

卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方治疗老年肠癌根治术后 30 例临床研究

黄伶, 郭俊华, 张建刚

杭州市中医院肿瘤科, 浙江 杭州 310007

[摘要] 目的: 观察卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方治疗老年肠癌根治术后患者的临床疗效。方法: 将 60 例老年肠癌根治术后患者随机分为 2 组各 30 例, 西医组给予卡培他滨(希罗达)化疗 8 个周期; 中西医结合组在化疗的同时服用健脾化痰方治疗; 观察 2 组一般指标、1、2、3、4 年的无病生存率、临床症候疗效、药物毒性反应、KPS 行为状态量表、生命质量(QOL)。结果: 1、2、3、4 年的无病生存率对照组分别为 97.5%、89.2%、73.9%、59.2%; 中西医结合组分别为 100%、92.5%、84.3%、81.7%, 中西医结合组的 4 年无病生存率明显高于对照组, 2 组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。临床症候总改善率中西医结合组为 83.3%, 对照组为 46.7%, 中西医结合组优于对照组, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$)。白细胞减少对照组与中西医结合组发生率分别为 63.3%和 46.7%; 恶心呕吐对照组与中西医结合组发生率分别为 60.0%和 43.3%; 腹泻对照组与中西医结合组发生率分别为 50.0%和 30.0%。血液学毒性、胃肠道反应发生率中西医结合组均低于对照组, 2 组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。肝功能异常、手足综合征中西医结合组发生率也低于对照组, 但 2 组比较, 差异均无显著性意义 ($P > 0.05$)。中西医结合组患者治疗后 KPS/QOL 评分均有明显升高, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$); 2 组 KPS/QOL 评分治疗后比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)。结论: 与单纯化疗相比较, 卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方治疗老年肠癌根治术后患者能提高患者无病生存率, 改善临床症候, 减轻化疗毒副反应, 改善生活质量。

[关键词] 老年肠癌; 根治术; 中西医结合疗法; 卡培他滨(希罗达); 健脾化痰方; 生活质量

[中图分类号] R735.3 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415(2014)01-0132-04

大肠癌在我国的发病率逐年上升, 已成为最常见的恶性肿瘤之一。随着人类平均预期寿命的增加和人口老龄化进程的加快, 老年人已成为大肠癌的高危人群。据报道, 老年大肠癌占全部大肠癌的 60%~80%^[1]。老年患者具有自身的特点: 如脏器功能减退, 身体机能下降, 术后治疗既要减少复发转移, 又要使老年患者可以耐受, 保证生活质量。因此, 笔者根据老年人的特点, 制定出中西医结合方法, 扬长避短, 使用卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方治疗老年大肠癌根治术后患者, 取得了一定的疗效, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 参照国际抗癌协会(UICC)和美国肿瘤研究联合会(AJCC)联合修订的 2002 版 TNM 分期标准^[2]。中医辨证按《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]脾虚证的相关标准, 主症: 食少纳呆, 体倦乏力, 食后或午后腹胀, 大便异常。次症: 面色萎黄, 浮肿, 神疲懒言, 口淡不渴, 恶心呕吐, 腹痛绵绵, 脘闷肠鸣, 排便无力, 舌胖或有齿印、苔薄白, 脉细弱。具备主症 2 项; 或主症 1 项加次症 2 项, 即可诊断。

1.2 纳入标准 ①年龄 ≥ 70 岁; ②具有明确病理学

[收稿日期] 2013-08-27

[作者简介] 黄伶(1972-), 女, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。

诊断依据；③ 期或 期的大肠癌根治术后患者；④ Karnofsky(KPS)评分≥ 60分；⑤预计至少完成术后辅助化疗4个周期；⑥白细胞计数≥ 4× 10⁹/L，血红蛋白≥ 100 g/L，血小板计数≥ 100× 10⁹/L；⑦肝肾功能及心电图均正常。

1.3 排除标准 ①合并严重感染者；②有心血管、肝肾及造血系统严重疾病；③有精神病史者；④预计生存期<3月者。

1.4 一般资料 观察病例选自本科室2007年2月~2012年2月收治的老年大肠癌根治术后患者，所有病例经病理组织学确诊，共60例。随机分为2组各30例，对照组男18例，女12例；平均年龄73岁；临床分期 期8例， a期13例， b期9例。中西医组男20例，女10例；平均年龄74岁；临床分期 期7例， a期13例， b期10例。2组患者一般资料经统计学处理，差异均无显著性意义(P>0.05)，具有可比性。

2 治疗方法

2.1 对照组 口服卡培他滨(商品名：希罗达)，每次

1 000 mg·m²，每天2次，第1~14天，休息7天，每21天(1个周期)后重复，连续化疗8个周期。

2.2 中西医组 化疗方案同对照组，同时服用健脾化痰方。处方：黄芪、薏苡仁、白花蛇舌草各30g，党参、白术、茯苓、制半夏、陈皮各15g，八月札、浙贝母、藤梨根各20g，炙甘草6g。随症加减，每天1剂，水煎2次，早晚分服。疗程至少6月。

3 观察项目与统计学方法

3.1 一般指标 收集住院病史及门诊记录，采用门诊随访、电话随访等方式，直至观察截止日期2013年5月31日，或出现终点事件(转移或复发)，失访患者观察截止日期为最后1次随访到的时间。每次化疗前检查血常规、肝肾功能、肿瘤指标，腹部B超或CT。每周化疗后、7、14、21天检查血常规、肝肾功能。同时参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]评分方法记录中医证候的量化评分，见表1，并统计总积分。自根治术后，2年内每3月，5年内每6月进行规范性全面复查：血常规、肝肾功能、肿瘤指标，腹部B超或CT、X线胸片。

表1 脾虚证症状分级量化表

症 状	正常(0分)	轻(1分)	中(2分)	重(3分)
食少纳呆	无	没有食欲但保持原饭量	无食欲饭量比病前减少1/3	无食欲饭量比病前减少2/3
体倦乏力	无	稍倦不耐劳力，可坚持轻体力劳动	倦怠较甚，勉强支持日常活动	四肢无力，不能坚持日常活动
餐后腹胀	无	轻微腹胀，0.5h内消失或减轻，不需服药	腹胀在0.5h至1h内较甚，需服对症药物	腹胀2h内不能好转，服对症药效果不佳
大便异常	无	稍烂不成形，每天2~3次	烂溏，每天4~5次	稀便，每天3次以上
神疲懒言	无	精神不振，不喜多言，不问不答	精神疲乏思睡，懒于言语，多问少答	精神极度疲乏，偶语
排便无力	无	排便费力	临厕怒挣方出	临厕数次怒挣难出
肠鸣	无	偶有	有时	整日肠鸣亢进

3.2 2组无病生存率(DFS) 观察2组1、2、3、4年的DFS，记录患者自手术日起未出现肿瘤复发或转移，生存时间超过1、2、3、4年的概率。

3.3 临床证候疗效评价 参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[3]临床证候疗效判断标准，显著改善：积分下降≥ 70%；部分改善：30%≤ 积分下降<70%；无改善：积分下降<30%。

3.4 药物毒性反应 按WHO抗癌药物毒性反应分度标准评判^[4]，主要观察恶心呕吐、腹泻、白细胞下降、肝功能异常、手足综合征，分为0~ 度，见表2。

3.5 KPS行为状态量表 100分：正常，无症状和体征，无疾病证据；90分：能正常活动，但有轻微症状和体征；80分：勉强可进行正常活动，有某些症状和体征；70分：生活可自理，但不能维持正常生活或工作；60分：生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助；50分：需要一定的帮助和护理，以及给予药物治疗；40分：生活不能自理，需要特别照顾及治疗；30分：生活严重不能自理，有住院指征，尚不到病重；20分：病重，完全失去自理能力，需住院给予积极支持治疗；10分：病危，临近死亡；0分：死亡。

表2 抗癌药急性及亚急性毒性反应分度标准

毒性反应	0度	度	度	度	度
恶心呕吐	无	恶心	暂时性呕吐	呕吐, 需治疗	难控制的呕吐
腹泻	无	短暂性<2天	能耐受>2天	不能耐受, 需治疗	血性腹泻
白细胞($\times 10^9/L$)	≥ 4.0	3.0~3.9	2.0~2.9	1.0~1.9	<1.0
肝功能(SCOT/SGPT) $\leq 1.25N$		1.26~2.5N	2.6~5.0N	5.1~10.0N	>10.0N
手足综合征	无	麻木、无痛性红斑和肿胀	疼痛性红斑和肿胀	蜕皮、溃疡、水疱和重度疼痛	剥脱性皮炎、坏死

N: 指正常值上限

3.6 生命质量 (QOL) 采用 1990 年我国试行肿瘤患者生活质量评分^[5]: 分为食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解与配合、同事的理解与配合、自身对癌症的认识、对治疗的态度、日常生活、治疗的副作用、面部表情 12 项, 每项分 5 个等级各 1 分, 满分为 60 分。

3.7 统计学方法 采用 SPSS15.0 统计分析软件处理, 计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料的比较采用 χ^2 检验, 生存率计算采用 Kaplan- Meier 方法。

4 治疗结果

4.1 2 组患者治疗后无病生存率比较 1、2、3、4 年的无病生存率对照组分别为 97.5%、89.2%、73.9%、59.2%; 中西医组分别为 100%、92.5%、84.3%、81.7%; 中西医组的 4 年无病生存率高于对照组, 2 组比较, 差异有显著性意义($P < 0.05$)。

4.2 2 组患者临床证候疗效比较 见表 3。临床证候总改善率中西医组为 83.3%, 对照组为 46.7%, 差异有显著性意义($P < 0.05$), 中西医组优于对照组。

表3 2组患者临床证候疗效比较 例

组别	n	显著改善	部分改善	无改善	总改善率(%)
对照组	30	4	10	16	46.7
中西医组	30	9	16	5	83.3 ^①

与对照组比较, ① $P < 0.05$

4.3 2 组患者不良反应情况比较 见表 4。2 组患者不良反应主要为血液学毒性、胃肠道反应和肝功能异常、手足综合征。血液学毒性主要表现为白细胞减少, 对照组与中西医组发生率分别为 63.3% 和 46.7%; 胃肠道反应主要表现为恶心呕吐, 对照组与中西医组发生率分别为 60.0% 和 43.3%; 腹泻, 对照组与中西医组发生率分别为 50.0% 和 30.0%。血液学毒性、胃肠道反应发生率中西医组均低于对照组, 2 组比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。肝功

能异常、手足综合征中西医组发生率也低于对照组, 但 2 组比较, 差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

表4 2组患者不良反应情况比较 例(%)

不良反应	组别	n	0度	度	度	度	度	发生率(%)
白细胞减少	对照组	30	11(36.7)	13(43.3)	5(16.7)	1(3.3)	0	63.3
	中西医组	30	16(53.3)	12(40.0)	2(6.7)	0	0	46.7
恶心呕吐	对照组	30	12(40.0)	15(50.0)	3(10.0)	0	0	60.0
	中西医组	30	17(56.7)	12(40.0)	1(3.3)	0	0	43.3
腹泻	对照组	30	15(50.0)	14(46.7)	1(3.3)	0	0	50.0
	中西医组	30	21(70.0)	9(30.0)	0	0	0	30.0
肝功能异常 (SCOT/SGPT)	对照组	30	24(80.0)	6(20.0)	0	0	0	20.0
	中西医组	30	26(86.7)	4(13.3)	0	0	0	13.3
手足综合征	对照组	30	16(53.3)	11(36.7)	3(10.0)	0	0	46.7
	中西医组	30	18(60.0)	10(33.3)	2(6.7)	0	0	40.0

4.4 2 组患者治疗前后 KPS、QOL 评分比较 见表 5。中西医组患者治疗后 KPS、QOL 评分均有升高, 与治疗前比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$); 2 组 KPS、QOL 评分治疗后比较, 差异均有显著性意义($P < 0.05$)。

表5 2组患者治疗前后 KPS、QOL 评分比较($\bar{x} \pm s$) 分

组别	n	KPS		QOL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	30	70.25 ± 7.82	73.38 ± 5.26	40.62 ± 2.37	41.57 ± 2.46
中西医组	30	70.53 ± 5.65	84.26 ± 5.13 ^{①②}	39.83 ± 3.59	47.26 ± 4.37 ^②

与治疗前比较, ① $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, ② $P < 0.05$

5 讨论

大肠癌是我国常见的老年恶性肿瘤, 手术治疗是、期大肠癌患者首选的治疗方法。但老年患者随着年龄的增加, 脏器功能减退, 伴随疾病增多。术后辅助化疗虽可控制疾病的复发和转移, 但更要考虑到老年患者自身的特点, 重视他们的生活质量。中医药治疗肿瘤不仅重视抑瘤率、生存率及生物化学指标,

更重视患者的症状和生活质量的改善。笔者根据老年人的特点,制定出卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方的中西医结合方法治疗老年肠癌根治术后患者。卡培他滨(希罗达)是大肠癌根治术后辅助化疗的标准方案之一,它是氟尿嘧啶(5-FU)类新一代口服化疗药物,具有“选择性肿瘤内活化”的特点,故5-FU浓度在肿瘤组织中高而在全身低,因此降低了5-FU的全身毒性^[6],具有更好的耐受性。

中医学称大肠癌为癥瘕、积聚、脏毒、肠覃、锁肛痔等。《灵枢·水胀》曰:“肠覃者,寒气客于肠外,与卫气相搏,气不得营,因有所系,癖而内著,恶气乃起,息肉乃生。”明·张景岳《景岳全书·积聚》指出:“凡脾肾不足、产后虚弱失调之人,多有积聚之病。”故认为本病的发生不论是外感六淫、内伤情志还是饮食失节,最终导致脾胃受损,脾虚则运化失司,水谷精微不能运化输布,以致气滞、血瘀、痰凝、湿聚、热毒,下注于大肠,而成癥块。有学者回顾性研究^[7]发现,脾(气)虚证是大肠癌的主导证型,改善脾(气)虚证可以提高大肠癌人群总体的生存期。肠癌手术和化疗后可伤及人体正气,以致脾虚运化失常,可以认为,脾虚贯穿疾病的始终。脾虚则内生痰浊、湿毒相搏结,复燃成积,易形成复发转移。为了防止肠癌手术和化疗后复发转移,笔者拟定了益气健脾,化痰解毒为治则的中西医结合治法治疗老年肠癌根治术后患者。健脾化痰方中党参、白术、茯苓、炙甘草组成补气之要方四君子汤,益气健脾以使中气得以健运。四君子汤^[8]能增强机体免疫机能和调节胃肠道的功能紊乱;参与核酸代谢,提高核糖代谢和免疫功能,纠正虚损,促进机体康复。黄芪补脾肺之气,乃补气之圣药;薏苡仁、八月札、半夏、陈皮燥湿化痰、理气和中;浙贝母、藤梨根、半枝莲化痰软坚、清热解毒。黄芪^[9]中多糖成分对机体免疫功能有调节和促进作用,提高体内自然杀伤细胞的活性,改善患者的细胞免疫。浙贝母^[10]对肿瘤细胞有抑制作用,能有效增加化疗药物的治疗效果,并能降低恶性肿瘤的多药耐药基因(m&l)及其编码的多药耐药蛋白(P-gp)的表达,通过调节细胞凋亡BCL家族表达从而诱导恶性肿瘤细胞凋亡,减少及逆转恶性肿瘤的化疗耐药。藤梨根、白花蛇舌草^[11]均有抗肿瘤的作用,其机制可能为:刺激机体的免疫系统,促进淋巴细胞的增殖,干扰肿瘤细胞的能量代谢,使肿瘤细胞的增殖得

到有效的抑制,诱导细胞的凋亡。诸药合用,共奏健脾益气、化痰散结、扶正祛邪之功效。中药抗肿瘤活性物质结构具有多样性和复杂性,不同于细胞毒药物,其抗肿瘤作用具有多靶点、多环节、多效应的特点,不易产生耐药性,故与化疗联合使用,可以增强减灭术后微小病灶的功效,从而减少复发转移,同时能提高机体免疫力、保护骨髓功能,减轻术后辅助化疗不良反应,提高生存质量,并保证化疗的足量足疗程完成。本研究结果表明,卡培他滨(希罗达)联合健脾化痰方治疗老年肠癌根治术后患者,可提高患者无病生存率,改善临床证候,减轻化疗毒副反应,改善生活质量。

[参考文献]

- [1] Yu JP. Progress of diagnosis and treatment in colorectal cancer of old people [J]. Liaoning Yi Xue Za Zhi, 1999, 13(5): 227-229. Chinese.
- [2] Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. AJCC Cancer Staging manual [M]. 6th ed. New York: Springer, 2002: 7-8.
- [3] 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: 140-141.
- [4] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京:人民卫生出版社, 2003: 275-276.
- [5] 孙燕, 顾慰萍. 癌症三阶梯止痛指导原则[M]. 2版. 北京:北京医科大学出版社, 2002: 151-156.
- [6] 陈绍俊, 黄海欣, 李桂生. 卡培他滨与氟尿嘧啶/亚叶酸钙联合奥沙利铂治疗晚期胃癌的随机对照临床研究[J]. 柳州医学, 2009, 22(1): 12-14.
- [7] 林胜友, 沈敏鹤, 舒静娜, 等. 780例大肠癌中医证型分类特征的回顾性分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2011, 35(3): 322-324.
- [8] 毛平, 马骏, 陈艳艳, 等. 不同药性补气中药对小鼠脾淋巴细胞增殖及细胞因子分泌的影响[J]. 上海中医药大学学报, 2006, 20(3): 49-51.
- [9] 韩燕. 中药黄芪的研究概况[J]. 河南中医学院学报, 2003, 18(6): 86-88.
- [10] 郑智, 李冬云, 陈信义. 复方浙贝母血清影响K562/A02细胞积聚外排功能和细胞凋亡研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2010, 30(2): 167-169.
- [11] 袁志诚, 李巧玉, 陈波, 等. 白花蛇舌草在裸鼠胶质瘤间质化疗的实验研究[J]. 江苏医药杂志, 2003, 29(11): 809.

(编辑:黎国昌)