

四君子汤加减配合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌

孙士玲¹, 张红瑞^{2*}, 周发祥²

(1. 河南中医学院第一附属医院血液肿瘤科, 郑州 450000; 2. 河南中医学院, 郑州 450046)

[摘要] 目的: 比较四君子汤加减配合替吉奥胶囊与单纯替吉奥胶囊对晚期胃癌患者的临床疗效、毒副作用及免疫功能的改变。方法: 将40例晚期胃癌患者随机分为观察组(四君子汤加减加替吉奥胶囊组)与对照组(单纯替吉奥胶囊组)各20例, 观察两组患者在近期疗效、免疫功能、不良反应及生活质量等方面的差异。结果: 两组对比观察组近期疗效、生活质量及免疫功能均明显高于对照组($P < 0.05$); 观察组毒副作用明显低于对照组($P < 0.05$)。结论: 四君子汤加减联合替吉奥胶囊治疗晚期胃癌可提高疗效、减轻毒副作用, 改善患者的免疫功能, 提高患者的生活质量。

[关键词] 胃癌; 替吉奥胶囊; 四君子汤加减

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0309-04

[doi] 10.11653/syjf2013180309

Clinical Analysis of Modified Sijunzi Decoction Combined with Tegafur Gimeracil Oteracil Potassium Capsule in Treating 20 Cases of Late Gastric Cancer

SUN Shi-ling¹, ZHANG Hong-rui^{2*}, ZHOU Fa-xiang²

(1. Hematology-oncology Department in the First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450000, China;
2. Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the clinical efficacy, toxic side effects and immune function between modified Sijunzi decoction combined with tegafur gimeracil oteracil potassium capsule and pure tegafur gimeracil oteracil potassium capsule in treating late gastric cancer. **Method:** Forty cases of late gastric cancer patients were randomly divided into the observation group (modified Sijunzi decoction combined with tegafur gimeracil oteracil potassium capsule) and the control group (pure tegafur gimeracil oteracil potassium capsule) and the differences in the recent therapeutical effect, immune function, adverse reactions and the quality of life were observed. **Result:** Comparisons of the effect, quality of life, and immune function of two groups showed the observation group was superior to the control group ($P < 0.05$); and toxic effects of the the observation group were significantly lower than these in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Modified Sijunzi decoction combined with tegafur gimeracil oteracil potassium capsule for the treatment of late gastric cancer can enhance the curative effect, reduce toxic effects, improve the immune function of patients, and increase the quality of life of the patients.

[Key words] gastric cancer; tegafur gimeracil oteracil potassium capsule; modified Sijunzi decoction

[收稿日期] 20121225(022)

[基金项目] 河南省基础与前沿技术研究项目(102300410010)

[第一作者] 孙士玲, 硕士, 副教授, 从事常见肿瘤的中西医结合治疗研究

[通讯作者] * 张红瑞, Tel: 0371-66245147, E-mail: sunshiling@sina.com

胃癌是我国常见的消化道恶性肿瘤之一,其死亡率高,发病率居消化道恶性肿瘤的首位^[1]。由于胃癌早期症状较轻,体征上无明显的改变,常常因不易被发现而受到忽略,最终发现时往往到了胃癌晚期,因此失去了手术的机会。笔者2009年7月-2011年6月共收治40例晚期胃癌患者,采用四君

子汤加减联合替吉奥胶囊治疗,均取得了较好的临床疗效。

1 资料与方法

1.1 病例资料 40 例患者均为河南中医学院一附属医院收住入院患者,经病理学或组织细胞学及 CT 证实为胃癌,并符合《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]。根据国际临床病理分期(TNM)的分期标准,临床病理分期为 III ~ IV 期的患者,有可供测量的临床或 X 射线、CT 等肿瘤观察指标;所有患者都不能手术或者因年龄过大不愿手术;近 1 个月内未接受放疗及其他化疗;KPS 评分在 60 分以上,预计生存期在 3 个月以上;所有患者治疗前做血常规、肝肾功能、心电图等检查均正常。按照入院的先后顺序,随机分为观察组与治疗组。观察组 20 例中,男 13 例,女 7 例;平均年龄(56.7 ± 9.5)岁;其中溃疡型腺癌 4 例,浸润型腺癌 4 例,乳头状腺癌 1 例,低分化腺癌 9 例,印戒细胞癌 1 例,黏液性腺癌 1 例。对照组 20 例中,男 12 例,女 8 例;平均年龄(57.1 ± 7.6)岁;其中溃疡型腺癌 3 例,浸润型腺癌 3 例,乳头状腺癌 2 例,低分化腺癌 10 例,印戒细胞癌 1 例,黏液性腺癌 1 例。两组患者在性别、年龄、病理等方面均无显著性差异,具有可比性。

1.2 治疗方法 对照组:采用单纯替吉奥胶囊口服(山东鲁南制药新时代药业集团,批号 H20080803) 80 mg · m⁻² · d⁻¹,每日分早饭后和晚饭后 2 次服用, d1 ~ 28,休息 14 d,为 1 周期,连用 2 周期后评价疗效。观察组:在上述治疗的第 1 天同时配合四君子汤加减治疗,基本药物:黄芪 18 g,党参 20 g,白术 15 g,茯苓 15 g,鸡内金 15 g,紫苏梗 9 g,山药 30 g,生薏苡仁 30 g,当归 6 g,白芍 9 g,藤梨根 30 g,甘草 9 g。若恶心、呕吐者,加姜半夏、代赭石;纳差者,加焦山楂、炒麦芽;胃脘胀满、嗝气者,加枳壳、柴胡、厚朴;胃脘疼痛者,加蒲黄、五灵脂、延胡素;胃脘隐痛、

便溏、肢冷者,加干姜、吴茱萸;嘈杂口干、烦热便秘者,加瓜蒌仁、北沙参、麦冬、知母。每日 1 剂,水煎服,分早晚 2 次服用,每次 200 mL。连服 28 d 为 1 个周期。2 个周期后评价疗效。每例患者在化疗前、后分别查血常规、肝肾功能、T 淋巴细胞亚群,彩超和 CT 等测量病变大小。

1.3 疗效、生活质量及毒性反应评价标准 所有可测量病灶均有化疗前的基线测量,以后每 2 个周期进行影像学检查测量。近期疗效按实体瘤客观疗效评价标准^[3],分为完全缓解(CR)、部分缓解(PR)、稳定(SD)和进展(PD)。治疗有效率的计算公式为(CR + PR) / 总例数 × 100%。生活质量评定标准根据 Karnofsky 评分法进行生活质量评定,治疗前和治疗 2 个周期后相比,升高 20 分为显效;升高 10 分为有效;无变化或下降为无效。毒副反应按照 WHO 抗癌药物急性与亚急性毒副反应表现及分度标准评价,分为 0 ~ IV 度^[3]。

1.4 免疫功能测定 外周血 T 淋巴细胞亚群的检测:采用碱性磷酸酶法。试剂盒购自北京军事医学科学院,严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.5 统计学方法 使用 SPSS 13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 近期疗效 观察组 20 例患者中,完全缓解 0 例,部分缓解 11 例,稳定 4 例,进展 5 例,总有效率为 55%;对照组 20 例中完全缓解 0 例,部分缓解 7 例,稳定 6 例,进展 7 例,总有效率为 35%。在有效率上两组存在显著性差异(*P* < 0.05)。

2.2 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化比较 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群指标测定结果比较见表 1。

表 1 两组患者治疗前后 T 细胞亚群变化比较($\bar{x} \pm s$, *n* = 20)

组别	时间	CD3 ⁺ / %	CD4 ⁺ / %	CD8 ⁺ / %	CD4 ⁺ / CD8 ⁺
观察	治前	48.8 ± 4.8	25.7 ± 4.8	22.8 ± 1.9	1.3 ± 0.6
	治后	56.2 ± 5.1 ^{1 2)}	35.6 ± 3.1 ^{1 2)}	21.4 ± 1.1	1.6 ± 1.1 ^{1 2)}
对照	治前	48.9 ± 3.4	27.8 ± 3.5	21.8 ± 2.2	1.3 ± 0.5
	治后	44.3 ± 4.3	25.2 ± 4.4	20.1 ± 1.8	1.2 ± 0.2

注:与本组治疗前比较¹⁾ *P* < 0.05;与对照组治疗后比较²⁾ *P* < 0.05。

2.3 毒副作用 对照组与观察组比较白细胞下降较明显,恶心呕吐、腹泻及口腔炎两组比较均有显著差异(*P* < 0.05)。两组之间皮肤色素沉着、肝肾功

能损伤无明显差异(表 2)。

2.4 生活质量的影响 有效率为(显效 + 有效) / *n*,观察组生活质量(KPS 评分)有效率为 70%,对照

组有效率为 40%。两组比较有显著性差异 ($P < 0.05$) (表 3)。

表 2 两组毒副作用比较 ($n = 20$)

组别	分级	白细胞 下降	恶心 呕吐	腹泻	皮肤色 素沉着	口腔炎	肝肾功 能损伤
观察	I ~ II	1 ¹⁾	1 ¹⁾	0 ¹⁾	3	1 ¹⁾	1
	III ~ IV	0	0	0	1	0	0
对照	I ~ II	5	5	3	2	3	1
	III ~ IV	0	0	0	2	1	0

注: 两组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 两组 KPS 生活质量评分 ($n = 20$)

组别	显效	有效	无效	显效 + 有效
观察	6	8	6	14 ¹⁾
对照	4	4	12	8

注: 两组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

胃癌是继肺癌之后的我国第二常见恶性肿瘤。目前,我国胃癌的防治现状是“三低一高”,即早期诊断率低、手术切除率低、生存率低,根治术后复发转移率高^[4-5]。42.4%胃癌患者确诊时已属晚期,从而失去根治机会。晚期胃癌单纯手术治疗效果较差或无法手术,化疗是其主要治疗手段。近年来,替吉奥胶囊^[6] (S-1) 是第三代氟尿嘧啶衍生物口服抗癌剂,由替加氟 (FT) 和 2 种生化修饰剂即吉美嘧啶 (CDHP) 及奥替拉西 (OXO) 以 1:0.4:1 (摩尔比值) 组成,其中 FT 是 5-氟尿嘧啶 (5-Fu) 的前体药物,在肝脏经细胞色素 P450 系统作用生成 5-Fu 发挥抗癌作用,具有优良的口服生物利用度,半衰期长达 12 h。CDHP 能够抑制二氢嘧啶脱氢酶,阻止 5-Fu 不被降解。S-1 代谢后在血中产生 5-Fu 的特效时间保持较长,其半衰期为 (13.1 ± 3.1) h,平均滞留时间为 (13.2 ± 1.7) h,从而取得了与 5-Fu 持续静脉输注类似的疗效。OXO 的作用是能够特异性抑制肠道黏膜细胞内乳清酸核糖转移酶,阻断 5-Fu 的磷酸化,而 5-Fu 的磷酸化产物是造成 5-Fu 胃肠道不良反应的主要原因。有学者研究表明,替吉奥胶囊 (S-1) 单药一线治疗晚期胃癌的有效率为 26% ~ 49%^[7-8]。但不少患者在口服此药过程中,常出现恶心、呕吐、纳差、腹泻等反应,严重者常常被迫中断治疗。消化道反应是影响临床用药的主要因素,尤其是胃癌患者,绝大多数患者均有胃肠道不适症状,减轻消化道不良反应,更有利于临床用药。

中医学认为,胃癌的主要发病机制可归纳为长

期饮食不节,劳倦过度,忧思抑郁,或久病失养而导致阴阳失调,脾胃受损,运化功能失司,气机升降失调而形成食滞、气滞、血瘀、痰结,与邪毒互结,蕴久成岩,发为本病^[7]。笔者认为,脾胃为后天之本,脾虚是肿瘤发生、发展的重要原因之一,胃癌后期当以脾虚为本,血瘀、气滞为标,脾虚日久导致气滞血瘀,反过来又可导致脾虚更甚,从而造成虚实夹杂,疾病缠绵难愈。而中医学则认为化疗药物多为苦寒之品^[7],易损及脾胃,脾胃乃后天之本,气血生化之源,脾胃运化功能失常则气血生化乏源、水湿内停、痰浊内生,故临床上多见恶心、呕吐、乏力、纳差、腹泻等。据此,笔者主张虚实兼顾,气血同治,采用四君子汤益气健脾加减治疗,方中黄芪、党参、白术、茯苓、当归、山药、薏苡仁、苏梗、甘草具有健脾和胃、益气养血的功用;藤梨根能够清热解毒、活血抗癌;鸡内金起到理气和胃之功。同时,根据患者的不同情况进行辨证分析,及时调整药物的加减,辨证论治。现代药理研究证实^[9-10],党参含菊糖,能直接促进自然杀伤细胞的特异性免疫淋巴细胞的分化、增殖,提高非特异免疫的自然杀伤细胞的活性,增强巨噬细胞的吞噬能力,提高机体的免疫能力;白术能提高化疗导致的白细胞数;黄芪含有的黄芪聚糖是提高人体免疫功能的多糖物质;甘草的有效成分甘草甜素可增强干扰素的产生^[11-13];笔者在临床观察中,将 40 例晚期胃癌患者随机分为观察组与治疗组各 20 例,从近期疗效结果表明,观察组有效率为 55%,治疗组有效率为 35%,在有效率上两组存在显著性差异 ($P < 0.05$)。从表 1 中看出,肿瘤患者本身免疫功能偏低,化疗杀伤肿瘤的同时也损伤了正气,导致免疫功能低下,中药辨证论治起到了扶正固体的作用,机体的功能状态得到改善,其中免疫功能改善与对照组比较均有显著差异 ($P < 0.05$)。同时,对照组与观察组比较白细胞下降较明显,恶心呕吐、腹泻及口腔炎两组比较均有显著差异 ($P < 0.05$)。治疗前后两组患者的 KPS 评分差异有统计学意义。本研究的结果表明,采用中西医结合的方法治疗晚期胃癌,可以达到中西医的有机结合、取长补短、增效减毒,既可以发挥药物抗癌作用,又能改善患者临床症状,提高患者的生存质量,达到很好的治疗效果,为晚期胃癌不可缺少的治疗方法。

【参考文献】

- [1] 石海澄,黄笃高. 运用中西医结合治疗胃癌的体会 [J]. 中医药导报 2007, 13(12): 49.

热毒宁辅助阿奇霉素序贯疗法治疗儿童支原体肺炎

宋亚娣*

(青海省妇女儿童医院呼吸科, 西宁 810007)

[摘要] 目的: 分析热毒宁辅助阿奇霉素序贯疗法治疗儿童支原体肺炎的疗效及安全性。方法: 取本院儿科于 2008 年 1 月至 2013 年 1 月住院收治的支原体肺炎患儿 80 例作为研究对象, 所有患者均经临床确诊, 根据治疗方式不同将所有患者分为单独使用阿奇霉素进行治疗的对照组患儿及联合使用热毒宁及阿奇霉素的观察组患儿各 40 例, 比较两组患儿的治疗效果、并发症等差异。结果: 观察组患儿接受治疗后的退热时间(1.73 ± 1.03) d、止咳时间(3.44 ± 1.44) d、住院时间(6.12 ± 2.12) d 明显低于对照组, 总有效率明显高于对照组患者($P < 0.05$); 观察组患儿接受治疗后出现并发症明显少于对照组患儿($P < 0.05$)。结论: 热毒宁辅助阿奇霉素序贯疗法可以有效提高儿童支原体肺炎患者的治疗效果, 提高治疗安全性。

[关键词] 热毒宁; 阿奇霉素; 支原体肺炎

[中图分类号] R287 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)18-0312-03

[doi] 10.11653/syfy2013180312

Efficacy and Safety Evaluation of Reduning Adjunctive Azithromycin Sequential Therapy in Treatment of Children Mycoplasma Pneumonia

SONG Ya-di*

(Department of Respiration Qinghai Women's and Children's Hospital, Xining 810007, China)

[Abstract] **Objective:** To study the efficacy and safety of Reduning adjunctive Azithromycin Sequential therapy in the treatment of children mycoplasma pneumonia. **Method:** From 2008 January to 2013 January treated 80 cases of children with mycoplasma pneumonia from the hospital were as the object of study, all patients were

[收稿日期] 20130313(021)

[通讯作者] * 宋亚娣, Tel: 13636769758, E-mail: beg9420@126.com

- [2] 陈永生. 中国常见恶性肿瘤诊疗规范[M]. 3版. 北京: 北京医科大学中国协和医科大学联合出版社, 1997: 61.
- [3] 孙燕, 周际昌. 临床肿瘤内科手册[M]. 4版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 102.
- [4] 章海燕, 孙立柱. 国产替吉奥胶囊单药一线治疗老年晚期胃癌临床研究[J]. 中国医学创新, 2010, 7(29): 94.
- [5] 甘雨良, 焦丹, 刘文峰. 四君子汤加减联合化疗治疗胃肠道恶性肿瘤多药耐药基因阳性病例[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 253.
- [6] 陈殿生, 贾瑞诺, 高社干, 等. 低剂量替吉奥联合奥沙利铂治疗高龄晚期贲门癌[J]. 中国肿瘤临床, 2011, 38(7): 396.
- [7] 周滢, 周梅, 段恒. 中医药治疗胃癌的理论研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(6): 284.
- [8] 刘海星, 蔡玉文. 中医药治疗胃癌的研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报, 2007, 9(2): 153.
- [9] 马金丽, 张星平, 陆明. 化疗联合顾护脾胃法治疗胃癌的疗效分析[J]. 中国临床医学, 2010, 17(3): 367.
- [10] 韩凌, 王钦茂. 方剂拆方的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(2): 63.
- [11] 张蕾, 高文远, 满淑丽. 黄芪中有效成分药理活性的研究进展[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(21): 3203.
- [12] 钟娃, 澜方巨, 于钟, 等. 中药胃康宁防治胃癌作用的机制探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(4): 109.
- [13] 高雪岩, 王文全, 魏胜利, 等. 甘草及其活性成分的药理活性研究进展[J]. 中国中药杂志, 2009, 34(21): 2695.

[责任编辑 邹晓翠]