

和中降逆贴穴位贴敷治疗大肠癌 mFOLFOX6 方案毒性反应临床观察

董皖辉, 孙庆明

(安徽省六安市中医院肿瘤内科, 安徽 六安 237000)

[摘要]目的 观察和中降逆贴穴位贴敷减轻大肠癌化学治疗所致毒性反应的效果。方法 将72例大肠癌化学治疗患者随机分为观察组和对照组, 每组36例。对照组患者单纯采用 mFOLFOX6 化学治疗方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂), 观察组患者采用 mFOLFOX6 方案化学治疗联合中药穴位贴敷。化学治疗第1、3、6天, 分别观察两组患者消化道毒性反应、白细胞毒性反应及口腔黏膜毒性反应。结果 化学治疗第1、3、6天, 对照组消化道毒性反应分级比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 观察组消化道毒性反应分级比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 两组3个时点白细胞毒性分级比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两组3个时点口腔黏膜毒性反应分级比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。两组化学治疗第6天和第1天消化道毒性反应分级变化比较, 差异有统计学意义($P<0.05$), 两组白细胞毒性分级变化、口腔黏膜毒性反应分级变化比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。结论 和中降逆贴穴位贴敷可有效缓解大肠癌患者因 mFOLFOX6 化学治疗方案所致的消化道症状。

[关键词]穴位贴敷; 大肠癌; 化学治疗; 毒性; 不良反应

[中图分类号]R735.3⁺4 **[DOI]**10.3969/j.issn.2095-7246.2019.01.013

起源于大肠黏膜上皮的恶性肿瘤称之为大肠癌, 包括结肠癌和直肠癌, 是临床常见恶性肿瘤之一。初始症状多发为血便、黏液脓血便等大便性状改变, 伴随或不伴随腹痛、腹部包块等。随着社会经济的发展, 人们的饮食习惯和生活方式发生改变, 大肠癌发病率不断上升, 并呈低龄化趋势, 严重威胁人们的生命健康^[1-2]。临床上大肠腺癌是最常见的病理类型, 目前 mFOLFOX6 方案为治疗大肠癌辅助化学治疗常用方案之一, 但此方案常并发一些毒性反应, 包括消化道毒性反应、白细胞毒性反应及口腔黏膜毒性反应等。本次研究在常规治疗基础上, 加用和中降逆贴穴位贴敷以减少化学治疗所致毒性, 现报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 ①病理学确诊为大肠癌患者; ②美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG)体力状况评分 ≤ 2 分, 或卡氏功能状态评分(Karnofsky's performance scale, KPS) > 70 分; ③预计生存期 > 3 个月; ④心肺功能、心电图、肝肾功能等基本正常, 无绝对化学治疗禁忌证; ⑤中性粒细胞绝对值 $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 血红蛋白 $\geq 80 g/L$, 血小板计数 $\geq 80 \times 10^9/L$, 白细胞计数 $\geq 3.0 \times 10^9/L$;

⑥化学治疗前24 h内无恶心、呕吐; ⑦对所使用的治疗方案知情, 并签署知情同意书, 自愿接受随访。

1.2 排除标准 病例含有下列一项或多项: ①对昂丹司琼、穴位贴等药物过敏者; ②同期进行放射治疗和化学治疗者; ③伴有其他严重疾病者; ④有脑转移引起的颅内压增高、消化道梗阻、神经性呕吐等其他原因所致的呕吐者; ⑤正在参与其他临床试验者; ⑥精神病、高龄、危重症患者。

1.3 一般资料 选取2017年2月至2018年7月安徽省六安市中医院肿瘤内科收治的72例大肠癌化学治疗患者, 按随机数字表法将其分为观察组和对照组, 每组36例。其中观察组男20例, 女16例; 平均年龄(59.89 ± 3.78)岁; 平均病程(25.97 ± 7.77)个月; 平均化学治疗体表面积(1.64 ± 0.22) m^2 。对照组男22例, 女14例; 平均年龄(62.17 ± 7.58)岁; 平均病程(23.35 ± 5.70)个月; 平均化学治疗体表面积(1.58 ± 0.20) m^2 。两组性别、年龄、病程和化学治疗体表面积比较, 差异均无统计学意义(性别: $\chi^2 = 0.229, P = 0.633$; 年龄: $Z = -2.741, P = 0.006$; 病程: $Z = -1.242, P = 0.214$; 体表化学治疗面积: $t = 1.012, P = 0.315$), 具有可比性。

2 方法

2.1 治疗方法 参照文献[3-4]确定 mFOLFOX6 化学治疗方案。两组化学治疗方案均采用奥沙利铂 $85 mg/m^2$, 静脉滴注 2 h, 第1天; 亚叶酸钙 $400 mg/m^2$, 静脉滴注, 第1天; 5-氟尿嘧啶 $400 mg/m^2$,

作者简介: 董皖辉(1984-), 男, 硕士, 主治医师

通信作者: 孙庆明(1971-), 男, 副主任医师, sqm2013@sina.com

静脉推注,第1天。续以5-氟脲嘧啶 $2\sim 2.4\text{ g/m}^2$ 微量注射静脉泵静脉滴入46h,第1天。两组患者均予以常规预防性止吐、护胃、保肝等治疗,观察组在对照组疗法基础上加用安徽省六安市中医院肿瘤内科自制的和中降逆贴(陈皮、生姜、半夏、厚朴、醋香附、柴胡、建曲各10g,等)穴位贴敷。自化学治疗开始,记录第1、3、6天两组患者消化道毒性反应、白细胞毒性分级和口腔黏膜毒性分级。和中降逆贴的制备:将中药饮片用粉碎机制成超细粉末,临床使用时加入凡士林调成膏剂,取5g药物粉末均匀涂于敷贴上。两组患者化学治疗前30min均常规使用昂丹司琼注射液8mg静脉滴注。观察组患者加用穴位贴敷治疗,选择中脘、内关、足三里,用温水清洁穴位皮肤,自化学治疗开始第1~6天,每日每穴位贴敷1贴,每贴持续6~8h,揭除后温水擦拭,每日1次,连续贴敷6d。

2.2 指标观察方法

2.2.1 消化道毒性分级标准 根据WHO抗癌药消化道毒性反应分级标准^[5]对消化道反应进行分级。0级:无恶心、呕吐;I级:恶心;II级:呕吐,可控制;III级:频繁呕吐,需要治疗;IV级:频繁呕吐,难以控制。

2.2.2 白细胞毒性分级标准 0度:白细胞计数 $\geq 4.0\times 10^9/\text{L}$;I度:白细胞计数为 $(3.0\sim 3.9)\times 10^9/\text{L}$;II度:白细胞计数为 $(2.0\sim 2.9)\times 10^9/\text{L}$;III度:白

细胞计数为 $(1.0\sim 1.9)\times 10^9/\text{L}$;IV度:白细胞计数 $<1\times 10^9/\text{L}$ 。

2.2.3 口腔黏膜毒性分级标准 0级:无症状;I级:口腔黏膜出现红斑,伴有疼痛,但不影响进食;II级:口腔黏膜出现红斑、溃疡,仍能进食固体食物;III级:口腔黏膜出现严重的红斑和溃疡,不能进食固体食物;IV级:溃疡融合成片,有坏死,不能进食。

2.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件分析数据。连续型变量采用“均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)”进行统计学描述。两组年龄和病程比较,采用Mann-Whitney *U*检验;两组化学治疗体表面积比较,采用两个独立样本*t*检验;计量资料采用*t*检验;同组不同时点毒性反应分级比较,采用Friedman检验;两组化学治疗第6天和第1天毒性反应分级变化比较,采用Mann-Whitney *U*检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组消化道毒性反应比较 化学治疗第1、3、6天,对照组消化道毒性反应分级比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而观察组消化道毒性反应分级比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。两组化学治疗第6天和第1天消化道毒性反应分级变化比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。结果提示观察组消化道毒性反应的减轻程度明显优于对照组。见表2。

表1 两组不同时点消化道毒性反应比较

组别	时点	<i>n</i>	0级/例	1级/例	2级/例	3级/例	4级/例	平均秩次	χ^2 值	<i>P</i> 值
对照	第1天	36	2	6	7	13	8	2.07	3.250	0.197
	第3天	36	2	7	9	7	11	2.03		
	第6天	36	3	6	9	10	8	1.90		
观察	第1天	36	2	4	10	14	6	2.50	37.680	0.000
	第3天	36	5	8	10	9	4	2.04		
	第6天	36	9	11	6	8	2	1.46		

表2 两组化学治疗第6天和第1天消化道毒性反应变化分级比较

组别	<i>n</i>	降低0级/例	降低1级/例	降低2级/例	平均秩次	<i>Z</i> 值	<i>P</i> 值
对照	36	32	3	1	46.78	-4.792	0.000
观察	36	12	13	11	26.22		

3.2 两组白细胞毒性分级比较 化学治疗第1、3、6天,两组白细胞毒性分级比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表3。两组化学治疗第6天和第1天白细胞毒性分级变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表4。结果提示,两组治疗后白细胞毒性反应均明显减轻,但尚不能认为观察组白细胞毒性反应的减轻程度优于对照组。

3.3 两组口腔黏膜毒性反应比较 化学治疗第1、3、6天,两组口腔黏膜毒性反应分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表5。两组化学治疗第6天和第1天口腔黏膜毒性反应分级变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表6。结果提示,两组治疗后口腔黏膜毒性反应均未明显减轻,尚不能认为观察组在减轻口腔黏膜毒性反应方面优于对照组。

4 讨论

大肠癌属于中医学“积聚”“肠覃”等范畴。《灵枢·五变》指出:“人之善病肠中积聚者……则肠胃恶,恶则邪气留止,积聚乃伤脾胃之间,寒温不次,邪气稍至,蓄积留止,大聚乃起。”《外科正宗》云:“夫脏毒者,醇酒厚味、勤劳辛苦,蕴毒流注肛门结成肿

块。”中医学认为大肠癌的发生是一个正虚邪实的过程,其发病和人体体质、饮食及情志等关系密切。由

多种因素所致的脾虚、气滞、痰结、血瘀聚于大肠而成肿瘤。

表3 两组不同时点白细胞毒性反应比较

组别	时点	n	0度/例	I度/例	II度/例	III度/例	IV度/例	平均秩次	χ^2 值	P 值
对照	第1天	36	14	9	7	3	3	2.29	20.885	0.000
	第3天	36	16	10	4	3	3	2.10		
	第6天	36	20	10	3	1	2	1.61		
观察	第1天	36	18	9	4	3	2	2.36		
	第3天	36	24	8	2	1	1	1.86		
	第6天	36	27	6	1	1	1	1.78		

表4 两组化学治疗第6天和第1天白细胞毒性反应分级变化比较

组别	n	升高3级/例	降低0级/例	降低1级/例	降低2级/例	降低3级/例	降低4级/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	36	1	18	16	0	0	1	35.50	-0.461	0.645
观察	36	0	24	6	5	1	0	37.50		

表5 两组不同时点口腔黏膜毒性反应比较

组别	时点	n	0度/例	I度/例	II度/例	III度/例	IV度/例	平均秩次	χ^2 值	P 值
对照	第1天	36	14	12	9	1	0	2.03	0.636	0.727
	第3天	36	16	10	8	2	0	2.06		
	第6天	36	17	11	6	2	0	1.92		
观察	第1天	36	16	11	9	0	0	2.13		
	第3天	36	18	10	7	1	0	2.04		
	第6天	36	19	13	3	1	0	1.83		

表6 两组化学治疗第6天和第1天口腔黏膜毒性反应分级变化比较

组别	n	升高2级/例	升高1级/例	降低0级/例	降低1级/例	降低2级/例	平均秩次	Z 值	P 值
对照	36	2	5	19	7	3	37.64	-0.513	0.608
观察	36	0	4	21	11	0	35.36		

现代医学中 mFOLFOX6 方案是治疗大肠癌辅助化学治疗常用方案之一,所含奥沙利铂为三代铂类化合物,其药理作用主要是以 DNA 为靶点,与 DNA 链上 G 共价结合,形成链内交联、链间交联以及 DNA 蛋白链,破坏 DNA 复制^[6]。奥沙利铂对大肠癌细胞株具有显著的抑制效果,与 5-氟尿嘧啶有协同作用。而亚叶酸钙的生化调节,使 5-氟尿嘧啶增效,5-氟尿嘧啶作为细胞周期特异性药物,有显著的时间依赖性特点,长期持续输注,使之不断作用于癌细胞的 S 期,可增强抑制作用^[7-8]。而此方案常见的毒性反应包括消化道毒性反应、白细胞毒性反应及口腔黏膜毒性反应等。本研究观察组在常规治疗基础上,加用和中降逆贴穴位贴敷以减少化学治疗所致毒性。观察组化学治疗第 6 天时消化道毒性反应的减轻程度明显高于对照组,而两组白细胞毒性反应和口腔黏膜毒性反应的减轻程度比较,差异无统计学意义。结果说明中药和中降逆贴穴位贴敷可有效缓解大肠癌患者因 mFOLFOX6 方案化学治疗所致消化道毒性反应。

《活法机要》曰:“壮人无积,虚人则有之,脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”由此可知脾虚与肿瘤的发生互为因果,日久脾胃气虚愈甚,癌毒邪气愈甚,渐至虚劳羸弱。大肠癌所用化学治疗药物属中医学“毒药”范畴^[9]。化学治疗药物治疗肿瘤时会损伤人体脾胃正气,或扰乱中焦气机,使脾胃运化功能紊乱,升降失常,故脾气不升,胃失和降,胃气上逆,从而发生恶心呕吐^[10]。中药穴位敷贴疗法是通过渗透作用,将药之气味透过肌肤直达经脉,融化于津液之中,从而发挥药物归经之功效。穴位贴敷给药安全,且可一定程度上降低化学治疗药物的毒性反应^[11]。方中陈皮,辛、苦、温,归肺经,功能理气健脾、燥湿化痰,用本品温通行气、健脾和中,从而使中焦气机升降有序。生姜,辛、温,素有“呕家之圣药”之称,随证配伍可治疗多种呕吐。香附辛、微苦、微甘,性平,功擅疏肝解郁、理气宽中。诸药合用,药效相辅相成,共奏温中健脾、降逆止呕之效。本研究说明中药穴位贴敷疗法在减轻化学治疗所致消化道毒性反应方面具有独特的优势。

参考文献:

- [1] DEVESA S S, CHOW W H. Variation in colorectal cancer incidence in the United States by subsite of origin[J]. *Cancer*, 2015, 71(12):3819-3826.
- [2] CALON A, LONARDO E, BERENQUERLLERGO A, et al. Stromal gene expression defines poor-prognosis subtypes in colorectal cancer[J]. *Nature Genetics*, 2015, 47(4):320-329.
- [3] 徐爱兵, 沈茜, 张一心, 等. mFOLFOX6 方案一线治疗大肠癌肝转移 42 例临床研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2013, 21(11):2519-2522.
- [4] 周建伟. 改良 FOLFOX6 与 FOLFIRI 一线化疗复发转移结直肠癌的比较观察[C]//2014 华东胸部肿瘤论坛暨第七届浙江省胸部肿瘤论坛论文集. 杭州:江苏省抗癌协会, 2014:342-346.
- [5] 张天泽, 徐光炜. *肿瘤学*[M]. 天津:天津科学技术出版社, 1996:2685-2687.
- [6] 林万隆. 奥沙利铂的药理作用及临床应用[J]. *中国肿瘤临床*, 2000, 27(11):872-874.
- [7] 陈新谦, 金由豫, 汤光. *新编药理学*[M]. 17 版. 北京:人民卫生出版社, 2011:731-732, 761-762.
- [8] 黄峻, 黄祖瑚. *临床药物手册*[M]. 4 版. 上海:上海科学技术出版社, 2006:175-176.
- [9] 尚静, 文赞, 肖冲, 等. 从“扶正”论治化疗呕吐[J]. *云南中医中药杂志*, 2016, 37(5):15-16.
- [10] 黄玉蓉, 胡碧芳, 胡攀, 等. 中医药膳配合耳穴埋豆辅助治疗肿瘤化疗病人恶心呕吐的效果观察[J]. *护理研究*, 2014, 28(7):828-829.
- [11] 陶妍志, 龙鑫, 文静, 等. 中药穴位贴敷治疗肺癌患者化疗后胃肠道反应的研究[J]. *现代中西医结合杂志*, 2012, 21(26):2961-2962.

(收稿日期:2018-08-10;编辑:曹健)

Clinical Effect of Acupoint Application of Hezhong Jiangni Patch in Reducing the Toxicities of mFOLFOX6 Chemotherapy for Colorectal Cancer

DONG Wan-hui, SUN Qing-ming

(Department of Medical Oncology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Anhui Lu'an 237000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical effect of acupoint application of Hezhong Jiangni Patch (for harmonizing the middle Jiao and downbearing counterflow) in reducing the toxicities of chemotherapy for colorectal cancer. **Methods** Seventy-two patients with colorectal cancer receiving chemotherapy were randomly and equally divided into observation group and control group. The observation group received mFOLFOX6 chemotherapy (5-fluorouracil + calcium folinate + oxaliplatin) combined with acupoint application of Hezhong Jiangni Patch, while the control group received mFOLFOX6 chemotherapy alone. Digestive tract toxicity, leukocyte toxicity, and oral mucosal toxicity were evaluated on days 1, 3, and 6 of chemotherapy. **Results** On days 1, 3, and 6 of chemotherapy, the control group showed no significant change in the grade of digestive tract toxicity between the three time points ($P > 0.05$), while the observation group showed a significant change in the grade of digestive tract toxicity ($P < 0.05$); there was a significant change in the grade of leukocyte toxicity between the three time points in both groups ($P < 0.05$); there was no significant change in the grade of oral mucosal toxicity between the three time points in either group ($P > 0.05$). The change in the grade of digestive tract toxicity from day 1 to day 6 after chemotherapy was significantly different between the two groups ($P < 0.05$), but no significant difference was observed with respect to the change in the grade of leukocyte toxicity or oral mucosal toxicity from day 1 to day 6 after chemotherapy ($P > 0.05$). **Conclusion** Acupoint application of Hezhong Jiangni Patch can effectively alleviate the digestive tract symptoms caused by mFOLFOX6 chemotherapy in patients with colorectal cancer.

[Key words] Acupoint application; Colorectal cancer; Chemotherapy; Toxicity; Adverse effect