

# 抗瘤增效方联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效及对患者生存质量、血清肿瘤标志物的影响

龚庆豪<sup>1</sup>, 戴刚<sup>1</sup>, 陈海群<sup>1</sup>, 费哲为<sup>2</sup>, 蔡一亭<sup>1\*</sup>

(1. 上海交通大学医学院附属新华医院 崇明分院, 上海 202150;

2. 上海交通大学医学院附属新华医院, 上海 200092)

**[摘要]** **目的:**观察抗瘤增效方联合替吉奥治疗晚期结直肠癌疗效及对生存质量、血清肿瘤标志物的影响,并探讨其作用机制。**方法:**选取 2013 年 1 月至 2015 年 12 月确诊的 100 例晚期结直肠癌(advanced colorectal cancer, ACC)患者,随机分成两组,每组 50 例。对照组予替吉奥胶囊治疗,研究组在上述基础上予抗瘤增效方治疗。检测外周血 T 淋巴细胞和相关肿瘤标志物,评估生活质量,随访并记录各自生存时间,比较治疗效果和生存率。**结果:**与治疗前比较,对照组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>降低( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>升高( $P < 0.01$ );研究组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>升高( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>降低( $P < 0.01$ );两组癌胚抗原(carcinoembryonic antigen, CEA), 肿瘤相关黏液抗原(carbohydrate antigen 242, CA242), 糖链抗原 19-9(carbohydrate antigen 19-9, CA19-9)均显著降低( $P < 0.01$ ), 生活质量核心量表(Quality of Life Questionnaire-Core 30, QLQ-C30)功能领域评分升高( $P < 0.01$ ), QLQ-C30 症状领域评分降低( $P < 0.01$ );治疗后与对照组比较,研究组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>较高( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup>较低( $P < 0.01$ ), CEA, CA242, CA19-9 较低( $P < 0.01$ ); QLQ-C30 功能领域评分较高( $P < 0.01$ ), QLQ-C30 症状领域评分较低( $P < 0.01$ ), 客观缓解率(objective response rate, ORR)较高( $P < 0.05$ ), 随访生存率较高( $P < 0.05$ )。**结论:**抗瘤增效方联合替吉奥能提高 ACC 生存质量和生存率,治疗效果较理想,值得借鉴。

**[关键词]** 结直肠癌; 抗瘤增效方; 替吉奥; 肿瘤标志物; T 淋巴细胞

**[中图分类号]** R287; R735.34 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2017)11-0171-06

**[doi]** 10.13422/j.cnki.syfjx.2017110171

**[网络出版地址]** <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20170309.1018.074.html>

**[网络出版时间]** 2017-03-09 10:18

## Efficacy of Anti-tumor Synergistic Formula Combined with Tegafur on Advanced Colorectal Cancer and Effect on Quality of Life and Serum Tumor Markers

GONG Qing-hao<sup>1</sup>, DAI Gang<sup>1</sup>, CHEN Hai-qun<sup>1</sup>, FEI Zhe-wei<sup>2</sup>, CAI Yi-ting<sup>1\*</sup>

(1. Chongming Branch, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medical,

Shanghai 202150, China; 2. Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong

University School of Medicine, Shanghai 200092, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the efficacy of anti-tumor synergistic formula combined with tegafur on advanced colorectal cancer and the effect on quality of life and serum tumor markers, and explore their mechanism of action. **Method:** A total of 100 advanced colorectal cancer (ACC) patients diagnosed at our hospital between January 2013 and December 2015 were selected and randomly divided into two groups, with 50 cases in each group. The control group was treated with Gimeracil and Oteracil Potassium capsules, and the experiment group was treated with anti-tumor synergistic formula in addition to the therapy of control group. Peripheral blood T

**[收稿日期]** 20161213(025)

**[基金项目]** 上海市科学技术发展基金项目(CKY2013-06)

**[第一作者]** 龚庆豪, 主治医师, 从事胃肠外科疾病研究, Tel:021-69691593, E-mail: tianfei80\_05@163.com

**[通讯作者]** \* 蔡一亭, 主任医师, 从事胃肠外科疾病研究, Tel:021-69691593, E-mail: 13916524957@163.com

lymphocytes and related tumor markers were detected, the quality of life was assessed, and follow-up visits were made to record their respective survival time and compare the treatment effect and survival rate. **Result:** Compared with before treatment, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels were lower ( $P < 0.01$ ), and the CD8<sup>+</sup> level was higher ( $P < 0.01$ ) in control group, and the CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels were higher ( $P < 0.01$ ), and the CD8<sup>+</sup> level was lower ( $P < 0.01$ ) in experiment group. Carcinoembryonic antigen (CEA), carbohydrate antigen 242 (CA242) and carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) levels were lower in two groups ( $P < 0.01$ ), the Quality of Life Questionnaire-Core 30 (QLQ-C30) scale function domain score was increased ( $P < 0.01$ ), and the QLQ-C30 symptom domain score was lower ( $P < 0.01$ ). Compared with control group, the CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> levels were higher ( $P < 0.01$ ), the CEA, CA242 and CA19-9 levels were lower ( $P < 0.01$ ), the QLQ-C30 scale function domain score was increased ( $P < 0.01$ ), and the QLQ-C30 symptom domain score was lower ( $P < 0.01$ ), the objective response rate (ORR) was higher ( $P < 0.05$ ), and the follow-up survival rate was higher ( $P < 0.05$ ) in experiment group. **Conclusion:** Anti-tumor synergistic formula combined with tegafur can improve the quality of life and survival of ACC, shows an ideal treatment effect, and is worth promotion.

[**Key words**] colorectal cancer; anti-tumor synergistic formula; tegafur; tumor marker; T lymphocytes cell

结直肠癌 (colorectal cancer, CRC) 是全球人类最常见的恶性肿瘤之一, 发病率和病死率分别居于第 3, 4 位<sup>[1]</sup>。虽然我国是 CRC 低发区, 但其发病率呈上升趋势<sup>[2]</sup>, 截止 2012 年全球新发 CRC 已超过 136 万。中老年男性是 CRC 高发危险人群<sup>[3]</sup>, 糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 和 CRC 家族史是诱发 CRC 的主要危险因素。CRC 早期诊断率较低, 确诊时往往已发生转移, 进展为晚期结直肠癌 (advanced colorectal cancer, ACC)<sup>[4]</sup>。ACC 一般失去手术机会, 治疗效果较差, 预后不良, 已成为临床十分棘手的问题。目前, 化疗和分子靶向治疗是 CRC 有效治疗手段<sup>[5]</sup>, 但 ACC 三线治疗尚无标准方案。临床有研究指出, 替吉奥 (S-1) 单药治疗老年 ACC 效果明确<sup>[6]</sup>, 安全性较高。中医药治疗 CRC 有独特优势, 尤其是显著改善化疗期间生活质量。抗癌增效方是由上海中医药大学附属龙华医院徐振晔教授根据多年临床经验, 并依据明代张仲景《伤寒杂病论》中黄芩桂枝五物汤等经典方剂加减而成, 针对 ACC 的病机, 以益气养精、扶正祛邪为主, 同时兼有清热化湿和胃为佐的治疗原则, 抗癌增效方临床治疗 ACC 旨在提高局部肿瘤控制率, 延长生存时间, 提高生存质量<sup>[7-10]</sup>。故本文采用中药抗癌增效方联合替吉奥治疗 ACC, 探讨其治疗效果以及对生存质量、血清肿瘤标志物的影响。

## 1 资料和方法

**1.1 一般资料** 研究对象均来自 2013 年 1 月—2015 年 12 月在上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院肿瘤科住院或门诊收治的 109 例 ACC 患者, 均经病理学或细胞学及影像学检查确诊, 肿瘤

分期系统 (TNM) 分期均为 IV 期, 参照随机数字表法分成两组, 治疗期间剔除 5 例 (2 例因用药依从性差, 3 例基线资料不全), 脱落 4 例 (3 例失访, 1 例主动要求退出本研究), 故实际完成 100 例, 每组 50 例。对照组男 28 例, 女 22 例。年龄 54 ~ 76 岁, 平均年龄 (64.49 ± 7.54) 岁。病程 1 ~ 3 年, 平均病程 (3.09 ± 0.37) 年。肿瘤类型: 结肠癌 27 例, 直肠癌 23 例; 研究组男 25 例, 女 25 例, 年龄 56 ~ 80 岁, 平均年龄 (65.11 ± 7.82) 岁。病程 1 ~ 4 年, 平均病程 (3.37 ± 0.40) 年。肿瘤类型: 结肠癌 24 例, 直肠癌 26 例。两组临床基线特征比较无差异, 具有可比性, 见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of two groups

组别	性别/例		年龄 ( $\bar{x} \pm s$ ) /岁	病程 ( $\bar{x} \pm s$ ) /年	肿瘤类型/例	
	男	女			结肠癌	直肠癌
对照	28	22	64.49 ± 7.54	3.09 ± 0.37	27	23
研究	25	25	65.11 ± 7.82	3.37 ± 0.40	24	26

## 1.2 诊断标准

**1.2.1 西医诊断标准** 参照《结直肠癌诊疗规范 (2015 年版)》<sup>[11]</sup> 中 CRC 诊断标准, 排便习惯改变, 大便隐血试验阳性; 直肠指诊和纤维结肠镜检查阳性; CT 或超声明确部位及扩散情况; 血清癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和糖链抗原 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 水平一定程度升高; 病理学或组织学证实。ACC 均符合 2009 年国际抗癌联盟 (UICC) 修订的 CRC TNM 分期的 IV 期诊断标准。

**1.2.2 中医诊断标准** 均符合普通高等教育“十一五”国家级规划教材《中医内科学》<sup>[12]</sup>中大肠癌诊断要点,常伴有血吸虫病、大肠慢性炎症病史和多发性结肠息肉症家族史;主证①血便或黏液脓血便、大便形状或习惯改变;②腹痛及腹部包块;③可伴见乏力、贫血等状况;次证①面色苍白,气短、形寒肢冷、腰膝酸软;②苔质淡胖,苔薄白、边有齿痕;③脉沉细或细涩。凡具备主证 3 项或次证 2 项及次证 2 项以上者,即可确诊。

**1.3 纳入标准** 年龄 54~80 岁;均符合临床中西医 ACC 诊断标准;病理学检查均为腺癌,TNM 分期为 IV 期;存在至少 1 个可测量病灶,未发生转移;Karnofsky (KPS)评分  $\geq 70$  分,预计生存期  $> 3$  个月;肝肾功能无异常,外周血白细胞(WBC)  $> 3.0 \times 10^9$  个/L,血小板(PLT)  $> 100 \times 10^9$  个/L,血红蛋白(Hb)  $> 80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ;经上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院医学伦理委员会批准(批号 CKY2013-06),患者本人或家属签署知情同意书,自愿参与本研究。

**1.4 排除标准** 未证实原发 ACC 或合并其他恶性肿瘤者;存在严重心、肺、脑等重要脏器功能障碍者;入选前 1 个月曾服用其他抗肿瘤药物或放化疗者;存在肝、肺、脑等远处转移或严重感染者;过敏体质,不能耐受中药汤剂或替吉奥者;依从性差,精神病史,病例资料不完整或治疗后失访者。

**1.5 治疗方法** 均予维生素 B<sub>6</sub> 预防恶心呕吐胃肠道反应,并以奥美拉唑肠溶片保护胃黏膜。对照组予替吉奥胶囊(维康达,山东新时代药业有限公司,国药准字 H20080802),依据体表面积给予用药剂量,  $< 1.25 \text{ m}^2$ ,  $80 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ;  $1.25 \text{ m}^2 \sim 1.50 \text{ m}^2$ ,  $100 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ ;  $> 1.50 \text{ m}^2$ ,  $120 \text{ mg} \cdot \text{d}^{-1}$ 。均 2 次/d,餐后口服,连续服 14 d,休息 14 d,28 d 为 1 个周期,并同时给予复方斑蝥胶囊(贵州益佰制药股份有限公司,国药准字 Z52020238)口服,1 次 3 粒,2 次/d。研究组在对照组西药基础上予抗癌增效方,方剂组成:太子参 20 g,白术 30 g,茯苓 15 g,半边莲 10 g,半枝莲 10 g,白头翁 20 g,败酱草 10 g,白花蛇舌草 30 g,大血藤 15 g,黄精 10 g,鳖甲 10 g,龟甲 10 g,甘草 9 g。以上诸药,加水 1 000 mL,浸泡 30 min,文火煎煮 30 min,取药汁 200 mL,再加水 500 mL,煎煮 20 min。取药汁 100 mL,两煎混合得 300 mL,过滤、静置,每日 1 剂,早、中、晚分 3 次温服,所用中药饮片均来源于上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院门诊中药房,由上海交通大学附属第六人民医院药剂科郭澄主任药师鉴定为正品。

两组均连续治疗 4 个周期,嘱咐忌冷饮,加强保暖,避免感冒。

**1.6 观察指标** 外周血 T 淋巴细胞亚群均采集治疗前后晨起空腹肘静脉血 3 mL,配以 EDTA-Na<sub>2</sub> 抗凝血,再加以荧光素抗体,振荡混匀后避光 20 min,使用 Q-prep 自动溶血仪溶血,采用 Cytometer FC 500 MPL 型流式细胞仪检测外周血 T 淋巴细胞亚群,上述仪器和试剂均购于美国 Bechman-Coulter 公司。肿瘤标志物采用英国朗道实验诊断有限公司的 Evidence investigator 生物芯片检测仪检测血清相关肿瘤标志物,CEA,肿瘤相关黏液抗原(carbohydrate antigen 242, CA242),CA19-9,并严格在说明书指导下操作。

生活质量参照 EORTC 癌症生活质量核心量表(QLQ-C30)<sup>[13]</sup>行生活质量评估,分为功能领域和症状领域两个方面。其中功能领域包含躯体、角色、情绪、认知和社会功能,分值越高,表示功能状况及生活质量越好;症状领域包括疲劳、疼痛和恶心呕吐,得分越高,代表生活质量越差。

**1.7 临床疗效判定标准** 疗效判定参照 RECIST 实体瘤<sup>[14]</sup>评价,完全缓解(CR),所有目标病灶均消失;部分缓解(PR),基线病灶长径和减少  $\geq 30\%$ ;稳定(SD),基线病灶长径和未达到 PR 或增加未达到 PD;进展(PD),基线病灶长径增加  $\geq 20\%$  或出现新病灶。有效率 = (CR 例数 + PR 例数)/总例数  $\times 100\%$ 。

**1.8 生存率及安全性评价** 所有患者进行随访,以电话形式或门诊行长期随访,截止日期为 2016 年 7 月 31 日。均参照 WHO 抗肿瘤药物急性和亚急性不良反应表现以及分度标准,毒副反应分为 0~IV 级。

**1.9 统计方法** 使用 SPSS 17.0 软件行数据统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,等级资料以 % 表示,采用秩和检验,生存率采用 Kaplan-Meier 法,两两比较采用 Log-Rank 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 两组患者外周血 T 淋巴细胞比较** 与治疗前比较,对照组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均显著降低( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup> 水平显著升高( $P < 0.01$ ),研究组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平均显著升高( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup> 水平显著降低( $P < 0.01$ );治疗后,与对照组比较,研究组 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 水平显著升高( $P < 0.01$ ), CD8<sup>+</sup> 水平显著降低( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 两组患者外周血 T 淋巴细胞水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 2 Comparison of peripheral blood T lymphocyte level of two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	CD3 <sup>+</sup> / %	CD4 <sup>+</sup> / %	CD8 <sup>+</sup> / %	CD4 <sup>+</sup> / CD8 <sup>+</sup>
对照	治疗前	61.13 ± 7.46	38.52 ± 4.78	28.62 ± 3.59	1.24 ± 0.15
	治疗后	57.32 ± 6.74 <sup>1)</sup>	34.24 ± 3.83 <sup>1)</sup>	31.84 ± 4.23 <sup>1)</sup>	1.07 ± 0.12 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	60.84 ± 7.66	37.92 ± 4.97	29.03 ± 3.72	1.25 ± 0.16
	治疗后	66.39 ± 8.72 <sup>1,2)</sup>	41.47 ± 5.73 <sup>1,2)</sup>	26.10 ± 3.04 <sup>1,2)</sup>	1.46 ± 0.18 <sup>1,2)</sup>

注:与治疗前比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ ; 治疗后与对照组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (表 3 ~ 5 同)。

**2.2 两组患者血清肿瘤标志物水平比较** 与治疗前比较, 治疗后两组血清 CEA, CA242, CA19-9 水平均显著降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较, 研究组 CEA, CA242, CA19-9 水平显著较低 ( $P < 0.01$ )。见表 3。

表 4 两组患者 QLQ-C30 量表功能领域评分的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 4 Comparison of QLQ-C30 scale functional area score of two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	躯体	角色	情绪	认知	社会
对照	治疗前	34.28 ± 4.76	8.79 ± 1.24	34.58 ± 4.87	32.46 ± 4.52	10.69 ± 1.49
	治疗后	65.43 ± 8.69 <sup>1)</sup>	21.39 ± 3.02 <sup>1)</sup>	46.87 ± 6.59 <sup>1)</sup>	63.72 ± 8.76 <sup>1)</sup>	34.52 ± 4.72 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	33.89 ± 4.80	8.68 ± 1.22	33.88 ± 4.82	33.02 ± 4.64	10.74 ± 1.50
	治疗后	73.17 ± 10.26 <sup>1,2)</sup>	48.62 ± 5.54 <sup>1,2)</sup>	72.43 ± 10.19 <sup>1,2)</sup>	76.62 ± 10.69 <sup>1,2)</sup>	48.94 ± 6.89 <sup>1,2)</sup>

**2.4 两组患者 QLQ-C30 量表症状领域评分比较** 与治疗前比较, 两组 QLQ-C30 量表症状领域的疲倦、疼痛和恶心呕吐评分均显著降低 ( $P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较, 研究组疲倦、疼痛和恶心呕吐评分均显著降低 ( $P < 0.01$ )。见表 5。

表 5 两组患者 QLQ-C30 量表症状领域评分比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 5 Comparison of QLQ-C30 scale symptom area score of two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	疲倦	疼痛	恶心呕吐
对照	治疗前	51.46 ± 7.17	70.82 ± 10.09	3.11 ± 0.41
	治疗后	42.38 ± 6.03 <sup>1)</sup>	16.69 ± 2.32 <sup>1)</sup>	0.87 ± 0.11 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	52.06 ± 7.22	71.34 ± 10.24	3.14 ± 0.44
	治疗后	31.12 ± 4.42 <sup>1,2)</sup>	9.68 ± 1.30 <sup>1,2)</sup>	0.51 ± 0.06 <sup>1,2)</sup>

**2.5 两组患者临床疗效比较** 治疗后对照组有效率为 34.00% (17/50), 研究组有效率为 52.00% (26/50), 研究组高于对照组 ( $P < 0.05$ )。见表 6。

表 6 两组患者临床疗效比较 ( $n = 50$ )

Table 6 Comparison of therapeutic effect of two groups ( $n = 50$ )

组别	CR/例 (%)	PR/例 (%)	SD/例 (%)	PD/例 (%)	有效率/%
对照	1(2.00)	16(32.00)	18(36.00)	15(30.00)	34.00
研究	4(8.00)	22(44.00)	15(30.00)	9(18.00)	52.00 <sup>1)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.01$ 。

**2.6 两组患者生存率比较** 截止随访日期, 未有

表 3 两组患者血清肿瘤标志物水平的比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

Table 3 Comparison of serum tumor markers level of two groups ( $\bar{x} \pm s, n = 50$ )

组别	时间	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CA242/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$	CA19-9/ $\text{kU} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照	治疗前	62.49 ± 8.29	88.64 ± 11.83	117.29 ± 14.68
	治疗后	34.52 ± 4.27 <sup>1)</sup>	57.37 ± 7.39 <sup>1)</sup>	44.37 ± 6.12 <sup>1)</sup>
研究	治疗前	63.11 ± 8.43	89.03 ± 12.12	118.07 ± 15.42
	治疗后	18.38 ± 2.42 <sup>1,2)</sup>	32.56 ± 4.36 <sup>1,2)</sup>	30.69 ± 4.29 <sup>1,2)</sup>

**2.3 两组患者 QLQ-C30 量表功能领域评分比较** 与治疗前比较, 治疗后两组 QLQ-C30 量表功能领域的躯体、角色、情绪、认知和社会功能评分均显著升高 ( $P < 0.01$ ); 治疗后与对照组比较, 研究组躯体、角色、情绪、认知和社会功能评分均显著升高 ( $P < 0.01$ )。见表 4。

失访者。对照组生存时间均值 10.68 个月, 95% CI (8.694, 12.666); 研究组生存时间均值 12.92 个月, 95% CI (10.874, 14.966)。对照组生存率为 22.00%, 研究组生存率为 30.00%, 经 Log-Rank 比较有差异 ( $P < 0.05$ )。生存曲线见图 1。

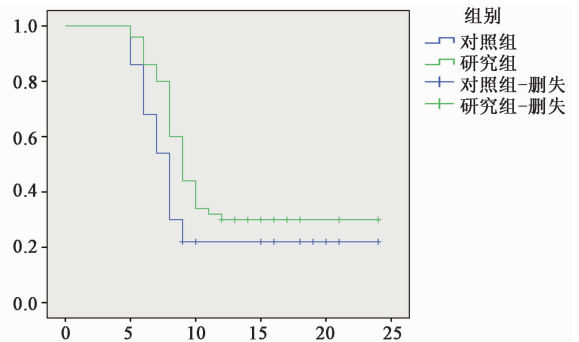


图 1 两组患者截止随访时间生存情况比较

Fig. 1 Comparison of survival of two groups at follow-up

**2.7 两组患者毒副反应比较** 给药期间主要毒副反应为消化道反应和血液毒性, 未有因毒副反应中断治疗或死亡现象。与对照组比较, 研究组白细胞减少、中性粒细胞减少及腹泻发生率均明显较低 ( $P < 0.05$ ), 贫血、口腔黏膜炎发生率差异无统计学意义。上述毒副反应给予相应对症处理后, 均可缓解、耐受, 继续治疗。见表 7。

表 7 两组患者毒副反应的比较

Table 7 Comparison of adverse reaction of two groups

组别	TNM 分期	毒副反应/例				
		贫血	白细胞减少	中性粒细胞减少	腹泻	口腔黏膜炎
对照	I ~ II	11	21	18	16	14
	III ~ IV	3	3	4	3	2
研究	I ~ II	8	7 <sup>2)</sup>	6 <sup>1)</sup>	6 <sup>1)</sup>	7
	III ~ IV	2	2 <sup>2)</sup>	1 <sup>1)</sup>	2 <sup>1)</sup>	1

注:与对照组比较<sup>1)</sup>P < 0.05。

### 3 讨论

CRC 是临床消化道常见的恶性肿瘤之一,发病隐匿,约 20% 就诊时已发生远处转移,约 20% ~ 33% 术后出现复发或转移<sup>[15]</sup>。ACC 已失去手术机会,因此化疗是 ACC 综合治疗的重要手段,常用药物有奥沙利铂、伊立替康、氟尿嘧啶等<sup>[16]</sup>。多药联合化疗能大幅度延长 ACC 生存期,但也同时带来严重毒副反应,使得部分患者不能耐受而终止治疗。目前,针对 ACC 延长存活时间同时提高生存质量显得尤为重要,促进自身免疫功能恢复,从而提高化疗的耐受性,值得关注。爱斯万(S-1)由日本 Taiho 药业研发,早期被用于晚期胃癌的治疗,在 2003 年被批准用来治疗 CRC。S-1 是新型氟尿嘧啶衍生物,是我国胃癌一线治疗标准方案<sup>[17]</sup>。在吉美嘧啶(CDHP)和奥替拉西钾(OXO)两种生化调节剂作用下,使得维持较长时间的 5-氟尿嘧啶(5-FU)血药浓度<sup>[18]</sup>,从而加强 5-FU 的抗肿瘤作用,同时减轻毒副作用。现已证实,S-1 在 ACC 维持治疗中效果肯定、生存质量高、毒副作用小<sup>[19]</sup>。

目前,中药是 ACC 治疗中不可缺少的重要治疗方法。ACC 归属于中医学“大肠癌”,又称“脏毒”、“癥瘕”。《诸病源候论·积聚病诸候》论述:“诸脏受邪,初未能成积聚,留滞不去,乃成积聚”。本病多机体正虚于内,或久病宿疾,脏腑失调,气血津液运行异常,导致气滞、血瘀、热毒等病理变化,结聚于大肠脉络,相互搏结,日久蕴结发为 ACC,晚期伤及脾胃,气阴两虚。故治疗原则是扶正祛邪,攻补兼施,做到“治实当顾虚,补虚勿忘实”,晚期以补为主,扶正培本以抗邪气。太子参、白术、茯苓、甘草组成四君子汤,健脾益气,还能调节机体免疫功能,从而抑制癌细胞生长和促进凋亡<sup>[20]</sup>。再配以半边莲、白头翁、败酱草等清热解毒药物,同时兼以黄精、鳖甲和龟甲 3 药补肾固本。现代药理研究表明,半边莲、白花蛇舌草及大血藤均有不同程度抗肿瘤作用<sup>[21]</sup>。全方以健脾益气为首重,扶正祛毒固肾为先举,十分

切中 ACC 病机。在临床疗效上,研究组 ORR 高于对照组,提示抗瘤增效方联合 S-1 治疗 ACC 效果较满意,与中药抑制肿瘤端粒酶生物活性、诱导肿瘤细胞凋亡、防止肿瘤细胞转移等多方面作用密切有关。

一般认为,ACC 免疫是以 T 淋巴细胞为核心,多种细胞和体液因素共同参与的免疫过程。其中,CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup> 淋巴细胞在抗肿瘤效应中起重要作用<sup>[22]</sup>。机体 CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> 水平降低, CD8<sup>+</sup> 水平升高, CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 明显降低,提示 ACC 机体免疫功能更低<sup>[23]</sup>,预后较差。因此,检测外周 T 淋巴细胞水平可明确反映 ACC 免疫功能,是临床用药指导和评估预后的可靠指标。近年来,血清肿瘤标志物在 ACC 早期诊断、疾病监控和治疗效果评估中应用效果较好。CEA 是评价病情发展的标志物,但不能单独使用,可用于评估疾病状况和其他临床诊断提供信息。CA19-9 是低聚糖类肿瘤相关抗原,在 CRC 阳性率为 20.8% ~ 57.8%<sup>[24]</sup>。CA242 是唾液酸化鞘糖类抗原,与 CA19-9 相比,其具有更好的特异性和诊断效率<sup>[25]</sup>,是辅助诊断 CRC 常用的血清肿瘤标志物。故联合检测血清 CEA, CA242, CA19-9 有助于 CRC 早期诊断,利于判断 CRC 预后。

ACC 生活质量通常较差,且身体状况差,难以耐受常规化疗药物。现代医学已是生物-心理-社会医学模式,越来越多 ACC 追求的是高质量生活,而不是延长痛苦的存活时间。临床针对 ACC 行化疗,终极目的为延长生存时间,同时提高生存质量,并将生活质量和生存率纳入重要评价指标。EORTC QLQ-C30 是癌症患者生命质量测定量表体系的核心量表,且中文版 QLQ-C30 于 1995 年批准我国肿瘤患者的测评,现已被广泛应用于各种肿瘤患者生命质量的测评<sup>[26]</sup>。研究组 QLQ-C30 评分、生存率及毒副反应均优于对照组,表明抗瘤增效方联合 S-1 能提高 ACC 生存质量,延长存活时间,且用药安全可靠,值得临床推广。

综上,经 100 例 ACC 治疗,发现抗瘤增效方联合 S-1 治疗效果明确、理想,通过调节外周血 T 淋巴细胞比例提高机体免疫功能,增强机体杀伤肿瘤细胞能力,从而降低血清相关肿瘤标志物水平,最终提高生存质量和生存率,达到治疗 ACC 的目的,为临床中医药治疗 ACC 提供新依据。

#### [参考文献]

[1] 刘荫华,姚宏伟. 结直肠癌外科手术的原则与进展[J]. 中华消化外科杂志, 2013, 12(6): 401-404.  
[2] 李道娟,李倩,贺宇彤. 结直肠癌流行病学趋势[J].

- 肿瘤防治研究, 2015, 42(3):305-310.
- [3] 郭金萍, 朱琳, 苏银霞, 等. 结直肠癌危险因素及临床流行病学特征研究[J]. 实用癌症杂志, 2015, 30(4): 544-546.
- [4] 马妮娜, 王婧, 李卉惠, 等. XELOX 与 FOLFOX6 方案一线治疗晚期结直肠癌的近期疗效及不良反应比较[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(13):1052-1055.
- [5] 崔越巍, 魏孝礼, 白玉贤. 晚期结直肠癌三线及三线以上治疗的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2016, 25(7): 542-546.
- [6] 吕建华, 吕建莉, 李永兵. 替吉奥胶囊单药三线治疗老年晚期结直肠癌的疗效分析[J]. 中国药物警戒, 2016, 13(5):263-265.
- [7] 邓海滨, 王中奇, 吴继, 等. 抗瘤增效方结合化疗治疗中晚期非小细胞肺癌 97 例[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(4):52-53.
- [8] 张丽娜, 袁颖, 黄智芬. 中医药治疗晚期结直肠癌研究进展[J]. 河北中医, 2015, 37(4):628-631.
- [9] 崔激, 王润田, 支国成, 等. 不同类别抗瘤中药制剂下调结直肠癌免疫功能抑制的比较研究[J]. 实用肿瘤杂志, 2010, 25(3):300-303.
- [10] 李保红, 崔激, 高峰, 等. 抗瘤中药调节结直肠癌细胞免疫抑制分子分泌的比较研究[J]. 河北医药, 2011, 33(17):2565-2568.
- [11] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局. 结直肠癌诊疗规范(2015年版)[J]. 中华外科杂志, 2015, 53(12):1177-1191.
- [12] 石学敏, 戴锡孟, 王键. 中医内科学[M]. 北京: 中国医药出版社, 2009:401-404.
- [13] 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.
- [14] 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.
- [15] 许湘宁, 李永浩, 赵炳端, 等. 替吉奥(S-1)联合塞来昔布胶囊对老年晚期结直肠癌的疗效及生活质量的影响[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(4):494-498.
- [16] 张仕林. 艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 中国药房, 2015, 26(36):5075-5077.
- [17] Bond C E, Nancarrow D J, Wockner L F, et al. Microsatellite stable colorectal cancer stratified by the BRAF V600E mutation show distinct patterns of chromosomal instability [J]. PLoS One, 2014, 9(3):e1739.
- [18] HONG Y S, Park Y S, Lim H Y, et al. S-1 plus oxaliplatin versus capecitabine plus oxaliplatin for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: a randomized non-inferiority phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2012, 13(11):1125-1132.
- [19] 蒋丽媛, 李华, 井磊, 等. 替吉奥胶囊在晚期大肠癌患者维持治疗中的临床观察[J]. 临床与病理杂志, 2016, 36(4):393-396.
- [20] 胡静, 严文跃, 胡文静, 等. 益气固本饮对结直肠癌患者化疗生活质量的影响[J]. 中国临床研究, 2015, 28(9):1234-1236.
- [21] 陈聆, 马耀凯, 李鑫. 扶正抑瘤方联合乌苯美司胶囊治疗晚期结直肠癌的临床观察[J]. 癌症进展, 2016, 14(4):357-359.
- [22] 王嘉, 曲秀娟, 张敬东, 等. 肠癌患者外周血 T 淋巴细胞亚群数量及临床意义[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(4):289-292.
- [23] 王艳, 陈新, 高旭灵, 等. 康莱特联合替吉奥治疗老年中晚期结直肠癌的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2015, 30(1):65-69.
- [24] 卢宏霞, 高峻. 血清肿瘤标志物检测对结直肠癌患者病情监测的临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2014, 26(2):126-128.
- [25] 张军艳, 邓显峰, 张青梅, 等. 结直肠癌患者血清肿瘤标志物联合检测的临床意义[J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(5):60-63.
- [26] 孟琼, 万崇华, 罗家洪. 癌症患者生命质量测定量表 EORTC QLQ-C30 的应用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2005, 14(3):273-274.

[责任编辑 张丰丰]