

慈丹胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌的临床研究

谭 栋, 郑 康, 梁 刚, 韩 朝, 李启亮, 沈乃营, 何盟国*, 王智翔

陕西省核工业二一五医院 肝胆外科, 陕西 咸阳 712000

摘要: 目的 观察慈丹胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌的临床疗效。方法 选取 2010 年 1 月—2014 年 1 月陕西省核工业二一五医院收治的 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌患者 82 例, 随机分为对照组和 treatment 组, 每组各 41 例。对照组患者第 1 天静脉泵入 5-氟尿嘧啶注射液 2 800 mg/m², 持续 4~6 h, 同时泵入亚叶酸钙注射液 400 mg/m², 及静脉滴注奥沙利铂注射液, 85 mg/m² 加入 5% 葡萄糖溶液 500 mL, 持续 3 h。治疗组在对照组基础上口服慈丹胶囊, 5 粒/次, 4 次/d。2 周为 1 个疗程, 两组患者共治疗 6 个疗程。观察两组患者近期和远期疗效, 同时比较治疗前后两组患者免疫功能、KPS 评分和不良反应。结果 治疗后, 对照组客观缓解率和临床获益率分别为 73.1% 和 50.9%, 均分别显著低于治疗组的 81.7% 和 62.5%, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 治疗组 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率及总生存时间均明显高于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA 及 IgM 指标水平均明显升高 ($P < 0.05$), 且治疗组患者免疫功能指标明显优于对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗第 5、6 个疗程后, 对照组 KPS 均明显高于本组治疗前 ($P < 0.05$); 治疗第 3、4、5、6 个疗程后, 治疗组 KPS 均明显高于本组治疗前 ($P < 0.05$), 且明显高于同期对照组患者 ($P < 0.05$)。治疗期间, 治疗组不良反应发生率均明显低于对照组患者, 两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 慈丹胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌可有效提高患者免疫功能, 延长患者生存时间, 降低毒副作用。

关键词: 慈丹胶囊; 5-氟尿嘧啶注射液; 亚叶酸钙注射液; 奥沙利铂注射液; mFOLFOX6 方案; Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌; 临床疗效; 卡氏评分; 不良反应

中图分类号: R979.1 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2019)04-1084-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-5515.2019.04.043

Clinical study on Cidan Capsules combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma

TAN Dong, ZHENG Kang, LIANG Gang, HAN Chao, LI Qi-liang, SHEN Nai-ying, HE Meng-guo, WANG Zhi-xiang
Department of Hepatobiliary Surgery, NO.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry, Xianyang 712000, China

Abstract: Objective To study the clinical effects of Cidan Capsules combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma. **Methods** Patients (82 cases) with Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma in NO.215 Hospital of Shaanxi Nuclear Industry from January 2010 to January 2014 were randomly divided into control and treatment groups, and each group had 41 cases. Patients in the control group were iv administered with 5-Fluorouracil Injection on the first day, 2 800 mg/m² for 4—6 h, as well as iv administered with Calcium Folate Injection 400 mg/m², and with Oxaliplatin Injection 85 mg/m² added into 5% glucose solution 500 mL for 3 h. Patients in the treatment group were *po* administered with Cidan Capsules on the basis of the control group, 5 grains/time, four times daily. Two weeks was a course of treatment, and patients in two groups were treated for 6 courses. After treatment, the short-term and long-term efficacy was evaluated, and the immune function, life quality and adverse actions in two groups before and after treatment were compared. **Results** After treatment, the objective reaction rate and clinical benefit rate in the control group were 73.1% and 50.9%, which were significantly lower than 81.7% and 62.5% in the treatment group, respectively, and there were differences between two groups ($P < 0.05$). After treatment, the survival rate of 1 year, 2 years, and

收稿日期: 2018-08-24

基金项目: 陕西省自然科学基金基础研究计划项目 (2012JQ4016)

作者简介: 谭 栋 (1977—), 男, 副主任医师, 研究方向为肝胆胰微创外科。E-mail: tandong197711@163.com

*通信作者 何盟国, 男, 主任医师。E-mail: hemengguo@126.com

3 years, and OS in the treatment group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the CD3⁺, CD4⁺, IgG, IgA and IgM levels in two groups were significantly increased ($P < 0.05$), and the immune function in the treatment group was significantly better than that in the control group ($P < 0.05$). After treatment for 5 and 6 courses of treatment, the KPS scores in control group were significantly higher than pretherapy ($P < 0.05$). After treatment for 3, 4, 5, and 6 courses of treatment, the KPS scores in treatment group were significantly higher than pretherapy ($P < 0.05$), and were significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the adverse reactions rate in the treatment group was significantly lower than that in the control group, with significant difference between two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Cidan Capsules combined with mFOLFOX6 regimen in treatment of Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma can improve the immune function, lengthen the survival time and decrease the toxic and side effects.

Key words: Cidan Capsules; 5-Fluorouracil Injection; Calcium Folate Injection; Oxaliplatin Injection; mFOLFOX6 regimen; Bismuth-Corlette II hilar cholangiocarcinoma; clinical effect; KPS; adverse reaction

肝门部胆管癌是发生于左右肝管汇合处胆道上皮部位的恶性肿瘤, 约占全部胃肠道癌症的 3%, 具有治疗难度大、恶性程度高及预后较差等特点^[1]。根据原发病灶的部位, 临床将肝门部胆管癌分为 Bismuth-Corlette I 型和 Bismuth-Corlette II 型, 其中 Bismuth II 型为病灶延伸至肝胆管的汇合处, 切除难度明显高于 Bismuth-Corlette I 型^[2]。目前, 美国国家综合癌症网络 (NCCN) 推荐肿瘤局部切除附加肝尾状叶切除术作为 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌的标准治疗方法, 其手术切除率较高, 淋巴清除较为彻底^[3]。然而由于肝胆管的解剖学特点及患者身体状况等原因, 多数患者无法接受相关手术治疗, 而如何对该部分不可切除的肝门部胆管癌患者进行治疗, 各大指南则均未明确推荐^[4]。由此可见, 临床迫切需要探讨出一种有效的 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌术后治疗方法。mFOLFOX6 方案 (5-氟尿嘧啶联合亚叶酸钙和奥沙利铂) 是临床经典的化疗方案之一, 是胆管癌、原发性肝癌、结直肠癌、胃癌等消化系统恶性肿瘤的主要化疗方法^[5]。慈丹胶囊则是临床常用的中药制剂, 具有散结化痰、补中益气及扶正固本等功效, 临床常用于治疗各类型恶性肿瘤^[6]。本研究采用慈丹胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌, 取得了较好的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般临床资料

选取 2010 年 1 月—2014 年 1 月陕西省核工业二一五医院收治的 82 例 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌患者, 其中男 46 例, 女 36 例; 年龄 36~62 岁, 平均年龄 (47.5±4.3) 岁; KPS 评分 70~87 分, 平均 KPS 评分 (78.2±7.2) 分; 肿瘤大小: <1 cm 患者 31 例、1~3 cm 患者 41 例、>3 cm

患者 10 例; 分化程度: 高分化 25 例、中分化 39 例、高分化 18 例。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准: (1) 根据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[7]及《肝内胆管细胞癌诊治策略》^[8]中相关标准, 结合影像学、病理学及实验室指标检查结果, 诊断为 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌的患者; (2) KPS 评分 ≥70 分、预期生存时间大于 6 个月的患者; (3) 经伦理委员会批准, 本人同意参与且签订知情同意书。

排除标准: (1) 合并严重的心脑血管疾病、严重精神疾病、严重自身免疫性疾病、严重肝肾疾病的患者; (2) 合并非小细胞肺癌、前列腺癌等其他类型恶性肿瘤的患者; (3) 存在严重凝血障碍等手术禁忌症的患者。

1.3 药物

5-氟尿嘧啶注射液由南通精华制药股份有限公司生产, 规格 50 mg/支, 产品批号 2009091012、2010061809、2013120634; 亚叶酸钙注射液由开封康诺药业有限公司生产, 规格 100 mg/支, 产品批号 2009121209、2010101287、2013101409、2014011217; 奥沙利铂注射液由江苏恒瑞制药公司生产, 规格 50 mg/支, 产品批号 2009100924、2011012409、2013101923; 慈丹胶囊由福州梅峰制药厂生产, 规格 0.27 g/粒, 产品批号 2009112093、2012081598。

1.4 分组及治疗方法

随机将 82 例患者分为对照组和治疗组, 每组各 41 例。其中对照组男 22 例, 女 19 例; 年龄 36~61 岁, 平均年龄 (47.7±4.4) 岁; KPS 评分 70~85 分, 平均 KPS 评分 (78.4±7.3) 分; 肿瘤大小: <1 cm 患者 16 例、1~3 cm 患者 20 例、>3 cm 患者 5 例; 分化程度: 高分化 13 例、中分化 20 例、高

分化 8 例。治疗组男 24 例,女 17 例;年龄 37~62 岁,平均年龄 (47.2±4.2) 岁;KPS 评分 70~87 分,平均 KPS 评分 (78.1±7.2) 分;肿瘤大小: < 1 cm 患者 15 例、1~3 cm 患者 21 例、>3 cm 患者 5 例;分化程度: 高分化 12 例、中分化 19 例、低分化 10 例。两组患者一般临床资料比较差异均无统计学意义,具有可比性。

对照组患者给予 mFOLFOX6 方案化疗,第 1 天静脉泵入 5-氟尿嘧啶注射液 2 800 mg/m²,持续 4~6 h,同时泵入亚叶酸钙注射液 400 mg/m²,及静脉滴注奥沙利铂注射液,85 mg/m²加入 5%葡萄糖溶液 500 mL,持续 3 h,化疗期间同时给予保肝治疗、保护胃黏膜治疗、预防恶心呕吐及预防神经毒性等。治疗组患者在对照组治疗基础上口服慈丹胶囊,5 粒/次,4 次/d。2 周为 1 个疗程,两组患者共治疗 6 个疗程。

1.5 近期疗效标准

采用《实体瘤的疗效评价标准》^[9]对两组患者的近期疗效进行评价,其中疗效等级分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、无改变(SD)及进展(PD),并计算客观缓解率(ORR)及临床获益率(CBR),其中 CR 为 MRI 结果显示病灶完全消失且持续 28 d 以上;PR 为 MRI 结果显示病灶长短径总和降低大于或等于 75%且持续 28 d 以上;SD 为 MRI 结果显示病灶长短径总和降低幅度为 25%~75%且持续 28 d 以上;PD 为未达有效标准。

$$\text{ORR} = (\text{CR} + \text{PR}) / \text{总例数}$$

$$\text{CBR} = (\text{CR} + \text{PR} + \text{SD}) / \text{总例数}$$

1.6 观察指标

1.6.1 免疫指标检测 治疗前后,分别取两组静脉血 5 mL,利用流式细胞仪(日本岛津公司,LO-9 型)检测其中 CD3⁺及 CD4⁺水平;利用单向琼脂扩散检测试剂盒检测 IgG、IgA 及 IgM 水平。

1.6.2 卡氏评分观察^[10] 治疗前后,通过观察两组 KPS 评分评价患者的功能状态,其中正常,无症状和体征记作 100 分;能进行正常活动,有轻微症状和体征记作 90 分;勉强进行正常活动,有一些症状或体征记作 80 分;不能维持正常生活和工作记作 70 分;生活能大部分自理记作 60 分;常需要人照料记作 50 分;生活不能自理记作 40 分;生活严重不能自理记作 30 分;病重,需要住院和积极的支持治疗记作 20 分;重危,临近死亡记作 10 分;死亡记作 0 分。

1.7 不良反应

采用世界卫生组织统一标准评价患者的不良反应,主要观察指标包括心脏毒性、胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常、神经毒性、肾功能异常、皮疹及口腔黏膜炎等^[11]。

1.8 远期疗效观察

治疗后,对两组患者进行 3 年的电话随访,随访频率为 3 个月,观察两组的 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率及总生存时间(OS),其中 OS 为治疗开始之时至患者出现死亡的时间。

$$\text{生存率} = \text{生存患者例数} / \text{本组总例数}$$

1.9 统计学处理

根据 SPSS 22.0 统计软件对本研究所得数据进行统计分析,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,采用 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 法比较远期疗效。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较

治疗后,对照组患者 CR 19 例,PR 34 例,SD 23 例,PD 28 例,ORR 为 73.1%,CBR 为 50.9%;治疗组患者 CR 25 例,PR 40 例,SD 20 例,PD 19 例,ORR 为 81.7%,CBR 为 62.5%,两组患者近期临床疗效比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 两组免疫功能指标比较

治疗后,两组 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA 及 IgM 水平均较治疗前明显升高,同组治疗前后比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);且治疗后治疗组患者免疫功能指标均明显好于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 2。

2.3 两组患者 KPS 评分比较

治疗第 5、6 个疗程后,对照组 KPS 均明显高于同组治疗前,同组治疗前后比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗第 3、4、5、6 个疗程后,治疗组 KPS 均明显高于同组治疗前 ($P < 0.05$),且明显高于同期对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

2.4 两组不良反应比较

治疗期间治疗组患者心脏毒性、胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常、神经毒性、肾功能异常、皮疹及口腔黏膜炎等不良反应发生率均明显低于对照组患者,两组比较差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 4。

表1 两组近期疗效比较

Table 1 Comparison on short-term effects between two groups

组别	n/例	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	CBR/%
对照	104	19	34	23	28	73.1	50.9
治疗	104	25	40	20	19	81.7*	62.5*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group表2 两组免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison on immune function indexes between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	观察时间	CD3 ⁺ /%	CD4 ⁺ /%	IgG/(g·L ⁻¹)	IgA/(g·L ⁻¹)	IgM/(g·L ⁻¹)
对照	41	治疗前	38.95 ± 3.85	28.93 ± 2.84	1.10 ± 0.11	1.71 ± 0.19	31.92 ± 3.46
		治疗后	45.79 ± 4.53*	35.67 ± 3.46*	2.34 ± 0.22*	3.12 ± 0.34*	37.67 ± 3.76*
治疗	41	治疗前	39.38 ± 3.96	29.62 ± 2.93	1.12 ± 0.12	1.68 ± 0.17	32.45 ± 3.24
		治疗后	51.46 ± 5.67* [▲]	42.57 ± 4.21* [▲]	3.45 ± 0.37* [▲]	5.78 ± 0.58* [▲]	45.17 ± 4.45* [▲]

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表3 两组生活质量比较 ($\bar{x} \pm s$)Table 3 Comparison on life quality between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	KPS 评分						
		治疗前	第1个疗程后	第2个疗程后	第3个疗程后	第4个疗程后	第5个疗程后	第6个疗程后
对照	41	78.4 ± 7.3	79.5 ± 7.9	81.1 ± 8.1	82.2 ± 8.3	82.3 ± 8.5	84.8 ± 8.5*	86.2 ± 8.6*
治疗	41	78.1 ± 7.2	81.1 ± 8.1	82.3 ± 8.2	88.5 ± 8.8* [▲]	89.4 ± 8.9* [▲]	89.3 ± 9.0* [▲]	91.2 ± 9.2* [▲]

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗同期比较: [▲] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs same group before treatment; [▲] $P < 0.05$ vs control group at the same period

表4 两组不良反应比较

Table 4 Comparison on adverse actions between two groups

组别	n/例	心脏毒性					胃肠道反应				
		I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	41	5	1	2	0	19.5	16	3	2	0	51.2
治疗	41	1	2	0	0	7.3*	9	2	1	0	29.3*

组别	n/例	骨髓抑制					肝功能异常				
		I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	41	10	2	1	0	31.7	9	2	1	0	29.3
治疗	41	6	1	0	0	17.1*	5	1	0	0	14.6*

组别	n/例	神经毒性					肾功能异常				
		I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	41	3	4	0	0	17.1	5	1	1	0	17.1
治疗	41	2	1	0	0	7.3*	2	1	0	0	7.3*

组别	n/例	皮疹					口腔黏膜炎				
		I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%	I/例	II/例	III/例	IV/例	发生率/%
对照	41	6	1	1	0	19.5	5	1	0	0	14.6
治疗	41	3	1	0	0	9.7*	1	1	0	0	4.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

2.5 两组患者远期疗效比较

随访期间, 对照组出现 3 例病例失访, 包括 1 例患者不配合治疗、2 例患者失去联系, 有效病例 38 例; 治疗组出现 4 例病例失访, 包括 2 例患者自

愿退出、1 例患者不配合治疗、1 例患者失去联系, 有效病例 37 例。治疗后, 治疗组 1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率及 OS 均明显高于对照组 ($P < 0.05$), 见表 5 及图 1。

表 5 两组远期疗效比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Comparison on long-term effects between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	1 年生存率/例	2 年生存率/例	3 年生存率/例	OS/月
对照	38	55.3	36.8	23.7	13.72 ± 1.37
治疗	37	67.6*	48.6*	35.1*	18.95 ± 1.80*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

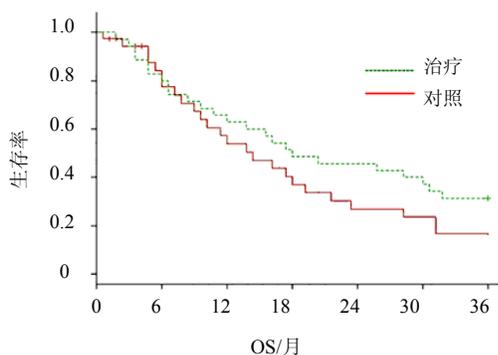


图 1 两组患者生存时间比较

Fig 1 Comparison on OS between two groups

3 讨论

肝门部胆管癌是胆道系统最常见的恶性肿瘤, 但对于该疾病的危险因素及发病原因临床尚未研究清楚, 有研究结果显示其可能与胆总管囊肿、原发性硬化性胆管炎、胆道寄生虫病、胰胆管合流异常、先天性胆管囊性扩张症、胆管结石、慢性溃疡性结肠炎、胆道良胜肿瘤及丙型肝炎等密切相关^[12]。目前, 临床常采用外科手术治疗肝门部胆管癌, 但由于该病存在病灶发生部位特殊、与肝门部血管关系密切及呈浸润性生长等特点, 手术切除难度极大^[13]。

近 20 年来, 随着临床外科手术技术及影像学技术的不断进步, 使得肝门部胆管癌的手术治疗也取得重大突破, 患者生存率得到明显改善, 手术切除率逐步提高^[14]。Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌是该疾病的一种重要类型, 主要指的是肿瘤病灶占据左右肝管汇合部, 且两者之间无通道^[15]。目前, 各大指南对于 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌的主要推荐治疗方法为手术治疗, 其中美国国家综合癌症网络中明确指出, 采用肿瘤局部切除附加肝

尾状叶切除术治疗 Bismuth-Corlette II 型肝门部胆管癌具有较高的手术成功率、较好的治疗效果^[16]。然而, 部分患者身体状况较差、患有基础疾病, 常无法耐受手术治疗, 而对于如何对该部分患者进行治疗这一问题, 各大指南均未进行明确推荐, 且未形成标准治疗方法^[15]。

mFOLFOX6 方案主要由 5-氟尿嘧啶、亚叶酸钙及奥沙利铂所组成, 是美国国家综合癌症网络中推荐的多种消化道恶性肿瘤的常规治疗方法, 具有毒副作用相对较小、疗效显著等优点, 其中 5-氟尿嘧啶在恶性肿瘤细胞内可转化为氟尿嘧啶脱氧核苷酸, 从而阻断脱氧核糖核苷酸转化为胸苷酸, 最终达到干扰 DNA 合成的目的。亚叶酸钙则可有效阻断 5-氟尿嘧啶的代谢, 从而加强后者的抗肿瘤作用。奥沙利铂则是临床常用的广谱细胞毒类抗癌药物, 可在癌细胞内产生水化衍生物, 并与肿瘤细胞的 DNA 产生交联反应, 从而通过抑制癌细胞 DNA 合成作用来产生抗肿瘤活性^[17]。大量临床研究结果证实, 中医药治疗包括肝门部胆管癌在内的多种消化系统恶性肿瘤具有较好的临床疗效^[18]。慈丹胶囊主要由黄芪、党参、僵蚕、莪术、鸦胆子、蜂房、山慈菇、牛黄及马钱子等中药材所组成, 具有较好的散结化瘀、补中益气及扶正固本等功效, 临床常用于各类型癌症的辅助治疗^[19]。研究结果表明恶性肿瘤患者机体长期处于免疫功能低下状态, 尤其是在术后免疫力更差, 采用中医药调节患者免疫功能对于提高患者生活质量, 改善患者临床症状具有重要意义, 其中 CD3⁺、CD4⁺、IgG、IgA 及 IgM 均是有效反映机体免疫功能的指标, 可有效反映药物对于患者免疫功能的改善作用^[20]。

本研究结果显示, 治疗期间治疗组心脏毒性、

胃肠道反应、骨髓抑制、肝功能异常、神经毒性、肾功能异常、皮疹及口腔黏膜炎等毒副作用发生率均明显低于对照组, 治疗第3、4、5、6个疗程后, 治疗组 KPS 评分均明显高于对照组同期, 且治疗组1年生存率、2年生存率、3年生存率及 OS 均明显高于对照组, 提示慈丹胶囊能够有效改善 Bismuth-Corlette II型肝门部胆管癌患者化疗毒副作用, 提高患者生存质量, 延长患者生存时间。进一步研究结果表明, 治疗结束后治疗组免疫功能指标均明显高于对照组, 提示慈丹胶囊可有效提高患者免疫功能, 该作用可能是治疗组患者生存质量高、毒性反应低的主要机制之一。

综上所述, 慈丹胶囊联合 mFOLFOX6 方案治疗 Bismuth-Corlette II型肝门部胆管癌可有效提高患者免疫功能, 降低化疗所致毒副作用。

参考文献

[1] 汪华霖, 李炫飞, 龚建平. 肝门部胆管癌的诊治进展 [J]. 重庆医学, 2013, 42(9): 1072-1074.
 [2] 周天智, 胡建, 龚建平. 肝门部胆管癌的分型与外科治疗进展 [J]. 中国现代普通外科进展, 2014, 17(1): 72-75.
 [3] 孙备, 王拥卫, 姜洪池. 肝门部胆管癌的外科治疗进展 [J]. 中华消化外科杂志, 2010, 9(3): 237-240.
 [4] 耿小平, 朱化刚. 肝门部胆管癌诊治进展 [J]. 临床外科杂志, 2006, 14(2): 72-74.
 [5] Hecht J R, Mitchell E P, Yoshino T, et al. 5-Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (mFOLFOX6) plus sunitinib or bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a randomized phase IIb study [J]. *Cancer Manag Res*, 2015, 7: 165-173.
 [6] 郑东京, 郑东海, 郑伟鸿, 等. 名老中医郑伟达应用慈丹胶囊治疗肺气不足型肺癌临证医案3则 [J]. 世界中医药, 2016, 11(1): 111-112.
 [7] 中华人民共和国卫生部医政司. 中国常见恶性肿瘤诊

治规范 [M]. 第2版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1996: 16-19.
 [8] 陈亚进, 商昌珍. 肝内胆管细胞癌诊治策略 [J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 43-45.
 [9] 杨学宁, 吴一龙. 实体瘤治疗疗效评价标准-RECIST [J]. 循证医学, 2004, 4(2): 85-90, 111.
 [10] 王贞. Karnofsky 活动状态评分在肿瘤患者护理中的应用 [J]. 护士进修杂志, 2012, 27(9): 827-828.
 [11] 皋文君, 刘砚燕, 袁长蓉. 国际肿瘤化疗药物不良反应评价系统: 通用不良反应术语标准 4.0 版 [J]. 肿瘤, 2012, 32(2): 142-144.
 [12] 晏益核, 黄玉斌. 肝门部胆管癌的外科治疗现状 [J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(2): 246-251.
 [13] Mao K, Liu J Q, Sun J, et al. Patterns and prognostic value of lymph node dissection for resected perihilar cholangiocarcinoma [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2016, 31(2): 417-426.
 [14] 余璠, 鲁正. 三维可视化技术在肝门部胆管癌术前评估中的应用 [J]. 中国肿瘤临床, 2017, 44(8): 390-394.
 [15] 殷晓煜. 肝门部胆管癌手术治疗的热点与难点 [J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2017, 6(2): 81-84.
 [16] 隋鑫磊, 汤恢煊, 肖广发, 等. 322例肝门部胆管癌的临床疗效及预后因素分析 [J]. 中华消化外科杂志, 2017, 16(4): 391-397.
 [17] Garcia-Aguilar J, Chow O S, Smith D D, et al. Effect of adding mFOLFOX6 after neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a multicentre, phase 2 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2015, 16(8): 957-966.
 [18] 尤建良. 胆囊癌中医治疗心得 [J]. 陕西中医, 2008, 29(6): 762-763.
 [19] 刘立芳, 谷蕾, 刘利谨, 等. 慈丹胶囊联合厄洛替尼治疗晚期非小细胞肺癌的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2017, 32(11): 2198-2202.
 [20] 胡胜, 于丁. 癌症化疗与免疫系统 [J]. 肿瘤防治研究, 2008, 35(s1): 39-43.