

· 论 坛 ·

中医药在结直肠癌治疗中的优势与展望

杨宇飞



杨宇飞教授

世界卫生组织(WHO)癌症研究机构最新发布的《全球癌症报告》提示,2018 年将有 1 800 万新增癌症病例,死亡 960 余万例;其中,结直肠癌为 180 万例,位列第三,死亡约 88 万例,位列第二^[1]。结直肠癌的发生与工业化进程相关,近 40 年来生活方式的改变和早诊早治使美国结直肠癌发病率每年下降 2%~3%,死亡率下降 52%^[2],而我国结直肠癌的发病率、死亡率却跃居肿瘤总发病率的第四位,总死亡率的第五位,且还在不断攀升,城市高于农村^[3],目前上海发病率已跃居第二位,形势严峻^[4]。

早中期结直肠癌通过根治术,加或不加化疗或放疗可使根治率达到 60%~70%;一项纳入 25 项高质量研究的 Meta 分析发现,未接受辅助化疗和接受辅助化疗的Ⅱ期、Ⅲ期结肠癌患者 5 年总生存率(overall survival, OS)分别为 81.4%、79.3% 和 49.0%、63.6%^[5]。近十年来新的化疗药、靶向药层出不穷,免疫疗法使晚期结直肠癌生存期不断延长,根据不同基因分型,应用当今最好治疗方法生存期在 18~33 个月^[6,7]。

面对来势汹汹的结直肠癌发病率和病死率快速增长,中国的肿瘤医务工作者必须有积极应对措施,才能实现“健康中国”,两个“百年计划”的宏伟目标。2016 年《中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)》^[8]明确提出:发挥中医药在治未病中的主导作用、重大疾病的协同作用和康复中的核心作用是国家的战略目标和定位。笔者从事结直肠癌中西医结合临床研究 20 余年,结合笔者团队系列工作和近十年文献来看结直肠

癌在中国的研究现状,越来越多的中医结直肠癌研究结果使笔者充满信心,希望再经过十年不懈努力,我国结直肠癌发病率和病死率从井喷式增长转变为下降,其中中医药将发挥主要作用。

1 中医药在结直肠癌治未病中的主导作用

1.1 癌前病变研究 结直肠癌的发病主要与生活方式密切相关,癌前病变是结直肠癌的腺瘤样变或炎性息肉,西医多采用肠镜下微创切除治疗。但镜下切除并不降低腺瘤性息肉的再发、复发及癌变,仍需进行密切随访。中医药治疗结直肠癌前病变主要以抑制其复发为主,主要采用内治法、外治法以及内外结合方法。张凤敏等^[9]运用培土生金法(参苓白术散)干预脾虚湿瘀型腺瘤性大肠息肉,培土生金法能有效改善腺瘤性大肠息肉患者的临床症状,降低体重指数(body mass index, BMI)和甘油三酯(triglyceride, TG)水平,减少息肉的复发。陈绮婷等^[10]采用随机对照方法,观察健脾理肠汤预防腺瘤样大肠息肉术后复发疗效,结果显示健脾理肠汤可以有效降低腺瘤样大肠息肉术后复发率。韦艳碧^[11]采用随机对照方法,观察阳和汤加减治疗 160 例内镜治疗后腺瘤性息肉患者,在控制复发率及伴随症状的改善上有效。黄文广等^[12]采用理气六君子汤治疗腺瘤样大肠息肉内镜切除术后患者,提示益气健脾活血化瘀法可以降低息肉复发率,改善预后。

1.2 抗转移复发研究 Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌目前主要治疗手段是外科手术切除,Ⅱ期高危和Ⅲ期术后需要行辅助化疗,直肠癌需要新辅助或辅助放疗,西医常规治疗后的Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ期,经过 5 年随访无复发转移即为治愈。各分期的 5 年生存率分别为:Ⅰ期为 93.2%,ⅡA 期为 84.7%,ⅡB 期为 72.2%,ⅢA 期为 83.4%,ⅢB 期为 64.1%,ⅢC 期为 44.3%,Ⅳ期为 8.1%^[13]。ⅣA 期结直肠癌肝转移患者转化治疗后再接受根治手术 5 年生存率超过 50%^[14,15]。中医药在抗转移复发治疗中有一定作用,笔者团队早期 222 例队列研究结果显示,Ⅱ~Ⅲ期结直肠癌术后中西医结合治疗 1、2、3、4、5 年复发转移率分别为 0%、2.06%、12.37%、13.40%、14.94%;术后未用中药 5

基金项目:国家重点研发计划中医药现代化研究重点专项(No. 2017YFC1700604);重大疑难疾病中西医临床协作试点项目[No. 国中医药办医政函(2018)275];国家中医药管理局中医药传承与创新“百千万”人才工程(岐黄工程)[No. 国中医药人教函(2018)288]

作者单位:中国中医科学院西苑医院肿瘤诊疗部(北京 100091)

Tel: 010-62835355, E-mail: yyf93@vip.sina.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20201011. 191

年复发转移率分别为 5.00%、24.48%、31.63%、39.79%、44.82%^[16]。笔者团队另一项“科技部十一五支撑计划”国际合作项目在中国 8 个分中心进行的 312 例 II 期和 III 期结直肠癌前瞻队列研究显示,高暴露(使用辨证论治中药时间超过 1 年)与更好的无病生存期(disease-free survival, DFS, $HR: 0.62$, 95% $CI: 0.39 \sim 0.98$)和 OS ($HR: 0.31$, 95% $CI: 0.14 \sim 0.68$)相关^[17]。

2 中医药在结直肠癌治疗中的协同作用主要表现在化疗期

2.1 中医药联合化疗提高化疗完成率

II 期高危和 III 期结直肠癌根治术后辅助化疗 5 年相对存活率分别提高 7.4% 和 17.9%^[18],另有一项大型荟萃分析显示,对于 III 期结直肠癌,根治术后辅助化疗可以提高 14.6% 的根治率^[5],但实际临床工作中因为化疗毒性导致完成率下降或减化疗药量比比皆是, Grothey A 等^[19]研究发现, III 期结肠癌, FOLFOX 方案 6 个月化疗完成率为 70.2%, CapeOX 方案 6 个月化疗完成率仅为 64%。近 1/3 的 III 期结直肠癌患者无法从术后化疗中获益。中医药在化疗期间同用,有可能减轻化疗不良反应,提高化疗完成率,从而提高根治率。研究发现 CapeOX 方案, 3 级以上不良反应的发生率为 41%, 其中消化道反应和骨髓抑制的发生率分别为 14.5% 和 23.3%^[20]; 中医药可改善结肠癌患者氟尿嘧啶+亚叶酸方案引起的恶心^[21], 改善化疗药物伊立替康引起的胃肠道反应^[22], 并提高奥沙利铂的抗癌疗效^[22]。笔者在 20 余年临床和科研过程中, 根据化疗期两个不同阶段的特点, 创新性提出中医药减轻化疗毒副作用的“三部曲”: 化疗第一阶段第一周健脾和胃来减轻消化道反应, 第二阶段第二周脾肾双补以减轻骨髓抑制, 期间如果因为正气亏虚外邪侵袭(骨髓抑制导致的感染发热), 及时给予清热解表之剂, 可以阻断感染的进程, 节约费用也明显提高生活质量, 提高化疗完成率, 临床取得满意的疗效^[23]。

2.2 中医药联合化疗减轻化疗神经毒性

据报道, 含奥沙利铂的化疗方案导致的 1 级以上神经毒性的发病率为 80%~90%^[24,25], 且西医缺乏有效手段。中国中医科学院西苑医院肿瘤科承担的北京市科委 2012 年重大科技项目子课题, 通过随机双盲安慰剂对照临床研究亚组分析证明, 对奥沙利铂及紫杉醇导致的神经毒性, 活血通络方外洗, 有效率明显高于黄芪桂枝五物汤组及安慰剂组, 为中医药改善奥沙利铂引起的周围神经毒性提供了高质量的临床研究证据^[26]。目前活血通络方正在澳大利亚西悉尼大学

附属医院做随机对照临床验证。

3 中医药在肿瘤康复治疗中的核心作用

肿瘤康复医学针对肿瘤患者由于疾病本身或各种治疗所造成的身体、心理、功能、障碍进行治疗, 以帮助患者回归社会、回归家庭、回归岗位为最终目的, 进而达到肿瘤患者康复的目的, 需要贯穿肿瘤患者从诊断到康复全过程。肿瘤康复治疗需要多学科协作团队, 包括西医、中医、护士、物理师、营养师、康复师、心理治疗师、社会工作者等共同协作完成, 其中中医各种适宜技术和方法极具中国特色, 可以让患者受益。笔者团队前期针对 486 位医生、413 位护士和 540 例患者调查显示: 营养康复、症状改善、心理康复需求分别为 67.0%、64.7% 和 54.6%; 39% 的医生表示在过去的 1 年里 30% 的患者曾提出过康复需求; 16% 的护士表示有 50% 患者提出过康复需求; 96.7% 的医生和 71.6% 的护士认为我国肿瘤康复事业处于起步阶段^[27]。目前笔者团队正在开展结直肠癌全程康复方案研究, 针对放射性直肠炎、膀胱炎的治疗, 造瘘口的护理, 化疗引起神经损伤中医综合治疗, 正在实施的多学科肿瘤康复门诊都受到患者一致好评。

4 展望

中医药在恶性肿瘤防治中的作用, 亟待中医界的一类证据。既往的研究大多存在样本量小、非多中心等不足。作为组长单位, 2017 年笔者承担科技部国家重点研发计划“中医药现代化研究”重点专项“胃肠恶性肿瘤二级预防、协同化疗与抗转移复发的中医药方案循证评价研究”(No. 2017YFC1700600), 涉及胃、肠两个病种, 癌前病变、协同化疗与抗转移复发三个环节, 预计纳入超过 2 000 例受试者。其中, 由南京中医药大学程海波副校长负责的课题“消癌解毒方防治结直肠癌前病变临床循证评价及其疗效机制研究”, 继承国医大师周仲瑛的癌毒理论, 运用消癌解毒方治疗结直肠腺瘤性息肉, 降低其再复发及恶变率, 预计纳入病例数 400 例; 由笔者负责的课题“健脾补肾序贯方对结肠癌辅助化疗协同作用及机制研究”, 结合既往 20 余年的临床及众多科研项目, 预计纳入研究病例 400 例, 明确健脾补肾序贯治疗协同化疗, 提高化疗完成率及化疗期间生活质量的作用; 由中国中医科学院西苑医院吴煜主任负责的课题“健脾化痰法提高结直肠癌术后根治率的评价及机制研究”纳入病例 350 例, 评价健脾化痰法提高 II、III 期结直肠癌术后根治率的疗效和安全性。通过这三个环节的研究, 为中医药在防治癌前病变、协同化疗增效减毒及抗转移复发三个方面的作用提供可靠的循证医学证据。另有中国中

医学院西苑医院与北京肿瘤医院共同承担重大疑难中西医结合临床协作项目,共同制定结直肠癌中西医结合诊疗专家共识,提高中西医结合治疗结直肠癌的科学性和规范性。

笔者承担的另一项科技部十二五国际合作项目“六味地黄汤和四君子汤提高结直肠癌治愈率现代机理研究”(No. 2013DFE33050)是探讨早中期结直肠癌在西医治疗基础上进行 1 年以上中医治疗降低复发转移的机理,探讨中医优势和劣势人群的特点以及经方在治疗中所起的作用,其结果可见最近即将发表的相关文章。

走中国人自己的路,摸索出中国人最适合的治疗方案是我们的职责所在,降低我国的结直肠癌发病率和病死率是我们的努力方向。

参 考 文 献

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Colorectal cancer mortality rates in adults aged 20 to 54 years in the United States, 1970-2014[J]. JAMA, 2017, 318(6): 572-574.
- [3] 万青, 郑荣寿, 曾红梅, 等. 2011 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2015, 25(1): 1-10.
- [4] 上海市疾病预防控制中心. 2014 年上海市恶性肿瘤发病率[J]. 上海预防医学, 2018, 30(8): 718-719.
- [5] Böckelman C, Engelmann BE, Kaprio T, et al. Risk of recurrence in patients with colon cancer stage II and III: A systematic review and meta-analysis of recent literature[J]. Acta Oncologica. 2015, 54(1): 5-16.
- [6] Castleberry AW, Güller U, Tarantino I, et al. Discrete improvement in racial disparity in survival among patients with stage IV colorectal cancer: a 21-year population-based analysis[J]. J Gastrointest Surg, 2014, 18(6): 1194-1120.
- [7] Venook AP, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. Impact of primary tumor location on overall survival and progression-free survival in patients with metastatic colorectal cancer: Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance) [J]. J Clin Oncology, 2016, 24(15): 3504.
- [8] 中华人民共和国国务院. 中医药发展战略规划纲要(2016—2030 年)[OL]. (2016-02-26) [2020-09-23]. http://www.gov.cn/xinwen/2016-02/26/content_5046727.htm.
- [9] 张凤敏, 黄广文, 胡庆昌, 等. 培土生金法防治腺瘤性大肠息肉的临床研究[J]. 广州中医药大学学报, 2017, 34(5): 650-654.
- [10] 陈绮婷, 谢伟昌, 李京伟, 等. 健脾理肠汤预防腺瘤性大肠息肉术后复发临床观察[J]. 广州中医药大学学报, 2020, 37(1): 30-35.
- [11] 韦艳碧. 阳和汤防治结肠腺瘤性息肉再发 80 例疗效观察[J]. 四川中医, 2014, 32(9): 105-107.
- [12] 黄广文, 周正, 黎丽和. 益气健脾活血化瘀法对腺瘤性大肠息肉内镜切除后复发的疗效观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(9): 42-44.
- [13] Edge SB, Sobin LH, Page DL, et al. Re: Colon cancer survival rates with the New American Joint Committee on Cancer sixth edition staging[J]. J Natl Cancer Inst, 2005, 97(6): 463-464.
- [14] Choti MA, Sitzmann JS, Tiburi MF, et al. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases[J]. Ann Surg, 2002, 235(6): 759-766.
- [15] Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases[J]. Ann Surg, 2005, 241(5): 715-722.
- [16] 关佳慧, 杨宇飞, 吴煜, 等. 中西医结合治疗减少 II ~ III 期结肠直肠癌根治术后复发转移 222 例队列研究的再随访[J]. 癌症进展, 2010, 8(2): 193-195.
- [17] Xu Y, Mao JJ, Sun L, et al. Association between use of traditional Chinese medicine herbal therapy and survival outcomes in patients with stage II and III colorectal cancer: A multicenter prospective cohort study[J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2017, doi: 10.1093/jncimonographs/igx015.
- [18] Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, et al. Association between adherence to National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer[J]. Cancer, 2013, 119(8): 1593-1601.
- [19] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. N Engl J Med, 2018, 378(13): 1177-1188.
- [20] Masahito K, Takeharu Y, Takayuki Y, et al. Safety data from the phase III Japanese ACHIEVE trial: part of an international, prospective, planned pooled analysis of six phase III trials comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy for stage III colon cancer[J]. ES-

- MO Open, 2018, 3(3): e000354.
- [21] Mok TSK, Yeo W, Johnson PJ, et al. A double-blind placebo-controlled randomized study of Chinese herbal medicine as complementary therapy for reduction of chemotherapy-induced toxicity [J]. Ann Oncol, 2007, 18(4): 768-774.
- [22] Kummar S, Copur MS, Rose M, et al. A phase I study of the Chinese herbal medicine PHY906 as a modulator of irinotecan-based chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer [J]. Clin Colorectal Cancer, 2011, 10(2): 85-96.
- [23] 杜欣, 杨宇飞, 许云, 等. 中医药减少Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌根治术后复发转移的用药规律分析 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2014, 16(1): 21-26.
- [24] Shinya S, Shuichi N, Yusuke I, et al. A cross-sectional survey of methods for controlling hand-foot syndrome in patients receiving capecitabine treatment [J]. Mol Clin Oncol, 2018, 9(4): 443-448.
- [25] Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S, et al. Oral capecitabine as an alternative to i. v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial [J]. Ann Oncol, 2003, 14(12): 1735-1743.
- [26] Zhang D, He B, Sun LL, et al. Multicenter randomized double-blind controlled clinical study of Huoxue Tongluo Recipe external washing in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy [J]. World J Integr Tradit Western Med, 2020, 6(1): 9-17.
- [27] 孙凌云, 杨宇飞. 中国老年肿瘤康复的任务与展望 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2015, 17(12): 2466-2469.
- (收稿: 2020-09-23 在线: 2020-10-30)
责任编辑: 赵芳芳

欢迎订阅 2021 年 *Chinese Journal of Integrative Medicine*

Chinese Journal of Integrative Medicine (《中国结合医学杂志》) 是由中国中西医结合学会、中国中医科学院主办的国际性学术期刊, 旨在促进结合医学及替代医学的国际交流, 及时发表结合医学或替代医学领域的最新进展、趋势以及临床实践、科学研究、教育、保健方面经验和成果的科学论文。1995 年创刊, 由中国科学院院士陈可冀担任主编。设有述评、专题笔谈、论著、临床经验、病例报道、综述、药物相互作用、法规指南、学术探讨、思路与方法、跨学科知识、会议纪要、书评、读者来信等栏目。本刊被多种国际知名检索系统收录, 如: Science Citation Index Expanded (SCI-E)、Index Medicus/Medline、Chemical Abstracts (CA)、Abstract Journal (AJ)、CAB Abstracts、CAB International、Excerpta Medica (EMBASE)、Expanded Academic、Global Health、Google Scholar、Index Copernicus (IC)、Online Computer Library Center (OCLC)、SCOPUS 等。本刊于 2007 年被 SCI-E 收录。2020 年 6 月底科睿唯安公布 2019 年本刊 SCI 影响因子为 1.545。2010 年 10 月 1 日与汤森路透集团签约, 正式采用 ScholarOne Manuscripts 在线投审稿系统。

Chinese Journal of Integrative Medicine 为大 16 开本, 铜版纸印刷, 彩色插图, 2011 年改为月刊, 80 页, 国内定价为 60.00 元/期, 全年定价: 720.00 元。国际标准刊号: ISSN 1672-0415, 国内统一刊号: CN 11-4928/R, 国内邮发代号: 82-825, 海外发行由 Springer 公司代理。国内订户在各地邮局均可订阅, 也可直接汇款至本社邮购。

地址: 北京海淀区西苑操场 1 号, 中国中西医结合杂志社, 邮政编码: 100091; 电话: 010-62886827, 62876547, 62876548; 传真: 010-62876547-815; E-mail: cjim_en@cjim.cn; 网址: http://www.cjim.cn。