

养正消积胶囊联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌的临床研究

周永清, 陈旭, 丁海斌

陕西省肿瘤医院 内科 陕西 西安 710061

摘要: **目的** 观察养正消积胶囊联合 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌的临床效果。**方法** 选取 2013 年 4 月—2015 年 3 月于陕西省肿瘤医院接受过手术治疗的 84 例结直肠癌患者, 按就诊及入院顺序编号, 以随机数字表法分为对照组和治疗组, 每组各 42 例。对照组采用 FOLFIRI 化疗方案, 治疗组在对照组基础上口服养正消积胶囊, 4 粒/次, 3 次/d。两组患者均连续治疗 2 个疗程。观察两组患者的临床疗效, 比较两组治疗前后 T 细胞亚群 (CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+}) 及 NK 细胞活性的变化, 考察毒副反应情况和生活质量的改善情况。**结果** 治疗后, 对照组和治疗组的总有效率分别为 61.90%、85.71%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 NK 细胞活性明显上升, CD^{8+} 活性降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组骨髓抑制、便秘发生率分别为 2.38%、4.76%, 均低于对照组 ($P < 0.05$), 其恶心/呕吐、肝肾功能异常、腹泻、黏膜炎发生率均略低于对照组, 但差异无统计学意义。治疗后, 治疗组 KPS 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 且治疗组 KPS 评分的上升幅度明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 养正消积胶囊联合 FOLFIRI 化疗方案治疗结直肠癌具有较好的临床疗效, 强化患者免疫抵抗力, 改善生活质量, 提高治疗的安全性, 具有一定的临床推广应用价值。

关键词: 养正消积胶囊; FOLFIRI 方案; 结直肠癌; 免疫功能; 毒副反应; 生活质量

中图分类号: R979.1 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-5515(2016)06-0868-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2016.06.032

Clinical study on Yangzheng Xiaoji Capsules combined with FOLFIRI scheme in treatment of colorectal cancer

ZHOU Yong-qing, CHEN Xu, DING Hai-bin

Department of Internal Medicine, Shaanxi Provincial Tumor Hospital, Xi'an 710061, China

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of Yangzheng Xiaoji Capsules combined with FOLFIRI scheme in treatment of colorectal cancer. **Methods** Patients (84 cases) with colorectal cancer who received surgical treatment in Shaanxi Provincial Tumor Hospital from April 2013 to March 2015 were numbered according to the order of registration and admission, and divided into the control group and treatment group according to the random number table method, and each group had 42 cases. The patients in the control group were treated by FOLFIRI chemotherapy scheme. The patients in the treatment group were administered with Yangzheng Xiaoji Capsules, 4 capsules/time, three times daily. The patients in two groups were treated for two courses. After treatment, the clinical efficacies were evaluated, and the changes of T lymphocyte subsets (CD^{3+} , CD^{4+} , and CD^{8+}) and NK cell activity were compared between the two groups. In the same time, incidence of adverse reactions and improvement of quality of life between two groups were analyzed. **Results** After treatment, the clinical efficacies in the control and treatment groups were 61.90% and 85.71%, respectively, and there was difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, CD^{3+} , CD^{4+} and NK activity of the treatment group were significantly increased, while CD^{8+} activity was decrease, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). And those immune function indexes in the treatment group were significantly better than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the incidence rates of myelosuppression and constipation in the treatment group were 2.38% and 4.76%, and lower than those in the control group ($P < 0.05$). The incidence rates of nausea/vomiting, hepatorenal dysfunction, diarrhea, and mucosal inflammation were slightly lower than those in the control group, but

收稿日期: 2016-02-29

作者简介: 周永清, 男, 主治医师, 硕士, 从事食管癌、肺癌、胃肠道肿瘤的合理化治疗。Tel: 18672362495 E-mail: ttss1350@163.com

the differences were not statistically significant. After treatment, KPS score in the treatment group were significantly increased, and the difference was statistically significant in the same group ($P < 0.05$). After treatment, the rise ranges in the treatment group higher than those in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Yangzheng Xiaoji Capsules combined with FOLFIRI scheme has clinical curative effect in the treatment of colorectal cancer, can strengthen immunity, improve the quality of life of patients, is less adverse reactions, which has a certain clinical application value.

Key words: Yangzheng Xiaoji Capsules; FOLFIRI scheme; colorectal cancer; immune function; adverse reaction; quality of life

结直肠癌是人体消化系统常见恶性肿瘤，位居恶性肿瘤的前4位，且发病率呈明显逐渐上升的趋势。当前临床上对结直肠癌患者的治疗多以手术为主，辅以化疗、靶向治疗及中医药干预^[1]。FOLFIRI方案为结直肠癌常用化疗方案，治疗晚期结直肠癌首选化疗药物为5-氟尿嘧啶，研究报道其单药有效率高达20%^[2]，加用亚叶酸钙后，有效率可上升10%左右^[3]。亚叶酸钙则可强化5-氟尿嘧啶细胞毒性作用，伊立替康则为结直肠癌一线化疗药物，为喜树碱人工合成衍生物，可干扰拓扑异构酶I的DNA再连接反应，减少DNA复制，三者联合化疗可提升患者生活质量。但报道显示，化疗药物可能对结直肠癌患者肠屏障造成破坏，并降低肠黏膜吸收率，提升毒副作用发生率^[4]。而配合中药干预，可改善患者免疫功能，降低毒副作用，以养正消积胶囊为代表。其由女贞子、人参、黄芪、白术、半枝莲、茯苓、鸡内金、白花蛇舌草、灵芝、莪术、土鳖虫、茵陈等中药组成，有其显著的化瘀解毒、健脾益肾、抗癌散结之效，配合FOLFIRI化疗作用显著。为进一步证实养正消积胶囊联合FOLFIRI化疗治疗结直肠癌的效果，陕西省肿瘤医院对收治的84例术后患者展开了研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年4月—2015年3月于陕西省肿瘤医院接受过手术治疗的84例结直肠癌患者作为研究对象。其中男57例，女27例；年龄22~79岁，平均(60.5±3.4)岁；其中结肠癌55例，直肠癌29例；分化程度：低分化47例，中分化23例，高分化14例。

诊断标准：(1)符合中国常见恶性肿瘤诊疗规范中结直肠癌诊断标准^[5]；(2)符合中医病证诊断疗效标准中结直肠癌气血双亏证诊断标准^[6]；(3)经病理组织学确诊；(4)影像学检查证实有单个或多个病灶；(5)预计生存期>3个月；(6)化疗前检查提示肝肾、心功能正常，未合并化疗禁忌证。

排除标准：(1)已用分子靶向药物干预者；(2)

合并肠梗阻、肺炎及脑转移者；(3)合并严重腹泻、胃肠道出血者；(4)精神异常或神志不清者；(5)妊娠及哺乳期妇女。

1.2 分组

按就诊及入院顺序编号，以随机数字表法分为对照组和治疗组，每组各42例。对照组中男29例，女13例；年龄22~79岁，平均(59.4±2.1)岁；结肠癌28例，直肠癌14例；分化程度：低分化24例，中分化12例，高分化6例。治疗组中男28例，女14例；年龄23~78岁，平均(60.1±2.2)岁；其中结肠癌27例，直肠癌15例；分化程度：低分化23例，中分化11例，高分化8例。两组患者年龄、性别、癌症类型、分化程度等资料经统计学检验无差异，具有可比性。本研究经伦理委员会批准，患者均知情研究内容，自愿参与研究。

1.3 治疗方法

对照组采用FOLFIRI化疗方案(伊立替康+5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙)。第一天静脉滴注盐酸伊立替康注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司生产，规格5 mL:100 mg，批号1000767-200601)180 mg/m²，加入0.9%氯化钠注射液250 mL。第1~2天静脉注射复方氟尿嘧啶注射液[沈阳药大雷允上药业有限责任公司生产，规格10 mL:40 mg(氟尿嘧啶)，批号100187-200602]400 mg/m²，后持续泵注注射复方氟尿嘧啶注射液600 mg/m²，持续时间为22 h。静脉滴注注射用亚叶酸钙(南京臣功制药股份有限公司生产，规格0.1 g，批号100252-201204)200 mg/m²，加入5%葡萄糖注射液250 mL中。治疗组在对照组基础上口服养正消积胶囊(石家庄以岭药业股份有限公司生产，规格0.39 g/粒，批号1242437-201008)，4粒/次，3次/d。以14 d为1个化疗周期，3个化疗周期为1个疗程，两组患者均连续治疗2个疗程。

1.4 疗效标准

参照中医新药临床研究准则评估患者中医临床症状候疗效^[7]。观察患者治疗前后腹部疼痛、肠鸣、大便燥结、脱肛下坠等症状积分的改善情况，每项

0~5 分, 分值越高, 提示患者症状积分改善越明显。同时以患者脉象、恶心、呕吐、乏力、痞满等中医症状积分的变化评估其中医疗效, 按轻、中、重 3 级计 1、2、3 分, 无症状则计为 0 分。

痊愈: 患者临床症状和体征基本消失; 显效: 主症基本消失, 中医症候总积分减少超过 2/3; 有效: 患者主症明显改善, 临床症候总积分减少超过 1/3; 无效: 症状和体征无任何改善, 中医症候总积分降低不超过 1/3, 或有增加。

总有效率 = (痊愈 + 显效 + 有效) / 总例数

1.5 观察指标

1.5.1 细胞免疫功能的测定 两组患者治疗前后均空腹抽取静脉血 2 mL, 100 μ L 抗凝, 全血分管, 加入荧光抗体, 室温保存 20 min, 稀释, 混匀, 避光离心, 弃上清, 加 PBS 冲洗液 2 mL, 混合均匀, 弃上清, 加 PBS 冲洗液 0.5 mL, 混匀, 避光 4 $^{\circ}$ C 孵育 1 h, 采用全自动流式细胞仪监测治疗前后 T 细胞亚群 (CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+}) 及 NK 细胞活性的变化。

1.5.2 毒副反应情况 参照美国国立癌症研究所通过的常规的化疗毒性评定标准 (NCT-CTC) [8] 监测两组治疗期间毒副反应发生率, 包括血液毒性、消化道反应、心肌毒性、肾毒性等, 评价治疗的安全性。

1.5.3 生活质量的改善情况 采用生活质量评估表 (KPS) [9] 评价干预前后患者生活质量的改善情

况, 主要包括体力状况、行为能力。得分越高, 提示健康状态越好, 越可耐受治疗对身体带来的副作用; 得分越低, 则提示健康状况越差。

1.6 统计学分析

用 SPSS 19.0 软件处理数据, 计量资料采用 t 检验, 计数资料行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较

治疗后, 对照组痊愈 0 例, 显效 6 例, 有效 20 例, 总有效率为 61.90%; 治疗组痊愈 1 例, 显效 11 例, 有效 24 例, 总有效率为 85.71%, 两组总有效率比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 两组细胞免疫功能比较

治疗前, 两组 T 细胞亚群和 NK 细胞活性比较差异均无统计学意义。治疗后, 治疗组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 和 NK 细胞活性明显上升, CD^{8+} 活性降低, 同组治疗前后差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 对照组 CD^{3+} 、 CD^{4+} 、 CD^{8+} 和 NK 细胞活性与治疗前比较差异均无统计学意义。且治疗组这些观察指标的改善程度明显优于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 两组毒副反应发生率比较

治疗后, 治疗组骨髓抑制、便秘发生率分别为 2.38%、4.76%, 均低于对照组 ($P < 0.05$), 其恶心/呕吐、肝肾功能异常、腹泻、黏膜炎发生率均略低于对照组, 但差异无统计学意义, 见表 3。

表 1 两组患者临床疗效比较

Table 1 Comparison on clinical efficacies between two groups

组别	n/例	痊愈/例	显效/例	有效/例	无效/例	总有效率/%
对照	42	0	6	20	16	61.90
治疗	42	1	11	24	6	85.71*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表 2 两组细胞免疫功能比较 ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

Table 2 Comparison on cellular immune function between two groups ($\bar{x} \pm s$, $n = 42$)

组别	观察时间	$CD^{3+}/\%$	$CD^{4+}/\%$	$CD^{8+}/\%$	NK/%
对照	治疗前	51.32 \pm 7.17	30.28 \pm 6.32	25.25 \pm 4.03	7.64 \pm 3.32
	治疗后	49.21 \pm 9.63	31.35 \pm 6.31	26.87 \pm 4.36	6.61 \pm 4.06
治疗	治疗前	49.85 \pm 6.82	29.52 \pm 5.71	24.82 \pm 3.81	7.44 \pm 3.21
	治疗后	69.94 \pm 7.02* Δ	41.24 \pm 6.85* Δ	19.55 \pm 4.21* Δ	10.12 \pm 4.16* Δ

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: $\Delta P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; $\Delta P < 0.05$ vs control group after treatment

表3 两组毒副反应发生率比较

Table 3 Comparison on incidence of adverse reactions between two groups

组别	n/例	骨髓抑制		便秘		恶心/呕吐		肝肾功能异常		腹泻		黏膜炎	
		n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%	n/例	发生率/%
对照	42	6	14.29	9	21.43	11	26.19	8	19.05	7	16.67	10	23.91
治疗	42	1	2.38*	2	4.76*	5	11.90	3	7.14	5	11.90	6	14.29

与对照组比较: *P<0.05

*P<0.05 vs control group

2.4 两组生活质量比较

治疗前, 两组 KPS 评分比较差异无统计学意义。治疗后, 治疗组 KPS 评分明显升高, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义 (P<0.05); 且治疗组 KPS 评分的上升幅度明显高于对照组, 两组比较差异具有统计学意义 (P<0.05), 见表 4。

表4 两组 KPS 评分比较 ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

Table 4 Comparison on KPS scores between two groups ($\bar{x} \pm s, n = 42$)

组别	观察时间	KPS 评分/分
对照	治疗前	62.48 ± 10.06
	治疗后	66.32 ± 7.44
治疗	治疗前	61.16 ± 9.94
	治疗后	74.33 ± 6.74* [△]

与同组治疗前比较: *P<0.05; 与对照组治疗后比较: [△]P<0.05

*P<0.05 vs same group before treatment; [△]P<0.05 vs control group after treatment

3 讨论

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤, 在胃肠道癌症中其发病率仅次于胃癌。当前多认为结直肠癌的发病与肠道炎症、饮食、环境、肠道腺瘤等因素相关, 一般结直肠癌患者发病早期无特异性症状和体征, 部分确诊时已进入中晚期, 可能出现癌症转移, 丧失最佳手术治疗时机^[10]。目前对结直肠癌患者的治疗遵循以手术为主, 以放疗、化疗、分子靶向治疗及中医药治疗的综合治疗原则。大部分研究者表示, 中药联合化疗治疗结直肠癌有较好的临床效果, 且已获取大量试验数据及临床研究的支持, 认为中药在结直肠癌术后维持治疗阶段获益显著^[11]。同时当前已有大部分文献研究证实, 中药在提高患者耐受性, 优化其生存质量, 减轻患者化疗毒副反应方面有其显著效果^[12]。

FOLFIRI 方案是目前治疗结直肠癌的一线化疗方案, 该方案以亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶、伊立替康为基础^[13]。伊立替康为半合成喜树碱类衍生物, 属

新型抗肿瘤药物, 水溶性好, 毒性低, 抗肿瘤活性强。其为拓扑异构酶 I 抑制剂, 可特异性地与拓扑异构酶 I 结合, 抑制癌细胞 DNA 复制, 阻断其修复 DNA 缺口, 诱导细胞凋亡, 多作用于 S 期, 主要通过破坏 DNA 复制与转录发挥抗肿瘤作用, 与其他抗肿瘤药物无交叉耐药, 有协同细胞毒作用。氟尿嘧啶则为嘧啶核苷酸合成抑制剂, 其代谢物以伪代谢形式渗入 DNA、RNA 内, 影响细胞功能, 对 S 期及其他各期细胞均有作用。亚叶酸钙则为叶酸拮抗剂解毒剂, 常与氟尿嘧啶联用, 可减轻毒性, 延长患者生存期。该方案在结直肠癌治疗中的价值已得到肯定。但也有观点表示, 化疗可能破坏结直肠癌患者机体免疫功能, 影响术后胃肠道功能的恢复^[14], 而配合采用中药制剂可解毒散结, 提升机体抵抗力。李晓琳^[15]等表示, 结直肠癌与脾虚关系密切, 术后化疗虽可控制肿瘤进展, 但术后患者脾胃相对虚弱, 而化疗药物多为毒热之物, 可进一步耗损气阴, 影响脏腑功能, 以恶心、呕吐, 面色萎黄, 疲乏无力, 头晕, 腰膝酸软等症状多见。且余毒交结, 阻闭大肠, 轻者无典型临床症状, 重者则可能胃肠道功能异常, 或大便不畅, 或里急后重, 或便秘, 或腹泻, 严重影响患者生活质量。因此需重视解毒散结、健脾和胃。

养正消积胶囊处方由女贞子、人参、黄芪、白术、半枝莲、茯苓、鸡内金、白花蛇舌草、灵芝、莪术、土鳖虫、茵陈、蛇莓、白英、绞股蓝等中药构成^[16], 其遵循络病理论, 有显著的化瘀解毒、健脾益肾、抗癌散结之效。现代药理学研究证实, 养正消积胶囊不仅可杀灭癌细胞, 同时可强化机体免疫应答, 强化机体对化疗药物敏感性, 同时可保护人体消化系统, 预防化疗毒副反应。方中女贞子、黄芪、人参可强化机体免疫抵抗力; 白英、半枝莲、白花蛇舌草则抗癌解毒。本研究中, 对照组术后单用化疗方案, 治疗组在此基础上加用养正消积胶囊方案, 结果证实治疗组总有效率优于对照组, 且 T

细胞亚群和 NK 细胞活性对比显示, 治疗后治疗组免疫细胞活性明显提升。毒副反应对比结果显示, 治疗组术后便秘、骨髓抑制发生率明显低于对照组。同时生活质量分析提示, 治疗组术后生活质量改善情况显著优于对照组, 与早期研究报道^[17]相符。

由此可知, 养正消积胶囊联合 FOLFIRI 化疗方案治疗结直肠癌具有较好的临床疗效, 强化患者免疫抵抗力, 改善生存质量, 提高治疗的安全性, 具有一定的临床推广应用价值。

参考文献

- [1] 刘红茹, 刘红英. 刘红英教授在结直肠癌术后化疗中运用中药的临床经验 [J]. 河北中医药学报, 2013, 28(3): 43-44.
- [2] 钟世寿. FOLFOX 方案和 FOLFIRI 方案治疗结直肠癌肝转移术前化疗对比 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(20): 9340-9343.
- [3] 刘青, 方明治. “益气养血方”治疗结直肠癌化疗后疲乏 25 例临床观察 [J]. 江苏中医药, 2014, 46(2): 48-49.
- [4] 张蕴超, 贾英杰, 孙一予, 等. 免疫治疗系统联合养正消积胶囊对恶性肿瘤化疗减毒作用的疗效观察 [J]. 疑难病杂志, 2012, 11(9): 716-717.
- [5] 王林, 顾晋. 结直肠癌的规范化病理诊断要点 [J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10): 1088-1091.
- [6] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准 [M]. 南京: 南京大学出版社. 1994: 101.
- [7] 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: 59.
- [8] Denis F, Garaud P, Bardet E, *et al*. Late toxicity results of the GORTEC 94-01 randomized trial comparing radiotherapy with concomitant radiochemotherapy for advanced-stage oropharynx carcinoma: comparison of LENT/SOMA, RTOG/EORTC, and NCI-CTC scoring systems [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2003, 55(1): 93-98.
- [9] 游捷, 施志明. 肺癌国际生存质量量表与体能状态评定指标及中医症状量表的关系 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(7): 595-599.
- [10] 李智. 中药辅助 FOLFIRI 化疗治疗结直肠癌术后 32 例临床观察 [J]. 中医药导报, 2012, 18(7): 44-46.
- [11] 刘红茹, 刘红英, 王润超, 等. 中药对结直肠癌术后化疗减毒增效作用的临床研究 [J]. 河北中医药学报, 2013, 28(1): 12-13.
- [12] 杨向东, 陈琴, 巫加, 等. 中医药联合 FOLFOX4 方案治疗结直肠癌的临床研究现状 [J]. 结直肠肛门外科, 2014, 20(4): 285-288.
- [13] 林榕波, 吴光峰, 林娇, 等. 氟尿嘧啶为基础的化疗方案 FOLFOX 或 FOLFIRI 在结直肠癌治疗中的心脏毒性 [J]. 现代肿瘤医学, 2015, 23(15): 2161-2163.
- [14] 刘建化, 杨冬阳, 黎莹, 等. 西妥昔单抗联合 FOLFIRI 一线治疗转移性结直肠癌的疗效 [J]. 广东医学, 2012, 33(21): 3324-3326.
- [15] 李晓琳, 马婧. 中西医结合治疗结直肠癌的临床研究进展 [J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(3): 323-325.
- [16] 崔兴俊, 马文龙, 毕学杰, 等. 养正消积胶囊对进展期胃癌化疗患者细胞免疫功能的影响 [J]. 疑难病杂志, 2011, 10(9): 703-704.
- [17] 詹丽芬, 许慎, 蔡友鹏, 等. FOLFIRI 方案一线治疗晚期大肠癌的临床观察 [J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(3): 568-570.