

· 临床论著 ·

结直肠癌术后患者中医证型及用药规律文献分析

张 彤 何文婷* 杨宇飞

摘要 目的 通过文献分析归纳结直肠癌术后中医证型分布和用药规律。**方法** 收集整理自 1996—2016 年中医药治疗结直肠癌术后患者的文献,采用改良 Jadad 评分量表对随机对照临床试验进行评价,对所选文献中的中医证型分布、中药使用频次等进行统计归类。**结果** 在检索出的 1 746 篇文献筛选出 16 篇文献,其中 12 篇为随机对照临床试验,纳入文献共涉及 1 509 例患者,其中 966 例患者接受中医治疗。12 篇随机对照临床试验的 Jadad 评分均低于 3 分,为低质量临床试验。文献中证型分布频率依次是:脾肾阳虚(23.6%)、气血亏虚(23.2%)、脾虚湿盛(19.5%)、脾气亏虚(16.5%)、气滞血瘀(11.2%)、肝肾阴虚(6.0%)。方剂中涉及 64 味中药,其中以白术、茯苓、甘草、黄芪、党参为代表的健脾益气类中药比例较多。5 篇文献(31.3%)报告了卡氏评分,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 结直肠癌术后的中医证型以“脾虚”为主要表现,兼有肾虚、痰湿、气滞、血瘀等,中医治法以健脾益气最为常见。

关键词 结直肠癌; 文献评价; 中医证型; 中药; 根治术后

Literature Evaluation of Chinese Medicine Syndrome Types and Medication Rules in Postoperative Patients with Colorectal Cancer ZHANG Tong, HE Wen-ting, and YANG Yu-fei *Oncology Department, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing (100091)*

ABSTRACT Objective To summarize the distribution of Chinese medicine (CM) syndrome types and the regularity of drugs used in postoperative patients with colorectal cancer by frequency analysis. **Methods** We collated the literature of postoperative patients with colorectal cancer treated by CM from 1996 to 2016. The modified Jadad scale was used to evaluate randomized controlled clinical trials. The CM syndrome types and the use of Chinese herbal medicine in the selected dissertation were statistically classified. **Results** Totally 16 papers were selected according to the criteria of the review in the retrieved 1 746 articles, including 12 randomized controlled clinical trials. A total of 1 509 patients were included in the literature, 966 patients were treated with CM. The Jadad scores of the 12 randomized controlled clinical trials were less than 3 points, which were low quality clinical trials. The pattern distribution frequency was: deficiency of Pi and Shen (23.6%), deficiency of qi and blood(23.2%), Pi deficiency induced damp abundance (19.5%), deficiency of Pi-qi (16.5%), qi stagnation and blood stasis (11.2%), Gan-Shen yin deficiency (6.0%). There were 64 Chinese herbs in the 16 papers. The proportion of herbs for invigorating Pi and benefiting Qi had obvious advantages, such as *Atractylodes macrocephala* Koidz., *Poria cocos*, *Glycyrrhiza uralensis*, *Astragalus membranaceus*, *Radix Codonopsis*. Five papers (31.3%) reported the KPS score, all of the differences were statistical significant ($P < 0.05$). **Conclusions** CM syndrome type of postoperative patients with colorectal cancer were characterized by Pi deficiency complicated with Shen deficiency, phlegm dampness, qi stagnation and blood stasis syndrome. “Strengthening Pi and supplementing qi” was the most common CM treatment for postoperative patients with colorectal cancer.

基金项目: 国家国际科技合作专项项目(No.2013DFE33050); 中国中医科学院自主选题项目(No.ZZ070854)

作者单位: 中国中医科学院西苑医院肿瘤科(北京 100091)

通讯作者: 杨宇飞, Tel: 010-62835436, E-mail: yyf93@vip.sina.cn

* 作者现在新疆维吾尔自治区中医医院肿瘤二科(乌鲁木齐 830014)

DOI: 10.7661/j.cjim.20180520.020

KEYWORDS colorectal cancer; literature evaluation; Chinese medicine syndrome types; Chinese herbal medicine; postoperative patients

流行病学资料显示,全球范围内结直肠癌在男性、女性中均为第三大常见恶性肿瘤,死亡率居所有恶性肿瘤第二位^[1]。在我国,结直肠癌的发病率逐年攀升,现居我国恶性肿瘤第三位,死亡率居第五位^[2]。中医药治疗恶性肿瘤有丰富的临床经验,在结直肠癌术后抗转移复发、提高患者生活质量等方面发挥着重要作用^[3,4],笔者对近 20 年中医药治疗结直肠癌术后患者的文献进行整理,归纳结直肠癌术后中医证型分布和用药规律,为完善结直肠癌中医治疗临床路径提供依据。

资料与方法

1 资料来源 以中国生物医学文献数据库(CBM)、中国期刊全文数据库(CNKI)、中文科技期刊数据库(VIP)、万方数据库为主要检索工具,检索 1996—2016 年收录的关于结直肠癌中医证候的文献。

2 检索策略 以“大肠癌”、“结直肠癌”为关键词进行一级检索,以“证”、“中医药”、“中药”、“中西医结合”为关键词进行二级检索,采用双人双机独立检索,直至检索到的文献数量一致为止。

3 文献选择标准 (1)符合结直肠癌西医诊断标准的术后患者的临床研究及临床观察,接受中医、中西医结合治疗并且有明确的中医辨证;(2)不采用综述、名医经验、个案报道、基础研究、并发症的治疗、外治法;(3)不采用无中医辨证、晚期结直肠癌、重复研究、中成药(包括中药注射剂)、无具体例数的文献。

4 资料提取及条目设置 全文阅读所纳入的文献后,提取下列信息并输入数据库中,条目包括:第一作者姓名、是否核心期刊、是否基金资助、中医证型、辨证标准来源、临床分期、病例数(治疗组和对照组)、接受中医治疗的时间长度、是否随机对照试验、总生存期、无疾病生存期、卡氏评分、中药处方信息。由于纳入文献中采用了多种不同的中医辨证标准,以及作者自身的临床辨证和语言习惯,导致文献中出现了多种意思相近但表述不完全一致的中医证型,如:气血双亏、气血不足、气血两虚、脾肾两虚、脾肾阳虚、脾肾不足,湿热蕴结、湿热内蕴、湿热瘀滞,脾气亏虚、脾气不足、脾虚等。参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],将表述相近的中医证型进行整理和统一。

5 文献评价(表 1) 采用改良 Jadad 评分量表对随机对照临床试验进行质量评价。

表 1 改良 Jadad 评分量表

条目	分级	说明	评分
随机序列的产生	恰当	计算机产生的随机数字或类似方法	2 分
	不清楚	随机试验但未描述随机分配的方法	1 分
	不恰当	采用交替分配的方法如单双号	0 分
随机化隐藏	恰当	中心或药房控制分配方案、或用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法	2 分
	不清楚	只表明使用随机数字表或其他随机分配方案	1 分
	不恰当	交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施	0 分
盲法	未使用		0 分
	恰当	采用了完全一致的安慰剂片或类似方法	2 分
	不清楚	试验陈述为盲法,但未描述方法	1 分
撤出与退出	不恰当	未采用双盲或盲的方法不恰当,如片剂和注射剂比较	0 分
		描述了撤出或退出的数目和理由	1 分
		未描述撤出或退出的数目或理由	0 分

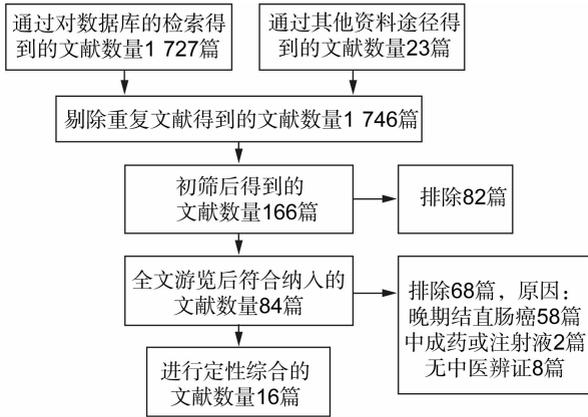
6 文献整理及统计 用 EXCEL 建立数据库,运用 SAS JMP 12.0 统计软件对文献内容进行统计分析,非正态分布计量资料采用中位数、四分位间距进行统计描述,计数资料用构成比进行统计描述。

结 果

1 文献筛选过程(图 1) 共检索到相关文献 1 746 篇。根据纳入、排除标准,初步筛选 166 篇文献。阅读全文后,剔除晚期结直肠癌、中成药研究、无具体病例数、无中医辨证的文献,最终纳入 16 篇文献^[6-21],其中随机对照试验 12 篇,回顾性研究 2 篇,病例对照研究 2 篇,核心期刊 9 篇,课题基金支持 5 篇。

2 随机临床试验文献质量评价(表 2) 12 篇文献均为 0~2 分,均为低质量临床试验。普遍存在的问题是未报告随机化隐藏(100%)、盲法(100%)、撤出与退出(91.7%),部分文献存在随机化方法不清楚(33.3%)或不恰当(33.3%)。

3 纳入病例数及治疗情况 16 篇文献中纳入病例数 54~228 例,共 1 509 例患者,其中 738 例患者



注:因多数研究者不重视在文献中清晰地报告研究类型,采用“随机”、“随机对照临床试验”、“临床观察”等检索词会遗漏大量的文献;鉴于本文的研究目的,无法具体限定为某方、某法,故检索词设定的较为宽泛,检索出大量的文献,浏览题目及摘要后得到初筛文献 166 篇,未进入初筛的文献大部分为基础研究

图 1 文献筛选流程

表 2 随机临床试验文献 Jadad 评分结果

文献序号及作者	随机序列的产生	随机化隐藏	盲法	撤出与退出	总分
[7] 吴国琳	2	0	0	0	2
[8] 尤建良	0	0	0	0	0
[9] 李国章	0	0	0	0	0
[10] 杨腾飞	0	0	0	1	1
[11] 王志峰	1	0	0	0	1
[12] 王怀璋	1	0	0	0	1
[13] 包益洁	2	0	0	0	2
[14] 韩力	2	0	0	0	2
[15] 周浩	2	0	0	0	2
[16] 潘敏求	1	0	0	0	1
[18] 王文萍	0	0	0	0	0
[19] 杨祖贻	1	0	0	0	1

接受中医治疗联合西医常规化疗,228 例患者仅接受中医治疗,均为治疗组,543 例患者仅接受西医常规化疗而无明确中医辨证,为对照组。738 例患者中,有 16 例患者接受的是姑息性切除手术,其余患者均接受根治性手术。化疗方案均为氟尿嘧啶类,或联合奥沙利铂,所涉文献均未描述是否联合放疗。

4 中医治疗时间(表 3) 16 篇文献中 9 篇报告了中医治疗时间,共涉及患者 370 例,中位中医治疗时间为 24 周,四分位间距 32 周。

表 3 各中医治疗时间病例数及文献数量

中医治疗时间(周)	病例数[例(%)]	文献数[篇(%)]
3	30(8.1)	1(11.1)
6	148(40.0)	3(33.3)
24	102(27.6)	3(33.3)
52	38(10.3)	1(11.1)
72	52(14.0)	1(11.1)

5 中医辨证标准及文献分布(表 4) 16 篇文献中有 11 篇文献报告了中医辨证标准来源,涉及的辨证标准共 6 个。

表 4 中医辨证标准及文献分布

中医辨证标准	文献数	比率(%)
中药新药临床研究指导原则	4	25.00
中医临床诊疗术语证候部分	2	12.50
中医虚证辨证参考标准	2	12.50
现代中医肿瘤学	1	6.25
中医诊断学	1	6.25
血瘀证诊断标准	1	6.25

6 中医证型分布(表 5) 16 篇文献中 6 个常见中医证型排序由高到低分别是:脾肾阳虚型、气血亏虚、脾虚湿盛、脾气亏虚、气滞血瘀、肝肾阴虚。

表 5 中医证型分布

中医证型	病例数	比率(%)	文献数	比率(%)
脾肾阳虚	184	23.6	4	25.0
气血亏虚	181	23.2	4	25.0
脾虚湿盛	152	19.5	5	31.3
脾气亏虚	129	16.5	3	18.8
气滞血瘀	87	11.2	2	12.5
肝肾阴虚	47	6.0	2	12.5

7 中药使用频数分布(表 6) 16 篇文献中 14 篇详细报告了中药,均为自拟方:扶脾益胃方、扶正和胃合剂、扶正解毒汤、健脾补肾方、健脾清肠方、胃肠安、益气调腑汤、脾肾方、复方肠安泰(5 篇方剂未命名),14 张方剂中共出现 64 味中药,共计 142 频次,按出现频次由多到少排名前 30 位见下表,其中如白扁豆等 35 味中药因只出现了 1 次,未在下表中详细列出。

表 6 中药使用频次分布

中药	频次	比率(%)	中药	频次	比率(%)
白术	11	17.2	败酱草	2	3.1
茯苓	11	17.2	补骨脂	2	3.1
甘草	10	15.6	炒谷芽	2	3.1
黄芪	9	14.1	陈皮	2	3.1
党参	7	10.9	丹参	2	3.1
白芍	4	6.2	黄连	2	3.1
半夏	4	6.2	苦参	2	3.1
薏苡仁	4	6.2	木香	2	3.1
半枝莲	3	4.7	砂仁	2	3.1
当归	3	4.7	山药	2	3.1
莪术	3	4.7	神曲	2	3.1
人参	3	4.7	升麻	2	3.1
山楂	3	4.7	太子参	2	3.1
熟地	3	4.7	野葡萄藤	2	3.1
白花蛇舌草	2	3.1			

8 总生存期、无疾病生存期 文献未报告总生存期、无疾病生存期。

9 卡氏评分 仅有 5 篇文献报告了联合中医治疗后,卡氏评分较单纯西医治疗提高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

讨 论

临床实践中发现,结直肠癌的中医证型具有“本虚标实”、“虚实夹杂”的证候特点,既往的关于结直肠癌中医证型的文献研究也符合这一规律。许云等^[22]采用聚类分析、因子分析等多因素分析方法,初步归纳 218 例结直肠癌根治术后的 7 大中医证型为别是:肠燥津亏、脾胃不足、脾气亏虚、肝阴亏虚,湿热内蕴、肝胃不和、肾气亏虚、阳虚湿停。赵海燕等^[23]采用聚类分析和主成分分析方法,总结 151 例结直肠癌辅助治疗期 5 类中医证型为:脾虚湿阻、气血亏虚、肝肾阴虚、湿热蕴结、瘀血内停。徐玉芬等^[24]总结 210 例结直肠癌患者围手术期中医证型分为 5 种证型:湿热蕴结、阴虚内热、脾气亏虚、阴血不足、气阴两虚。司富春等^[25]总结近 30 年结直肠癌中医证型后分为 7 个证型:湿热内蕴、脾肾阳虚、肝肾阴虚、气血双亏、瘀毒内阻、脾虚湿困、气滞血瘀。

无论从文献的数量还是治疗的病例数,大多数的结直肠癌患者与“脾虚”密切相关,兼有肾虚、痰湿、湿热、气滞、血瘀等证型。结直肠癌术后患者正气亏虚,气血不足,容易出现乏力、倦怠、纳差、面色少华、腹泻等以脾虚为主的症状。根治术后患者体内无肿瘤残存,所以很少能见到以痰瘀毒聚为表现的相关症状。“本虚标实”、“以虚为主”是结直肠癌术后中医辨证的主要特点。

临床中,结直肠癌术后围绕“脾虚”这一核心证候进行辨证论治已达成共识。以杨宇飞教授、郭勇教授为代表的治疗团队均非常重视“脾虚”在辨证和治疗中的地位^[26,27]。本研究在纳入的 16 篇文献的方剂中共出现 64 味中药,其中以“四君子汤”为代表的健脾益气类中药比例占据明显优势,其它药物多分布在行气化湿、清热解毒、养血活血等类别中,出现频次接近。这与实际临床相符合,因为中医的辨证论治体现的是个体化治疗原则,即使对于同一证型的治疗,治法上虽然一致,但具体用药会根据患者实际情况“随证加减”。

通过文献研究也发现诸多问题:(1)缺少高质量的随机对照临床试验,多数临床试验的报告甚至设计存在缺陷。Jadad 量表由 Alejandro Jadad-Bechara 制定,1996 年发表于《临床对照试验杂志》,用以评价随

机临床对照试验质量。改良 Jadad 量表在原基础上增加了 2 分随机化隐藏的权重。根据评分标准:1~3 分视为低质量,4~7 分视为高质量。根据本文献研究涉及的临床试验,大部分研究者不够重视方法学的报告,仅有 4 篇文献清楚的描述了随机化产生的方法。部分研究者对随机化的概念理解有误,如按照就诊/入组顺序分配,临床试验中常能见到的错误还有按照性别、受试者住院号、生日分配等;随机化隐藏及盲法可确保研究者和受试者均不知晓受试者分配的组别,避免选择性偏倚,随机分配隐藏及盲法不充分往往会夸大治疗效果,影响结论的真实性,需要研究者高度重视。所有临床试验均未报告退出及撤出情况,一部分可能的原因是这些临床试验多侧重于观察客观缓解率、化疗不良反应及生活质量的改善。(2)文献中缺少对总生存、无病生存期等生存指标的描述,可能是由于 II、III 期的结直肠癌手术根治率高,转移复发风险相对较低,部分患者可能到术后 5~7 年才可能出现转移复发,观察随访周期过于漫长,导致无法短期内总结生存指标。(3)存在辨证依据种类繁多、中医治疗时间长短不一、缺少统一的中医治疗标准等问题。建议课题研究者参照《SPIRIT 2013 声明:定义临床研究方案的标准条目》和《CONSORT 2010 声明:报告平行对照随机临床试验指南》的相关内容规范临床试验设计和论文撰写。只有通过科学的临床试验设计、严谨的科研质量管理、规范的论文报告,才能提供令人信服的数据证明中医药治疗包括结直肠癌在内的恶性肿瘤的有效性和安全性。

利益冲突:本文三位作者对文章的结果、结论均保持认可,对于本文章的观点无任何学术纷争。

参 考 文 献

- [1] Rebecca L, Siegel MPH, Kimberly D, et al. Global cancer statistics, 2015 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65(1): 5-29.
- [2] Chen W, Zheng R, Zeng H, et al. Annual report on status of cancer in China, 2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2015, 27(1): 2-12.
- [3] 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, 2014, 16(1): 21-26.
- [4] 李佳, 王文海. 中医药防治大肠癌复发转移的研究概况 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 255-258.
- [5] 郑筱萸主编. 中药新药临床研究指导原则(试行) [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 140, 223.
- [6] 吴静芳, 魏星, 裘华森. 大肠癌围手术期中医证候动态

- 变化规律临床研究[J]. 浙江中西医结合杂志, 2014, 24(6): 277-279.
- [7] 吴国琳, 余国友, 李剑平, 等. 扶脾益胃方治疗大肠癌术后化疗患者的近期疗效及其对免疫功能的影响[J]. 中国中药杂志, 2010, 35(6): 782-785.
- [8] 尤建良, 周留勇. 扶正和胃合剂治疗大肠癌 48 例[J]. 药学与临床研究, 2007, 15(1): 60-62.
- [9] 李国章, 徐港. 扶正解毒汤对结直肠癌根治术后患者的近期临床疗效[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(7): 1279-1280.
- [10] 杨腾飞. 化疗联合中药汤剂治疗术后气血双亏型大肠癌的疗效观察[J]. 临床医药文献杂志, 2016, 3(3): 461-464.
- [11] 王志峰. 化疗联合中药汤剂治疗术后气血双亏型大肠癌的疗效研究[J]. 临床医药文献杂志, 2015, 2(12): 2331.
- [12] 王怀璋, 王东飞, 王翠翠, 等. 化疗联合中药治疗大肠癌的临床观察[J]. 医药论坛杂志, 2015, 36(10): 33-34.
- [13] 包益洁, 邱艳艳, 胡送娇, 等. 健脾补肾方对大肠癌术后辅助治疗的疗效[J]. 上海医学, 2014, 37(11): 984-986.
- [14] 韩力, 潘永福, 黄春锦, 等. 健脾清肠方结合化疗治疗大肠癌术后临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2012, 46(5): 42-44.
- [15] 周浩, 沈克平. 胃肠安治疗大肠癌术后脾虚证的临床研究[J]. 上海中医药杂志, 2009, 43(6): 36-38.
- [16] 潘敏求, 潘博, 黎月恒. 益气调腑汤配合化疗治疗大肠癌 43 例临床观察[J]. 湖南中医药导报, 2003, 9(11): 12-14.
- [17] 刘静安, 张悦红. 中西医结合治疗大肠癌术后 154 例临床观察[J]. 中草药, 2000, 31(5): 367-368.
- [18] 王文萍, 王垂杰, 刘放, 等. 中药复方肠安泰预防大肠癌术后转移 80 例临床观察[J]. 北京中医药大学学报, 2003, 26(2): 60-62.
- [19] 杨祖贻, 刘超, 罗洁, 等. 中药联合化疗治疗Ⅲ期大肠癌术后患者的临床研究[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2005, 12(2): 190-192.
- [20] 雷海龙. 中药结合 FOLFOX4 方案对术后结直肠癌患者治疗实效性探讨[J]. 中国现代医生, 2016, 54(4): 271-274.
- [21] 屠德敬, 赵海燕, 谷建钟, 等. 75 例大肠癌患者化疗前后中医证候变化临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2009, 27(8): 1678-1680.
- [22] 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, 2011, 13(6): 938-942.
- [23] 赵海燕, 屠德敬, 夏溪, 等. 151 例辅助治疗期大肠癌患者中医证候分布研究[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(4): 861-864.
- [24] 徐玉芬, 王辉, 郭勇, 等. 围手术期大肠癌患者中医症状特点及证型分布规律初步分析[J]. 中华中医药杂志, 2013, 28(3): 849-851.
- [25] 司富春, 岳静宇. 近 30 年大肠癌中医证型和用药规律分析[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(7): 1929-1931.
- [26] 杜欣, 许云, 王建彬, 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, 2014, 16(1): 21-25.
- [27] 蒋立文, 郭勇. 郭勇教授中医治疗辅助期大肠癌经验浅析[J]. 中国中医急症, 2013, 22(12): 2055-2056.

(收稿: 2017-04-12 在线: 2018-06-03)

责任编辑: 赵芳芳

中国中西医结合杂志社微信公共账号已开通

中国中西医结合杂志社已经开通微信公共账号, 可通过扫描右方二维码或者搜索微信订阅号“中国中西医结合杂志社”加关注。本杂志社将通过微信不定期发送《中国中西医结合杂志》、*Chinese Journal of Integrative Medicine* 的热点文章信息, 同时可查看两本期刊的全文信息, 欢迎广大读者订阅。

