doi:10.3969/j.issn.1674-4616.2020.06.004

仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案治疗 晚期结直肠癌临床研究

刘伟志

辽宁中医药大学附属第三医院大肠外科, 沈阳 110003

摘要 **目的** 探究仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效及用药安全性。
方法 选取 2017 年 6 月—2019 年 4 月本院确诊为晚期结直肠癌且采取化疗措施的患者 60 例,按照随机数字表法分为 2 组,每组 30 例。对照组患者采取 XELOX 化疗方案,观察组患者采取仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案。3 个治疗周期后,比较 2 组患者临床疗效、不良反应发生情况、免疫功能变化及 KPS 评分。
结果 治疗后,2 组患者临床治疗总有效率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者胃肠道不良反应的发生率显著低于对照组($P < 0.05$);2 组患者白细胞减少、贫血、肝功能损伤、周围神经毒性的发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平较治疗前明显升高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$)。观察组患者 KPS 评分较治疗前明显升高($P < 0.05$),且显著高于对照组($P < 0.05$)。
结论 采用仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案能够提高晚期结直肠癌患者免疫功能和生活质量,减少胃肠道不良反应发生;临床疗效及其他毒副作用方面,与 XELOX 化疗方案相近。

关键词 仙连颗粒; XELOX 化疗方案; 奥沙利铂; 卡培他滨; 晚期结直肠癌
中图分类号 R735.3⁺4 **文献标识码** A

Clinical Study of Xianlian Granule Combined with XELOX Chemotherapy in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer

LIU Weizhi

Department of Colorectal Surgery, The Third Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110003, China

Abstract **Objective** To explore the clinical efficacy and drug safety of Xianlian granule combined with XELOX chemotherapy regimen in the treatment of advanced colorectal cancer. **Methods** From June 2017 to April 2019, sixty patients diagnosed with advanced colorectal cancer and treated with chemotherapy were divided into two groups, 30 cases in each group. The patients in the control group were treated with XELOX chemotherapy regimen, while the observation group were treated with Xianlian granule combined with XELOX chemotherapy regimen. After 3 treatment cycles, the clinical efficacy, adverse reaction occurrence, immune function change and KPS scores were compared between the two groups. **Results** After treatment, there was no significant difference in the total effective rate of clinical treatment between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of gastrointestinal adverse reactions in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of leukopenia, anemia, liver function injury, and peripheral neurotoxicity between the two groups ($P > 0.05$). The levels of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ and NK cells in the observation group were significantly higher than those before treatment ($P < 0.05$), and were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The KPS score in the observation group was significantly higher than that before treatment ($P < 0.05$), and was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The combina-

tion of Xianlian granule and XELOX chemotherapy could improve the immune function and quality of life of patients with advanced colorectal cancer, and reduce the occurrence of gastrointestinal adverse reactions. The clinical efficacy and other side effects were similar to those of XELOX chemotherapy.

Key words Xianlian granule; XELOX chemotherapy; oxaliplatin; capecitabine; advanced colorectal cancer

结直肠癌是临床常见恶性肿瘤,发病机制复杂,有一定治疗难度,发病率和死亡率均较高。2018 中国癌症统计报告显示,我国结直肠癌发病率在全部恶性肿瘤中居于第 3 位,死亡率居于第 5 位,严重威胁患者生命健康^[1]。多数结直肠癌患者在初诊时已属于中晚期,提高免疫功能、改善生活质量对于晚期结直肠癌患者具有重要意义。外科手术及放化疗是治疗晚期癌症患者的常用手段,但有部分患者由于无法耐受化疗引起的不良反应而不得不中止化疗。多项研究^[2-4]发现,中医药具有“减毒增效”作用,联合化疗治疗肿瘤患者可明显提高临床疗效、缓解毒副作用。本研究旨在探讨仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案治疗晚期结直肠癌的临床疗效及用药安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 6 月—2019 年 4 月本院确诊为晚期结直肠癌且采取化疗措施的患者 60 例,按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组 30 例。对照组,其中男 17 例,女 13 例;年龄(57.66±8.64)岁;直肠癌 18 例,结肠癌 12 例;原发病灶已手术 24 例,未手术 6 例;临床分期,Ⅲ期 17 例,Ⅳ期 13 例;转移部位,肝脏 6 例,胃 3 例,腹腔 3 例,淋巴结 17 例,其他 1 例。观察组,其中男 18 例,女 12 例;年龄(56.42±7.37)岁;直肠癌 20 例,结肠癌 10 例;原发病灶已手术 25 例,未手术 5 例;临床分期,Ⅲ期 20 例,Ⅳ期 10 例;转移部位,肝脏 5 例,胃 2 例,腹腔 3 例,淋巴结 20 例,其他 0 例。2 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)》^[5]中晚期结直肠癌相关的诊断标准;卡诺夫斯凯计分(Kanofsky performance score, KPS) >60 分;预计生存期 >3 个月;无治疗禁忌证者;入组前未进行肿瘤相关治疗。

排除标准:合并心、肺、肝、肾等重要脏器严重功能不全;合并免疫系统、血液系统疾病者;预计生存期 ≤ 3 个月;合并精神异常、意识障碍;患者治疗依从性差;同时接受其他肿瘤相关治疗。

1.3 治疗方案

对照组患者采取 XELOX 化疗方案:奥沙利铂甘露醇注射液(江苏恒瑞医药股份有限公司,国药准字 H20050962)静脉输注 2~6 h,130 mg/m²,每 3 周给药 1 次;卡培他滨片(齐鲁制药有限公司,国药准字 H20133361)口服,1000 mg/m²,2 次/d,治疗 2 周后停药 1 周。

观察组患者在对照组治疗基础上予以仙连颗粒治疗,方药组成为仙鹤草 12 g、黄连 5 g、苦参 6 g、生薏苡仁 15 g、三棱 10 g、莪术 10 g、黄芪 15 g、白术 12 g,上述中药免煎颗粒混合后用开水冲服,2 次/d,连续治疗 21 d。

治疗期间严密观察所有患者,若出现严重不良反应则立即停止用药、给予对症处理,21 d 为一个用药周期,所有患者接受 3 个周期治疗。

1.4 观察指标及疗效判定标准

参照实体瘤疗效评价标准 RECIST 1.1^[6]判定临床疗效:完全缓解 所有目标靶病灶消失,所有淋巴结短径 <10 mm;部分缓解 目标靶病灶直径总和减少 30%以上;稳定 目标靶病灶缩小程度未达到部分缓解,且增大程度未达到进展;进展 目标靶病灶直径总和增加 20%以上。临床治疗总有效率=[(完全缓解+部分缓解)/总例数] $\times 100\%$ 。

毒副作用:记录 2 组患者化疗期间白细胞减少、贫血、肝功能损伤、胃肠道反应和周围神经毒性等毒副作用发生情况。

免疫功能:采用流式细胞仪检测患者外周血样中 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺等 T 细胞亚群及 NK 细胞活性,计算 CD4⁺/CD8⁺比值。

生活质量:采用 KPS 评价 2 组患者治疗前后机体健康状态,得分越高代表患者健康状况越好。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 软件进行数据分析,计量资料均以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组内比较符合正态分布的数据采用配对 t 检验,反之使用 Willcoxon 秩和检验;组间比较符合正态分布的数据采用独立样本 t 检验,反之采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料均以率(%)表示,采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床疗效比较

治疗后, 2 组患者临床治疗总有效率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 2 组患者临床疗效比较($n=30$, 例, %)

组别	完全缓解	部分缓解	稳定	进展	有效率
对照组	0	12	12	6	12(40.0)
观察组	0	11	15	4	11(36.7)

2.2 KPS 评分比较

治疗前, 2 组患者 KPS 评分比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组患者 KPS 评分较治疗前明显升高, 且显著高于对照组($P<0.05$)。见表 2。

2.3 毒副作用比较

治疗后, 观察组患者胃肠道不良反应发生率为 13.3%, 显著低于对照组的 36.7% ($P<0.05$)。2 组

患者白细胞减少、贫血、肝功能损伤和周围神经毒性的发生率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.4 免疫功能比较

治疗前, 2 组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 观察组患者 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK 细胞水平较治疗前明显升高, 且显著高于对照组($P<0.05$)。见表 4。

表 2 2 组患者 KPS 评分比较($n=30$, 分, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	KPS 评分
对照组	治疗前	75.23±7.42
	治疗后	74.39±8.46
观察组	治疗前	75.64±6.35
	治疗后	79.34±6.31* Δ

与治疗前比较* $P<0.05$; 与对照组比较 $\Delta P<0.05$

表 3 2 组患者毒副作用比较($n=30$, 例, %)

组别	白细胞减少	贫血	肝功能损伤	胃肠道反应	周围神经毒性
对照组	13(43.3)	8(26.7)	5(16.7)	11(36.7)	11(36.7)
观察组	8(26.7)	6(20.0)	5(16.7)	4(13.3) Δ	11(36.7)

与对照组比较 $\Delta P<0.05$

表 4 2 组患者免疫功能比较($n=30$, $\bar{x}\pm s$)

组别	时间	$CD3^+$ (%)	$CD4^+$ (%)	$CD8^+$ (%)	$CD4^+/CD8^+$	NK 细胞 (%)
对照组	治疗前	61.32±7.28	37.61±8.47	20.42±6.35	1.94±0.91	15.44±5.66
	治疗后	62.63±10.49	38.23±7.08	21.94±5.30	1.93±0.78	15.13±4.76
观察组	治疗前	62.75±8.34	37.04±8.67	21.55±7.14	1.92±0.83	15.75±4.69
	治疗后	73.57±8.66* Δ	43.14±6.93* Δ	21.67±6.48	2.38±0.94* Δ	18.52±5.15* Δ

与治疗前比较* $P<0.05$; 与对照组比较 $\Delta P<0.05$

3 讨论

XELOX 化疗方案是目前治疗晚期结直肠癌的成熟有效的方案之一, 虽然其治疗效果已被临床所证实^[7], 操作实施也相对简单, 但是不良反应仍不容忽视。奥沙利铂具有神经毒性, 主要表现为末梢神经炎, 出现麻木、痛觉过敏、针刺感、蚁行感、烧灼感等感觉障碍。卡培他滨可出现腹泻、呕吐、恶心等胃肠道不良反应, 甚至出现严重手足综合征。化疗是治疗晚期结直肠癌的主要手段, 尽管化疗药物一直改进, 目前仍旧存在毒副作用大等问题, 部分患者无法耐受, 从而放弃化疗, 影响治疗效果; 探索一种提高疗效同时减少不良反应的化疗方案具有重要意义。

根据本病临床表现, 可归属于中医学“脏毒”、“锁肛痔”等范畴。中医古籍中早有类似记载, 如《外科大成》言: “锁肛痔, 肛门外如竹节锁紧, 形如海蛰, 里急后重, 便粪细而带扁, 时流臭水”。中医学认为, 大肠癌的形成多因正气内虚, 复加饮食不节、情志不遂, 使脾胃升降失调, 气机不畅, 痰浊内生, 痰瘀交结, 麻痹大肠, 日久邪毒结聚而成瘤块^[8]。因此, 我们在 XELOX 化疗方案的基础上, 给予观察组患者联合应用仙连颗粒, 方中仙鹤草收敛止血、止痢、解毒、补虚, 黄连清热燥湿、泻火解毒, 苦参清热燥湿, 生薏苡仁利水胜湿、健脾、除痹、清热排脓, 三棱及莪术破血行气、消积止痛, 黄芪健脾补中、升阳举陷、托毒生肌, 白术益气健脾、燥湿利水, 诸药相合, 清化于中, 降渗于下, 寒温并

用,补泻兼施,使邪祛而不伤正,扶正而不助邪,共奏抗癌解毒、清热化湿、活血祛瘀、健脾益气之功。

本研究结果发现,2 组患者经过 3 个周期化疗后临床治疗总有效率相近,这与王俊壹^[9]的研究结果相一致,说明仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案疗效能够达到与 XELOX 化疗方案几乎相同的水平。毒副作用方面,仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案不会增加周围神经毒性、白细胞异常等毒副反应,并能减少胃肠道不良反应的发生,改善患者对化疗的耐受性,可见安全性尚可。另外,在本研究中,对照组患者治疗前后各免疫指标及 KPS 评分无明显变化,而观察组患者治疗后免疫功能及 KPS 评分明显得到提升,且显著高于对照组,说明仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案可提高晚期结直肠癌患者免疫相关的细胞水平,进而提高免疫功能,改善生活质量。

综上所述,采用仙连颗粒联合 XELOX 化疗方案能够提高晚期结直肠癌患者免疫功能和减少胃肠道不良反应发生。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国结直肠癌诊疗规范(2020 年版)[J]. 中华外科杂志, 2020, 58(8): 561-585.

[2] 蔺婷婷,周明慧. 益肺消积方联合 GP 化疗方案对肺癌患者免疫功能的影响[J]. 中西医结合研究, 2020, 12(4): 233-236.

[3] 吴惠珍,邱学佳,董占军,等. 参芪扶正注射液联合常规化疗对晚期非小细胞肺癌患者免疫功能影响的 Meta 分析[J]. 中国药房, 2019, 30(22): 3143-3149.

[4] 朱勤贤,张国庆,顾伯林,等. 固本软坚汤联合 GP 化疗对 IV 期乳腺癌免疫功能和血管内皮功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(8): 1947-1950.

[5] 国家卫生计生委医政医管局,中华医学会肿瘤学分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017 年版)[J]. 中华胃肠外科杂志, 2018, 21(1): 92-106.

[6] Eisenhauer E A, Therasse 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.

[7] 胡薛莉,丁洁,章县明. 卡培他滨用于老年患者晚期转移性结肠癌维持性化疗的疗效[J]. 实用临床医药杂志, 2019, 23(18): 39-41.

[8] 陈飞. 中医治未病思想在大肠癌防治中的体现[J]. 中西医结合研究, 2011, 3(2): 107-108.

[9] 王俊壹. 仙连颗粒联合 XELOX 方案治疗 IV 期结直肠癌的临床研究[D]. 南京:南京中医药大学, 2019: 15-22.

(收稿日期:2020-09-17)

(上接第 367 页)

[7] 侯文,赵晓平. 加味清肺化痰汤在重型颅脑损伤合并肺部感染中的应用研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(1): 47-49.

[8] 田斌. 老年重型颅脑损伤合并肺部感染患者血清 CRP、PCT 水平及意义[J]. 山东医药, 2016, 56(28): 91-93.

[9] 张钊旺,李玲,孙威. 自拟清肺化痰汤对重症肺炎患者临床症状及炎性介质的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2019, 40(7): 42-44.

(收稿日期:2020-09-16)