

四君子汤加减联合化疗治疗胃肠道恶性肿瘤 多药耐药基因阳性病例

甘雨良^{1*}, 焦丹², 刘文峰¹

(1. 酒泉市第二人民医院, 甘肃 酒泉 735000; 2. 酒泉市医院, 甘肃 酒泉 735000)

[摘要] **目的:**观察四君子汤加减联合化疗综合治疗胃肠道恶性肿瘤多药耐药基因阳性患者的疗效。**方法:**采用免疫组化的方法对本院近几年117例胃肠道恶性肿瘤标本予以多药耐药基因的检测,并对其中多药耐药基因阳性的55例患者用四君子汤加减联合化疗进行了治疗研究,其中治疗组28例,用化疗的同时,服用四君子汤加减治疗;对照组27例,只采用化疗。**结果:**中药加化疗组患者化疗过程中毒副反应明显轻于单纯化疗组,完成化疗率96.4%。单用化疗组由于白细胞减少或消化道反应严重而中止化疗,能完成化疗者只占70.4%;治疗组I, II, III期5年生存期分别为75.0%, 63.6%, 22.2%, 对照组I, II, III期5年生存期分别为55.6%, 37.5%, 10.0%。**结论:**四君子汤加减联合化疗对胃肠道恶性肿瘤多药耐药基因阳性病例具有明显的临床疗效。

[关键词] 四君子汤联合化疗;胃肠道肿瘤;多药耐药基因阳性;临床研究

[中图分类号] R 285.6 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)06-0253-03

Treatment of Gastrointestinal Cancer Multidrug Resistance Gene-positive Cases by Sijunzitang with Chemotherapy

GAN Yu-liang^{1*}, JIAO Dan², LIU Wen-feng¹

(1. Jiuquan City Second People's Hospital of Gansu Province, Jiuquan 735000, China;

2. Jiuquan City Hospital of Gansu Province, Jiuquan 735000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the therapeutic effect of Sijunzitang with chemotherapy in treating gastrointestinal cancer multidrug resistance gene-positive patients. **Method:** By immunohistochemical methods in our hospital 117 cases of gastrointestinal cancer pathology specimens for detection of multidrug resistance gene, and multidrug resistance gene in which 55 patients were positive for clinical studies, treatment group 28 cases, using Sijunzitang combined with chemotherapy for treatment; the control group 27 cases, only with chemotherapy. **Result:** Toxic side-effects in patients treated by Sijunzitang combined with chemotherapy were significantly lower than that in chemotherapy group, the completion of chemotherapy rate was 96.4%. In chemotherapy alone group, due to neutropenia or serious gastrointestinal response and chemotherapy had been suspended for some cases, to completion rate was only 70.4%. The treatment group I, II, III period of 5 years survival were 75.0%, 63.6%, 22.2%, while the control group were 55.6%, 37.5%, 10.0%. **Conclusion:** Sijunzitang with chemotherapy has definite effect for the treatment of gastrointestinal tract cancer multidrug resistance gene-positive cases.

[Key words] Sijunzitang with chemotherapy; gastrointestinal cancer; multidrug resistance gene-positive; clinical observation

在人类恶性肿瘤中胃肠道恶性肿瘤的发病率与病死率始终居于前列,为此,早期发现、综合治疗降

[收稿日期] 2010-01-04

[通讯作者] *甘雨良,副主任中药师,主要从事中、西药学, Tel: (0937) 2623448

低胃肠道恶性肿瘤病死率一直是临床工作者长期以来努力的方向。肿瘤细胞的多药耐药是导致临床化疗失败的主要原因。本研究拟从逆转多药耐药现象的角度探讨四君子汤加减联合化疗药物对抑制胃肠道恶性肿瘤的影响。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集甘肃省酒泉市第二人民医院病理科 2002 年 1 月至 2008 年 12 月间经病理确诊的胃肠道恶性肿瘤手术根治标本 117 例,用免疫组化法筛选多药耐药基因阳性者 55 例, TNM 分期 I 期 17 例, II 期 19 例, III 期 19 例, 其中男 37 例, 女 18 例, 年龄 32 ~ 77 岁。所有患者经 Karnofsky 评分在 70 分以上, 且不伴有严重的心、肝、肺及肾脏等重要脏器疾病, 无严重或未控制的感染, 患者均为首次发病, 近期末曾接受任何化疗及放疗, 也未使用过免疫制品。将患者随机分为两组: 治疗组 28 例 (男 19 例, 女 9 例), 平均年龄 (47.5 ± 2.1) 岁, 对照组 27 例 (男 18 例, 女 9 例), 平均年龄 (48.5 ± 2.62) 岁。

1.2 免疫组化法筛选肿瘤多药耐药基因 所有石蜡包埋组织均 4 μm 连续切片, 脱蜡, 水化后, 采用免疫组化 SP 法, 免疫组化染色均按试剂盒说明书进行, DAB 显色, 苏木素复染, 封片观察, 多克隆抗 Pgp 购自福州迈新生物技术开发公司。

1.3 治疗方法 117 例胃肠道恶性肿瘤患者经 Pgp 筛选后, 有 55 例多药耐药基因阳性, 将阳性病例分设两组, 即四君子汤加减联合化疗综合治疗组 (治疗组) 和化疗对照组 (对照组), 术后待伤口全部拆线后开始化疗。治疗组 28 例, 亚叶酸钙 200 mg · d⁻¹、5-FU 500 mg · d⁻¹, 连续 5 d, d1 加奥沙利铂 200 mg, 21 d 为 1 个疗程, 连续用 6 个疗程, 在化疗的同时, 以四君子汤加减服用。脾胃气虚加黄芪、升麻; 胃阴虚加石斛、五味子; 兼泛酸、烧心加黄连、吴茱萸; 恶心、呕吐加半夏、竹茹。每日 1 剂, 水煎服, 4 周为 1 疗程, 连续 3 ~ 4 个疗程, 服药期间忌食生冷油腻之品, 停用其他药物; 对照组 27 例, 上述化疗方法外, 不加用中药。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 13.0 统计软件包, 行 χ^2 检验。

2 结果

2.1 副反应症状改善情况比较 治疗组患者在治疗期间出现消化道症状较少, 程度较轻, 而对照组大多有明显的消化道症状, 两组对比差异显著, $\chi^2 =$

15, $P < 0.05$, 见表 1。

表 1 两组患者治疗前后症状改善情况比较/n

组别	时间	体倦乏力	面色不华	大便不调	餐后饱胀	恶心呕吐	食欲减退
治疗 (n=28)	治疗前	19	27	16	26	13	7
	治疗后	3	5	3	4	2	1
对照 (n=27)	治疗前	18	25	18	25	11	6
	治疗后	7	9	13	18	5	3

2.2 治疗前后血白细胞计数比较 治疗组患者在治疗后白细胞减少不明显, 而对照组伴明显的白细胞减少, 见表 2。

表 2 两组治疗前后血白细胞计数比较 (×10⁹/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
治疗	28	6.39 ± 1.65	6.28 ± 0.97 ¹⁾
对照	27	6.16 ± 1.02	3.68 ± 0.99

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$ (下同)。

2.3 两组完成化疗率比较 两组完成化疗率 (部分完成 + 全部完成) 比较 $P < 0.05$; 治疗组完成率优于对照组, 差异有显著性 $\chi^2 = 30.418$, $P < 0.05$, 见表 3。

表 3 两组患者完成化疗率比较

组别	n	部分完成 / 例	全部完成 / 例	停止化疗 / 例	总完成率 / %
治疗	28	18	9	1	96.4
对照	27	15	4	8	70.4

2.4 两组随访资料和生存率比较 治疗组 I, II, III 期 5 年生存期分别为 75.0%, 63.6%, 22.2%, 对照组 I, II, III 期 5 年生存期分别为 55.6%, 37.5%, 10.0%, 治疗组生存率明显高于对照组, 差异有显著性, 见表 4。

3 讨论

近年来, 胃肠道恶性肿瘤在我国和世界范围内都是严重威胁人民健康的重大疾病^[1], 其发病率和死亡率逐年上升, 并呈年轻化趋势^[2]。合理的筛查手段、及时的早期诊断、有效的综合治疗方法是提高胃肠道恶性肿瘤患者生存率的核心环节。

目前研究表明肿瘤细胞对化疗药物产生耐药性的机制是多种因素的综合结果^[3], 其中以 Pgp 多药耐药最为常见, Pgp 多药耐药是胃肠道恶性肿瘤临床化疗失败的主要原因之一, Pgp 是一种表达广泛的 ATP 混合型运输器, 通常在癌细胞的质膜上浓度

表 4 两组不同分期随访资料和生存率比较

组别	分期	1 年				3 年				5 年				
		死亡 /例	存活 /例	失访 /例	生存率 /%	死亡 /例	存活 /例	失访 /例	生存率 /%	死亡 /例	存活 /例	失访 /例	生存率 /%	
治疗组 (n = 28)	I 期	8	0	8	0	100	1	7	0	87.5	1	6	0	75.0 ¹⁾
	II 期	11	0	11	0	100	1	10	0	90.1	2	7	1	63.6 ¹⁾
	III 期	9	1	8	0	88.9	2	5	1	55.6	2	2	1	22.2 ¹⁾
对照组 (n = 27)	I 期	9	0	8	1	88.9	1	7	0	77.8	2	5	0	55.6
	II 期	8	1	7	0	87.5	1	5	0	62.5	1	3	1	37.5
	III 期	10	2	8	0	80.0	3	5	1	50.0	4	1	0	10.0

较高,通过将脂质药物泵出细胞而导致多药耐药。

四君子汤出自宋代《太平惠民和剂局方》,为补气健脾的代表方剂,由党参、白术、茯苓、甘草等药物组成,有健脾益气、和胃补中之效。自 20 世纪 60 年代以来,围绕四君子汤的主治和功能,并结合脾虚证本质随证加减所进行的抗肿瘤临床研究,从多方位、多角度进行了大量药理学研究,表明以该方为主治疗消化道的中晚期恶性肿瘤,具有调节胃肠机能,提高机体免疫力、抗肿瘤、抗应激等广泛的药理活性。本研究采用免疫组化的方法对我院近几年胃肠道恶性肿瘤手术根治标本 117 例予以多药耐药基因的检测,并对其中多药耐药基因阳性的 55 例患者用四君子汤加减联合化疗,结果显示,中药加化疗组患者化疗过程中毒副反应、胃肠道不良症状明显轻于单纯化疗组,治疗后白细胞减少不明显,完成化疗率 96.4%。而单用化疗组完成化疗者只占 70.4%。治疗组生存率明显高于对照组。

本研究表明,四君子汤加减联合化疗治疗对胃肠道恶性肿瘤多药耐药基因阳性病例,能明显改善化疗过程中胃肠道不良症状、骨髓抑制等副作用,减少患者痛苦,提高生活质量,延长生存期,取得良好的临床疗效,为以后的深入探讨提供了的重要理论依据。

[参考文献]

- [1] 计嘉军. 幽门螺旋杆菌感染与胃癌及外科临床的关系[J]. 国外医学·外科分册, 2000, 7(22): 68.
- [2] 秦敬柱, 袁长海, 张加胜, 等. 我国胃癌患者年轻化趋势的原因分析[J]. 中国初级卫生保健, 2009, 23(8): 10.
- [3] 徐东, 金锋, 张鹏. P-糖蛋白表达与大肠癌淋巴结转移之间的关系[J]. 中国医科大学学报, 2005, 34(5): 471.

[责任编辑 何伟]