

好的免疫调节作用，并起到一定的辅助治疗作用。

[参考文献]

- [1] 汤钊猷. 现代肿瘤学[M]. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2011: 1543- 1544.
- [2] 董志伟, 谷铎之. 临床肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1263- 1270.
- [3] 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): 89.
- [4] 钱晓萍, 马亚军, 胡静, 等. 参麦注射液联合多西他赛对荷瘤裸鼠肿瘤血管生长的抑制作用及其机制[J]. 中国癌症杂志, 2009, 19(4): 255- 256.
- [5] 黄云胜. 艾迪联合参麦注射液治疗晚期癌症患者肿瘤相关性贫血的临床研究[J]. 江西中医药, 2013, 44(1): 36- 37.
- [6] 安云婷, 李汉萍, 罗兵, 等. 紫杉醇联合铂类治疗晚期卵巢癌疗效观察[J]. 肿瘤防治杂志, 2005, 12(22): 1759- 1760.
- [7] 周宁. 卡铂 3 周联合紫杉醇每周给药治疗复发卵巢癌 37 例临床观察[J]. 山东医药, 2010, 50(8): 56- 57.
- [8] 刘英光, 李群, 张彦. 紫杉醇与顺铂联合化疗治疗晚期卵巢癌临床研究[J]. 青岛医药卫生, 2006, 38(6): 411- 412.

(责任编辑: 黎国昌)

岭南中药龙术消瘤方对结直肠癌免疫抑制微环境的影响

靖林林¹, 陈继跃¹, 姚学清², 徐文娟³, 王俊江², 孙学刚^{1,3}

1. 南方医科大学中西医结合医院中西医结合肿瘤中心, 广东 广州 510315

2. 广东省人民医院胃肠外科, 广东 广州 510080

3. 南方医院中医科, 广东 广州 510515

[摘要] 目的: 观察岭南中药龙术消瘤方联合 FOLFOX 化疗方案治疗结直肠癌的临床疗效。方法: 将 130 例结直肠癌患者按照随机数字表法分为龙术消瘤方联合 FOLFOX 组以及 FOLFOX 组; 前者在后者 FOLFOX 化疗方案基础上加用龙术消瘤方, 比较 2 组临床疗效、中医证候、生存质量以及肿瘤微环境相关细胞因子和髓源抑制细胞 (MDSC) 的作用。结果: 与 FOLFOX 组比较, 龙术消瘤方联合 FOLFOX 组临床疗效更显著 ($P < 0.01$)。中医临床证候改善率龙术消瘤方联合 FOLFOX 组为 81.54%, FOLFOX 组为 53.85%, 2 组比较, 差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。改善生存质量有效率龙术消瘤方联合 FOLFOX 组为 52.31%, FOLFOX 组为 26.15%, 2 组比较, 差异有非常显著性意义 ($P < 0.01$)。与 FOLFOX 组比较, 龙术消瘤方联合化疗组患者血清白细胞介素 -6 (IL-6)、转化生长因子 - β_1 (TGF- β) 水平与 MDSC 比例均显著降低 ($P < 0.05$)。结论: 龙术消瘤方对 CRC 具有化疗增效作用, 可能与改善结直肠癌患者免疫抑制微环境有关。

[关键词] 结直肠癌 (CRC); 龙术消瘤方; 化疗; 健脾

[中图分类号] R 735.3'7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256- 7415 (2014) 07- 0140- 03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2014.07.066

结直肠癌 (Colorectal cancer, CRC) 是世界范围内发病和死亡的重要原因之一。2013 年美国癌症预测数据显示, CRC 新增病例和死亡人数分别为 142 820 例和 50 830 例, 癌症新发和死亡病例均列各类癌症的第 3 名, 约各占 9%^[1]。我国 2005 年结直肠癌发病数和死亡数分别达 17.2 万和 9.9 万, 已

超过美国。男女发病率分别为 15.0/10 万和 9.7/10 万, 死亡率分别为 8.6/10 万和 5.4/10 万^[2]。CRC 治疗目的是杀灭手术不能完全切除的残留癌细胞, 然而免疫治疗不能完全清除肿瘤; 放、化疗均引起正常组织损伤, 且晚期或转移 CRC 对化疗药的反应性仅有 10% ~ 20%^[3]。根据 2012 年中国肿瘤登记年

[收稿日期] 2014-04-12

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (编号: 81273621); 白云区科技计划项目 (编号: 2012-KZ-81)

[作者简介] 靖林林 (1971-), 女, 主要从事中西医结合防治肿瘤及肿瘤相关性抑郁的研究工作。

[通讯作者] 孙学刚, E-mail: sxg_smu@126.com。

报,广州市 CRC 的发病率和死亡率在 31 个登记地区中均列前 3 位^④。CRC 以脾虚为本,以痰瘀互结,癌毒留滞为标^⑤。笔者选用岭南中药复方龙术消瘤方健脾、解毒、活血联合 FOLFOX 方案(奥沙利铂、亚叶酸钙、5-氟尿嘧啶)治疗 CRC,取得较满意效果,现将结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 纳入 2009 年 8 月~2013 年 12 月于南方医科大学中西医结合医院中西医结合肿瘤中心、广东省人民医院胃肠外科、南方医院门诊及住院的 CRC 患者 130 例,签订知情同意书,按随机数字表法分为龙术消瘤方联合 FOLFOX 组以及 FOLFOX 组各 65 例,龙术消瘤方联合 FOLFOX 组男 35 例,女 30 例;年龄(56.2±11.4)岁;结肠癌 41 例,直肠癌 24 例;肝转移 25 例,肺转移 16 例,腹腔转移 14 例,骨转移 13 例,淋巴结转移 10 例,脑转移 5 例,单脏器转移 41 例,多脏器转移 17 例;管状腺癌 53 例,黏液腺癌 12 例。FOLFOX 组男 37 例,女 28 例;年龄(58.7±13.7)岁;结肠癌 39 例,直肠癌 26 例;肝转移 23 例,肺转移 17 例,腹腔转移 16 例,骨转移 12 例,淋巴结转移 8 例,脑转移 3 例,单脏器转移 43 例,多脏器转移 14 例;管状腺癌 51 例,黏液腺癌 14 例。2 组一般资料经统计学处理,差异均无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 纳入标准 年龄 35~75 岁;Karnofsky 行为状态(KPS)评分 ≥ 60 分;病理和(或)细胞学检查证实为Ⅲ、Ⅳ期大肠癌;至少有 1 个可测量病灶;无主要器官功能障碍,无心、肝、肾及造血系统严重疾病;预计生存期超过 3 月;签署化疗自愿书;试验前 1 月内未行抗肿瘤治疗,也未服用影响血象及免疫功能的药物;中医辨证属于气虚瘀毒型^⑥。

1.3 排除标准 年龄不符合纳入标准,妊娠或哺乳期妇女,过敏体质或对化疗方案过敏者;合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病,精神病患者;未按规定用药,无法判断疗效或资料不全等。

2 治疗方法

2.1 龙术消瘤方联合 FOLFOX 组 奥沙利铂 85 mg/m²,加入 5% 葡萄糖注射液 500 mL,静脉滴注 2 h,第 1 天;亚叶酸钙 200 mg/m²加入 0.9% NaCl 溶液 250 mL,静脉滴注,第 1 天;5-氟尿嘧啶 400 mg/m²,静脉推注,第 1 天;5-氟尿嘧啶 600 mg/m²,持续泵入 22 h,第 1 天。奥沙利铂用药前后予 5% 葡萄糖注射液 100 mL 静脉冲管,14 天为 1 个周期,共治疗 4 个周期。龙术消瘤方:生白术 60 g,五爪龙、茯苓、火炭母、薏苡仁各 30 g,肉苁蓉、生晒参、椿根白皮各 15 g,了哥王、重楼、莪术各 12 g。每天 1 剂,水煎,早晚分服。

2.2 FOLFOX 组 实施 FOLFOX 化疗方案,具体方法同上。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 患者血清细胞因子白细胞介素-6(IL-6)、IL-10、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、巨噬细胞集落刺激因子

(M-CSF)试剂盒购自 Millipore 公司,应用蛋白液相悬浮芯片(Luminex 200)技术检测;转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)酶联免疫吸附分析试剂盒购自 RayBiotech,应用 Victor 3V 微孔板阅读器检测;髓源抑制细胞(MDSC)抗体 CD14、CD11b、CD33、HLA-DR 购自 BD 公司,应用流式细胞仪(FACS Calibur)检测 CD14⁺CD11b⁺CD33⁺HLA-DR⁺比例。

3.2 统计学方法 所有数据使用 SPSS 13.0 软件包进行分析,计数资料采用 χ^2 检验;计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用独立样本 t 检验。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 参考文献^⑦相关标准,临床疗效评价分为完全缓解、部分缓解、稳定和进展,以完全缓解和部分缓解评价有效率。中医临床证候疗效评价,显著改善:治疗后分值比治疗前分值下降 $> 70\%$;部分改善:治疗后分值比治疗前分值下降 $30\% \sim 70\%$;无改善:治疗后分值无改变,上升或比治疗前分值下降 $< 30\%$ 。中药联合化疗生存质量评价,以治疗前后 KPS 评分差值进行评定,提高:治疗后积分值提高 10 分或以上;稳定:治疗后积分值增加或减少 < 10 分;降低:治疗后积分值减少 10 分或以上。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。与 FOLFOX 组比较,龙术消瘤方联合 FOLFOX 组临床疗效更显著($P < 0.01$)。

组别	n	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率(%)
龙术消瘤方联合 FOLFOX 组	65	6	21	30	0	41.54 ^⑧
FOLFOX 组	65	1	11	23	0	18.46

与 FOLFOX 组比较,⑧ $P < 0.01$

4.3 2 组中医临床证候疗效比较 见表 2。改善率龙术消瘤方联合 FOLFOX 组为 81.54%,FOLFOX 组为 53.85%,2 组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。

组别	n	显著改善	部分改善	无改善	改善率(%)
龙术消瘤方联合 FOLFOX 组	65	17	36	12	81.54 ^⑨
FOLFOX 组	65	10	25	30	53.85

与 FOLFOX 组比较,⑨ $P < 0.01$

4.4 2 组生存质量评价 见表 3。有效率龙术消瘤方联合 FOLFOX 组为 52.31%,FOLFOX 组为 26.15%,2 组比较,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。

组别	n	提高	稳定	降低	有效率(%)
龙术消瘤方联合 FOLFOX 组	65	34	15	16	52.31 ^⑩
FOLFOX 组	65	17	11	37	26.15

与 FOLFOX 组比较,⑩ $P < 0.01$

4.5 2 组血清细胞因子表达谱和血 MDSC 比例比较 见表 4。

龙术消瘤方联合化疗显著降低患者血清 IL-6、TGF- β_1 水平($P < 0.05$)；IL-10、TNF- α 和 M-CSF 的表达在 2 组间无显著

差异。与 FOLFOX 组比较，龙术消瘤方联合化疗组 MDSC 比例显著降低($P < 0.05$)。

表 4 2 组血清细胞因子表达谱和血 MDSC 比例比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-6(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	TNF- α (pg/mL)	M-CSF(pg/mL)	TGF- β_1 (ng/mL)	MDSC(%)
龙术消瘤方联合 FOLFOX 组	65	794.83 \pm 238.89 ^①	219.28 \pm 153.15	711.72 \pm 337.12	516.61 \pm 272.23	21.99 \pm 19.65 ^①	1.76 \pm 1.34 ^①
FOLFOX 组	65	980.39 \pm 276.78	260.78 \pm 147.62	894.83 \pm 292.41	607.22 \pm 302.56	38.32 \pm 26.92	3.18 \pm 2.27

与 FOLFOX 组比较，^① $P < 0.05$

5 讨论

CRC 属于中医学伏梁、肠癖、肠覃范畴。《素问》曰“病名曰伏梁”，“肠癖下脓血”，“寒气客于肠外，与卫气相搏，气不得荣，因有所系，癖而内著，恶气乃起，息肉乃生”，说明本病与饮食不节、外邪入侵，营卫失调，伤及五脏有关。脾虚是肿瘤形成之本，张元素《活法机要》曰：“壮人无积，虚人则有之，脾胃虚弱，气血两衰，四时有感，皆能成积”，《景岳全书》曰：“脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病”；多位名老中医均提出肿瘤防治应以健脾为本^[7]。CRC 以脾虚为本，在此基础上痰凝、血瘀、癌毒聚积，形成 CRC 本虚标实的病机要点。近 30 年大肠癌中医用药分析显示，补益方剂应用频次最高，参苓白术散是最常用方剂^[8]。

笔者选用健脾解毒抗癌的岭南中药加减化裁参苓白术散，形成“龙术消瘤方”：方中五爪龙本名五指毛桃，主产于岭南，有“南芪”、“广东人参”之称，入肺、大肠经，功能益气健脾，行气化湿^[9]；白术是最常用的肠癌用药^[8]，大剂量生用具有通便作用，《本草通玄》言：“补脾胃之药，更无出其右者”；二者健脾益气厚肠胃。人参为补气要药，茯苓乃常用健脾药，两药常配对出现，补气健脾，脾胃为后天之本，体现治病求本之旨。椿根白皮苦温有小毒，治赤白带、痢、下血，蒲辅周先生谓“脏毒下血，下利清血，均用椿根白皮”；《岭南采药录》记载了哥王拔毒消肿；重楼又名七叶一枝花，岭南民间称为七叶莲，可清热解毒消瘤；火炭母又名火炭藤，亦属岭南中药，《唐本草》谓“味酸、平，无毒，主赤白冷热诸痢，断血破血，带下赤白，生肌肉”，具有解毒活血之功效；四者合用解毒消瘤。莪术破血，莪术油对癌细胞有直接抑制作用，肉苁蓉补肾温阳，薏苡仁健脾祛湿，提取物本身具有较好的抗癌作用。上 11 味药健脾补肾活血，清热解毒消瘤，抗癌而不伤正，补气而不留邪，从而达到瘤消正安之效。

免疫微环境的核心特征是慢性炎症和免疫抑制。慢性炎症诱导免疫抑制细胞因子、CRC 细胞释放肿瘤源性免疫抑制因子联合被肿瘤细胞“塑型”的调节性 T 细胞、MDSC、肿瘤相关巨噬细胞、肿瘤相关成纤维细胞等共同组成 CRC 的脾虚微环境^[10]。MDSC 是 CRC 复发微环境形成中至关重要的细胞群，与 IL-6 和 TGF- β_1 等共同形成脾虚正气的免疫抑制微环境^[5,11]。而这种免疫微环境是使 CRC 细胞对凋亡敏感性降低，

产生化疗抵抗的重要原因。因此，笔者以健脾为本，选用岭南中药龙术消瘤方从攻击肿瘤本身，改为针对维持肿瘤生长和存活的免疫微环境，可能通过调控 CRC 的凋亡抵抗，显著增加了化疗联合中药的综合治疗效果，体现了中医学的整体观，也进一步证实扶助正气能够调控肿瘤免疫、抑制微环境而防治 CRC。

[参考文献]

- [1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013[J]. CA Cancer J Clin, 2013, 63(1): 11-30.
- [2] 杨玲, 李连弟, 陈育德, 等. 中国 2000 年及 2005 年恶性肿瘤发病死亡的估计与预测[J]. 中国卫生统计, 2005, 22(4): 218-221.
- [3] Van Cutsem E, Costa F. Progress in the adjuvant treatment of colon cancer: has it influenced clinical practice?[J]. JAMA, 2005, 294(21): 2758-2760.
- [4] 赫捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报[M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 180-216.
- [5] 韩钦芮, 符秀琼, 禹志领, 等. 肿瘤微环境的脾虚本质探讨[J]. 中医杂志, 2014, 55(4): 292-294, 298.
- [6] 孙桂芝. 孙桂芝实用中医肿瘤学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2009: 475-488.
- [7] 沈元良. 名老中医话癌症[M]. 北京: 金盾出版社, 2013: 135-353.
- [8] 司富春, 岳静宇. 近 30 年大肠癌中医证型和用药规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1929-1931.
- [9] 邱仕君. 邓铁涛用药心得十讲[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2012: 95-180.
- [10] Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5): 646-674.
- [11] 易志勇, 范钦, 孙学刚. MDSC 在结直肠癌微环境脾虚本质形成中的作用探析[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(2): 204-205.

(责任编辑: 骆欢欢, 李海霞)