

· 临床论著 ·

晚期结直肠癌患者中医证型、中医体质与生存结局相关性分析

孙凌云¹ 张 达¹ 郝 洁¹ 程 豪² 易丹辉² 杨宇飞¹

摘要 目的 分析晚期结直肠癌患者中医证型、中医体质与其生存结局之间的相关性。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,对中国中医科学院西苑医院肿瘤科杨宇飞教授门诊晚期(Ⅳ期)结直肠癌连续病例进行筛选,按生存时间确定劣势生存组(劣势组)19例,按年龄、性别、肿瘤部位配比优势生存组(优势组)76例。利用 χ^2 检验以及Logistic回归分析中医证型、体质与晚期结直肠癌优、劣势生存结局的相关性。**结果** 劣势组肝脾不和证比例[53%(10/19)]高于优势组[20%(15/79), $P=0.004$],优势组中血瘀体质比例[26%(20/79)]高于劣势组[5%(1/19), $P=0.048$],而优势组阳虚体质比例[1%(1/79)]则低于劣势组[11%(2/19), $P=0.04$]。肝脾不和证与血瘀体质均为劣势生存的独立预后因素(P 分别为0.01和0.03)。**结论** 中医证型和体质特征因素与晚期结直肠癌预后相关。

关键词 晚期结直肠癌;中医证型;中医体质;生存结局;回顾性研究;病例对照研究

Relationship between Advanced Colorectal Cancer Patients' Chinese Medicine Syndrome, Body Condition and Survival Outcomes SUN Ling-yun¹, ZHANG Da¹, HAO Jie¹, CHENG Hao², YI Dan-hui², and YANG Yu-fei¹ 1 Clinical Cancer Center, Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing(100091); 2 Statistics College of China People University, Beijing(100872)

ABSTRACT Objective To evaluate the relationship between Chinese Medicine (CM) syndrome, body condition and survival outcomes of advanced colorectal cancer (CRC) patients. **Methods** This retrospective case-control study was conducted among continuous advanced (stage IV) CRC patients samples from Professor Yang Yu-fei oncology clinic in Xiyuan Hospital of China Academy of Chinese Medical Sciences. By follow-up and retrospectively screening, the study enrolled 19 stage IV CRC patients into disadvantage survival group (disadvantage group) according to overall survival time, and 76 stage IV CRC patients into advantage survival group (advantage group) matched by age, gender and tumor location. The relationship between CM syndromes, body conditions and survival outcome were investigated by *Chi-square* test and Logistic regression model. **Results** Among all the patients, the incidence of Gan and Pi disharmony syndrome was significant higher in disadvantage group [53%(10/19)] than in advantage group [20%(15/79), $P=0.004$], while the blood stagnation condition was significant higher in advantage group [26%(20/79)] than in disadvantage group [5%(1/19), $P=0.048$], however Yang deficiency condition was significantly less in advantage group [1%(1/79)] than in disadvantage group [11%(2/19), $P=0.04$]. Gan and Pi disharmony syndrome and blood stagnation were independently related to disadvantage survival outcomes for advanced CRC patients ($P=0.01$ and 0.03 respectively). **Conclusion** CM syndrome and body condition were associated with survival outcomes of advanced CRC patients.

KEYWORDS advanced colorectal cancer; Chinese Medicine syndrome; Chinese Medicine body condition; survival outcomes; retrospective study; case-control study

基金项目:首都卫生发展科研专项项目(No. 2016-1-4171);首都临床特色应用研究项目(No. Z131107002213101);国家留学基金委2015年国家公派建设高水平大学联合博士培养项目(No. 201508110221)

作者单位:1.中国中医科学院西苑医院肿瘤诊疗中心(北京 100091);2.中国人民大学统计学院(北京 100872)

通讯作者:杨宇飞, Tel:010-62835355, E-mail: yyf93@vip.sina.com

DOI:10.7661/j. cjm. 20170702. 166

结直肠癌是目前我国发病率和病死率第三位的恶性肿瘤^[1,2]。晚期结直肠癌患者 5 年生存率仅为 13.5%,平均生存期约为 18 个月^[3]。目前现代医学强调晚期结直肠癌个体化与精准化治疗,这与中医学治疗理念不谋而合^[4,5]。本课题组前期研究显示,中西医结合治疗可提高晚期结直肠癌患者的生活质量,减少西医治疗导致的不良反应,延长有效生存期^[6]。针对结直肠癌的中医特征分析及证型分布规律研究提示,不同疾病阶段的结直肠癌患者在中医证型及特征方面存在一定差异^[7]。然而尚未有研究报道不同中医证型、中医体质是否与晚期结直肠癌患者疾病预后结局相关。在结直肠癌治疗日趋个体化的今天,深入探索这一问题将有助于更好地理解中医药治疗晚期结直肠癌的理论内涵与疗效机制,完善中西医结合治疗方案与策略。

资料与方法

1 诊断标准 结直肠癌诊断标准参照《WHO 消化系统肿瘤病理学和遗传学》^[8];分期标准参照美国国家综合癌症治疗网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床指南结肠癌、直肠癌 TNM 分期^[9]。中医辨证分型标准参照《中药新药临床研究指导原则》^[10],以及《中医虚证辨证标准》^[11]。

2 纳入、排除、筛选与分组标准 纳入标准:(1)符合诊断标准;(2)根据根治治疗后复查影像学、病理学诊断为伴有远处转移的晚期(Ⅳ期)患者;(3)接受中医药治疗≥1个月;(4)自愿参与本次回顾研究。排除标准:(1)病例中主要中医、西医疾病信息缺失且无法弥补;(2)就诊1次或随访记录缺失病例;(3)失访病例。筛选与分组标准:根据目前最新临床研究结果进展、晚期结直肠癌基因分型与预后依据,以及国内外结直肠癌生存期登记数据^[12],经杨宇飞教授及课题组确定本研究病例筛选及分组标准如下:(1)劣势生存结局组(劣势组):晚期结直肠癌患者,未行基因检测(KRAS/NRAS/BRAF)或结果不详,或上述基因突变型,确定生存期<12个月;或基因检测全野生型,确定生存期<20个月者;(2)优势生存结局组(优势组):晚期结直肠癌患者,上述基因全突变型,截至最后一次随访时生存期>17个月;杂野生型及基因不详型,截至最后一次随访时生存期>20个月;基因检测全野生型>30个月为优势病例。

3 一般资料 共纳入 2001 年 1 月—2015 年 4 月中国中医科学院西苑医院肿瘤科杨宇飞教授门诊Ⅳ

期结直肠癌患者 503 例,排除 108 例,可供筛选病例共 395 例。经过病例回顾及电话随访,最终确定并符合上述筛选标准的劣势组病例共 19 例,按性别、年龄、原发肿瘤部位 1:4 配比优势病例共 76 例,共计 95 例。

入选病例中男性 54 例,女性 41 例,平均年龄(60±13)岁。其中优势组平均年龄(67±16)岁,劣势组平均年龄(58±12)岁,两组一般资料比较(表 1),差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究为基金课题项目的回顾研究部分,课题研究方案已通过中国中医科学院西苑医院伦理委员会批准。

表 1 两组患者基线资料比较 [例(%)]

项目	优势组(76 例)	劣势组(19 例)	P
性别			
男性	45(59)	9(47)	0.35
女性	31(41)	10(53)	
年龄			
≥60 岁	39(51)	14(74)	0.08
<60 岁	37(49)	5(26)	
肿瘤部位			
直肠癌	31(41)	7(37)	0.75
结肠癌	45(59)	12(63)	
转移部位			
肺转移	36(47)	8(42)	0.68
肝转移	44(58)	14(74)	0.21
骨转移	6(8)	3(16)	0.29

4 观察指标及方法 本研究采用回顾性病例对照研究方法,制定晚期结直肠癌优劣势人群特征信息提取表,对患者病历原始资料中的信息进行提取,包括基本情况(性别、年龄)、疾病信息(肿瘤部位、初诊时间、分期)、中医证型(以病历记录中出现频率最高的证型为准)、中医体质(根据病历记录的所有初诊、复诊中医四诊信息综合确定患者平均中医体质状态^[13])。本研究的主要结局为晚期结直肠癌的优、劣势生存组(优势组或劣势组),主要暴露因素为患者中医证型及中医体质。

5 统计学方法 由两位研究者(本文第一作者与第二作者)分别独立对 95 份病例分别进行特征提取并汇总,建立 Excel 数据库。研究统计分析部分与人民大学统计学院合作进行,采用 SPSS 21.0 进行统计分析,对入选病例基本情况以及中医特征进行描述统计分析,利用 χ^2 检验对两组间中医证型、体质进行比较,采用 Logistic 回归分析模型对影响优、劣势组生存结局的中医证型、体质进行分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

讨 论

1 两组中医证型及中医体质分布比较(表 2)
劣势组中肝脾不和证比例高于优势组($P = 0.004$)。优势组血瘀型体质比例多于劣势组($P=0.048$);劣势组中阳虚型体质比例多于优势组($P=0.04$)。

表 2 两组中医证型与中医体质分布比较 [例(%)]			
证型/体质	优势组(76 例)	劣势组(19 例)	P
中医证型			
肝肾亏虚	18(24)	2(11)	0.210
肝脾不和	15(20)	10(53)	0.004
脾肾亏虚	33(43)	6(32)	0.350
肺脾亏虚	7(9)	0(0)	0.170
肺肾亏虚	3(4)	1(5)	0.800
中医体质			
平和型	1(1)	0(0)	0.620
气虚型	24(32)	8(42)	0.390
阳虚型	1(1)	2(11)	0.040
阴虚型	9(12)	2(11)	0.870
湿热型	5(7)	0(0)	0.750
气郁型	11(14)	3(16)	0.890
痰湿型	5(7)	3(16)	0.196
血瘀型	20(26)	1(5)	0.048

2 晚期结直肠癌优、劣势生存结局影响因素回归分析(表 3) 中医肝脾不和证、血瘀体质是优、劣势生存结局的独立预后因素。而阳虚体质未发现与优、劣势生存结局存在相关性。

表 3 晚期结直肠癌优、劣势生存结局影响因素回归分析						
	单因素回归分析			多因素回归分析		
	OR	95% CI	P	AOR	95%CI	P [△]
性别						
女	1.00	—	—	—	—	—
男	0.62	0.23-1.70	0.35	—	—	—
年龄						
<60 岁	1.00	—	—	—	—	—
≥60 岁	2.66	0.87-8.11	0.09	—	—	—
肿瘤部位						
直肠癌	1.00	—	—	—	—	—
结肠癌	1.18	0.42-3.34	0.75	—	—	—
中医证型						
非肝脾不和	1.00	—	—	1.00	—	—
肝脾不和	4.52	1.56-13.08	0.005	4.36	1.43-13.36	0.01
中医体质						
非阳虚型	1.00	—	—	1.00	—	—
阳虚型	8.82	0.76-103.02	0.08	6.16	0.49-77.44	0.16
非血瘀型	1.00	—	—	1.00	—	—
血瘀型	0.16	0.02-1.24	0.08	0.10	0.01-0.81	0.03

注:△为肝脾不和、阳虚体质、血瘀体质分别在控制了性别、年龄及肿瘤部位后进行多因素分析的结果

目前较少有研究探索中医证型、中医体质与晚期结直肠癌患者生存结局之间的相关性。本研究采用回顾性病例对照研究方法,探讨中医证型、中医体质与晚期结直肠癌优、劣势生存结局的关系。结果提示,中医证型肝脾不和证与劣势生存结局存在显著关系,而中医血瘀体质与优势生存结局显著相关。这一结论提示,中医特征因素在结直肠癌的预后判断中可能具有一定作用,值得深入探索与研究。

本研究发现,肝脾不和证与晚期结直肠癌劣势组生存结局有一定相关性。本课题组同期对早中期结直肠癌患者中医证型与术后复发转移相关性的研究发现,肝脾不和证患者出现复发转移的风险较高^[14]。针对中医证候本质的研究表明,中医肝郁证与情绪压力、抑郁有一定相关性^[15]。情绪压力不仅能够增加肿瘤转移的可能,且对晚期肿瘤患者生活质量存在一定的影响^[16,17]。因此,对晚期结直肠癌患者进行中医辨证论治,对存在肝郁表现的患者及时给予疏肝解郁治疗具有一定的意义。

本研究还发现血瘀体质与晚期结直肠癌优势预后存在一定的正相关性。本课题组一项针对晚期肠癌患者基因检测与中医证候要素比较性研究发现,RAS 野生型患者中血瘀证型出现频率显著高于其他证型^[18]。目前已知 RAS 野生型结直肠癌患者具有较好的预后,因此血瘀证可能与 RAS 基因状态有关,从而影响晚期结直肠癌生存结局。此外,目前晚期结直肠癌靶向治疗药贝伐珠单抗的作用机制是阻断肿瘤新生血管生成^[19],血瘀证或血瘀体质可能通过抗血管生成作用机制影响晚期结直肠癌患者预后。但上述假说仍需进一步前瞻性的临床及基础研究加以验证。

本研究存在以下不足之处:(1)由于回顾性研究的限制,对患者中医特征信息的收集存在一定局限性,未纳入其他可能影响生存结局的治疗意愿、经济情况、教育程度、依从性分析等因素,因此有可能存在一定的偏倚;(2)作为回顾性病例对照研究,本研究主要结局指标为晚期结直肠癌患者优、劣势分组,由于随访时间上的差异,未能采用生存分析方法对生存时间以及生存事件进行回归分析;(3)对于中医证型的采集与分析着重于脏腑辨证,由于回顾性病例采集的限制,对于湿热内蕴等结直肠癌常见的虚实夹杂证未能充分记录与分析。

在下一步的研究中,本课题组将设计前瞻性队列研究,以不同中医证型或体质为暴露因素,同时加入治

疗意愿、社会经济背景、生活方式等相关因素,对晚期结直肠癌患者进行长期的随访与观察,进一步验证本研究提出的上述假说。在此基础上,建立结直肠癌中医个体化治疗预后模型,并通过设计基础实验研究从中医证型、中医体质的角度深入探索中医治疗晚期肠癌的可能作用靶点与机制。

参 考 文 献

- [1] Chen W. Cancer statistics: updated cancer burden in China [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 1.
- [2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115–132.
- [3] Lee YC, Lee YL, Chuang JP, et al. Differences in survival between colon and rectal cancer from SEER data [J]. PloS One, 2013, 11(8): e78709.
- [4] Andreatos N, Ronnekleiv-Kelly S, Margonis GA, et al. From bench to bedside: clinical implications of KRAS status in patients with colorectal liver metastasis [J]. Surg Oncol, 2016, 25(3): 332–338.
- [5] 许云, 杨宇飞. 结直肠癌中医药研究进展与思考 [J]. 世界中医药, 2014, 9(7): 828–832.
- [6] 杨宇飞, 陈崭新, 许云, 等. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者生存期和生活质量的随机对照研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(2): 111–114.
- [7] 许云, 赵爱光, 谷晓红, 等. 218 例大肠癌根治术后中医辨证规律的临床研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2011, 13(6): 938–943.
- [8] Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization classification of tumours of the digestive system [M]. Lyon: IARC Press, 2000: 1–193.
- [9] National Comprehensive Cancer Network. (NC-CN) Clinical practice guidelines in oncology. colon Cancer, Version 2. 2017 [EB/OL]. http://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/colon.pdf.
- [10] 郑筱萸主编. 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: 207–224.
- [11] 沈自尹. 中医虚证辨证参考标准 [J]. 中西医结合杂志, 1983, 3(2): 117.
- [12] Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial [J]. Lancet Oncol, 2014, 15(10): 1065–1075.
- [13] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定 (ZYYXH/T 157–2009) [J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(4): 303–304.
- [14] 邹超, 林存洁, 赵诚和, 等. 结直肠癌术后中医证型与预后相关性的巢式病例对照研究 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(6): 1040–1045.
- [15] 薛飞飞. 基于数据挖掘的肝郁脾虚证研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2008.
- [16] Wei D, Tian Y, Gao H, et al. Patient distress and emotional disclosure: a study of Chinese cancer patients [J]. J Cancer Educ, 2013, 28(2): 346–351.
- [17] Occhipinti S, Chambers SK, Lepore S, et al. A longitudinal study of post-traumatic growth and psychological distress in colorectal cancer survivors [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0139119.
- [18] 许仲宁, 杨宇飞, 何斌, 等. 晚期结直肠癌中医治疗优势病例特点探讨分析 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(4): 277–279, 288.
- [19] Ciombor KK, Goldberg RM. Update on Anti-angiogenesis therapy in colorectal cancer [J]. Curr Colorectal Cancer Rep, 2015, 11(6): 378–387.

(收稿: 2016–08–29 修回: 2017–06–22)

责任编辑: 赵芳芳