

扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术 治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者的疗效观察

曹超*, 黄秋林

(南华大学附属第一医院, 湖南 衡阳 421001)

[摘要] 目的:观察扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者的临床疗效,并探讨其作用机制。方法:选择 2012 年 1 月至 2014 年 6 月于南华大学附属第一医院住院治疗的进展期胃癌痰瘀毒结证患者 106 例,采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组,各 53 例。对照组患者给予新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术,新辅助化疗方案采用奥沙利铂(OXA) + 亚叶酸钙(CF) + 氟尿嘧啶(5-Fu)(FOLFOX6)方案进行,观察组在对照组治疗基础上,给予扶正抑瘤方治疗。观察并比较两组患者的临床反应率和疾病控制率,不良反应发生情况,Karnofsky 评分,生存时间,肿瘤复发及转移情况。同时,检测并比较两组患者的 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,阳性 T 细胞以及 NK 细胞(CD16⁺CD56⁺),炎症细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)- α ,白细胞介素(IL)-6,急性期反应蛋白(CRP)及血红素氧化酶-1(HO-1)的水平,并比较两组患者肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),癌抗原(CA)724,CA50 及复发转移相关指标基质金属蛋白酶(MMP)-2,MMP-9,血管内皮生长因子(VEGF)-A,VEGF-C 的水平变化。结果:观察组的临床反应率明显高于对照组($P < 0.05$),疾病控制率略高于对照组,但差异不具有统计学意义。观察组 KPS 增加 ≥ 10 分,或减少 < 10 分 37 例,有效率为 69.8%,明显高于对照组的 39.6% ($P < 0.05$)。且经手术后,两组患者 TNF- α ,IL-6,CRP 及 HO-1 等应激指标水平均较术后 1 d 明显降低($P < 0.05$),且观察组治疗后各项指标降低程度较对照组更明显($P < 0.05$)。观察组患者的 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺,CD4⁺/CD8⁺,NK 细胞水平均较本组治疗前明显增高($P < 0.05$);而 CEA,CA724,CA50 等肿瘤标志物水平,MMP 指标,VEGF 指标水平明显降低($P < 0.05$)。观察组患者白细胞减少、恶心呕吐、黏膜反应、乏力的发生率低于对照组($P < 0.05$)。结论:扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌痰瘀毒结证患者临床疗效确切,可明显减轻因化疗引起的不良反应,改善术后患者的应激水平,提高患者免疫防御功能,提高患者生存质量,抑制肿瘤的复发与转移,值得临床借鉴应用。

[关键词] 胃癌; 进展期; 扶正抑瘤方; 新辅助化疗

[中图分类号] R22; R24; R273; R735.2; 287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2018)08-0176-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20180622

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20171226.1334.013.html>

[网络出版时间] 2017-12-27 14:49

Therapeutic Effect of Fuzheng Yiliu Recipe Combined with Neoadjuvant Chemotherapy and Laparoscopic Assisted Gastrectomy in Treating Patients with Advanced Gastric Cancer

CAO Chao*, HUANG Qiu-lin

(The First Affiliated Hospital of Nanhua University of South China, Hengyang 421001, China)

[Abstract] **Objective:** To study the clinical efficacy of Fuzheng Yiliu recipe combined with neoadjuvant chemotherapy and laparoscopic assisted radical gastrectomy in treating advanced gastric cancer. **Method:** Totally 106 patients with advanced gastric cancer hospitalized from January 2012 to June 2014 were selected and randomly divided into observation group and control group, with 53 cases in each group. In control group, neoadjuvant chemotherapy combined with laparoscopic assisted radical gastrectomy was provided. The neoadjuvant chemotherapy

[收稿日期] 20170806(011)

[基金项目] 湖南省卫生厅科研基金项目(A2016004)

[通信作者] *曹超,硕士,主治医师,从事胃癌的手术治疗方面研究, E-mail: caochaofr@21cn.com

regimen was performed with FOLFOX6. The observation group was treated with Fuzheng Yiliu recipe in addition to the therapy of the control group. The clinical response rate, disease control rate, adverse reaction, Karnofsky score, survival time, tumor recurrence and metastasis were observed and compared. The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ positive T cells and NK cells (CD16⁺ CD56⁺), inflammatory cytokines tumor necrosis factor (TNF)- α , interleukin (IL)-6, C-reactive protein (CRP) and heme oxygenase (HO)-1 were detected and compared between the two groups. The levels of matrix metalloproteinases (MMP)-2, MMP-9, vascular endothelial growth factor (VEGF)-A and VEGF-C in the tumor markers carcinoembryonic antigen (CEA), cancer antigen (CA724 and CA50) and recurrence and metastasis were observed. **Result:** The clinical response rate of observation group was significantly higher than that of control group ($P < 0.05$). The disease control rate was slightly higher than that of control group, but with no statistically significant difference. The effective rate in observation group was 69.8%, which was significantly higher than 39.6% of control group ($P < 0.05$). The levels of TNF- α , IL-6, CRP and HO-1 in two groups were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The levels of CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺/CD8⁺ and NK cells in observation group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), while the levels of CEA, CA724, CA50, MMP and VEGF were significantly reduced. The incidences of leukopenia, nausea, vomiting, mucosal response and fatigue were significantly lower in observation group than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Fuzheng Yiliu recipe combined with neoadjuvant chemotherapy and laparoscopic assisted radical gastrectomy for the treatment of advanced gastric cancer patients can be significantly effective in relieving the adverse reactions caused by chemotherapy, alleviating the stress level of patients after operation, improving the immune defense function and the quality of life of patients, inhibiting tumor recurrence and metastasis, and is worth clinical application.

[**Key words**] gastric cancer; advanced stage; Fuzheng Yiliu recipe; neoadjuvant chemotherapy

近年来,胃癌的发病率和死亡率均逐年升高,即使给予积极的根治手术,3年生存率仅为60%,严重威胁患者的生命健康。其中,进展期胃癌病期较晚,病情较重,学者们仍多主张采用根治性手术作为进展期胃癌的首选治疗手段^[1]。但临床大多数患者病期较晚,已错过了最佳的手术时期,即使勉强完成了根治性手术切除,也常因肿瘤的复发和转移,导致治疗的失败。目前,临床上在手术前多主张采用新辅助化疗来缩小肿瘤病灶,消灭各种微小转移灶,以达到降低肿瘤分期,提高手术切除率,降低局部复发的目的^[2-3]。但部分患者常因骨髓抑制^[4],肝肾功能损害、消化道反应^[5]等毒副作用而中断治疗,不利于后续的治疗安排。如何减少化疗期间的不良反应,提高治疗的耐受性成为治疗研究的关键。中医药治疗在肿瘤治疗中显示出了自己的突出优势。刘欣等^[6]运用本院制剂补铁丸(禹余粮、红参、白术等)治疗胃癌化疗后所致缺铁性贫血患者迅速改善胃癌化疗后脾肾亏虚、气血生化不足的症状,收效很快,有效减少输血次数。严明明^[7]采用辨证施治结合耳穴埋豆,配合穴位指针的中医操作干预有效减轻了脾胃虚弱型胃癌患者化疗相关恶心、呕吐反应。提示中医药一方面扶正祛邪,增强机体免疫力^[8-9],

以减轻化疗和手术治疗对患者机体造成的应激反应,有助于患者恢复,另一方面直接发挥抗癌杀癌的作用^[10],有助于提高化疗疗效。扶正抑瘤方是本院临床运用多年的协定处方,本方在参苓白术散基础上加减化裁而来,并加入大量的抗癌消肿药物组方而成,具有扶正祛邪、抗癌解毒、益气养血之功效,临床用于辅助治疗胃癌患者疗效确切,但缺乏系统的临床研究报道。本研究采用扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌患者,探讨其作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2012年1月至2014年6月于南华大学附属第一医院住院治疗的进展期胃癌患者106例,其中,男56例,女50例;年龄21~69岁,平均年龄(45.7 \pm 13.9)岁;肿瘤分期,Ⅲ期患者69例,Ⅳ期患者37例。采用随机数字表法将患者随机分为观察组和对照组,每组各53例。两组患者在性别、年龄、肿瘤分期等资料方面比较,差异均无统计学意义,具有可比性。见表1。

1.2 诊断标准 西医诊断标准,①依据《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[11]中关于进展期胃癌的诊断标准确诊,且术前经胃镜活检显示均属原发性进展期

胃腺癌;②参照美国癌症联合委员会(AJCC)颁布的国际肿瘤分期(TNM分期)标准^[12],属于Ⅲ~Ⅳ期。中医诊断标准,符合《中药新药临床研究指导原则》^[13]中拟定的“胃脘痛”的诊断标准,中医辨证归属于脾胃虚衰、瘀毒内阻证。主证,纳食呆滞,恶心反酸,大便稀溏,胃脘部可见隐痛或刺痛,腹部肿块;次证,面色苍白无华,神疲倦怠乏力;舌脉,舌质淡紫或有瘀点、瘀斑,脉沉细或细弦或涩。

1.3 纳入标准 ①符合上述的西医诊断标准,确诊为进展期胃癌,且年龄 20~70 岁;②符合上述中医诊断标准,确诊为“胃脘痛”脾胃虚衰、瘀毒内阻证;③一般状况良好,Kamofsky 评分 > 60 分,且预计生存期 ≥ 6 个月;④近 3 个月未给予化疗等抗肿瘤治疗;⑤自愿接受腹腔镜辅助胃癌 D₂ 根治术。

1.4 排除标准 ①TNM 分期标准分期显示属于 T1 和 T4b 期胃癌患者;②经影像学检查结果显示已发生远处转移的患者;③曾接受过放疗、化疗、抗肿瘤生物治疗的患者;④合并其他恶性肿瘤的患者;⑤存在严重心、肝、肾功能不全患者;⑥存在精神疾病不能配合治疗患者;⑦妊娠期及哺乳期妇女。

本研究已获得本院医学伦理委员会审批(批号 20151124),所有患者及家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书,表示配合整个研究过程。

1.5 治疗方法 所有患者均给予新辅助化疗联合腹腔镜辅助胃癌根治术,新辅助化疗方案采用 FOLFOX6 方案进行,四氢叶酸 400 mg·m⁻²d1,静脉滴注 + 奥沙利铂 85 mg·m⁻²d2,静脉滴注 2 h + 氟尿嘧啶 2 400 mg·m⁻²,持续静脉滴注 46 h,每 2 周为 1 个化疗周期。进行 2 个周期化疗后,给予胃镜和增强 CT 检查评估患者的综合疗效,若发现肿瘤病灶较前增大或发生远处转移等,应给予腹腔镜辅助胃癌根治术,若肿瘤病灶缩小或未进展,可再连续给予 2 个周期的化疗,共进行 4 个周期的化疗。化疗结束后 4 周给予腹腔镜辅助胃癌根治术,给予患者全身麻醉后,依据肿瘤病灶的具体部位,给予远端或全胃切除术,要求 R₀ 切除,并在腹腔镜辅助下进行胃周淋巴结的清扫术,同时选取腹部小切口重建消化道。手术有同一名经验丰富的医师操作。手术结束后,给予持续胃肠减压、肠外营养支持及预防性的应用抗生素治疗。术后 1 个月给予 6 个周期的 XELOX 方案化疗。在上述治疗基础上,对照组患者给予贞芪扶正颗粒(甘肃扶正药业科技股份有限公司,国药准字 Z62020415)1 袋/次,每日 2 次,口服。观察组给予扶正抑瘤方治疗,方剂组成为太子参

20 g,党参 12 g,黄芪 30 g,茯苓 10 g,山药 30 g,薏苡仁 30 g,麦冬 15 g,白花蛇舌草 30 g,白英 15 g,莪术 10 g,重楼 15 g,半枝莲 15 g,丹参 12 g,三七 12 g,八月扎 15 g,灵芝 10 g,炙甘草 6 g。中药饮片均来自南华大学附一医院中药房,经南华大学附一医院药理学部主任药师刘霞鉴定为正品,水煎服,每日 1 剂,早晚分 2 次服用。连续治疗 8 周,持续用药至化疗结束。

1.6 观察指标

1.6.1 一般资料 记录并比较比两组患者的性别,年龄,体质量指数(BMI),肿瘤部位,肿瘤直径等临床资料。

1.6.2 临床疗效 参照实体瘤的疗效评价标准(RECIST)^[14]进行疗效评价,疗效等级分为完全缓解(肿瘤病灶完全消失,且维持 4 周以上),部分缓解(肿瘤病灶缩小 ≥ 30%,且维持 4 周),疾病稳定(病灶未见明显变化),疾病进展(肿瘤病灶较前 ≥ 20%)。参照疗效等级评价标准,分别计算疾病控制率和临床反应率。疾病控制率 = (完全缓解 + 部分缓解 + 疾病稳定)/组内总例数。临床反应率 = (完全缓解 + 部分缓解)/组内总例数。

1.6.3 Karnofsky (KPS) 评分 参照 KPS 评分标准^[15],分别于治疗前后评定患者的生活质量的改善情况。若治疗后 KPS 评分较治疗前增加超过 10 分视为改善;若治疗后 KPS 评分较治疗前增加或下降不足 10 分视为稳定;若治疗后 KPS 评分较治疗前下降超过 10 分视为下降。

1.6.4 免疫功能 分别于治疗前及治疗后采集患者空腹肘静脉血 4 mL,检测 CD3⁺,CD4⁺,CD8⁺ 阳性 T 细胞以及 NK 细胞(CD16⁺CD56⁺)水平变化,计算 CD4⁺/CD8⁺。

1.6.5 炎性因子水平 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测并比较两组患者血清中炎性细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)-α,白细胞介素(IL)-6,急性期反应蛋白(CRP)及血红素氧化酶-1(HO-1)水平,TNF-α,IL-6,CRP,HO-1 ELISA 试剂盒均由武汉博士德生物有限公司提供,批号分别为 141209,140911,131032,140992。

1.6.6 肿瘤标志物及复发转移相关指标 采用 ELISA 法检测并比较两组患者肿瘤标志物癌胚抗原(CEA),癌抗原(CA)724,CA50,复发转移相关指标基质金属蛋白酶(MMP)-2,MMP-9,血管内皮生长因子(VEGF)-A,VEGF-C 水平变化,CEA,CA724,CA50,MMP-2,MMP-9,VEGF-A,VEGF-C ELISA

试剂盒均由武汉博士德生物有限公司提供,批号分别为 140708, 140622, 131211, 141230, 141214, 140714, 131109。

1.6.7 不良反应情况 按照 WHO 抗癌药物常见不良反应分级标准对两组患者化疗期间的不良反应进行评价,根据不良反应的严重程度分为 0, I, II, III, IV 共 5 级,比较两组患者的不良反应发生情况。

1.6.8 随访情况 治疗结束后,对患者进行定期随访,随访日期截止至 2017 年 3 月,比较两组患者的生存时间、肿瘤复发及转移情况。

1.7 统计学方法 本研究所涉及的数据均采用 SPSS 22.0 统计学软件包进行分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较的 t 检验及配对 t 检验进行分析,采用秩和检验进行计数资料的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较 两组患者的性别,年龄, BMI, 肿瘤部位, 肿瘤分期比较, 差异不具有统计学意义。见表 1。

表 1 两组患者性别, 年龄, BMI, 肿瘤部位及肿瘤分期比较
Table 1 Comparison of gender, age, BMI, tumor location and tumor staging in two groups

组别	性别(男/女)/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	肿瘤部位/例			肿瘤分期/例	
			胃上部	胃中部	胃下部	III 期	IV 期
对照	27/26	46.1 ± 12.7	14	16	23	21	32
观察	29/24	48.5 ± 13.4	13	19	21	24	29

2.2 两组患者临床疗效比较 与对照组比较, 观察组的临床反应率明显升高 ($P < 0.05$)。与对照组比

表 3 两组患者治疗前后免疫功能指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 3 Comparison of immune function in two groups before and after treatment ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺	NK 细胞 / %
对照	治疗前	47.59 ± 8.07	46.04 ± 7.46	24.34 ± 4.67	1.43 ± 0.44	18.69 ± 8.34
	治疗后	47.61 ± 7.32	47.25 ± 8.13	25.07 ± 7.66	1.46 ± 0.45	19.24 ± 7.65
观察	治疗前	47.64 ± 7.92	46.59 ± 7.88	24.77 ± 6.93	1.44 ± 0.41	19.24 ± 7.68
	治疗后	64.64 ± 8.99 ^{1,2)}	54.62 ± 6.94 ^{1,2)}	31.55 ± 6.09 ^{1,2)}	1.91 ± 0.57 ^{1,2)}	27.08 ± 7.02 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.05$ (表 5 同)。

2.6 两组患者肿瘤标志物水平比较 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者 CEA, CA724, CA50 水平均明显降低 ($P < 0.05$)。与对照组治疗后比较, 观察组 CEA, CA724 及 CA50 水平均明显降低 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 两组患者复发转移相关指标比较 与本组

较, 观察组的疾病控制率略升高, 但差异不具有统计学意义。见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较

Table 2 Comparison of clinical efficacy of two groups

组别	完全缓解 / 例	部分缓解 / 例	疾病稳定 / 例	疾病进展 / 例	临床反应率 / %	疾病控制率 / %
对照	5	19	23	6	45.3	88.7
观察	7	25	18	3	60.3 ¹⁾	94.3

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

2.3 两组患者 KPS 评分比较 经治疗后, 观察组 KPS 增加 ≥ 10 分, 或减少 < 10 分 37 例, 有效率为 69.8%; 对照组 KPS 增加 ≥ 10 分, 或减少 < 10 分 21 例, 有效率为 39.6%。与对照组比较, 观察组的 KPS 评分改善情况更为明显 ($P < 0.05$)。

2.4 两组患者免疫功能指标变化 与本组治疗前比较, 治疗后观察组患者 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ / CD8⁺, NK 细胞水平均明显增高 ($P < 0.05$)。对照组治疗前后各项指标无明显性差异。与对照组治疗后比较, 观察组患者的 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD4⁺ / CD8⁺, NK 细胞水平均明显增高 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.5 两组患者应激指标变化比较 与本组治疗前比较, 治疗后两组患者术后 1 d TNF- α , IL-6, CRP 及 HO-1 水平均显著增高 ($P < 0.01$)。与本组术后 1 d 比较, 两组患者治疗后 TNF- α , IL-6, CRP 及 HO-1 水平均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。与对照组治疗后比较, 观察组 TNF- α , IL-6, CRP 及 HO-1 水平均明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 4。

治疗前比较, 治疗后两组患者复发转移相关指标均显著降低 ($P < 0.01$)。与对照组治疗后比较, 观察组复发转移相关指标均显著降低 ($P < 0.01$)。见表 6。

2.8 两组患者不良反应情况比较 两组患者治疗期间的不良反应主要包括骨髓抑制、消化道反应

表 4 两组患者应激指标变化比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 4 Comparison of stress changes in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	TNF- α /ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	CRP/mg·L ⁻¹	HO-1/nmol·L ⁻¹
对照	治疗前	1.46 ± 0.54	2.73 ± 0.84	3.54 ± 1.26	8.09 ± 2.53
	术后 1 d	3.69 ± 1.32	76.09 ± 19.83 ¹⁾	87.55 ± 16.64 ¹⁾	24.16 ± 8.05 ¹⁾
	治疗后	2.46 ± 1.88 ¹⁾	32.51 ± 6.73 ²⁾	68.75 ± 13.42 ²⁾	16.58 ± 5.66 ²⁾
观察	治疗前	1.32 ± 0.49	2.54 ± 0.92	3.76 ± 1.33	7.85 ± 2.33
	术后 1 d	3.97 ± 1.46 ¹⁾	71.39 ± 17.66 ¹⁾	84.06 ± 15.97 ¹⁾	23.76 ± 9.13 ¹⁾
	治疗后	1.86 ± 0.64 ^{3,4)}	15.47 ± 8.77 ^{3,4)}	24.54 ± 9.87 ^{3,4)}	10.31 ± 3.93 ^{3,5)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与本组术后 1 d 比较²⁾ $P < 0.05$,³⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$ 。

表 5 两组患者肿瘤标志物水平比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 5 Comparison of tumor markers in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	CEA/ μ g·L ⁻¹	CA724/kU·L ⁻¹	CA50/U·L ⁻¹
对照	治疗前	21.09 ± 3.46	50.92 ± 6.61	56.09 ± 5.91
	治疗后	9.75 ± 1.66 ¹⁾	29.47 ± 3.79 ¹⁾	23.81 ± 3.45 ¹⁾
观察	治疗前	20.54 ± 2.37	49.08 ± 7.22	58.72 ± 6.04
	治疗后	4.99 ± 0.95 ^{1,2)}	17.91 ± 2.39 ^{1,2)}	14.59 ± 2.11 ^{1,2)}

(恶心、呕吐)、肝功能损害、神经毒性、脱发及乏力等。观察组患者白细胞减少、恶心呕吐、黏膜反应、乏力的发生率明显低于对照组 ($P < 0.05$)。其余不良反应发生率比较无统计学差异。两组患者不良反应均经积极治疗后好转,中途无因反应无法耐受而退出治疗者。见表 7。

2.9 两组患者随访情况 所有患者均顺利完成治疗,并获得随访。随访时间为 6~46 个月,中位随访

表 6 两组患者复发转移相关指标比较 ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

Table 6 Comparison of relapse and metastasis-related indicators in two groups ($\bar{x} \pm s, n = 53$)

组别	时间	MMP-2/mg·L ⁻¹	MMP-9/mg·L ⁻¹	VEGF-A/ng·L ⁻¹	VEGF-C/ng·L ⁻¹
对照	治疗前	679.06 ± 75.33	437.91 ± 34.52	141.27 ± 13.62	2487.39 ± 266.31
	治疗后	376.97 ± 36.82 ¹⁾	189.32 ± 21.79 ¹⁾	81.37 ± 9.03 ¹⁾	1548.91 ± 165.42 ¹⁾
观察	治疗前	659.36 ± 68.91	465.88 ± 45.09	139.88 ± 11.43	2509.88 ± 241.55
	治疗后	203.42 ± 21.54 ^{1,2)}	87.46 ± 9.33 ^{1,2)}	46.09 ± 6.82 ^{1,2)}	935.55 ± 92.37 ^{1,2)}

注:与本组治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$;与对照组治疗后比较²⁾ $P < 0.01$ 。

表 7 两组患者不良反应发生情况

Table 7 Comparison of adverse reactions in two groups

例 (%)

组别	指标	不良反应分级				组别	指标	不良反应分级			
		1 级	2 级	3 级	4 级			1 级	2 级	3 级	4 级
观察	贫血	10(18.9)	9(17.0)	4(7.5)	0	观察	腹泻	9(17.0)	8(15.1)	0	0
	白细胞减少	8(15.1)	0	0	0		黏膜炎	6(11.3)	0	0	0
	中性粒细胞减少	13(24.5)	28(52.8)	4(7.5)	0		恶心呕吐	8(15.1)	11(20.8)	0	0
	血小板减少	9(17.0)	9(17.0)	0	0		乏力	3(5.7)	0	0	0
	肝功能异常	7(13.2)	0	5(9.4)	0						
对照	贫血	12(22.6)	10(18.9)	4(7.5)	0	对照	腹泻	11(20.8)	7(13.2)	0	0
	白细胞减少	14(26.4)	8(15.1)	3(5.7)	0		黏膜炎	8(15.1)	11(20.8)	0	0
	中性粒细胞减少	17(32.1)	30(56.6)	5(5.7)	0		恶心呕吐	6(11.3)	24(45.3)	5(9.4)	0
	血小板减少	11(20.8)	10(18.9)	0	0		乏力	6(11.3)	17(32.1)	0	0
	肝功能异常	8(15.1)	0	6(11.3)	0						

时间为 19.8 个月。随访期间,观察组共 6 例发生肿瘤、转移,死亡 4 例,对照组共 12 例发生肿瘤、转移,死亡 9 例。观察组的肿瘤复发转移率和死亡率均明显低于对照组($P < 0.05$)。

3 讨论

早期胃癌由于缺乏典型临床表现,极易被忽视,发现时已属进展期胃癌,往往失去了手术机会,随着新辅助化疗的广泛开展,成功降低了进展期胃癌患者的临床分期,提高了 R_0 切除率,提高了患者的总体生存率和无进展生存率^[16-17]。新辅助化疗联合手术治疗虽然明显提高了进展期胃癌患者的生存率,但同时也因出现了骨髓抑制、肝肾功能损害、消化道反应等各种毒副反应^[18],一方面,增加了患者的痛苦,另一方面,延误了患者的正常治疗,甚至危及生命,因此,探寻安全有效的抗肿瘤方案仍是现今肿瘤医师们关注的热点。

传统中医学认为,胃癌的病因病机是患者正气虚损,导致脏腑阴阳气血失调,机体虚弱无以祛邪,气滞、痰浊、血瘀、外邪等邪气留滞,郁积日久,导致脾胃运化失司,升降失和,湿聚痰生,气血运行不畅,加重了邪气的积聚,化瘀生毒,阻碍于胃脘部,日久积聚成癌毒,进一步损伤正气,形成恶性循环,加速病情发展。因此,正气虚损是胃癌发生的本质,气滞、痰浊、血瘀、外邪等邪气,日久而成的癌毒是标^[19],总属本虚标实。癌毒多由气滞、痰浊、血瘀、外邪积聚日久而成,一旦产生,可迅速发展增大,形成肿块,耗损人体气血津液,影响脏腑功能的正常运行,同时,还可随着气血经络游走至全身,积聚成毒,导致肿瘤的转移,新的肿块发生。因此,进展期胃癌的病机总属正气亏虚,癌毒郁结,治疗应以扶正祛邪、抗癌解毒、益气养血为主要治疗原则。扶正抑瘤方在参苓白术散基础上加减化裁而来。参苓白术散证以脾胃虚弱,食少便溏为主证,本方保留原方中的党参、茯苓、甘草、山药、薏苡仁以达益气健脾之效,去白扁豆、白术、桔梗、莲子、砂仁,加入太子参、麦冬、白花蛇舌草、白英、莪术、八月扎、半枝莲、重楼以抗癌消肿,扶正抑瘤。方中太子参性平味甘,补气健脾、养阴生津,麦冬养阴生津,补益脾胃之阴,二药合用共奏益气养阴生津之效。党参健脾益气养血,茯苓健脾燥湿,二药合用健脾益气养血,薏苡仁、山药益气养阴、健脾滋肾,丹参、三七活血化瘀、祛瘀止痛,黄芪益气固表、扶正祛邪,白花蛇舌草、白英、莪术、八月扎、半枝莲、重楼清热解毒、抗癌消肿,灵芝补气养阴、补虚扶正,诸药合用共奏扶正祛邪、抗癌

解毒、益气养血之功效。现代药理学研究表明,白花蛇舌草、白英、莪术、八月扎、半枝莲、重楼对多种肿瘤细胞具有抑制作用^[20-21],且联合应用疗效更为明显,对治疗乏术的晚期肿瘤可明显改善患者临床症状、抑制肿瘤增殖、提高患者生存期。太子参、党参、山药、黄芪等具有提高机体免疫功能^[22],增强机体抗疾病能力的作用。全方各药综合配伍,将扶正与祛邪巧妙结合,在抑制肿瘤增殖的同时,而不损伤机体的正气。

本研究结果显示,观察组的临床反应率明显高于对照组,疾病控制率略高于对照组,但差异不具有统计学意义。同时,经治疗后,观察组有效率高于对照组。提示扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌患者疗效确切,可明显提高患者的临床反应率,改善患者生活质量。同时,结果还显示,经手术后,两组患者 $TNF-\alpha$, $IL-6$, CRP 及 $HO-1$ 等应激指标水平均较术后 1 d 明显降低,且观察组治疗后各项指标降低程度较对照组更明显。说明给予手术治疗,胃癌患者机体炎性因子水平升高,机体处于应激状态,而高水平的应激状态不利于患者术后的恢复,扶正抑瘤方可明显改善患者术后炎性因子水平,缓解机体的应激状态,加速患者的康复。同时,经治疗后,观察组患者的 $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$, NK 细胞水平均较治疗前明显增高。提示扶正抑瘤方可明显提高患者免疫功能,抑制肿瘤的进一步发展。

研究表明,CEA, CA724 及 CA50 等肿瘤标志物水平和 MMP 指标及 VEGF 指标可在一定程度上反应肿瘤的增殖、复发及侵袭情况。在进展期胃癌患者体内 CEA, CA724 及 CA50 等肿瘤标志物水平^[23]和 MMP 指标^[24]及 VEGF 指标水平^[25]均明显增高,提示肿瘤生长活跃,易出现复发和转移。本研究结果显示,观察组治疗后各项指标明显低于治疗前,且其降低程度较对照组更明显,更进一步说明了扶正抑瘤方可明显抑制肿瘤细胞的增殖,减少其转移和复发。同时,结果还显示,观察组患者白细胞减少、恶心呕吐、黏膜反应、乏力的发生率明显低于对照组。说明扶正抑瘤方可明显降低患者因化疗引起的各种不良反应的发生率,有利于治疗的顺利进行。

综上,扶正抑瘤方联合新辅助化疗、腹腔镜辅助胃癌根治术治疗进展期胃癌患者临床疗效确切,可明显减轻因化疗引起的不良反应,改善术后患者的应激水平,提高患者免疫防御功能,明显改善患者生存质

量,抑制肿瘤的复发与转移,值得临床借鉴应用。

[参考文献]

- [1] 倪震天,李琛,严超,等.手术联合术中腹腔温热化疗治疗进展期胃癌疗效及安全性的Meta分析[J].中华胃肠外科杂志,2016,19(12):1406-1413.
- [2] 崔勇,张荣香,王福立,等.新辅助化疗联合术后同步放化疗治疗Ⅲ期胃癌的疗效分析[J].中国肿瘤临床,2016,43(17):747-752.
- [3] 赵国栋,王绥能,谢权,等.进展期胃癌患者新辅助化疗及术后血清Her-2/neu ECD水平变化[J].中国现代医学杂志,2013,23(15):70-72.
- [4] 徐枝霞.胃癌化疗后致重度骨髓抑制继发出血和红斑性皮炎1例的护理[J].护理与康复,2015,14(12):1187-1188.
- [5] 李刚,夏雷,魏尉,等.谷氨酰胺改善新辅助化疗引起的进展期胃癌肠黏膜通透性改变及毒性反应[J].中国肿瘤外科杂志,2014,6(6):341-344.
- [6] 刘欣,赵远红.1例补铁丸辨治胃癌化疗后缺铁性贫血带来的思考[J].中成药,2017,39(2):442-444.
- [7] 严明明.辨证施护结合中医护理技术防治胃癌化疗患者胃肠道反应的疗效分析[J].国际护理学杂志,2014,33(4):781-782.
- [8] 崔兴俊,马文龙,毕学杰,等.养正消积胶囊对进展期胃癌化疗患者细胞免疫功能的影响[J].疑难病杂志,2011,10(9):703-704.
- [9] 陈倩琪,潘赛英,赵艳,等.自拟扶正化痰汤联合化疗对胃癌患者的辨证临床效果分析[J].世界中医药,2016,11(8):1477-1479.
- [10] 王志新,邹玺,胡守友,等.中药抗胃癌的现代药理机制[J].西部中医药,2016,29(4):137-140.
- [11] 中华人民共和国卫生部.中国常见恶性肿瘤诊治规范.第9分册[M].北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1992:9.
- [12] Sobin L H, Wittekind C. *TNM Classification of Malignant Tumors* [M]. New York: John Wiley & Sons, 2009:73-77.
- [13] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:124-129.
- [14] Eisenhauer E A, Yherasse 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] 孙燕.肿瘤内科学[M].北京:人民卫生出版社,2001:9-51.
- [16] 杨娟,燕速.影响进展期胃癌新辅助化疗患者临床疗效的危险因素[J].实用癌症杂志,2017,32(5):770-772.
- [17] 李红亮,吴红彦,李海龙,等.参芪抑瘤方抑制胃癌细胞MKN-45增殖和侵袭转移作用机制[J].中国实验方剂学杂志,2016,22(22):129-133.
- [18] 朱旭升.进展期胃癌新辅助化疗后超微结构的改变及健脾养胃方防治术后化疗不良反应的研究[D].南京:南京中医药大学,2015.
- [19] 刘沈林.进展期胃癌临床证治特点探析[J].江苏中医药,2011,43(11):1-3.
- [20] 罗亚娟,岳红梅,何含含,等.中药在抗肿瘤综合治疗中的作用[J].东南大学学报:医学版,2016,35(2):289-291.
- [21] 刘雪丽,周学锋,王君瑜,等.中药抗肿瘤作用机制研究进展[J].中国药师,2016,19(6):1158-1162.
- [22] 谌天娇,寇敬,沈晗,等.补益类中药黄芪在促进抗肿瘤免疫功能中的作用[J].国际免疫学杂志,2017,40(2):188-192.
- [23] 朱剑峰,李志辉,朱红静,等.CEA、CA199、CA724、CA242、CA125、CA50对消化道肿瘤的 diagnostic 价值[J].实用癌症杂志,2014,29(5):501-502.
- [24] 郑春雷,张忠泰,高红.胃癌组织中生存素和基质金属蛋白酶-9的表达及其与胃癌临床病理特点的关系[J].中华实验外科杂志,2017,34(2):214-216.
- [25] 欧玉荣,康敏,周蕾,等.胃癌中幽门螺杆菌L型感染与MIF、MMP9、VEGF表达的关系[J].南方医科大学学报,2014,34(2):180-187.

[责任编辑 张丰丰]