

综上所述,浅表性膀胱肿瘤患者在手术基础上采用 60 mg BCG 膀胱灌注结合口服益肾化瘀、扶正抗癌中药,不仅可以发挥中医的特长,而且对西医的治疗起到辅助作用,有较高的临床应用价值。

[参考文献]

- [1] 刘嘉湘. 阴阳平衡与扶正治癌理论在癌症治疗中的应用[J]. 上海中医药大学学报, 2010, 24(1): 1-2.
- [2] 任黎刚, 汪朔, 傅素珍, 等. 卡介苗膀胱灌注对膀胱癌患者血、尿内毒素水平的影响[J]. 现代泌尿外科杂志,

2005, 10(2): 77-79.

- [3] Lamm DL. BCG in transitional cell carcinoma- schedules of application, results and limitations [M]//In: Kurth KH, Mickisch GH, Schroder FH. eds. Renal, bladder, prostate and testicular cancer: an update: the proceedings of the 10th congress on progress and controversies in oncological urology. New York: The Parthenon Publishing Group, 2001: 257-264.

(责任编辑:刘淑婷,吴凌)

健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌临床观察

马骏¹, 陆春伟¹, 蔡定芳¹, 许剑民²

1. 复旦大学附属中山医院中医科, 上海 200032; 2. 复旦大学附属中山医院普外科, 上海 200032

[摘要] 目的: 观察健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效。方法: 40 例患者随机分为 2 组。对照组采用 FOLFOX4 方案化疗, 观察组在对照组治疗基础上加服以健脾消瘤方。观察治疗后 2 组患者临床疗效、临床受益反应及毒副反应。结果: 近期有效率观察组 45.0%, 对照组 35.0%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 2 组中位总生存时间、1 年生存率, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 临床受益率观察组 85.0%, 对照组 55.0%, 2 组临床受益率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。2 组患者在血液毒性方面表现为骨髓的不同程度受抑, 其中白细胞减少和中性粒细胞减少方面, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 血小板减少和血红蛋白减少方面, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 在非血液毒性方面, 观察组神经毒性和乏力均明显低于对照组 ($P < 0.05$), 其它呕吐、肝毒性、脱发等方面, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案是治疗晚期结直肠癌的有效方法, 具有延长生存期、提高患者临床受益率及减少不良反应的优点。

[关键词] 晚期结直肠癌; 健脾消瘤方; 化学治疗

[中图分类号] R735.3+7 [文献标志码] A [文章编号] 0256-7415 (2015) 03-0208-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2015.03.101

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是一类发病率较高的消化道恶性肿瘤, 严重影响人们的身体健康和生活质量。联合化疗是对确诊时已达晚期和术后出现复发转移的结直肠癌患者的主要姑息治疗手段^[1]。目前西医多采用 FOLFOX 或 FOLFIRI 方案作为晚期结直肠癌的一线化疗方案^[2], 但是存在耐药、病情易复发及毒性反应等弊端限制了其疗效。中医中药具有改善生活质量、减少的不良反应以及不易复发等独特优势, 笔者对本院 2009 年 3 月 - 2011 年 3 月晚期 CRC 患者以健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗, 取得满意的近期疗效, 现将结果报

道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 观察病例为本院中医肿瘤科收治的晚期 CRC 患者, 共 40 例, 均为 期结直肠癌患者。随机分为 2 组。观察组 20 例, 男 11 例, 女 9 例; 平均年龄(43.02 ± 9.61)岁。对照组 20 例, 男 7 例, 女 13 例; 平均年龄(41.23 ± 9.67)岁。2 组患者年龄、性别及病程比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准

[收稿日期] 2014-05-24

[基金项目] 2008 复旦青年基金项目 (30973416)

[作者简介] 马骏 (1969-), 男, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤中西医结合治疗。

1.2.1 纳入标准 ①经病理组织学或细胞学确诊的 期大肠癌患者；②18~80 岁；③预计生存期≥ 2 月；④卡氏(KPS)评分≥ 60 分；⑤至少一个可评价病灶≥ 1 cm；⑥入组前 1 周之内的实验室检查结果符合以下条件：中性粒细胞 $\geq 1.5 \times 10^9/L$ ；血小板 $\geq 80 \times 10^9/L$ ；胆红素 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限；血肌肝 $\leq 1.5 \times$ 正常值上限；谷丙转氨酶 $\leq 2.5 \times$ 正常值上限；⑦患者自愿参加，并且签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 ①严重肝肾功能障碍；②近期心肌梗塞史(3 月内)；③合并脑转移；④妊娠或哺乳期妇女；⑤有严重未控制的内科疾病或急性感染者；⑥骨转移或腹腔积液为唯一观察指标者；⑦其他恶性肿瘤病史。

2 研究方法

2.1 对照组 采用 FOLFOX4 方案治疗，奥沙利铂注射液 85 mg/m^2 ，第 1 天；亚叶酸钙注射液 200 mg/m^2 ，第 1、2 天；氟尿嘧啶注射液 400 mg/m^2 ，第 1、2 天；5- 氟尿嘧啶(5-FU) 600 mg/m^2 ，持续静脉滴注 22 小时，第 1、2 天。2 周为 1 化疗周期，至少完成 4 周期治疗的病例进入统计学处理。

2.2 治疗组 在对照组治疗基础上另加服健脾消瘤方中药汤剂(组方：黄芪、白术各 25 g，茯苓、薏苡仁各 15 g，淫羊藿、党参、女贞子、黄精、山茱萸、郁金、八月札、土茯苓、野葡萄藤、菝葜、藤梨根各 10 g，守宫 6 g，蜈蚣 3 g 等，本院中药房提供)，每天 1 剂，每次 100 mL，饭后温服，每天 2 次。

2 组均以 2 月为 1 疗程，服药期间停用影响本药疗效评价的其他药物。观察治疗前和治疗后 2 组患者的疗效、临床受益反应以及毒副反应情况。

3 疗效标准与治疗结果

3.1 临床标准 临床疗效：按 RECIST 标准分为完全缓解(CR)部分缓解(PR)稳定(SD)进展(PD)以 CR+PR 计算有效率，以 CR+PR+SD 计算疾病控制率。通过患者健康状况(KPS 评分法)，疼痛(VAS 评分)和体重 3 方面进行综合评价，其中镇痛药用量减少 $\geq 50\%$ ，疼痛强度减轻 $\geq 50\%$ ，体力状况改善 $\geq 20\%$ 且持续 4 周以上为有临床受益反应。按照美国国立癌症研究所常见毒性分级标准(NCI- CTC)2.0 版将患者不良反应评价分为 0~IV 五度，上述指标评估均由同一组医生进行评估完成。

3.2 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计软件。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，采用配对 t 检验，组间比较采用独立样本 t 检验。计数资料比较采用 χ^2 检验。

4 结果

4.1 2 组临床效果比较 见表 1。近期有效率分别为观察组 45.0%，对照组 35.0%，2 组比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)，2 组中位总生存时间、1 年生存率分别比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，临床受益率观察组 85.0%，对照组 55.0%，2 组临床受益率比较，差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组临床效果比较

组别	n	有效率(%)	病情控制率(%)	中位肿瘤进展时间(M)	中位总生存时间(M)	1 年生存率(%)	临床受益率(%)
观察组	20	45.0	90.0	7.9	18.1 ^①	85.0 ^①	85.0 ^①
对照组	20	35.0	65.0	6.7	13.5	50.0	55.0

与对照组比较，① $P < 0.05$

4.2 2 组患者毒副反应比较 见表 2。2 组患者在血液毒性方面表现为骨髓的不同程度受抑，其中白细胞减少和中性粒细胞减少方面，2 组比较，差异均有统计学意义($P < 0.05$)；血小板减少和血红蛋白减少方面，2 组比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)；在非血液毒性方面，观察组神经毒性和乏力均低于对照组($P < 0.05$)，其它呕吐、肝毒性、脱发等方面，2 组比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

5 讨论

CRC 发病率逐年上升，该类疾病导致患者的生存质量严重下降。虽然外科治疗结直肠癌取得了较大进展，但其患者的 5 年生存率仍在 50% 左右^[3]，在整个病程中，大约有 40%~50% 的手术患者出现远处转移，对于这部分患者，姑息化疗是主要的化疗手段。20 世纪 90 年代以后，随着奥沙利铂和伊力替康的出现，FOLFOX 方案和 FOLFIRI 方案将晚期结直肠癌的客观有效率提高到 40% 左右，中位期生存期 20 月左右，成为晚期结直肠癌的标准治疗方案^[4]。据文献报道

表2 2组患者毒副反应比较

项目	观察组(n=20)		对照组(n=20)		χ^2 值	P
	- 级	- 级	- 级	- 级		
白细胞减少	5(25.0)	1(5.0)	8(40.0)	2(10.0)	4.03	<0.05
中性粒减少	4(20.0)	1(5.0)	9(45.0)	3(15.0)	4.15	<0.05
血小板减少	3(15.0)	1(5.0)	7(35.0)	1(5.0)	2.11	>0.05
血红蛋白减少	3(15.0)	0	5(25.0)	1(5.0)	0.64	>0.05
神经毒性	4(20.0)	1(5.0)	8(40.0)	2(10.0)	4.23	<0.05
脱发	3(15.0)	0	5(25.0)	0	1.39	>0.05
乏力	4(20.0)	0	7(35.0)	2(10.0)	4.72	<0.05
呕吐	3(15.0)	0	8(40.0)	1(5.0)	3.29	>0.05
肝毒性	2(10.0)	0	5(25.0)	0	2.67	>0.05

FOLFOX4 化疗方案治疗晚期大肠癌的近期有效率为 34%~67%^[5]。本研究对照组晚期结直肠癌患者采用单纯 FOLFOX4 方案化疗的近期有效率与文献报道基本一致。近年来分子靶向治疗晚期结直肠癌逐渐成为国际热点，但价格昂贵极大限制了

其应用,同时晚期 CRC 对化疗药物的疗效有限,因此对此病尚需探索新的有效治疗方法^[6]。

中医学认为,应以西医学“病”为主线,强调治疗疾病的整体思路,以中医学“证”为纲要,强调辨证施治。本病属于中医学肠覃、积聚、脏毒、锁肛痔等范畴,该病由于正气亏虚或者饮食不节尤其是长期嗜食辛辣肥甘厚味导致脾失健运、气机不畅,以致湿热蕴结、邪毒积滞、下注大肠凝集成结所致。正如《内经》中的阐述为:“积之成者,正气不足,而后邪气聚之”。

本病辨证多为正气亏虚、瘀毒积滞。其中正气亏虚是发病之本,而瘀毒积滞是该病之标,因此针对病机当以益气健脾、解毒消瘤为主要治疗大法。脾气健旺则水谷运化方能正常,从而正气得以恢复。健脾消瘤方由党参、黄芪、白术、茯苓、薏苡仁、淫羊藿、女贞子、黄精、山茱萸、郁金、八月、野葡萄藤、菝葜、藤梨根、守宫、蜈蚣等组成。该方以党参、黄芪、白术、茯苓健脾益气,山茱萸、淫羊藿、女贞子、黄精扶正补虚直中病机之本;郁金、八月札行气,又配野葡萄藤、菝葜、藤梨根、天龙、蜈蚣活血祛瘀消瘤散结。全方以整体布局且兼治标本,共奏扶正化瘀解毒散结之功效,正切大肠癌的病因病机而治之。考虑单用中药作用较弱故配合应用 FOLFOX4 化疗方案治疗,同时中药方剂选用天然药物,不良反应少且能获得较好的临床疗效^[7],在减轻患者症状和缩短病程同时更能切中病机治病求源从而改善生存的可能。

对于晚期结直肠癌症,本研究的结果表明,两种治疗方法均可获得明显的临床效果,同时以健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗组与单纯 FOLFOX4 方案治疗的对照组比较,二者在短期临床疗效上一致;但是对延长中位生存期及 1 年生存率方面,治疗组优于对照组;从临床受益率来看治疗组对改善患者食欲、体力及增加体重方面均优于对照组,这可能与健脾解毒中药能明显改善肠癌患者的脾虚证候有关^[8],同时观察组的毒副反应特别在减少白细胞下降、减轻外周神经毒性和乏力等方面明显少于对照组。健脾消瘤方联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌较单纯 FOLFOX4 方案治疗具有延长中位生存期及

1 年生存率、更高的临床受益率及毒副反应低等优势。但是考虑到本研究的病例数有限,临床治疗观察时间短,因此还需要大样本、多指标地进行临床试验研究来明确健脾消瘤方的作用机理。

[参考文献]

- [1] Grothey A, Deschler B, Kroening H. Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin (FUFOX) in advanced colorectal cancer (abstract) [J]. Proceedings of the American Society of Clinical Oncology, 2002, 21: 129.
- [2] 潘宏铭, 金伟. 结直肠癌肝转移的药物治疗和射频消融治疗的进展[J]. 中国癌症杂志, 2006, 16(10): 81-82.
- [3] 潘海霞, 任刚, 胡洪林, 等. FOLFOX4 方案治疗晚期大肠癌近期疗效分析[J]. 实用医院临床杂志, 2008, 5(6): 65-67.
- [4] 张葆春. 得力士注射液联合 FOLFOX4 方案治疗晚期消化道肿瘤临床观察[J]. 肿瘤基础与临床, 2009, 22(5): 442-443.
- [5] 孙燕, 管忠震, 金懋林, 等. 奥沙利铂单药或与氟尿嘧啶-甲酰四氢叶酸联合应用治疗晚期大肠癌 期临床试用报告[J]. 癌症, 1999, 18(3): 237-249.
- [6] 史勤, 刘静. 健脾益气法应用于大肠癌的临床研究进展[J]. 辽宁中医杂志, 2010, 37(6): 1179-1181.
- [7] 李柳宁, 刘丽荣, 潘宗奇, 等. 健脾补肾祛瘀解毒法联合化疗治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 2009, 36(5): 772-773.
- [8] 吴国琳, 余国友, 李剑平, 等. 扶脾益胃方治疗大肠癌术后化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6): 782-785.

(责任编辑: 马力)