

· 临床论著 ·

# 清胰化积方化裁联合西药治疗 232 例胰腺癌术后患者回顾性研究

宋利斌 刘鲁明 陈 颢 陈 震 孟志强 花永强 高惠峰 王 鹏

**摘要 目的** 观察清胰化积方(QYHJF)化裁联合西药治疗胰腺癌术后患者疗效。**方法** 回顾性收集 2013 年 1 月—2014 年 12 月接受中西医结合治疗的 232 例胰腺癌术后患者的临床资料,按服中药时间分为中药治疗 $\geq 3$  个月组(127 例)与中药治疗 $< 3$  个月组(105 例)。采用 Kaplan-Meier 生存曲线和 Log-rank 检验观察两组临床特点、治疗方法和总体生存率。**结果** 232 例患者治疗后 1 年生存率 52%, 2 年生存率 24%, 3 年生存率 18%, 中位生存时间 15.43 个月。中药治疗 $\geq 3$  个月组: 1 年生存率 76%, 2 年生存率 41%, 3 年生存率 32%, 中位生存时间 20.77 个月; 中药治疗 $< 3$  个月组: 1 年生存率 38%, 2 年生存率 12%, 3 年生存率 2%, 中位生存时间 9.69 个月。中药治疗 $\geq 3$  个月组生存情况优于 $< 3$  个月组( $P = 0.001$ )。**结论** 服用 QYHJF 化裁 3 个月以上可延长胰腺癌术后患者生存时间。

**关键词** 胰腺癌; 清胰化积方; 术后; 生存率

Retrospective Study of 232 Post-operative Patients with Pancreatic Cancer Treated by Modified Qingyi Huaji Formula Combined with Western Medicine SONG Li-bin, LIU Lu-ming, CHEN Hao, CHEN Zhen, MENG Zhi-qiang, HUA Yong-qiang, GAO Hui-feng, and WANG Peng Department of Integrative Oncology, Fudan University Shanghai Cancer Center, Shanghai(200032)

**ABSTRACT Objective** To observe Modified Qingyi Huaji Formula(QYHJF) combined with Western medicine for post-operative pancreatic cancer patients. **Methods** We performed a retrospective study of 232 post-operative pancreatic cancer patients treated by QYHJF from Jan. 2013 to Dec. 2014. The patients were assigned to taking QYHJF $\geq 3$ -month group (127 cases) and  $< 3$ -month group (105 cases) according to the time of treatment. The clinical characteristics, treatment approaches and overall survival were analyzed by Kaplan-Meier method and Log-rank test. **Results** The results showed that overall 1-, 2-, 3-year survival rates were 52%, 24% and 18% respectively, and median survival was 15.43 months. The 1-, 2-, 3-year survival rates for QYHJF treatment  $\geq 3$ -month group patients were 76%, 41% and 32%, with a median survival of 20.77 months, while those for  $< 3$ -month group were 38%, 12% and 2%, with a median survival of 9.69 months. Compared with  $< 3$ -month group, patients in QYHJF treatment  $\geq 3$ -month group had a better survival ( $P = 0.001$ ). **Conclusion** QYHJF treatment for more than 3 months could prolong the survival time of post-operative patients with pancreatic cancer.

**KEYWORDS** pancreatic cancer; Qingyi Huaji Formula; post-operation; survival rate

胰腺癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤之一,具有早期诊断困难,恶性程度高,转移早、预后极差的特点<sup>[1]</sup>,其发病率在全球范围内呈上升趋势。尽管胰腺

癌初诊时仅 15% ~ 20% 的患者可以接受根治性手术切除,手术仍为目前胰腺癌治疗的最有效的治疗手段<sup>[2,3]</sup>。现代医学技术的飞速发展使许多肿瘤患者在过去 30 年的治疗中生存获益,但胰腺癌整体生存率却未见明显提高,术后 1 年生存率仍徘徊在 30% ~ 40%, 2 年生存率不足 20%; 尤其是复发患者,对放、化疗敏感性差,预后极差<sup>[3]</sup>。

前期研究发现清胰化积方(Qingyi Huaji Formula, QYHJF)化裁联合西药治疗晚期胰腺癌,

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No. 81173461); 第六批全国老中医药专家学术经验继承工作项目(No. 2017125)

作者单位: 复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科(上海 200032)

通讯作者: 刘鲁明, Tel: 021 - 64175590, E-mail: llm1010@

163.com

DOI: 10. 7661/j.cjim. 20180512. 011

1 年、3 年、5 年生存率及中位生存期均明显优于化疗组<sup>[4,5]</sup>。前瞻性随机对照研究进一步提示,以 QYHJF 为主治疗晚期胰腺癌可延长患者生存期<sup>[6]</sup>。本研究通过胰腺癌术后 232 例患者回顾性研究,旨在评估 QYHJF 为主治疗胰腺癌术后患者的临床价值。

## 资料与方法

1 诊断标准 参照胰腺癌病理或细胞学诊断标准<sup>[7]</sup>。

2 纳入及排除标准 纳入标准:符合诊断标准;生存时间 $\geq 3$ 个月;2013 年 1 月—2014 年 12 月间根据恶性肿瘤中医诊疗指南<sup>[8]</sup>使用中药者;具有完整病史、用药记录及随访资料。排除标准:未使用中药者或使用中药不足 1 个月者(不包括在此期间死亡者)。

3 一般资料 收集 2013 年 1 月 1 日—2014 年 12 月 31 日期间在复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科病理确诊的胰腺癌术后病例,随访自患者临床确诊日起至死亡或失访。共收集到 232 例病理确诊者。年龄 32~81 岁,平均(59 $\pm$ 9)岁。主要观察对象分为中药治疗 $\geq 3$ 个月组与中药治疗 $< 3$ 个月组。两组基本情况比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。共 187 例检测了 CA199,其中 $\geq 500$  U/mL 75 例,30~500 U/mL 68 例,正常范围 44 例。

## 4 治疗方法

4.1 中药治疗 (1)所有患者均接受 QYHJF (组成:半枝莲 30 g 白花蛇舌草 15 g 蛇六谷 15 g 豆蔻 5 g 绞股蓝 30 g 生薏苡仁 30 g 灵芝 30 g)口服治疗,每日 1 剂。(2)在基本方的基础上,根据临床证候对患者进行辨证分型<sup>[8]</sup>,适当加以相应药物。热毒型加柴胡 10 g、黄芩 12 g、半夏 10 g、大黄 3 g、枳实 10 g 等;湿热型加茵陈 15 g、大黄 3 g、栀子 10 g 等;湿阻型加半夏 10 g、苍术 10 g、陈皮 6 g、茯苓 15 g 等。(3)在基本方的基础上,部分患者服用八宝丹、槐耳颗粒、消癌平、华蟾素等中成药<sup>[9]</sup>。

4.2 化学药物治疗 全身化疗采用吉西他滨(Gemzar)为主的联合化疗方案<sup>[10]</sup>。动脉介入化疗选用吉西他滨(Gemzar)和顺铂(DDP)或奥沙利铂(L-OHP),间隔 4 周重复<sup>[11]</sup>。

4.3 放射治疗 采用三维适形放疗技术,靶区包括胰腺肿瘤区及周边淋巴引流区,常规分割照射,剂量 40~50 Gy(1.8~2 Gy/d)。

5 研究方法 随访以门诊、住院和电话相结合的方法分别进行随访。生存时间计算以患者手术确诊日

表 1 两组患者基本情况比较 (例)

临床因素	病例数	中药治疗		P
		$\geq 3$ 个月 (127 例)	$< 3$ 个月 (105 例)	
性别				
男	146	82	64	
女	86	45	41	0.571
年龄				
$< 65$ 岁	166	84	82	
$\geq 65$ 岁	66	43	23	0.057
原发部位				
胰头、胰颈	131	71	60	
胰体、胰尾	101	56	45	0.895
转移				
无	97	59	38	
有	135	68	67	0.141
CA199(U/mL)				
$< 500$	112	72	40	
$\geq 500$	75	38	37	0.070
手术方式				
姑息手术	30	14	16	
根治手术	202	113	89	0.432
术后放疗				
胰腺局部放疗	47	26	21	
未行放疗	185	101	84	0.929
术后化疗				
化疗	187	103	84	
未化疗	45	24	21	0.869
病理				
导管腺癌/黏液癌	221	120	101	
囊腺癌/腺泡细胞癌/腺鳞癌/其他	11	7	4	0.758
AJCC 分期				
I~II期	110	64	46	
III~IV期	122	63	59	0.356

为起点,以死亡日、失访日或随访截至日为终点,以月为单位计算,最后随访日:2017 年 6 月 30 日,失访 7 例(3.02%)。

6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行分析,以 Kaplan Meier 法表示生存曲线,计算生存率,以时序检验(Log-rank test)比较各候选预后因子的组间生存差异;多因素分析采用 Cox 风险比例回归模型, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1 两组患者生存率比较(图 1) 232 例患者治疗后总 1 年生存率 52%,2 年生存率 24%,3 年生存率 18%,中位生存时间 15.43 个月。中药治疗 $\geq 3$ 个月 127 例:1 年生存率 76%,2 年生存率 41%,3 年生存率 32%,中位生存时间 20.77 个月;中药治疗 $< 3$ 个月 105 例:1 年生存率 38%,2 年生存率 12%,3 年生存率 2%,中位生存时间 9.69 个月,中药治疗 $\geq 3$ 个月组生存期明显高于中药治疗 $< 3$ 个月患者( $P = 0.001$ )。

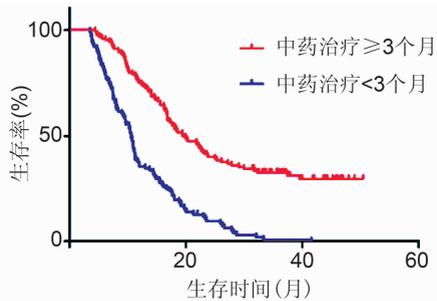


图 1 两组患者生存率比较

2 转移组与未转移组生存率比较(表 2) 在术后转移组 135 例中,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存率明显优于中药治疗  $< 3$  个月组( $P = 0.001$ );术后未转移组 97 例中,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存率明显优于中药治疗  $< 3$  个月组( $P = 0.001$ )。

表 2 转移组与未转移组生存率比较 [例(%)]

组别	例数	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率	P
转移	135				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	68	52(76.4)	28(41.2)	22(32.3)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	67	20(29.8)	5(7.5)	2(2.9)	
未转移	97				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	59	44(74.5)	24(40.6)	19(32.2)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	38	17(44.7)	5(13.1)	0(0.0)	

3 不同 AJCC 分期患者治疗后生存率比较(表 3) 无论在早、中、晚期,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存率均明显优于中药治疗  $< 3$  个月组( $P = 0.001$ )。

表 3 不同 AJCC 分期患者治疗后生存率比较 [例(%)]

AJCC 分期	例数	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率	P
I - II 期	110				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	64	48(75.0)	27(42.1)	22(34.3)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	46	22(47.8)	8(17.3)	0(0.00)	
III - IV 期	122				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	63	48(76.1)	26(41.2)	20(31.7)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	59	18(30.5)	6(10.1)	1(1.6)	

4 术后化疗与未化疗者治疗后生存率比较(表 4) 232 例胰腺癌术后患者中,接受术后化疗与未接受术后化疗者中,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存率均明显优于中药治疗  $< 3$  个月组( $P = 0.001$ )。

表 4 术后化疗与未化疗者治疗后生存率比较 [例(%)]

组别	例数	1 年生存率	2 年生存率	3 年生存率	P
术后化疗	187				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	103	80(77.6)	43(41.7)	36(34.9)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	84	36(42.8)	13(15.4)	2(2.3)	
术后未化疗	45				
中药治疗 $\geq 3$ 个月	24	16(66.7)	8(33.3)	6(25.0)	0.001
中药治疗 $< 3$ 个月	21	4(19.0)	0(0.0)	0(0.0)	

5 影响患者预后多因素分析(表 5) 手术方式、化疗、放疗、AJCC 分期、转移与否和服用 QYHJF 中药为影响患者生存和预后的重要因素( $P < 0.05$ )。

表 5 影响患者预后多因素分析

临床因素	回归系数( $\beta$ )	P	HRExp(B)(95%CI)
手术方式	0.847	0.000	2.333(1.519 - 3.584)
化疗	0.397	0.027	1.487(1.045 - 2.116)
放疗	0.427	0.024	1.533(1.057 - 2.221)
部位	0.287	0.068	1.332(0.979 - 1.812)
AJCC 分期	-0.907	0.019	0.404(0.189 - 0.860)
转移	0.823	0.030	2.277(1.082 - 4.789)
QYHJF 中药	-0.088	0.000	0.916(0.896 - 0.936)

## 讨 论

胰腺癌是恶性肿瘤治疗的难点和焦点之一。手术仍为目前最有效的治疗手段,但大多数患者确诊时已属晚期,丧失了手术机会<sup>[1,2]</sup>,能够手术切除的仅 15%,中位生存期 15 ~ 17 个月,5 年生存率 5% ~ 7% 左右<sup>[12,13]</sup>。自 1975 年至今,胰腺癌的 5 年生存率仅从 2% 提高至 6%,其死亡率几乎为 100%<sup>[14]</sup>。由于对复发转移胰腺癌患者化疗、放疗均不敏感,寻找更有效的治疗和预防复发、转移方法,成为目前迫切的临床需求,是胰腺癌治疗的难点。

前期研究已证实,以 QYHJF 为主综合治疗胰腺癌,治后 1 年生存率 25.0%,3 年生存率 14.1%,5 年生存率 8.4%;生存期明显延长,且不良反应少<sup>[15]</sup>。许多患者长期带瘤生存,其中 13 例 5 年以上生存者,最长带瘤生存时间至今已经达 20 年<sup>[16]</sup>。

笔者回顾性研究了 232 例胰腺癌术后及术后复发转移采用 QYHJF 化裁联合西药治疗的患者,结果提示,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存明显优于中药治疗  $< 3$  个月组,胰腺癌术后转移与否、不同 AJCC 分期、化疗与未化疗者中医药治疗后生存比较发现,中药治疗  $\geq 3$  个月组生存同样优于中药治疗  $< 3$  个月组。多因素分析提示,以 QYHJF 为主中西医结合治疗胰腺癌术后及术后复发转移患者具有重要的临床价值。进一步验证了 QYHJF 在胰腺癌综合治疗中的重要作用,反证了胰腺癌患者“湿热蕴结”病机和“清热化湿”治则的科学性。

中药治疗恶性肿瘤以延长带瘤生存为优势,不再以单纯追求肿瘤缩小为目标,而是以获取更大生存收益为目的。本研究受研究经费、观察时间、研究条件等限制尚存诸多不足之处,有待进一步完善,如从分子水平阐述中西医结合的协同作用机制、扩大样本量进行临床对照试验研究、对肿瘤微环境相关指标进行观察等。这都值得在今后的工作中进一步观察与研究。

综上,以 QYHJF 化裁为基础的中西医综合疗法

在胰腺癌治疗中具有优越性,尤其是中药治疗 $\geq 3$ 个月以上对胰腺癌术后患者的长期生存具有重要价值,值得进一步加以研究。

利益冲突:所有作者宣布无相关利益冲突。

### 参 考 文 献

- [1] Li HY, Cui ZM, Chen J, et al. Pancreatic cancer: diagnosis and treatments[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36(3): 1375-1384.
- [2] Hurwitz HI, Uppal N, Wagner SA, et al. Randomized, double-blind, phase II study of ruxolitinib or placebo in combination with capecitabine in patients with metastatic pancreatic cancer for whom therapy with gemcitabine has failed[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(34): 4039-4047.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017[J]. *CA Cancer J Clin*, 2017, 67(1): 7-30.
- [4] 沈晔华, 刘鲁明, 孟志强, 等. 以清胰化积方为主的中西医结合治疗晚期胰腺癌 64 例生存分析[J]. *中医杂志*, 2009, 50(1): 39-42
- [5] 沈晔华, 刘鲁明, 孟志强, 等. 清胰化积中药联合动脉灌注化疗及放疗治疗无法手术切除胰腺癌患者 41 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2010, 51(12): 1093-1097.
- [6] Ouyang HQ, Wang P, Meng ZQ, et al. Multimodality treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine [J]. *Pancreas*, 2010, 40(1): 120-125.
- [7] Sobin LH, Wittekind C. For the international union against cancer. TMN classification of malignant tumours[M]. New York: NY, Wiley-Liss, 2002:

87-89.

- [8] 林洪生主编. 恶性肿瘤中医诊疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 400-421.
- [9] 刘平主编. 中成药临床应用指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2017: 161-166.
- [10] Nakai Y, Isayama H, Sasaki T, et al. A multicentre randomised phase II trial of gemcitabine alone vs. gemcitabine and S-1 combination therapy in advanced pancreatic cancer: GEMSAP study [J]. *Br J Cancer*, 2012, 106(12): 1934-1939.
- [11] 沈晔华, 刘鲁明, 朱晓燕, 等. 清胰化积中药联合动脉灌注化疗及放疗治疗无法手术切除胰腺癌患者 41 例临床研究[J]. *中医杂志*, 2010, 51(12): 1093-1096.
- [12] Witkowski ER, Smith JK, Tseng JF. Outcomes following resection of pancreatic cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2013, 107(1): 97-103.
- [13] Ryan DP, Hong TS, Bardeesy N. Pancreatic adenocarcinoma [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371: 1039-1049.
- [14] Li HY, Cui ZM, Chen J, et al. Pancreatic cancer: diagnosis and treatments[J]. *Tumour Biol*, 2015, 36: 1375-1384.
- [15] Liu LM, Wu LC, Lin SY. Therapeutic evaluation on advanced pancreatic cancer treated by integrative Chinese and Western medicine: clinical analysis of 56 cases [J]. *Chin J Integr Med*, 2003, 9(1): 39-43.
- [16] 徐燕立, 高嵩, 刘鲁明, 等. 晚期胰腺癌长期生存患者 20 例临床分析[J]. *中华中医药杂志*, 2014, 29(8): 2679-2681.

(收稿: 2017-08-23 在线: 2018-06-21)

责任编辑: 赵芳芳

## 中国中西医结合杂志社获第四届中国出版政府奖先进出版单位奖

我国新闻出版领域的最高奖——第四届中国出版政府奖 2018 年 1 月 17 日正式公布! 中国中西医结合杂志社获先进出版单位奖!

中西医结合医学, 是我国经历了半个多世纪的自主创新研究, 在世界上首创的一门新兴交叉学科, 是我国为数不多的在世界上独创的新学科之一。中西医结合医学已赢得国内及国际公认, 促进越来越多的国家重视开展传统医药与现代医药结合研究, 涌现出如日本的结合医学、韩国结合医学、美国结合医学研究等不同特点的结合医学, 表明全球性结合医学研究正在兴起。这些不同特点的结合医学均源于中国的中西医结合医学研究, 体现了我国中西医结合医学在世界范围的示范和带动作用。

中国中西医结合杂志社创办于 1981 年, 现出版《中国中西医结合杂志》和 *Chinese Journal of Integrative Medicine* 两本期刊。在三十多年里, 中国中西医结合杂志社在主编陈可冀院士的带领下以及编辑部努力下, 不断发展壮大并获得无数荣誉。同时为中西医结合以及中医的发展做出了重要贡献。

杂志社的发展也离不开广大作者、读者以及专家的关心与厚爱, 离不开主办单位和主管单位的大力支持。杂志社愿与诸位同道继续前行, 齐心合力共同发展中西医结合与中医事业!