

增益方联合化疗治疗对大肠癌术后脾虚型患者的作用

王雷¹, 王燕莹¹, 于连洋¹, 高坤¹, 高琳璐¹, 郑雪晨¹, 殷晓玲^{2*}

¹淄博市中西医结合医院肿瘤科, 山东 淄博

²淄博市中西医结合医院肺病脾胃病科, 山东 淄博

收稿日期: 2022年2月11日; 录用日期: 2022年3月4日; 发布日期: 2022年3月15日

摘要

目的: 评估增益方联合化疗治疗对大肠癌术后脾虚型患者的临床作用, 探明其潜在作用机制。方法: 研究共纳入60名患者, 随机分为对照组及治疗组。其中对照组接受常规化疗治疗, 治疗组患者在化疗治疗基础上加用增益方。比较两组患者中医证候疗效、预后状况、细胞免疫功能及不良反应情况, 评估增益方的治疗效果及作用机制。结果: 与对照组患者相比, 治疗组患者治疗有效率更高, 预后状况显著提高, 且不良反应较少。此外, 治疗组患者外周血中CD8细胞显著降低, CD4及NK细胞显著升高, IL-6水平显著降低, IFN- γ 显著升高。结论: 增益方治疗能够改善患者炎症反应, 提高细胞免疫功能, 进而提高治疗的有效率, 改善患者生存质量, 延长患者生存期。

关键词

大肠癌, 术后脾虚, 增益方, 化疗辅助治疗, 细胞免疫功能, 炎症反应

Effect of Zengyi Formula Combined with Chemotherapy on the Patients with Spleen Deficiency Syndrome after Operative Therapy of Colorectal Cancer

Lei Wang¹, Yanying Wang¹, Lianyang Yu¹, Kun Gao¹, Linlu Gao¹, Xuechen Zheng¹, Xiaoling Yin^{2*}

¹Department of Oncology, Zibo Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Zibo Shandong

²Department of Lung and Spleen and Stomach Diseases, Zibo Hospital of Integrated Traditional Chinese and

*通讯作者。

文章引用: 王雷, 王燕莹, 于连洋, 高坤, 高琳璐, 郑雪晨, 殷晓玲. 增益方联合化疗治疗对大肠癌术后脾虚型患者的作用[J]. 临床医学进展, 2022, 12(3): 1741-1747. DOI: 10.12677/acm.2022.123251

Abstract

Objectives: To evaluate the clinical effect of Zengyi Formula combined with chemotherapy on patients with spleen deficiency syndrome after operative therapy of colorectal cancer and to investigate the potential mechanism. **Methods:** A total of 60 colorectal cancer patients with spleen deficiency syndrome after operative therapy were included in this study. The patients were randomly grouped as the control group and the treated group. Patients in the control group received regular chemotherapy, while patients in the treated group were treated with the Zengyi Formula combined with chemotherapy. The curative efficacy of traditional Chinese medicine (TCM), outcomes, cell-mediated immunity, and the adverse response of patients were compared between two groups to estimate the therapeutic effect and the potential mechanism. **Results:** Compared with the patients in the control group, the patients in the treated group showed a relatively higher therapeutic efficiency and better prognosis with fewer adverse responses. Moreover, the CD8 cells in the peripheral blood of patients in the treated group significantly reduced, while the CD4 cell and the NK cells were found to increase. The IL-6 was found to downregulate in the serum of treated group patients, where the concentration of IFN- γ elevated. **Conclusion:** The treatment of the Zengyi Formula combined with chemotherapy could significantly alleviate the inflammatory response and improve cell-mediated immunity of patients, and therefore improved the therapeutic efficiency, life quality, and the survival of colorectal cancer patients with spleen deficiency syndrome after operative therapy.

Keywords

Colorectal Cancer, Spleen Deficiency Syndrome after Operative Therapy, Zengyi Formula, Adjuvant Chemotherapy, Cell-Mediated Immunity, Inflammatory Response

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

大肠癌是常见的恶性肿瘤，其发病率及死亡率在各种恶性肿瘤中位居前列[1]。切除手术是大肠癌常用的治疗手段，但术后常出现转移、复发及并发症[2] [3]。且近三分之一的患者表现为晚期、远端转移等无法进行手术治疗的状况，因此，化疗成为大肠癌术后常见的辅助治疗手段[4]。但在化疗过程中出现的副作用，及化疗抗性，使得患者生存质量及生存率降低[5]。因此，探究缓解患者化疗副作用的辅助治疗方法，对提高患者生存状况，改善患者术后生活质量具有重要意义。脾虚是大肠癌术后的常见的中医证型，与患者的术后康复状况密切相关[6]。随着中医中在临床上的广泛应用，其能够缓解化疗相关的不良反应，提高患者生存质量[7] [8]。本研究对大肠癌术后脾虚型患者进行增益方(党参、茯苓、白术、甘草、土茯苓、预知子、鸡内金、陈皮等)联合化疗治疗，探究增益方对患者脾虚的缓解作用及潜在作用机制。

2. 临床资料及方法

2.1. 患者纳入及资料收集

本研究于 2015 年 2 月至 2019 年 4 月纳入共 66 名大肠癌术后脾虚型患者。纳入及排除标准如下：

- 1) 18~85 周岁，确诊为大肠癌，接受手术及术后化疗治疗；
- 2) KPS 评分 ≥ 60 ，预计生存期 ≥ 6 个月；
- 3) 临床资料完整，且签署知情同意书；
- 4) 无心、肝、肾及造血系统疾病；
- 5) 无转移或伴有其他肠道疾病；
- 6) 参与本研究前未接受其他抗癌治疗。

本研究已获得淄博市中西医结合医院伦理委员会批准。

2.2. 一般资料及分组

纳入患者随机分为对照组(32 例)和治疗组(34 例)，研究过程中，6 名患者(对照组 2 例，治疗组 4 例)因治疗不全、依从性差脱落，排除研究。对照组剩余 30 例患者，包括男性患者 20 例，女性患者 10 例，治疗组包括男性患者 22 例，女性患者 8 例。具体临床资料见表 1。

对照组患者术后仅接受化疗治疗，包括 FOLFOX6 方案(第一天给予奥沙利铂 85 mg/m^2 、静脉滴注亚叶酸钙 400 mg/m^2 ，之后静脉注射氟尿嘧啶 400 mg/m^2 ，氟持续静脉泵入尿嘧啶 2400 mg/m^2 46 h；连续治疗 3 个疗程，每个疗程 2 周)及 XELOX 方案(第一天静脉滴注奥沙利铂 130 mg/m^2 ；每个疗程从第一天开始口服卡培他滨片，每次 3 片，2 次/日，连服 14 d；连续治疗 2 个疗程，每个疗程 21 d) [9]。

治疗组患者化疗方案与对照组患者相同，同时服用增益方每日 1 剂，21 d 为一个疗程，共服用两个疗程 [9]。增益方包括党参、茯苓、白术、甘草、土茯苓、预知子、鸡内金、陈皮等，由淄博市中西医结合医院中药房提供。

电话随访跟踪患者预后状况，随访时间为 1~3 年。记录患者血常规、肝肾功能、心电图异常、腹痛、腹泻等不良反应情况，评估治疗安全性。

2.3. 中医证候疗效评价

对治疗前后对照组与治疗组患者的中医证候，参照《中医虚证辨证参考指标》、《肿瘤中医治疗指南》及《中药新药临床研究指导原则》进行评分。根据中医证候评分减分率评价治疗前后中医证候，具体计算公式及评价标准如下：

中医证候评分减分率 = $[(\text{治疗前评分} - \text{治疗后评分}) / \text{治疗前评分}] \times 100\%$ ；

中医证候评分减分率 $\geq 70\%$ 为显效， $30\% \sim 70\%$ 为有效， $<30\%$ 为无效。

2.4. 细胞免疫功能分析

入组病例治疗前 1 天、治疗两疗程后，分别取 2 mL 静脉全血于抗凝管中，经 EDTA-K2 抗凝后，加入相应荧光标记抗体，室温避光孵育 15 min，通过流式细胞仪检测不同免疫细胞比例

取静脉血 3 mL，离心后收集上清血清样品，采用酶连免疫吸附法及相应试剂盒，检测 IL-6 及 IFN- γ 的水平。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 20.0 版本对数据进行分析，组间差异采用 t 检验进行评估。患者预后情况通过 Kaplan-Meier

和 log rank 检验进行分析。P < 0.05 认为差异具有统计学意义。

3. 结果

3.1. 患者基本临床特征比较

如表 1 所示, 对照组患者包括 20 例男性患者及 10 例女性患者, 平均年龄为 54.10 ± 8.76 , 平均 BMI 为 22.97 ± 3.87 。治疗组患者包含 22 例男性患者及 8 例女性患者, 平均年龄为 55.03 ± 9.24 , 平均 BMI 为 23.61 ± 3.42 。两组患者年龄、性别组成及 BMI 均无显著差异(P > 0.05)。

Table 1. Comparison of basic clinical features of patients

表 1. 患者基本临床特征比较

	对照组	治疗组	P
年龄	54.10 ± 8.76	55.03 ± 9.24	0.481
性别(男/女)	20/10	22/8	0.273
BMI	22.97 ± 3.87	23.61 ± 3.42	0.254

3.2. 患者中医证候疗效及预后状况比较

治疗组中, 显效患者 10 人, 比例为 53.33%, 显著高于对照组(2 人, 6.67%), 而无效患者 4 人, 占比为 13.33%, 显著低于对照组(16 人, 53.33%)。治疗组的总有效率显著高于对照组(P < 0.001, 图 1)。

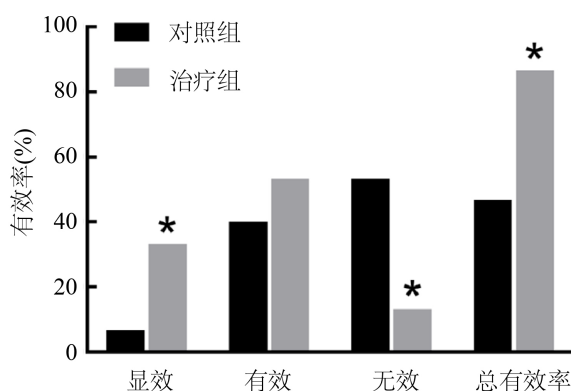


Figure 1. Comparison of TCM syndrome effect between the control group and the treatment group after receiving corresponding treatment. *P < 0.05 vs. control group

图 1. 对照组与治疗组患者接受相应治疗后中医证候疗效比较。*P < 0.05 vs. 对照组

Kaplan-Meier 结果显示, 治疗组患者术后预后情况显著优于对照组患者预后情况(log rank P = 0.033, 图 2)。

3.3. 患者细胞免疫功能比较

与对照组相比, 治疗组患者外周血中 CD4、CD8 及 NK 细胞水平均优于对照组患者(P < 0.05, P < 0.01)。在接受治疗后, 治疗组患者外周血中 CD8 细胞所占百分比接受治疗前显著降低, CD4 及 NK 细胞占比显著升高, CD4/CD8 显著升高(P < 0.05, P < 0.01, 图 3(a))。

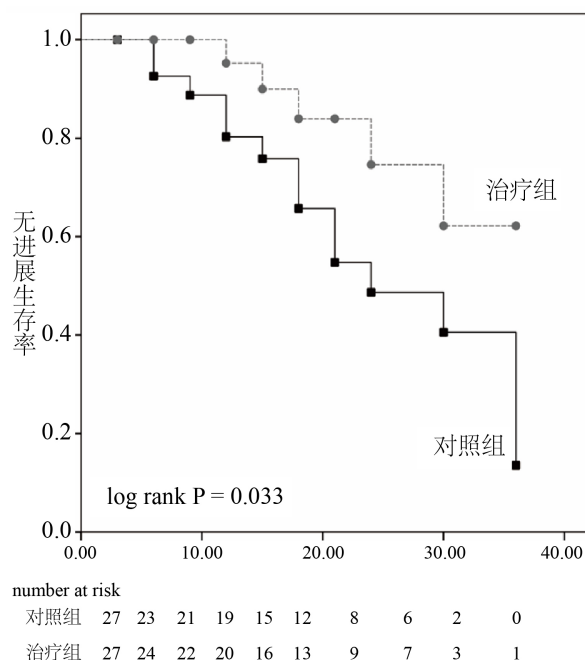


Figure 2. The progression-free survival status of patients in the control group and the treatment group after receiving corresponding treatment

图 2. 对照组与治疗组患者接受相应治疗后的无进展生存状况

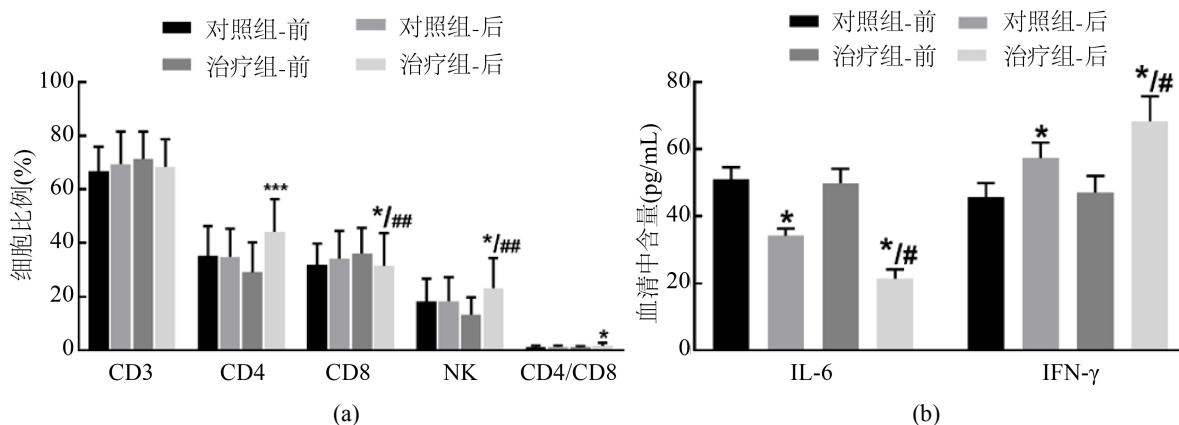


Figure 3. Comparison of cellular immune function between control group and treatment group before and after treatment. (a) Levels of CD3, CD4, CD8, CD4/CD8 and NK cells in peripheral blood of patients; (b) Serum levels of IL-6 and IFN- γ . * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs. control patients receiving treatment; # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. treatment group before treatment

图 3. 对照组与治疗组患者治疗前后细胞免疫功能比较。(a) 患者外周血中 CD3、CD4、CD8、CD4/CD8、NK 细胞水平；(b) 患者血清中 IL-6 及 IFN- γ 水平。* $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ vs. 对照组患者接受治疗；# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 治疗组患者接受治疗前

此外，对照组患者及治疗组患者在接受相应治疗后，血清中 IL-6 的水平显著降低，而 IFN- γ 显著升高($P < 0.05$, 图 3(b))。与对照组患者相比，治疗组患者血清中 IL-6 水平显著降低，IFN- γ 显著升高($P < 0.05$, 图 3(b))。

3.4. 患者不良反应比较

对照组与治疗组患者在接受相应治疗后均有出现不同程度的不良反应,具体症状包括,中性粒细胞、血红蛋白、血小板、肝脏毒性、肾脏毒性及消化道反应。其中对照组出现消化道不良反应的病例数较多,而治疗组出现不良反应的病例数显著少于对照组。

4. 讨论

大肠癌手术或放化疗治疗会损伤脾胃,导致脾胃气虚,脾虚及脾虚为基础的证型占大肠癌总证型的43.6%,且有研究发现,大肠癌患者术后常见中医证型包括脾虚湿蕴型及气血双亏型,健脾益气可作为大肠癌术后脾虚患者的主要治疗策略[10][11][12]。增益方以益气健脾为治疗总则,其中四君子汤健脾、扶正固本,八月扎、陈皮理气健脾,白花蛇舌草清湿热,与大肠癌术后脾虚患者治疗原则契合。

本研究结果显示,增益方联合化疗治疗能够显著提高治疗的有效率,提高患者的生存质量,改善患者预后状况。此外,增益方治疗显著提高了患者外周血中CD4/CD8及NK细胞的占比。CD4细胞能够对抗病毒入侵,控制和消灭多种感染,而CD8细胞是机体免疫防线的重要成员,对肿瘤细胞及病毒等具有杀伤作用[13][14]。因此,CD4/CD8是免疫调节的重要指标,能够指征细胞免疫功能的紊乱[15][16]。接受增益方治疗的患者外周血中CD4细胞显著增加,CD8细胞显著减少,使得CD4/CD8显著升高。另外,NK细胞作为机体重要的免疫细胞,是天然免疫系统的核心细胞,不仅能够参与免疫调节,而且能够识别靶细胞、杀伤介质[17]。因此,CD4/CD8值及NK细胞的占比的升高说明,接受增益方治疗的患者的细胞免疫功能得到极大改善。

同时,增益方联合化疗治疗降低了患者血清中IL-6的水平,提高了IFN- γ 的水平。IL-6作为重要的炎症因子,其水平的显著降低,证明增益方能够明显改善大肠癌脾虚患者的炎症反应,从而达到改善患者术后脾虚的作用[18][19]。而IFN- γ 居于抗病毒、免疫调控及诱导巨噬细胞的重要作用,能够调控多种细胞反应,同时对NK细胞的活性也具有促进作用[20]。增益方治疗对IFN- γ 的促进作用,说明增益方通过促进吞噬细胞的吞噬功能及促进NK细胞活性,从而发挥对大肠癌脾虚患者的治疗作用。值得一提的是,接受增益方治疗的患者出现不良反应的频率较单接受化疗治疗患者更低。因此,增益方联合化疗治疗在大肠癌脾虚的治疗中具有良好的临床应用前景。但本研究样本量较小,限制了研究结果及增益方联合治疗的临床效果。因此,未来研究应增大样本量,以更深入地评估增益方联合化疗的临床治疗疗效。

综上所述,增益方联合化疗治疗能够改善患者炎症反应,促进细胞免疫功能,进而提高患者术后生存质量,且临床引用不良反应较少,对大肠癌脾虚型患者具有积极作用。

参考文献

- [1] Zhu, J., Tan, Z., Hollis-Hansen, K., Zhang, Y., Yu, C., et al. (2017) Epidemiological Trends in Colorectal Cancer in China: An Ecological Study. *Digestive Diseases and Sciences*, **62**, 235-243. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4362-4>
- [2] Gustavsson, B., Carlsson, G., Machover, D., Petrelli, N., Roth, A., et al. (2015) A Review of the Evolution of Systemic Chemotherapy in the Management of Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, **14**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2014.11.002>
- [3] Modest, D.P., Pant, S. and Sartore-Bianchi, A. (2019) Treatment Sequencing in Metastatic Colorectal Cancer. *European Journal of Cancer*, **109**, 70-83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.12.019>
- [4] Dekker, E., Tanis, P.J., Vleugels, J.L.A., Kasi, P.M. and Wallace, M.B. (2019) Colorectal Cancer. *The Lancet*, **394**, 1467-1480. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
- [5] Livshits, Z., Rao, R.B. and Smith, S.W. (2014) An Approach to Chemotherapy-Associated Toxicity. *Emergency Medicine Clinics of North America*, **32**, 167-203. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2013.09.002>
- [6] 谭雅彬. 中药治疗大肠癌术后脾肾阳虚证患者疗效及对肠道菌群影响的研究[D]: [博士学位论文]. 北京: 北京中

医药大学, 2021.

- [7] 钱程欣, 龚亚斌, 许玲. 中医药治疗在结直肠癌术后康复中的应用[J]. 世界临床药物, 2021, 42(5): 330-334.
- [8] 张婧婧, 王利, 张兰, 邹勇. 中医辅助治疗大肠癌研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2021, 19(7): 203-205.
- [9] 王燕莹, 王雷, 殷晓玲, 于连洋, 高坤, 等. 增益方联合化疗治疗大肠癌术后脾虚型患者临床研究[J]. 山东中医杂志, 2021, 40(5): 476-481.
- [10] 程剑华, 常纲, 吴万垠, 刘伟胜, 杨志钢, 等. 莪术油和化疗药对照肝动脉灌注栓塞治疗原发性肝癌的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(3): 165-167.
- [11] 郭恩浦, 王瑜. 中西医结合治疗大肠癌临床效果分析[J]. 河北医药, 2008, 30(10): 1608-1609.
- [12] 刘武. 中西医结合治疗大肠癌的疗效观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2015, 3(12): 103-104.
- [13] Farhood, B., Najafi, M. and Mortezaee, K. (2019) CD8⁺ Cytotoxic T Lymphocytes in Cancer Immunotherapy: A Review. *Journal of Cellular Physiology*, **234**, 8509-8521. <https://doi.org/10.1002/jcp.27782>
- [14] Gibbings, D. and Befus, A.D. (2009) CD4 and CD8: An Inside-Out Coreceptor Model for Innate Immune Cells. *Journal of Leukocyte Biology*, **86**, 251-259. <https://doi.org/10.1189/jlb.0109040>
- [15] Prezzemolo, T., Guggino, G., La Manna, M.P., Di Liberto, D., Dieli, F., *et al.* (2014) Functional Signatures of Human CD4 and CD8 T Cell Responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *Frontiers in Immunology*, **5**, Article No. 180. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00180>
- [16] Justiz Vaillant, A.A. and Qurie, A. (2021) Immunodeficiency. StatPearls Publishing, Treasure Island, FL.
- [17] Van Vliet, C. and Spagnolo, D.V. (2020) T- and NK-Cell Lymphoproliferative Disorders of the Gastrointestinal Tract: Review and Update. *Pathology*, **52**, 128-141. <https://doi.org/10.1016/j.pathol.2019.10.001>
- [18] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2014) IL-6 in Inflammation, Immunity, and Disease. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **6**, a016295. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a016295>
- [19] Tanaka, T., Narazaki, M. and Kishimoto, T. (2018) Interleukin (IL-6) Immunotherapy. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, a028456. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028456>
- [20] Alspach, E., Lussier, D.M. and Schreiber, R.D. (2019) Interferon γ and Its Important Roles in Promoting and Inhibiting Spontaneous and Therapeutic Cancer Immunity. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **11**, a028480. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a028480>