

doi:10.3971/j.issn.1000-8578.2014.08.017

• 临床应用 •

益气养阴中药联合FOLFOX4方案化疗对大肠癌术后患者免疫功能的影响

蔡滨, 许阳贤, 蒋海涛, 杨吉勇, 孙逊, 林天碧, 章学林, 张静喆

Effect of Yiqi Yangyin Recipe Combined with FOLFOX4 on Immune Function in Patients with Colorectal Cancer

CAI Bin, XU Yangxian, JIANG Haitao, YANG Jiyong, SUN Xun, LIN Tianbi, ZHANG Xuelin, ZHANG Jingzhe

Department of General Surgery, Longhua Hospital, Shanghai University of TCM, Shanghai 200032, China

Corresponding Author: XU Yangxian, E-mail: xuyangxian@163.com

Abstract: Objective To observe the effect of Yiqi Yangyin recipe (YQYY, supplementing qi, nourishing yin) combined with postoperative adjuvant chemotherapy FOLFOX4 on immune function in patients with colorectal cancer. **Methods** Selected 60 patients with colorectal cancer from Department of General Surgery in Longhua Hospital received operation and were hospitalized to complete the full cycle of chemotherapy from January 2009 to June 2012. These 60 patients were equally randomized into two groups, treatment group, treated with YQYY combined with chemotherapy, and control group, treated with chemotherapy alone ($n=30$). Both groups received FOLFOX4 chemotherapy; moreover, treatment group took YQYY during chemotherapy, twice a day. The immune indicators were observed before and after operation, and before various cycles of chemotherapy. The changes of immune indicators and side effects of chemotherapy were analyzed. **Results** Index change in treatment group was not statistically significant before and after all cycles of chemotherapy. CD4, CD4/CD8 were increased after operation in treatment group and control group, but CD8 was significantly decreased ($P>0.05$). After 3 cycles of chemotherapy, CD8 was decreased, while CD4/CD8 was increased in both groups ($P<0.05$). CD3, CD4, CD4/CD8 were significantly increased while CD8 was significantly decreased after 6 cycles of chemotherapy in treatment group compared with control group ($P<0.01$). The side effects of chemotherapy in treatment group were significantly lighter than those in control group. **Conclusion** YQYY could improve the immune function and reduce the side effects in colorectal cancer patients during postoperative adjuvant chemotherapy.

Key words: FOLFOX4; Yiqi Yangyin recipe; Immune function; Colorectal cancer

摘要: 目的 观察益气养阴中药联合FOLFOX4方案化疗对大肠癌术后患者免疫功能的影响。**方法** 选择60例2009年1月—2012年6月期间在龙华医院普外科接受手术并住院完成完整化疗周期的结肠癌患者, 随机分为益气养阴中药联合化疗组(治疗组)和单纯化疗组(对照组), 每组30例。两组均以FOLFOX4方案化疗, 治疗组在化疗期间口服益气养阴中药, 早晚各一次, 分别观察患者术前、术后、及化疗各个周期前的各项免疫指标, 比较两组免疫指标的变化及化疗的不良反等变化。**结果** 治疗组化疗各周期前后各指标变化不明显, 差异无统计学意义。治疗组和对照组在手术后CD4, CD4/CD8较术前上升, CD8较术前有明显下降, 两组间比较差异无统计学意义。经过3周期的化疗后, 治疗组和对照组比CD8下降、CD4/CD8上升($P<0.05$), 在经过6周期化疗后治疗组和对照组比CD8下降($P<0.01$)、CD3、CD4、CD4/CD8上升($P<0.01$), 差异有统计学意义。而治疗组化疗期间的不良反应明显比对照组轻。**结论** 益气养阴中药能提高肠癌患者术后辅助化疗期间的免疫功能, 同时能减轻化疗期间的不良反应。

关键词: FOLFOX4方案; 益气养阴法; 免疫功能; 大肠癌

中图分类号: R735.3⁺4 **文献标识码:** A

收稿日期: 2013-08-27; 修回日期: 2013-11-23

基金项目: 2012年上海市教委预算内科研项目(2012JW39)

作者单位: 200032 上海, 上海中医药大学附属龙华医院普外科

通信作者: 许阳贤, E-mail: xuyangxian@163.com

作者简介: 蔡滨(1974-), 男, 本科, 主治医师, 主要从事中西医结合消化道肿瘤研究

0 引言

大肠癌是临床常见肿瘤, 随着现代生活节奏和饮食习惯的改变, 大肠癌的发病率在逐年不断上升, 对人类健康的威胁也越来越大。目前的医疗水平下, 对大肠癌的治疗仍然是以手术为中

心包括放化疗, 中医药治疗, 生物治疗等的综合治疗。而在大肠癌根治或姑息切除术后的患者中绝大多数需要进行术后进一步的辅助化疗, 但由于手术及术后化疗对人体免疫功能的影响使得许多患者难以顺利完成标准的化疗方案。同时在临床上, 我们观察到许多术后进行辅助化疗的患者常伴有气阴两伤的中医临床证候, 如加以服用相应益气养阴的中药后, 临床气阴两伤的中医症候群可得到很大改善, 可减轻化疗不良反应, 有利于提高患者免疫抵抗力, 有助于顺利完成化疗方案。本研究旨在观察大肠癌患者在行根治或姑息术后进行辅助化疗期间, 益气养阴中药对患者免疫功能的影响及对化疗期间不良反应的影响。

1 资料和方法

1.1 病例纳入及排除标准

纳入标准: 有明确病理学诊断的 II~IV 期结肠癌患者, 且 II 期患者有高危或复发风险 (肿瘤分化差, 淋巴结清扫 < 12 个, 术前有肠梗阻, 脉管有癌栓等), 进行根治术后辅助化疗的大肠癌患者, 化疗方案为 FOLFOX4。年龄 18~70 岁, 治疗过程中出现乏力、肢体倦怠、纳呆、自汗、口干、大便欠畅, 舌胖边有齿痕, 舌红, 舌苔光等气阴两伤症状的患者。

排除标准: 年龄 < 18 或 > 70 岁, 合并有心血管、脑血管、肝、肾和造血系统等严重原发性疾病、精神病。不能在本院完成完整化疗周期者。

1.2 一般资料

60 例均为 2009 年 1 月—2012 年 6 月间在上海中医药大学附属龙华医院普外科住院手术及术后行 FOLFOX4 方案辅助化疗患者, 术后均经病理确诊, 大肠癌的诊断分期参照美国抗癌联合会 (AJCC, 2002) 的大肠癌 TMN 分期判断^[1], 中医辨证分型参照《中医病症诊断疗效标准》^[2]。根据随机数字表分为益气养阴中药联合化疗组 (治疗组) 和单纯化疗组 (对照组), 每组 30 例。治疗组男 18 例, 女 12 例; 年龄 55 岁; 结肠癌 17 例, 直肠癌 13 例; II 期 4 例, III 期 16 例, IV 期 10 例; 对照组男 14 例, 女 16 例; 年龄 58 岁; 结肠癌 16 例, 直肠癌 14 例; II 期 3 例, III 期 16 例, IV 期 11 例, 两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

1.3 治疗方法

两组化疗方案均为 FOLFOX4, 其中具体用药, L-OHP 85 mg/m² 静脉滴注 2 h (第 1 天), LV200

表1 60例结、直肠癌患者的一般情况对照

Table1 Comparison of 60 patients' characteristics

Groups	n	Age (years)	Gender		Clinical stages		
			Male	Female	II	III	IV
Treatment	30	55.3	18	12	4	16	10
Control	30	58.1	14	16	3	16	11*

Notes: treatment group:treated with Yiqi Yangyin recipe combined with chemotherapy; control group:treated with chemotherapy alone; *: $P > 0.05$, comparison between two groups

mg/m² 静脉滴注 (第 1、2 天), 5-Fu 400 mg/m² 静脉推注 (半小时内推完, 第 1、2 天), 5-Fu 600 mg/m² 静脉化疗泵 (civ) 22 h 持续。14 天为一周期, 共 12 周期。治疗组在化疗期间口服益气养阴中药, 益气养阴中药基本方组成: 太子参 15 g, 黄芪 15 g, 白术 15 g, 茯苓 9 g, 杞子 12 g, 生地 9 g, 石斛 9 g, 南北沙参各 9 g, 生甘草 6 g, 随证加减, 由龙华医院中药房煎制成 100 ml × 2 袋, 早晚各一次。患者在术前及每次化疗前监测血常规、肝肾功能, 并检测免疫指标 CD3, CD4, CD8, CD4/CD8。如化疗期间血白细胞下降及时给予皮下注射 G-CSF (粒细胞集落刺激因子, 瑞白, 每支 100 μg, 齐鲁制药) 1~2 支。

1.4 毒性反应评价

按 WHO 抗肿瘤药物毒性反应标准分为 0~III 度, 评定治疗期间出现的临床毒性反应。

1.5 统计学方法

采集资料后用 SPSS16.0 统计软件进行分析, 计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗组和对照组手术前后免疫功能比较结果

治疗组和对照组在手术前免疫功能比较差异无统计学意义, 两组术后免疫功能和术前比较均出现免疫功能改善的现象, CD4、CD4/CD8 均上升 ($P < 0.01$), CD8 明显下降 ($P < 0.01$), 但两组之间比较差异无明显统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 治疗组和对照组化疗前后各周期免疫指标比较结果

治疗组化疗各周期前后各指标变化不明显, 差异无统计学意义。经过 3 周期的化疗后, 治疗组和对照组比较 CD8 下降、CD4/CD8 上升 ($P < 0.05$), 在经过 6 周期化疗后治疗组和对照组比较 CD8 下降 ($P < 0.01$)、CD3、CD4、CD4/CD8 上升 ($P < 0.01$), 差异有统计学意义。

表2 两组大肠癌患者术前、术后免疫指标的对照 ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Table2 Comparison of immune index between two colorectal cancer groups before and after operation ($\bar{x}\pm s, n=30$)

Groups	Time	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
Treatment	Before operation	69.08±7.13	44.40±6.89	29.60±6.89*	1.49±0.45*
	After operation	71.78±6.97	47.45±7.60	24.23±5.43	2.18±0.60
Control	Before operation	68.41±6.28	45.97±6.62	29.50±7.23#	1.61±0.45#
	After operation	69.7±7.83	47.40±5.94	24.82±6.74	2.10±0.60

Notes: *:comparison of immune index in treatment group before and after operation $t=4.810$ ($P<0.01$); #:comparison of immune index in control group before and after operation $t=4.873$ ($P<0.01$)

在3周期的化疗后，对照组和化疗前比较CD4下降 ($P<0.01$)、CD4/CD8下降 ($P<0.01$)，6周期的化疗后和化疗前比较，CD4、CD4/CD8下降 ($P<0.01$)、CD8上升 ($P<0.01$)，且和3周期化疗后比较，CD4/CD8下降 ($P<0.01$)、CD8上升 ($P<0.01$)，两组差异有统计学意义，见表3。

2.3 治疗组和对照组化疗期间各种化疗不良反应结果

观察两组患者化疗期间的各种化疗不良反应，治疗组在化疗期间其化疗的不良反应明显比对照组要轻，两组比较差异有统计学意义 ($P<0.05$)，见表4。

3 讨论

大肠癌的治疗是一个以手术为中心的包括化、放疗，中医药治疗，生物免疫治疗等综合性治疗。其中手术和化、放疗，在治疗的同时也会带来对身体的伤害，不同程度上对患者的免疫功能产生不利的影响，影响了肿瘤的治疗。而近年来祖国传统医学在肿瘤治疗上所取得的成果显示，中医药治疗可以提高肿瘤患者的生活质量，增强肿瘤患者的免疫力，减轻放化疗的不良反应。

现代医学研究表明肿瘤发生、发展与机体的

表3 两组大肠癌患者化疗前后免疫指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

Table3 Comparison of immune index in two colorectal cancer groups before and after chemotherapy ($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	Time	CD3	CD4	CD8	CD4/CD8
Treatment	30	Before chemotherapy	71.78±6.97	47.45±7.60	24.23±5.43	2.18±0.60
		3 cycles of chemotherapy	72.82±7.22	43.90±7.68*	24.00±6.86	1.99±0.73*
		6 cycles of chemotherapy	73.38±7.53	45.56±7.44	21.86±4.32**	2.19±0.64**
Control	30	Before chemotherapy	69.7±7.83	47.40±5.94	24.82±6.74	2.10±0.60
		3 cycles of chemotherapy	69.33±8.40	41.42±7.70#	28.33±8.17	1.58±0.53#
		6 cycles of chemotherapy	68.50±6.54	40.67±6.62##	35.84±6.67###&	1.17±0.28###&

Notes: *:comparison of CD8 and CD4/CD8 between two groups after 3 cycles of chemotherapy; **:comparison of CD8 and CD4/CD8 between two groups after 6 cycles of chemotherapy; #:comparison of CD8 and CD4/CD8 in control group before and after 3 cycles of chemotherapy; ##:comparison of CD4, CD8 and CD4/CD8 in control group before and after 6 cycles of chemotherapy; &:comparison of CD8 and CD4/CD8 in control group after 3 and 6 cycles of chemotherapy

表4 两组大肠癌患者化疗不良反应比较 ($n=30$)

Table4 Comparison of side effects of chemotherapy in two groups ($n=30$)

Groups	Toxicity degrees	Nausea and vomiting	Constipation	Diarrhoea	Thirst	Weak
Treatment	0	13	6	17	13	11
	I	9	12	5	12	9
	II	6	11	7	5	8
Control	0	4	5	7	8	3
	I	11	15	15	8	12
	II	11	8	6	6	9
	III	4	2	2	8	6*

Notes: *: $P<0.05$, comparison of side effects of chemotherapy in two groups

免疫状态有着密切的关系。恶性肿瘤患者的免疫功能状态往往是紊乱和低下的。单独辅助化疗的患者，随着周期增加，机体免疫功能亦受到明显影响。T淋巴细胞是机体免疫监视和肿瘤免疫的重要效应细胞，免疫功能受抑制可加速病情的发展。其中CD4⁺代表辅助性T细胞 (Th)，CD8⁺代表抑制性T细胞 (Ts)，Th和Ts既对立又统一，在人体内维持一定的平衡，Th和Ts细胞之间的平衡是通过CD4⁺和CD8⁺细胞之间的百分比表达出来的，CD4⁺细胞能分泌IL-2和INF- γ ，并与NK细胞有显著协同作用。CD8⁺细胞的作用与CD4⁺细胞的作用正相反，可导致免疫应答的抑制^[3]。一般认为，CD4⁺/CD8⁺比值可以作为衡量细胞免疫功能乃至判断预后的主要指标，CD4⁺/CD8⁺比值降低，破坏了细胞免疫的平衡，其值下降表示免疫状态受抑制^[4]。研究还发现，CD4⁺细胞在协同杀伤肿瘤细胞中起着重要作用，CD4⁺细胞数减少可使肿瘤细胞发生免疫逃逸^[5]。恶性肿瘤患者的细胞免疫明显低下，CD3、CD4⁺/CD3⁺、CD4/CD8比值明显低于健康者^[6]，有利于肿瘤逃脱免疫监视，从而有利于肿瘤的生长和转移。手术切除肿瘤后CD8⁺表达明显降低，CD4/CD8明显上升，而通过实验性动物和对人类恶性肿瘤患者大量研究表明：免疫系统的所有有

效应成分均对消除肿瘤细胞、控制肿瘤生长有作用,通过对恶性肿瘤患者相应免疫指标(CD分子)的检测,可对恶性肿瘤患者的预后进行判断并指导治疗和观察转归^[7-8]。所以改善大肠癌患者的免疫抑制状态,有望成为大肠癌综合治疗的重要内容,本研究亦显示大肠癌患者的部分免疫指标在手术后明显上升。单独辅助化疗的患者,随着周期增加,机体免疫功能亦受到影响。

大肠癌患者多因正气不足,湿毒瘀结于肠中,日久结块,耗气伤阴。经手术耗气伤血,脾胃更弱,气阴更伤。而大肠癌术后需行辅助化疗的患者往往在术后3~4周内即开始化疗,药毒伤阴耗气,更加重气阴两伤的症状,临床上患者常表现为乏力、肢体倦怠、纳呆、自汗、口干、大便欠畅,舌胖边有齿痕,舌红,舌苔光等临床症状。现代医学证明,益气养阴中药具有调节机体免疫功能,增强机体防御能力抑制肿瘤细胞的生长,改善心肺功能,改善微循环,调节体液电解质平衡,促进人体物质代谢。本研究基本方中,太子参、黄芪、白术芍、茯苓、甘草有益气健脾、清热利湿作用,南北沙参、石斛、生地、杞子能养胃生津,浮小麦有收敛止汗作用,佛手、玫瑰花有理气不伤阴的作用,诸药合用能扶正祛邪,健脾和胃,生津润燥,益气养阴^[9-10]。故可以明显改善术后患者的虚弱情况,同时改善化疗期间化疗药物的毒性反应对患者造成的各种临床症状。帮助患者顺利完成化疗周期。

本研究结果表明,大肠癌患者通过根治或姑息切除手术能改善免疫功能。单独辅助化疗的患者,随着周期增加,机体免疫功能受到明显影响。在化疗同时联合对症中药治疗的患者,免疫功能无明显改变,这可能和益气养阴中药具有调节机体免疫功能、抑制肿瘤细胞生长有关。此外化疗过程中因不良反应,患者可能无法耐受,导致治疗中止。应用中药的患者能减轻化疗产生的不良反应,耐受完整的化疗周期,进而提高综合治疗的效果,改善肿瘤患者的预后,对肿瘤患者的长期治疗效果能产生积极的作用。

参考文献:

[1] FL Greene, DL Page, ID Fleming *et al.* AJCC Cancer Staging Manual[M].6th edition.New York: Springer-Verlag, 2002: 435.

[F.L. Greene, D.L. Page, I.D. Fleming,等.AJCC肿瘤分期[M].6版.纽约:施普林格出版社,2002: 435.]

[2] State Administration of Traditional Chinese Medicine of the People's Republic of China. ZY/T001.1.001.9-94 Criteria of diagnosis and therapeutic effect of diseases and syndromes in traditional Chinese medicine[S]. Nanjing: Nanjing University Press, 1994. [中华人民共和国国家中医药管理局.ZY/T001.1.001.9-94中医病证诊断疗效标准[S].南京:南京大学出版社,1994.]

[3] Chen WF. Medical immunology[M].4th edition.Beijing: People's Medical Publishing House Co., LTD,2006:220-8.[陈慰峰.医学免疫学[M].第4版.北京:人民卫生出版社有限公司,2006:220-8.]

[4] Wang XY, Kazim L, Repasky EA, *et al.* Immunization with tumor-derived ER chaperone gap170 elicits tumor-specific CD8+ T-cell responses and reduces pulmonary metastatic disease[J]. *Int J Cancer*,2003,105(2):226-31.

[5] Sasada T, Kimura M, Yoshida Y, *et al.* CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with gastrointestinal malignancies: possible involvement of regulatory T cells in disease progression[J]. *Cancer*, 2003,98(5):1089-99.

[6] Lu AP, Zhang SS, Zha QL, *et al.* Correlation between CD4, CD8 cell infiltration in gastric mucosa, Helicobacter pylori infection and symptoms in patients with chronic gastritis[J]. *World J Gastroenterol*,2005,11(16):2486-90.

[7] Liu TS, Li L, Zhao N, *et al.* Regulatory T cells and their clinical significance in the patients with colorectal carcinoma[J]. *Zhonghua Shi Yan Wai Ke Za Zhi*,2008,25 (8) :1016-7.[刘天舒,李玲,赵娜,等.大肠癌患者中调节性T细胞的表达及其临床意义[J].中华实验外科杂志,2008,25 (8) :1016-7.]

[8] He L,Meng XL,Wen G,*et al.*The dynamic changes and their correlation of PGE2 , IL-2 and CD4+/CD8+ in patients with colorectal carcinoma pre- and post-operation[J].*Anhui Yi Ke Da Xue Xue Bao*,2010, 45 (4) :548-50.[何磊,孟翔凌,文刚,等.大肠癌手术前后PGE2、IL-2、CD4+/CD8+的变化及相关性[J].安徽医科大学学报,2010, 45 (4) :548-50.]

[9] Shen P,Xu YX,Zhang JZ,*et al.*Promoting effect of Yi Qi Yang Yin Herbs on recovery of postoperative patients[J].*Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Wai Ke Za Zhi*,2001,7(2):71-2.[沈平,许阳贤,张静喆,等.益气养阴法对术后病人的调治作用[J].中国中西医结合外科杂志,2001,7(2):71-2.]

[10] Shan YF, Kang HB, Zhang RM, *et al.* Effects of jinlong capsules on immune functions of breast carcinoma patients undergoing postoperative chemotherapy[J].2014,41(5):456-9. [山院飞,康鸿斌,张瑞明,等.金龙胶囊对乳腺癌术后化疗患者免疫功能的影响[J]. 2014,41(5):456-9.]

[编辑: 刘红武; 校对: 周永红]