

晚期结直肠癌中西医结合治疗研究进展

余坤 黎治平[#]

(江西省肿瘤医院 南昌 330029)

关键词:结直肠癌;中西医结合疗法;研究进展

中图分类号:R735.3

文献标识码:A

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2016.06.047

结直肠癌是一种常见的恶性肿瘤,全球上其发病率和死亡率在所有恶性肿瘤中排第三位^[1]。随着我国经济的飞速发展,结直肠癌在我国的发病率逐年上升,5年内患结直肠癌且仍存活人数已达到89.78万,仅次于乳腺癌(102.46万),且具有其发病率有男性(74.6/10万)高于女性(58.3/10万),城市(86.1/10万)高于农村(46.2/10万)的特点^[2]。目前,手术切除仍是其主要治疗手段,辅助治疗以放射治疗、化学治疗和分子靶向治疗等为主。值得注意的是,随着早防预、早发现和早治疗的治疗原则日趋成熟,近年来西方国家结直肠癌的发病率在逐年下降,2001~2010年美国结直肠癌的发病率下降了约3%^[3]。与其相比,我国结直肠癌的防治面临着严峻挑战,在这巨大的压力下,我们开拓了一条新道路—中西医结合治疗结直肠癌,并经大量临床研究证实,化疗联合中医中药在晚期结直肠癌的治疗中有独特的优势和显著的效果。

1 延长生存期

生存期的长短是衡量结直肠癌治疗效果的一个最重要指标,患者治疗的主要目的之一即为延长生存期。然而,我国与美国为代表的发达国家相比,结直肠癌的5年生存率存在很大差距,美国为65%,而我国仅为17.2%。在如此巨大的差距下,中西医结合治疗结直肠癌的潜力不断被挖掘,近年来,不少研究证实中西医结合治疗能有效地延长晚期结直肠癌患者的生存期。

1.1 中药复方 结直肠癌为慢性消耗性疾病,易耗伤人体气血阴阳,致正气虚弱,脏腑失养,故结直肠癌的中医治疗常以扶正为基础^[4]。有学者在计算机上以结直肠癌、大肠癌、中医药、中西医结合等关键词,在万方、中国生物医学文献、CNKI及VIP数据库进行检索,收集有关与单纯化疗相比,扶正中药联合化疗能否延长晚期结直肠癌患者生存期的研究,并用Rev Man 5.2对资料进行Meta分析。结果:扶正中药联合化疗组,其一、二、三年生存率均高于单纯化疗组,差异有统计学意义,四、五年生存率两组间无显著差异。说明:扶正中药联合化疗能一定程

度上延长晚期结直肠癌患者的生存期^[5]。亦有学者对气血双补方联合化疗能否降低结直肠癌的复发转移,从而延长患者的生存期进行了临床研究。方法:取60例均行FOLFOX方案化疗的结直肠癌患者随机分为两组,治疗组在化疗的基础上加用中药固本汤。结果:治疗组小于6个月、6~12个月、12~24个月和大于24个月出现复发或转移的病例数分别为:3、1、6、2例;对照组则分别为:3、2、10、3例。两者比较对照组复发与转移率较高,且随时间延长,差距愈大^[6]。

结直肠癌为本虚标实之证,本虚多表现在脾肾亏虚,标实多表现为气滞血瘀、痰湿凝滞、邪毒蕴结等。故扶正祛邪为其标本兼治之法^[6]。近年来,有研究证实扶正祛邪法联合化疗能显著延长晚期结直肠癌患者的生存期。研究一:取43例符合纳入标准的晚期结直肠癌患者随机分为对照组(21例)和研究组(22例),对照组单纯行含5-Fu的方案化疗,研究组在化疗的基础上加用健脾化湿方。结果:对照组和研究组平均生存时间分别为(625.31±33.47)d、(675.49±37.83)d;中位生存时间分别为(637.89±37.85)d、(705.16±56.13)d。两者比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:健脾化湿方能有效地延长晚期结直肠癌患者的生存期^[7]。研究二:取218例病理诊断明确的II~IV期结肠癌患者随机分为两组,对照组59例,观察组159例。对照组行规范化疗,观察组在对照组的基础上加用扶正消积方。结果:观察组未达到中位死亡人数,对照组已达到,为57.6个月,两组比较差异有显著性($P<0.05$)。提示:扶正消积方能有效地延长结直肠癌患者的生存期^[8]。

1.2 中成药

1.2.1 伊尔康胶囊 伊尔康胶囊主要由黄芪、人参、红花、苦参、三尖杉组成。其中,红花具有活血化瘀的作用,能改善血液循环,增加癌组织中的血流量,从而促进更多的化疗药进入癌组织,起类似于中药中“引经药”的作用;人参、黄芪属补气药,能增强人体的正气,提高免疫力,起攻补兼施,祛瘀不伤正的作用;苦参具有清热解毒的功效,起祛邪治标的作用;

[#] 通讯作者:黎治平, E-mail: LiZhiPing2011@163.com

三尖杉据现代药理研究证实有抑制蛋白基因的表
达、诱导细胞凋亡和细胞分化等作用,起抗肿瘤的作用^[9]。临床研究发现较单纯化疗,伊尔康胶囊联合化
疗能延长晚期结直肠癌患者中位生存期达 3 个月之
久^[10]。

1.2.2 艾迪注射液 艾迪注射液是一种新型多靶
点抗肿瘤中成药。主要成分有:斑蝥、人参、黄芪、刺
五加。方中斑蝥为君药,其所含的去甲斑蝥素可作
用于肿瘤发生、发展和转移的多个环节,选择性抑制
蛋白磷酸酶,阻止细胞有丝分裂,从而抑制肿瘤生长^[11-12];其余三药中,黄芪总皂苷、人参皂苷和刺五加
皂苷都具有抑制肿瘤细胞增殖的作用^[13]。临床研究
发现艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥能使晚期
结直肠癌患者的 1 年生存率提高大约 22%,并有安
全性高的优点^[14]。

1.2.3 生脉注射液联合华蟾素注射液 生脉注射
液以生脉散为主方,方中人参大补元气;麦冬养阴生
津;五味子敛肺生津,三药合用,有益气养阴、生津止
渴之功效,为补气养阴的常用方^[15];华蟾素注射液以
功具清热解毒、利水消肿、软坚散结的蟾蜍皮为主料^[16]。两药联用,抗肿瘤的同时,兼顾增强患者体质。临
床研究发现化疗的同时加用生脉注射液联合华蟾素
注射液能降低结直肠癌的复发转移率,使 2、3、5 年
生存率均能得到一定程度提高^[17]。

2 改善生活质量

随着经济的发展和思想的进步,人们对健康和
疾病的观念有了新的看法,不仅局限于活着,更要追
求活得有质量。晚期结直肠癌患者既要忍受疾病本
身伴有的症状和并发症又要承受化疗导致的毒副反
应以及巨大的心理压力,因此提高其生活质量在治
疗中尤为重要。近年来,不断有研究证实中西医结
合治疗能有效改善晚期结直肠癌患者的症状,从而
提高其生活质量。

2.1 内治法 骨髓抑制是结直肠癌化疗中常见
的一种毒副反应。因白细胞、红细胞、血小板等外周血
细胞减少,导致头晕、乏力、面色苍白、四肢酸软、出
血倾向、免疫力下降等一系列临床症状,严重影响了
患者的生活质量^[18]。近年来,大量的临床研究证实:
口服中药汤剂能有效地防治结直肠癌化疗引起的骨
髓抑制,从而提高患者的生活质量。有研究者取 86
例符合条件的患者随机分为两组,每组 43 例,对照
组单纯行 Xelox 方案化疗;治疗组在化疗的同时使
用升血汤。结果:治疗组的白细胞、血红蛋白、血小
板减少发生率分别为 72.09%、16.28%、18.61%,对照

组分别为 86.05%、25.58%、25.58%,两者比较,差异
有统计学意义($P<0.05$)。KPS 评分比较:治疗组治
疗前后分别为(74.19± 8.79)分、(79.30± 7.99)分;对
照组分别为(73.26± 8.37)分、(75.58± 8.54)分。两组
治疗前后 KPS 评分均存在显著差异 ($P<0.05$),但
治疗组差异更大($P<0.01$)。结论:在防治结直肠癌
化疗引起的骨髓抑制,提高患者的生活质量方面,升
血汤有显著的效果^[19]。另有研究者取 78 例符合纳入
标准的患者随机平均分为两组,实验组在化疗的基
础上使用加味附子理中汤。结果:实验组化疗前和化
疗后 10 d 白细胞计数分别为 (5.52± 0.83)× 10⁹、
(4.89± 1.21)× 10⁹,中性粒细胞百分比分别为
(57.33± 7.79)%、(50.46± 8.67)%;对照组白细胞计
数分别为 (5.67± 0.87)× 10⁹、(3.29± 0.99)× 10⁹,中
性粒细胞百分比分别为 (56.98± 7.58)%、(40.18±
8.35)%。两组比较,化疗前白细胞计数和中性粒细
胞百分比差异均无统计学意义 ($P>0.05$);化疗后
10 d 则差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:加味
附子理中汤在晚期结直肠癌的治疗中也能发挥类似
于升血汤的作用^[20]。

几乎所有化疗药的使用都可能使患者产生消化
道反应,常见临床表现有恶心、呕吐、腹痛、腹泻、便
秘等,对患者的生活质量产生了严重影响^[21]。近年
来,针对结直肠癌化疗引起的消化道反应,中医内治
调理取得了突破性的进展。有研究取 90 例术前未行
放化疗的结直肠癌患者随机分为三组,分别为单纯
化疗组、联合化疗组和拒绝治疗组,每组各 30 例。单
纯化疗组仅行 FOLFOX4 方案化疗,联合化疗组在
化疗的基础上加用君子扶正汤,拒绝治疗组则不行
任何治疗。结果:单纯化疗组和联合化疗组胃肠道不
适发生率分别为 70.0%和 33.3%;生存质量总有效
率(升高+稳定)分别为 40.0%和 73.3%。两组比较,
差异均有统计学意义($P<0.05$)。说明:君子扶正汤
可以减少结直肠癌化疗引起的消化道反应,改善患
者的生活质量^[22]。另有研究取 83 例符合条件的患者
随机分为化学治疗组(40 例)和中药加化学治疗组
(43 例),化学治疗组仅行 CF 方案化疗,中药加化学
治疗组采用 CF 方案+扶正固元汤加减治疗。结果:
化学治疗组 1、2、3 个疗程后胃肠道反应发生率分
别为 80.0%、85.0%、95.0%;中药加化学治疗组分
别为 32.6%、37.2%、25.6%。两组比较,各疗程差异均存在
统计学意义($P<0.05$)。说明:扶正固元汤在防治消
化道反应,改善生活质量方面亦有不错的疗效^[23]。

外周神经毒性是奥沙利铂的主要毒副反应,而

含奥沙利铂的 FOLFOX 系列方案是结直肠癌常用的一线化疗方案,因此,结直肠癌化疗过程中外周神经毒性较为常见^[24]。其主要临床表现有手足麻木、晨僵、遇冷加重等,使患者的生活质量严重下降^[25]。近年来,有研究显示中医内治法可以明显预防、缓解这些症状。如:取 60 例符合纳入条件的结直肠癌患者随机分为治疗组(30 例)和对照组(30 例),对照组在行 FOLFOX4 化疗方案 6 周期后,仅静脉滴注谷胱甘肽;治疗组在此基础上加用中药荣筋方。结果:治疗组 I 级、II 级、III 级、IV 级、V 级神经毒性发生例数分别为 10、15、5、0、0 例,对照组分别为 3、16、11、0、0 例。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:中药荣筋方能有效缓解结直肠癌化疗引起的外周神经毒性^[26]。又如:取 47 例符合纳入条件的结直肠癌患者随机分为两组,观察组 25 例、对照组 22 例,对照组单纯行 FOLFOX4 方案化疗,观察组在化疗的同时给予健脾解毒降浊汤口服。结果:观察组 I~II 度、III~IV 度外周神经毒性发生率分别为 20.0%和 4.0%;对照组分别为 45.5%和 9.1%。两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:与单纯化疗相比,化疗联合健脾解毒汤能降低外周神经毒性发生率^[27]。

2.2 外治法

2.2.1 耳穴贴压 耳为宗脉之所聚,十二经脉皆上注于耳,全身各脏器皆连系于耳^[28]。故中医认为刺激按压耳穴可以有效地作用于全身脏腑经络,使气血运行通畅,脏腑功能协调,从而起到和胃降逆止呕的效果。取 50 例符合纳入标准的患者进行临床研究,随机分为实验组(26 例)和对照组(24 例)。实验组在对照组的基础上取胃、神门、脾、交感、耳中等耳穴。结果:恶心控制方面:除第 1 天外,第 2~7 天两组比较均存在显著差异($P<0.05$);呕吐控制方面:急性呕吐无显著差异($P>0.05$),迟发型呕吐 1~7 d 两组比较均存在显著差异($P<0.05$)。证明:化疗的同时配合耳穴贴压,可在一定程度上预防、缓解胃肠道反应,并且有无创伤、副作用少、经济便宜、操作简便、病人容易掌握及易接受等优点^[29]。

2.2.2 热敏灸 热敏灸是“腧穴热敏化悬灸疗法”的简称。它是通过特制艾材熏灸进行热敏穴位探查,从而找出最佳敏态穴位,并通过激发腧穴传感,使个体灸量达到饱和,从而达到提高艾灸疗效的一种新疗法^[30]。因其有疗效好、无伤害、无痛苦等优点,故被广泛用于各种疾病的治疗。临床上有学者对热敏灸治疗改善结直肠癌化疗患者症状群的疗效进行了研究,将 60 例符合纳入标准的结直肠癌患者平均分为

两组。观察组在对照组的基础上取足三里、三阴交、血海、膈俞、脾俞、肾俞、悬钟、大椎、膏肓俞等热敏点穴位施以热敏灸。结果发现观察组的不适症状的反应率为 50.4%,对照组为 53.3%,两者比较差异有统计学意义($P<0.05$),说明热敏灸能降低结直肠癌化疗患者不适症状的反应率,从而提高其生活质量^[31]。

2.2.3 隔姜灸 隔物灸历史悠久,早在晋代就有隔姜灸、隔附子饼灸、隔盐灸、隔蒜灸等的记载。其中,隔姜灸是以生姜切片,搭于所灸穴上,然后灸之的方法。隔姜灸能合艾灸与生姜二者之力,从而增强疗效,一定程度上起到提高免疫力,升高外周血中白细胞的作用^[32]。有研究将 60 例骨髓抑制的患者随机分为两组,每组 30 例,观察组在对照组的基础上施以隔姜灸,卧位取关元、气海、三阴交、足三里;俯卧位取大椎、膈俞、脾俞、胃俞、肾俞。结果:两组比较,骨髓抑制的总有效率和白细胞均值均存在显著差异($P<0.05$)。说明:隔姜灸能有效地改善骨髓抑制,减轻结直肠癌患者化疗后的毒副反应^[33]。

2.2.4 中药泡洗 中药外用熏洗浸泡在我国有悠久的历史,《五十二病方》中已有用中药泡洗治疗烧伤、毒虫咬伤、痔瘘等的记载。中药外洗治疗结直肠癌化疗后的外周神经毒性有直达病所,增强疗效的效果^[34]。取 105 例经含奥沙利铂方案化疗的患者分为两组进行临床研究,治疗组在对照组的基础上加用以生黄芪、当归、川乌、红花、鸡血藤等为主要成分的中药泡洗方。结果:对照组神经毒性发生率为 78.5%;治疗组为 59.3%,两者比较差异有显著性($P<0.05$)。说明:中药泡洗能有效降低结直肠癌化疗后的外周神经毒性^[35]。

2.2.5 中药保留灌肠 中药保留灌肠是指将中药液通过灌肠器灌入肛门,使之保留于肠道内并吸收,从而达到治疗全身或局部疾病的目的,属于中医外治法中“导法”的范畴。早在《伤寒论》中就有蜜煎方、大猪胆汁方和土瓜根方灌肠治疗便秘的记载,即便是如今,中药保留灌肠也是治疗肠梗阻的一种重要方法^[36]。而肠梗阻是结直肠癌常见的一种并发症,常表现为腹痛、腹胀、恶心、呕吐、便秘等急腹症,极大地影响了患者的生活质量^[37]。有研究者对中药保留灌肠改善晚期结直肠癌患者生活质量的疗效进行了临床研究,治疗组在对照组的基础上给予益气解毒汤保留灌肠,结果发现:治疗组的生活质量改善率为 48%,对照组为 20%,两者比较差异有显著性($P<0.05$),说明中药保留灌肠能有效的改善结直肠癌患者的生活质量^[38]。

3 小结与展望

在晚期结直肠癌的治疗中,化疗为“剑”,为杀伤肿瘤细胞的主要利器,但杀敌三千,自损三百。其对正常细胞、组织的损害使患者的身体伤痕累累。中医中药为“盾”,为防护自身、增强体质的主要法宝。若想久存于战场,“剑”、“盾”缺一不可,并且“盾”的使用尤为关键。笔者总结大量相关研究发现,拾“剑”之前,放“剑”之后,“盾”都不应离身。在我国结直肠癌发病率逐年上升的背景下,中药复方、中成药、耳穴、灸法、中药泡洗、中药保留灌肠等中医治疗手段与化疗联用在延长结直肠癌患者的生存期、改善其生活质量方面发挥出了显著的疗效。目前,仍不断有新技术、新方法被开发出来。但与此同时,中西医结合治疗晚期结直肠癌的研究也存在不少问题,如:大部分实验为小样本研究;缺乏高质量的对照组;没有统一的疗效评价标准;罕有相互交流的平台;没有规范化治疗方案等。因此,今后我们的工作应着重解决上述几个问题。坚信,经我们的不懈努力,中医中药在结直肠癌治疗中的地位将不断提升,直至不可或缺!

参考文献

[1]Siegel R,Desantis C,Jemal A.Colorectal cancer statistics, 2014[J].CA Cancer J Clin,2014,64(2):104-117
[2]Zheng R,Zeng H,Zhang S,et al.National estimates of cancer prevalence in China,2011[J].Cancer Lett,2016,370(1):33-38
[3]田昭春.通里扶正法促进结直肠癌术后快速康复的临床研究[J].山东中医药大学,2011,35(4):49
[4]戚益铭,吴霜霜,沈敏鹤,等.扶正中药联合化疗对III-IV期结直肠癌患者生存期影响的 Meta 分析 [J]. 中华中医药学刊,2014,32(12): 2835-2838
[5]黎治平,曾纪权,胡爱民.气血双补法联合化疗对结直肠癌术后复发、转移预防的临床研究[J].实用癌症杂志,2010,25(6):618-620
[6]吴霜霜,戚益铭,阮善明,等.结直肠癌中医证候及临证用药规律的研究进展[J].中华中医药学刊,2015,35(8):1857-1860
[7]吴亦文,刘涛,刘四平,等.健脾化湿方干预晚期结直肠癌生存期及生存状态的临床研究[J].中国医药科学,2014,4(24):48-50
[8]朱伟嵘,郑岚,吕玲玲,等.扶正消积分期治疗方案对结肠癌患者生存期的影响[J].上海中医药大学学报,2013,27(6):31-34
[9]张艳艳,韩婷,吴令上,等.三尖杉碱类化合物的来源、药理作用及临床应用研究进展[J].现代药物与临床,2011,26(5):370-374
[10]刘文义,刘全宇,刘宏伟,等.中西医结合治疗 16 例晚期结直肠癌临床观察[J].吉林中医药,2011,31(10):984-985
[11]耿维凤.艾迪注射液的药理作用与临床评价[J].中国现代药物应用,2009,3(20):149-150
[12]吕文平,齐宏,董汉光,等.艾迪注射液治疗晚期结直肠癌 28 例疗效观察[J].山东医药,2006,46(28):40
[13]徐洁,居文政,谈恒山.艾迪注射液药理作用及临床应用研究概况 [J].药学与临床研究,2012,20(1):48-52
[14]张仕林.艾迪注射液辅助奥沙利铂联合替吉奥治疗晚期结直肠癌

的临床观察[J].中国药房,2015,26(36):5075-5077
[15]梁华,王勋,鲍希静.生脉散加味在恶性肿瘤治疗中的应用[J].中国医药指南,2012,10(12):660-661
[16]姜秋雯,陈涛.华蟾素抗恶性肿瘤的机制及不良反应的研究[J].时珍国医国药,2015,26(11):2737-2739
[17]马海青,嵇学仙.生脉注射液联合华蟾素注射液对结直肠癌术后复发的防治作用[J].新中医,2015,47(6):220-221
[18]杜心仪.健脾益气养血方治疗结直肠癌化疗后骨髓抑制的临床研究[J].南京中医药大学,2014,30(3):36
[19]许炸茹,张青,富琦,等.升血汤对转移性结直肠癌化疗患者骨髓抑制及免疫功能的影响[J].中华中医药杂志,2015,30(6):2230-2232
[20]蔡德珏,王唐恩,蒋晓松.加味附子理中汤减轻直肠癌化疗后骨髓抑制临床研究[J].新中医,2015,47(10):169-170
[21]林乐铭(Yew Chee Lim).加味四君子汤治疗大肠癌化疗后毒副反应的临床研究[J].广州中医药大学,2014,31(1):62
[22]王冰.君子扶正汤对结直肠癌患者术后化疗减毒增效及增强免疫力方面的临床研究[J].吉林大学,2014,40(9):49
[23]任秋生,乔天渊,贺天临,等.自拟扶本固元汤对患者行直肠癌根治术后化学治疗的胃肠道反应和免疫力的影响 [J]. 上海医学, 2014,37(5):423-425
[24]魏国利,霍介格,王小宁.奥沙利铂所致外周神经毒性中医防治研究[J].吉林中医药,2013,33(5):465-467
[25]刘猛,贾立群.贾立群教授中医外治新抗癌剂所致外周神经毒性反应的临证经验[J].中华中医药杂志,2015,30(6):1988-1989
[26]李张艳,戴安伟,杨华,等.荣筋方联合谷胱甘肽防治结直肠癌奥沙利铂累积性外周神经毒性随机平行对照研究[J].实用中医内科杂志,2013,20(10):46-49
[27]韩惠杰,宋伟祥,李凤英,等.健脾解毒降浊汤联合 FOLFOX4 方案治疗晚期结直肠癌效果观察[J].人民军医,2014,57(3):283-285
[28]郑少妹.耳穴贴压治疗化疗所致恶心呕吐的 Meta 分析[J].广州中医药大学,2015,32(10):114
[29]罗丽.耳穴压豆治疗含铂方案化疗所致恶心呕吐的临床研究[J].广州中医药大学,2011,28(11):54
[30]Xie D,Liu Z,Hou X,et al.Heat sensitisation in suspended moxibustion: features and clinical relevance [J].Acupunct Med, 2013,31(4):422-424
[31]黎治平,郑智,王丽君,等.热敏灸治疗改善大肠癌化疗患者症状群疗效评价[J].中国针灸,2015,35(10):1010-1013
[32]张璐.隔姜灸治疗恶性肿瘤化疗后胃肠道反应的临床研究[J].广州中医药大学,2014,31(1):69
[33]穆美红.隔姜灸治疗恶性肿瘤化疗所致骨髓抑制的临床观察[J].山西中医学院,2013,14(12):36
[34]侯丽,陆鸿飞,张雅月,等.中药泡洗缓解化疗引起外周神经损伤临床体会[J].北京中医药,2012,31(9):673-676
[35]邓超.养血温经通络中药泡洗防治草酸铂所致神经毒性的临床研究[J].首都医科大学,2014,35(2):41
[36]柯敏辉,吴思量.论中药保留灌肠法在肛肠疾病中的临床应用[J].辽宁中医药大学学报,2010,12(8):130-131
[37]陈贞勇.结直肠癌合并急性肠梗阻 27 例治疗分析[J].中外医疗, 2012,31(26):57,59
[38]兰立群,唐晓玲,熊林楷,等.中药保留灌肠改善晚期直肠癌患者生存质量的临床观察[J].中国医学创新,2014,11(33):99-102

(收稿日期: 2016-02-25)