

益气解毒消癌方联合化疗治疗晚期转移性结直肠癌 脾虚瘀毒证的临床观察

钱美芬^{1*}, 唐海军², 张曦尧¹, 赵慧¹

(1. 宜兴市中医医院, 江苏 宜兴 214200; 2. 如皋市中医院, 江苏 如皋 226500)

[摘要] **目的:**观察晚期转移性结直肠癌(AMCC)脾虚瘀毒证患者应用益气解毒消癌方联合化疗治疗的临床疗效及不良反应。**方法:**筛选2013年1月至2015年6月宜兴市中医医院收治的AMCC脾虚瘀毒证患者62例,分层随机分为两组,对照组采用四君子汤联合伊立替康-亚叶酸钙-氟尿嘧啶(FOLFIRI)方案化疗,观察组采用益气解毒消癌方煎剂口服联合FOLFIRI化疗治疗,分别随访两组临床疗效、无进展生存期、中位总生存时间、肿瘤标志物、生活质量、不良反应,并比较两组患者的疗效差别。**结果:**治疗后,观察组疾病控制率(80.65%)高于对照组(54.84%)($P < 0.05$);观察组中位无进展生存期、中位总生存时间分别为11.51,25.54个月,均高于对照组的8.77,20.75个月($P < 0.01$)。在对两组患者中30例肝转移患者随访中,观察组15例患者疾病控制率分别为82.25%,高于对照组15例患者的46.77%($P < 0.05$)。治疗后,观察组肿瘤标志物CEA,CA199水平低于对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。观察组生活质量改善水平明显优于对照组($P < 0.05$),不良反应发生率低于对照组($P < 0.05$),其他指标组间比较差异无统计学差异。**结论:**AMCC脾虚瘀毒证患者应用益气解毒消癌方联合化疗治疗可其增加肝转移患者的疾病控制率,延长生存期,减轻化疗带来的不良反应、降低血液肿瘤标志物、提高生活质量。

[关键词] 益气解毒消癌方; 晚期结直肠癌; 癌转移; 伊立替康-亚叶酸钙-氟尿嘧啶化疗

[中图分类号] R735.3;R259;R24;R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)04-0185-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfx.2018040185

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171113.1516.022.html>

[网络出版时间] 2017-11-13 15:16

Clinical Observation on Yiqi Jiedu Xiaoi Decoction and Chemotherapy for Treatment of Advanced Metastatic Colorectal Cancer with Stagnated-toxin Spleen Deficiency Syndrome

QIAN Mei-fen^{1*}, TANG Hai-jun², ZHANG Xi-yao¹, ZHAO Hui¹

(1. *Yixing Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Yixing 214200, China;*

2. *Rugao Hospital of TCM, Rugao 226500, China*)

[Abstract] **Objective:** To observe the clinical efficacy and adverse reactions of Yiqi Jiedu Xiaoi decoction and chemotherapy for advanced metastatic colorectal cancer (AMCC) with stagnated-toxin spleen deficiency syndrome. **Method:** A total of 62 patients with AMCC stagnated-toxin spleen deficiency syndrome in our department from January 2013 to June 2015 were selected and randomly divided into two groups. Patients in control group were treated with Sijunzi Tang combined with Irinotecan-folinic acid calcium salt hydrate-5-fluorouracil (FOLFIRI) chemotherapy, while the patients in observation group were treated with Yiqi Jiedu Xiaoi decoction combined with FOLFIRI chemotherapy. The clinical efficacy, progression-free survival, median overall survival time, tumor markers, quality of life and adverse reactions were followed up in both groups, and the difference in efficacy between two groups was compared. **Result:** After treatment, the disease control rate was 80.65% in observation group, higher than 54.84% in control group ($P < 0.05$). After treatment, the median progression-free

[收稿日期] 20170721(008)

[基金项目] 南通市市级科技计划(指导性)项目(GJZ16099)

[通信作者] * 钱美芬,副主任中医师,从事中西医结合诊治肿瘤研究,Tel:0510-81737216,E-mail:caobintaizhou2015@163.com

survival in observation group was 11.51 months, significantly longer than 8.77 months in control group ($P < 0.01$), and the median overall survival in observation group (25.54 months) was also significantly longer than that in control group (20.75 months) ($P < 0.01$). In the follow-up of 30 patients with liver metastases, the control rate was 82.25% for 15 patients in observation group, significantly higher than 46.77% in control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of CEA and CA199 in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). In addition, the improvement of quality of life in observation group was significantly better than that in control group ($P < 0.05$), and the incidence of adverse reactions in was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in other indicators between two groups. **Conclusion:** The combination of Yiqi Jiedu Xiaoi decoction combined with FOLFIRI chemotherapy can increase the disease control rate in AMCC patients with liver metastases, prolong the survival period, reduce the adverse reactions caused by chemotherapy, reduce the blood tumor markers and improve the quality of life for patients with advanced metastatic colorectal cancer with stagnated-toxin spleen deficiency.

[Key words] Yiqi Jiedu Xiaoi decoction; advanced colorectal rectal cancer; cancer metastasis; Irinotecan-folinic acid calcium salt hydrate-5-fluorouracil(FOLFIRI) chemotherapy

近年来我国大肠癌发病率逐年增加,在西方发达国家,结直肠癌发病率在所有恶性肿瘤中位居第3位。近年来,随着饮食习惯改变和生活水平的提高,我国结直肠癌发病年龄明显提前,发病率呈上升趋势^[1-2]。我国的结肠癌患者具有病程长、诊疗晚、恶性程度高的特点,大肠癌中多数结直肠癌患者在确诊时已至晚期,伴多部位转移,已不能行外科治疗^[3]。目前临床伊立替康、奥沙利铂为基础联合氟尿嘧啶类化疗药物组成的化疗方案已成为治疗晚期转移性结直肠癌(AMCC)的首选方案^[4-5]。虽然化疗能在一定程度上延缓疾病的发展并延长患者的生存期,但其消化道及血液学不良反应较大,部分患者因不能耐受而终止化疗,进而影响了其临床效果^[6]。结直肠癌可归属中医学“脏毒”、“肠风”等范畴,其外因寒、湿、热等气客于肠外,内因为饮食不节,损伤脾胃,瘀毒流注大肠,结而为肿;目前临床治疗结直肠癌的手段很多,主要包括手术、化疗、放疗、中药及微创治疗等,不同的治疗手段各有优缺点,结直肠癌早期采取手术治疗部分可达到治愈目的^[7]。研究发现中药可以抑制肿瘤的生长,还有增强免疫力、促进造血功能、抑制肿瘤基因转导、减轻放化疗不良反应等多种作用^[8-10]。益气解毒消癌方是笔者在《太平惠民和剂局方》四君子汤的基础上化裁而来,根据长期的医疗实践中总结的治疗结直肠癌的验方,在改善患者气血状况,消癌抗癌,消化道及血液学不良反应方面具有良好作用,笔者采用益气解毒消癌方联合化疗治疗 AMCC 患者,观察其临床疗效并探讨其机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象 筛选 2013 年 1 月至 2015 年 6 月入组宜兴市中医医院收治的未行手术治疗的 AMCC 患者 62 例,所有患者均为病理学确诊,先将其中的 30 例肝转移患者随机单双编号拟分为两组,后将余 32 例患者区组随机分为对照组和观察组,每组 31 例。能够持续 3 个周期以上的化疗治疗并行 1 次 CT 或核磁共振(MRI)检查的患者为可评估病例。62 例患者年龄 24 ~ 70 岁,平均年龄(56.39 ± 11.91)岁,中位年龄 59 岁;其中对照组男性 19 例,女性 12 例,观察组男性 20 例,女性 11 例;对照组结肠癌 21 例,直肠癌 13 例,对照组结肠癌 19 例,直肠癌 15 例;分化类型,治疗组高分化 13 例,中分化 8 例,低分化 10 例,对照组高分化 11 例,中分化 9 例,低分化 11 例;肝转移情况,治疗组肝转移 15 例,对照组肝转移 15 例。本试验经宜兴市中医医院伦理委员会批准审核,批号 YXZY2012082114。两组患者基线一般资料比较,差异均无统计学意义。

1.2 诊断、纳入、排除标准 西医诊断标准,大肠癌诊断标准参考《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[11]及《恶性肿瘤 TNM 分期》^[12]并进行 TNM 分期。中医证候诊断标准,根据《中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分》^[13]中肠癌病中的脾虚瘀毒证标准,主证,腹痛腹胀,黏液便或血便,神疲乏力,纳差;次证,腹部可及肿块,大便干硬;舌脉,舌淡紫,或有瘀斑、瘀点,脉细弦或细涩,凡具备主证 3 项,次证 1 项并舌脉特点即可诊断。

纳入标准,①18 岁 ≤ 年龄 ≤ 70 岁;②经病理学诊断属 4 期结直肠癌,伴不少于 1 个可测量转移

病灶;③未曾接受放、化疗或接受放、化疗患者需停止化疗或停药时间 ≥ 1 个月;④有化疗适应证,排除化疗禁忌证,无心、肝、肾及其他重大器官及系统性严重疾病;⑤预计生存期 ≥ 3 个月,Karnofsky 评分 ≥ 70 分;⑥签署临床试验知情同意书。

排除标准,①外周血白细胞 $< 4 \times 10^9$ 个/L,血红蛋白 $< 80 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,血小板 $< 80 \times 10^9$ 个/L者;②存在如肠穿孔或梗阻等严重并发症者;③存在第二原发肿瘤者;④对相关化疗药物或中药有过敏史;⑤精神病患者,妊娠或哺乳期妇女。

剔除标准,①发生严重不良反应和病情变化终止治疗者,但仍随访患者的不良反应;②因各种原因更换治疗方案者。

1.3 方法 对照组患者采用四君子汤联合 FOLFIRI 方案[伊立替康(CPT-11) + 5-氟尿嘧啶(5-FU) + 亚叶酸钙(LV)]方案化疗,四君子汤方,人参 15 g,炒白术 10 g,茯苓 15 g,甘草 6 g;如纳差者加炒谷芽 10 g,炒麦芽 10 g,炒山楂 15 g;口干咽燥者加玉竹 10 g,石斛 10 g;恶心呕吐者加砂仁 6 g,生姜 15 g;大便稀溏者加炒吴茱萸 5 g;血虚者加当归 10 g,丹参 10 g;腹痛者加延胡索 10 g,蒲黄 10 g,炒白芍 15 g。FOLFIRI 方案,第 1 天 5-氟尿嘧啶(长春长庆药业,国药准字 H22020430) $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉推注,第 1 天亚叶酸钙(哈尔滨博莱制药,国药准字 H20093344) $400 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,第 1 天伊立替康(辉瑞制药,国药准字 H20080574) $180 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉滴注,然后以 $2 \text{ 400 mg} \cdot \text{m}^{-2}$ 静脉注射 46 h,每 14 d 为 1 个疗程。观察组采用益气解毒消癌方煎剂口服联合上述 FOLFIRI 化疗治疗,益气解毒消癌方包含黄芪 20 g,人参 15 g,炒白术 10 g,茯苓 15 g,法半夏 9 g,半枝莲 20 g,白花蛇舌草 20 g,郁金 15 g,淫羊藿 5 g,炒枳壳 6 g,甘草 6 g;加减同对照组。以上中药饮片均来源于江苏省宜兴市中医医院中药房提供,由本院心血管科邵伯初主任医师鉴定为正品。上述药物煎煮前浸泡 2 h 以上,加水 800 mL 煎取 200 mL,每日 1 剂,分 2 次温服,14 d 为 1 疗程,与化疗同时使用 4 个疗程,治疗期间禁食生冷、油腻以及刺激性食物,观察并记录不良反应状况。所有患者化疗前均进行水化、保肝、利尿、护胃、止呕等治疗,并行心电监护。治疗过程中骨髓抑制、消化道不适对症支持治疗。上述干预结束后进入随访阶段。随访时间持续到患者死亡或本研究结束,干预结束后患者疾病如果进展可根据需要进行靶向治疗、放疗等。

1.4 观察指标 评价疗效时行 CT 检查测量病灶

大小。临床疗效的评价参考 RECIST 1.1 疗效评价标准^[14],临床疗效分为进展(PD),稳定(SD),部分缓解(PR),完全缓解(CR)。总有效率(ORR) = CR + PR;疾病控制率(DCR) = CR + PR + SD。

评价无进展生存期、总生存期,无进展生存期为从治疗开始至患者出现肿瘤进展或病死的时间。总生存期为从治疗开始至病死或末次随访的时间。

干预前后检测血中糖类抗原 199(CA199)和癌胚抗原(CEA)指标,CEA(批号 110731-201301),CA199(批号 126319-201212)检测试剂盒购自罗氏公司,用真空采血管采集结肠直肠癌患者空腹静脉血 3 mL,肝素抗凝,分离血浆并保存于 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$,每收集 15 份标本后统一用罗氏 E601 型电化学发光仪器检测 CEA 及 CA199,试剂为罗氏公司提供的配套试剂。对照组进行相同操作,严格按说明书操作步骤进行检测。

采用 Karnofsky 标准^[15]进行生活质量评分,干预后 Karnofsky 评分增加 ≥ 10 分提示生活质量提高;变化 < 10 分提示生活质量稳定;减少 ≥ 10 分提示生活质量下降。参考《急性和亚急性毒副反应的表现和分度标准》对不良反应进行评估。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 20.0 进行统计学分析,计数指标之间比较采用 χ^2 检验,计量指标比较采用 *t* 检验,采用 Kaplan-Meier 方法绘制生存曲线。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者近期疗效比较 治疗后,观察组 ORR 为 80.65%,明显高于对照组的 54.84% ($P < 0.05$),观察组 ORR 为 32.26%,高于对照组的 19.35%,差异无统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者治疗后近期疗效比较

Table 1 Comparison of short term efficacy between two groups after treatment

组别	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	ORR/%	DCR/%
观察	0	10	15	6	32.26	80.65 ¹⁾
对照	0	6	11	14	19.35	54.84

注:与对照组相比¹⁾ $P < 0.05$ (表 3 同)。

2.2 两组患者生存期情况比较 对照组有 1 例患者失访,观察组有 2 例患者失访,无剔除病例,剩余患者均完成随访。治疗后,观察组患者的中位无进展生存期为 11.51 个月,显著高于对照组的 8.77 个月($\chi^2 = 23.82, P < 0.01$),两组患者无进展生存期 Kaplan-Meier 生存分析见图 1;观察组中位总生存时

间 25.54 个月均显著高于对照组 20.75 个月 ($\chi^2 = 9.66, P < 0.01$), 两组患者总生存时间 Kaplan-Meier 生存分析见图 2。

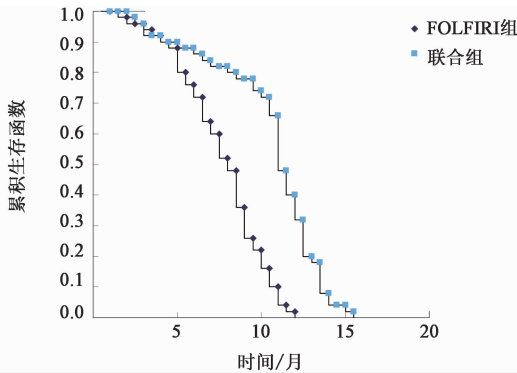


图 1 两组患者无进展生存期曲线

Fig. 1 Progression-free survival curve for two groups

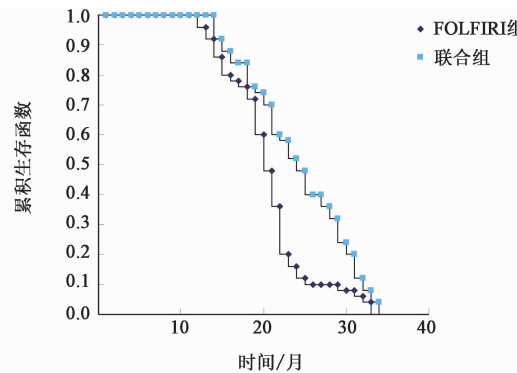


图 2 两组患者总生存时间曲线

Fig. 2 Overall survival time curves for two groups

30 例肝转移患者中, 观察组 (15 例) 获得 CR 为 0 例, PR 为 5 例, SD 为 7 例, PD 为 3 例, RR 为 33.33%, DCR 为 80%; 对照组 (15 例) 获得 CR

表 3 两组患者不良反应情况比较

Table 3 Comparison of adverse events between two groups

组别	不良反应	白细胞减少	中性粒细胞减少	血小板减少	血红蛋白减少	恶心呕吐	腹泻
对照	1~2 级/例	15	15	8	13	13	10
	3~4 级/例	10	6	2	2	10	4
	合计/例 (%)	25 (80.65)	21 (67.74)	10 (32.26)	15 (48.39)	23 (74.19)	14 (45.16)
观察	1~2 级/例	10	9	3	6	10	5
	3~4 级/例	4	1	1	0	3	1
	合计/例 (%)	14 (45.16) ¹⁾	10 (32.26) ¹⁾	4 (12.90) ¹⁾	6 (19.35) ¹⁾	13 (41.94) ¹⁾	6 (19.35) ¹⁾

3 讨论

随着人民生活水平改善和饮食结构的变化, 结直肠癌逐渐成为我国高发的消化道恶性肿瘤之一, 其发病率呈逐年上升趋势, 其中城市的发病率高于

为 0 例, PR 为 2 例, SD 为 5 例, PD 为 8 例, RR 为 13.3%, DCR 为 46.7%。观察组 DCR 为 80%, 高于对照组的 46.7% ($\chi^2 = 6.82, P < 0.05$), 两组 ORR 比较, 差异无统计学意义。观察组和对照组的无进展生存期分别为 8.6, 7.5 个月, 中位总生存时间曲线分别为 19.2, 17.7 个月, 组间比较差异无统计学意义。

2.3 两组患者 CEA, CA199 水平比较 治疗后, 观察组和对照组肿瘤标志物 CEA, CA199 水平均低于本组治疗前 ($P < 0.01$)。治疗后, 观察组肿瘤标志物 CEA, CA199 水平均低于对照组 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前后 CEA, CA199 水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

Table 2 Comparison of CEA and CA199 levels between two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 31$)

组别	时间	CEA/ $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$	CA199/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$
观察	治疗前	429.20 \pm 120.63	432.30 \pm 132.64
	治疗后	68.95 \pm 12.08 ^{1,2)}	10.86 \pm 4.23 ^{1,3)}
对照	治疗前	688.28 \pm 423.68	668.71 \pm 409.11
	治疗后	102.20 \pm 25.68 ¹⁾	59.62 \pm 11.37 ¹⁾

注: 与本组治疗前相比¹⁾ $P < 0.05$; 与对照组治疗后相比²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$ 。

2.4 两组患者生活质量评分比较 治疗后, 观察组 Karnofsky 评分提高患者为 17 例, 稳定者为 12 例, 下降者为 2 例; 对照组治疗后 KPS 提高者为 10 例, 稳定者为 10 例, 下降者为 11 例; 观察组生活质量改善水平明显优于对照组 ($\chi^2 = 7.21, P < 0.05$)。

2.5 不良反应 治疗后, 观察组血液学及消化道不良反应低于对照组 ($P < 0.05$)。见表 3。

农村, 结直肠癌的早期症状并不明显且无特异性, 大部分患者出现大便异常、便血等, 不适较为明显才就诊, 此时多数已是肿瘤晚期。对于失去外科治疗机会的 AMCC 患者, 首选靶向药物治疗联合

化疗^[16-17]。国内患者多因化疗药物不良应对化疗较为排斥,而靶向药物价格普遍偏高,靶向药物治疗联合化疗的方案在国内难以推广,相关治疗研究和循证资料相对缺乏。中医药治疗具有鲜明的本土特色和优势,笔者结合临床经验总结的治疗结直肠癌的益气解毒消癌方,在改善 AMCC 患者气血状况,消癌抗瘤,消化道及血液学不良反应方面具有良好作用,本研究纳入的患者多经历过 XELOX, FOLFOX6, FOLFOX4 等一线化疗方案,故本研究选择研究 FOLFIRI 化疗联合益气解毒消癌方治疗 AMCC,分析其临床疗效及不良反应^[18]。

中医学认为,饮食内伤、情志不节、六淫邪毒是结直肠癌的病因,先天不足,正气亏虚,邪毒凝滞是其发病机制;病位主要在肠,涉及肝、脾、肾,多属本虚标实,笔者在临床中发现 AMCC 患者常为“虚、毒、瘀”并存,“虚”多以气虚为主,兼见血虚;“癌毒、瘀滞”两因素互结,故治以益气健脾、解毒消癌^[19]。益气解毒消癌方中以四君子汤作为加减底方,以合患者本虚之体,加用黄芪加强补气健脾之力,法半夏醒脾化湿,令四君子汤补而不腻。半枝莲、白花蛇舌草清热解毒、消痈散结,枳壳、郁金导滞除痞,淫羊藿温补脾肾,兼顾下焦,甘草调和诸药。该方补而不腻,攻补兼施、解毒消癌、导滞散结符合 AMCC 患者的病机证候特点。研究结果发现观察组疾病控制率、中位无进展生存期、中位总生存时间显著高于对照组,提示 FOLFIRI 化疗联合益气解毒消癌方具有稳定癌灶、延长生存时间的作用。

本研究结果显示观察组生活质量改善水平明显优于对照组,提示联合治疗能改善患者乏力、腹泻、腹痛等症状,改善 AMCC 患者的生活质量。CEA 和 CA199 是公认的结直肠癌肿瘤标志物,尽管两者不能作为结直肠癌确诊的指标,但是其水平的波动对于患者预后和治疗效果的评定有较大意义,研究发现两者水平的降低一定程度上预示着肿瘤的稳定或缩小、甚至缓解^[20]。本研究发现观察组血液学及消化道不良反应低于对照组,提示 FOLFIRI 化疗联合益气解毒消癌方治疗 AMCC 能降低化疗的血液学及消化道不良反应。观察组肿瘤标志物 CEA 和 CA199 水平低于对照组,表明联合治疗优于单纯化疗,CEA 和 CA199 水平降低可能提示肿瘤病灶的稳定或者缩小,这可能也是观察组疾病控制率、中位无进展生存期、中位总生存时间改善的原因。

结直肠癌无远处转移患者的病死率和转移患者的病死率差别巨大,其中最常见的转移部位为肝脏,

研究发现无肝转移的患者 5 年生存率接近 90%,而伴有肝转移的患者 5 年生存率仅为 19%^[20]。约为 30% 的患者在发现肿瘤时就已伴有肝转移^[21-22],肝转移导致的器官衰竭是结直肠癌患者最常见的死因。本研究将入组的 30 例肝转移患者随机均分到两组中,分析 FOLFIRI 化疗联合益气解毒消癌方能否使 AMCC 肝转移患者受益,在对肝转移患者的分析中发现观察组和对照组相比较,DCR 差异有统计学意义,ORR 差异无统计学意义,观察组和对照组的中位无进展生存期、中位总生存时间比较无显著差异,提示肝转移确实是影响患者生存期的重要因素。研究发现,结直肠癌肝转移患者不经手术切除的 5 年生存率是 0.5%,直接经手术切除或经转化治疗后手术切除的患者 5 年生存率为 30% ~ 50%^[23],故手术切除转移灶对于预后很重要,目前结直肠癌肝转移是临床治疗的难点,目前的治疗多为手术、放化疗、靶向治疗、中医药治疗的综合方案,中医药在联合治疗 AMCC 方面值得深入研究。

随着新的化疗药物和化疗方案的不断涌现,结直肠癌的治疗效果必将不断提升,而化疗带来的血液学及消化道不良反应不可避免,临床研究发现中医药在减轻化疗不良反应方面效果显著,且对临床疗效也有一定的提高。但是如何将传统的中医药治疗与现代化疗结合起来,既有标准化的治疗方案,又有个体化的辨证施治,是一个临床难题,中医药配合放化疗在减轻患者不良反应、提高临床疗效,改善生活质量方面有十分广阔的前景。

综上所述,AMCC 患者应用益气解毒消癌方联合化疗治疗可增加疾病控制率,尤其是肝转移患者的控制率,并能延长生存期,减轻化疗带来的不良反应、降低血液肿瘤标志物、提高生活质量。

[参考文献]

- [1] DAI Z, ZHENG R S, ZOU X N, et al. Analysis and prediction of colorectal cancer incidence trend in China [J]. Chin J Prevent Med, 2012, 46(2): 598-602.
- [2] Lyseng K A. Cetuximab: a guide to its use in combination with FOLFIRI in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in the USA [J]. Mol Diagn Ther, 2012, 16(5): 317-322.
- [3] 于丁. 结直肠癌的药物治疗[J]. 中国处方药, 2008, 5(3): 78-80.
- [4] 许云, 赵爱光, 谷晓红, 等. 218 例大肠癌根治术后中医辨证规律的临床研究[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 938-943.

- [5] 康云飞. 直肠癌术后患者采用益气活血补肠汤配合化疗治疗的临床体会[J]. 中医临床研究, 2014, 6(20):62-63.
- [6] 李世荣. 大肠癌:早期诊断、治疗和预防[M]. 北京:科学出版社, 2000:24-29.
- [7] 中华中医药学会. 中医肛肠科常见病诊疗指南[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:48-56.
- [8] 何斌, 杨宇飞. 结直肠癌中医临床研究的结局指标探讨[J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(10):2014-2017.
- [9] 吕仙梅, 郑坚, 朱莹杰, 等. 中药干预治疗对晚期大肠癌生存期的影响[J]. 现代肿瘤医学, 2012, 20(9):1911-1915.
- [10] 龚庆豪, 戴刚, 陈海群, 等. 抗癌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[J]. 中国实验方剂学杂志, 2017, 23(11):171-176.
- [11] 中华人民共和国卫生部. 中国常见恶性肿瘤诊治规范[M]. 2版. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1991:7-9.
- [12] 美·莱斯利·索宾, 加·玛丽·高斯伯德罗维兹, 德·克里斯坦·维特金德. 恶性肿瘤TNM分期[M]. 7版. 天津:天津科技翻译出版公司, 2012:102-107.
- [13] 国家技术监督局. 中华人民共和国国家标准·中医临床诊疗术语证候部分[M]. 北京:中国标准出版社, 1997:46-48.
- [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] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 1999:22-35.
- [16] Vincenzo F, Mario R. Targeted therapy in first line treatment of RAS wild type colorectal cancer [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(10):2871-2874.
- [17] Volker H, Ludwig F W, Thomas D, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncology, 2014, 15(10):1065-1075.
- [18] 张彦博, 刘宣. 健脾解毒方联合化疗治疗转移性结直肠癌临床研究 [J]. 中华中医药杂志, 2015, 30(6):2090-2093.
- [19] LI Y. Clinical value of gastric cancer and colorectal cancer serum tumor markers [J]. Gastroenterology, 2008, 13(12):705-706.
- [20] 刘德军. 结直肠癌同时性肝转移手术时机的选择 [J]. 中华消化外科杂志, 2012, 7(3):143-145.
- [21] CAI G X, CAI S J. Multi-modality treatment of colorectal liver metastase [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(1):16-24.
- [22] Tone E, Pjame D, Dave V D. Systematic review and meta-analysis of follow-up after hepatectomy for colorectal liver metastases [J]. Br J Surg, 2012, 99(4):215-216.
- [23] Beppu T, Emi Y, Tokunaga S, et al. Liver respectability of advanced liver-limited colorectal liver metastases following mFOLFOX6 with bevacizumab (KSCC0802 Study) [J]. Anticancer Res, 2014, 34(11):6655-6662.

[责任编辑 张丰丰]