附桂管食通颗粒提高晚期食管癌生存率临床研究

郑玉玲[1]，陈建设[2]，马纯政[2]，许彦超[2]，陈晓琦[3]，林建州[4]，
李军赛[5]，贺文龙[6]，仝新朵[7]，秦善文[3]，张丽菡[8]

1. 河南中医药大学，河南 郑州 450046；2. 河南省中医院，河南 郑州 450003
3. 河南中医药大学第一附属医院，河南 郑州 450003；4. 林州市中医院，河南 林州 456500
5. 郏县中医院，河南 郏县 467100；6. 南阳张仲景医院，河南 南阳 473000
7. 河南中医药大学第三附属医院，河南 郑州 450003；8. 河南省肿瘤医院，河南 郑州 450003

［摘要］**目的：**研究附桂管食通颗粒对脾肾阳虚、顽痰痼血型晚期食管癌患者治疗后42 d生存率、T细胞亚群、食管癌相关肿瘤标志物的影响。**方法：**纳入9个中心共120例患者，利用区组随机法分为试验1组、试验2组、对照组各40例。试验1组给予附桂管食通颗粒合丁香管食通含化丸；试验2组给予丁香管食通含化丸；对照组给予当归补血汤合桂枝人参汤颗粒，疗程为42 d。比较3组治疗42 d后的生存率、T细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$）及癌胚抗原（CEA）、鳞状上皮细胞癌抗原（SCCA），并进行安全性评价。**结果：**试验1组生存率88.6%、试验2组生存率86.8%、对照组生存率72.2%，3组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，3组$CD4^+$、$CD8^+$、CEA在时间上差异均有统计学意义（$P<0.05$），组间差异无统计学意义（$P>0.05$）。3组$CD3^+$、SCCA在组间和时间上差异均无统计学意义（$P>0.05$）。**结论：**附桂管食通颗粒可一定程度提高晚期食管癌患者生存率，并提高机体免疫功能。

［关键词］晚期食管癌；脾肾阳虚，顽痰痼血证；附桂管食通；生存率；T淋巴细胞
［中图分类号］R735.1 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）18-0124-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.18.025

Clinical Study on Fugui Guanshitong Granules Improving Survival Rates of Patients with Advanced Esophageal Cancer

ZHENG Yuling[1], *CHEN Jianshe*[2], *MA Chunzheng*[2], *XU Yanchao*[2], *CHEN Xiaoqi*[3], *LIN Jianzhou*[4], *LI Junsai*[5], *HE Wenlong*[6], *TONG Xinduo*[7], *QIN Shanwen*[3], *ZHANG Lihan*[8]

1. He'nan University of Chinese Medicine, Zhengzhou He'nan 450046, China; 2. He'nan Province Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou He'nan 450003, China; 3. The First Affiliated Hospital of He'nan University of Chinese Medicine, Zhengzhou He'nan 450003, China; 4. Linzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linzhou He'nan 456500, China; 5. Jia County of Chinese Medicine, Jiaxian He'nan 467100, China; 6. Zhang Zhongjing Hospital in Nanyang, Nanyang He'nan 473000, China; 7. Third Affiliated Hospital of He'nan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou He'nan 450003, China; 8. He'nan Cancer Hospital, Zhengzhou He'nan 450003, China

Abstract: Objective: To study the effect of Fugui Guanshitong Granules on survival rates, T lymphocytes and tumor markers related to esophageal cancer in patients with advanced esophageal cancer of spleen-kidney yang deficiency and lingering phlegm and obstinate blood type in 42 days after treatment. **Methods:** A total of 120 cases of patients from nine centers were included and divided into the trial group

［收稿日期］2022-09-04
［修回日期］2023-07-18
［基金项目］国家中医药百千万人才支持计划-岐黄学者（国中医药人教涵〔2018〕284号）；全国名老中医药专家传承工作室建设项目（国中医药人教函〔2022〕75号）；国家中医临床研究基地科研专项（2019JDZX001，2019JDZX028）
［作者简介］郑玉玲（1955-），女，医学博士，主任医师，教授，博士后导师，E-mail：1475124850@qq.com。

1，the trial group 2 and the control group according to the block randomization method，with 40 cases in each group. The trial group 1 was treated with Fugui Guanshitong Granules and Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills；the trial group 2 was treated with Dingxiang Guanshitong Hanhua Pills；the control group was treated with Danggui Buxue Decoction and Guizhi Renshen Decoction Granules. All the groups were treated for 42 days. The survival rates，T lymphocytes ($CD3^+$，$CD4^+$，$CD8^+$)，carcinoembryonic antigen (CEA)，and squamous cell carcinoma antigen (SCCA) in the three groups were compared after 42 days of treatment，and the safety was evaluated. **Results**：The survival rate was 88.6% in the trial group 1，86.8% in the trial group 2，and 72.2% in the control group，there was no significant difference among the three goups ($P>0.05$). After treatment，the differences of $CD4^+$，$CD8^+$，and CEA in the three groups were significant in time ($P<0.05$)，but there was no significant difference in the comparison among the three groups ($P>0.05$). There was no significant difference in $CD3^+$ and SCCA among the three groups or the comparison of time ($P>0.05$). **Conclusion**：Fugui Guanshitong Granules for patients with advanced esophageal cancer can improve their survival rates and immune function.

Keywords：Advanced esophageal cancer；Spleen– kidney yang deficiency，lingering phlegm and obstinate blood syndrome；Fugui Guanshitong；Survival rates；T lymphocytes

食管癌(EC)发病率和死亡率居恶性肿瘤的前位，虽然近年来免疫和靶向治疗发展迅速[1-2]，但手术、放疗、射频消融、离子支架植入等局部治疗仍是EC患者的首选治疗手段。针对晚期EC患者，在局部治疗基础上辅以免疫治疗、姑息性化疗等全身治疗，虽然可在一定程度上延长患者生存期，但其带来的严重副反应及高额经济花费，令患者难以坚持治疗[3-4]，因此，中医药成为重要的选择。目前晚期EC辨证分型尚无统一标准，考虑到晚期EC不能再进行手术、放疗、化疗或化疗后疾病进展的，多以正气大虚衰竭且邪盛为主，治疗不可一味祛邪或是扶正，二者兼顾方可达到标本兼治的目的，故治法应以扶正固本为主，辅以理气、化痰、祛瘀等。

晚期EC的直接病位在食管，间接病位是肝、胃、脾、肾。病机是正气虚衰，顽痰痼血。扶正固本，化痰破血是其主要治法。郑玉玲团队前期运用锡类散局部含化联合扶正固本通噎颗粒治疗晚期EC，临床疗效显著。课题组在此基础上优化，凝练出治疗晚期EC的中医药综合治疗方案。重视局部治疗结合辨证论治，并作为核心方案。局部治疗主要是采用丁香管食通含化丸，该药具有益气养血、消痰化瘀的作用。该药含化，徐徐进入食管，在EC灶局部有较高的药物浓度，作用主要是缓解EC患者进食困难的症状。同时，根据晚期EC正气虚衰、顽痰痼血的病机，采用从临床总结出的附桂管食通颗粒，以调补肾、肝、脾、胃的功能，同时具有化痰破血的功能。附桂管食通颗粒是郑玉玲教授的经验方，在既往的临床应用中显示了较好的临床疗效，因晚期EC患者生存率低，不设安慰剂对照，所以对照组给予当归补血汤合桂枝人参汤颗粒。结果报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 ①经过明确病理诊断后确诊为EC。参考2017年颁布实施的国际抗癌联盟(UICC)及美国癌症联合会(AJCC)最新版食管癌TNM分期(第8版)标准[5]。②组织学分型为鳞状细胞癌。③病理分级(G)：Gx分级情况下不能确定，按G1分期；G1为分化好；G2为中分化；G3为分化差；G4未分化，则按G3鳞状细胞癌分期。

1.2 辨证标准 参考《中医肿瘤学》[6]中EC证型制定标准，以及郑玉玲教授团队共同拟定EC脾肾阳虚、顽痰痼血证的临床诊断标准拟定。①进食不下；②有轻度、中度或重度哽咽感；③泛吐水或涎或稀痰或泡沫；④面色苍白，乏力少气；⑤形寒怕

冷；⑥面部或双下肢水肿；⑦大便不调；⑧舌质淡胖、少苔，脉沉细或细弱。具备①②③中的2项，加④⑤⑥⑦⑧中的2项，即可诊断。由2位副主任医师以上级别的医师判定后，方可纳入。

1.3 纳入标准 符合上述中西医诊断及辨证标准；不能手术、放疗、化疗或化疗后疾病进展的EC患者；性别不限，年龄不限；预计生存时间 >20 d者；KPS评分 ≥40分；治疗前尚能口服中药者；血常规和心、肝、肾功能正常；患者在知情同意的情况下，自愿签署知情同意书者。

1.4 排除标准 妊娠及哺乳期妇女；患有精神病，难以配合治疗者；对药物过敏者；有严重肝、肾、心脏和造血系统疾病者；无明确病理诊断者；已参加其他临床研究者；根据研究者的判断，具有降低入组可能性或使入组复杂化的其他病变或情况，如工作环境经常变动、生活环境不稳定等易造成失访的情况。

1.5 剔除标准 不符合纳入标准者，符合排除标准者；无服药后任何可评价记录的病例。剔除的病例应说明原因，其病例报告表(CRF)应保留备查。

1.6 脱落标准 符合纳入标准而因各种原因未完成试验的受试者，当属脱落受试者。它包括受试者自行退出及研究定受试者退出两种情况。

1.7 一般资料 选取林州市中医院、郏县中医院、南阳张仲景医院、河南中医药大学第一附属医院、河南中医药大学第三附属医院、河南省肿瘤医院、嵩县中医院、洛阳市中医院、济源市中医院，共9个医院收治的晚期EC患者120例，利用区组随机法分为试验1组、试验2组、对照组各40例。研究期间共有11例脱落(试验1组5例，试验2组2例，对照组4例)。最终纳入统计分析病例资料的共109例。试验1组35例，男22例，女13例；平均年龄(72.14±8.09)岁。试验2组38例，男21例，女17例；平均年龄(69.34±10.12)岁。对照组36例，男16例，女20例；平均年龄(72.44±10.68)岁。3组性别、年龄、西医诊断、食管癌病程、手术切除史、化疗治疗、放疗治疗、靶向治疗、局部化疗、光动力治疗、免疫治疗等方面经统计学处理，差异均无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。见表1。本研究方案通过河南省中医院伦理委员会批准[2019医院伦理审第(36)号]。

表1 3组一般资料比较

特征	项目	试验1组(例数=35)	试验2组(例数=38)	对照组(例数=36)	统计量	P值
年龄(岁)		72.14±8.09	69.34±10.12	72.44±10.68	1.152	0.320①
性别	男	22	21	16	2.453	0.293②
	女	13	17	20		
文化程度	初中及以下	30	30	33	-	0.210③
	高中	3	8	3		
	大学及以上	2	0	0		
职业	工人	3	3	2	-	0.683③
	农民	29	33	34		
	其他	3	2	0		
过敏史	无	34	37	36	-	0.768③
	有	1	1	0		
吸烟史	无	28	26	29	1.920	0.383②
	有	7	12	7		
饮酒史	无	29	31	32	0.844	0.656②
	有	6	7	4		
西医诊断	Ⅲ	14	17	17	0.610	0.737②
	Ⅳ	21	21	19		
食管癌病程(月)		9(2，22)	15(8，28.25)	12.5(5.25，18)	2.519	0.284④
手术切除史	无	10	15	11	1.128	0.569②
	有	25	23	25		
化疗治疗	无	12	11	6	2.801	0.247②
	有	23	26	29		
放疗治疗	无	14	9	11	2.270	0.321②
	有	21	29	25		
靶向治疗	无	30	36	35	-	0.1667③
	有	5	2	1		
局部化疗	无	35	37	36	-	0.999③
	有	0	1	0		
光动力治疗	无	35	36	35	-	0.772③
	有	0	2	1		
免疫治疗	无	34	37	34	-	0.841③
	有	1	1	2		
冠心病	无	34	37	33	-	0.526③
	有	1	1	3		
高血压	无	29	34	33	-	0.498③
	有	6	4	3		
糖尿病	无	32	37	34	-	0.441③
	有	3	1	2		
其他病史	无	31	36	36	-	0.183③
	有，未治愈	3	2	0		
	有，已治愈	1	0	0		

注：①表示组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA)；②表示组间比较采用Pearson χ^2检验；③表示组间比较采用Fisher's精确概率法；④表示组间比较采用Kruskal-Wallis H检验。

2 治疗方法

2.1 试验1组 给予附桂管食通颗粒及丁香管食通含化丸。附桂管食通颗粒(肉桂5 g，党参、熟地黄、淮山药各15 g，丁香、水蛭各3 g，制附子、制南星、生姜各9 g。四川新绿色股份有限公司提供)，每

天1剂，分3次服用，连用42 d。丁香管食通含化丸(由人参、熟地黄、肉桂、海藻等组成。四川新绿色股份有限公司提供，河南省中医院药房制成丸剂，生产批号20200801)，每次1丸，每天3次，含化服用，连用42 d。

2.2　试验2组　给予丁香管食通含化丸。规格、服用方法同试验1组。

2.3　对照组　给予当归补血汤合桂枝人参汤颗粒。按《肿瘤中医诊疗指南》[7]中EC气虚阳微证推荐的主方，处方：黄芪、党参、白术、熟地黄各15 g，当归30 g，干姜6 g，白芍12 g，桂枝、制半夏各9 g，急性子5 g。四川新绿色股份有限公司提供，每天1剂，分3次服用，连用42 d。

注：以上3组药物均由河南省中医院药房分发，按每位受试者应诊顺序发放并记录在册；每次随访均需记录受试者本周期服用及归还的药品数量。因晚期EC患者的身体状况已经很差，生存时间比较短，在本试验研究者的知情下，允许服用中药期间同时给予基础治疗，如适当营养支持、对症治疗等。

3　观察指标与统计学方法

3.1　观察指标　①治疗后42 d生存率、T细胞亚群测定、EC相关肿瘤标志物。②安全性评价。生命体征包括：心率、呼吸、血压、体温；实验室检查包括血常规、尿常规、肝功能、肾功能；心电图以及不良事件记录。每7 d访视1次，14 d进行1次全面复查，随访至42 d。

3.2　统计学方法　采用SPSS25.0统计学软件进行数据处理，定量变量数据根据其正态性用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)，或中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示，定性变量用频数表示。3组基线资料比较，定量变量根据其正态性采用单因素ANOVA方差分析、Kruskal-Wallis H检验，定性变量采用Pearson χ^2检验或Fisher's精确概率法。3组患者治疗前与治疗后的前后测量资料的分析，采用广义估计方程，两两比较采用Bonferroni法进行校正。$P<0.05$为差异有统计学意义。

4　治疗结果

4.1　3组治疗后生存率比较　见表2。经χ^2检验，治疗42 d后，试验1组生存率88.6%、试验2组生存率86.8%，均高于对照组生存率72.2%。3组比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

表2　3组治疗后生存率比较　例(%)

组　别	例数	存活	死亡	χ^2值	P值
试验1组	35	31(88.6)	4(11.4)		
试验2组	38	33(86.8)	5(13.2)	4.036	0.133
对照组	36	26(72.2)	10(27.8)		

4.2　3组治疗前后CD3$^+$计数比较　3组治疗前后CD3$^+$计数经广义估计方程检验显示，①组间比较结果：Wald χ^2=1.399，P=0.497，组间差异无统计学意义。②前后测量时间比较结果：Wald χ^2=6.173，P=0.103，时间因素差异无统计学意义。表明3组方案治疗后CD3$^+$计数在组间及时间因素方面，差异均无统计学意义($P>0.05$)。

4.3　3组治疗前后CD4$^+$计数比较　3组治疗前后(两两时间点比较)CD4$^+$计数经广义估计方程检验显示，①组间比较结果：Wald χ^2=0.409，P=0.815，组间差异无统计学意义。②前后测量时间比较结果：Wald χ^2=11.466，P=0.009，时间因素差异有统计学意义。不同测量时间点两两比较结果，见表3；构建的广义估计方程式相关参数，见表4。表明3组治疗方案治疗后CD4$^+$计数随时间变化而变化，而组间CD4$^+$计数比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.4　3组治疗前后CD8$^+$计数比较　3组治疗前后CD8$^+$计数经广义估计方程检验显示，①组间比较结果：Wald χ^2=0.095，P=0.954，组间差异无统计学意义。②前后测量时间比较结果：Wald χ^2=17.737，$P<0.001$，时间因素差异有统计学意义。不同测量时间点两两比较结果，见表5；构建的广义估计方程式相关参数，见表6。表明3组治疗方案治疗后肿瘤患者CD8$^+$计数随时间变化而变化，但组间CD8$^+$计数比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.5　3组治疗前后SCCA水平比较　3组治疗前后SCCA经广义估计方程检验显示，①组间比较结果：Wald χ^2=4.872，P=0.088，组间差异无统计学意义。②前后测量时间比较结果：Wald χ^2=1.529，P=0.676，时间因素差异无统计学意义。表明3组方案治疗后SCCA水平在组间及时间因素方面均差异无统计学意义($P>0.05$)。

4.6　3组治疗前后CEA水平比较　3组治疗前后CEA经广义估计方程检验显示，3组治疗前后CEA水平所示，①组间比较结果：Wald χ^2=6.945，P=

0.031＜0.05，组内差异无统计学意义，组间两两比较结果，见表7。②前后测量时间比较结果：Wald χ^2=9.063，P=0.028＜0.05，时间因素差异有统计学意义，不同测量时间点两两比较结果，见表8；构建的广义估计方程式相关参数，见表9。表明3组治疗方案治疗后患者的CEA随时间变化而变化，组间CEA差异有统计学意义（P＜0.05）。

表3 3组治疗前后CD4⁺计数测量时间点两两比较

时间点	均值差值	差值95%*CI*		*P*值
		下限	上限	
访视1 VS. 访视3	9.28	−19.37	37.93	0.526
访视1 VS. 访视5	−9.53	−48.01	28.95	0.627
访视1 VS. 访视7	−27.62	−67.87	12.64	0.179
访视3 VS. 访视5	−18.81	−41.83	4.21	0.109
访视3 VS. 访视7	−36.89	−60.15	−13.64	0.002
访视5 VS. 访视7	−18.08	−43.59	7.42	0.165

注：访视1为治疗前，访视3为治疗14 d，访视5为治疗28 d，访视7为治疗结束。访视1、3、5、7时间点与CD4⁺计数测量时间点一致；两两比较*P*值为经Bonferroni法校正后的结果

表4 3组治疗前后CD4⁺计数广义估计方程参数估计结果

参数	B	SE	95% Wald置信区间		假设检验		
			下限	上限	Wald χ^2	自由度	*P*值
常数	404.71	93.28	221.89	587.53	18.825	1	0
[组别=0]	60.01	134.53	−203.67	323.69	0.199	1	0.656
[组别=1]	79.91	130.24	−175.36	335.18	0.376	1	0.540
[组别=2]	–	–	–	–	–	–	–
[时间点=1]	−27.62	20.54	−67.87	12.64	1.808	1	0.179
[时间点=3]	−36.89	11.86	−60.15	−13.64	9.670	1	0.002
[时间点=5]	−18.08	13.01	−43.59	7.42	1.931	1	0.165
[时间点=7]	–	–	–	–	–	–	–

注：试验1组=0，试验2组=1，对照组=2

表5 3组治疗前后CD8⁺计数测量时间点两两比较

时间点	均值差值	差值95%*CI*		*P*值
		下限	上限	
访视1 VS. 访视3	−8.34	−38.76	22.08	0.591
访视1 VS. 访视5	−34.45	−55.04	−13.85	0.001
访视1 VS. 访视7	−65.94	−97.07	−34.81	＜0.001
访视3 VS. 访视5	−26.10	−62.05	9.84	0.155
访视3 VS. 访视7	−57.60	−97.86	−17.33	0.005
访视5 VS. 访视7	−31.49	−54.85	−8.14	0.008

注：访视1为治疗前，访视3为治疗14 d，访视5为治疗28 d，访视7为治疗结束。访视1、3、5、7时间点与CD8⁺计数测量时间点一致；两两比较*P*值为经Bonferroni法校正后的结果

表6 3组治疗前后CD8⁺水平广义估计方程参数估计结果

参数	B	SE	95% Wald置信区间		假设检验		
			下限	上限	Wald χ^2	自由度	*P*值
常数	316.48	65.72	187.66	445.29	23.187	1	0
[组别=0]	17.36	87.11	−153.37	188.09	0.040	1	0.842
[组别=1]	26.69	87.56	−144.92	198.29	0.093	1	0.761
[组别=2]	–	–	–	–	–	–	–
[时间点=1]	−65.94	15.88	−97.07	−34.81	17.232	1	0
[时间点=3]	−57.60	20.54	−97.86	−17.33	7.861	1	0.005
[时间点=5]	−31.49	11.91	−54.85	−8.14	6.987	1	0.008
[时间点=7]	–	–	–	–	–	–	–

注：试验1组=0，试验2组=1，对照组=2

表7 3组CEA水平组间两两比较

时间点	均值差值	差值95%*CI*		*P*值
		下限	上限	
试验1组 VS. 试验2组	−0.22	−1.18	0.73	1
试验1组 VS. 对照组	0.83	−0.10	1.75	0.096
试验2组 VS. 对照组	1.05	0.02	2.09	0.045

注：两两比较*P*值为经Bonferroni法校正后的结果

表8 3组治疗前后CEA水平测量时间点两两比较

时间点	均值差值	差值95%*CI*		*P*值
		下限	上限	
访视1 VS. 访视3	0.17	−0.19	0.54	1
访视1 VS. 访视5	0.06	−0.43	0.54	1
访视1 VS. 访视7	−0.96	−2.46	0.55	0.563
访视3 VS. 访视5	−0.11	−0.41	0.19	1
访视3 VS. 访视7	−1.13	−2.57	0.31	0.232
访视5 VS. 访视7	−1.01	−2.56	0.53	0.504

注：访视1为治疗前，访视3为治疗14 d，访视5为治疗28 d，访视7为治疗结束。访视1、3、5、7时间点与CEA水平测量时间点一致；两两比较*P*值为经Bonferroni法校正后的结果

表9 3组CEA水平广义估计方程参数估计结果

参数	B	SE	95% Wald置信区间		假设检验		
			下限	上限	Wald χ^2	自由度	*P*值
常数	3.48	0.58	2.34	4.62	35.702	1	0
[组别=0]	0.83	0.39	0.07	1.58	4.602	1	0.032
[组别=1]	1.05	0.43	0.21	1.90	5.920	1	0.015
[组别=2]	–	–	–	–	–	–	–
[时间点=1]	−0.96	0.57	−2.07	0.16	2.806	1	0.094
[时间点=3]	−1.13	0.55	−2.20	−0.06	4.274	1	0.039
[时间点=5]	−1.01	0.59	−2.16	0.14	2.986	1	0.084
[时间点=7]	–	–	–	–	–	–	–

注：试验1组=0，试验2组=1，对照组=2

4.7 安全性评价 3组不良事件情况，试验1组35例发生6例（17.14%），试验2组38例发生7例（18.42%），对照组36例发生7例（19.44%），包括腹泻、发热、口干、咽痛、不能进食、肺部感染等，经分析考虑绝大多数和药物不相关，3组比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），3组均无严重相关并发症。

5 讨论

EC的发病因素有痰、瘀、热、毒、虚，基本病机为本虚标实，治疗上当标本同治。《素问·评热论》言："邪之所凑，其气必虚。"虚有阴阳气血之分，而晚期EC患者往往非一隅之虚，故扶正补虚当从全身论治，兼顾人体气血阴阳[8]；"标实"应着眼于局部肿块，治以化痰、活瘀、行气、散结等"消"法[9]。晚期EC直接病位在食管，间接病位在肝、胃、脾、肾[10]。附桂管食通颗粒是治疗EC中病机为"正衰邪盛""脾肾阳虚，属正气大衰，顽痰痼血结于食管，极难救治"的组方。通过温补脾肾、回阳救逆、消痰逐瘀等治法，以达到控制晚期EC发生发展的目的。本研究应用附管管食通颗粒联合丁香管食通含化丸治疗晚期EC，将中医理念与临床研究创新性结合，为研究中医治疗EC疾病的机制提供了新思路。

丁香管食通含化丸是郑玉玲教授长期临床实践结合丰富的理论知识总结而来，由丁香、沉香、人参、熟地黄等药组成，目前已获得国家发明专利。方中丁香归肺、脾、胃、肾经，甘温走脾胃，降逆升陷，止呕哕，为治疗气逆、脾胃之要药；沉香入肾、命门二经，引药入肾经，补五脏，壮元阳，属阳而性沉，既温中行气、降逆止呕，又温肾纳气；两者相合，共奏温中降逆、理气通噎之功。

附桂管食通颗粒是郑玉玲教授长期临床实践结合丰富的理论知识总结而来，由制附子、肉桂、党参、熟地黄、山药、丁香、水蛭、制南星、生姜等药物组成，以制附子、肉桂为君，制附子辛、甘、大热，归心、肾、脾经，有回阳救逆、补火助阳之功；肉桂辛、甘、大热，归心、肾、肝、脾经，有补火助阳、温通经脉、引火归元之功，两者合用，振奋一身之元阳，专治肾阳不足，命门火衰之证；党参、熟地黄、生姜三药为臣，党参补肺脾肾气，熟地黄补血填精，气血共调，两药配合君药，则一身之气血阴阳共调；生姜辛、微温，温中止呕，有"呕家圣药"之称，主降噎膈之逆气，温复中焦，亦为臣药；噎膈晚期，脾肾亏虚，顽痰痼结，非一般化痰药所能解，方中配以制南星、水蛭，破瘀开结，化痼结之顽痰瘀血；然噎膈晚期，正气大虚，除邪亦需扶正，顽痰阻滞，津液不化，郁而化热，阴津弥乏，故加山药，养受损之阴，除郁遏之火；以上各药共为佐药；丁香辛、甘、温，归脾、胃、肾、肺经，有温中降逆、温肾助阳之功，与附子、肉桂相合，引药入肾经，补肾阳、纳肾气，专主于肾；且本药有降逆止呃之功，与生姜相合，降脾胃逆气之功增，专治噎膈患者吞咽不下，故为使药。以上诸药，扶正与祛邪共行，共奏温补脾肾、回阳救逆、消痰逐瘀之功。

本研究分为3组进行观察，附桂管食通颗粒联合丁香管食通含化丸试验1组、丁香管食通含化丸试验2组与当归补血汤合桂枝人参汤颗粒对照组，给予不同的干预措施，应用中央随机分组方法，通过对病变部位、前期治疗方案等影响因素进行控制，实现组间基线的均衡。运用SAS统计分析软件产生随机方案，按照试验1组：试验2组：对照组=1：1：1进行受试者随机化和治疗方案指定。检测指标T细胞亚群（$CD3^+$、$CD4^+$、$CD8^+$）及CEA、SCCA，在纳入研究时、7 d、14 d、21 d、28 d、35 d、42 d进行重复测量。目前，国内对多个相关定性因变量的分析方法为多水平模型和广义估计方程，在弱相关和小样本时，广义估计方程比多水平模型稳定[11-15]。本研究数据为重复测量数据，符合线性混合模型和广义估计方程的应用要求，对于小样本数据，应用广义估计方程能得到更为稳定的结果。课题研究因受疫情影响，部分患者存在数据缺失，加上样本量相对较少，数据存在不符合正态分布、缺失值较多等问题，故本研究采用广义估计方程分析更为合理。

本研究发现，试验1组与试验2组生存率均高于对照组，且试验1组高于试验2组，趋势上具有一定优势。经3种方案治疗后，$CD4^+$、$CD8^+$、CEA水平等方面在时间上差异均具有统计学意义（$P<0.05$）。3种方案治疗后$CD4^+$、$CD8^+$随时间变化而变化，通过测量时间点两两比较发现3种治疗方案均可提高$CD4^+$、$CD8^+$水平，而$CD3^+$、SCCA水平在组

间及时间因素方面均差异无统计学意义。治疗后，$CD4^+$水平在第7次随访与第3次随访相比，$CD4^+$计数增高，表明随着时间的累积，药物在一定程度上能提高$CD4^+$的水平，增强机体免疫力。治疗后，$CD8^+$水平在第5次随访、第7次随访与基线比较，$CD8^+$计数增高，表明随着治疗时间的延长，药物有效；第7次随访分别与第3次、第5次随访相比，差异均有统计学意义，表明随着治疗时间的延长，药物有效。中医药可能通过多种途径改善EC患者免疫状态，调控肿瘤免疫微环境，与免疫检查点抑制剂联合应用起到增效减毒的作用[16-17]。CEA水平组间比较发现试验2组与对照组比较P为0.045，较为接近0.05，考虑不具有差异。CEA水平时间上虽然总体比较有意义，但测量时间点两两比较均为阴性结果，可能是因为有4个测量时间点，两两比较的时候需要比较6次，经Bonferroni法校正后的结果偏保守，犯二类错误的概率增加，即假阴性结果概率增加。安全性方面，试验1组、试验2组不良反应发生率均低于对照组，3种治疗方案差异无统计学意义（$P>0.05$），均无严重相关并发症发生。因此，3种方案在一定程度上均可增强患者抗肿瘤免疫能力，试验1组与试验2组生存率均高于对照组，在一定程度上能提高患者生存率，且安全性较高。

综上所述，应用附桂管食通颗粒联合丁香管食通含化丸、丁香管食通含化丸、当归补血汤合桂枝人参汤加减颗粒治疗晚期EC均能增强机体免疫功能。

研究的局限性主要受疫情、时间周期和经费等限制，存在一定的缺失值，未能对临床研究产生效应的作用机制进行系统评价。因此，在以后的研究中应对药物的具体作用机制进行深入探讨。

[参考文献]

[1] 国家癌症中心食管癌多学科协作组，中华医学会胸心血管外科学分会食管疾病学组，中国医师协会胸外科医师分会食管外科专家委员会，等. 中国食管癌围手术期免疫治疗专家共识(2021年)[J]. 中华胸部外科电子杂志，2022，9(1)：12-22.
[2] 潘锋. 分子生物学探索为食管癌靶向治疗开拓新思路[J]. 中国医药导报，2022，19(3)：1-3.
[3] 郑玉玲，陈玉龙. 中医药治疗食管癌研究述评[J]. 中医肿瘤学杂志，2020，2(3)：1-4.
[4] 王程浩，韩泳涛. 2020年中国临床肿瘤学会《食管癌诊疗指南》解读[J]. 肿瘤预防与治疗，2020，33(4)：285-290.
[5] 李浩森，孙海波，郑燕，等. AJCC/UICC第八版食管及食管胃交界部癌TNM分期解读及中文版主要内容[J]. 中国胸心血管外科临床杂志，2017，24(2)：87-92.
[6] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 北京：中国中医药出版社，2011.
[7] 中华中医药学会. ZYYXH/T136～156—2008 肿瘤中医诊疗指南[S]. 北京：中国中医药出版社，2008：17-20.
[8] 王靖怡，高嘉良，王阶. 补法精义与体会[J]. 中医杂志，2020，61(19)：1738-1740，1744.
[9] 陶林，张入元，刘玉良. 消法探赜[J]. 浙江中医药大学学报，2021，45(11)：1188-1191.
[10] 郑玉玲，陈玉龙. 中医药治疗食管癌研究述评[J]. 中医肿瘤学杂志，2020，2(3)：1-4.
[11] 罗家洪，万崇化. 高级医学统计学[M]. 北京：科学出版社，2014.
[12] 冯国双，罗凤基. 医学案例统计分析及SAS应用[M]. 北京：北京大学医学出版社，2011.
[13] 张华君，闵捷. 广义估计方程与多水平模型在相关资料中的比较研究[J]. 中国卫生统计，2012，29(2)：214-216，219.
[14] 毛广运，沈恬，陈常中，等. 广义估计方程在多元统计分析中的运用及检验效率评价[J]. 中国卫生统计，2014，31(1)：123-125.
[15] 张文彤，田晓燕. 基于广义估计方程的多重应答资料统计分析方法[J]. 中国卫生统计，2004，21(3)：10-12.
[16] 孙旭，郑玉玲，刘怀民. 中医药在食管癌免疫治疗中的研究与思考[J]. 中医肿瘤学杂志，2020，2(3)：10-14，30.
[17] 高铭，王彤，杨春宇，等. 基于肿瘤微环境的中医药免疫治疗最新进展[J]. 中国免疫学杂志，2021，37(4)：506-510.

（责任编辑：刘淑婷）