

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2024.19.010

经含奥沙利铂方案化疗的脾肾阳虚证和非脾肾阳虚证结直肠癌患者不良反应发生的差异研究

力一凡¹, 赵依庞¹, 韩博远², 刘奕莹¹, 邢思璇¹, 杨雯靖², 张青²✉

1. 北京中医药大学, 北京市朝阳区北三环东路11号, 100029; 2. 首都医科大学附属北京中医医院

[摘要] **目的** 探讨经含奥沙利铂方案化疗的脾肾阳虚证和非脾肾阳虚证结直肠癌患者不良反应发生情况的差异。**方法** 回顾性收集首都医科大学附属北京中医医院电子病历数据库2009年1月1日至2022年12月31日诊断为结直肠癌的483例患者病历资料, 根据其辨证分型将患者分为脾肾阳虚证组130例、非脾肾阳虚证组353例。比较两组患者完成2、4、6个周期及>6个周期化疗后的不良反应(消化道反应、肝功能损伤、骨髓抑制、周围神经毒性)的发生情况, 并运用单因素和多因素Logistic回归分析完成2、4、6个周期及>6个周期的含奥沙利铂方案化疗的结直肠癌患者年龄、性别、饮酒史、原发肿瘤部位、病理分化程度、肿瘤分期、化疗疗程及辨证类型对其消化道反应、肝功能损伤、骨髓抑制、周围神经毒性发生情况的影响。**结果** 两组患者完成2、4、6个周期及>6个周期化疗后消化道反应发生情况差异均有统计学意义($P<0.01$), 脾肾阳虚证组患者消化道反应发生情况较非脾肾阳虚证组患者更严重($P<0.01$); 两组患者的肝功能损伤及骨髓抑制情况差异均无统计学意义($P>0.05$); 周围神经毒性发生情况在化疗完成2个周期($P=0.044$)、4个周期($P=0.002$)及>6个周期($P<0.001$)差异均有统计学意义, 脾肾阳虚证组患者周围神经毒性发生率较非脾肾阳虚证组患者更高($P<0.05$)。单因素分析结果显示, 女性、肿瘤Ⅲ期及化疗≥6个周期的患者骨髓抑制发生率更高($P<0.05$), 脾肾阳虚证患者的消化道反应发生率更高($P<0.001$), 既往有饮酒史、肿瘤Ⅳ期及化疗≥6个周期的患者肝功能损伤发生率更高($P<0.05$), 肿瘤Ⅲ期、化疗≥6个周期及脾肾阳虚证的患者周围神经毒性发生率更高($P<0.05$)。多因素分析结果显示, 骨髓抑制发生的危险因素为化疗≥6个周期($P=0.001$), 消化道反应发生的危险因素为脾肾阳虚证($P<0.001$), 肝功能损伤发生的危险因素为肿瘤分期Ⅳ期($P=0.001$)及脾肾阳虚证($P=0.039$), 各变量与周围神经毒性的发生均无显著相关性。**结论** 脾肾阳虚证较非脾肾阳虚证结直肠癌患者应用含奥沙利铂方案化疗后发生消化道反应、周围神经毒性的风险更高。

[关键词] 结直肠癌; 奥沙利铂; 不良反应; 脾肾阳虚证; 回顾性研究

奥沙利铂是继顺铂和卡铂之后的第三代铂类抗肿瘤药物, 该药一方面较顺铂和卡铂引起的不良反应更轻, 另一方面抗肿瘤活性更强^[1-2]。目前奥沙利铂已逐渐发展为一线化疗用药, 被广泛用于结直肠癌、胃癌等多种肿瘤的治疗^[3]。我们临床发现, 在使用奥沙利铂对结直肠癌患者进行治疗时, 应用同一化疗方案的不同患者不良反应也不尽相同。目前, 中医药治疗结直肠癌患者化疗后不良反应往往

可以取得良好的疗效^[4]。因此, 我们推测患者不良反应发生的差异可能与其中医证型不同有关。

相关研究认为, 化疗药物药性属阴, 为寒凉之品^[5], 经含奥沙利铂的方案化疗后能使结直肠癌患者中脾肾阳虚证患者占比增加^[6]。本研究采用回顾性队列研究方法, 分析经含奥沙利铂方案化疗的结直肠癌患者辨证为脾肾阳虚证和非脾肾阳虚证的两组人群之间不良反应发生情况的差异, 为临床中药辅助化疗发挥解毒增效作用提供循证医学证据。本研究方案经过首都医科大学附属北京中医医院医学伦理委员会审批(批件号: 2023BL02-024-01)。

基金项目:北京市医院管理中心青年人才培养“青苗”计划(QML20231004);恩施州科技计划研究与开发项目(JCY2019000040)

✉ 通讯作者: zhangqingys@sina.com

1 临床资料

1.1 诊断标准

结直肠癌西医诊断标准及病理分化程度参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范（合订本）》^[7]。临床分期标准依据第8版美国癌症联合委员会（AJCC）癌症分期标准^[8]，将结直肠癌分为0~Ⅳ期。

1.2 纳入标准

1) 符合上述诊断标准，年龄≥18岁；2) 完成2个疗程及以上含奥沙利铂化疗方案治疗。

1.3 排除标准

1) 病历资料存在严重缺失者；2) 合并严重心脑血管、肝、肾疾病，或造血功能损害者；3) 研究者认为不符合研究目的的其他情况。

1.4 研究对象

回顾性收集首都医科大学附属北京中医医院电子病历数据库2009年1月1日至2022年12月31日诊断为结直肠癌的483例患者病历资料，本研究最终纳入研究脾肾阳虚证130例和非脾肾阳虚证353例。

2 方法

2.1 资料收集

通过阅读患者病历资料，收集患者信息，包括基本情况（性别、年龄、饮酒史、就诊时间）、肿瘤情况（原发肿瘤部位、病理分化程度、肿瘤分期）、治疗情况（化疗方案、化疗周期）、四诊信息（症状、体征、舌象、脉象）、实验室检查结果（血常规、肝功能指标等）。

2.2 辨证分型与分组

根据收集到的四诊信息对患者进行辨证，脾肾阳虚证的辨证标准根据《24个专业105个病种中医诊疗方案（合订本）》^[9]中结直肠癌辨证分型拟定，主症：腹胀隐痛，久泻不止，大便夹血、血色黯淡，或腹部肿块，面色萎黄，四肢不温，舌质淡胖，苔薄白，脉沉细或沉迟。同时满足2项主症及舌象或脉象即可诊断，纳入脾肾阳虚证组。不符合此辨证标准者纳入非脾肾阳虚证组。中医辨证由2名临床工作5年以上的主治医师共同完成，存在结

果差异时由1名主任医师判定。

2.3 观察指标与方法

2.3.1 基线资料 比较两组患者基线资料的一致性，包括年龄、性别、饮酒史、原发肿瘤部位、肿瘤分期、病理分化程度、随访时间。

2.3.2 结局指标 以患者化疗后不良反应发生情况为结局指标，分析两组患者完成2、4、6个周期及>6个周期化疗后不良反应的发生情况，包括消化道反应、肝功能损伤、周围神经毒性、骨髓抑制。采用第5版常见不良事件评价标准（NCI-CTCAE）^[10]对不良事件进行分级，共分为0~Ⅳ级，0级为无异常，Ⅳ级为最严重。运用世界卫生组织因果关系评定法（WHO-UMC）^[11]进行不良反应关联性评价，评定为“肯定、很可能、可能”的记为奥沙利铂化疗的不良反应。

2.3.3 不良反应发生情况影响因素分析 对脾肾阳虚证、临床资料的一般特征及其他可能影响不良反应发生的危险因素进行单因素及多因素相关性分析，最终纳入的混杂因素包括性别、年龄、饮酒史、原发肿瘤部位、病理分化程度、肿瘤分期、化疗疗程。单因素分析使用 χ^2 检验进行发生率的比较。多因素分析以不良反应是否发生为因变量，以患者的研究分组和模型中的混杂因素为协变量，使用Logistic回归模型进行分析。

2.4 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。有序资料、计数资料用例数（%）表示，有序资料采用Mann-Whitney符号秩和检验，计数资料采用 χ^2 检验。计量资料服从正态分布用均数±标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，方差齐时使用采用 t 检验，方差不齐用校正 t 检验。均以 $\alpha=0.05$ 为检验水准，缺失值采用多重差补方法进行处理。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 两组患者基线资料比较

表1示，两组患者在年龄、性别、饮酒史、原发肿瘤部位、肿瘤分期、病理分化程度、随访时间差异方面均无统计学意义（ $P>0.05$ ），具有可比性。

表1 两组结直肠癌患者基线资料比较

Table 1 Baseline characteristics of colorectal cancer patients in two groups

项目		脾肾阳虚证组（130例）	非脾肾阳虚证组（353例）	统计值	P值
年龄/岁， $\bar{x} \pm s$		69.17±10.74	68.88±10.89	0.261	0.794
随访时间/月， $\bar{x} \pm s$		4.82±9.28	4.18±7.47	0.774	0.440
性别/例（%）	男	69（53.1）	209（59.2）	1.461	0.254
	女	61（46.9）	144（40.8）		

续表 1 两组结直肠癌患者基线资料比较

Table 1 (continued)		Baseline characteristics of colorectal cancer patients in two groups			
项目		脾肾阳虚证组 (130 例)	非脾肾阳虚证组 (353 例)	统计值	P 值
饮酒史/例 (%)	是	66 (50.8)	173 (49.0)	0.118	0.759
	否	64 (49.2)	180 (51.0)		
原发肿瘤部位/例 (%)	结肠	68 (52.3)	204 (57.8)	1.529	0.514
	直肠	61 (46.9)	144 (40.8)		
	直乙交界	1 (0.8)	5 (1.4)		
病理分化程度/例 (%)	低分化	5 (3.8)	17 (4.8)	5.352	0.375
	中低分化	13 (10.0)	36 (10.2)		
	中分化	73 (56.2)	225 (63.7)		
	高中分化	5 (3.8)	14 (4.0)		
	高分化	3 (2.3)	8 (2.3)		
肿瘤分期/例 (%)	未确定	31 (23.8)	53 (15.0)	0.204	0.977
	Ⅱ	19 (14.6)	49 (13.9)		
	Ⅲ	43 (33.1)	113 (32.0)		
	Ⅳ	66 (50.8)	184 (52.1)		
	未确定	2 (1.5)	7 (2.0)		

3.2 两组患者发生不良反应情况比较

3.2.1 两组患者消化道不良反应发生情况比较
两组患者均无Ⅳ级消化道不良反应发生。表 2 示，两组患者完成 2、4、6 周期及 >6 周期化疗后不良反应发生情况比较，脾肾阳虚证组患者消化道反应发生情况较非脾肾阳虚证组患者更严重，差异均具有统计学意义 ($P<0.001$)。

3.2.2 两组患者不同化疗周期肝功能损伤发生情况比较
两组患者均无Ⅳ级肝功能损伤不良反应发生。表 3 示，两组患者完成不同周期化疗后肝功能损伤发生情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.2.3 两组患者不同化疗周期周围神经毒性发生情况比较
两组患者均无Ⅲ级及Ⅳ级周围神经毒性发生。表 4 示，两组患者在完成 2、4 周期化疗后周围神经毒性发生情况差异有统计学意义 ($P<0.05$)，完成 6 周期化疗后两组患者差异无统计学意义 ($P>0.05$)，但患者化疗疗程 >6 周期后两组之间周围神经毒性发生情况差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

3.2.4 两组患者不同化疗周期骨髓抑制发生情况比较
表 5 示，两组患者完成不同周期化疗后骨髓抑制发生情况比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.3 影响结直肠癌患者不良反应发生情况的单因素及多因素分析

3.3.1 患者化疗后骨髓抑制发生影响因素的相关性分析结果
表 6 示，单因素分析中，女性、肿瘤Ⅲ期及化疗 ≥6 周期的患者骨髓抑制发生率更高

表 2 两组结直肠癌患者不同化疗周期化疗后
消化道不良反应发生情况比较

Table 2 Comparison of gastrointestinal adverse reactions
in two groups of colorectal cancer patients after different
chemotherapy cycles [例 (%)]

化疗 疗程	消化道 不良反 应分级	脾肾 阳虚证 (130 例)	非脾肾阳虚 证(353 例)	Z 值	P 值
2 周期	0 级	71(54.6)	310(87.8)	-8.440	<0.001
	Ⅰ 级	24(18.5)	36(10.2)		
	Ⅱ 级	20(15.4)	5(1.4)		
	Ⅲ 级	13(10.0)	1(0.3)		
	Ⅳ 级	2(1.5)	1(0.3)		
	合计	130(100)	353(100)		
4 周期	0 级	36(48.6)	179(92.3)	-8.264	<0.001
	Ⅰ 级	17(23.0)	13(6.7)		
	Ⅱ 级	17(23.0)	2(1.0)		
	Ⅲ 级	4(5.4)	0		
	合计	74(100)	194(100)		
6 周期	0 级	21(51.2)	125(91.9)	-6.257	<0.001
	Ⅰ 级	10(24.4)	11(8.1)		
	Ⅱ 级	8(19.5)	0		
	Ⅲ 级	2(4.9)	0		
	合计	41(100)	136(100)		
>6 周期	0 级	16(59.3)	83(93.3)	-4.566	<0.001
	Ⅰ 级	4(14.8)	6(6.7)		
	Ⅱ 级	5(18.5)	0		
	Ⅲ 级	2(7.4)	0		
	合计	27(100)	89(100)		

($P<0.05$)；经过多因素分析，仅有化疗 ≥6 周期与骨髓抑制的发生呈正相关 ($OR>1$, $P<0.05$)。

表3 两组结直肠癌患者不同化疗周期化疗后
肝功能损伤发生情况比较

Table 3 Comparison of liver function damage in two groups of colorectal cancer patients after different chemotherapy cycles [例 (%)]					
化疗 疗程	肝功能 损伤分级	脾肾阳虚证 (130例)	非脾肾阳虚 证 (353例)	Z 值	P 值
2 周期	0 级	101(77. 7)	301(85. 3)	-1. 837	0. 066
	I 级	18(13. 8)	23(6. 5)		
	II 级	5(3. 8)	17(4. 8)		
	III 级	6(4. 6)	12(3. 4)		
	合计	130(100)	353(100)		
4 周期	0 级	59(79. 7)	165(85. 1)	-0. 977	0. 328
	I 级	11(14. 9)	18(9. 3)		
	II 级	3(4. 0)	8(4. 1)		
	III 级	1(1. 4)	3(1. 5)		
	合计	74(100)	194(100)		
6 周期	0 级	34(82. 9)	113(83. 1)	-0. 045	0. 964
	I 级	5(12. 3)	17(12. 5)		
	II 级	1(2. 4)	5(3. 7)		
	III 级	1(2. 4)	1(0. 7)		
	合计	41(100)	136(100)		
>6 周期	0 级	20(74. 1)	74(83. 2)	-1. 010	0. 312
	I 级	5(18. 5)	10(11. 2)		
	II 级	2(7. 4)	4(4. 5)		
	III 级	0	1(1. 1)		
	合计	27(100)	89(100)		

表4 两组结直肠癌患者不同化疗周期化疗后
周围神经毒性发生情况比较

Table 4 Comparison of the incidence of peripheral neurotoxicity in two groups of colorectal cancer patients after different chemotherapy cycles [例 (%)]					
化疗疗程	周围神 经毒性 分级	脾肾 阳虚证 (130例)	非脾肾 阳虚证 (353例)	Z 值	P 值
2 周期	0 级	119(91. 5)	339(96. 0)	-2. 016	0. 044
	I 级	4(3. 1)	9(2. 6)		
	II 级	7(5. 4)	5(1. 4)		
	合计	130(100)	353(100)		
4 周期	0 级	61(82. 4)	183(94. 3)	-3. 141	0. 002
	I 级	2(2. 7)	6(3. 1)		
	II 级	11(14. 9)	5(2. 6)		
	合计	74(100)	194(100)		
6 周期	0 级	35(85. 4)	128(94. 1)	-1. 821	0. 069
	I 级	2(4. 9)	3(2. 2)		
	II 级	4(9. 7)	5(3. 7)		
	合计	41(100)	136(100)		
>6 周期	0 级	18(66. 7)	85(95. 6)	-4. 196	<0. 001
	I 级	2(7. 4)	2(2. 2)		
	II 级	7(25. 9)	2(2. 2)		
	合计	27(100)	89(100)		

表5 两组结直肠癌患者不同化疗周期化疗后
骨髓抑制发生情况比较

Table 5 Comparison of the incidence of bone marrow suppression in two groups of colorectal cancer patients after different chemotherapy cycles [例 (%)]					
化疗疗程	骨髓抑 制分级	脾肾阳虚证 (130例)	非脾肾阳虚 证(353例)	Z 值	P 值
2 周期	0 级	25(19. 2)	91(25. 8)	-1. 760	0. 078
	I 级	52(40. 0)	131(37. 1)		
	II 级	32(24. 6)	106(30. 0)		
	III 级	21(16. 2)	25(7. 1)		
	合计	130(100)	353(100)		
4 周期	0 级	11(14. 9)	27(13. 9)	-1. 697	0. 090
	I 级	19(25. 7)	81(41. 8)		
	II 级	31(41. 9)	59(30. 4)		
	III 级	9(12. 2)	27(13. 9)		
	IV 级	4(5. 4)	0(0. 0)		
	合计	74(100)	194(100)		
6 周期	0 级	4(9. 8)	13(9. 6)	-1. 173	0. 241
	I 级	9(22. 0)	50(36. 8)		
	II 级	21(51. 2)	50(36. 8)		
	III 级	5(12. 2)	22(16. 2)		
	IV 级	2(4. 9)	1(0. 7)		
	合计	41(100)	136(100)		
>6 周期	0 级	3(11. 1)	8(9. 0)	-0. 519	0. 604
	I 级	6(22. 2)	30(33. 7)		
	II 级	13(48. 1)	35(39. 3)		
	III 级	5(18. 5)	16(18. 0)		
	合计	27(100)	89(100)		

脾肾阳虚证与骨髓抑制的发生，在单因素和多因素分析中均未显示出显著相关性。

3.3.2 患者化疗后消化道反应发生影响因素的相关性分析结果 表7示，在单因素分析中，脾肾阳虚证患者的消化道反应发生率更高 ($P<0.001$)；多因素分析结果显示，患者肿瘤Ⅲ期及脾肾阳虚证与消化道反应的发生呈正相关 ($OR>1, P<0.05$)。

3.3.3 患者化疗后肝功能损伤发生影响因素的相关性分析结果 表8示，单因素分析中，既往有饮酒史、肿瘤Ⅳ期及化疗 ≥ 6 周期的患者肝功能损伤发生率更高 ($P<0.05$)。多因素分析示，肿瘤Ⅳ期及脾肾阳虚证与肝功能损伤的发生呈正相关 ($OR>1, P<0.05$)。

3.3.4 患者化疗后周围神经毒性发生影响因素的相关性分析 表9示，单因素分析中，肿瘤Ⅲ期、化疗 ≥ 6 周期及脾肾阳虚证的患者周围神经毒性发生率更高 ($P<0.05$)。而经过多因素分析，各变量与周围神经毒性的发生均未显示出正相关关系 ($P>0.05$)。

表 6 结直肠癌患者化疗后骨髓抑制发生情况的单因素及多因素分析结果

Table 6 Univariate and multivariate analysis of the occurrence of bone marrow suppression in patients with colorectal cancer after chemotherapy

变量	骨髓抑制/例 (%)		单因素分析		多因素分析	
	发生	未发生	χ^2 值	P值	OR (95%CI)	P值
性别			4.660	0.031	1.643 (0.805–3.355)	0.173
男*	214 (77.0)	64 (23.0)				
女	174 (84.9)	31 (15.1)				
肿瘤分期			7.140	0.028		0.192
II*	55 (80.9)	13 (19.1)				
III	136 (87.2)	20 (12.8)			2.409 (0.767–7.562)	0.132
IV	191 (76.4)	59 (23.6)			1.194 (0.440–3.243)	0.728
化疗疗程			32.007	<0.001	5.396 (1.982–14.691)	0.001
<6周期*	222 (72.5)	84 (27.5)				
≥6周期	166 (93.8)	11 (6.2)				
辨证类型			0.164	0.685	1.953 (0.861–4.430)	0.109
非脾肾阳虚证*	282 (79.9)	71 (20.1)				
脾肾阳虚证	106 (81.5)	24 (18.5)				

注：*为参照项；肿瘤分期共9例患者分期不确定。

表 7 结直肠癌患者化疗后消化道反应发生情况的单因素及多因素分析结果

Table 7 Univariate and multivariate analysis of the occurrence of gastrointestinal reactions in patients with colorectal cancer after chemotherapy

变量	消化道反应/例 (%)		单因素分析		多因素分析	
	发生	未发生	χ^2 值	P值	OR (95%CI)	P值
肿瘤分期			3.148	0.207		0.049
II*	15 (22.1)	53 (77.9)				
III	43 (27.6)	113 (72.4)			1.124 (0.450–2.804)	0.803
III	50 (20.0)	200 (80.0)			0.484 (0.191–1.224)	0.125
辨证类型			50.439	<0.001	5.718 (2.976–10.984)	<0.001
非脾肾阳虚证*	52 (14.7)	301 (85.3)				
脾肾阳虚证	59 (45.4)	71 (54.6)				

注：*为参照项；肿瘤分期共9例患者分期不确定。

表 8 结直肠癌患者化疗后肝功能损伤发生情况的单因素及多因素分析结果

Table 8 Univariate and multivariate analysis of the incidence of liver function damage in patients with colorectal cancer after chemotherapy

变量	肝功能损伤/例 (%)		单因素分析		多因素分析	
	发生	未发生	χ^2 值	P值	OR (95%CI)	P值
饮酒史			4.523	0.033	1.433 (0.759–2.706)	0.267
是	70 (29.3)	169 (70.7)				
否*	51 (20.9)	193 (79.1)				
肿瘤分期			12.802	0.002		0.001
II*	11 (16.2)	57 (83.8)				
III	28 (17.9)	128 (82.1)			2.536 (0.667–9.644)	0.172
IV	79 (31.6)	171 (68.4)			6.725 (1.882–24.039)	0.003
化疗疗程			5.186	0.023	1.334 (0.680–2.615)	0.402
<6周期*	65 (21.2)	241 (78.8)				
≥6周期	54 (30.5)	123 (69.5)				
辨证类型			0.500	0.479	2.013 (1.036–3.910)	0.039
非脾肾阳虚证*	84 (23.8)	269 (76.2)				
脾肾阳虚证	35 (26.9)	95 (73.1)				

注：*为参照项；肿瘤分期共9例患者分期不确定。

表9 结直肠癌患者化疗后周围神经毒性发生情况的单因素及多因素分析结果

Table 9 Univariate and multivariate analysis of the occurrence of peripheral neurotoxicity in patients with colorectal cancer after chemotherapy

变量	周围神经毒性/例 (%)		单因素分析		多因素分析	
	发生	未发生	χ^2 值	P值	OR (95%CI)	P值
肿瘤分期			9.960	0.007		0.067
II*	5 (7.4)	63 (92.6)				
III	28 (17.9)	128 (82.1)			3.084 (0.804–11.839)	0.101
IV	21 (8.4)	229 (91.6)			1.201 (0.290–4.978)	0.801
化疗疗程			12.399	<0.001	1.995 (0.832–4.784)	0.122
<6周期*	23 (7.5)	283 (92.5)				
≥6周期	32 (18.1)	145 (81.9)				
辨证类型			8.822	0.003	1.527 (0.613–3.804)	0.363
非脾肾阳虚证*	31 (8.8)	322 (91.2)				
脾肾阳虚证	24 (18.5)	106 (81.5)				

注：*为参照项；肿瘤分期共9例患者分期不确定。

4 讨论

郁仁存根据临床经验认为奥沙利铂性大寒，味苦、咸^[12]。奥沙利铂主要通过抑制癌细胞过亢过盛状态、衰减癌细胞功能的作用发挥抗肿瘤活性，能够极大地消减肿瘤的异常能量代谢状态，克制其妄动之势，“阴主静而凝”，因此奥沙利铂的抗肿瘤特点具有属“阴”的性质^[13]。相关研究^[14–15]发现，化疗前患者的证素特点以火、热、湿、气虚为主，而接受奥沙利铂化疗后，患者阳虚比例明显增加，湿、痰病性明显加重。本研究中，脾肾阳虚证组患者消化道反应的发生情况较非脾肾阳虚证组显著增多，患者阳气本不足，脾阳不足不能运化水谷，肾阳亏虚无法温煦全身。经奥沙利铂化疗后，脾胃功能更弱，表现出严重的腹泻、呕吐、纳差等消化道反应。由此，可推断奥沙利铂可克伐脾阳，影响脾胃运化功能。

有研究认为，热性药物在伤阴的同时还会耗伤阳气，且伤阳更快、更明显，故对于骨髓抑制以全血下降为主、白细胞下降速度快且幅度大，可认为其药性偏热^[16]；寒性药物主要耗伤阳气，且速度较慢，故骨髓抑制见白细胞下降较迟缓、全血细胞减少明显的化疗药，性质多偏寒凉。本研究结果显示，脾肾阳虚证与骨髓抑制的发生情况未呈现相关性。血为阴，热易伤阴，奥沙利铂不表现出伤阴动血的特征，从另一个角度说明，其性应偏寒凉。

在肝功能损伤方面，多因素分析提示脾肾阳虚证与肝功能损伤发生风险相关，但对两组患者进行分层分析，比较不同化疗周期后患者肝功能情况，未发现差异来源。分析其原因，可能与奥沙利铂本

身肝脏毒性较低，通常仅出现一过性转氨酶升高，且多为轻度、非进行性的损害^[17]有关。

奥沙利铂所致的周围神经毒性包括了其特有的急性周围神经毒性，表现为接触冷的物体或吞咽冷的食物时敏感、喉咙感觉异常或肌肉痉挛^[18]；也包括与所有铂类化合物相关的慢性周围神经毒性，通常见于累积剂量>540 mg/m²的患者^[19]。在单因素分析中，脾肾阳虚证患者周围神经毒性发生率更高，但经过多因素分析脾肾阳虚证与周围神经毒性的发生未显示出显著相关性。经过动态比较，发现患者在完成2周期、4周期化疗后和>6周期化疗后显示出了显著性差异，完成2周期、4周期化疗后多为急性神经毒性，表现出麻木疼痛程度与寒冷刺激相关，推断由于奥沙利铂可耗伤阳气，使得阳气不能达于四末，表现出肢端怕冷、麻木；完成>6周期化疗后多为剂量相关性周围神经毒性，患者证属脾肾阳虚，加之长期输注阴寒性质的药物奥沙利铂，阳气愈发虚衰，损伤元气，难以恢复。在完成6周期化疗的患者中未发现显著差异，可能与随诊过程中的干预治疗相关，通过口服中药汤剂、注射营养神经药物等，使脾肾阳虚证患者短时间内症状获得改善。但是本研究中周围神经毒性发生率与既往前瞻性研究^[20]不同，可能由以下原因引起：1) 本研究采用回顾性资料，总体随访时间较短，无法观察到毒性累积效应所致的长期慢性的神经损伤；2) 部分患者症状较轻、可以耐受，就诊时未提及，未记录在病历资料中。

综上所述，本研究辨证为脾肾阳虚证的结直肠癌患者应用含奥沙利铂化疗方案后其不良反应发生

率更高。通过分析脾肾阳虚证与非脾肾阳虚证患者之间应用奥沙利铂化疗后不良反应发生情况的差异,进一步证实奥沙利铂性寒凉,易耗伤阳气,因此在临床应用奥沙利铂治疗结直肠癌患者时,应首先对患者进行辨证,对证属脾肾阳虚的患者,建议初始应用奥沙利铂时应考虑选用最小剂量方案;治疗过程中需密切关注患者不良反应,可针对消化道反应、周围神经毒性等进行早期预防性用药;中药配合化疗时需注重固护阳气,早期辨证使用温阳健脾药物,以发挥减毒增效作用;对脾肾阳虚证患者可选择联合其他具有温热药性化疗药物的方案。

本研究存在不足之处:1) 研究资料来自单中心,疗效可能受诊疗水平及环境的限制,存在一定的局限性;2) 本研究为回顾性研究,研究设计可能存在一定的偏倚,尽管对纳入病例的基线资料进行了分析,发现两组病例均衡可比,但选择的协变量可能并不完全;3) 回顾性资料中临床主观症状的记录可能存在误差,例如周围神经系统症状可能存在部分患者记录缺失、不准确、未描述症状变化等情况;4) 研究收集资料随访时间较短,可能影响部分长期结局指标的准确性。今后可进行多中心、大样本的前瞻性研究进行验证。

参考文献

- [1] GÖSCHL S, SCHREIBER-BRYNZAK E, PICHLER V, et al. Comparative studies of oxaliplatin-based platinum (iv) complexes in different in vitro and in vivo tumor models [J]. *Metallomics*, 2017, 9(3): 309–322.
- [2] MANTRI Y, LIPPARD SJ, BAIK MH. Bifunctional binding of cisplatin to DNA: why does cisplatin form 1,2-intrastrand cross-links with AG, but not with GA? [J]. *J Am Chem Soc*, 2007, 129(16): 5023–5030.
- [3] 郭昌, 赵文韬, 胡丰良. 奥沙利铂神经毒性的机制及防治研究进展 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2020, 29(9): 1022–1026.
- [4] 胡森, 李灵常, 霍介格. 结直肠癌的中西医结合治疗现状与不足 [J]. *中国肿瘤外科杂志*, 2021, 13(2): 117–121.
- [5] 李娜, 王圆圆, 张青. 基于“性味归经”理论的顺铂临床性能初探 [J]. *中医杂志*, 2015, 56(21): 1822–1825.
- [6] 张津铖, 孙小梅, 阳优战, 等. 以晚期胃肠恶性肿瘤为例论化疗方案的中医特性 [J]. *环球中医药*, 2023, 16(8): 1596–1599.
- [7] 中华人民共和国卫生部医政司编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(合订本) [M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1991: 11–18.
- [8] American Joint Committee on Cancer. AJCC cancer staging manual: the eighth edition [M]. New York: Springer, 2017: 230–231.
- [9] 国家中医药管理局医政司编. 24 个专业 105 个病种中医诊疗方案(合订本) [M]. 北京: 国家中医药管理局医政司, 2012: 330–335.
- [10] US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5 [EB/OL]. (2017–11–27) [2020–02–28]. <https://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>.
- [11] 魏戎, 谢雁鸣. 国内外不良反应因果判断原则及评价方法解读 [J]. *中国中药杂志*, 2012, 37(18): 2744–2747.
- [12] 郁仁存, 张青, 富琦. 郁仁存治疗肿瘤临证经验集萃 [M]. 北京: 科学出版社, 2019: 74.
- [13] 谭炜焱. 和中方治疗奥沙利铂所致周围神经毒性的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2021.
- [14] 龙文玲. 晚期大肠癌化疗前后证素变化的临床研究 [D]. 成都: 成都中医药大学, 2019.
- [15] 李丹. 大肠癌化疗前后中医证型演变研究 [D]. 南京: 南京中医药大学, 2020.
- [16] 朱立, 贾海忠, 黄金昶, 等. 西药应用会影响中医证候, 应用西药需要注意中医辨证 [J]. *环球中医药*, 2016, 9(6): 5.
- [17] 罗柳荣. 奥沙利铂的不良反应及防治对策 [J]. *中国药物与临床*, 2007, 7(9): 697–698.
- [18] 张杰翔, 李晓红, 袁伟琛, 等. 中西医治疗奥沙利铂诱导的周围神经毒性研究进展 [J]. *河南中医*, 2023, 43(7): 1127–1134.
- [19] SAAT K. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy — part 2: focus on the prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity [J]. *Pharmacol Rep*, 2020, 72(3): 508–527.
- [20] KANG L, TIAN Y, XU S, et al. Oxaliplatin-induced peripheral neuropathy: clinical features, mechanisms, prevention and treatment [J]. *J Neurol*, 2021, 268(9): 3269–3282.

Difference in Adverse Reactions between Colorectal Cancer Patients with or without Spleen-kidney *Yang* Deficiency Syndrome after Oxaliplatin-containing Chemotherapy

LI Yifan¹, ZHAO Yipang¹, HAN Boyuan², LIU Yixuan¹, XING Sixuan¹, YANG Wenjing², ZHANG Qing²

1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029; 2. Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University

ABSTRACT Objective To compare the difference in adverse reactions after oxaliplatin-containing chemotherapy between colorectal cancer patients with or without spleen-kidney *yang* deficiency syndrome. **Methods** A retrospective study was conducted using the electronic medical records of Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University. A total of 483 colorectal cancer patients from January 1, 2009 to December 31, 2022 were selected. Patients were divided into two groups based on their syndrome types, that was spleen-kidney *yang* deficiency syndrome (SKYDS) group (130 cases) and non-SKYDS group (353 cases). The incidence of adverse reactions including gastrointestinal reactions, liver damage, bone marrow suppression, and peripheral neurotoxicity after completing 2, 4, 6, and more than 6 cycles of chemotherapy was compared between the two groups. Univariate and multivariate logistic regression analyses were used to analyze the associations of age, gender, alcohol history, primary tumor location, tumor differentiation, tumor staging, chemotherapy courses, and syndrome types with the occurrence of gastrointestinal adverse reactions, liver function damage, bone marrow suppression and peripheral neurotoxicity in colorectal cancer patients who have completed 2, 4, 6 and more than 6 cycles of oxaliplatin-containing chemotherapy.

Results There were significant differences in the occurrence of gastrointestinal reactions after completing 2, 4, 6 and more than 6 cycles of chemotherapy between the two groups ($P < 0.01$), with much more severe conditions in SKYDS group than non-SKYDS group ($P < 0.01$). There was no significant difference in liver function damage and bone marrow suppression between groups ($P > 0.05$). There were statistically significant differences in the occurrence of peripheral neurotoxicity after completion of 2 cycles ($P = 0.044$), 4 cycles ($P = 0.002$) and more than 6 cycles ($P < 0.001$) of chemotherapy, with higher rate in SKYDS group than the non-SKYDS group ($P < 0.05$). Univariate analysis showed that female, patients with stage III tumors and patients having completed ≥ 6 cycles of chemotherapy had a higher incidence of bone marrow suppression ($P < 0.05$), and patients with SKYDS had a higher incidence of gastrointestinal reactions ($P < 0.001$). Patients with a history of drinking, stage IV cancer, and ≥ 6 cycles of chemotherapy had a higher incidence of liver function injury ($P < 0.05$). Patients with stage III cancer, ≥ 6 cycles of chemotherapy, and SKYDS had a higher incidence of peripheral neurotoxicity ($P < 0.05$). Multivariate analysis showed that the risk factor for bone marrow suppression was chemotherapy ≥ 6 cycles ($P = 0.001$), and SKYDS was the risk factor for gastrointestinal reaction ($P < 0.001$). The risk factor for liver function damage was tumor stage IV ($P = 0.001$) and SKYDS ($P = 0.039$). All variables had no significant correlation with the occurrence of peripheral neurotoxicity. **Conclusion** For colorectal cancer patients, being diagnosed with SKYDS is a risk factor for developing gastrointestinal adverse reactions and peripheral neurotoxicity following chemotherapy with an oxaliplatin-based regimen.

Keywords colorectal cancer; oxaliplatin; adverse reactions; spleen-kidney *yang* deficiency syndrome; retrospective cohort study

(收稿日期: 2024-01-30; 修回日期: 2024-04-30)

[编辑: 叶晨]