加味香砂六君子汤防治大肠癌术后化学治疗患者复发转移临床观察

仝 欣,李 敏,徐 川,于小伟,方美花,陶智会

(上海市嘉定区中医医院肿瘤科,上海 201800)

[摘要]**目的** 观察加味香砂六君子汤对大肠癌术后化学治疗患者复发转移的影响。**方法** 2014年9月至2015年9月,共纳入78例大肠癌术后患者,将其随机分为治疗组和对照组,每组39例。对照组采取常规化学治疗方案,至少连用6个周期;治疗组在常规化学治疗基础上口服加味香砂六君子汤。随访2年,主要终点为大肠癌术后复发转移,次要终点为任何原因导致的死亡。用Kaplan-Meier法分析各组大肠癌术后累计生存率的差异。**结果** 与对照组比较,治疗组具有较高的1年累计无病生存率(97.44% *vs* 94.87%,$P=1.000$)和显著升高的2年累计无病生存率(92.31% *vs* 71.79%,$P=0.018$),治疗组无疾病进展生存期明显延长($P=0.021$)。**结论** 加味香砂六君子汤能降低大肠癌术后化学治疗患者复发转移率,显著提高患者的术后生存期。

[关键词]大肠癌;香砂六君子汤;生存分析

[中图分类号]R735.3;R273 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2018.03.0007

传统的手术、放射治疗和化学治疗是大肠癌主要的治疗手段,也取得了较好疗效,提高了患者的生活质量,但30%~50%的结直肠癌患者术后会出现复发和转移,因此,术后巩固治疗是防止大肠癌复发转移的关键[1-3]。2014年9月至2015年9月,笔者采用香砂六君子汤加味联合化学治疗对大肠癌术后患者进行干预,取得较好的临床疗效,现将结果汇报如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准 按照中华人民共和国卫生部医政司《结直肠癌诊疗规范》[4]诊断大肠癌。临床分期标准:依据美国癌症联合委员会(AJCC)/国际抗癌联盟(UICC)修订的大肠癌TNM分期[5]。

1.2 纳入标准 ①经病理学检查、细胞学检查确诊为结直肠癌,术后1年内采用化学治疗;②TNM分期为Ⅱ、Ⅲ期;③年龄18~75岁,性别不限;④卡氏评分不少于60分,预计生存期在1年以上;⑤自愿参加临床研究,并签署知情同意书。

1.3 排除标准 ①不符合纳入标准;②使用了影响本研究观察指标的药物及方案;③合并有严重心、脑、肾等疾病;④过敏体质或已知对加味香砂六君子汤中药物过敏者;⑤患者知情同意而未能按时服用加味香砂六君子汤,无法判断疗效,或资料不全等影响疗效判断者。

1.4 一般资料 2014年9月至2015年9月,选择上海市嘉定区中医医院肿瘤科门诊及住院治疗的大肠癌患者78例,采用完全随机设计方法(按随机数字表随机分组)分为治疗组和对照组,每组39例。对照组平均年龄(62.36±8.12)岁,男23例,女16例;直肠癌18例,结肠癌21例;TNM分期Ⅱ期17例,Ⅲ期22例;腺癌37例,黏液腺癌2例;采用FOLFOX4、FOLFOX6、艾恒+希罗达化学治疗方案者分别有23、12、4例。治疗组平均年龄(63.05±6.64)岁;男21例,女18例;直肠癌15例,结肠癌24例;TNM分期Ⅱ期11例,Ⅲ期28例;腺癌35例,黏液腺癌4例;采用FOLFOX4、FOLFOX6、艾恒+希罗达化学治疗方案者分别有17、17、5例。两组一般资料比较,差异无统计学意义(年龄:$t=0.412$,$P=0.681$;性别:$\chi^2=0.209$,$P=0.648$;部位:$\chi^2=0.473$,$P=0.492$;TNM分期:$\chi^2=2.006$,$P=0.157$;病理分型:$\chi^2=0.181$,$P=0.671$;化学治疗方案:$Z=1.253$,$P=0.210$),具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 两组均给予化学治疗方案:FOLFOX4方案(奥沙利铂85 mg/m^2,静脉滴注,第1天;亚叶酸钙200 mg/m^2,静脉滴注,第1~2天;5-氟尿嘧啶400 mg/m^2,静脉推注,第1~2天;5-氟尿嘧啶600 mg/m^2,维持静脉滴注22 h,每1~2 d 1次,14 d为1个周期)、FOLFOX6方案(奥沙利铂85 mg/m^2,静脉滴注,第1天;亚叶酸钙400 mg/m^2,静脉

基金项目:上海市嘉定区卫生和计划生育委员会中医药科研项目(2014-KY-ZYY-01);上海市嘉定区中医医院重点专科建设项目(2012-ZD02);上海市嘉定区中医医院李敏中医工作室建设项目(ZYGZS-07)

作者简介:仝欣(1982-),博士,主治医师

滴注，第1天；5-氟尿嘧啶400 mg/m²，静脉推注，第1天；5-氟尿嘧啶2 400～3 000 mg/m²，维持静脉输注46 h，14 d为1个周期）或XELOX方案（奥沙利铂130 mg/m²，静脉滴注，第1天；卡培他滨850～1 000 mg/m²，每日2次，口服，第1～14天，21 d为1个周期），均至少连用6个周期。治疗组在化学治疗的同时口服加味香砂六君子汤[石榴皮30 g，鸡血藤24 g，党参、茯苓、菟丝子、补骨脂各15 g，葛根12 g，白术、陈皮、法半夏、木香各10 g，砂仁（后下）、炙甘草各6 g]，每日1剂，分2次口服，至少口服6个月。对照组仅给予化学治疗方案。

2.2 随访与研究终点观察 无疾病进展生存时间（progression free survival，PFS），即从进入治疗开始记录患者接受不同治疗方案到患者疾病进展的时间间隔。本研究的随访方式采用入院复查、电话和信函三者相结合，从术后治疗的第1天开始，其任何有记录的病变进展（复发或转移）之日或任何原因引起的死亡之日为研究终点；失访患者观察截止日期为最后一次随访时间。随访时间为2年，截至2017年9月。复发或转移的界定方法：在定期复查时，因为患者出现腹痛、腹部肿块、肠梗阻等临床症状和体征，就诊时被发现，或者因为癌胚抗原、CA199、CA125阳性，就诊时被发现，再根据B型超声、CT、PET-CT、磁共振以及纤维结肠镜检查结果，对病灶是否稳定、有无复发或转移等情况进行临床确定。从术后治疗的第一天开始，发生复发转移为终止事件。

2.3 统计学方法 采用SPSS 19.0统计软件进行统计学分析。连续型变量采用“均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）”表示，进行t检验，计数资料采用χ^2检验；采用Kaplan-Meier法对两组生存率进行分析，并用Log Rank法比较组间生存率的差异。$P<0.05$为差异有统计学意义。

3 结果

本研究随访病例为78例，失访6例，治疗组失访2例、对照组失访4例。失访原因：治疗组1例失去联系，1例拒服中药；对照组2例失去联系，2例入组后期开始口服中药。两组在随访截止时，均未出现死亡。治疗组2例出现复发转移。1例首次出现局部复发，1例首次出现远处转移，远处转移部位包括淋巴结、肺。对照组8例出现复发转移，1例首次出现局部复发，7例首次出现远处转移，远处转移部位包括淋巴结、胸膜、腹膜、肺、骨、肝。

治疗组1年累计无病生存率为97.44%，2年累计无病生存率为92.31%，对照组分别为94.87%、71.79%。两组1年累计无病生存率比较，差异无统计学意义（$\chi^2=0.000$，$P=1.000$）；两组2年累计无病生存率比较，差异有统计学意义（$\chi^2=5.571$，$P=0.018$）。

经6～21个月的随访，对照组术后PFS为（21.2±5.1）个月，治疗组术后PFS为（23.4±2.3）个月，两组术后PFS比较，差异有统计学意义（$t=2.361$，$P=0.021$）。见图1。

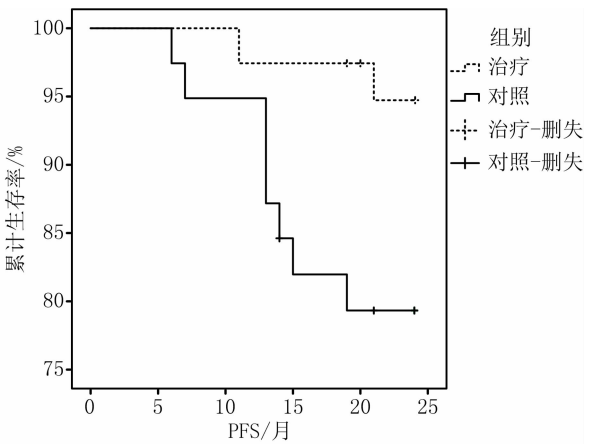

图1 加味香砂六君子汤对大肠癌术后化学治疗患者生存率的影响

4 讨论

大肠癌属于中医学“脏毒”“肠覃”“下痢”“癥积”等范畴，其病因为正气亏虚、饮食不节或不洁、饮食过饱、肥甘厚味等伤及脾胃，痰湿内生，毒邪蕴结，湿热下注，肠络瘀滞，形成积块。手术及放射治疗和化学治疗虽能祛除毒邪，但对正气的损伤更为严重。《黄帝内经》曰：“邪之所凑，其气必虚”“正气存内，邪不可干”。《景岳全书》曰：“脾肾不足及虚弱失调之人，多有积聚之病。”脾虚不运或肾虚不化，精微失布，水湿停蓄，凝而不散，积久酿毒，湿、痰、毒、瘀互结，蕴阻肠腑，甚至再次形成积块，在临床上常常表现为大肠癌的复发和转移[6-7]。因此，脾肾虚弱（损）是发病之本，并与肠癌术后的复发和转移有密切关系。

香砂六君子汤源自《古今名医方论》，由人参（现临床多用党参代替）、白术、茯苓、甘草、陈皮、半夏、砂仁、木香8味药组成。加味香砂六君子汤在香砂六君子汤的基础上加入补骨脂、菟丝子、鸡血藤、葛根、石榴皮。前期临床研究显示，加味香砂六君子汤治疗中晚期结肠癌患者能显著提高化学治疗完成率，改善生活质量[8]。本研究结果表明，治疗组1年累计无病生存率、2年累计无病生存率均较对照组高，尤其是2年累计无病生存率明显高于对照组（$P<0.05$），且治疗组术后PFS明显长于对照组（$P<0.05$）。这说明在结肠癌术后患者中，加味香砂六君子汤对于防止复发和转移均具有较好的疗

效。加味香砂六君子汤以扶正为主，并且依据古方化裁而来，方中党参、白术、茯苓、甘草益气健脾，同时重用补骨脂、菟丝子、葛根温补脾肾、助阳气；并在方中加以陈皮、半夏、木香、砂仁燥湿化痰、和胃降逆；石榴皮温涩固肠；鸡血藤清热、活血、通络。

近年来多项研究显示，益气养血、健脾补肾等扶正治疗，具有改善大肠癌术后患者免疫功能，延长生存期的作用，对患者预后具有一定的积极作用[9-12]。加味香砂六君子汤全方重在扶正，用药以健脾益肾为主，其药理作用机制可能与改善患者的免疫状态相关，尚需进一步的实验研究考证。另外，本研究以中医“扶正不忘祛邪”“治未病”等学术思想为指导，用药时间选在大肠癌术后尚未发生复发转移之时，用药处方在扶正基础上加入一些具有除湿、化瘀、清热、行气等“祛邪”作用的中药，这可能也是本方取得临床疗效的重要原因之一。总之，加味香砂六君子汤在防治大肠癌术后复发和转移中具体重要的临床价值，这给临床正承受化学治疗、靶向治疗等西方医学治疗手段的中晚期大肠癌患者带来了更多的希望，也可能为预防结直肠癌手术后复发转移的中药新药开发奠定重要的药效学基础。

本研究尚存在一些不足之处。在今后的研究中本课题组将进一步扩大样本量，延长随访时间，以进一步明确加味香砂六君子汤对大肠癌术后患者无进展生存期及总生存期的效果，并对其发挥疗效的相关机制进一步探究。

参考文献：

[1] ESTEVES F P, SCHUSTER D M, HALKAR R K. Gastrointestinal tract malignancies and positron emission tomography: an overview[J]. Semin Nucl Med, 2006,36(2):169-181.

[2] MEYERHARDT J A, MAYER R J. Systemic therapy for colorectal cancer[J]. N Engl Med, 2005, 352(5): 476-487.

[3] TORRE L A, BRAY F, FERLAY J. Global Cancer Statistics,2012[J]. CA Cancer J Clin,2015,65(2):87-108.

[4] 中华人民共和国卫生部. 结直肠癌诊疗规范(2010年版)[J]. 中华外科杂志,2011,49(2):97-104.

[5] 索宾,高斯伯德罗维兹,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.

[6] 王翠翠,何文婷,谢新梅,等. 大肠癌中医证型研究进展[J]. 新疆中医药,2013,31(1):78-81.

[7] 杜欣,杨宇飞,许云,等. 中医药减少Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌根治术后复发转移的用药规律分析[J]. 世界科学技术:中医药现代化,2014,16(1):21-26.

[8] 仝欣,徐川,李敏,等. 加味香砂六君子汤对大肠癌术后化疗患者生存质量的影响[J]. 云南中医学院学报,2017,40(1):37-40.

[9] 钱垠,黄欣,刘青. 健脾中药对结直肠癌术后复发转移的干预作用[J]. 中国中医药信息杂志,2009,16(1):80-81.

[10] 刘云霞,蒋沈君,匡唐洪,等. 益气补肾口服液抗大肠癌术后转移复发的临床观察[J]. 中华中医药学刊,2007,25(5):1072-1073.

[11] 黎治平,曾纪权,胡爱民. 气血双补法联合化疗对结直肠癌术后复发、转移预防的临床研究[J]. 实用癌症杂志,2010,25(6):618-620.

[12] 王文海,龚航军,李佳,等. 中医辨证治疗140例中晚期大肠癌术后患者的临床分析[J]. 上海中医药大学学报,2010,24(6):43-46.

(收稿日期:2017-11-10;编辑:姚实林)

Clinical Effect of Jiawei Xiangsha Liujunzi Decoction in Prevention and Treatment of Recurrence and Metastasis in Patients Receiving Chemotherapy after Surgery for Colorectal Cancer

TONG Xin, LI Min, XU Chuan, YU Xiao-wei, FANG Mei-hua, TAO Zhi-hui

(*Department of Oncology, Jiading Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai* 201800, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical effect of Jiawei Xiangsha Liujunzi Decoction in the prevention and treatment of recurrence and metastasis in patients receiving chemotherapy after surgery for colorectal cancer. **Methods** A total of 78 patients who underwent surgery for colorectal cancer were enrolled from September 2014 to September 2015 and randomly divided into treatment group and control group, with 39 patients in each group. The patients in the control group were given conventional chemotherapy for at least six consecutive cycles, and those in the treatment group were given oral Jiawei Xiangsha Liujunzi Decoction in addition to the conventional chemotherapy. The patients were followed up for two years; the primary endpoint was recurrence and metastasis after surgery for colorectal cancer, and the secondary

内异止痛方直肠用药对子宫内膜异位症痛经患者血清癌抗原125和血管内皮生长因子的影响

余世强，李 江

（深圳市南山医院妇科，广东 深圳 518052）

[摘要]目的 观察内异止痛方直肠用药治疗子宫内膜异位症痛经的临床疗效及其对血清癌抗原125（cancer antigen 125，CA125）、血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）的影响。**方法** 将60例子宫内膜异位症痛经患者随机分为治疗组与对照组各30例。治疗组予内异止痛方灌肠，对照组予散结镇痛胶囊口服。两组均以15 d为1个疗程，连续治疗3个疗程，随访3个月后评估临床疗效及治疗前后CA125、VEGF的变化。**结果** 两组治疗后血清CA125、VEGF水平均较治疗前明显下降（$P<0.05$），治疗组CA125、VEGF水平下降程度明显大于对照组（$P<0.05$）；治疗组临床疗效优于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 内异止痛方直肠用药通过降低血清CA125和VEGF水平治疗子宫内膜异位症痛经。

[关键词]内异止痛方；直肠用药；子宫内膜异位症；痛经；血管内皮生长因子；癌抗原125

[中图分类号]R711.71 [DOI]10.3969/j.issn.2095-7246.2018.03.008

子宫内膜异位症是指具有生长功能的子宫内膜组织在子宫外种植、生长、浸润而引起的病症，可发生于盆腔内外各个系统，引起相应的临床表现[1]，其典型表现为继发性痛经及进行性加重。由于痛经不仅给患者生活、工作带来严重影响，还会带来精神焦虑。目前，西医尚无治疗该病的满意方法，如何有效治疗子宫内膜异位症痛经，提高患者生活质量，已成为妇产科医生亟需解决的问题。笔者自拟内异止痛方直肠用药治疗子宫内膜异位症痛经患者30例，临床效果明显，现报道如下。

1 临床资料

1.1 诊断标准

1.1.1 子宫内膜异位症诊断标准 参照《中华妇产科学》[4]相关内容制定子宫内膜异位症诊断标准。①继发性渐进性痛经、慢性盆腔痛、性交痛；②经期少腹、腰骶不适进行性加剧；③周期性直肠刺激症状进行性加剧，后穹窿、子宫骶骨韧带或子宫峡部触痛性结节；④附件粘连包块伴包膜结节感，月经前后附件包块大小有明显变化（未用抗炎治疗）；⑤B型超声提示子宫内膜异位；⑥经开腹手术或腹腔镜手术证实患者有子宫内膜异位症者。凡有前3项之一和后3项之一，即可诊断为子宫内膜异位症。

1.1.2 痛经气滞血瘀证诊断标准 参照《中医妇科学》[2]及《中医病证诊疗标准与方剂选用》[3]制定痛经气滞血瘀证诊断标准。①主症：伴随月经周期规律性发作的小腹疼痛。②次症：经行不畅；月经量少；经色紫暗有块，块下痛减；胸胁乳房胀痛。③舌脉：舌紫黯瘀点，脉弦或弦涩有力。主症具备，次症具备2项或2项以上，再结合舌脉可辨证为气滞血瘀证。

1.2 排除标准

患有胃肠外科疾病、妇科急腹症、子宫腺肌症等相关疾病；或合并严重的全身性疾病，如心血管、肝、肾和造血系统疾病；或精神病患者；或有严重药物过敏史者；或不接受中医治疗者；或妊娠者。

1.3 一般资料

选取60例确诊为子宫内膜异位症痛经患者，按就诊先后顺序，采用随机数字表法将患

作者简介：余世强（1981-），男，硕士研究生，主治医师

endpoint was death due to any cause. The Kaplan-Meier method was used to investigate the difference in cumulative survival rate after surgery for colorectal cancer. **Results** Compared with the control group, the treatment group had a higher 1-year cumulative disease-free survival rate (97.44% *vs* 94.87%, $\chi^2=0.000$, $P=1.000$), a significant increase in 2-year cumulative disease-free survival rate (92.31% *vs* 71.79%, $\chi^2=5.571$, $P=0.018$), and significant prolongation of progression-free survival (23.4±2.3 months *vs* 21.2±5.1 months, $t=2.361$, P=0.021). **Conclusion** In patients receiving chemotherapy after surgery for colorectal cancer, Jiawei Xiangsha Liujunzi Decoction can effectively reduce recurrence and metastasis rates and improve postoperative survival time.

[**Key words**] Colorectal cancer; Xiangsha Liujunzi Decoction; Survival analysis