益气扶正解毒汤加减治疗胃癌术后化疗患者疗效观察及对肿瘤标志物、胃肠功能的影响

刘学艳[1]，裴俊文[2]，王芳[1]

1. 郑州大学附属肿瘤医院普五病区，河南 郑州 450000
2. 郑州大学附属肿瘤医院中西医五病区，河南 郑州 450000

［摘要］**目的：**观察益气扶正解毒汤加减治疗胃癌术后化疗患者的临床疗效及对肿瘤标志物、胃肠功能的影响。**方法：**选取124例胃癌术后化疗患者，采用随机数字表法分为对照组和试验组各62例。对照组给予注射用奥沙利铂静脉滴注、卡培他滨片口服治疗，试验组在对照组基础上加用益气扶正解毒汤加减治疗。2组疗程均为1个月。比较2组临床疗效及肠鸣音恢复、首次排气、排便时间，以及2组治疗前后中医证候评分、肿瘤标志物［细胞角蛋白19血清片段21-1（CYFRA21-1）、糖类抗原199（CA199）、组织多肽特异性抗原（TPS）、人附睾蛋白4（HE4）］水平、炎症因子［白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-10（IL-10）］水平、外周血T淋巴细胞$CD4^+$、$CD8^+$、$CD4^+/CD8^+$水平。**结果：**试验组总有效率为83.87%，对照组为66.13%，2组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，试验组肠鸣音恢复、首次排气及排便时间均短于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。治疗后，2组上腹痛、腹胀、乏力、食少等中医证候评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组上述各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清CYFRA21-1、CA199、TPS、HE4水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组上述各项指标均低于对照组（$P<0.05$）。治疗后，2组血清IL-6、IL-10、$CD8^+$水平均较治疗前降低（$P<0.05$），$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均较治疗前升高（$P<0.05$）；且试验组IL-6、IL-10、$CD8^+$水平均低于对照组（$P<0.05$），$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于对照组（$P<0.05$）。**结论：**益气扶正解毒汤加减治疗胃癌术后化疗患者可提高临床疗效，改善中医证候，降低肿瘤标志物水平，增强免疫功能，有助于促进胃肠功能恢复。

［关键词］胃癌；益气扶正解毒汤；奥沙利铂；卡培他滨；胃肠功能；肿瘤标志物；免疫功能
［中图分类号］R735.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）22-0134-05
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.22.026

Curative Observation on Modified Yiqi Fuzheng Jiedu Decoction on Patients with Postoperative Chemotherapy for Gastric Cancer and Its Effect on Tumor Markers and Gastrointestinal Function

LIU Xueyan[1], *PEI Junwen*[2], *WANG Fang*[1]

1. The Fifth Ward of General Surgery, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou Henan 450000, China; 2. The Fifth Ward of Integrated Chinese and Western Medicine, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou Henan 450000, China

Abstract: Objective: To observe the curative effect of modified Yiqi Fuzheng Jiedu Decoction on patients with postoperative chemotherapy for gastric cancer and its effect on tumor markers and gastrointestinal function. **Methods:** A total of 124 cases of patients with postoperative chemotherapy for gastric cancer were divided into the control group and the trial group according to the random number table

［收稿日期］2022-11-05
［修回日期］2023-08-21
［作者简介］刘学艳（1987-），女，主管护师，E-mail：yanyanyan798@163.com。

method, with 62 cases in each group. The control group was treated with intravenous injection of Oxaliplatin and oral administration of Capecitabine Tablets, and the trial group was additionally treated with modified Yiqi Fuzheng Jiedu Decoction based on the treatment of the control group. The treatment courses in the two groups lasted for 1 month. Clinical effects and the time of recovery of bowel sounds, first exhaust, and defecation were compared between two groups. Traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores and the levels of tumor markers [serum cytokeratin 19 fragment 21-1 (CYFRA21-1), carbohydrate antigen 199 (CA199), tissue peptide specific antigen (TPS), and human epididymal protein 4 (HE4)], inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6) and interleukin-10 (IL-10)], and T lymphocytes [$CD4^+$, $CD8^+$, and $CD4^+/CD8^+$] in peripheral blood were compared before and after treatment between the two groups. **Results**: The total effective rate was 83.87% in the trial group and 66.13% in the control group, the difference being significant ($P<0.05$). After treatment, the time of recovery of bowel sounds, first exhaust, and defecation in the trial group was earlier than that in the control group ($P<0.05$). After treatment, TCM syndrome scores of upper abdominal pain, abdominal distension, fatigue, and poor intake in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above scores in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of CYFRA21-1, CA199, TPS, and HE4 in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the above indicators in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$). After treatment, the levels of IL-6, IL-10, and $CD8^+$ in serum in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P<0.05$), and the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ were increased when compared with those before treatment ($P<0.05$); the levels of IL-6, IL-10, and $CD8^+$ in the trial group were lower than those in the control group ($P<0.05$), and the levels of $CD4^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the trial group were higher than those in the control group ($P<0.05$). **Conclusion**: For patients with postoperative chemotherapy for gastric cancer, modified Yiqi Fuzheng Jiedu Decoction can enhance clinical effects, improve TCM syndromes and immune function, reduce the levels of tumor markers, and help promote the recovery of gastrointestinal function.

Keywords: Gastric cancer; Yiqi Fuzheng Jiedu Decoction; Oxaliplatin; Capecitabine; Gastrointestinal function; Tumor markers; Immune function

近年来，随着人们饮食结构的改变，胃癌发病率呈明显升高趋势[1]。现代医学临床治疗胃癌多以手术为主，术后辅助化疗可在一定程度上延缓病情进展，但其副反应较大，严重影响患者的治疗依从性，导致疗效欠佳[2]。中医学认为，胃癌术后化疗存在脾胃虚寒、胃失和降、余毒不清的病机，治宜以健脾养胃、益气养阴、清解余邪为主。笔者应用益气扶正解毒汤加减治疗胃癌术后化疗患者，收到较好疗效，结果报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 西医诊断符合《临床肿瘤内科手册》[3]中胃癌相关标准，且均经临床症状、体征及影像学等检查证实，并行腹腔镜胃癌根治术治疗；中医诊断符合《现代中医辨病治疗学》[4]中关于胃脘痛的相关标准；预估生存期>3 个月；对本研究知情同意。

1.2 排除标准 肿瘤发生远处转移者；术前 3 个月内接受过其他药物治疗者；伴有其他恶性肿瘤者；对本研究药物过敏者；伴有严重内分泌疾病、脏器疾病及凝血功能异常者；参与其他试验者；临床资料不齐全者；中途退出研究者。

1.3 一般资料 选取 2020 年 2 月—2022 年 3 月郑

州大学附属肿瘤医院收治的124例胃癌术后化疗患者，采用随机数字表法将分为对照组和试验组各62例。对照组男32例，女30例；年龄40～72岁，平均(53.22±5.01)岁；病程0.42～3年，平均(2.15±0.30)年；肿瘤分期[5]：Ⅰ期20例，Ⅱ期32例，Ⅲ期10例；病灶部位：胃底贲门部10例，胃体19例，胃窦33例。试验组男34例，女28例；年龄42～76岁，平均(53.31±5.05)岁；病程0.58～3年，平均(2.22±0.36)年；肿瘤分期：Ⅰ期22例，Ⅱ期31例，Ⅲ期9例；病灶部位：胃底贲门部11例，胃体22例，胃窦29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。本研究经郑州大学附属肿瘤医院医学伦理委员会批准。

2 治疗方法

2.1 对照组 取注射用奥沙利铂(哈药集团生物工程有限公司，国药准字H20133094)130 mg/m^{2}溶于葡萄糖溶液250 mL中，静脉滴注，每次约2 h，每天1次；给予卡培他滨片(正大天晴药业集团股份有限公司，国药准字H20143044)口服，每次1 250 mg/m^2，每天2次。连续治疗1个月。

2.2 试验组 在对照组基础上给予益气扶正解毒汤加减治疗。处方：白花蛇舌草、黄芪各30 g，生薏苡仁、半枝莲各20 g，厚朴、麸炒枳实、黄芩各15 g，法半夏、当归、川芎、生地黄、生晒参、白术各12 g，干姜、黄连、甘草各10 g。随症加减：食欲不佳者加山楂、神曲、藿香各6 g；胃部胀痛者加川楝子、延胡索、香附各6 g。上药加水1 000 mL进行煎煮，共取药汁300 mL，分早晚温服，每次150 mL，连续治疗1个月。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床疗效。②胃肠功能。治疗后统计2组肠鸣音恢复、首次排气及排便时间。③中医证候评分。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》[6]相关标准，评估2组治疗前后中医证候评分，包括上腹痛、腹胀、乏力、食少等，均按无、轻、中、重分别计0、1、2、4分，得分越高说明证候越严重。④肿瘤标志物。于治疗前后抽取患者空腹静脉血10 mL，取8 mL全血以3 000 r/min，半径8 cm，离心15 min后分离血清备测。以酶联免疫吸附试验法测定细胞角蛋白19血清片段21-1(CYFRA21-1)、糖类抗原199(CA199)、组织多肽特异性抗原(TPS)、人附睾蛋白4(HE4)水平，试剂盒均购自美国贝克曼库尔特有限公司。⑤免疫炎症因子。以酶联免疫吸附试验法测定白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)水平，试剂盒均购自美国贝克曼库尔特有限公司。取2 mL全血，采用BeamCyte-1013M流式细胞仪(常州必达科生物科技有限公司)测定外周血T淋巴细胞CD4$^+$、CD8$^+$水平，并计算CD4$^+$/CD8$^+$。

3.2 统计学方法 所有数据均采用SPSS21.0统计学软件进行分析。计数资料以百分比(%)表示，比较采用χ^2检验；计量资料符合正态分布者以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，比较采用两独立样本t检验或配对样本t检验。当$P<0.05$时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 参考《临床疾病诊断与疗效判定标准》[7]及《中医病证诊断疗效标准》[8]中相关内容拟定。完全缓解：病灶消失，且持续时间＞1个月；部分缓解：病灶面积缩小＞50%，且持续时间＞1个月；稳定：病灶面积缩小26%～50%；进展：病灶面积缩小≤25%。总有效率=稳定率+部分缓解率+完全缓解率。

4.2 2组临床疗效比较 见表1。试验组总有效率为83.87%，对照组为66.13%，2组比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。

表1 2组临床疗效比较 例(%)

组别	例数	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	总有效
对照组	62	10(16.13)	15(24.19)	16(25.81)	21(33.87)	41(66.13)
试验组	62	13(20.97)	21(33.87)	18(29.03)	10(16.13)	52(83.87)
χ^2值						5.204
P值						0.023

4.3 2组胃肠功能比较 见表2。治疗后，试验组肠鸣音恢复、首次排气及排便时间均较对照组缩短，差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表2 2组胃肠功能比较($\bar{x}\pm s$) d

组别	例数	肠鸣音恢复	首次排气	首次排便
对照组	62	4.14±0.18	4.23±0.35	3.95±0.82
试验组	62	3.01±0.27	3.11±0.05	2.77±0.54
t值		27.420	24.944	9.463
P		＜0.001	＜0.001	＜0.001

4.4　2组治疗前后中医证候评分比较　见表3。治疗前，2组上腹痛、腹胀、乏力、食少等中医证候评分比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述各项评分均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组各项评分均低于对照组（$P<0.05$）。

表3　2组治疗前后中医证候评分比较（$\bar{x}\pm s$）　分

证候	对照组（例数=62）		试验组（例数=62）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
上腹痛	3.21±0.31	1.98±0.23①	3.19±0.30	1.03±0.15①②
腹胀	3.45±0.22	1.76±0.18①	3.51±0.17	1.10±0.07①②
乏力	3.29±0.41	1.82±0.20①	3.30±0.36	1.05±0.11①②
食少	3.51±0.12	1.75±0.23①	3.47±0.13	1.13±0.02①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.5　2组治疗前后肿瘤标志物水平比较　见表4。治疗前，2组血清CYFRA21-1、CA199、TPS、HE4水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；治疗后，2组上述4项肿瘤标志物水平均较治疗前降低（$P<0.05$），且试验组低于对照组（$P<0.05$）。

表4　2组治疗前后肿瘤标志物水平比较（$\bar{x}\pm s$）

指　标	对照组（例数=62）		试验组（例数=62）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
CYFRA21-1（μg/L）	5.12±0.77	3.13±0.36①	5.10±0.75	2.09±0.12①②
CA199（U/mL）	89.76±6.68	37.44±5.09①	89.74±6.71	25.32±4.37①②
TPS（U/mL）	143.54±17.56	69.56±13.23①	143.52±17.58	30.56±10.27①②
HE4（pmol/L）	88.54±7.22	62.57±5.58①	88.57±7.19	43.78±6.24①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

4.6　2组治疗前后免疫炎症因子水平比较　见表5。治疗前，2组血清IL-6、IL-10、$CD8^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。治疗后，2组血清IL-6、IL-10、$CD8^+$水平均较治疗前降低（$P<0.05$），$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均较治疗前升高（$P<0.05$）；且试验组IL-6、IL-10、$CD8^+$水平均低于对照组（$P<0.05$），$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于对照组（$P<0.05$）。

表5　2组治疗前后免疫炎性因子水平比较（$\bar{x}\pm s$）

指　标	对照组（例数=62）		试验组（例数=62）	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
IL-6（pg/mL）	132.17±10.88	83.54±8.97①	132.54±10.85	60.54±7.72①②
IL-10（pg/L）	20.09±2.55	13.23±4.55①	20.12±2.53	6.20±1.42①②
$CD4^+$（%）	32.15±5.09	38.37±5.35①	32.18±5.12	46.26±5.66①②
$CD8^+$（%）	31.23±1.38	27.54±3.65①	31.25±1.41	23.09±3.77①②
$CD4^+/CD8^+$	1.09±0.25	1.49±0.55①	1.12±0.28	1.82±0.40①②

注：①与本组治疗前比较，$P<0.05$；②与对照组治疗后比较，$P<0.05$

5　讨论

胃癌若未得到及时有效的治疗可导致肿瘤发生远处转移，并严重影响患者的身体健康及生活质量[9-10]。胃癌治疗首选手术，但部分患者术后易复发，因此术后用药尤为关键，其中奥沙利铂和卡培他滨化疗可抑制肿瘤活性，控制疾病发展，但多数患者经该方案治疗后不良反应较大，预后较差[11]。

中医学多将胃癌归属于积聚、胃脘痛、反胃等范畴，认为该病病机主要为脾胃虚弱、正不御邪、内外之邪合病，气滞痰凝，癌毒结聚而发病。而化疗药物属于热毒药物，化疗后患者正气进一步损伤，气阴不足，余毒不清，病情迁延。胃癌术后治疗应以清热解毒、益气养血、补中健脾为主[12]。本研究所用益气扶正解毒汤中半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、消痈散瘀；黄芪补气升阳、益气固表、托毒排脓；生薏苡仁、厚朴健脾化湿，前者可除痹，后者可消食；麸炒枳实、法半夏宽中消痞、化痰散结；黄连、黄芩清热燥湿、泻火解毒；当归、川芎可养血活血、化瘀止痛；生地黄滋阴养血；生晒参补气生血；白术健脾燥湿；干姜温中回阳；甘草调和诸药。全方合用，共奏益气养阴、活血消痰、扶正解毒之功效。此外，对于食欲不佳者加山楂、神曲、藿香以化湿消食；胃部胀痛者加川楝子、延胡索、香附以理气止痛。本研究结果显示，试验组肠鸣音恢复、首次排气及排便时间均短于对照组，且试验组各项中医证候评分均低于对照组，总有效率高于对照组，说明胃癌术后化疗患者经益气扶正解毒汤加减治疗后疗效进一步提高，中医证候、胃肠功能均显著改善。

当机体细胞发生癌变，又经手术治疗，可导致免疫细胞功能平衡被打破，进而导致肿瘤标志物及免疫炎症因子出现异常表达。CYFRA21-1是构成细胞骨架的一种间丝状物质，当细胞发生癌变时，其呈异常高表达状态；CA199为常见的肿瘤标志物，其水平升高提示胃癌患者病情进展；TPS是细胞角蛋

白的M3抗原决定簇，其在正常组织细胞中水平较低，但当机体细胞发生癌变时，其呈过度表达状态；HE4为新发现的胃癌肿瘤标志物，其属于半胱氨酸多肽蛋白，高水平的HE4可刺激癌细胞增殖、转移，进而加重患者病情；IL-6、IL-10作为常见的免疫炎症因子，其水平升高提示机体免疫功能受损；$CD8^+$、$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$是反映机体免疫功能的常见指标，高水平的$CD8^+$及低水平的$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$提示机体免疫细胞功能受损[13-15]。本研究结果显示，试验组治疗1个月后的血清CYFRA21-1、CA199、TPS、HE 4、IL-6、IL-10及外周血$CD8^+$水平均低于对照组，外周血$CD4^+$、$CD4^+/CD8^+$水平均高于对照组，提示益气扶正解毒汤加减治疗可明显降低胃癌术后化疗患者肿瘤标志物水平，改善其免疫功能，有效阻止疾病发展。现代药理学研究证实，益气扶正解毒汤中的生地黄有抑制肿瘤发展、增强机体免疫功能等作用；白术具有降低血糖、刺激胃肠蠕动、增强抵抗疾病能力等作用；生晒参可促进损伤胃黏膜修复，并有助于调节机体免疫系统功能，增加机体抵抗力[16-17]。

综上，益气扶正解毒汤加减治疗可明显改善胃癌术后化疗患者中医证候，降低肿瘤标志物水平，改善免疫功能，进而有助于促进患者胃肠功能的恢复，提高临床疗效，值得临床推广。

[参考文献]

[1] 陈玉，何秀云，曾进浩，等. 通腑活血汤对胃癌根治术后患者肠道黏膜屏障功能的影响[J]. 成都医学院学报，2020，15(4)：438-441.
[2] 武四化，刘胜海，刘澎涛，等. S-1单药和卡培他滨联合奥沙利铂两种化疗方案对Ⅱ期胃癌术后患者的有效性和安全性分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版)，2022，19(2)：180-183.
[3] 孙燕，石远凯. 临床肿瘤内科手册[M]. 北京：人民卫生出版社，2007：259-260.
[4] 韩明向，田金洲. 现代中医辨病治疗学[M]. 北京：人民卫生出版社，2001：376-377.
[5] CSERNI G，CHMIELIK E，CSERNI B，et al. The new tnm-based staging of breast cancer[J]. Virchows Arch，2018，472(5)：697-703.
[6] 郑筱萸. 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，2002：56-57.
[7] 王蔚文. 临床疾病诊断与疗效判定标准[M]. 北京：科学技术文献出版社，2010：88-89.
[8] 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，1994：33-35.
[9] KUMAR S，SESHADRI R A，TRIVADI S G，et al. Perioperative versus postoperative chemotherapy for gastric cancer：a propensity score matched analysis[J]. Asia Pac J Clin Oncol，2020，16(5)：252-256.
[10] TSUJIMOTO H，KOUZU K，SUGASAWA H，et al. Impact of postoperative infectious complications on adjuvant chemotherapy administration after gastrectomy for advanced gastric cancer[J]. Jpn J Clin Oncol，2021，51(3)：379-386.
[11] 王韦婧，宋和勇，李永兰. 六味地黄丸联合卡培他滨及顺铂治疗晚期胃癌临床评价[J]. 中国药业，2022，31(18)：94-96.
[12] 章震，黄开红，朱林. 六君子汤加减联合肠内营养对老年胃癌术后气血两虚证早期营养状态与免疫功能的影响[J]. 吉林中医药，2022，42(9)：1052-1055.
[13] 孔宪诚，黄建平，阎良，等. 血清细胞角蛋白19片段21-1、E26转录因子-1联合^{18}F-FDG PET/CT对胃癌术后复发的诊断价值[J]. 医学综述，2021，27(23)：4764-4769.
[14] 刘昱，武彩虹，田雪梅，等. 血清TK-1、SE-CAD表达及联合HE4、CEA、CYFRA21-1检测在非小细胞肺癌诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床，2019，26(6)：960-962，970.
[15] 张至惠，李沐. 附子理中汤加减对脾肾阳虚型胃癌术后化疗患者血清肿瘤标志物的影响[J]. 陕西中医，2019，40(2)：171-173，177.
[16] 张馨予. 益气扶正解毒汤加减对胃癌术后化疗患者免疫功能指标及生活质量的影响[J]. 辽宁中医杂志，2022，49(3)：112-116.
[17] 王辉，许丽芬. 自拟益气汤辅助肠内营养支持治疗胃癌术后患者疗效及对营养指标、生长激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志，2019，28(9)：965-967.

(责任编辑：冯天保，邓乔丹)