

自拟扶正消癥汤加減联合呋喹替尼及信迪利单抗方案 治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌的疗效观察

葛竑璐¹, 陈 飞², 陆跃美¹, 葛小红¹, 杨 洋¹, 张 劼³

(南通市通州区中医院肿瘤内科¹, 普外科², 内分泌科³, 江苏 南通 226300)

摘要:目的 观察自拟扶正消癥汤加減联合呋喹替尼及信迪利单抗方案治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌临床疗效。方法 选取 2019 年 10 月-2022 年 12 月在我院诊治的 45 例标准治疗失败后晚期结直肠癌患者为研究对象, 采用随机数字表法分为对照组($n=23$)和治疗组($n=22$)。对照组采用呋喹替尼+信迪利单抗治疗, 治疗组在对照组基础联合应用自拟扶正消癥汤加減治疗, 比较两组临床疗效、生活质量水平(QOL)、不良反应发生情况。结果 治疗组疾病控制率为 59.09%, 与对照组的 52.17% 比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 治疗后治疗组 QOL 评分为 (40.65 ± 5.90) 分, 对照组为 (29.30 ± 4.38) 分, 分别高于治疗前的 (20.31 ± 2.70) 分、 (19.39 ± 3.12) 分, 且治疗组高于对照组($P<0.05$); 治疗组各项不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$)。结论 标准治疗失败后晚期结直肠癌患者采用自拟扶正消癥汤加減联合呋喹替尼+信迪利单抗方案治疗, 可一定程度提高疾病控制率, 改善患者生活质量水平, 减少不良反应, 为患者的美好生存提供有利条件。

关键词: 扶正消癥汤; 呋喹替尼; 信迪利; 标准治疗; 晚期结直肠癌

中图分类号: R273

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2024.10.020

文章编号: 1006-1959(2024)10-0101-04

Observation on the Efficacy of Self-made Fuzheng Xiaozheng Decoction Combined with Furoquintinib and Sintilimab in the Treatment of Advanced Colorectal Cancer After Standard Treatment Failure

GE Hong-lu¹, CHEN Fei², LU Yue-mei¹, GE Xiao-hong¹, YANG Yang¹, ZHANG Jie³

(Department of Oncology¹, Department of General Surgery², Department of Endocrinology³, Nantong Tongzhou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nantong 226300, Jiangsu, China)

Abstract: **Objective** To observe the clinical efficacy of self-made Fuzheng Xiaozheng decoction combined with furoquintinib and sintilimab in the treatment of advanced colorectal cancer after standard treatment failure. **Methods** A total of 45 patients with advanced colorectal cancer after standard treatment failure in our hospital from October 2019 to December 2022 were randomly divided into control ($n=23$) and treatment ($n=22$) groups. The control group was treated with furoquintinib+sintilimab, and the treatment group was treated with self-made Fuzheng Xiaozheng decoction on the basis of the control group. The clinical efficacy, quality of life (QOL) and adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The disease control rate of the treatment group was 59.09%, compared with 52.17% of the control group, the difference was not statistically significant ($P>0.05$); after treatment, the QOL score of the treatment group and the control group was (40.65 ± 5.90) scores and (29.30 ± 4.38) score, respectively, which was higher than (20.31 ± 2.70) scores and (19.39 ± 3.12) scores before treatment, and the treatment group was higher than the control group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group was lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** For patients with advanced colorectal cancer after standard treatment failure, self-made Fuzheng Xiaozheng decoction combined with furoquintinib+sintilimab regimen can improve the disease control rate to a certain extent, improve the quality of life of patients, reduce adverse reactions, and provide favorable conditions for the good survival of patients.

Key words: Fuzheng Xiaozheng decoction; Furoquintinib; Sintilimab; Standard treatment; Advanced colorectal cancer

结直肠癌(colorectal cancer)是常见恶性肿瘤, 具有较高的发病率和病死率, 严重威胁患者生命安全^[1]。常规标准化疗治疗患者远期生存率仍然有待提高。随着医学水平的不断提高, 免疫学快速发展,

免疫治疗药物在实体及非实体瘤治疗中取得良好的疗效^[2]。信迪利单抗是我国自主研发的免疫靶向药, 可与 PD-1 受体结合, 从而阻断导致肿瘤免疫耐受的 PD-1 通路, 重新激活淋巴细胞的抗肿瘤活性达到治疗目的^[3]。目前研究证实^[4], 信迪利单抗在肺癌、胃癌等肿瘤的治疗方面取得良好的临床疗效。对此, 有研究^[5]将信迪利单抗用于结直肠癌治疗中, 以探究其在结直肠癌治疗中的有效性, 结果显示晚期结直肠癌患者生存期往往短于 24 个月。因此, 提高信迪利单抗联合化疗的有效性、安全性是关键。呋喹替

作者简介: 葛竑璐(1987.12-), 男, 江苏南通人, 硕士, 主治中医师, 主要从事中西医结合肿瘤内科研究

通讯作者: 陈飞(1966.12-), 男, 江苏南通人, 本科, 主任医师, 主要从事肿瘤外科、肿瘤规范化诊疗研究

尼是 CSCO 指南纳入晚期结肠癌三线治疗药物,属于一种高选择性、强效 VEGFR 抑制剂,并且在已有研究证实呋喹替尼能够显著延长晚期结直肠癌患者的生存期,而中医药可一定程度提高晚期结直肠癌患者生存质量,为化疗疗效提供有利条件^[6]。本研究结合 2019 年 10 月–2022 年 12 月在我院诊治的 45 例标准治疗失败后晚期结直肠癌患者临床资料,探究自拟扶正消瘤汤加减联合呋喹替尼+信迪利单抗治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌临床疗效,旨在为标准治疗失败晚期直肠癌患者的治疗提供新的方向,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 10 月–2022 年 12 月在南通市通州区中医院诊治的 45 例标准治疗失败后晚期结直肠癌患者为研究对象,采用随机数字表法分为对照组($n=23$)和治疗组($n=22$)。对照组男 16 例,女 7 例;年龄 46~85 岁,平均年龄(57.29 ± 2.01)岁。治疗组男 17 例,女 5 例;年龄 48~84 岁,平均年龄(57.46 ± 1.80)岁。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究患者自愿参加,并签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:①均符合结直肠癌诊断标准^[7];②均处于晚期^[8];③均经过标准治疗^[9]失败者且未接受过其他治疗者。排除标准:①合并严重重要脏器疾病者;②合并其他恶性肿瘤者;③合并研究药物过敏者或禁忌证者^[10]。

1.3 方法

1.3.1 对照组 采用呋喹替尼[和记黄埔医药(上海)有限公司,国药准字 H20100023,规格:1 mg]+信迪利单抗[信达生物制药(苏州)有限公司,国药准字 S20180016,规格:10 ml:100 mg]治疗,呋喹替尼胶囊用法,1 次/d,5 mg/次,第 1~21 天,随后停药 7 d;信迪利单抗用法,第 1 天静脉滴注 200 mg。每 28 天为 1 个疗程,连续治疗 2 个疗程。

1.3.2 治疗组 在对照组基础联合应用自拟扶正消瘤汤加减治疗。组方:黄芪、白英各 30 g,生晒参、三

棱、莪术各 10 g,炒白术、茯苓、当归各 15 g,陈皮 8 g,炒薏苡仁、山药各 20 g,仙鹤草 40 g,甘草 6 g。1 剂/d,温水煎服,早晚分服。恶心呕吐者加砂仁 6 g,口干咽燥者加石斛 10 g,血虚加当归 10 g,连续治疗 2 个疗程。

1.4 观察指标 比较两组临床疗效、生活质量(QOL)、不良反应(腹泻、恶心呕吐、乏力、肝功能损伤、骨髓抑制)发生情况。

1.4.1 临床疗效^[11,12] 完全缓解(CR):所有靶病灶均消失;部分缓解(PR):目标靶病灶最大直径减少大于等于 30%以上;疾病稳定(SD):靶病灶最大直径综合增加小于 20%,减少小于 30%;疾病进展(PD):靶病灶最大直径综合增加大于等于 20%,同时增加的直径大于 5 mm,或出现新的病灶。疾病控制率(DCR)=(CR+PR+SD)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 QOL 评分^[13] 包括食欲、精神、睡眠、疲乏、疼痛、家庭理解与配合、同事的理解与配合、自身对癌症的认识等 12 个条目,总分 60 分,51~60 分为良好,41~50 分为较好,31~40 分为一般,21~30 分为差,20 分及以下极差,评分越高表明生活质量水平越高。

1.4.3 不良反应分级 I 级:轻度,无症状或轻微症状;仅为临床或诊断所见,无需治疗。II 级:中度,需要较小、局部或非侵入性治疗;与年龄相当的工具性日常生活活动受限。III 级:严重或者医学上有重要意义但不会立即危及生命。IV 级:危及生命,需要紧急治疗。V 级:与癌症相关的死亡。

1.5 统计学方法 采用统计软件包 SPSS 21.0 版本对本研究的数据进行统计学处理,采用($\bar{x}\pm s$)表示符合正态分布的计量资料,组间两两比较采用 t 检验;计数资料采用 $[n(\%)]$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 说明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床疗效比较 治疗组疾病控制率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组临床疗效比较 $[n(\%)]$

组别	n	CR	PR	SD	PD	DCR
治疗组	22	0	4(18.18)	9(40.91)	9(40.91)	13(59.09)*
对照组	23	0	5(21.73)	7(30.43)	11(47.83)	12(52.17)

注:*与对照组比较, $\chi^2=0.726$, $P=0.362$ 。

2.2 两组生活质量水平比较 两组治疗后 QOL 评分均高于治疗前,且治疗组高于对照组 ($P<0.05$),见表 2。

2.3 两组不良反应发生率比较 治疗组各项不良反应发生率均低于对照组 ($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组生活质量水平比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
治疗组	22	20.31±2.70	40.65±5.90*
对照组	23	19.39±3.12	29.30±4.38*
<i>t</i>		0.794	14.032
<i>P</i>		0.367	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$ 。

表 3 两组不良反应发生率比较(*n*,%)

组别	<i>n</i>	分级	腹泻	恶心呕吐	乏力	肝功能损伤	骨髓抑制
治疗组	22	I	2	1	3	1	2
		II	1	1	1	0	1
		III	0	0	0	0	1
		IV	0	0	0	0	0
		发生率	13.64	9.09	18.18	4.55	18.18
对照组	23	I	3	2	3	2	4
		II	2	1	2	1	1
		III	0	0	1	0	1
		IV	0	0	0	0	0
		发生率	21.74	13.04	26.09	13.04	26.09
χ^2			6.495	3.011	5.301	6.011	5.301
<i>P</i>			0.026	0.042	0.036	0.030	0.036

3 讨论

免疫检查点抑制剂的应用可有效阻断免疫检查点的抑制性调节作用,强化抗肿瘤免疫反应,给晚期结直肠癌患者治疗带来了新的希望^[14]。信迪利单抗作用持久稳定,可促进效应 T 细胞浸润,诱导更强的抗肿瘤免疫应答^[15]。呋喹替尼联合信迪利单抗方案治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌可改善患者生活质量,甚至是延长生存期^[16]。但可能同时出现乏力、骨髓抑制等一系列不良反应,影响治疗耐受性,进而影响临床疗效。既往有研究采用中医药联合治疗,从发病机制入手,辨证论治,遵循扶正健脾、活血消癥的治疗原则,以预防临床不良反应,为提高临床疗效提供有利的条件^[17]。扶正消癥汤符合临床治疗原则,但是联合呋喹替尼+信迪利单抗方案治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌的有效性、安全性无明确定论^[18]。

本研究结果显示,治疗组疾病控制率为 59.09%,高于对照组的 52.17%,但差异无统计学意义 ($P>0.05$),提示扶正消癥汤加减联合呋喹替尼加信迪利单抗治疗可能可一定程度提升疾病控制率。可见,在呋喹替尼加信迪利单抗治疗与在该治疗基础上联合应用扶正消癥汤治疗标准治疗失败后晚期结直肠癌可获得基本相似的临床效果。该结论与黄浩然等^[19]的研究结果相似。同时,治疗组治疗后 QOL 评分为 (40.65±5.90)分,对照组 QOL 评分为 (29.30±4.38)分,分别高于治疗前的 (20.31±2.70)分、(19.39±3.12)分,且治疗组高于对照组 ($P<0.05$),可见扶正消癥汤加减联合呋喹替尼加信迪利单抗可提高标准治疗失败后晚期结直肠癌患者生活质量水平,减轻其痛苦,确保良好的治疗耐受性,进而积极遵医嘱治疗,促进良好的临床疗效。扶正消癥汤组方中黄芪、生晒参、炒白术固本、补气,茯苓、山药、陈皮

益气健脾,三棱、莪术祛瘀散结,当归补血活血,白英解毒消癥,薏苡仁健脾消癥,仙鹤草补虚,诸药共奏扶正健脾、活血消癥之功效,可有效增强机体抵抗力改善患者生活质量,增强抑制肿瘤效果,进一步促进临床疗效。此外,在治疗和观察期间,治疗组各项不良反应发生率均低于对照组($P<0.05$),提示联合应用扶正消癥汤可有效降低患者临床不良反应发生率。观察组出现不良反应患者多为Ⅰ、Ⅱ级患者,进一步提示该治疗方案可减轻患者不适,促进患者积极配合治疗,确保良好的治疗依从性。究其原因,可能是由于扶正消癥汤加减应用,可扶正祛邪,减轻化疗药物对细胞的杀伤作用,增强抗辐射能力,从而减少不良反应^[20]。

综上所述,呋喃替尼联合信迪利单抗方案对标准治疗失败后晚期结直肠癌患者有一定疗效,安全性尚可。运用扶正消癥汤联合该方案可能能够提高该方案治疗效果,能够减少相关治疗不良反应,提高患者生活质量水平,值得临床应用。

参考文献:

- [1]陈来恩,郭甜甜,韩飞翔,等.扶正消癥汤佐治胃癌的疗效及对免疫功能和肿瘤标志物的影响[J].癌症进展,2020,18(11):1148-1151.
- [2]吴春晓,顾凯,冀杨明,等.2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J].中国癌症杂志,2020,30(4):241-245.
- [3]李成,李翠琴,雷替曲塞联合伊立替康二线治疗晚期结直肠癌的临床效果分析[J].宁夏医学杂志,2019,41(11):973-976.
- [4]田剑波,温艳,杨卓煜,等.全球结直肠癌筛查指南及共识质量评价[J].中华流行病学杂志,2021,42(2):248-257.
- [5]Hou B, Li W, Li J, et al. Tumor suppressor LHPP regulates the proliferation of colorectal cancer cells via the PI3K/AKT pathway[J]. Cancer, 2020, 43(2):536-548.
- [6]刘冬博,王勋.健脾益肾补气汤对大肠癌患者术后免疫功能的影响[J].河南中医,2020,40(3):438-441.
- [7]秦叔逵,杨柳青,李进,等.雷替曲塞单药治疗不能耐受或不适合5-FU/CF治疗的局部晚期或复发转移性结直肠癌的全国多中心Ⅳ期临床研究[J].临床肿瘤学杂志,2017,22(3):203-208.
- [8]王珍,郑松,徐锡枫,等.改良FOLFOXIRI方案作为三线或三线后方案治疗晚期结直肠癌的回顾性研究[J].中国肿瘤临床,2018,45(14):735-740.
- [9]王晰程,韦青,高静,等.改良FOLFOXIRI方案治疗晚期结直肠癌的有效性和安全性:21例回顾性研究[J].解放军医学杂志,2019,41(3):248-253.
- [10]张莉,柯其广,杨伟龙.甲磺酸阿帕替尼对晚期结直肠癌化疗后耐药的改善[J].中国现代普通外科进展,2020,23(9):733-736.
- [11]刘敏.甲磺酸阿帕替尼三线治疗老年晚期胃癌的效果和不良反应分析[J].河南医学研究,2020,29(36):6835-6837.
- [12]赵景文,毛刚,王巨良,等.自拟消癥汤合四君子汤治疗晚期转移性直肠癌疗效及对生活质量、血清肿瘤标志物水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2020,29(3):308-310,330.
- [13]Mauri G, Arena S, Siena S, et al. The DNA damageresponse pathway as a land of therapeutic opportunities for colorectal cancer[J]. Ann Oncol, 2020, 31(9):1135-1147.
- [14]张虹.十全大补汤加减联合化疗治疗进展期胃癌气血虚瘀证的疗效观察[D].福州:福建中医药大学,2021.
- [15]姬颖华,杨晓煜,王瑾,等.盐酸安罗替尼联合信迪利单抗注射液治疗对微卫星稳定型结直肠癌患者血管内皮生长因子、转化生长因子- β 水平及免疫功能的影响[J].癌症进展,2021,19(7):725-728.
- [16]汤俊,黄春锦,陈玺.老年结直肠癌患者血清内CEA、AFP、CA50、CA199和CA724的表达及意义[J].实用癌症杂志,2019,34(3):397-399,406.
- [17]戴玲玲,孟鹏,毛俊俊,等.仙芪扶正颗粒联合三焦针法对Ⅲ-Ⅳ期结直肠癌患者免疫及CEA、CA724的影响[J].世界中医药,2020,15(20):3074-3078.
- [18]邓靖靓,周留敏,周琳.活血解毒汤联合火针治疗血瘀型银屑病疗效及对患者外周血Th1/Th2平衡的影响[J].陕西中医,2019,40(1):103-105.
- [19]黄浩然,赵杉,王如然,等.扶正消癥汤对湿热蕴结型晚期结直肠癌术后患者生存率、生活质量及血清白细胞介素6、肿瘤坏死因子 α 的影响[J].河北中医,2021,43(8):1266-1271.
- [20]宋庆,张春盈,冯艳亮.扶正消积汤联合化疗治疗晚期结肠癌疗效观察及对肿瘤标记物、免疫功能指标的影响[J].福建中医药,2019,50(3):13-14.

收稿日期:2023-06-21;修回日期:2023-06-30

编辑/肖婷婷