

· 临床经验 ·

大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究

张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华

张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华, 广州中医药大学第二临床医学院肛肠中心 广东省广州市 510120
 通讯作者: 张思奋, 510120, 广东省广州市大德路 111 号, 广州中医药大学第二临床医学院肛肠中心, nzhangsf@163.com
 电话: 020-88187233-33729
 收稿日期: 2005-05-23 接受日期: 2005-06-13

摘要

目的: 观察时辰化疗联合中医时间医学治疗对减轻大肠癌术后化疗副反应的疗效。

方法: 将 30 例大肠癌术后患者随机分成治疗组(时辰化疗 + 中医择时用药)和对照组(常规化疗 + 中医非择时用药), 每组各 15 例, 观察其毒副反应。

结果: 治疗组的化疗毒副反应比对照组明显减少, 差异有显著性($P < 0.05$)。

结论: 时辰化疗加中医时间医学治疗可减少大肠癌术后化疗的副反应。

张思奋, 罗湛滨, 吴文江, 何晶, 范小华. 大肠癌术后时辰化疗联合中医时间医学治疗的临床研究. 世界华人消化杂志 2005;13(14):1790-1791
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1790.asp>

0 引言

随着生物调节基因的发现, 近年来时辰化疗成了研究热点; 而中医时间医学也有悠久的历史, 为探讨二者结合的疗效, 我们于 2003-04/2005-03 对 30 例肠癌根治切除术后患者应用时辰化疗的同时联合中药择时服药治疗, 现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 材料 2003-04/2005-03 我院肛肠中心大肠癌根治切除术后患者 30 例, 男 17 例, 女 13 例; 年龄 22-78 岁, 平均年龄 51.2 岁。结肠癌根治切除术后 9 例, 直肠癌根治切除术后 21 例; 病理分期中分化腺癌 25 例, 高分化腺癌 2 例, 低分化腺癌 3 例; Dukes 分期 B 期 7 例, C 期 21 例, D 期 2 例。体力情况: Karnofsky 评分均 ≥ 60 分。所有患者均符合中医脾胃虚弱型。上述患者随机分为二组, 时辰化疗 + 中医择时用药组 (A 组) 15 例, 常规化疗 + 中医非择时用药组 (B 组) 15 例, 二组患者临床资料比较见表 1。

1.2 方法 常规化疗组: CF 200 mg/m², 静脉点滴, 第 1-5 d; 5-FU 400 mg/m², 静脉点滴, 第 1-5 d; 艾恒 (奥沙利铂) 130 mg/m², 静脉点滴, 第 1 d。用药时间

安排在正常上班时间 (8:00-17:00)。时辰化疗组: CF 200 mg/m², 静脉点滴, 22:00-24:00, 第 1-5 d; 5-FU 400 mg/m², 静脉点滴, 24:00-10:00, 其中 75% 的剂量在 03:00-05:00 内滴入, 第 1-5 d; 艾恒 (奥沙利铂) 20 mg/m², 静脉点滴, 10:00-22:00, 其中 75% 的剂量于 15:00-17:00 内滴入, 第 1-5 d。二组均给自拟益气健脾止呕方 (党参 15 g、白术 15 g、云苓 15 g、法夏 12 g、陈皮 12 g、广木香 15 g、鱼古 30 g、救必应 15 g、枳实 15 g、甘草 6 g) 每天一剂口服, 但时辰化疗组中药服药时间固定在每天 10:00。所有患者均未用止呕药物治疗。二组均为每 3 wk 重复为一周期, 完成二周期以上者作评价病例, 治疗前后详细记录临床症状及不良反应, 并进行血常规、肝、肾功能、心电图、X 线、B 超等检查。毒副作用按 WHO 抗癌药物毒性反应标准判定, 分 0-IV 级。

统计学处理 采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

时辰化疗组感觉神经异常、腹泻、恶心呕吐的发生率分别为 33.3%、6.6% 和 20.0%, 与常规化疗组的 53.3%、20.0% 和 53.3% 比较, 有显著性差异 ($P < 0.05$)。二组化疗近期毒副反应详细比较见表 2。

3 讨论

大肠癌是我国常见病和多发病, 大肠癌的治疗目前依然首选手术治疗, 并配合放疗、化疗、免疫、中医药等综合治疗。试图通过手术大幅提高肠癌疗效已很困难, 所

表 1 二组患者临床资料比较

临床资料	A 组	B 组
性别		
男	9	8
女	6	7
平均年龄(岁)	50.3	51.1
病理类型		
低分化腺癌	2	1
中分化腺癌	12	13
高分化腺癌	1	1
Dukes 分期		
B 期	3	4
C 期	11	10
D 期	1	1

表2 二组患者化疗近期毒副反应发生率(%)

毒副反应	时辰化疗组	常规化疗组	P值
	+ 中医择时用药	+ 中医非择时用药	
感觉神经异常	33.3(5/15)	53.3(8/15)	<0.05
白细胞下降	13.3(2/15)	40.0(6/15)	>0.05
恶心、呕吐	20.0(3/15)	53.3(8/15)	>0.05
腹泻	6.6(1/15)	20.0(3/15)	<0.05
口腔溃疡	26.7(4/15)	46.7(7/15)	<0.05

以综合治疗尤显重要. 化疗是提高疗效的有效方法, 研究证实含 L-OHP、CF、5-FU 的 FORFOX 各种化疗方案, 对大肠癌患者有肯定疗效, 已成为结直肠癌化疗的金标准^[1]. 但上述化疗方案带来的各种毒副反应却严重制约了化疗的顺利实施, 并影响到化疗的疗效, 时辰化疗是减少上述副反应的一种有效方法.

哺乳动物由 9 个特异基因(per1, per2, per3, cry1, cry2, tim, clock, bmal1 和 ck1)相互作用以调节细胞的昼夜活动. 细胞周期的昼夜波动反过来又调节其他基因的转录和转录后程序, 从而形成细胞生物学 24 h 的周期变化, 即“昼夜节律”. 细胞的昼夜节律调节着抗癌药物的代谢动力学, 使抗癌药物随给药时间的不同而使不良反应及抗癌活性产生差异. 可以在提高药物疗效的同时减少药物的毒性, 即“时辰化疗”^[2]. 5-FU 及铂类药物是时辰化疗研究最多的药物, 研究结果显示, 5-FU 时辰化疗的最佳时间是 22:00-10:00 连续 12 h 用药, 给药高峰在 04:00; 5-FU 的代谢限速酶即二氢嘧啶脱氢酶 (DPD) 活性的昼夜规律起决定作用, 其昼夜差达 40% 以上^[3]. 铂类药的昼夜节律则与还原型谷胱甘肽 (GSH) 的昼夜节律有关, 同一个体的 GSH 的昼夜分泌有 1-5 倍的差异, 高峰期常在下午, 其最佳给药时间为 10:00-22:00 连续 12 h

用药. 我们遵循上述规律给药, 结果显示时辰化疗副反应少于常规化疗.

恶性肿瘤在化疗后易损伤人体正气, 使机体免疫功能下降, 我们通过临床研究总结出大肠癌术后化疗以脾胃虚弱型最多, 所以我们用自拟的益气健脾止呕方来治疗脾胃虚弱型患者的化疗副反应. 脾胃虚弱型的病理基础是化疗药损伤脾胃, 使脾失健运、胃失和降、胃气上逆而引起恶心呕吐, 治疗应以调理脾胃为主. 另一方面, 中医时间医学有几千年的历史, 中医时辰用药可根据药物的性质、方剂的类型和子午流注纳支法等来择时用药. 子午流注纳支法认为在某经脉处于功能活动的“旺时”, 是其驱除本脏腑外邪最有利及最有效之时, 此时服药最有效^[4], 所以我们选择 10:00 时脾经“旺时”为服药时间以补其脾胃不足.

本研究结果显示: 时辰化疗联合益气健脾止呕中药择时服药, 可起到优势互补的作用, 相比于常规化疗, 能明显减少其化疗毒副反应, 但是否能提高其生存率尚待进一步研究.

4 参考文献

- 1 Garufi C, Brienza S, Pugliese P, Aschelter AM, Bensmaine, Bertheault-Cvikovic F, Nisstico C, Giunta S, Caterino M, Giannarelli D, Cosimeli M, Levi F, Terzoli E. Overcoming resistance to chronomodulated 5-fluorouracil and folinic acid by the addition of chronomodulated oxaliplatin in advanced Colorectal Cancer patients. *Anticancer Drugs* 2000;11:495-501
- 2 郭灵, 林焕新, 洗励坚. 恶性肿瘤时辰化疗的基础理论及实践. *中国肿瘤临床* 2004;31:56-59
- 3 Harris BE, Song R, Soong SJ, Diasio RB. Relationship between dihydropyrimidine dehydrogenase activity and plasma 5-fluorouracil levels with evidence for circadian variation of enzyme activity and plasma drug levels in cancer patients receiving 5-fluorouracil by protracted continuous infusion. *Cancer Res* 1990; 50:197-201
- 4 董振咏, 黄慧咏. 中医药物治疗的时间学. *河北医药* 2004;26:53

编辑 王谨晖 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005 年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

全国中西医结合防治消化系统疾病学术会议

本刊讯 全国中西医结合防治消化系统疾病学术会议定于 2005-10 在深圳召开, 现将征稿通知公布如下:

1 稿件要求及截稿日期

结构式摘要 (800-1000 字) 一份, 电脑打印 (附软盘), 2005-08-31 截稿.

2 联系方式

北京市东城区美术馆后街 23 号北京市中医研究所 郭培元 收 (邮编: 100010), 电话: 010-84023593.