

# 参苓白术散加减组方辅助化疗用于晚期结直肠癌的临床观察

南宝<sup>1\*</sup>, 李焜<sup>2#</sup> (1.南京中医药大学第一临床医学院, 南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院, 南京 210029)

中图分类号 R273;R735.3 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)33-4646-03  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.33.13

**摘要** 目的:观察参苓白术散加减组方辅助伊立替康与雷替曲塞用于晚期结直肠癌的疗效和安全性。方法:48例结直肠癌患者随机分为对照组(25例)和观察组(23例)。对照组患者给予注射用盐酸伊立替康160 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注90 min, d<sub>1</sub>+注射用雷替曲塞3 mg/m<sup>2</sup>, 静脉滴注, d<sub>2</sub>。观察组患者在对照组治疗的基础上依据中医证型证候的不同, 在每个化疗周期前2 d给予参苓白术散加减中药煎剂治疗, 每日1剂, 于中、晚餐前2 h温热服用150 ml, 连用10 d。化疗以21 d为1个周期, 中药10 d为1个周期, 两组均治疗2个周期。观察两组患者近期疗效、中医证候改善情况和生存质量改善情况, 记录不良反应发生情况。结果:治疗后, 观察组患者生存质量总改善率、中医证候有效率均显著高于对照组, 腹泻发生率显著低于对照组, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。两组患者总有效率、疾病控制率、恶心呕吐发生率、肝肾功能损害发生率、骨髓抑制发生率比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:参苓白术散加减组方辅助伊立替康与雷替曲塞用于晚期结直肠癌疗效较好, 可改善患者中医证候, 提高生存质量, 减轻化疗引起的腹泻, 且不增加不良反应的发生。

**关键词** 参苓白术散;伊立替康;雷替曲塞;晚期结直肠癌;化疗;疗效;安全性

## Clinical Observation of Shenling Baishu Powder Addition and Subtraction Combined with Chemotherapy in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer

NAN Bao<sup>1</sup>, LI Xuan<sup>2</sup> (1.The First Clinical Medical School of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2.Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To observe the efficacy and safety of Shenling baishu powder combined with irinotecan and raltitrexed in the treatment of advanced colorectal cancer. METHODS: 48 patients with advanced colorectal cancer were randomly divided into control group (25 cases) and observation group (23 cases). Control group received irinotecan 160 mg/m<sup>2</sup>, intravenous infusion for 90 min, d<sub>1</sub>+raltitrexed 3 mg/m<sup>2</sup>, intravenous infusion, d<sub>2</sub>. According to different TCM syndrome types, observation group additionally received Shenling baishu powder addition and subtraction of Chinese herbal medicine 2 d before chemotherapy, once a day, for 10 d. 21 d was regarded as a treatment course for chemotherapy and 10 d for TCM, they treated for 2 courses. Clinical efficacy, improvement of TCM syndrome and life quality in 2 groups were observed, and the incidence of adverse reactions was recorded. RESULTS: After treatment, total improvement rate of life quality and improvement rate of TCM syndrome in observation group were significantly higher than control group, the incidence of diarrhea was significantly lower than control group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in total effective rate, disease control rate, the incidences of diarrhea, liver and kidney function damage and bone marrow suppression in 2 groups ( $P > 0.05$ ). CONCLUSIONS: Shenling baishu powder addition and subtraction combined with irinotecan and raltitrexed can significantly reduce the side effects of chemotherapy, improve clinical symptoms and life quality, and do not increase the incidence of adverse reactions.

**KEYWORDS** Shenling baishu powder; Irinotecan; Raltitrexed; Advanced colorectal cancer; Chemotherapy; Efficacy; Safety

- 药物选择与预后的相关性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(12): 2573.
- [8] 张晓军, 王丹, 王忠, 等. 272例脑外伤患者气管切开后肺部感染的危险因素分析[J]. 中国医学前沿杂志: 电子版, 2015, 7(1): 62.
- [9] Huang YH, Lee TC, Chen WF, et al. Safety of the non-absorbable dural substitute in decompressive craniectomy for severe traumatic brain injury[J]. *J Trauma*, 2011, 71(3): 533.
- [10] Kourbeti IS, Vakis AF, Papadakis JA, et al. Infections in traumatic brain injury patients [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2012, 18(4): 359.
- [11] 邱凤艳, 李林, 李明川, 等. 雾化吸入氨溴索对单肺通气家兔肺内炎症因子和肺损伤的影响[J]. 现代药物与临床, 2013, 28(3): 305.
- [12] Dunham CM, Cutrona AF, Gruber BS, et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury: evidence for decreased mechanical ventilation and increased hospital mortality[J]. *Int J Burns Trauma*, 2014, 4(1): 14.

\* 硕士研究生。研究方向: 中医内科肿瘤。E-mail: 1026765220@qq.com

# 通信作者: 副主任医师, 硕士生导师。研究方向: 中西医结合治疗肿瘤。E-mail: mingminglx@126.com

(收稿日期: 2016-05-09 修回日期: 2016-09-18)  
(编辑: 陈宏)

结直肠癌是最常见的恶性肿瘤之一,在我国肿瘤中排第3位,且其发病率呈逐年上升趋势。多数患者临床确诊时已处于中晚期,化疗成为其主要治疗手段<sup>[1]</sup>,但化疗所带来的毒性反应使患者难以耐受。中医运用特有的辨证论治思维和整体性观念,在治疗该病方面有着丰富的经验,尤其在减毒增效及提高患者生存质量方面具有显著的优势。中医药协同化疗已成为结直肠癌防治的重要辅助手段与方法<sup>[2]</sup>。参苓白术散出自南宋时期《太平惠民和剂局方》的经方<sup>[3]</sup>,配合抗癌解毒中药,随症加减,可协同伊立替康与雷替曲塞治疗晚期结直肠癌。为此,在本研究中笔者观察了参苓白术散加减组方辅助伊立替康与雷替曲塞治疗晚期结直肠癌的疗效和安全性,旨在为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选择2014年10月—2015年10月南京中医药大学附属医院住院部治疗的48例晚期结直肠癌患者,其中男性26例,女性22例。采取计算机随机平行对照的临床试验设计方法将所有患者分为观察组(23例)和对照组(25例)。观察组男性15例,女性8例;平均年龄(61.0±1.0)岁;结肠癌10例,直肠癌13例;功能状态(KPS)评分(73.5±1.0)分。对照组男性11例,女性14例;平均年龄(56.0±1.0)岁;结肠癌15例,直肠癌10例;KPS评分(74.5±1.0)分。两组患者性别、年龄、癌症类型等基本资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究方案经南京中医药大学附属医院医学伦理委员会审核通过,所有患者均签署了知情同意书。

### 1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)均经病理组织学确诊有远处转移或复发的结直肠癌;(2)至少有1个可测量的客观肿瘤病灶(经CT或MRI影像诊断明确);(3)无手术和放疗指征;(4)预计生存时间≥3个月,KPS评分>60分;(5)化疗前血常规、肝肾功能、心电图等检查显示无化疗禁忌。排除标准:(1)严重心、肺、肝、肾、血液系统疾病;(2)合并有其他慢性消耗性疾病。

### 1.3 治疗方法

对照组患者给予注射用盐酸伊立替康(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:100 mg,批准文号:国药准字H2080711)160 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注90 min,d<sub>1</sub>+注射用雷替曲塞(南京正大天晴制药有限公司,规格:2 mg,批准文号:国药准字H2009025)3 mg/m<sup>2</sup>,静脉滴注,d<sub>2</sub>。观察组患者在对照组治疗的基础上以参苓白术散为主方<sup>[4]</sup>,并以脾胃湿盛证为基本证型<sup>[5]</sup>,根据不同证候进行辨证论治。拟方如下:党参15 g、茯苓15 g、炒白术10 g、砂仁3 g、山药10 g、薏苡仁10 g、木香10 g、法半夏10 g、陈皮6 g、当归10 g、炒白芍15 g、龙葵15 g、败酱草15 g、三棱10 g、莪术10 g、炙甘草3 g。同时,根据患者兼症,适当加减:腹泻不止者,加诃子10 g、石榴皮6 g、芡实9 g;便秘者,加火麻仁6 g、瓜蒌仁6 g、制大黄3 g;中虚气滞、脘腹胀满者,加枳壳6 g、香橼皮6 g、佛手9 g;瘀毒内阻、舌质紫暗瘀斑者,加紫丹参3 g、三七粉3 g;脾胃虚寒、脘腹冷痛者,加吴茱萸3 g、炮姜2 g、肉豆蔻6 g;纳食欠佳者,加焦山楂10 g、焦神曲10 g、鸡内金6 g、炒谷芽10 g、炒麦芽10 g。每个化疗周期前2 d开始给药,每日1剂,于中、晚餐前2 h温热服用150 ml,连续服用10

d。化疗21 d为1个周期,中药10 d为1个周期,两组均治疗2个周期。

### 1.4 观察指标与疗效判定标准

1.4.1 肿瘤客观疗效(近期疗效) 依据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1评价化疗疗效,分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、疾病稳定(SD)和疾病进展(PD)。总有效率(RR)=(CR例数+PR例数)/总例数×100%;疾病控制率(DCR)=(CR例数+PR例数+SD例数)/总例数×100%。

1.4.2 生存质量改善情况 显著改善:治疗后KPS评分较治疗前增加>20分;改善:治疗后KPS评分较治疗前增加≥10分;稳定:治疗后KPS评分较治疗前无增加或增加<10分;下降:治疗后KPS评分减少>10分。总改善率=(显著改善例数+改善例数+稳定例数)/总例数×100%。

1.4.3 中医证候改善情况 参照《中药新药临床研究指导原则》的相关标准<sup>[6]</sup>,并根据症状的有无及程度的轻重进行评分,按积分比法评价疗效。显效:积分比70%~<100%;有效:积分比>30%~70%;无效:未达上述标准。积分比=(治疗前总积分-治疗后总积分)/治疗前总积分×100%。中医证候有效率=(显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.4.4 不良反应 按美国国立癌症研究所(NCI)毒性反应分级标准评定不良反应。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS 20.0统计软件对所得数据进行分析。计量资料以 $\bar{x}±s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,组内采用配对样本 $t$ 检验;计数资料以率表示,采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者近期疗效比较

两组患者的RR和DCR比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表1。

表1 两组患者近期疗效比较(例)

Tab 1 Comparison of recent efficacy between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	CR	PR	SD	PD	RR, %	DCR, %
观察组	23	0	9	8	6	39.1	73.9
对照组	25	0	9	7	9	36.0	64.0

### 2.2 两组患者生存质量改善情况比较

观察组患者总改善率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表2。

表2 两组患者生存质量改善情况比较(例)

Tab 2 Comparison of life quality between 2 groups(case)

组别	<i>n</i>	显著改善	改善	稳定	下降	总改善率, %
观察组	23	4	8	7	4	82.6*
对照组	25	3	5	5	12	52.0

注:与对照组比较,\* $P<0.05$

Note:vs. control group,\* $P<0.05$

### 2.3 两组患者中医证候改善情况比较

观察组患者中医证候有效率显著高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),详见表3。

### 2.4 不良反应

观察组患者腹泻发生率显著低于对照组,差异有统计学

意义( $P<0.05$ )。两组患者恶心呕吐、肝肾功能损害和骨髓抑制发生率比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),详见表4。

表3 两组患者中医证候改善情况比较(例)

Tab 3 Comparison of TCM syndromes between 2 groups (case)

组别	n	显效	有效	无效	中医证候有效率, %
观察组	23	3	14	6	73.9*
对照组	25	2	9	14	44.0

注:与对照组比较, \* $P<0.05$

Note:vs. control group, \* $P<0.05$

表4 两组患者不良反应发生率比较[例(%)]

Tab 4 Comparison of adverse reactions between 2 groups [case(%)]

组别	n	腹泻	恶心呕吐	肝肾功能损害	骨髓抑制
观察组	23	3(13.0)*	5(21.7)	2(8.7)	4(17.4)
对照组	25	10(40.0)	8(32.0)	2(8.0)	7(28.0)

注:与对照组比较, \* $P<0.05$

Note:vs. control group, \* $P<0.05$

### 3 讨论

雷替曲塞是高选择性抗代谢药,为新一代水溶性胸苷酸合成酶抑制剂,是噻唑啉叶酸盐类似物,其在体内被细胞主动摄取后很快被叶酰基聚谷氨酸合成酶代谢为一系列多聚谷氨酸类化合物,这些化合物具有比雷替曲塞更强的抑制胸苷酸合成酶及抑制细胞DNA合成作用,且能滞留在细胞内长时间发挥细胞毒作用<sup>[6-7]</sup>。有研究表明,伊立替康联合雷替曲塞化疗方案与伊立替康+亚叶酸钙+氟尿嘧啶方案的近期疗效相当,但不良反应更轻,可以作为晚期结直肠癌的有效姑息治疗方案<sup>[9]</sup>。无论是一、二线化疗还是姑息治疗,其所带来的毒性反应都会使患者的生存质量下降。因此,在肿瘤的治疗中,病灶的缩小及消失不再是唯一的目标,患者生存质量的提高和带瘤生存期的延长也是晚期肿瘤的治疗目标。

化疗药物联合中医经方的应用不仅可以发挥中药减毒增效的作用,而且还可以明显提高患者的生存质量,延长带瘤生存期,由此充分体现了中西医结合在肿瘤治疗领域的优势,使晚期癌症患者不断从中获益。中医认为,结直肠癌属“积聚”“癥瘕”“锁肛痔”“肠风”等病证范畴,晚期结直肠癌主要病机是脾胃虚弱,癌毒留驻。因此,晚期结直肠癌治疗应以益气健脾、解毒抗癌为治则。参苓白术散是益气健脾渗湿法的代表方,方中药性平和,温而不燥,补而不腻,党参、茯苓、炒白术、炙甘草、山药益气健脾;薏苡仁健脾利湿;半夏、陈皮燥湿化痰,理气和胃;当归、白芍补血养血;三棱、莪术破血行气,消积散结;龙葵、败酱草抗癌解毒。诸药连用,补益中气、渗利湿浊、和养营血、抗癌解毒、消补兼施,共奏益气健脾、解毒抗癌之功效。

中医理论认为“有胃气则生,无胃气则死”,《卫生宝鉴·卷十四》亦云:“养正积自除,……令真气实,胃气强积自消矣。”<sup>[9]</sup>脾胃为后天之本,气血生化之源,健脾和胃使后天振旺,生化

有源,机体得充,从而调和阴阳。化疗在直接杀伤癌细胞的同时,对正常细胞组织有一定的损伤,故在治疗中要特别重视扶正固本,提高机体免疫力,以抵御化疗对机体的伤害,保证化疗的顺利进行。现代药理研究证明,参苓白术散在抗疲劳、增强食欲、抗肿瘤和免疫刺激等方面均有一定的作用<sup>[10]</sup>。有研究报道,中医药联合化疗治疗晚期结直肠癌的有效率和1年生存率均优于单纯化疗,且中医药联合化疗能明显提高患者的生存质量<sup>[11]</sup>。针对晚期结直肠癌的病因病机及在化疗中表现的证候,将经方参苓白术散辨证纳入到化疗中,可起到扶正抗癌的作用,从而提高临床疗效。

本研究结果表明,两组患者RR、DCR比较差异均无统计学意义。观察组患者生存质量总改善率和中医证候有效率均显著高于对照组,差异均有统计学意义。安全性方面,观察组患者腹泻发生率显著低于对照组,差异有统计学意义;两组患者恶心呕吐、肝肾功能损害和骨髓抑制发生率比较差异均无统计学意义。这说明,参苓白术散加减组方辅助伊立替康与雷替曲塞治疗结直肠癌疗效较好,且不增加不良反应的发生,可减少化疗引起的腹泻。由于本研究纳入的样本量较小,故此结论还需大样本、随机、双盲研究进一步证实。

### 参考文献

- [1] 汤钊猷.现代肿瘤学[M].上海:复旦大学出版社,2011:845.
- [2] 杨维泓,周华妙,郭勇,等.中医药治疗大肠癌的探讨[J].吉林中医药,2011,31(6):521.
- [3] 邓中甲.方剂学[M].北京:中国中医药出版社,2003:153.
- [4] 伍安银,周玉,姚德蛟.参苓白术散治疗肿瘤的综述[J].陕西中医学院学报,2015,38(1):93.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:371.
- [6] Jarmua A. Antifolate inhibitors of thymidylate synthase as anticancer drugs[J]. *Mini Rev Med Chem*, 2010, 10(13): 1 211.
- [7] Hagner N, Joerger M. Cancer chemotherapy: targeting folic acid synthesis[J]. *Cancer Manag Res*, 2010, 19(2): 293.
- [8] 张微,邹玺,胡玥,等.雷替曲塞联合伊立替康与FOLFIRI方案二线治疗晚期结直肠癌的近期疗效[J].现代肿瘤医学,2015,11(23):1 550.
- [9] 罗天益.罗天益医学全书[M].北京:中国中医药出版社,2015:123.
- [10] 赵立英.中西医结合治疗晚期癌症恶病质例[J].江西中医药,2010,41(5):46.
- [11] 刘丽荣,朱燕娟.中医药联合化疗治疗晚期结直肠癌近期疗效和生存质量的Meta分析[J].南京中医药大学学报,2014,30(1):19.

(收稿日期:2015-11-20 修回日期:2016-09-21)

(编辑:申琳琳)