

肠易煎联合化疗治疗大肠癌术后患者 209 例临床观察

韩 刚* 王以东 曹 羽 龚航军 窦丽萍 钟 薏

上海中医药大学附属曙光医院,上海市浦东新区张衡路 528 号,201203

基金项目:上海市教育委员会科研项目(07CZ022);上海市教育委员会科研创新项目(12ZZ123)

* 通讯作者:hangang98@hotmail.com, (021)20256362

[摘要] 目的 观察肠易煎对脾虚湿热型大肠癌术后患者血清血管内皮生长因子(VEGF)及肿瘤标志物的影响,探讨肠易煎的临床疗效。方法 将符合纳入标准的 402 例结直肠癌术后患者随机分为治疗组 209 例和对照组 193 例,对照组给予单纯化疗,化疗方案为:奥沙利铂 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注第 1 天+5-氟尿嘧啶(5-Fu) $400\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 天静脉滴注+亚叶酸钙 $200\text{mg}/\text{m}^2 \times 5$ 天为 1 个疗程,间隔 21 天进行下一个疗程,共治疗 2 个疗程。治疗组给予肠易煎联合化疗,肠易煎每日 1 剂,早晚分服。连续用药 21 天为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。观察两组患者治疗前后血清 VEGF 及肿瘤标志物[癌胚抗原(CEA),肿瘤标志物 CA199、CA50、CA72]的变化。结果 治疗组治疗后 VEGF 水平与治疗前比较差异有统计学意义($P < 0.01$);对照组治疗后 VEGF 水平与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$);两组治疗后 VEGF 水平比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗组治疗后 CEA、CA50 较治疗前差异有统计学意义($P < 0.05$),CA199 和 CA72 无明显变化($P > 0.05$);对照组各指标治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组治疗后 CEA、CA50 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 肠易煎能够降低大肠癌术后患者 VEGF 表达水平,同时能降低 CEA、CA50 表达水平,表明抑制肿瘤血管新生可能是肠易煎抗肿瘤的有效途径之一。

[关键词] 肠易煎;大肠癌;血管内皮生长因子;肿瘤标志物

A Clinical Observation on Changyi Decoction Combined with Chemotherapy in 209 Cases of Postoperative Colorectal Cancer

HAN Gang, WANG Yidong, CAO Yu, GONG Hangjun, DOU Liping, ZHONG Yi

(Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Chinese Medicine, Shanghai 201203)

ABSTRACT **Objective** To observe the therapeutic effect of Changyi Decoction (decoction for colorectal cancer) for postoperative colorectal cancer patients with spleen deficiency and damp heat syndrome and its influence on serum vascular endothelial growth factor (VEGF) and tumor marks such as CEA, CA199, CA50 and CA724. **Methods** Totally 402 postoperative colorectal cancer patients were randomized into the treatment group and control group, with 209 and 193 in each. The control group was given chemotherapy. The treatment group was given Changyi Decoction combined with chemotherapy. The serum VEGF and tumor marks such as CEA, CA199, CA50 and CA724 were observed before and after the treatment. **Results** After treatment, the serum VEGF changed significantly in the treatment group ($P < 0.01$). There was significant difference in VEGF between groups after treatment ($P < 0.05$). Comparing with the control group or before the treatment in group, the serum CEA and CA50 changed significantly in the treatment group ($P < 0.05$). There was no significant difference in CA199 and CA72 between groups or in group ($P > 0.05$). There was no significant difference in the serum tumor marks before and after treatment in the control group ($P > 0.05$). **Conclusion** Changyi Decoction is effective for colorectal cancer and could decrease the expression of VEGF, CEA and CA50, which maybe relevant to inhibiting tumor angiogenesis.

Keywords Changyi Decoction; colorectal cancer; vascular endothelial growth factor; tumor marks

大肠癌包括结肠癌和直肠癌,是常见的消化道恶性肿瘤。我国大肠癌的发病率逐年上升,上海发病率 20 年间男性增加 104%,女性增加 99%,每年递增 4%左右^[1]。肠易煎为上海中医药大学附属曙光医院肿瘤科经验用药,前期研究表明,肠易煎能延长脾虚湿热型肠癌术后患者的生存期,且能明显减轻临床症状,提高免疫功能^[2]。血管生成是影响实体瘤生长和转移的重要因素,血管内皮生长因子

(VEGF)在肿瘤血管生成中起重要作用。本研究观察肠易煎对大肠癌术后化疗患者血清 VEGF 及肿瘤标志物的影响,进一步探讨肠易煎的临床疗效。现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准:参照 2010 版《结直肠癌诊疗规范》^[3] 进行诊断。

中医辨证标准:参照《中药新药临床研究指导原则》^[4],属于脾虚湿热者。临床表现为脘腹胀闷、口渴少饮、食少纳呆、便溏不爽、肢体困重、身热不扬、腹胀满、恶心欲吐、身目发黄、舌红、苔滑腻,脉滑数。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准:年龄 >18 岁,性别不限;诊断明确,有病理诊断依据;接受结直肠癌手术治疗;患者化疗方案采用含 5-氟尿嘧啶(5-Fu)的方案,并接受 2 个疗程以上的化疗;愿意接受电话随访的患者;中医辨证属脾虚湿热型。

排除标准:资料不完整者;精神病或感染患者;有明显心、肝、肾或造血功能损害者。

1.3 一般资料

402 例研究对象均为 2002 年 3 月至 2005 年 1 月在上海中医药大学附属曙光医院普外科、肿瘤科门诊及病房就诊的结直肠癌术后患者。采用随机数字表法分为治疗组 209 例和对照组 193 例。治疗组男 121 例,女 88 例,年龄 32~94 岁,平均 (62 ± 11) 岁;临床分期:Ⅱb 期 6 例,Ⅲa 期 35 例,Ⅲb 期 43 例,Ⅲc 期 99 例,Ⅳ期 26 例。对照组男 130 例,女 63 例;年龄 33~96 岁,平均 (63 ± 11) 岁;临床分期:Ⅱb 期 5 例,Ⅲa 期 38 例,Ⅲb 期 37 例,Ⅲc 期 91 例,Ⅳ期 22 例。两组患者性别、年龄、临床分期比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:给予单纯化疗治疗。化疗方案:奥沙利铂 $150\text{mg}/\text{m}^2$ 静脉滴注第 1 天+5-Fu $400\text{mg}/\text{m}^2\times 5$ 天静脉滴注+亚叶酸钙 $200\text{mg}/\text{m}^2\times 5$ 天为 1 个疗程,间隔 21 天进行下一个疗程,共治疗 2 个疗程。

表 1 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较(pg/ml , $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后
对照组	66	28.86 ± 9.94	27.98 ± 9.52
治疗组	65	28.61 ± 13.28	$19.58\pm 7.67^{*\Delta}$

注:与本组治疗前比较, * $P<0.01$;与对照组治疗后比较,

$\Delta P<0.05$

奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 190272);5-Fu(上海旭东海普药业有限公司,批号 980330);亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司,批号 371679)。

治疗组:在对照组基础上联合肠易煎治疗。肠易煎组成:太子参 9g,白术 15g,茯苓 15g,山药 15g,黄连 6g,木香 9g,枳实 9g,地榆 9g,半枝莲 15g,土茯苓 15g,蜀羊泉 12g。煎服法:头煎加水 500ml,煎煮取汁 200ml;二煎加水 300ml,取汁 200ml;两煎混合,每日 1 剂,早晚分服。连续用药 21 天为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 VEGF 测定 随机选取 131 例患者(治疗组 65 例,对照组 66 例),治疗前后对其血清 VEGF 各检测 1 次。采用 ELISA 方法,由上海茂元科技有限公司提供的 VEGF 定量检测试剂盒,检测仪器为 MK3 酶标仪,由上海中医药大学附属曙光医院检验科协助检测,操作步骤参照试剂盒操作说明书。

2.2.2 癌胚抗原(CEA)及其他肿瘤标志物(CA199、CA50、CA724)测定 402 例患者治疗前后各检测 1 次。CEA、CA199、CA50 使用美国雅培 I2000 型全自动免疫化学发光仪测定,试剂由雅培制药公司提供。CA724 使用德国 COBAS411 型罗氏发光免疫分析仪及配套试剂测定。

2.3 统计学方法

应用 SPSS 16.0 软件进行统计处理。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,计数资料采用卡方检验,计量资料采 t 检验,等级资料采用秩和检验。

3 结果

3.1 两组患者治疗前后 VEGF 水平比较

表 1 示,治疗组 VEGF 治疗后与治疗前比较差异有统计学意义($P<0.01$);对照组治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组治疗后比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

3.2 两组患者治疗前后血清肿瘤标志物比较

表 2 示,治疗组治疗后 CEA、CA50 与治疗前比

表 2 两组患者治疗前后各肿瘤标志物水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	CEA(ng/ml)	CA199(U/ml)	CA50(U/ml)	CA724(U/ml)
治疗组	治疗前	209	58.19 ± 22.78	69.42 ± 18.61	33.41 ± 7.97	9.93 ± 1.67
	治疗后	209	$38.53\pm 16.33^{*\Delta}$	74.98 ± 20.16	$24.12\pm 3.93^{*\Delta}$	9.23 ± 2.42
对照组	治疗前	193	32.78 ± 16.23	101.93 ± 27.68	42.18 ± 6.89	9.53 ± 1.48
	治疗后	193	52.10 ± 24.06	88.37 ± 24.22	47.35 ± 9.49	9.36 ± 0.49

(注:与本组治疗前比较, * $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$)

较差异有统计学意义($P < 0.05$), CA199 和 CA724 无明显变化($P > 0.05$); 对照组各指标治疗后与治疗前比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组与对照组 CEA、CA50 比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。

4 讨论

大肠癌在中医学中属于“肠癖”、“积聚”、“锁肛痔”、“肠覃”、“脏毒”等范畴。其病机主要与脾胃虚弱、津液耗伤、湿毒内蕴、肠络瘀阻密切相关。故在治疗中,应“治病求本”,补益脾胃,滋养阴液。脾胃运化正常,气血津液才能生化无穷,脾健则气旺、血充、津液足,黏膜得养。同时脾健则水谷化为气血精微,湿滞无以由生,气行、湿祛、瘀消,毒邪赖以存在的肠内微环境消失,加之健脾可增强机体免疫力,改善整体功能状况,加强肠黏膜自身的保护作用,利于炎症的消除。其次,水谷不化精微而成水湿,停于下焦,出现湿热内停毒蕴之征象,是为标实。中医学认为,“邪之所凑,其气必虚”,因此,脾胃虚弱,津液耗伤是湿热毒蕴的基础。本病既有脾胃虚弱,津液耗伤之本虚,又有湿毒内蕴及肠络瘀阻之标实。脾虚、津伤、血瘀、毒蕴四者互相影响,互为因果,终致气血同病,虚实夹杂,缠绵难愈。在治法上,补脾气养阴津是治疗之根本,但标实不除,不能很好固本,所以不可忽略活络祛瘀、消肿解毒、清热除湿之法。故应培土健脾养阴固其本,配伍调气活血方药化其瘀,清热解毒之剂祛其邪。

肠易煎为我科经验用方,方中以太子参、白术、茯苓、山药等为主的健脾益气扶正之药为君。太子参补益脾肺、益气生津,白术补气健脾,茯苓利水渗湿、健脾安神,山药益气养阴、补脾肺肾,4味药合用,有益气健脾之功效。半枝莲、土茯苓、蜀羊泉等攻伐抗癌之药为臣。以黄连、木香、枳实、地榆等清热理气为佐。全方合用,共奏辅助正气,攻伐癌肿之效。

血管形成在肿瘤的生长、转移中起着中心作用。肿瘤细胞一旦进入肿瘤血管生长期,其生长速度加快,并且为肿瘤细胞侵袭、转移创造条件。VEGF 是一种糖基化分泌性多肽因子,是血管内皮细胞的特异有丝分裂原,能直接作用于血管内皮细胞,刺激其有丝分裂的发生,从而促进新生血管的生成,增加肿瘤的转移机率。其也可通过增加血管通透性,使包括许多基质形成重要因子的血浆蛋白外渗,为血管内皮细胞的迁移及肿瘤细胞的转移提供基质。已发现多种恶性肿瘤中 VEGF 表达增高,并认为其与肿瘤的生长、血管的新生有关^[5]。侯慧等^[6]在对比了 80 多例大肠癌患者手术切除标本的病理及 VEGF 后认为,VEGF 与结直肠癌的发生、发展、浸润程度及淋巴结转移关系密切,可作为预测病情进展的指标。

本研究表明,肠易煎联合化疗能一定程度上降低肿瘤标志物的水平,并有降低 VEGF 表达的趋势,提示肠易煎可能通过减少肿瘤组织内血管形成从而抑制肿瘤细胞生成及减少术后复发转移。

参考文献

- [1]孙燕,石远凯.临床肿瘤内科手册[M].北京:人民卫生出版社,2010:491-492.
- [2]王文海,周荣耀.肠易煎治疗大肠癌术后 50 例临床观察[J].浙江中西医结合杂志,2000,10(6):325-326.
- [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].中华胃肠外科杂志,2010,13(11):865-875.
- [4]郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:362.
- [5]朱有法,许敬尧.大肠癌血管内皮生长因子的表达与转移的相关性研究[J].实用肿瘤杂志,2002,17(3):185-187.
- [6]侯慧,任秋华,郑静,等.结直肠癌中 VEGF 的表达及其临床病理学意义[J].实用肿瘤学杂志,2009,23(2):151-153.

(收稿日期:2011-12-05;修回日期:2012-02-28)

[编辑:叶晨]

(上接第 1197 页)

参考文献

- [1]U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research, U. S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures; use in medical product development to support labeling claims; draft guidance [J].

Health Qual Life Outcomes,2006,(4):79.

- [2]Fassinger R. Paradigms, praxis, problems, and promise: grounded theory in counseling psychology research[J]. J Couns Psychol,2005,52(2):156-166.
- [3]张艳宏,刘保延,刘志顺,等. PRO 与中医临床疗效评价[J].中医杂志,2007,48(8):680-682.
- [4]刘凤斌,方积乾,王建华.中医药临床疗效评价的探讨[J].中药新药与临床药理,2004,15(4):290-292.

(收稿日期:2011-12-30;修回日期:2012-04-13)

[编辑:崔京艳]