

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2016.17.013

芪附龙葵汤联合化疗治疗转移性结直肠癌 30 例临床观察

叶慧青*, 钟妙文, 陈小龙, 唐荣德

(广州中医药大学附属新会中医院, 广东省江门市新会区会城惠民东路 47 号, 529100)

摘要 目的 观察芪附龙葵汤治疗转移性结直肠癌患者的疗效。方法 将 59 例转移性结直肠癌患者随机分为治疗组 30 例和对照组 29 例, 对照组给予 Xelox 方案化疗; 治疗组在对照组的基础上服用芪附龙葵汤, 每日 1 剂。两组均 21 天为 1 个疗程, 共治疗 4 个疗程。比较两组患者的近期疗效、生存质量及毒副反应。结果 治疗组近期疗效总有效率为 63.3%, 对照组为 34.5%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。治疗组生存质量上升 + 稳定为 26 例占 86.7%, 对照组上升 + 稳定为 16 例占 55.2%, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。两组患者发生毒副反应比较: 治疗组骨髓抑制 8 例占 26.7%、外周神经毒性 9 例占 30.0%、胃肠道反应 7 例占 23.3%; 对照组分别为 12 例占 41.4%、16 例占 55.2% 及 16 例占 55.2%。两组胃肠道反应比较, 治疗组优于对照组 ($P < 0.05$)。结论 芪附龙葵汤联合 Xelox 方案治疗转移性结直肠癌有较好的临床疗效, 能提高患者生存质量, 减轻化疗毒副反应。

关键词 转移性结直肠癌; 芪附龙葵汤; 生存质量; 毒副反应

结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一, 肿瘤侵袭、转移则是患者死亡的主要原因, 人们一直在探索最佳的治疗方式, 综合治疗成为结直肠癌的主要治疗模式^[1]。尽管目前转移性结直肠癌的化疗方案很多, 但目前世上公认的对结直肠癌有效的药物如奥沙利铂、希罗达、氟尿嘧啶、伊立替康、靶向药物爱必妥等仍不能令人满意^[2]。近几年来我们使用芪附龙葵汤加 Xelox 方案治疗转移性结直肠癌, 取得了较好疗效, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

西医诊断标准: 参照国家卫生计生委制定的《结直肠癌诊疗规范 (2010 年版)》^[3] 制定: 1) 通过手术或肠镜取得病理学诊断。

中医辨证标准: 参照《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4] 和《现代中医肿瘤学》^[5] 制定。湿热蕴结证: 主症: 腹痛腹胀, 大便滞下, 里急后重, 大便黏液, 时伴有脓血, 肛门灼热感, 舌质暗

红, 苔黄腻。次症: 口苦口干, 溲短赤, 身热不扬, 脉滑数等。具备主症 3 项 + 次症 2 项即可诊断。脾肾亏虚证: 主症: 腹痛下坠, 腹部肿块增大, 大便频数, 便下脓血腥臭, 舌质淡暗, 苔白。次症: 口淡乏味, 少气纳呆, 腰膝酸软, 形神俱衰, 脉沉细。具备主症 2 项 + 次症 2 项即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 符合上述西医诊断及中医辨证标准; 2) 为结直肠癌 IV 期^[6] 患者; 3) 年龄 ≥ 50 岁; 4) 具有 1~2 个可测量的客观性病灶指标; 5) KPS 评分^[7] ≥ 60 分; 6) 血常规, 肝功能、肾功能、心电图能达到常规化疗要求的标准; 7) 签署知情同意书。

1.3 排除标准

合并重要脏器功能障碍, 预计生存期小于 3 个月; 合并第 2 种恶性肿瘤者; 正在参加其他临床试验或合并使用其他试验性药物。

1.4 一般资料

病例来源于 2014 年 3 月至 2015 年 12 月在广州中医药大学附属新会中医院肿瘤专科住院治疗的转移性结直肠癌患者, 共 59 例, 其中肝转移 20 例、非区域淋巴结转移 11 例、腹膜转移 13 例、肺

基金项目: 江门市科学技术局科技计划项目 (编号: 江科 [2014] 77 号)

* 通讯作者: wenqinsheng1979@163.com, 13929005508

转移 10 例、骨转移 5 例。采用随机数字表法分为治疗组 30 例和对照组 29 例。治疗组中 30 例,男 18 例,女 12 例;年龄 51 ~ 75 岁,平均 (65.3 ± 7.4) 岁;病程 0.5 ~ 28 个月,平均 (6.35 ± 2.38) 个月。对照组中男 17 例、女 12 例;年龄 53 ~ 76 岁,平均 (64.5 ± 7.3) 岁;病程 1 ~ 24 个月,平均 (6.25 ± 2.23) 个月。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。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组:采用 Xelox 方案^[8]:奥沙利铂 (每支 50mg,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 (每片 0.5 g,江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20133365) 每次 1000 mg/m²,每日 2 次,口服 14 天后休息 7 天,21 天为 1 个疗程,共治疗 4 个周期。

治疗组:在对照组治疗的基础上加服自拟的芪附龙葵汤。处方:黄芪 30 g,炮附片 10 g,干姜 10 g,补骨脂 15 g,茯苓 20 g,山萸肉 10 g,白芍 15 g,龙葵 10 g,丹参 15 g,郁金 10 g,石菖蒲 10 g,仙鹤草 15 g,陈皮 10 g。水煎服,每日 1 剂 (注:方中各药用量可根据患者病情、体质等情况随证加减)。21 天为 1 个疗程,共 4 个疗程。

2.2 观察指标及方法

2.2.1 生存质量 以 KPS 评分标准^[9],较治疗前增加 ≥ 10 分者为上升; < 10 分者为下降;无明显变化者为稳定。

2.2.2 化疗毒副反应 按 NCI-CTC 药物毒性反应表现及分级标准^[10],分为 I ~ IV 度,本研究主要观察骨髓抑制程度、外周神经毒性和胃肠道反应。

2.3 疗效判定标准

按照 RECIST 标准^[11]基于病灶最大径总和的改变,进行近期疗效评价。完全缓解 (CR):可测病灶消失,且肿瘤标志物正常;部分缓解 (PR):基线病灶直径总和缩小 ≥ 30%;稳定 (SD):基线病灶直径总和缩小但未达 PR 或有增加但未达 PD;进展 (PD):基线病灶直径总和增加 ≥ 20% 或出现新的病灶,肿瘤标志物浓度增加。总有效率 (RR) = CR + PR,4 个周期结束时进行近期疗效总评价。

2.4 统计学方法

采用 SPSS 13.0 统计学软件,等级资料和计

数资料,以例数 (n) 和百分率 (%) 表示,进行 Ridit 分析和 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者近期疗效比较

表 1 示,两组总有效率比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

表 1 两组转移性结直肠癌患者近期疗效比较 例 (%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
治疗组	30	0	19 (63.3)	8 (26.7)	3 (10.0)	19 (63.3)
对照组	29	0	10 (34.5)	14 (48.3)	5 (17.2)	10 (34.5)

3.2 两组患者生存质量比较

表 2 示,两组上升 + 稳定情况比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。

表 2 两组转移性结直肠癌患者生存质量比较 例 (%)

组别	例数	上升	稳定	下降	上升 + 稳定
治疗组	30	11 (36.7)	15 (50.0)	4 (13.3)	26 (86.7)
对照组	29	5 (17.3)	11 (37.9)	13 (44.8)	16 (55.2)

3.3 两组患者化疗毒副反应比较

表 3 示,治疗后两组胃肠道反应比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),治疗组优于对照组。其他化疗毒副反应比较,两组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3 两组转移性结直肠癌患者化疗毒副反应比较 例 (%)

组别	例数	毒副反应程度	骨髓抑制	外周神经毒性	胃肠道反应
治疗组	30 例	I 度	5 (16.7)	5 (16.7)	3 (10.0)
		II 度	3 (10.0)	4 (13.3)	3 (10.0)
		III 度	0	0	1 (3.3)
		IV 度	0	0	0
		合计	8 (26.7)	9 (30.0)	7 (23.3)
对照组	29 例	I 度	6 (20.7)	9 (31.0)	6 (20.7)
		II 度	4 (13.8)	6 (20.7)	6 (20.7)
		III 度	2 (6.9)	1 (3.4)	4 (13.8)
		IV 度	0	0	0
		合计	12 (41.4)	16 (55.2)	16 (55.2)

4 讨论

与最佳支持治疗相比,化疗能够显著延长晚期大肠癌患者的生存期,已成为晚期大肠癌患者非常重要的治疗手段^[12]。已有研究表明,Xelox 方案是奥沙利铂与卡培他滨的最佳联合之一,具有协同作用,因疗效好,不良反应较轻,使用方便,其应用

日益广泛,已成为晚期大肠癌最常用的治疗方案之一^[1]。因此,我们采用 Xelox 方案联合芪附龙葵汤对转移性结直肠癌进行治疗。

结直肠癌的发病主要由于或六淫外侵,或饮食不节,或七情内伤,加之正气不足,脾虚不运,毒邪踞之,蕴结于大肠,凝聚成积^[2]。正气亏虚是肿瘤产生的根本原因,随正邪斗争的消长而呈现出时轻时重的临床表现。张景岳曰“脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病”;《医宗必读·总论证治》曰“积之成也,正气不足,而后邪气踞之”。故脾肾亏虚是转移性结直肠癌的发病之本,且晚期肠癌患者,因湿热瘀滞日久,易伤津耗液而至阴虚之证,可因虚致实。本研究中所应用的芪附龙葵汤是我们根据转移性结直肠癌患者多因脾肾亏虚、湿热瘀滞而发病的病机特点而组方。方中黄芪入脾,扶中州而利水湿;附子入肾,补元阳而化阴水,两药合之,脾肾同治,补火生土,对脾肾阳虚,运化失职,湿浊内停之证,常以之为君。干姜温中散寒,使脾阳得温,能运化水谷,所谓“附子无姜不热”,与附子同用,回阳力强,对四肢逆冷,或呕吐腹痛虚衰者效彰;补骨脂,其味辛,其气温,能暖水脏,阴中生阳,是壮火益土之要药,主五劳七伤,使元阳坚固,骨髓充实,涩以治脱也,两药均能补火生土,共用为臣。白芍,《神农本草经》谓之“主治邪气腹痛,除血痹,破坚积,寒热,疝瘕,止痛,利小便,益气”,且其味苦酸,润燥养血,佐补骨脂,可防其性燥伤阴,两药合用,有水火相生之妙;茯苓健脾渗湿,可助黄芪健脾益气之功;山茱萸补肾添精,味酸能收,与补骨脂同为补肾填精;仙鹤草补虚强壮;石菖蒲芳香走窜,化湿辟秽;丹参、郁金共为活血祛瘀散结;龙葵清热解毒,消肿散结,抗肿瘤效特佳。胡兵等^[4]证明龙葵可以抑制结肠癌细胞增殖,抑制结肠癌细胞黏附、移动及侵袭,提示龙葵可能具有抑制结肠癌转移的作用。鲜龙葵经证明含有抗癌成分龙葵碱,具有明显的细胞毒作用和抗核分裂作用^[3]。陈皮醒脾化痰利气,以和诸药为使。诸药相伍,共奏益气温阳,养阴清热,祛湿化瘀之功。

本研究结果表明,应用了芪附龙葵汤的治疗组的疗效明显优于对照组。芪附龙葵汤在提高患者生存质量方面也有较好作用。在两组发生毒副反应的比较中,芪附龙葵汤对保护患者胃肠道有明显的功效。综上所述,认为芪附龙葵汤联合 Xelox 方案在治疗转移性结直肠癌方面疗效肯定,不良反应少,

毒副作用较低,能提高患者的生存质量,值得临床推广应用。但尚需开展大样本,随机对照试验进一步论证。

参考文献

- [1] 胡正川. 转移性结直肠癌治疗进展 [J]. 现代医药卫生, 2013, 29(6): 886-889.
- [2] 刘文义, 刘全宇, 刘宏伟, 等. 中西医结合治疗 16 例晚期结直肠癌临床观察 [J]. 吉林中医药, 2011, 31(10): 984-985.
- [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] 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: 361-364.
- [5] 陈锐深. 现代中医肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 514-515.
- [6] EDGE SB, BYRD DR, COMPTON CC, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 7th ed. New York: Springer, 2010: 114-116.
- [7] 孙燕. 内科肿瘤学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 286-287.
- [8] 顾军, 董章霞, 王梅. XELOX 方案在消化道肿瘤中的应用进展 [J]. 医学研究生学报, 2010, 23(10): 1108-1111.
- [9] 浚谷昌彦. 新的药物不良反应评价标准: NCI-CTC 2.0 版本 [J]. 日本医学介绍, 2001, 22(11): 483-486.
- [10] BAR J, SPENCER S, MORGAN S, et al. Correlation of lactate dehydrogenase isoenzyme profile with outcome in patients with advanced colorectal cancer treated with chemotherapy and bevacizumab or cediranib: Retrospective analysis of the HORIZON I study [J]. Clin Colorectal Cancer, 2014, 13(1): 46-53.
- [11] CHIBAUEDEL B, TOURNIGAND C, ANDRE T, et al. Therapeutic strategy in unresectable metastatic colorectal cancer [J]. Ther Adv Med Oncol, 2012, 4(2): 75-89.
- [12] 阮新建, 刘畅, 韦丽丽, 等. 康艾注射液联合 XELOX 方案治疗晚期大肠癌疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(18): 1983-1985.
- [13] 张亮, 李斯文. 李斯文教授强脾护肝理论对结直肠癌肝转移治疗的探讨 [J]. 光明中医, 2011, 26(6): 1104-1106.
- [14] 胡兵, 安红梅, 沈克平, 等. 龙葵对人结肠癌 RKO 细胞粘附、移动和侵袭的影响 [J]. 中药材, 2013, 36(6): 958-961.
- [15] 安磊, 唐劲天. 龙葵抗肿瘤作用机制研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2006, 31(15): 1225-1226.

(下转第 1496 页)

杂志, 2012, 37(4): 520-523.

〔4〕赵令武, 万福生. 白英水提物诱导人宫颈癌 HeLa 细

胞凋亡的实验研究〔J〕. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(8): 883-887.

Clinical Observation on *Tongye Xiaoji Decoction* (通噎消积方) Combined with Western Medicine in Treating 30 Cases of Advanced Esophageal Cancer

WANG Xinjie¹, YANG Xiao², ZHAO Mingxing¹, DENG Xiaoming¹, SHI Yonggang¹

(1. First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, 450052; 2. People's Hospital of Changge City, Henan Province)

ABSTRACT Objective To examine the short-term effects of *Tongye Xiaoji Decoction* (通噎消积方) combined with western medicine in treating advanced esophageal cancer. **Methods** Sixty-one advanced esophageal cancer patients were randomized into the treatment group (30 cases) and the control group (31 cases). The treatment group was given *Tongye Xiaoji Decoction* and western medicine basic treatment. The control group was given only western medicine basic treatment. Each course lasted for 4 weeks and both groups were treated for 2 courses. Karnofsky performance status (KPS), quality of life (QOL), tumor markers including carcinoembryonic antigen (CEA) and carbohydrate antigen (CA19-9) and safety index of patients in both groups were observed before treatment, 1 and 2 courses after treatment. The clinical effect was evaluated after treatment. **Results** After 1 and 2 courses of treatment, the scores of KPS and QOL in the treatment group increased. The levels of CEA and CA19-9 decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The improvement of QOL and CA19-9 after 2 courses of treatment was more remarkable than that after 1 course of treatment ($P < 0.05$). After 2 courses of treatment, the total effective rate in the treatment group and the control group was 56.7% and 30.0% respectively. The treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Tongye Xiaoji Decoction* combined with western medicine might improve the clinical effect and improve patients' KPS and QOL. The combination treatment was superior to western medicine alone.

Keywords esophageal cancer; *Tongye Xiaoji Decoction*; quality of life; performance status; tumor marker

(收稿日期: 2015-12-24; 修回日期: 2016-02-29)

编辑: 叶 晨

(上接第 1492 页)

Clinical Observation on *Qifu Longkui Decoction* (芪附龙葵汤) Combined with Chemotherapy in Treating 30 Cases with Metastatic Colorectal Cancer

YE Huiqing, ZHONG Miaowen, CHEN Xiaolong, TANG Rongde

(Xinhui Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Jiangmen, Guangdong Province 529100)

ABSTRACT Objective To observe the therapeutic effect of *Qifu Longkui Decoction* (芪附龙葵汤) in treating metastatic colorectal cancer. **Methods** Divided 59 patients with metastatic colorectal cancer into treatment group (30 cases) and control group (29 cases). The control group was given Xelox chemotherapy. In addition to the intervention for the control group, the treatment group was also given *Qifu Longkui Decoction*, one dose per day. For both groups, 21 days were taken as one course of treatment, totally with four courses. The short-term effect, quality of life and toxic side effects in both groups were observed. **Results** The short term total effective rate was 63.3% in the treatment group and 34.5% in the control group, with significant difference ($P < 0.05$). In the treatment group, the quality of life increased and stabilized was in 26 cases, which accounted for 86.7%, and that in the control group was 16 cases, which accounted for 55.2%, thus, the quality of life in the treatment group was better than that in the control group ($P < 0.05$). When comparing toxic and side effects of the two groups, bone marrow inhibition in the treatment group was 8 cases, accounting for 26.7%, peripheral neurotoxicity was 9 cases, accounting for 30.0%, gastrointestinal tract reaction was 7 cases, accounting for 23.3%; and those in the control group were respectively 12 cases (41.4%), 16 cases (55.2%) and 16 cases (55.2%). The treatment group was superior to the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** *Qifu Longkui Decoction* combined with Xelox regimen in treating metastatic colorectal cancer seems to have good clinical efficacy, and can improve patients' quality of life and reduce the side effects of chemotherapy.

Keywords metastatic colorectal cancer; *Qifu Longkui Decoction*; quality of life; toxic and side effects

(收稿日期: 2015-12-10; 修回日期: 2016-02-22)

编辑: 叶 晨