

益气化痰解毒方抗胃癌复发转移 201 例临床研究

舒 鹏 刘沈林 王瑞平
(江苏省中医院, 江苏南京 210029)

摘 要 目的:探讨益气化痰解毒方对胃癌术后患者复发转移的干预作用。方法:采用前瞻性队列研究方法,在江苏省中医院、江苏省肿瘤医院、南京市鼓楼医院和解放军八一医院开展了多中心研究,入组胃癌Ⅱ、Ⅲ期术后患者共 429 例,其中有效病例 397 例。试验组 201 例,采用益气化痰解毒方配合化疗;对照组 196 例,采用单纯化疗。对两组复发转移率进行统计学分析。结果:(1)2 组无病生存曲线比较显示,试验组较对照组有显著优势,其中以 2 组Ⅲ期患者差异尤为明显。(2)试验组 2 年复发转移率 20.27%,3 年复发转移率 27.11%,均低于对照组的 31.05%和 39.18%。结论:益气化痰解毒方具有降低胃癌Ⅱ、Ⅲ期术后患者复发转移风险的作用。

关键词 胃癌术后 复发转移 益气化痰解毒方 中西医结合疗法 多中心研究
中图分类号 R735.2 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)04-0023-02

进展期胃癌 5 年总生存率仍在 50%左右,而复发转移是死亡的主要原因。据国内统计,胃癌Ⅱ、Ⅲ期患者术后 2~3 年内复发转移率高,一旦发生复发转移,晚期患者的中位生存期仅为 8~10 个月^[1]。如何降低肿瘤的复发转移始终是医学研究的热点和难点问题。2008 年,我院联合江苏省肿瘤医院、南京市鼓楼医院和解放军八一医院开展了多中心大样本的临床队列研究,采用中医干预治疗,与单纯西医治疗组进行比较,取得了较好的临床疗效。

1 临床资料

1.1 一般资料 2009 年 5 月~2013 年 6 月期间在江苏省中医院、江苏省肿瘤医院、南京市鼓楼医院和解放军八一医院住院及门诊治疗的胃癌Ⅱ、Ⅲ期术后患者,共 429 例,其中有效病例 397 例,分为试验组和对照组。试验组 201 例:男性 137 例,女性 64 例;年龄 26~75 岁,平均年龄 60.5 岁;Ⅱ期患者 82 例,占 40.8%,Ⅲ期患者 119 例,占 59.2%。对照组 196 例:男性 141 例,女性 55 例;年龄 20~75 岁,平均年龄 57.0 岁;Ⅱ期患者 59 例,占 30.1%,Ⅲ期患者 137 例,占 69.9%。

1.2 诊断标准 胃癌的诊断标准参照《中国常见恶性肿瘤诊治规范》^[2]所制定的标准,分期标准参照《AJCC 肿瘤分期手册》^[3]所制定的标准。

1.3 纳入标准 病理学诊断符合胃癌诊断标准;病理分期为Ⅱ、Ⅲ期并已实施手术;中医辨证属脾虚为主,兼有气滞或中焦虚寒,或胃阴不足,或脾阳不运,或肝胃郁热者;KPS 评分 60 分以上,年龄在 18~75 岁之间;预计生存期 6 个月以上;签署知情同意书。

1.4 排除标准 转移性胃癌;组织病理学或影像学检查已明

确局部复发或远处转移者;妊娠期、哺乳期妇女;具有严重的原发性心血管病变、肝脏病变、肾脏病变、血液系统病变;法律规定的残疾患者(盲、聋、哑、智力障碍、精神障碍、肢体残疾);怀疑或确有酒精、药物滥用病史;过敏体质,如对 2 种或以上药物或食物过敏史者;或已知对本药成分过敏者。

2 治疗方法

2.1 试验组 胃癌根治术后,中医辨证治疗联合化疗。

2.1.1 中医辨证方法 基本方为益气化痰解毒方。药物组成:生炙黄芪,党参,茯苓,炒白术,当归,白芍,陈皮,半夏,三棱,莪术,石见穿,白花蛇舌草,炒谷麦芽,焦楂曲,炙甘草。加味:中虚气滞,脘痞腹胀,加苏梗、枳壳;中焦虚寒,胃脘隐痛,加桂枝、高良姜;胃阴不足,脘痛灼热,加北沙参、麦冬;脾阳不运,便溏次多,加炮姜炭、肉豆蔻;肝胃郁热,吞酸吐苦,加川连、淡吴茱萸、煅瓦楞子。

2.1.2 化疗方案 参照《NCCN 胃癌临床实践指南》(中国版)^[4]

(1)DCF 方案:多西他赛 75mg/m² 静滴第 1 天,每 21 天 1 次;奥沙利铂 160mg/m² 静滴第 1 天,每 21 天 1 次;5-Fu750mg/(m²·d) 24h 持续静滴,第 1~5 天每 21 天 1 次。共 4~6 个周期。

(2)FOLFOX4 方案:奥沙利铂 85~100mg/(m²·d)静滴 2h,第 1 天,每 21 天 1 次;亚叶酸钙 200mg/(m²·d)静滴 2h,第 1、2 天,每 21 天 1 次;5-Fu400mg/m² 静推,第 1、2 天,每 21 天 1 次;5-Fu600mg/(m²·d)持续静滴 22h,第 1、2 天,每 21 天 1 次。共 4~6 个周期。

2.2 对照组 胃癌根治术后,单纯化疗。化疗方案同试验组。

2.3 给药方法及疗程 试验组患者于手术后,化疗同时开始根据辨证类型服用中药,使用饮片煎服,每天 2 次,每次 200mL,连续服药治疗 6 个月以上;对照组患者于手术后,进

基金项目:国家中医药管理局行业专项课题资助(200807022);江苏省中医院国家中医药管理局脾胃病研究基地建设资金资助(国中医药发[2008]23 号);江苏省高校优势学科建设工程项目资助(中西医结合 1006);国家中医药管理局刘沈林名老中医工作室资助(国中医药人教发[2011]41 号);江苏省中医药局国家中医临床研究基地开放性课题建设项目资助(苏中医政[2011]57 号)

行化疗,疗程同试验组。

3 疗效观察

3.1 疗效指标 试验组、对照组 2 年、3 年复发转移率及无病生存概率。

3.2 疗效评价方法 复发转移的判断:胃镜及病理检查判断患者是否出现局部复发;胸腹部 CT(B 超)、ECT 或局部组织活检等检查判断患者是否出现远处转移。

3.3 数据处理方法 采用 SPSS 13.0 统计分析软件。定性指标以百分率表示;定量指标以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示。2 组对比分析,定性资料采用 χ^2 检验;定量资料符合正态分布采用 t 检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义;不符合正态分布采用秩和检验, $P < 0.05$ 表示有统计学意义。

4 治疗结果

4.1 2 组复发转移率比较 就复发转移率而言,2 年的复发转移率为试验组 20.27%,对照组 31.05%,组间比较差异有统计学意义 ($P=0.0360$);3 年的复发转移率为试验组 27.11%,对照组 39.18%,组间比较差异也有统计学意义 ($P=0.0493$) (详见表 1、表 2)。

表 1 试验组、对照组不同时间点复发状况统计

观察时间 (年)	试验组 ($n=201$)		对照组 ($n=196$)	
	未复发例数	复发例数	未复发例数	复发例数
总	189	12	171	25
1~	128	14	127	28
2~	59	5	93	11
3~5	26	0	73	6

表 2 试验组、对照组不同时间点复发率比较

	试验组 ($n=201$)		对照组 ($n=196$)		z	P
	复发率	标准误	复发率	标准误		
1 年	0.0765	0.0205	0.1324	0.0252	1.72	0.0853
2 年	0.2027	0.0371	0.3105	0.0356	2.10	0.0360
3 年	0.2711	0.0475	0.3918	0.0389	1.97	0.0493

4.2 无病生存曲线比较 无病生存曲线显示,试验组较对照组总体表现出显著优势 ($\chi^2=6.2997, P=0.0121$);其中,2 组 III 期患者无病生存概率比较差异有统计学意义,试验组有显著优势 ($\chi^2=5.0211, P=0.0250$);试验组 II 期患者无病生存概率与对照组比较虽尚无统计学意义 ($\chi^2=0.0819, P=0.7747$),但已显示有一定优势,随着入组患者人数增多、随访时间延长,可能显示出其统计学意义。

4.3 多因素 Cox 比例风险模型分析 分析过程中采用逐步法分析结果显示,只有组别(试验组为 1,对照组为 0)、分期(2=II 期,3=III 期)2 个变量的差异有统计学意义。其中分期的风险值为 3.372,即 III 期肿瘤病人复发的风险为 II 期肿瘤病人的 3.372 倍。综合上述因素,分析结果显示,试验组复发的风险为对照组的 0.609 倍,即试验组降低了 39.1%的复发风险(详见表 3)。

表 3 复发率的多因素 Cox 比例风险模型分析结果

变量	参数值	风险比	卡方	P	风险比 95%CI	
					下限	上限
分期	1.21536	3.372	18.3566	<0.0001	1.934	5.879
组别	-0.49568	0.609	4.6767	0.0306	0.389	0.955

5 讨论

中医药是胃癌综合治疗的重要部分,其优势地位越来越受到医学界的重视^[1]。针对进展期胃癌,在手术、化疗后至复发转移的时段内,西医只是定期随访检查,等到肿瘤复发转移后再行治疗的现状^[2],我院肿瘤科在国医大师周仲瑛教授“癌毒”理论的基础上,根据病证特点并结合前期临床研究分析,进一步提出“脾虚瘀毒”是胃癌的主要病机,认为患者在脾虚正气不足的基础上,血液的高黏状态以及癌栓的形成是胃癌复发转移的重要条件,日久而成癌块^[3]。“瘀毒”内结是其关键因素,益气化瘀则是临床重要治疗方法。前期,我们对益气化瘀解毒方(刘沈林方)进行了一系列的实验研究。体外实验研究表明,该方具有明显诱导细胞凋亡、抑制侵袭黏附的作用^[4];可明显降低人胃癌 SGC7901 细胞对纤维连接蛋白的黏附能力,且抑制率呈浓度依赖性。动物实验表明,该方作用于血瘀证模型大鼠全血黏度值和红细胞聚集指数均有明显的降低,与空白组比较具有显著性差异 ($P < 0.01, P < 0.05$)^[5]。

本研究历时近 5 年,经过多中心中西医专家的协同努力,对多达 400 余例进展期胃癌进行了长期的干预和随访观察,研究结果表明,益气化瘀解毒方确能有效地降低进展期胃癌的复发转移风险,尤其对于风险较大的 III 期患者,试验组复发转移率明显低于对照组,无病生存曲线的优势亦更为显著。同时,研究结果还表明,该方对患者的症状改善和生存质量的提高亦有令人振奋的结果^[6]。

针对该研究存在的不足之处,我们还拟进一步深化细化临床研究,完善统计分析资料,使临床研究的数据更具科学性;并深入进行体内外实验研究,阐明其可能的相关机制,为提高我国胃癌中医治疗水平提供循证依据。

6 参考文献

- [1] 李鑫,卫蓉. 中医中药治疗胃癌的研究进展. 贵阳中医学院学报, 2012, 34: 116
- [2] 全国肿瘤防治办公室, 中国抗癌协会, 编. 中国常见恶性肿瘤诊治规范(第四分册). 北京: 北京医科大学、中国协和医科大学联合出版社, 1990: 10
- [3] F.L.Greene, D.L.Page, I.D.Fleming. 戈伟, 吴耀贵, 主译. AJCC 肿瘤分期手册. 6 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2009: 1
- [4] 孙燕, 金魁林, 林锋, 等. NCCN 胃癌临床实践指南. 中国版. (源自英文版 V.1.2008) 2008: GAST-C(2-1)
- [5] 陈雯, 舒鹏. 健脾扶正中药治疗胃癌的研究现状. 甘肃中医, 2011, 24(4): 76
- [6] 祁明浩, 刘沈林. 转化医学与胃癌中医临床研究. 中国中医药信息杂志, 2013, 3(20): 1
- [7] 刘沈林. 进展期胃癌临床证治特点探析. 江苏中医药, 2011, 43(11): 1
- [8] 舒鹏, 贡婷洁. 健脾养胃方对人胃腺癌 SGC7901 细胞株的生长抑制和诱导凋亡作用的实验研究. 江苏中医药, 2013, 45(3): 70
- [9] 王海丹, 朱莹莹, 刘沈林, 等. 胃癌安对 H22 荷瘤小鼠的抑瘤作用及对免疫功能影响的研究. 江苏中医药, 2013, 45(10): 69
- [10] 舒鹏, 武雯. 健脾养胃方联合化疗对胃癌 II、III 期末后干预作用的临床研究. 实用临床医药杂志, 2013, 17(3): 16

第一作者: 舒鹏(1970-), 女, 主任医师, 副教授, 硕士生导师, 研究方向为中西医结合消化肿瘤临床。shupengsp@163.com

收稿日期: 2014-01-09

编辑: 王沁凯