

# 藤龙补中汤维持治疗对大肠癌转移抑制作用的临床研究\*

宝乐日<sup>1</sup> 卢艳琳<sup>1</sup> 蔡芸芸<sup>2</sup> 沈克平<sup>1</sup> 胡兵<sup>3</sup>

**[摘要]** 目的:观察藤龙补中汤对术后化疗后Ⅲ期大肠癌转移的抑制作用。方法:收集 2014 年 1 月—2019 年 12 月上海中医药大学附属龙华医院和复旦大学附属肿瘤医院闵行分院术后化疗后Ⅲ期大肠癌患者 101 例,根据实际干预措施分为对照组和治疗组,分别予随访或藤龙补中汤治疗。观察患者肿瘤转移、临床证候、生活质量和免疫细胞变化。结果:对照组和治疗组肿瘤转移率分别为 44.19%和 20.69%( $P < 0.05$ )。藤龙补中汤同时可改善患者临床症状和生活质量,升高 T 细胞亚群、IL-12 和 NK 细胞( $P < 0.05$ )。结论:藤龙补中汤维持治疗可抑制术后化疗后Ⅲ期大肠癌转移,同时可改善患者临床证候和生活质量,调节免疫功能。

**[关键词]** 大肠癌;藤龙补中汤;转移;临床证候;生活质量;免疫细胞

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2022.07.08

[中图分类号] R735.3 [文献标志码] A

## Clinical research of Tenglong Buzhong Decoction maintenance treatment on metastasis of colorectal cancer

BAO Leri<sup>1</sup> LU Yanlin<sup>1</sup> CAI Yunyun<sup>2</sup> SHEN Keping<sup>1</sup> HU Bing<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>Department of Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200032, China; <sup>2</sup>Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Minhang Branch of Fudan University Cancer Hospital; <sup>3</sup>Institute of Traditional Chinese Medicine in Oncology, Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

Corresponding author: HU Bing, E-mail: bearhu@hotmail.com

**Abstract Objective:** To observed the effects of Tenglong Buzhong Decoction(TBD) on metastasis of stage Ⅲ colorectal cancer after surgery and chemotherapy. **Methods:** Patients with stage Ⅲ colorectal cancer after surgery and chemotherapy were naturally divided into control and treatment groups according to the actual interventions, and received clinical follow-up or treated with TBD. The metastasis, clinical symptoms, quality of life and immunocytes in those patients were observed. **Results:** The metastatic rate in control and treatment group was 44.19% and 20.69% respectively( $P < 0.05$ ). TBD treatment also alleviated clinical symptoms(describe detailed symptoms), improved quality of life, increased T lymphocyte subsets, IL-12 and NK cells( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** TBD maintenance treatment inhibits metastasis, palliates clinical symptoms, improves quality of life and regulates immune function in patients with stage Ⅲ colorectal cancer after surgery and chemotherapy.

**Key words** colorectal cancer; Tenglong Buzhong Decoction; metastasis; clinical syndrome; quality of life; immunocytes

大肠癌是全球常见恶性肿瘤,在癌症发病率和病死率方面分别居第 3 位和第 2 位。据统计,在 2020 年有 1900 万例新发大肠癌,93 万余例患者因大肠癌死亡<sup>[1]</sup>。大肠癌主要采用手术、化疗和靶向治疗等治疗方式;但转移性大肠癌的 5 年生存率仅有 20%左右<sup>[2]</sup>,故有必要研究防止大肠癌转移的

治疗措施。藤龙补中汤是本课题组研发的治疗大肠癌的中药复方,实验研究已证实可在大肠癌中调控多基因表达,抑制大肠癌转移<sup>[3-7]</sup>。本研究进一步观察了藤龙补中汤对大肠癌转移的抑制作用。现报道如下。

### 1 资料与方法

#### 1.1 一般资料

选择 2014 年 1 月—2019 年 12 月我院和复旦大学附属肿瘤医院闵行分院术后化疗后Ⅲ期大肠癌患者 101 例,根据真实世界研究原则分为对照组和治疗组。其中对照组 43 例,包括男 27 例,女 16 例;年龄 32~75 岁,平均(57.77±11.37)岁;直肠

\*基金项目:上海市医学引导类(中、西医)科技支撑项目(No: 19401933400),上海市自然科学基金(No: 20ZR1458700)

<sup>1</sup>上海中医药大学附属龙华医院肿瘤科(上海,200032)

<sup>2</sup>复旦大学附属肿瘤医院闵行分院中西医结合科

<sup>3</sup>上海中医药大学附属龙华医院中医肿瘤研究所  
通信作者:胡兵, E-mail: bearhu@hotmail.com

癌 18 例,左半结肠癌 14 例,右半结肠癌 11 例。治疗组 58 例,包括男 28 例,女 30 例;年龄 35~75 岁,平均(59.21±11.60)岁;直肠癌 30 例,左半结肠癌 15 例,右半结肠癌 13 例。2 组患者在性别、年龄、病变部位、化疗方案等方面差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。本研究已通过龙华医院医学伦理委员会审批(No:2019LCSY036)。

1.2 纳入标准

有明确病理依据,符合Ⅲ期大肠癌诊断标准(分期参考 AJCC 第 8 版标准);已完成手术和化疗,无远处转移;接受藤龙补中汤中药治疗或随访;年龄 18~75 岁;男女不限;功能状态评分(Karnofsky,KPS)≥60 分;预估能生存 6 个月以上者;骨髓、心、肝、肾功能基本正常。

1.3 排除标准

恶性淋巴瘤或间质瘤病例;同时合并其他恶性肿瘤者;精神障碍者;妊娠或哺乳期妇女;正在进行化疗者;有心、肝、肾严重疾病且功能障碍者;伴有严重并发症(如消化道梗阻、出血)者;正在参加其他药物试验或接受其他治疗者;对本研究药物过敏或不适者。

1.4 治疗方法

入选病例按实际干预措施分成 2 组:对照组定期复查、随访;治疗组服用藤龙补中汤基本方:藤梨根 30 g,龙葵 15 g,蛇莓 15 g,白术 15 g,茯苓 15 g,薏苡仁 30 g,半枝莲 30 g,榭寄生 15 g(专利号:ZL200910197565.2);根据患者实际情况,随证加减,如脾虚加党参 15 g,纳差加鸡内金 12 g,恶心呕吐加姜半夏 9 g,便溏、腹泻加芡实 15 g,便秘加瓜蒌仁 30 g,腹胀加陈皮 9 g,阳虚加补骨脂 9 g,血虚加白芍 15 g,白细胞低加鸡血藤 15 g,血小板低加花生衣 9 g。中药水煎,早晚 2 次口服,每次 150 mL;疗程 6 个月。

1.5 观察指标

1.5.1 肿瘤转移情况 每 3 个月进行 CT/磁共振或 B 超检查,必要时进行骨扫描检查;记录各组患者转移部位和时间。

1.5.2 中医证候 观察并记录治疗前后患者出现的临床症状,参考国家药品监督管理局《证候类中药新药临床研究技术指导原则》(2018 版)评价相关症状,计算临床症状的积分值。

1.5.3 生活质量 按 KPS 评分法评价治疗前后患者生活质量<sup>[8]</sup>。

1.5.4 免疫功能 收集各组患者治疗前后外周血,采用特异抗体标记,流式细胞仪检测 CD3<sup>+</sup>T、CD4<sup>+</sup>T、CD8<sup>+</sup>T 和 NK 细胞数量;酶联免疫吸附法检测 IL-12。

1.6 统计学方法

用统计软件 SPSS 26.0 处理,计量资料用  $\bar{X} \pm$

S 来描述,先进行 K-S 正态性检验、方差齐性分析,符合正态分布与方差齐性的两样本均数比较采用独立样本  $t$  检验,试验前后的比较则采用配对样本  $t$  检验,不符合者均采用非参数检验,计数资料使用  $\chi^2$  检验,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者大肠癌转移情况比较

对照组 43 例患者随访 1 年共 19 例出现转移,转移率为 44.19%;治疗组 58 例患者中共 12 例出现转移,转移率为 20.69%。与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 大肠癌转移情况

组别	例数	转移数	转移率/%	$\chi^2$	$P$
对照组	43	19	44.19	6.41	0.01
治疗组	58	12	20.69		

2.2 2 组患者临床证候比较

入组患者呈现一定程度的临床症状,如神疲、乏力、胸闷、纳差、大便异常等气虚、脾虚症状,面色淡白、头晕、舌淡脉细等血虚症状。入组时治疗组患者症状较重,这可能也是患者寻求中医治疗的重要因素。经过治疗,对照组症状有改善但差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗组患者临床证候显著改善( $P<0.01$ )。见表 2。

表 2 2 组患者临床证候评分比较 分,  $\bar{X} \pm S$

组别	例数	治疗前	治疗后	Z	$P$
对照组	43	20.56±10.92	11.58±6.24	-4.32	0.37
治疗组	58	26.26±12.32	9.83±6.98	-7.63	<0.001
Z				-1.70	
P				0.04	

2.3 2 组患者生活质量评分比较

对照组患者生活质量提高( $P<0.05$ ),但治疗组患者生活质量提高更显著( $P<0.01$ ),与对照组比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 3。

表 3 2 组患者生活质量评分比较 分,  $\bar{X} \pm S$

组别	例数	治疗前	治疗后	Z	$P$
对照组	43	71.16±8.51	75.58±11.40	-2.00	0.045
治疗组	58	69.83±8.88	90.34±12.97	-7.17	<0.001
Z				-5.13	
P				<0.001	

2.4 2 组患者免疫细胞计数比较

治疗后,治疗组患者外周血 CD3<sup>+</sup>T 细胞、CD4<sup>+</sup>T 细胞和 NK 细胞绝对计数显著提高( $P<$

0.05),与对照组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );2组患者治疗后 $CD8^+$ T细胞绝对计数也均比治疗前显著提高( $P < 0.05$ ),但对照组更明显( $P < 0.05$ )。见表4。

表4  $CD3^+$ T、 $CD4^+$ T、 $CD8^+$ T、NK细胞绝对计数

组别	例数	时间	$CD3^+$ T细胞	$CD4^+$ T细胞	$CD8^+$ T细胞	NK细胞
对照组	43	治疗前	730.01±299.17	576.52±272.17	438.04±57.40	440.12±99.65
		治疗后	909.15±211.03	852.41±496.05	620.01±37.50	467.00±110.42
		Z	-2.04	-4.04	-2.21	-5.24
		P	0.05	0.05	0.03	0.11
治疗组	58	治疗前	745.38±314.56	554.30±301.02	422.28±21.93	354.57±219.82
		治疗后	1202.34±527.97 <sup>1)</sup>	801.02±277.01 <sup>1)</sup>	601.00±331.90 <sup>1)</sup>	542.71±269.62 <sup>1)</sup>
		Z	-3.24	-3.12	-3.14	-4.70
		P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与对照组治疗后比较,<sup>1)</sup> $P < 0.05$ 。

表5 2组患者IL-12水平比较

组别	例数	治疗前	治疗后	Z	P
对照组	43	10.00±5.44	11.23±9.96	-3.34	0.51
治疗组	58	11.66±16.16	17.65±10.10	-2.76	0.04
Z			-3.14		
P			0.02		

### 3 讨论

大肠癌术后常规采用化疗,但化疗后缺乏治疗;尤其是Ⅲ期大肠癌容易出现转移,目前没有预防转移的化疗后治疗,中医药在这方面有一定优势<sup>[9]</sup>。藤龙补中汤是临床验方,方中藤梨根、龙葵利湿解毒,蛇莓解毒抗癌,白术、薏苡仁、茯苓健脾利湿,半枝莲协同解毒抗癌。本研究结果显示,藤龙补中汤可降低术后化疗后Ⅲ期大肠癌的转移率,提示藤龙补中汤维持治疗可有效预防大肠癌转移。

藤梨根、龙葵和蛇莓是藤龙补中汤主要的抗癌中药;藤梨根可以诱导失巢凋亡,抑制转移<sup>[10-11]</sup>;龙葵可抑制上皮-间质转化和血管生成从而抑制肿瘤转移<sup>[12-13]</sup>;蛇莓可以通过抑制细胞增殖和生长,激发失巢凋亡,抑制上皮-间质转化和血管生成发挥抗转移作用<sup>[14-15]</sup>。实验研究显示藤龙补中汤在RKO、LoVo和CT26大肠癌中可以抑制大肠转移,其机制与调控多基因表达和抑制肿瘤相关巨噬细胞相关<sup>[3-7]</sup>。

中医治疗是整体观的治疗,本研究结果显示,藤龙补中汤为主治疗,可以改善患者临床症状和生活质量,提示本研究中药治疗方案具有多方面的疗效。藤龙补中汤还可以升高患者免疫细胞亚群;其中 $CD3$ 是一种分化抗原,与T细胞受体形成复合

### 2.5 2组患者IL-12水平比较

对照组患者外周血IL-12无显著变化,治疗组患者外周血IL-12水平升高( $P < 0.05$ ),与对照组比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表5。

物介导信号转导;抗肿瘤T细胞主要有 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 两个亚群,其中 $CD4^+$ T为T辅助细胞,可在IL-12等细胞因子作用下分化为Th1型细胞,通过分泌细胞因子激活 $CD8^+$ T细胞介导的抗肿瘤细胞免疫;本研究显示治疗 $CD3^+$ T、 $CD4^+$ T和 $CD8^+$ T细胞亚群都升高,提示藤龙补中汤可通过促使T细胞受体信号转导,上调 $CD4^+$ T细胞,参与 $CD8^+$ T抗肿瘤免疫。此外,藤龙补中汤还可以升高NK细胞数量。

项目组前期实验研究显示,藤龙补中汤可以抑制大肠癌肿瘤生长,诱导Caspases依赖细胞凋亡,通过调控CDKN1a/CDKN2a-RB-E2F信号转导诱导细胞衰老,下调VEGF表达抑制血管生成<sup>[16]</sup>。临床研究显示,藤龙补中汤联合化疗可抑制晚期大肠癌肿瘤生长,并可减轻化疗不良反应,改善患者临床证候和生活质量,同时可抑制调节性T细胞功能,激发Th1型免疫反应<sup>[8,17-18]</sup>。结合本研究结果,提示藤龙补中汤在抗肿瘤、抗转移、调节免疫功能和改善临床症状等方面都具有治疗作用,值得进一步研究。

综上所述,本研究结果显示藤龙补中汤维持治疗可抑制术后化疗后Ⅲ期大肠癌转移,同时可改善患者临床证候和生活质量,调节免疫功能。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3):209-249.
- [2] Biller LH, Schrag D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: a review [J]. JAMA, 2021, 325(7):669-685.

- 用探析[J].中国中西医结合消化杂志,2022,30(6):443-447.
- [13] 中华医学会消化病学分会炎症性肠病学组.炎症性肠病诊断与治疗的共识意见(2018年·北京)[J].中国实用内科杂志,2018,38(9):796-813.
- [14] 中华中医药学会脾胃病分会.溃疡性结肠炎中医诊疗专家共识意见(2017)[J].中华中医药杂志,2017,32(8):3585-3589.
- [15] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:129.
- [16] 白岩,王波.基于“脾胃玄府学说”慢传输型便秘证治探析[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(10):24-26.
- [17] 卢海霞,曾树宏,陆为民.从玄府学说探讨国医大师徐景藩治疗消化道黏膜病特色[J].四川中医,2020,38(10):20-23.
- [18] 黄小英,岳仁宋.从“脾与皮玄府”认识糖尿病慢性湿疹病机及“风药开玄”治疗思路[J].四川中医,2021,39(8):25-27.
- [19] 张瑞华,张静文,刘玲,等.黄芪及其有效组分药理作用与临床应用现状[J].陕西中医,2021,42(8):1138-1141,1146.
- [20] 左军,张金龙,胡晓阳.白术的化学成分及现代药理作用研究进展[J/OL].辽宁中医药大学学报:1-8[2021-08-20].<http://kns.cnki.net/kcms/detail/21.1543.R.20210419.1116.007.html>.
- [21] 郭培,郎拥军,张国桃.羌活化学成分及药理活性研究进展[J].中成药,2019,41(10):2445-2459.
- [22] 林飞武,王自善,戎珍,等.柴胡的药理作用、化学成分及开发利用研究[J].亚太传统医药,2020,16(10):202-205.
- [23] 何志捷,植耀炜,黄超泰,等.血清二胺氧化酶、D-乳酸和细菌内毒素在重症患者肠道功能评估中的作用[J].岭南现代临床外科,2017,17(4):400-403.
- [24] Wang Y, Wang N, Cui L, et al. Long Non-coding RNA MEG3 Alleviated Ulcerative Colitis Through Upregulating miR-98-5p-Sponged IL-10 [J]. Inflammation, 2021,44(3):1049-1059.
- [25] Qu S, Shen Y, Wang M, et al. Suppression of miR-21 and miR-155 of macrophage by cinnamaldehyde ameliorates ulcerative colitis [J]. Int Immunopharmacol, 2019,67:22-34.
- [26] Bai XS, Bai G, Tang LD, et al. MiR-195 alleviates ulcerative colitis in rats via MAPK signaling pathway [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020,24(5):2640-2646.

(收稿日期:2022-04-26)

(修回日期:2022-06-07)

(上接第507页)

- [3] Wei MM, Wang SS, Zheng JL, et al. Herbal compound Teng-Long-Bu-Zhong-Tang inhibits metastasis in human RKO colon carcinoma [J]. Oncol Lett, 2017, 14(6):7767-7772.
- [4] 王双双,黄晓伟,李森,等.藤龙补中汤对大肠癌转移和整合素-FAK-ERK1/2通路蛋白表达的影响[J].中华中医药杂志,2020,35(4):1697-1699.
- [5] 胡兵,闫霞,黄晓伟,等.藤龙补中汤对大肠癌RKO细胞癌通路基因表达影响[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(2):83-86.
- [6] 胡兵,安红梅,郑佳露,等.藤龙补中汤对大肠癌RKO细胞转移相关基因表达影响[J].中国中西医结合消化杂志,2018,26(5):416-419.
- [7] 邓珊,安红梅,胡兵.藤龙补中汤对大肠癌肺转移及肿瘤相关巨噬细胞作用[J].中国中西医结合消化杂志,2016,24(7):515-519.
- [8] 胡兵,李刚,安红梅,等.藤龙补中汤联合化疗治疗晚期大肠癌临床研究[J].中华中医药学刊,2015,33(01):37-39.
- [9] 王双双,安红梅,胡兵.中医药防治大肠癌转移作用机制[J].中国中西医结合消化杂志,2015,23(1):64-66,71.
- [10] 郑佳露,闫霞,沈克平,等.藤梨根抗肿瘤作用及机制[J].中华中医药学刊,2017,35(10):2562-2564.
- [11] 胡兵,沈克平,史秀峰,等.藤梨根对RKO结肠癌细胞失巢凋亡的作用[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(16):242-245.
- [12] 闫霞,郑佳露,沈克平,等.龙葵抗肿瘤作用及机制研究[J].世界中西医结合杂志,2017,12(8):1177-1180.
- [13] 胡兵,安红梅,沈克平,等.龙葵对结肠癌RKO细胞粘附、移动和侵袭的影响[J].中药材,2013,36(6):958-961.
- [14] 李森,安红梅,沈克平,等.蛇莓抗肿瘤作用及临床应用[J].世界中医药,2019,14(2):505-509.
- [15] 胡兵,沈克平,史秀峰,等.蛇莓对人结肠癌RKO细胞失巢凋亡作用的实验研究[J].世界中西医结合杂志,2013,8(1):69-72.
- [16] Deng S, Hu B, An HM, et al. Teng-Long-Bu-Zhong-Tang, a Chinese herbal formula, enhances anticancer effects of 5-Fluorouracil in CT26 colon carcinoma [J]. BMC Complement Altern Med, 2013,13(1):128.
- [17] 胡兵,李刚,安红梅,等.藤龙补中汤对晚期大肠癌患者Th1型免疫反应作用[J].中国中西医结合消化杂志,2014,22(8):434-436,439.
- [18] 胡兵,安红梅,李刚,等.藤龙补中汤对晚期大肠癌患者调节性T细胞作用临床研究[J].世界中西医结合杂志,2014,9(3):294-296.

(收稿日期:2022-01-12)