

· 专题笔谈 ·

中西医结合治疗胰腺癌的机遇与挑战

刘鲁明



刘鲁明教授

胰腺癌恶性程度高,预后差,目前仍缺乏有效治疗手段,1 年生存率不足 30%,5 年生存率 2% 左右,晚期患者近乎 100% 死亡,素有“癌中之王”之称^[1]。胰腺癌属于中医学“癥瘕”、“积聚”和“伏梁”等范畴,现代中医各医家对胰腺癌中医病机认识分为以脾虚为主和以邪实(痰、湿、热、毒等)为

主两种主流观点,临床治则和治法迥异,治疗效果也不理想。2001 年,笔者回顾性研究发现,化疗加中药组生存期明显优于单纯化疗组,肿瘤缩小以及主症好转情况亦较优($P < 0.05$)^[1]。至今 17 年过去了,至 2017 年底课题组采用中西医结合疗法共治疗 3 730 例胰腺癌患者,其中病理确诊 2 986 例。在病理确诊服用中药 >3 个月的 1 452 例患者中,1 年以上生存者 753 例,2 年以上 259 例,3 年以上 133 例,5 年以上 52 例。这是中西医结合治疗胰腺癌的宝贵经验和真实世界数据。毫无疑问,无论近期疗效还是远期疗效,中西医结合治疗胰腺癌已经获得了自信。笔者拟对该研究过去 17 年历程进行回顾和探讨。

2002 年,要进行中医治疗胰腺癌研究,必须面对 4 个问题:(1)胰腺癌的中医“核心病机”究竟是什么?“脾虚”为主还是“邪实”为主?(2)针对胰腺癌本身的中医治疗根本治则是什么?(3)如果确立根本治则,选何种方剂和中药材较适合胰腺癌治疗?(4)如果中医药有效,有效方剂、药物的作用机制是什么?

1 胰腺癌治疗基本理论的建立

1.1 胰腺癌“核心病机”是“湿热蕴结”理论假说的形成 首先,笔者继承导师于尔辛教授健脾理气治则治疗肝癌经验,将其以病机为基础治疗癌症思想移植到胰腺癌治疗,发现与肝癌不同,“湿热蕴结”是贯穿于胰腺癌发病始终的病机,并发现胰腺癌清热化

湿法疗效显著,长期带瘤生存者治疗病机不变是关键。

其次,根据古籍中对有关疾病症状、体征和预后等的记载和分析,胰腺癌主要归属于“伏梁”、“癥瘕”、“积聚”等病症范畴。关于积聚、癥瘕等病机认识较多。认为邪“留而不去,穿舍于肠胃之外,募原之间,留着于脉,稽留而不去,息而成积”(《灵枢·百病始生》)。“已有所结。气归之,津液留之,邪气中之,凝结日以易甚,连以聚居为昔瘤,以手按之坚”(《灵枢·刺节真邪篇》)。“皆太阴湿土之气,始因外感内伤气郁,医误补而留之以成积”(《医学入门》)^[2]。“黄家所得,从湿得之”(《金匱要略·黄疸病》)。“风湿所搏,热气郁蒸,所以发生为黄疸”(《圣济总录·黄疸门》)^[3]。确认胰腺癌的起病和发展特点与湿、热的致病特点相符,其临床表现均与“湿、热”的形成密切相关,“湿、热”的形成是本病发生发展的关键病机^[4,5]。

胰腺癌的病因病机用下表简单归纳之,见图 1。

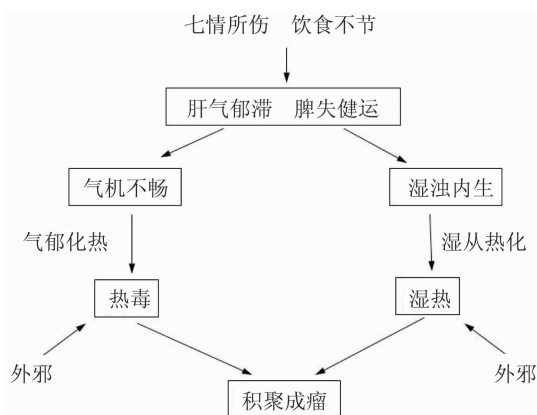


图 1 胰腺癌中医病因病机图

1.2 胰腺癌基本治则和以清胰化积方为基础的中西医结合方案 根据前述认识,胰腺癌为湿热蕴积所致,清热化湿法应作为胰腺癌治疗基本治则,以清胰化积方为主的中西医结合治疗应贯穿胰腺癌治疗全程。1997 年 10 月,笔者应邀参加杭州某 59 岁女性晚期胰腺癌患者会诊,该患者在浙江大学医学院附属第二医院手术后无法切除而关腹,病理确诊为低分化腺癌,已腹腔内播散。术后 1 个月患者仍腰背疼痛不止,每晚仅睡眠 3~4 h。根据中医辨证采用三仁汤加减治疗 7 天后,明显好转。该患者治疗后病情稳定,未

给予放疗、化疗等,仅采用中药。该患者至今仍然存活良好,已生存 21 年。清胰化积方由白花蛇舌草、半枝莲、蛇六谷、绞股兰、白豆蔻组成,其中半枝莲清热解毒、化湿消肿为君药,白花蛇舌草、蛇六谷化痰散结为臣药,绞股兰扶助正气为佐,白豆蔻化湿和胃、行气宽中为使,全方共奏清热解毒、化湿散结之功。在此基础上建立以清胰化积方为主的中西医结合治疗胰腺癌方案^[1],见图 2。



图 2 清胰化积方为主中西医结合治疗胰腺癌临床方案示意

2 清胰化积方为主的中西医结合治疗晚期胰腺癌临床研究

2.1 以清胰化积方为主的中西医结合治疗晚期胰腺癌 2007 年采用回顾性队列研究分析 2002—2005 年 134 例接受中药治疗的晚期胰腺癌。清胰化积方治疗组 64 例,1 年生存率 25.0%,3 年生存率 14.1%,5 年生存率 8.4%,中位生存期 7.6 个月。该组 7 例患者带瘤存活 5 年以上,其中最长者仍健在,已带瘤生存 16 年。而对照组 70 例,1 年生存率 10.0%,3 年生存率 2.9%,无 5 年生存者,中位生存期 4.2 个月。说明根据辨证的非清胰化积方可能并不适合胰腺癌治疗,值得加以关注^[6]。

2.2 清胰化积方为主的中西医结合治疗胰腺癌肝转移临床研究 2010 年采用队列研究分析 2002—2007 年采用本方案治疗的 164 例病理确诊为胰腺癌的患者。结果提示:清胰化积方组 1 年生存率 18.3%,3 年生存率 8.8%,5 年生存率 7.0%,中位生存期 4.7 个月。清胰化积方治疗患者中位生存期明显优于其他组,证实本中西医结合治疗胰腺癌模式的有效性,其中清胰化积方是独立的预后相关因素。验证了清胰化积方在胰腺癌综合治疗中的作用^[7]。

2.3 清胰化积方结合动脉灌注化疗及放疗治疗晚期胰腺癌前瞻性随机对照 II 期临床试验 2004 年 3 月—2009 年 3 月笔者发起一项“清胰化积方结合动脉灌注化疗及放疗治疗晚期胰腺癌前瞻性随机对照 II

期临床试验”。80 例纳入统计,清胰化积中药组 41 例,安慰剂对照组 39 例。全组随访时间 1.1~54.7 个月(中位值 4.3 个月),无失访病例。中药组和对照组的中位生存期分别为 5.1 个月和 4.2 个月($P=0.046$);两组临床受益率分别为 45.0% 和 23.7% ($P=0.048$)。两组治疗中最常见的不良反应如骨髓抑制,消化道反应如恶心、呕吐,以及肝功能一过性异常,粒细胞减少、血小板减少、贫血、恶心、呕吐、谷丙转氨酶升高、碱性磷酸酶升高发生率均无明显差异。提示清胰化积方与化疗、放疗具有协同作用,可延长患者生存期,改善临床受益率,且不增加放化疗的不良反应。该治疗方案是安全、有效的晚期胰腺癌治疗方案^[8]。

2.4 232 例胰腺癌术后清胰化积中药为主治疗的临床研究 2017 年通过清胰化积方为主中西医结合治疗 232 例胰腺癌术后患者临床回顾性研究,发现服中药 ≥ 3 个月 127 例,1 年生存率 76%,2 年生存率 41%,3 年生存率 32%,中位生存期 20.77 个月,明显优于 < 3 个月组($P=0.00$);胰腺癌术后转移与否、不同 TNM 分期、化疗与未化疗者清胰化积方为主治疗后生存比较,服用中药 ≥ 3 个月组生存期均明显优于服中药 < 3 个月组($P=0.001$)。提示以清胰化积方为主为基础的中西医结合治疗在胰腺癌治疗中具有优越性,服中药 ≥ 3 个月以上对胰腺癌术后患者的长期生存具有重要价值^[9]。

3 清胰化积方以 Ski 和胰腺癌干细胞为治疗靶点的胰腺癌机制研究 清胰化积方治疗机理研究发现,该方可抑制裸小鼠人胰腺癌 SW1990 细胞,并发现伴随着胰腺癌细胞增殖的抑制,有 7 个基因(包括 IF44、HLA-DRB3、QSCN6、EEF2、Ski、CRMP1、EIF2C1)治疗后表达下调。其中 Ski mRNA 表达下调明显。后续研究进一步发现,Ski/TGF/Smads 信号通路介导的清胰化积方抑制人胰腺癌细胞生长作用机制,确立清胰化积方治疗晚期胰腺癌的临床疗效、可能机制及分子作用靶点。明确了 Ski 不同表达介导了人胰腺癌 SW1990 细胞对清胰化积方治疗的不同反应性,清胰化积方对 Ski 高表达人胰腺癌治疗效果较好。通过对 Ski 表达情况的检测可用于预测肿瘤对治疗的反应,筛选潜在有效的中医药适用人群。此外,还明确清胰化积方可抑制胰腺癌干细胞自我更新和增殖分化,可降低胰腺癌干细胞表面标志物表达、核转录因子 SOX-2 和 Nanog 表达,抑制 Sonic Hedgehog 信号通路,是患者带瘤生存的关键机制^[10,11]。

4 结语 中医药治疗晚期胰腺癌作用明显,近期疗效如改善患者生活质量,远期疗效如长期带瘤生存,

均优于国内外同类报道。清胰化积方为主中西医结合治疗胰腺癌临床疗效显著,晚期胰腺癌 3 年生存率达 14.5%,相比化疗组罕见 3 年生存率,无数患者因此消除了恐惧心理,增强了战胜疾病的信心。

机制研究发现 Ski 不同表达介导了 SW1990 细胞对清胰化积方治疗的不同反应性,提示通过对 Ski 表达情况的检测在一定程度上可用于预测肿瘤对清胰化积方治疗的反应,用于筛选潜在有效的适用人群,明确该方可抑制胰腺癌干细胞自我更新和增殖分化是带瘤生存的关键机制,这对于中西医结合抗肿瘤治疗具有重要的价值。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 明·李梴. 医学入门[M]. 北京: 中国中医药出版社, 1995: 374.
- [3] 宋·赵信. 圣济总录. 卷第六十. 黄疸总论[M/CD]. 长沙: 湖南电子音像出版社.
- [4] Liu LM. Comprehensive therapy of pancreatic cancer by integrative traditional and Western medicine[J]. Chin J Integr Med, 2004, 10(3): 236–237.
- [5] 刘鲁明. 胰腺癌的中医病因病机与辨病论治[J]. 中

医结合学报, 2008, 6(12): 1297–1299.

- [6] 沈晔华, 刘鲁明, 孟志强, 等. 清胰化积方为主综合治疗晚期胰腺癌 64 例生存分析[J]. 中医杂志, 2009, 50(1): 39–42.
- [7] Ouyang HQ, Peng W, Meng ZQ, et al. Multimodal treatment of pancreatic cancer with liver metastases using chemotherapy, radiation therapy, and/or Chinese herbal medicine[J]. Pancreas, 2011, 40(1): 120–125.
- [8] 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, 1100.
- [9] 宋利斌, 刘鲁明, 陈颢, 等. 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[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(8): 932–935.
- [10] Wang P, Chen Z, Meng ZQ, et al. Ski acts as therapeutic target of Qingyihuaji Formula in the treatment of SW1990 pancreatic cancer[J]. Integr Cancer Ther, 2010, 9(1): 50–58.
- [11] Gao S, Pan Y, Song L, et al. Nanog predicts poor prognosis in human pancreatic cancer and is downregulated by Qingyihuaji Formula in pancreatic cancer stem cells[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016: 7028289.

(收稿: 2018–11–02 在线: 2018–12–17)

责任编辑: 赵芳芳

中国中医药信息研究会男科分会 2019 年学术年会暨广西中医、中西医结合学会男科分会 第八届学术年会暨第三届中国中西医结合男科高峰论坛征文通知

由中国中医药信息研究会男科分会主办, 广西中医、中西医结合学会男科分会承办, 广西中医药大学附属瑞康医院、广西中医药大学第一附属医院协办的中国中医药信息研究会男科分会 2019 年学术年会暨广西中医、中西医结合学会男科分会第八届学术年会暨第三届中国中西医结合男科高峰论坛, 将于 2019 年 4 月 18 日—21 日在广西南宁市召开。大会将进行男科热点聚焦、专家面对面、名中医经验传承、经方(药)在男科临床中的应用、男科科室与个人品牌建设、南北专病对话、男科疑难病例解析等专题报告。现将征文通知如下。

征文范围 (1) 信息技术在男科学中的应用; (2) 中医、中西医男科诊疗新技术、新方法、新进展; (3) 男科疾病(男性不育症、前列腺疾病、性功能障碍等)基础和临床研究; (4) 性医学、生殖医学、心理学等男科相关学科的研究进展; (5) 特色疗法治疗男科疾病的临床经验和体会; (6) 历代男科文献的发掘、整理与继承; (7) 男科疾病的相关检验学; (8) 男科名老中医学术经验传承及临证应用; (9) 其他与男科学相关的研究。

征文要求 (1) 所投论文必须是未公开发表的学术论文, 以论文摘要形式投稿, 摘要应包括题目、目的、方法、结果及结论, 字数限 800~1200 字, 不含图表。并写明作者姓名、工作单位、通讯地址、邮政编码、联系电话及电子邮箱。 (2) 论文一律用 word 文档格式排版; 字体格式: 宋体, 小 4 号字, 1.5 倍行距; (3) 本次会议全部采用网上投稿, 论文发至 zyyxnnk@126.com (稿件收到会自动回复), 请在电子邮件主题栏注明“2019 年男科征文”字样, 征文截稿日期为 2019 年 3 月 20 日(以邮件发送时间为准)。

征文评奖 大会举办优秀论文奖评选活动。奖项设置: 一等奖 3 名, 二等奖 5 名, 三等奖 8 名, 优秀奖 10 名。

联系方式 (1) 广西中医药大学附属瑞康医院男科, 杨文涛: 13878848625; (2) 天津中医药大学第一附属医院男科, 耿强: 022–27432592。