

- 胃炎临床研究概况[J]. 山东中医药大学学报, 2017, 41(2): 189-192.
- [4] 林金坤, 胡品津, 李初俊, 等. 原发性胆汁反流性胃炎诊断的探讨[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(2): 81-83.
- [5] 孙洁, 黄雅慧, 于淑芬. 中医辨证与微观研究相结合辨治胆汁反流性胃炎[J]. 陕西中医, 2011, 32(9): 1198-1200.
- [6] 多潘立酮临床协作组. 多潘立酮及铝碳酸镁治疗胆汁反流性胃炎多中心临床观察[J]. 中华消化杂志, 2003, 23(5): 275-278.
- [7] 程瑛, 胡浩. 蒿芩清胆汤临床应用[J]. 山东中医杂志, 2007, 26(9): 646-647.
- [8] 黄恩流, 马长注. 开郁降逆汤联合穴位按摩治疗胆汁反流性胃炎临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2016, 26(18): 41-42.
- (责任编辑: 吴凌, 刘迪成)

四君子汤加减辅助治疗晚期直肠癌临床研究

贾润霞, 董旭辉

河南中医药大学第三附属医院, 河南 郑州 450000

[摘要] 目的: 观察四君子汤加减方辅助治疗晚期直肠癌的临床疗效。方法: 选取 106 例晚期直肠癌患者, 按照随机数字表法分为观察组 52 例和对照组 54 例。对照组采用 mFOLFOX6 方案化疗, 观察组在对照组治疗基础上给予四君子汤加减治疗。对比 2 组临床疗效, 观察 2 组中医证候、体力状况和生存质量的改善情况, 记录不良反应发生情况。结果: 观察组客观缓解率 (ORR) 为 50.00%, 对照组 ORR 为 44.44%, 2 组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。观察组中医证候疗效总有效率 90.38%, 对照组中医证候疗效总有效率 66.67%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组主症积分均较治疗前降低, Karnofsky 功能状态评分 (KPS 评分) 及 QLQ-C30 评分均较治疗前升高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组主症积分低于对照组, KPS 及 QLQ-C30 评分均高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组骨髓抑制、肝肾损伤、皮疹、恶心呕吐及神经毒性发生率均低于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论: 四君子汤加减辅助治疗晚期直肠癌, 能改善患者的生活质量, 提高中医证候疗效, 减少不良反应发生。

[关键词] 直肠癌; 晚期; 四君子汤; mFOLFOX6 方案; 生存质量; 不良反应

[中图分类号] R735.3*7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 05-0103-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.05.030

Clinical Study on Modified Sijunzi Tang in Adjuvant Treatment for Advanced Rectal Cancer

JIA Runxia, DONG Xuhui

Abstract: Objective: To observe the clinical effect of modified Sijunzi tang in adjuvant treatment for advanced rectal cancer. Methods: Selected 106 cases of patients with advanced rectal cancer, and divided them into two groups randomly, 52 cases in the observation group and 54 cases in the control group. The control group received mFOLFOX6 chemotherapy regimen, while the observation group additionally received modified Sijunzi tang. Compared the clinical effect in both groups, observed the improvements of Chinese medicine syndrome, physical strength and quality of life in both groups, and recorded the occurrence of adverse reactions. Results: The objective remission rate (ORR) was 50.00% in the observation group and 44.44% in the control group, difference being insignificant ($P > 0.05$). The total effective rate of Chinese medicine syndrome

[收稿日期] 2018-06-25

[作者简介] 贾润霞 (1981-), 女, 主治医师, 主要从事肿瘤科临床工作。

[通信作者] 董旭辉, E-mail: dongxuhui321@yeah.net。

was 90.38% in the observation group and 66.67% in the control group, difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the main symptom scores in both groups were lower than those before treatment, and scores of Karnofsky performance status (KPS) and QLQ-C30 were higher than those before treatment, differences being significant ($P < 0.05$); the main symptom scores in the observation group were lower than those in the control group, and scores of KPS and QLQ-C30 were higher than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). The incidences of such adverse reactions as myelosuppression, hepatorenal damage, rash, nausea, vomiting and neurotoxicity in the observation group were respectively lower than those in the control group, differences being significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Sijunzi tang in adjuvant treatment for advanced rectal cancer can improve the quality of life of patients, promote the clinical effect for Chinese medicine syndrome and decrease adverse reactions.

Keywords: Rectal cancer; Advanced stage; Sijunzi tang; mFOLFOX6 regimen; Quality of life; Adverse reactions

直肠癌是消化道最多发的恶性肿瘤之一,因发病早期症状不明显,许多患者一经发现便处于癌症晚期阶段。目前对晚期直肠癌的治疗仍依赖于化疗。在多项关于肿瘤治疗的临床研究中,中西医结合治疗比单纯西医治疗疗效更好,并能减少不良反应^[1]。mFOLFOX6方案是临床治疗直肠癌的常见化疗方案^[2]。本研究采用四君子汤加减辅助mFOLFOX6方案治疗晚期直肠癌,结果报道如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 选取2015年1月—2017年12月河南中医药大学第三附属医院收治的晚期直肠癌患者106例,随机分为观察组52例与对照组54例。观察组男31例,女21例;年龄(62.54 ± 10.17)岁;体质量(53.48 ± 9.63)kg;病理分型:腺癌31例,黏液腺癌9例,未分化癌7例,其他5例;TNM分期:Ⅲ期23例,Ⅳ期29例;转移部位:肺7例,肝13例,淋巴结26例,其他4例。对照组男35例,女19例;年龄(64.73 ± 11.25)岁;体质量(51.27 ± 9.01)kg;病理分型:腺癌33例,黏液腺癌11例,未分化癌6例,其他4例;TNM分期:Ⅲ期28例,Ⅳ期26例;转移部位:肺5例,肝9例,淋巴结30例,其他8例。2组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 诊断标准 参照《中国结直肠癌诊疗规范(2015版)》^[3],根据患者的临床特征及影像学检查、病理和内镜检查综合确诊。

1.3 辨证标准 参照《中医病证诊断疗效标准》^[4]及《恶性肿瘤中医诊疗指南》^[5]中的辨证标准,辨为脾虚气滞、湿毒瘀结证。主症:食后腹胀,体倦乏力,大便溏泄,食少纳差;次症:脘腹隐痛,恶心呕吐,神疲懒言,面色无华;舌脉象:舌质淡胖,脉细弱。

1.4 纳入标准 ①符合上述诊断标准和辨证标准,TNM分期Ⅲ期或Ⅳ期;②有化疗指征,3个月内未接受抗肿瘤治疗;③预计生存期6个月及以上;④经河南中医药大学第三附属医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

1.5 排除标准 ①患有严重基础肝肾疾病或心血管疾病;②合并其他肿瘤;③药物过敏者;④严重感染者;⑤妊娠或哺乳期妇女。

2 治疗方法

2.1 对照组 采用mFOLFOX6化疗方案。第1天:奥沙利铂(江苏恒瑞医药股份有限公司)85 mg/m²,静脉滴注2h;亚叶酸钙(江苏恒瑞医药股份有限公司)400 mg/m²,静脉滴注2h;氟尿嘧啶(通化茂祥制药有限公司)400 mg/m²,静脉注射。第2天和第3天:氟尿嘧啶1200 mg/m²静脉滴注,每天1次。第4~14天:休息。1个疗程为2周,连续治疗2个疗程。化疗前给予保肝等基础治疗,同时预防神经毒性、恶心呕吐,保护胃黏膜。

2.2 观察组 在对照组化疗基础上辅以四君子汤加减治疗。处方:茯苓、党参、白术、清半夏各15g,生姜3片,蒲公英、白花蛇舌草各30g,炙甘草6g。随证加减:血瘀者加桃仁、赤芍各15g;恶心呕吐者加砂仁10g,藿香15g;气虚者加黄芪15g;湿浊者加茵陈30g,木棉花15g;便秘者加大黄5g;热毒者加金盏银盘10g,黄连5g。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①对比2组实体瘤疗效,治疗后将患者分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)、进展(PD)4项。②对比2组中医证候疗效,中医证候按无、轻、中、重度,分别记0、1、2、3分。③观察2组体力状况和生存质量的改善情况,参考Karnofsky功能状态评分标准(KPS):正常100分;能进行正常活动,有轻微症状和体征90分;勉强进行正常活动,有一些症状或体征80分;生活能自理,但不能维持正常生活和工作70分;生活能大部分自理,但偶尔需要别人帮助60分;常需要人照料50分;生活不能自理,需要特别照顾和帮助40分;生活严重不能自理30分;病重,需要住院和积极支持治疗20分;重危,临近死亡10分;死亡0分。QLQ-C30评分参考EORTC生命质量核心量表^[6]。

3.2 统计学方法 采用SPSS17.0统计学软件进行数据统计。

计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 依据实体瘤疗效评价标准^[7]。CR:所有目标病灶消失,任何病理性淋巴结(无论是否为目标病灶)的短轴值 < 10 mm; PR:以临界半径总和为参照,所有目标病灶半径总和至少减小 30%; SD:既达不到 PR 标准、也达不到 PD 标准者; PD:以目标病灶半径的总和最小值为参照(包括最小值等于临界值的情况),所有目标病灶半径总和至少增加 20%,另外,半径总和增加的绝对值 > 5 mm(注:出现新的病灶也可认为是恶化)。客观缓解率(ORR)=(CR 例数 + PR 例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。中医证候疗效标准,痊愈:中医证候积分降低 $\geq 95\%$; 显效: $70\% \leq$ 中医证候积分降低 $< 95\%$; 有效: $30\% \leq$ 中医证候积分降低 $< 70\%$; 无效:中医证候积分降低 $< 30\%$ 。

4.2 2组实体瘤疗效比较 见表1。观察组 ORR 为 50.00%,对照组 ORR 为 44.44%,2组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

4.3 2组中医证候疗效比较 见表2。观察组中医证候疗效总有效率 90.38%,对照组中医证候疗效总有效率 66.67%,2组

比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 2组实体瘤疗效比较

组别	例数	例(%)				ORR(%)
		CR	PR	SD	PD	
观察组	52	2(3.85)	24(46.15)	14(26.92)	12(23.08)	50.00
对照组	54	3(5.56)	21(38.89)	17(31.48)	13(24.07)	44.44

表2 2组中医证候疗效比较

组别	例数	例(%)				总有效
		痊愈	显效	有效	无效	
观察组	52	4(7.69)	16(30.77)	27(51.92)	5(9.61)	47(90.38) ^①
对照组	54	3(5.56)	11(20.37)	22(40.74)	18(33.33)	36(66.67)

与对照组比较, $\textcircled{1}P < 0.05$

4.4 2组治疗前后主症积分、KPS及QLQ-C30评分比较 见表3。治疗后,2组主症积分均较治疗前降低,KPS及QLQ-C30评分均较治疗前升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$);观察组主症积分低于对照组,KPS及QLQ-C30评分均高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 2组治疗前后主症积分、KPS及QLQ-C30评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	分					
		主症积分		KPS评分		QLQ-C30评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	9.26 \pm 4.93	6.01 \pm 3.81 ^{①②}	69.20 \pm 8.53	75.34 \pm 9.28 ^{①②}	68.13 \pm 12.90	79.28 \pm 13.07 ^{①②}
对照组	54	10.03 \pm 5.77	7.76 \pm 5.13 ^①	69.91 \pm 8.05	71.62 \pm 8.27 ^①	68.96 \pm 12.51	73.18 \pm 12.64 ^①

与同组治疗前比较, $\textcircled{1}P < 0.05$; 与对照组治疗后比较, $\textcircled{2}P < 0.05$

4.5 2组不良反应发生情况比较 见表4。观察组骨髓抑制、肝肾损伤、皮疹、恶心呕吐及神经毒性发生率均低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

表4 2组不良反应发生情况比较

组别	例数	例(%)				
		骨髓抑制	肝肾损伤	皮疹	恶心呕吐	神经毒性
观察组	52	13(25.00) ^①	7(13.46) ^①	5(9.62) ^①	17(32.69) ^①	20(38.46) ^①
对照组	54	24(44.44)	16(29.63)	12(22.22)	28(51.85)	33(61.11)

与对照组比较, $\textcircled{1}P < 0.05$

5 讨论

直肠癌是人类胃肠道最常见的恶性肿瘤之一,通常发生于齿状线与乙状结肠交界处。中医学将直肠癌归属于肠覃、肠风、积聚、脏毒、锁肛痔等范畴。目前,直肠癌的发病机制尚不明确,其发生是由多种因素共同作用所致,通常认为与遗传、环境和饮食因素有关。中医学认为,该病的发病内因为脾胃虚弱、正气不足,加之饮食不节、内伤七情等因素,造成大肠传导失司,湿热瘀滞于肠腑,久而蕴结成形发病。内伤七情,气滞血瘀,日久不解而形成肿物。饮食不节,郁久化热成毒,湿热毒邪日久不化而成肿物。正气不足,无以祛邪,内生毒邪日久蕴结成瘤^[8]。直肠癌患者在早期常无明显症状,许多

患者确诊时已处于晚期。因此,对于该病的治疗仍是临床一大难点。化疗是晚期直肠癌患者的主要治疗策略,其目的在于有效控制临床症状,提高患者的生存质量及延长生存时间。

目前,临床对晚期直肠癌患者通常采用 mFOLFOX6 化疗策略,该方案对晚期直肠癌患者的有效缓解率达 45%~69%,中位生存时间达到 12~19.8 个月^[9]。然而,因为该方案不良反应多,部分老年患者耐受性低,mFOLFOX6 方案的应用仍然存在一定的限制^[10]。临床最常见的不良反应为神经毒性反应、骨髓抑制及胃肠道反应^[11]。因此,合理优化化疗方案对晚期直肠癌患者有极为重要的作用。

四君子汤出自《太平惠民和剂局方》,有益气健脾的功效,对脾胃气虚证有较好的疗效。中医对直肠癌病机的认识为病久正气虚损,气虚无力运行则成气滞,无力运化水湿则聚而生痰,无力载血而行则血瘀,最终导致气滞、痰湿与血瘀相互胶着不散而成有形之癥瘕积聚,最终成为癌毒。化疗药物进入人体后,“药毒”又进一步损伤机体,消耗正气,造成正愈虚邪愈实,正虚加重邪实,邪实消耗正气,形成恶性循环。故在治疗直肠癌时,应扶助正气以祛邪。脾为气血生化之源,用四君子汤健脾益气,促进气血生化,恢复正气以抑制肿瘤生长,改善患者的生活质量,预防化疗相关不良反应。故本方用四君子

汤加减治疗晚期直肠癌患者。方中以党参甘温补中、强壮脾胃；白术、茯苓燥湿健脾、助运益气，生姜温中健脾，辅助党参健脾养胃，共奏扶正培本之功；清半夏燥湿化痰散结，蒲公英清热解毒散结，白花蛇舌草清热解毒、消痈散结，三药合用发挥清热解毒祛邪之功。其中党参为补药之长，白花蛇草为解毒祛邪之长，两者合为君药；茯苓、白术助党参益气健脾，蒲公英助白花蛇舌草解毒祛邪，均为臣药；生姜温中散寒，清半夏化痰散结，为佐药；炙甘草调和诸药、益气和中，为使药。本方在四君子汤基础上加上解毒祛邪中药，符合扶正培本、扶正驱邪的理论。

本研究结果显示，观察组 ORR 为 50.00%，对照组 ORR 为 44.44%，2 组比较，差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。可能与入组病例较少有关。治疗后，观察组中医证候疗效总有效率高于对照组 ($P < 0.05$)，主症积分低于对照组 ($P < 0.05$)，KPS 及 QLQ-C30 评分均高于对照组 ($P < 0.05$)，说明四君子汤加减辅助治疗晚期直肠癌，可提高中医证候疗效，改善患者的生存质量。观察组各项不良反应发生率均低于对照组，表明四君子汤加减可减少化疗药物的不良反应。

综上所述，四君子汤加减辅助 mFOLFOX6 方案治疗晚期直肠癌具有较好的疗效，能提高患者的生存质量，减少不良反应发生。

[参考文献]

- [1] 郭晓静, 朱莹杰, 顾缨, 等. 中药对初始治疗失败晚期结直肠癌患者总生存期的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(21): 2293-2297.
- [2] 李国梁. 四君子汤对消化性溃疡患者胃泌素表达水平的影响[J]. 四川中医, 2017, 35(9): 78-80.
- [3] 张志国, 李文文, 杨凡, 等. SOX 联合贝伐单抗和 mFOLFOX6 联合贝伐单抗方案治疗转移性结直肠癌患者疗效和安全性比较[J]. 医学综述, 2018, 24(2): 389-393.
- [3] 国家卫生计生委医政医管局, 中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2015 版)[J]. 中华普通外科学文献(电子版), 2015, 9(6): 506-523.
- [4] 国家中医药管理局. ZY/T001.1 ~ 001.9-94 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 137-138.
- [5] 林洪生. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 339-358.
- [6] 万崇华, 陈明清, 张灿珍, 等. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 中文版评介[J]. 实用肿瘤杂志, 2005, 20(4): 353-355.
- [7] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [8] 许仲宁, 杨宇飞, 何斌, 等. 晚期结直肠癌中医治疗优势病例特点探讨分析[J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 277-279, 288.
- [9] OHTA H, HAYASHI T, MURAI S, et al. Comparison between hypersensitivity reactions to cycles of modified FOLFOX6 and XELOX therapies in patients with colorectal cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(5): 1021-1029.
- [10] KOIKE J, FUNAHASHI K, YOSHIMATSU K, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil, and leovorin for T3 or T4 stage II/III rectal cancer: the FACT trial[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(3): 519-525.
- [11] 孙军, 颜廷华. mFolfox6 方案治疗晚期结直肠癌的疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(11): 168-169.

(责任编辑: 吴凌, 刘迪成)