

[21]陈梦,石丹宁,张则业,等.四物汤的药理作用与临床应用研究进展[J].中国医药,2021,16(12):1917-1920.

生,研究方向为中医药防治恶性肿瘤疾病。

张宁芬(1963—),通讯作者,女,主任医师,研究方向为中医药防治恶性肿瘤疾病。

作者简介:

张晓丽(1992—),女,辽宁中医药大学2020级在读硕士研究生

编辑:弓良彦 编号:EA-3220418273(修回:2022-11-02)

益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后疗效及安全性的Meta分析

A Meta-analysis of efficacy and safety of the Yiqi Jianpi method plus chemotherapy on postoperative colorectal cancer

张继康¹ 邱晓雯¹ 金振华¹ 徐晋^{2*}

(1.南京中医药大学,江苏 南京,210029;2.南京中医药大学第二附属医院,江苏 南京,210017)

中图分类号:R735.3+5 文献标识码:A 文章编号:1674-7860(2022)31-0053-06

【摘要】目的:通过Meta分析方法评价益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后的疗效及安全性。方法:计算机检索中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库、PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EMBASE 查找益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后的随机对照试验研究。由两名研究者独立对纳入研究进行资料提取和方法学质量评价,应用RevMan 5.3进行统计分析。结果:共纳入17项随机对照试验,共1281例受试者。Meta分析结果显示:与单纯化疗相比,益气健脾法联合化疗可以显著提高生活质量($P < 0.000\ 01$),提高中医证候疗效($P < 0.000\ 01$),增加CD3⁺、CD4⁺/CD8⁺值($P < 0.000\ 01$),减少红细胞下降($P = 0.04$)、血小板下降($P = 0.05$)、恶心呕吐($P < 0.000\ 1$)、腹泻($P < 0.01$)、肝肾功能损害($P = 0.005$, $P = 0.04$)及神经毒性($P = 0.000\ 1$)等不良反应。两种治疗方法在提高CD4⁺、NK细胞计数,降低CD8⁺水平,减少白细胞下降方面无明显优势,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论:益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后对比单纯化疗有显著优势,但还需要纳入大样本、高质量的研究文献,以提供更可靠的证据和支撑。

【关键词】益气健脾法;结直肠癌;安全性;Meta分析

【Abstract】 Objective: To evaluate the efficacy and safety of the Yiqi Jianpi method (益气健脾法) plus chemotherapy on colorectal cancer by a meta-analysis. Methods: In CNKI, Wanfang, VIP, CBM, PubMed, Cochrane Library, Web of Science and EMBASE, the studies on randomized controlled trails of the Yiqi Jianpi method plus chemotherapy in the treatment of colorectal cancer were retrieved by computer. Two researchers independently conducted data extraction and methodological quality evaluation for the included studies, and a statistical analysis was conducted by RevMan 5.3 software. Results: A total of 17 randomized controlled trials were included finally, including 1281 subjects. The results of the meta-analysis showed that compared with simple chemotherapy, the Yiqi Jianpi method plus chemotherapy could significantly improve the quality of life ($P < 0.000\ 01$), improve the curative effect of TCM syndromes ($P < 0.000\ 01$), increase the count of CD3⁺ cells, and CD4⁺/CD8⁺ ratio ($P < 0.000\ 01$), prevent the decline of red blood cells ($P = 0.04$) and platelets ($P = 0.05$), and reduce the occurrence of adverse reactions such as nausea and vomiting ($P < 0.000\ 1$), diarrhea ($P < 0.01$), liver and kidney function damage ($P = 0.005$, $P = 0.04$), and neurotoxicity ($P = 0.0001$). There was no significant difference between the two treatment methods in increasing CD4⁺ level and NK cell counts, reducing CD8⁺ level, and preventing white blood cell decline ($P > 0.05$). Conclusion: The Yiqi Jianpi method plus chemotherapy shows significant advantages over chemotherapy alone in the treatment of postoperative colorectal cancer, but it is necessary to include large samples and high-quality research literature in order to provide more reliable evidence and support.

【Keywords】 The Yiqi Jianpi method; Colorectal cancer; Safety; Meta-analysis

doi:10.3969/j.issn.1674-7860.2022.31.012

结直肠癌是发生于盲肠至直肠的恶性肿瘤,其居全球发病率第3位,病死率居第4位,且呈递增趋势^[1]。近年来,由于生活水平提高,饮食结构改变,我国的发病率逐

年上升。该病病因可能与高脂低纤维素饮食、慢性炎症、家族遗传、大肠腺瘤、环境刺激等因素紧密相关^[2]。目前,结直肠癌的治疗仍以手术为主,术后常辅助化疗。化疗对肿瘤

细胞具有杀灭、抑制生长繁殖和促进分化的作用,从而达到延长患者生存期,防止复发转移的目的。但常会引起骨髓抑制、消化道症状等不良反应,导致免疫功能低下,尤其对于术后患者而言,这种状态会影响生活质量,削弱治疗效果,大部分患者也因此被迫停止化疗^[3]。如何形成有效的综合方案,保证患者生活质量的同时最大限度减小不良反应是临床工作的当务之急。近年来,中医药以改善症状、减毒增效和增强免疫力等优势在结直肠癌治疗过程中的地位越发凸显。对于中医药治疗非手术结直肠癌的基础、临床及文献数据挖掘等研究颇多,疗效也得到不同程度证实,然而对于结直肠癌术后的中医药研究大多仅局限于临床报道。结直肠癌术后证型复杂多样,尚无统一标准。通过对专家调研及文献研究发现,结直肠癌患者中脾虚证最多见^[4],且在经历手术和化疗的患者中,脾虚证呈逐渐上升趋势^[5]。结直肠癌患者多为脾胃虚弱或年老体弱之人,素体脾虚,亦或情志不畅,脾失运化,导致气血生化乏源,脏腑经络失调,正气不足。《灵枢·百病始生篇》:“壮人无积,虚则有之。脾胃怯弱,气血两衰,四时有感,皆能成积。”可见脾虚贯穿结直肠癌发病过程,治法应以益气健脾为主。临床上相关研究较多,也取得了满意的疗效。然而目前还没有多中心、大样本、高质量的随机双盲对照试验来进一步明确这种联合方案的疗效和安全性。基于此,为了客观评价益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后的疗效及安全性,本研究在 PROSPERO 上完成注册(CRD42021281205),采用循证医学的 Meta 分析,旨在为临床决策提供更可靠的证据。

1 资料与方法

1.1 检索策略

检索 PubMed、Cochrane Library、Web of Science、EMBASE、中国期刊全文数据库、万方数据库、维普数据库、中国生物医学文献数据库等数据库,采用主题词进行检索,中文检索词为“大肠癌术后”“结肠癌术后”“直肠癌术后”“肠肿瘤术后”“益气”“健脾”“随机对照”“RCT”,英文检索词为“Colorectal Neoplasms”“Yiqi”“Jianpi”等。检索时间限定为建库至 2021 年 8 月,语种限定为中文和英文。

1.2 纳入标准

(1) 研究类型:建库至 2021 年 8 月国内外医学期刊公开发表的以益气健脾为主要功效的中药复方联合化疗治疗结直肠癌术后患者的随机对照试验,无论是否使用盲法。(2) 研究对象:经病理证实为结直肠癌患者,且行根治手术,术中未见转移。血常规、肝肾功能无明显异常的患者。(3) 干预措施:试验组选用的治疗方法为以益气健脾为主要功效的中药复方联合化疗;对照组选用的治疗方法为单纯化疗。(4) 结局指标:①生活质量:根据 Karnofsky 功能状态评分标准(KPS)评价生活质量有无提高;②中医证候疗效:参照《中药新药临床研究指导原则》中的中医证候计分法进行判定;③免疫功能的评估:包括 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、NK 细胞计数,CD4⁺/CD8⁺ 比值;④不良反应:包括白细胞、红细胞、血小板下降,恶心呕吐、腹泻等胃肠道反应,神经毒性,肝肾功能损害。

1.3 文献排除标准

①未经病理确诊或未行手术的研究;②伴有严重内科疾病及严重感染者;③文献为非临床研究,如:动物实验、综述、个案报道等;④结直肠癌为其他肿瘤的转移病灶;⑤数据无法提取的研究;⑥重复发表的文献。

1.4 文献筛选与数据提取

由两位研究者根据纳入及排除标准,各自独立对检索文献进行筛选和质量评价,然后交叉核对,意见不一致时,与第三位研究者协商裁定。对文献数据进行提取,包括第一作者、发表年份、样本量、治疗方案、疗程、结局指标等。

1.5 文献质量评价

使用 Cochrane 系统评价员手册 5.1 偏倚风险评价工具。评价内容:①随机分配方法;②分配隐藏;③对受试者、研究者施盲;④对结局评估者实施盲法;⑤结果数据的完整性;⑥选择性报告;⑦其他偏倚来源。

1.6 统计学方法

采用统计软件 RevMan 5.3 进行统计分析。分类变量资料采用比数比(OR)或相对危险度(RR),连续性变量资料采用均数差(MD 或 SMD),两者均以效应值及 95% 置信区间(CI)作为疗效分析统计量。采用 χ^2 检验对各研究结果进行异质性检验,若 $P > 0.1$, $I^2 < 50\%$, 选用固定效应模型,若 $P < 0.1$, $I^2 > 50\%$ 则选用随机效应模型。

2 结果

2.1 纳入文献结果

按照检索策略进行检索,共检索文献 251 篇(中文 244 篇,英文 7 篇),去重后根据摘要内容初筛文献,纳入文献 97 篇(中文 95 篇,英文 2 篇),仔细阅读 97 篇文献全文,并追查文献的参考文献,最终纳入 17 篇文献(中文 16 篇,英文 1 篇)进行 Meta 分析,共 1 281 例结直肠癌术后患者,其中益气健脾法联合化疗组 649 例患者,单纯化疗组 632 例患者。具体文献筛选流程见图 1。

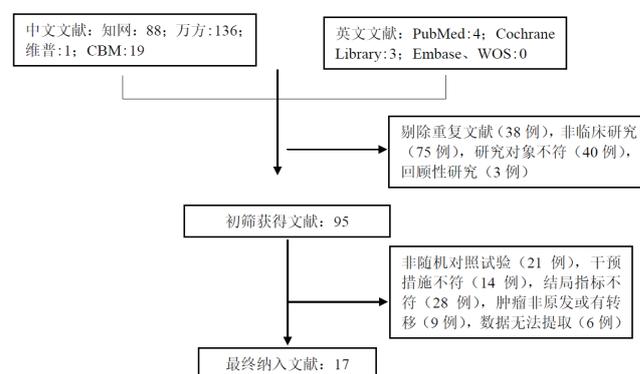


图1 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献筛选流程图

2.2 纳入文献特征

本研究纳入的 17 篇文献研究基线一致,具有可比性。其中有 11 篇^[6-8,11,12,16-21]文献进行了中医辨证。纳入文献基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献的基本情况和质量评分

作者	年份	样本量 (结肠癌 / 直肠癌)		治疗方案		疗程	结局指标
		试验组	对照组	中医方案	化疗方案		
董静波 ^[6]	2011	20 (NM)	20 (NM)	益气健脾方	卡培他滨	6 周	①②③④
刘铁龙 ^[7]	2009	49 (49/0)	30 (30/0)	健脾解毒方	FOLFOX	6 个月	①②④
王华中 ^[8]	2018	30 (21/9)	30 (18/12)	自拟健脾方	FOLFOX4	6 个月	①④
章斐然 ^[9]	2020	30 (20/10)	30 (18/12)	四君子汤	mFOLFOX6	2 周	①③④
秦伟夫 ^[10]	2011	24 (NM)	25 (NM)	益气复元汤	FOLFOX4	2 周	③④
CAO B ^[11]	2012	41 (12/29)	44 (17/27)	益气健脾汤	FOLFOX4	2 周	①②④
沈象吉 ^[12]	2013	48 (17/31)	48 (15/33)	益气健脾汤	FOLFOX	6 个月	①②④
张 喆 ^[13]	2015	40 (NM)	40 (NM)	益气散结方	mFOLFOX6	3~4 个月	①④
童林萍 ^[14]	2019	89 (89/0)	89 (89/0)	益气升降汤	XELOX	9 周	③④
刘 刚 ^[15]	2015	48 (NM)	48 (NM)	益气养血汤	FOLFOX4	3 个月	①③④
张秀红 ^[16]	2015	28 (NM)	28 (NM)	益气养阴方	FOLFOX4	6 个月	①③④
张 超 ^[17]	2011	32 (32/0)	30 (30/0)	补中益气汤	FOLFOX4	3 个月	④
杨 辉 ^[18]	2017	31 (13/18)	31 (12/19)	健脾益气活血方	FOLFOX4	9 周	①②
陈 娟 ^[19]	2010	20 (NM)	20 (NM)	健脾益气养血方	FOLFOX4	8 周	①②③
吴晓琳 ^[20]	2019	61 (0/61)	61 (0/61)	益气活血补肠汤	FOLFOX4	6 个月	③④
郭 娟 ^[21]	2020	30 (30/0)	30 (30/0)	益气健脾汤	其他方案	8 周	②④
许春妮 ^[22]	2016	28 (28/0)	28 (28/0)	益气健脾方	mFOLFOX6	5~6 个月	④

注: NM 未提及。FOLFOX 系列方案用药为奥沙利铂, 亚叶酸钙联合氟尿嘧啶。①生活质量; ②中医证候疗效; ③免疫功能; ④不良反应。

2.3 纳入文献质量评价

17 项研究均为随机对照试验, 偏倚风险较高的情况主要存在于对受试者、试验人员实施盲法, 分配隐藏和对研究结局盲法评价三方面 (图 2)。

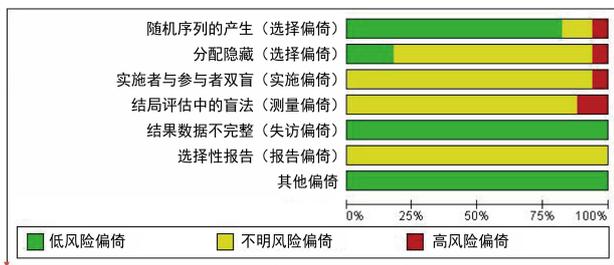


图2 纳入的益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献的偏倚风险

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 生活质量

13 项研究^[6-13,15-16,18-19,22]报道了生活质量改善情况。其中 9 项研究^[6-11,15,19,22]数据以二分类资料表达, 各研究之间无统计学异质性 ($I^2 = 0\%$, $P = 1.00$), 采用固定效应模型, Meta 分析结果显示见图 3: 总效应 $Z = 5.06$, $OR = 3.47$, $95\%CI (2.14, 5.62)$, $P < 0.000 01$ 。4 项研究^[12-13,16,18]数据以连续性资料表达, 异质性检验结果 ($I^2 = 66\%$, $P = 0.03$), 逐一剔除每个文献, 发现异质性可能由于张秀红^[16]研究中纳入的患者起始 KPS 评分较其他研究相比, 明显偏低。采用随机效应模型, Meta 分析结果显示见图 4: 总效应 $Z = 6.30$, $SMD = 1.45$, $95\%CI (1.00, 1.89)$, $P < 0.000 01$ 。结果均提示, 益气健脾法联合化疗治疗可改善结直肠癌术后患者的生活质量, 差异有统计学意义 ($P < 0.000 01$)。

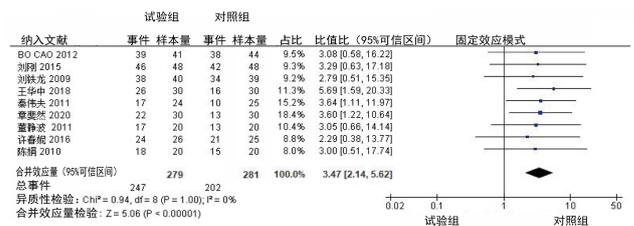


图3 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献生活质量森林图 (1)



图4 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献生活质量森林图 (2)

2.4.2 中医证候

异质性检验显示各研究^[6-7,11-12,19,21]间同质性好 ($P = 0.19$, $I^2 = 32\%$), 采用固定效应模型。Meta 分析结果显示见图 5: 益气健脾法联合化疗组的中医证候疗效优于单纯化疗组, 总效应 $Z = 6.10$, $OR = 6.14$, $95\%CI (3.43, 11.00)$, $P < 0.000 01$ 。



图5 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献中医证候森林图

2.4.3 免疫功能

比较试验组与对照组治疗后的免疫功能 ($CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、

CD8⁺、NK 细胞计数, CD4⁺/CD8⁺比值), 通过异质性检验: 纳入的各研究之间存在异质性 ($P = 90\%$, $P < 0.000 01$; $I^2 = 93\%$, $P < 0.000 01$; $I^2 = 97\%$, $P < 0.000 01$; $I^2 = 87\%$, $P < 0.000 01$; $I^2 = 97\%$, $P < 0.000 01$), 逐一剔除各研究, 发现异质性可能因研究疗程差异较大所致, 如章斐然^[9]、秦伟夫^[10]的研究疗程均为 2 周, 陈娟^[19]、吴晓琳^[20]研究疗程则分别为 2 个月、6 个月。分别选用随机效应模型进行分析, Meta 分析结果如下。

2.4.3.1 CD3⁺

6 项研究^[6,9,14-16,19]比较了 CD3⁺水平, 结果显示两组 CD3⁺水平差异有统计学意义 [$MD = 6.72$, $95\%CI (1.73, 11.70)$,

$P = 0.008$].



图6 益气健脾法联合化疗治疗结肠直肠癌术后相关文献CD3⁺森林图

2.4.3.2 CD4⁺

6 项研究^[9-10,14-16,19]比较了 CD4⁺水平, 结果显示两组 CD4⁺水平差异无统计学意义 [$MD = 2.63$, $95\%CI (-1.58, 6.84)$, $P = 0.22$].



图7 益气健脾法联合化疗治疗结肠直肠癌术后相关文献CD4⁺森林图

2.4.3.3 CD8⁺

7 项研究^[6,9-10,14-16,19]比较了 CD8⁺水平, 结果显示两组

差异无统计学意义 [$MD = 1.70$, $95\%CI (-4.16, 7.56)$, $P = 0.57$].



图8 益气健脾法联合化疗治疗结肠直肠癌术后相关文献CD8⁺森林图

2.4.3.4 CD4⁺/CD8⁺

6 项研究^[6,9-10,14,16,19]比较了 CD4⁺/CD8⁺比值, 结果显

示两组 CD4⁺/CD8⁺水平差异有统计学意义 [$MD = 0.29$, $95\%CI (0.25, 0.34)$, $P < 0.000 01$].

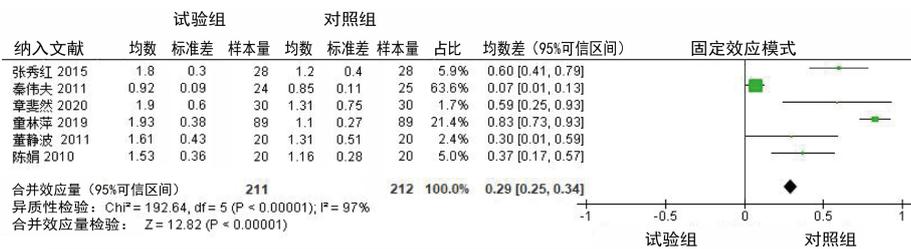


图9 益气健脾法联合化疗治疗结肠直肠癌术后相关文献CD4⁺/CD8⁺森林图

2.4.3.5 NK 细胞计数

4 项研究^[6,9-10,19]比较了 NK 细胞计数水平, 结果显示两

组 NK 细胞计数水平差异有统计学意义 [$MD = 0.51$, $95\%CI (-4.18, 5.20)$, $P = 0.83$].



图10 益气健脾法联合化疗治疗结肠直肠癌术后相关文献NK细胞计数森林图

2.4.4 不良反应

比较试验组与对照组治疗后不良反应的发生情况。通过异质性检验，白细胞下降方面纳入的各研究^[7-8,10-13,15-17]之间存在异质性 ($I^2 = 64\%$, $P = 0.004$)，选用随机效应模型；红细胞下降^[7-8,10-11,13,15]、血小板下降^[7-8,10-13,15,17]纳入的各研究同质性好 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.86$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.89$)，选用固定效应模型。Meta 结果表明 (表 3)：两组间白细胞下降的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，红细胞、血小板下降的差异有统计学意义 [$OR = 0.63$, $95\%CI (0.41, 0.97)$, $P = 0.04$; $OR = 0.67$, $95\%CI (0.45, 1.00)$, $P = 0.05$]。结果表明益气健脾法联合化疗治疗可降低结直肠癌术后患者红细胞、血小板下降的发生，而对减少白细胞下降的发生较单纯化疗组无明显优势。

7 项研究^[7-8,10-12,15,17]比较了恶心呕吐反应，各研究存在异质性 ($I^2 = 66\%$, $P = 0.007$)，采用随机效应模型；5 项研究^[7-8,10-11,17]比较腹泻反应，各研究同质性好 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.72$)，采用固定效应模型；Meta 分析结果显示 (表 3)：两组之间差异

有统计学意义 [$OR = 0.35$, $95\%CI (0.24, 0.51)$, $P < 0.000 1$; $OR = 0.48$, $95\%CI (0.27, 0.84)$, $P = 0.01$]，结果说明益气健脾法联合化疗可明显降低结直肠癌术后恶心呕吐、腹泻等胃肠道反应的发生。

分别有 7 项^[6,8,10,13,15,17,22]，3 项研究^[6,13,22]比较两组肝功能损害、肾功能损害发生情况，根据异质性检验结果 ($I^2 = 0\%$, $P = 0.73$; $I^2 = 0\%$, $P = 0.59$)，均采用固定效应模型，Meta 分析结果显示 (表 3)，总效应 $Z = 2.56$, $OR = 0.52$, $95\%CI (0.32, 0.86)$, $P = 0.01$; 总效应 $Z = 2.07$, $OR = 0.41$, $95\%CI (0.18, 0.96)$, $P = 0.04$ ，两组差异有统计学意义，表明试验组相较于对照组，患者更少出现肝肾功能的损害。

有 6 项研究^[7,10-13,16]比较了两组治疗神经毒性的发生情况，异质性检验显示各研究间同质性好 ($I^2 = 0.57$, $I^2 = 0\%$)，采用固定效应模型。Meta 分析结果 (表 3) 提示两组差异具有统计学意义 [$Z = 3.88$, $OR = 0.44$, $95\%CI (0.29, 0.66)$, $P = 0.000 1$]，说明益气健脾法联合化疗与单纯化疗相比，可以有效减少神经毒性的发生。

表 2 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献患者的不良反应结果

不良反应	纳入研究	例数 (事件发生数)		异质性检验		分析模型	分析结果		
		试验组	对照组	I^2 值	P 值		Z 值	$OR (95\%CI)$	P 值
白细胞下降	9 项 ^[7-8, 10-13, 15-17]	331 (101)	332 (137)	64%	0.004	随机	1.40	0.65[0.35, 1.19]	0.160 0
红细胞下降	6 项 ^[8-9, 11-12, 14, 16]	223 (61)	226 (81)	0%	0.86	固定	2.09	0.63[0.41, 0.97]	0.040 0
血小板下降	8 项 ^[8-9, 11-14, 16, 18]	303 (66)	304 (86)	0%	0.89	固定	1.95	0.67[0.45, 1.00]	0.050 0
恶心呕吐	7 项 ^[7-8, 10-12, 15, 17]	263 (85)	264 (149)	66%	0.007	随机	5.54	0.35[0.24, 0.51]	0.000 1
腹泻	5 项 ^[7-8, 10-11, 17]	167 (38)	168 (57)	0%	0.72	固定	2.55	0.48[0.27, 0.84]	0.010 0
肝功能损害	7 项 ^[6, 8, 10, 13, 15, 17, 22]	220 (50)	218 (71)	0%	0.73	固定	2.56	0.52[0.32, 0.86]	0.010 0
肾功能损害	3 项 ^[6, 13, 22]	86 (13)	85 (23)	0%	0.59	固定	2.07	0.41[0.18, 0.96]	0.040 0
神经毒性	6 项 ^[7, 10-13, 16]	221 (91)	224 (131)	0%	0.57	固定	3.88	0.44[0.29, 0.66]	0.000 1

2.5 发表性偏倚

对结直肠癌术后患者的生活质量这一结局指标做漏斗图分析，如图 6 显示：漏斗图图形不对称，存在偏斜，提示存在发表偏倚。分析其原因，可能样本量小、中药复方不完全相同等因素相关。

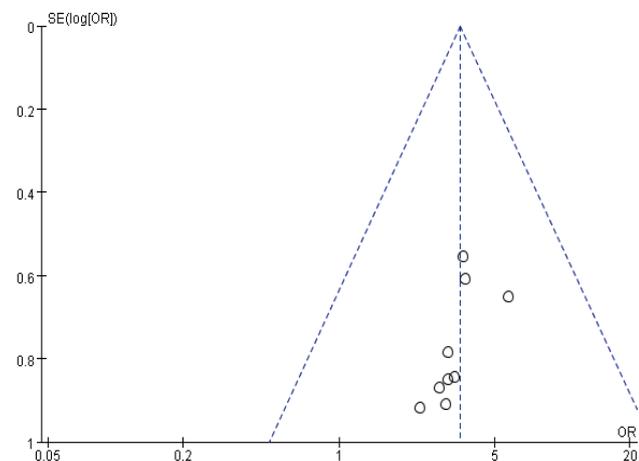


图 11 益气健脾法联合化疗治疗结直肠癌术后相关文献的生活质量漏斗图

3 讨论

结直肠癌可归属于中医“肠覃”“脏毒”“锁肛痔”等范畴，属本虚标实之病，脏腑气血亏虚为本，以湿、热、瘀、毒为标，常因虚致实，实邪久蕴积聚，相互交结而发病。《医宗必读》中提到：“积之成也，正气不足，后邪气踞之”，现代医学认为肿瘤的发生发展与人体的免疫力低下有密切联系，可见“正气”与“免疫力”在肿瘤发生过程中作用的一致性。在结直肠癌的发病过程中，“正气”盛衰则与“脾气”强弱关系紧密。患者素体脾虚，脾为后天之本，则气血生化乏源。结直肠癌为消化道肿瘤，脾胃也会受累，脾胃为仓廪之官，脾胃亏虚，运化无力，脏腑经络不得濡养。此外，手术创伤也会耗伤气血，伤及脾胃。诸虚相合，导致人体气血不足，正气亏虚。患者临床上常出现乏力纳差、恶心呕吐、食欲减退、嗳气、腹胀等脾气虚症状，因此益气健脾法可使结直肠癌术后患者从中有较大获益^[23]。通过对纳入文献所用方药进行分析，可见大部分研究以四君子汤、补中益气汤、参苓白术散等益气健脾经典方剂为基础方进行加减作为干预措施。其中白术、黄芪可补气健脾，党参健脾益肺，茯苓健脾祛湿，甘草补脾益气，这几味常用药均合益气健脾之功效。现代药理研究表明，白术内酯类是白术抗肿瘤活性的主要成

分,可以通过磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B信号通路来抑制结肠癌细胞的增殖,并抑制B淋巴细胞瘤-2基因及蛋白表达,诱导结肠癌细胞发生凋亡^[24]。黄芪多糖可以降低抗肿瘤治疗过程中的免疫耐受现象,黄芪总皂苷可通过抑制p21来诱导结肠癌细胞凋亡^[25]。党参酸性多糖可以抑制体外肿瘤细胞表面跨膜黏附糖蛋白CD44抗原的表达,可能因此降低了癌细胞的增殖侵袭能力^[26]。羧甲基茯苓多糖可以减少信号调节蛋白- α 和小鼠含生长因子样模体黏液样激素样受体的表达,阻碍肿瘤细胞的侵袭和转移,并抑制相关的免疫及造血功能异常^[27]。甘草酸也可以调节免疫反应。研究表明,四君子汤可以通过分泌型糖蛋白 β -链蛋白信号通路下调基质金属蛋白酶-7的表达来抑制大肠癌细胞的增殖转移^[28]。

通过本文的Meta分析统计结果来看,益气健脾法联合化疗治疗结肠癌术后的优势非常明显。与单纯化疗相比,联合疗法可以提高患者生活质量,改善中医证候,增加CD3⁺细胞计数、CD4⁺/CD8⁺比值,降低红细胞、血小板下降的发生率,显著改善恶心呕吐、腹泻等不良反应,减少肝肾损害、神经毒性的发生。在提高CD4⁺、NK细胞计数,降低CD8⁺水平,减少白细胞计数下降方面,疗效不显著,但不排除涉及结局指标的样本量过少而引起的假阴性。

本文同样存在一些局限性,由于缺乏严谨规范的研究设计、样本量小、中药的剂量剂型不同、治疗周期差异较大以及客观性评价指标较少等因素导致纳入的临床研究存在较大的选择、测量和发表偏倚,因此本文的结论尚需谨慎对待,下一步仍需多中心、大样本、高质量的随机对照双盲试验来提供更加可靠的证据和支撑,并通过名医经验总结和文献数据挖掘等方法对用药规律更进一步探讨,以用来规范的指导临床。

参考文献:

- [1]PASQUALINO F, GABRIELE C, MARCO G, *et al.* Worldwide burden of colorectal cancer: a review[J]. *Updates in surgery*,2016,68(1):7-11.
- [2]郑树森,张启瑜.钱礼腹部外科学[M].北京:人民卫生出版社,2017.
- [3]YAO M, MA X, ZHANG X, *et al.* Lectin-Mediated pH-Sensitive Doxorubicin Prodrug for Pre-Targeted Chemotherapy of Colorectal Cancer with Enhanced Efficacy and Reduced Side Effects[J]. *Theranostics*,2019, 9(3):747-760.
- [4]安振涛,苏克雷,王小宁,等.大肠癌中医证型分类研究[J]. *长春中医药大学学报*,2014,30(6):1108-1110.
- [5]赵诚和.中医经方干预II、III期结肠癌预后及中医证型动态演变规律研究[D].北京:北京中医药大学,2017.
- [6]董静波,李雁,翁国爱,等.化疗结合益气健脾法治疗大肠癌术后患者的临床研究[J]. *中华中医药学刊*,2011,29(1):154-156.
- [7]刘铁龙,田振国.健脾解毒中药联合FOLFOX方案治疗结肠癌术后患者的临床研究[J]. *辽宁中医药大学学报*,2009,11(2):105-107.
- [8]王华中,吴玉华,曹文,等.健脾益肾、化痰解毒法联合化疗治疗老年结肠癌术后30例临床观察[J]. *中医临床研究*,2018,10(2):15-17.
- [9]章斐然,谢澳斯,张金海,等.四君子汤对大肠癌术后化疗患者肠道菌群及免疫功能影响的临床研究[J]. *汕头大学医学院学报*,2020,33(4):206-208.
- [10]秦伟夫,贺菊乔.益气复元汤对大肠癌术后患者化疗减毒增效的临床观察[J]. *辽宁中医杂志*,2011,38(2):290-291.

- [11]CAO B, DEN W L. Clinical observation of treatment with Yiqi Jianpi decoction combined with FOLFOX4 for the postoperation patients of colorectal cancer[J]. *中德临床肿瘤学杂志(英文版)*,2012,11(10):605-608.
- [12]沈象吉,杨成居.益气健脾汤联合FOLFOX方案治疗大肠癌的疗效观察[J]. *中国基层医药*,2013,20(24):3755-3757.
- [13]张喆,武冰,刘致永,等.益气散结法联合mFOLFOX6术后辅助化疗治疗III期结肠癌的临床研究[J]. *世界中西医结合杂志*,2015,10(7):995-998.
- [14]童林萍,潘一红,陶德友.益气升降汤辅助治疗对结肠癌患者术后功能的影响[J]. *中华全科医学*,2019,17(12):2096-2098,2154.
- [15]刘刚.益气养血汤联合化疗治疗结肠癌术后患者的疗效观察[J]. *中国肛肠病杂志*,2015,35(1):11-12.
- [16]张秀红,张丽芹,周如君,等.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研究[J]. *现代消化及介入诊疗*,2015, 20(1):34-36.
- [17]张超,杨维建.补中益气汤联合化疗治疗结肠癌术后复发的临床观察[J]. *西部中医药*,2011,24(7):73-74.
- [18]杨辉.健脾益气活血法联合化疗对大肠癌术后患者疗效及生存质量的影响[J]. *现代中西医结合杂志*,2017,26(6):593-595,633.
- [19]陈娟,徐力,杨兴华,等.健脾益气养血方配合FOLFOX4化疗方案治疗大肠癌术后及对免疫功能的影响[J]. *陕西中医*,2010,31(9):1107-1109.
- [20]吴晓琳,王剑,钱辉,等.益气活血补肠汤辅助FOLFOX4方案对结肠癌术后患者疗效分析[J]. *浙江临床医学*,2019,21(2):219-221.
- [21]郭娟.益气健脾汤在结肠癌术后化疗患者中的应用效果[J]. *光明中医*,2020,35(19):3039-3041.
- [22]许春妮,邓建良,周炎,等.中药联合mFOLFOX6方案治疗结肠癌术后患者疗效观察[J]. *现代肿瘤医学*,2016,24(6):933-935.
- [23]徐玉芬,王辉,郭勇,等.围手术期大肠癌患者中医症状特点及证型分布规律初步分析[J]. *中华中医药杂志*,2013,28(3):849-851.
- [24]DENG M, CHEN H J, LONG J Y, *et al.* Atractylenolides (I, II, and III): a review of their pharmacology and pharmacokinetics[J]. *Arch Pharm Res*, 2021,44(7):633-654.
- [25]IONKOVA I, MOMEKOV G, PROKSCH P. Effects of cycloartane saponins from hairy roots of astragalus membranaceus bge on human tumor cell targets[J]. *Fitoterapia*,2009,81(5):447-451.
- [26]XIN T, ZHANG F B, JIANG Q Y, *et al.* The inhibitory effect of a polysaccharide from *Codonopsis pilosula* on tumor growth and metastasis in vitro[J]. *Int J Biol Macromol*,2012,51(5):788-793.
- [27]王悦,田双双,刘晓谦,等.茯苓多糖的提取、结构及药理作用研究进展[J]. *世界中医药*,2021,16(17):2548-2555.
- [28]任建琳,吕祥,陈文婷,等.健脾复方通过Wnt/ β -catenin信号通路抑制裸鼠人大肠癌转移[J]. *中国医药科学*,2014,4(4):23-25,28.

作者简介:

张继康, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗普通外科疾病。
邱晓雯, 硕士研究生。
金振华, 硕士研究生。
徐晋, 通讯作者, 教授, 硕士研究生导师, 研究方向为中西医结合治疗普通外科疾病。

编辑: 弓良彦 编号: EA-4220121228 (修回: 2022-11-05)