益气通络解毒方对晚期结直肠癌化学治疗患者的增效减毒作用

王明琦,江海丽,张 梅,李 平

(安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科,安徽 合肥 230022)

[摘要]目的 探讨益气通络解毒方联合化学疗法治疗晚期结直肠癌的临床疗效。**方法** 将124例转移性结直肠癌患者随机分为观察组和对照组,每组62例,观察组患者采用益气通络解毒方联合化学治疗,对照组采用单纯化学治疗。**结果** 观察组患者实体瘤疗效明显优于对照组($P<0.05$),观察组患者骨髓抑制及恶心呕吐分级较对照组明显减轻($P<0.05$)。**结论** 益气通络解毒方可提高晚期结直肠癌的疗效,减轻化学治疗引起的骨髓抑制和消化道不良反应。

[关键词]益气通络解毒方;化学治疗;晚期结直肠癌;增效减毒

[中图分类号]R735.3;R273 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2019.06.007

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一。《2018年全球癌症统计数据》显示,结直肠癌的全球预计新发病例居常见恶性肿瘤的第3位,病死率位居第2位[1]。中国结直肠癌发病率位居各型肿瘤第2位,病死率位居第5位[2]。手术目前仍然是结直肠癌的主要根治手段,但约30%患者初诊时即出现转移,另有50%左右患者在疾病发展过程中出现转移,即转移性结直肠癌[3]。目前转移性结直肠癌的治疗方式主要包括化学治疗、放射治疗、靶向治疗、免疫治疗、中药治疗等[4]。

中医药在大肠癌治疗中有着悠久的历史并占据重要地位,中医药治疗大肠癌也有其独到的优势[5-6],如控制晚期大肠癌发展,减轻临床症状,改善生活质量,延长生存时间,减轻化学治疗药物的毒性和不良反应。安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科结合多年的临床经验,提出"毒生病络"理论,并确立益气解毒、散结消肿的治疗方法,自拟益气通络解毒方联合化学疗法治疗晚期结直肠癌,具有增效减毒作用,现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①符合中华人民共和国卫生部医政司《中国常见恶性肿瘤诊治规范》[7]中大肠癌的诊断标准;临床分期标准依据1997年国际抗癌联盟结直肠癌TNM分期系统[8],病理诊断明确,TNM分期为Ⅳ期的患者;②卡氏行为评分(Karnofsky performance scale, KPS)≥70分;③生存期≥3个月;④年龄15~75岁;⑤所有入组患者均签署知情同意书。

1.2 排除标准 ①伴有大量胸腹水;②伴有腹泻、感染、出血、肠麻痹、肠梗阻等症状;③肝肾功能衰竭;④双重肿瘤;⑤精神障碍。

1.3 一般资料 收集安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科2017年10月至2019年2月收治住院的晚期转移性结直肠癌124例,观察组、对照组各62例。观察组男31例,女31例,平均年龄(59.53±6.56)岁,对照组男32例,女30例,平均年龄(60.97±5.82)岁。美国东部肿瘤协作组织(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状态评分:观察组0分16例,1分22例,2分24例,对照组分别为15、25、22例。病理类型:观察组腺癌59例,非腺癌3例;对照组分别为57、5例。既往化学治疗次数:观察组0~5次45例,≥6次17例;对照组分别为43、19例。转移部位数目:观察组1个部位18例,2~3个部位25例,>3个部位19例,对照组分别为21、19、22例。两组患者在性别、年龄、ECOG评分、病理类型、既往化学治疗次数及转移部位数目方面比较,差异均无统计学意义(性别:$\chi^2=0.032$,$P=0.857$;年龄:$t=-1.293$,$P=0.198$;ECOG评分:$Z=-0.144$,$P=0.886$;病理类型:$\chi^2=0.134$,$P=0.715$;既往化学治疗次数:$\chi^2=0.157$,$P=0.692$;转移部位数目:$Z=-0.008$,$P=0.994$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 对照组 采用伊立替康180 mg/m^{2}加入9.0 g/L氯化钠注射液500 mL,大于90 min输注,雷替曲塞3 mg/m^{2}加入9.0 g/L氯化钠注射液250 mL,每21 d为1个周期,至少接受2个周期化学治疗。

2.1.2 观察组 在上述基础上给予益气通络解毒方(黄芪40 g,炒白术、茯苓、北沙参、枸杞子、山慈

基金项目:国家自然科学基金项目(81774051)

作者简介:王明琦(1989-),男,硕士,医师

菇、醋鳖甲、醋龟甲、陈皮、浙贝母各10 g，鸡内金、白花蛇舌草各20 g，甘草5 g，蜈蚣1条），21 d为1个周期，至少接受2个周期治疗。

2.2 实体瘤疗效判定标准 根据WHO实体瘤疗效判定标准[9]判定疗效。完全缓解（complete response，CR）：所有靶病灶消失，无新病灶出现，且肿瘤标志物正常，至少维持4周；部分缓解（partial response，PR）：靶病灶最大径之和减少率≥30%，至少维持4周；疾病稳定（stable disease，SD）：靶病灶最大径之和缩小未达PR，或增大未达PD；疾病进展（progressive disease，PD）：靶病灶最大径之和增加率≥20%，或出现新病灶。

2.3 不良反应评价 骨髓抑制分级参照WHO化学治疗的不良反应分级标准[10]；恶心呕吐参照文献[11-12]中关于恶心呕吐程度的分级标准：无症状，评为0度；只能进流食，评为Ⅰ度；不能进食，评为Ⅱ度；呕吐，需要治疗，评为Ⅲ度；难控制的呕吐，评为Ⅳ度。

2.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计软件包进行数据分析。连续型变量采取“均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）”进行统计学描述。对于名义分类变量，组间构成比的比较采用χ^2检验；对于单向有序变量，组间分布比较采用Mann-Whitney U检验。采用双侧检验，显著性水准为$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 两组患者实体瘤疗效比较 两组患者实体瘤疗效比较，差异有统计学意义（$P<0.05$），提示观察组患者实体瘤疗效优于对照组。见表1。

表1 两组患者实体瘤疗效比较

组别	n	CR/例	PR/例	SD/例	PD/例	平均秩次	Z值	P值
对照	62	0	1	33	28	68.24	−2.061	0.039
观察	62	0	4	40	18	56.76		

3.2 两组患者不良反应比较 两组患者骨髓抑制和恶心呕吐分级比较，差异均有统计学意义（$P<0.05$），提示观察组不良反应明显轻于对照组。见表2。

表2 两组患者不良反应比较

不良反应	组别	n	0度/例	Ⅰ度/例	Ⅱ度/例	Ⅲ度/例	Ⅳ度/例	平均秩次	Z值	P值
骨髓抑制	对照	62	18	14	14	10	6	70.56	−2.605	0.009
	观察	62	30	16	8	4	4	54.44		
恶心呕吐	对照	62	20	10	14	10	8	68.89	−2.508	0.040
	观察	62	28	14	10	6	4	56.11		

4 讨论

根据大肠癌的临床症状，可将其归属于中医学“肠积”“肠澼”“肠覃”“脏毒”“积聚”“下痢”“锁肛痔”“盘肛痈”“便血”等范畴[13]。关于晚期大肠癌的病机，李平结合多年的临床经验首次提出“元气化生异常，毒生病络”理论，认为元气化生异常，内生瘤毒是肿瘤形成的根本原因。肿瘤虽然有时表现在局部，实为全身疾病在局部的反映，其发生、发展是内因和外因等多种因素综合作用于元气化生的过程，导致元气异常化生，形成“瘤毒”。正常人体依赖于经络获得气血，而肿瘤则主要通过形成新的络脉从正常的经络中获取气血，而这种新生络脉有异于正常络脉，由“瘤毒”产生，故称为“病络”[14-16]。“毒生病络”是肿瘤增殖与发展的始动因素，病络既生，痰湿、血瘀、湿毒等诸邪互结于病络，络道恣行，增生无制，亢而为害。“络”是瘤毒之邪侵袭的通路与途径；络脉为瘤毒传变的中心环节，也是瘤毒传入其他脏腑以及全身的桥梁。瘤毒产生后，络脉运行气血的功能下降，导致局部微环境气血循行受阻，毒物不能及时排除，从而为肿瘤的发生、发展提供了可乘之机[17]。肿瘤产生后，病络又大量增生，可供给肿瘤血液营养，进一步导致肿瘤快速增长。此外，病络作为肿瘤之邪侵袭的通路与途径，可使得肿瘤易于向周围组织侵袭和扩散[18]。由此可以认为，“病络”贯穿于肿瘤的发生、发展、转移等多个病理环节。因此，中医对于癌瘤的辨证论治除了攻击瘤毒、扶助正气外，还可考虑把抑制病络的无序增生，阻断癌瘤的养分供给作为一项重要的诊疗指导原则。可在攻毒扶正的基础上佐以通络和阻络之药以恢复与畅达络脉，改变病络的状态，达到治疗肿瘤的目的[19-22]。常用的通络药有马钱子、水蛭、蜂房、全蝎、壁虎、鳖甲、龟板、蜈蚣及穿山甲等。常用阻络药有蟾皮、雄黄及斑蝥等。

因此，安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科在肿瘤的治疗过程中，针对病络的瘀滞或亢进状态，辨证论治，采用通络或阻络的方法，自拟益气通络解毒方。方中以大剂量黄芪、茯苓、白术益气健脾，辅以北沙参养阴清肺、益胃生津，辅以枸杞子养肝明目；白花蛇舌草、山慈菇具有清热解毒、散结消痈的功效；醋鳖甲、醋龟板滋阴潜阳、软坚散结；蜈蚣性善走窜，搜风通络止痛之力较强；陈皮、炙鸡内金健脾和胃、调理气机、养正消积；浙贝母散结解毒；甘草调和诸药。全方具有益气解毒、散结消肿之功，

寓有“攻邪不伤正、滋补不留瘀”的特点。

本课题组采用益气通络解毒方联合化学疗法治疗晚期结直肠癌，结果显示观察组患者实体瘤疗效明显优于对照组，观察组患者骨髓抑制及恶心呕吐的严重程度较对照组明显减轻。综上所述，中药益气通络解毒方联合化学治疗对晚期结直肠癌具有减毒增效作用。

参考文献：

[1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin,2018,68(6):394-424.

[2] 王宁，刘硕，杨雷，等. 2018全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志，2019，5(1)：87-97.

[3] 陈万青，张思维，曾红梅，等. 中国2010年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤，2014，23(1)：1-10.

[4] 杨越，刘宁宁，李琦，等. 大肠癌转移的中医病机探讨[J]. 中华中医药学刊，2018，36(9)：2214-2216.

[5] 刘佳丽，杨坤，孙平良. 大肠癌的中医药研究进展[J]. 湖南中医杂志，2018，34(7)：210-213.

[6] 杨燕青，刘宁宁，刘煊，等. 健脾解毒方治疗脾虚湿热型晚期大肠癌的临床疗效评价[J]. 上海中医药大学学报，2017，31(6)：19-23.

[7] 中华人民共和国卫生部医政司. 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，1991：152-166.

[8] 谢思楠. 贝伐珠单抗联合化疗及中药对晚期大肠癌疗效及安全性的回顾性研究[D]. 北京：北京中医药大学，2019：26-27.

[9] 丁婕，戴旭，孟宪运，等. 实体瘤疗效评价标准的研究进展[J]. 中国肿瘤临床与康复，2015，22(9)：1150-1152.

[10] 肖遥. 加味当归补血汤治疗结直肠癌化疗后骨髓抑制及免疫功能下降的临床研究[D]. 南京：南京中医药大学，2018：8-9.

[11] 李要轩，梁惠，夏磊，等. 益气养阴汤联合厄洛替尼对中晚期肺腺癌患者生活质量的影响[J]. 安徽中医药大学学报，2018，37(6)：39-41.

[12] 张斌，肖寒，李蔚，等. 益气养阴中药联合紫杉醇、顺铂治疗中晚期非小细胞肺癌23例临床研究[J]. 江苏中医药，2013，45(5)：21-23.

[13] 贺雪，殷佩浩. 中医药治疗结直肠癌术后复发转移的研究进展[J]. 辽宁中医杂志，2017，44(9)：2009-2012.

[14] 张慧敏. 益气通络解毒方联合EGFR-TKI靶向治疗非小细胞肺癌的临床研究[D]. 合肥：安徽中医药大学，2014.

[15] 王晓晶. 益气通络解毒法治疗晚期结直肠癌的疗效及生存预后分析[D]. 合肥：安徽中医药大学，2017.

[16] 夏凡. 益气通络解毒方联合化疗药治疗60例晚期非小细胞肺癌患者的回顾性分析[D]. 合肥：安徽中医药大学，2016.

[17] 陈惠，龚婕宁，渠景连. 以中医络病理论试论恶性肿瘤发病及其转移的病机证治[J]. 广州中医药大学学报，2014，31(6)：1012-1015.

[18] 陈文军，田菲，许冬鑫. 从“络病”角度探讨肿瘤“抗血管生成”治疗机理[J]. 江苏中医药，2013，45(12)：8-9.

[19] 张学彬. 病络学说在中医病机中的探究及其临床应用研究[D]. 北京：中国中医科学院，2018.

[20] 李平. 对肿瘤病因、致病特点的再认识[J]. 中国中西医结合杂志，2018，38(2)：160-162.

[21] 苏丽. 李平论治肺癌经验[J]. 安徽中医药大学学报，2017，36(2)：28-30.

[22] 吴芬，张梅，李平. 李平治疗恶性肿瘤临证经验[J]. 中医药临床杂志，2016，28(4)：501-504.

（收稿日期：2019-04-01；编辑：姚实林）

Effect-enhancing and Toxicity-reducing Activity of Yiqi Tongluo Jiedu Decoction in Patients with Advanced Colorectal Cancer Receiving Chemotherapy

WANG Ming-qi, JIANG Hai-li, ZHANG Mei, LI Ping

(*Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Anhui Hefei* 230022, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of Yiqi Tongluo Jiedu Decoction combined with chemotherapy in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** A total of 124 patients with metastatic colorectal cancer were randomly divided into observation group and control group, with 62 patients in each group. The patients in the observation group were given Yiqi Tongluo Jiedu Decoction combined with chemotherapy, and those in the control group were given chemotherapy alone. **Results** Compared with the control group, the observation group had a significantly better outcome of solid tumor ($P<0.05$) and significantly lower grades of bone marrow suppression and nausea/vomiting ($P<0.05$). **Conclusion** Yiqi Tongluo Jiedu Decoction can improve the outcome of advanced colorectal cancer and reduce bone marrow suppression and nausea/vomiting caused by chemotherapy.

[**Key words**] Yiqi Tongluo Jiedu Decoction; Chemotherapy; Advanced colorectal cancer; Effect-enhancing and toxicity-reducing activity