疫功能的调节具有相似之处。当肠道菌群失调时，可出现纳呆、腹胀、便溏、乏力等中医脾虚证表现，脾虚证与肠道菌群失调存在相关性^[5]。结直肠癌的发生、发展与脾虚密切相关，脾虚贯穿结直肠癌疾病的始终，健脾法为治疗结直肠癌的根本大法^[6-7]。上海市名中医范忠泽及其团队以健脾法为主，并结合清热解毒等治法形成了治疗消化道恶性肿瘤的中药复方——健脾解毒方，运用于临床 20 余年。方中以黄芪、党参益气健脾为君药，以白术、猪苓、陈皮、木香、八月札、仙鹤草、薏苡仁健脾理气为臣药，结直肠癌患者多有热毒内蕴，故以野葡萄藤、红藤、石见穿清热解毒为佐使之品。诸药合用，共奏益气健脾、清热解毒之效。

本研究结果显示，对照组患者肠道中益生菌数量（乳酸杆菌、双歧杆菌）减少，致病菌数量（大肠杆菌）增加，反映肠道屏障功能的 sIgA 水平显著下降；而观察组患者肠道中益生菌数量（乳酸杆菌、双歧杆菌）增加，致病菌数量（大肠杆菌、肠球菌）减少，sIgA 水平显著升高，同时观察组在改善脾虚状况、生存质量及 CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 和 NK 细胞水平等免疫指标方面明显优于对照组。提示化疗药物可引起肠道菌群失调、破坏机体的非特异性免疫功能和肠道屏障，而健脾解毒方在结直肠癌化疗过程中对肠道菌群失调具有一定的调节作用，并能保护肠道屏障，这可能是健脾解毒方改善结直肠癌患者脾虚症状、减轻化疗不良反应、提高生活质量、增强非特异性免疫功能的重要原因之一。本研究还存在样本量较小、单中心、未采用双盲、疗程较短及联合中药治疗中进行药物加减导致干预因素不一致等不足之处，后续的研究中还需进一步扩大样本量，进行多中心、双盲研究，并适当延长观察与随访时间。

参考文献

- [1] MAYNARD CL, ELSON CO, HATTON RD, et al. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system [J]. Nature, 2012, 489(7415): 231-241.
- [2] 陈晓慧, 鱼芳, 陈志盛, 等. 化疗引起的消化道黏膜炎与肠道菌群相关性的研究进展 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(8): 991-993.
- [3] RAFTER J, BENNETT M, CADERNI G, et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk factors in polypectomized and colon cancer patients [J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(2): 488-496.
- [4] 彭颖, 李晓波. 脾虚证与肠道微生态 [J]. 世界华人消化杂志, 2012, 20(34): 3287-3291.
- [5] 李立平, 赵亚刚. 中医正气与免疫、微生态平衡的研究现状 [J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(31): 3524-3526.
- [6] 刘静, 张军, 朱琦. 中医药治疗大肠癌辨证用药分析 [J]. 辽宁中医杂志, 2006, 33(9): 1166-1167.
- [7] 安振涛, 苏克雷, 王小宁, 等. 大肠癌中医证型分类研究 [J]. 长春中医药大学学报, 2014, 30(6): 1108-1110.
- [8] 张彦博, 刘宣, 季青, 等. 健脾解毒方联合化疗治疗转移性结直肠癌临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6): 2090-2093.
- [9] 许建华, 范忠泽, 孙珏, 等. 肠胃清治疗晚期胃肠癌及对外周血 MDR1mRNA 的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(5): 40-42.
- [10] 张勇, 许建华, 孙珏, 等. 健脾解毒方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床研究 [J]. 环球中医药, 2010, 3(2): 117-120.
- [11] 陈彬, 孙珏, 梁芳, 等. 健脾解毒方对脾虚证荷瘤小鼠肠道菌群的调节作用 [J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(1): 81-85.
- [12] STEPHEN BE, DAVID RB, CAROLYN CC, et al. AJCC Cancer Staging Manual [M]. Berlin: Springer, 2010: 143-164.
- [13] 刘荫华, 徐玲, 姚宏伟. 2010 年结直肠癌诊治观点科学解读 [J]. 中国实用外科杂志, 2010, 30(9): 763-768.
- [14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [15] 于世英. 癌症化疗手册 [M]. 北京: 科学出版社, 2015: 54.
- [16] TORRE LA, BRAY F, SIEGEL RL, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(2): 87-108.
- [17] 许春进, 韩敏, 徐峰, 等. 化疗药物对胃癌患者肠道菌群谱的影响及益生菌干预作用的临床研究 [J]. 中华消化病与影像杂志(电子版), 2016, 6(4): 154-159.

- [8] HOOPER LV, LITTMAN DR, MACPHERSON AJ. Interactions between the microbiota and the immune system [J]. Science, 2012, 336(6086): 1268 -1273.
- [9] SONG X, GAO H, LIN Y, et al. Alterations in the microbiota drive interleukin-17C production from intestinal epithelial cells to promote tumorigenesis [J]. Immunity, 2014, 40(1): 140-152.
- [20] BRANDTZAEG P. Role of secretory antibodies in the defence against infections [J]. Int J Med Microbiol, 2003, 293(1): 3-15.
- [21] HAISER HJ, TURNBAUGH PJ. Is it time for a metagenomic basis for therapeutics [J]. Science, 2012, 336(6086): 1253-1255.
- [22] 朱小丽. 外周血 T 淋巴细胞亚群检测在恶性肿瘤中的价值 [J]. 医药论坛杂志, 2011, 32(1): 83-84.
- [23] 秦倩倩, 苗俊杰, 王舒悦, 等. 基于 PCR-DGGE 技术分析中老年人肠道菌群结构与免疫功能的关系 [J]. 卫生研究, 2017, 46(1): 40-45.
- [24] 赵平森, 钟志雄, 翁锐强. NK 细胞在肿瘤过继性免疫治疗中的临床应用与研究进展 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(7): 471-478.
- [25] 邵铁娟, 李海昌, 谢志军, 等. 基于脾主运化理论探讨脾虚湿困与肠道菌群紊乱的关系 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(12): 3762-3765.

Effects of Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) on Intestinal Flora and Immune Function in Advanced Colorectal Cancer Chemotherapy with Spleen *Qi* Deficiency Syndrome

CHEN Bin, LIANG Fang, YUAN Xu, WAN Guangsheng, YU Hongjie, XIE Manli

Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200062

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) on intestinal flora and immune function in advanced colorectal cancer patients with spleen *qi* deficiency syndrome treated with chemotherapy. **Methods** A total of 56 advanced colorectal cancer patients with spleen *qi* deficiency syndrome were randomly divided into a control group and a observation group with 28 patients in each group. The control group received XELOX and FOLFOX4 chemotherapy. On the basis of the control group, the observation group was given Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) orally, 1 dose daily. After 8 weeks, the Karnofsky scores (KPS), syndrome scores in traditional Chinese medicine, immune indicators, intestinal flora, and fecal secretory immunoglobulin A (sIgA) levels of both groups of patients were compared after treatment, and the clinical efficacy was determined. **Results** The total effective rate of clinical effects in the observation group was 60. 71% , and that in the control group was 21. 43% . The clinical effects in the observation group was superior to that in the control group ($P < 0. 01$). After treatment, the KPS, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺ / CD8⁺, natural killer cells, sIgA levels, and the number of lactobacillus and bifidobacteria were significantly increased in the observation group, and were higher than those in the control group ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$). The syndrome scores, CD8⁺ level, the number of intestinal E. coli and enterococci of the observation group were also lower than those before treatment, and were lower than those of the control group ($P < 0. 05$ or $P < 0. 01$). **Conclusion** Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) has the effects of regulating intestinal flora imbalance and protecting the intestinal barrier. This may be the important causes of Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) improving the symptoms of spleen deficiency in patients with colorectal cancer chemotherapy, reducing adverse reactions to chemotherapy, improving quality of life, and enhancing nonspecific immune function.

Keywords Modified *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方); colorectal cancer; chemotherapy; intestinal flora; intestinal barrier; immune function

(收稿日期: 2019 -02 -22; 修回日期: 2019 -08 -12)

编辑: 王利芬