

## 论著

槐耳颗粒联合 FOLFOX4 方案治疗  
结直肠癌的临床观察

钱军\*, 张立功\*, 贾建光\*, 谢波\*, 喻大军\*, 岳喜成\*, 李德群\*

【摘要】目的 观察槐耳颗粒联合 FOLFOX4 化疗方案对结直肠癌患者的生存质量和免疫功能的影响。方法 将 76 例有化疗指征的结直肠癌术后患者随机分成 2 组, 试验组给予槐耳颗粒 + FOLFOX4 方案, 对照组给予安慰剂 + FOLFOX4 方案。观察 2 组患者在治疗前后的生存质量、一般状况和免疫状态的改变。结果 试验组和对照组治疗有效率分别为 92.1% (35/38) 和 65.8% (25/38),  $\chi^2=7.91$ ,  $P < 0.005$ ; 生存质量提高率分别为 78.9% (30/38) 和 31.6% (12/38),  $\chi^2=6.33$ ,  $P < 0.05$ ;  $CD_3$  细胞提高率分别为 65.8% (25/38) 和 23.7% (9/38),  $\chi^2=7.96$ ,  $P < 0.005$ ;  $CD_4/CD_8$  比值提高率分别为 68.4% (26/38) 和 28.9% (11/38),  $\chi^2=10.53$ ,  $P < 0.005$ 。结论 槐耳颗粒可显著改善患者症状和生存质量, 提高患者免疫状态。槐耳颗粒联合 FOLFOX4 方案是治疗结直肠癌的一种新的有效方案, 值得进一步推广。

【关键词】槐耳颗粒; 结直肠癌; FOLFOX4 方案

【中图分类号】R735.3 【文献标志码】A

The Clinical Observation of Colorectal Cancer Treated by Huaier Granule Combined with FOLFOX4 Chemotherapy QIAN Jun\*, ZHANG Li-gong\*, JIA Jian-guang\*, XIE Bo\*, YU Da-jun\*, YUE Xi-cheng\*, LI De-qun\*.

\* The Third Department of Surgery Oncology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233004, Anhui Province, China

Corresponding Author: LI De-qun, lidequn8888@163.com

【Abstract】Objective To observe the life quality and the immune function of colorectal cancer patients treated by huaier granule combined with FOLFOX4 chemotherapy. Methods A total of 76 cases of colorectal cancer with chemotherapy indications were divided into two groups at random. Huaier granule and FOLFOX4 chemotherapy was applied in trial group, meanwhile, placebo and FOLFOX4 chemotherapy in control group. The changes of life quality, common condition, and immune state in two groups before and after treatment were observed. Results The effective rate in the trial group was 92.1% (35/38), and in the control group was 65.8% (25/38),  $\chi^2=7.91$ ,  $P < 0.005$ . The life quality improving rate in the trial group was 78.9% (30/38), and in the control group was 31.6% (12/38),  $\chi^2=6.33$ ,  $P < 0.05$ . The  $CD_3$  increase rate in the trial group was 65.8% (25/38), and in the control group was 23.7% (9/38),  $\chi^2=7.96$ ,  $P < 0.005$ , the  $CD_4/CD_8$  increase rate in the trial group was 68.4% (26/38), and in the control group was 28.9% (11/38),  $\chi^2=10.53$ ,  $P < 0.005$ . Conclusions Huaier granule can significantly improve the clinical symptoms, life quality, and immune state. Huaier granule combined with FOLFOX4 chemotherapy is a new effective scheme to cure colorectal cancer, is worth further generalization.

【Key words】Huaier granule; Colorectal cancer; FOLFOX4 chemotherapy

【Foundation item】Be Funded by Bengbu Science and Technology Bureau Foundation

结直肠癌作为有转移能力的肿瘤,其预后受

多种因素的综合影响。为改善患者预后,提高生存率,术后及早实施化疗及综合治疗是客观需要的。中药不仅在不良反应、耐药性和毒性作用方面具有一定优势,而且随着肿瘤分子机理研究的深入,其免疫调节作用更显示出巨大的生命力。中药在增强免疫方面的作用已得到普遍的重视<sup>[1]</sup>。金克槐耳颗粒(以下简称金克)是临床应用于治疗肿瘤的

【基金项目】蚌埠市科学技术局基金资助

【作者单位】\* 蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科(安徽蚌埠 233004)

【通讯作者】李德群, E-mail: lidequn8888@163.com

【作者简介】钱军(1963年-),男,安徽省蚌埠市人,本科,主任医师,主研方向为消化道肿瘤, E-mail: qianjun215036@sina.com。



抗癌药物。有研究<sup>[2]</sup>表明,金克具有促肿瘤细胞凋亡、提高生存质量、刺激免疫细胞分化、增强免疫力等功效。为进一步了解其治疗结直肠癌的疗效,本研究选取了 76 例结直肠癌病例,予以金克联合 FOLFOX4 方案治疗,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

选取 2010 年 5 月至 2011 年 5 月期间在蚌埠医学院第一附属医院肿瘤外科接受标准根治性手术的结直肠癌患者 76 例作为研究对象,其中男 49 例,女 27 例;年龄 34 ~ 69 岁,平均 59.7 岁。均经结肠镜及病理组织学检查确诊为结直肠癌,术前未做放化疗等抗肿瘤治疗,卡氏评分(Karnofsky 评分)<sup>[3]</sup> 60 分。术后将以上病例根据抽签法随机分成 2 组:试验组 38 例术后辅助金克 + FOLFOX4 方案,对照组 38 例术后辅助安慰剂 + FOLFOX4 方案。

### 1.2 治疗方法

试验组患者于术后 2 周开始服用金克,20 g/次,3 次/d,持续服药 1 个月为一疗程;于术后 3 周开始行 FOLFOX4 化疗方案(奥沙利铂 85 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h,d1;亚叶酸钙 200 mg/m<sup>2</sup> 静脉滴注 2 h,d1、d2;5-氟尿嘧啶 400 mg/m<sup>2</sup> 静脉推注,d1、d2;5-氟尿嘧啶 600 mg/m<sup>2</sup> 持续微泵推入,22 h,d1、d2),每 3 周重复,共 6 个周期。对照组患者于术后 2 周开始口服安慰剂,20 g/次,3 次/d,于术后 3 周开始行 FOLFOX4 化疗方案(同试验组),每 3 周重复,共 6 个周期。依据结直肠癌的临床诊治指南,此试验方案设计给予化疗同时在不影响疗效前提下给予对照安慰剂。

### 1.3 观察指标及方法

分别在治疗前与术后 4 个半月(金克服用 4 疗程,辅助化疗进行 6 周期)时观察患者临床症状,评定其生活质量。使用流式细胞仪测定外周血液中 T 细胞亚群 CD<sub>3</sub> 细胞及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 细胞比值。

## 1.4 结果判定标准

**1.4.1 临床症状** 包括神疲乏力、少气懒言、气短、食少纳差、食后腹胀及腹泻。参照《中药新药临床研究指导原则》<sup>[4]</sup>按症状无及轻、中、重程度分别记为 0 分、1 分、2 分及 3 分。每例患者治疗后以上一般状况的积分值比治疗前降低 70%者为显著改善;降低 30%者为部分改善;无变化者为无改善。

**1.4.2 生存质量** 采用 Karnofsky 评分标准<sup>[3]</sup>,治疗后比治疗前增加 10 分以上者为提高;减少 10 分以上者为降低;无变化者为稳定。

**1.4.3 免疫功能** 治疗后较治疗前提高 10%为高;下降 10%为降低;变化不足 10%为稳定。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计学软件,计数资料行  $\chi^2$  检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 治疗后临床症状改变情况

治疗后试验组临床症状显著改善者 20 例,部分改善者 15 例,无变化者 3 例,其治疗有效率为 92.1%(35/38);对照组临床症状显著改善者 15 例,部分改善者 10 例,无变化者 13 例,其治疗有效率为 65.8%(25/38)。试验组治疗有效率明显高于对照组( $\chi^2=7.91$ , $P < 0.005$ ),提示化疗中应用金克能有效改善临床症状。

### 2.2 对生存质量的影响

根据 Karnofsky 评分标准,试验组生存质量提高者 30 例,稳定者 6 例,降低者 2 例,其生存质量提高率为 78.9%(30/38);对照组生存质量提高者 12 例,稳定者 16 例,降低者 10 例,其生存质量提高率为 31.6%(12/38)。试验组的生存质量提高率明显高于对照组( $\chi^2=6.33$ , $P < 0.05$ ),提示金克可以提高患者的生存质量。

### 2.3 对免疫功能的影响

结果见表 1。由表 1 可见,试验组 CD<sub>3</sub> 细胞提高率为 65.8%(25/38),对照组为 23.7%(9/38),前

表 1 2 组患者 CD<sub>3</sub> 细胞及 CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> 比值的改变  
Table 1 The changes of CD<sub>3</sub> cells and CD<sub>4</sub>/CD<sub>8</sub> ratio in two groups

组别 Group	n	CD <sub>3</sub>					CD <sub>4</sub> /CD <sub>8</sub>				
		提高 Increase	稳定 Steady	降低 Decrease	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value	提高 Increase	稳定 Steady	降低 Decrease	$\chi^2$ 值 $\chi^2$ value	P 值 P value
试验组 Trial group	38	25	8	8	7.96	< 0.005	26	7	5	10.53	< 0.005
对照组 Control group	38	9	13	16			11	9	18		



者高于后者( $\chi^2=7.96$ ,  $P < 0.005$ ); 试验组  $CD_4/CD_8$  比值提高率为 68.4% (26/38), 对照组为 28.9% (11/38), 前者高于后者( $\chi^2=10.53$ ,  $P < 0.005$ )。该结果提示应用金克可提高机体的免疫功能。

### 3 讨论

近年随着人口老龄化的加剧, 结直肠癌的发病率呈上升趋势。化疗在结直肠癌综合治疗中占有重要的地位, FOLFOX4 方案是该疾病的标准化治疗方案之一, 但治疗过程中往往伴有化疗副作用, 也是临床中面临的主要问题。由于手术的影响, 患者存在不同程度免疫状态下降, 再加上术后化疗, 会使患者的免疫状态更加的恶化。而患者自身免疫功能状况与肿瘤的复发、转移关系密切<sup>[5-7]</sup>。因此迫切需要一种既能减轻辅助化疗的不良反应, 又能增强机体免疫功能的治疗方案。中药具备纠正机体内环境的失衡, 促细胞分化, 并且可以调整和增强机体的抵抗力, 促使肿瘤细胞转化的功能<sup>[8,9]</sup>。金克主要成分是多糖蛋白(PS-T), 含有多种有机成分, 具有独特的抗癌活性和显著的免疫增强调节作用。本研究以结直肠癌患者为分析对象, 对比研究金克对结直肠癌患者免疫状态和生存质量的影响。刘兰芳等<sup>[10]</sup>报道, 在对症支持治疗的晚期非小细胞肺癌老年患者中配合应用金克, 可使患者生存质量较仅行支持治疗的患者明显好转, 提示金克可控制癌细胞生长并提高患者的生存质量。唐求等<sup>[11]</sup>研究认为, 对 47 例老年晚期胃癌患者给予金克治疗其病灶大小稳定率达 78.7%, CEA 水平降低, 提示金克可以改善症状, 提高生存质量、增强免疫功能。本研究中试验组治疗有效率为 92.1%, 对照组为 65.7% ( $P < 0.005$ ), 该结果提示金克可以改善临床症状。Karnofsky 评分标准长期应用于评定临床患者的生存质量状态, 其实用性和正确性一直得到承认。本研究中治疗后试验组患者生存质量提高率为 78.9%, 对照组为 31.5% ( $P < 0.05$ ), 该结果提示金克可以提高患者的生存质量。在机体的免疫系统中, 在免疫细胞及细胞因子共同作用下破坏肿瘤细胞, 而肿瘤治疗目的之一就是调动和激发体内的免疫网络, 增强机体中免疫分子破坏肿瘤细胞的能力, 从而促使癌细胞凋亡。T 细胞<sup>[12,13]</sup>是抗原刺激后分化增殖、发生特异性免疫应答<sup>[14,15]</sup>、产生抗体或淋巴因子的免疫活性细胞。基础临床研究发现, 金克对甲状腺癌、肝癌<sup>[16,17]</sup>、肺癌<sup>[18,19]</sup>、胃癌<sup>[20]</sup>、乳腺癌<sup>[21]</sup>等肿瘤细胞具有促使癌细胞凋亡和增强免疫

状态的作用。徐峰等认为, 金克可以促使 T 细胞亚群分化、增殖、成熟, 调整  $CD_4$  与  $CD_8$  的比例, 进一步提高机体免疫功能。季德林等<sup>[22]</sup>研究证明金克有提高  $CD_4/CD_8$  细胞比值及提高杀灭肿瘤细胞的作用。人体内 T 细胞介导的细胞免疫是一种重要的机体免疫, 通过测定机体的 T 细胞亚群结构和比例, 能间接明确机体的免疫功能状况<sup>[23-25]</sup>。本研究检测到  $CD_3$  细胞及  $CD_4/CD_8$  细胞比值在试验组中的提高率均高于对照组 ( $P < 0.005$ ), 提示金克可增强机体免疫力, 对延长患者的无病生存期具有临床应用价值。

综上所述, 金克在增强机体免疫功能、缓解和稳定病灶、提高患者生存质量, 以及改善临床症状方面, 具有明显的治疗效果, 值得临床进一步扩大样本研究和应用。

### 4 参考文献

- [1] Dobos G, Tao I. The model of Western integrative medicine: the role of Chinese medicine [J]. Chin J Integr Med, 2011, 17(1): 11-20.
- [2] 游佳, 胡成平, 顾其华, 等. EGCG 和金克槐耳对非小细胞肺癌患者 Th1/Th2 细胞的免疫调节作用 [J]. 中国肺癌杂志, 2009, 12(6): 543-548.
- [3] 迟志宏. 生活质量量表在肿瘤内科中的应用 [J]. 中国肿瘤, 2005, 14(10): 635-638.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 221-224.
- [5] Shanker A, Marincola FM. Cooperativity of adaptive and innate immunity: implications for cancer therapy [J]. Cancer Immunol Immunother, 2011, 60(8): 1061-1074.
- [6] Mattarollo SR, Loi S, Duret H, et al. Pivotal role of innate and adaptive immunity in anthracycline chemotherapy of established tumors [J]. Cancer Res, 2011, 71(14): 4809-4820.
- [7] Klier U, Maletzki C, Göttmann N, et al. Avitalized bacteria mediate tumor growth control via activation of innate immunity [J]. Cell Immunol, 2011, 269 (2): 120-127.
- [8] 於雷, 代智, 周俭, 等. 原发性肝癌的分子靶向治疗新进展 [J]. 中华肝脏病杂志, 2009, 17(6): 475-477.
- [9] Cabibbo G, Craxi A. Hepatocellular cancer: optimal strategies for screening and surveillance [J]. Dig Dis, 2009, 27(2): 142-147.
- [10] 刘兰芳, 李青山, 高东奇, 等. 槐耳颗粒对老年晚期非小细胞肺癌生活质量的影响 [J]. 肿瘤学杂志, 2006, 12(1): 70-71.
- [11] 唐求, 詹喜炎, 柳已海, 等. 槐耳颗粒治疗老年晚期胃癌 47 例疗效观察 [J]. 中国肿瘤, 2006, 15(2): 137-138.
- [12] Gao JF, McIntyre MS, Juvet SC, et al. Regulation of antigen-expressing dendritic cells by double negative regulatory T cells [J]. Eur J Immunol, 2011, 40(10): 1002-1010.
- [13] Gao L, Wang JF, Xiang M, et al. Expression of human gluco-



- corticoid receptor in T lymphocytes in acute-on-chronic hepatitis B liver failure [J]. Dig Dis Sci, 2011, 56(9):2605-2612.
- [14] Ford McIntyre MS, Gao JF, Li X, *et al.* Consequences of double negative regulatory T cell and antigen presenting cell interaction on immune response suppression [J]. Int Immunopharmacol, 2011, 11(5):597-603.
- [15] Marcus A, Waks T, Eshhar Z. Redirected tumor-specific allogeneic T cells for universal treatment of cancer [J]. Blood, 2011, 115(7):284-294.
- [16] Ren J, Zheng C, Feng G, *et al.* Inhibitory effect of extract of fungi of Huaier on hepatocellular carcinoma cells [J]. J Huazhong Univ Sci Technol [Med Sci], 2009, 29(2):198-201.
- [17] 刘也夫. 金克槐耳颗粒联合射频消融治疗原发性肝癌的近期疗效观察 [J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(6):1194-1195.
- [18] 张芷旋, 范羽, 周洁华, 等. 槐耳清膏对人高转移大细胞肺癌细胞 L9981 血管生成相关基因表达的影响 [J]. 中国肺癌杂志, 2006, 9(2):137-142.
- [19] 李学兵. 金克槐耳颗粒对 期非小细胞肺癌患者免疫细胞活性的影响 [J]. 临床肺科杂志, 2006, 11(4):472-473.
- [20] Zhang N, Kong X, Yan S, *et al.* Huaier aqueous extract inhibits proliferation of breast cancer cells by inducing apoptosis [J]. Cancer Sci, 2010, 101(11):2375-2383.
- [21] 徐峰, 唐中华. 金克槐耳对新辅助化疗乳腺癌患者细胞免疫功能的影响 [J]. 中国普通外科杂志, 2009, 18(5):524-526.
- [22] 季德林, 麦大海. 槐耳颗粒对胃癌术后同步放化疗患者生存质量和免疫功能的影响 [J]. 中国肿瘤, 2010, 11(1):73-76.
- [23] Wongthida P, Diaz RM, Pulido C, *et al.* Activating systemic T-cell immunity against self tumor antigens to support oncolytic virotherapy with vesicular stomatitis virus [J]. Hum Gene Ther, 2011, 22(11):1343-1353.
- [24] Meadors JL, Cui Y, Chen QR, *et al.* Murine rhabdomyosarcoma is immunogenic and responsive to T-cell-based immunotherapy [J]. Pediatr Blood Cancer, 2011, 57(6):921-929.
- [25] Choi IK, Lee JS, Zhang SN, *et al.* Oncolytic adenovirus co-expressing IL-12 and IL-18 improves tumor-specific immunity via differentiation of T cells expressing IL-12R $\beta$ 2 or IL-18R $\alpha$  [J]. Gene Ther, 2011, 18(9):898-909.
- (2012-03-06 收稿, 2012-03-25 修回)  
(本文编辑 李纓来)

## 医海集萃

### 直肠全系膜切除术后局部复发的直肠癌手术:是否还有治愈的机会?

直肠全系膜切除术(TME)的应用减少了直肠癌术后的局部复发率并提高了肿瘤的预后。为评价行 TME 术后局部复发的直肠癌患者再手术后围手术期结果和长期生存率, Rahbari NN、Ulrich AB、Bruckner T 等在数据库中选取了 107 例于 2001 年 10 月至 2009 年 4 月期间行 TME 术后复发的直肠癌患者, 采用多变量 logistic 回归模型分析了其围手术期死亡率的相关风险因素, 采用 Cox 相对危险回归法分析生存率的独立预测因素。结果发现:行 TME 后局部复发的直肠癌患者手术切除会带来可接受的死亡率和完全根治率。完全根治仍然是一个主要的预后因素, 甚至能使有骨盆外疾病的患者长期生存 [Ann Surg, 2011, 253(3):522-533.]。

(四川大学华西医院胃肠外科中心 MCQ 团队 蒲怡 摘译)

(供稿日期 2011-04-28)

(本文编辑 赵珍 / 李纓来)