

doi:10.3969/j.issn.1671-038X.2017.07.01

痰瘀同治方联合化疗治疗进展期胃癌术后 60 例 临床观察

闵 亮, 祁 宏, 王海桥, 汤潞敏, 上官文姬

(上海交通大学医学院附属仁济医院 中医科, 上海 200127)

摘要:[目的]观察痰瘀同治方联合化疗治疗进展期胃癌术后患者的临床疗效。[方法]将符合纳入标准的进展期胃癌术后患者,随机分为治疗组和对照组各 30 例。对照组单纯化疗,具体为:奥沙利铂注射液 130 mg/m^2 ,第 1 天静脉滴注,同时口服替吉奥胶囊 80 mg/m^2 ,第 1 天至第 14 天,21 天为 1 个周期,共 6 个周期。随后单独口服替吉奥 6 个周期。治疗组在化疗的基础上联合痰瘀同治方为主的辨病辨证相结合中医治疗,每日 1 剂,连续服用 2 年。比较 2 者术后半年、1 年、2 年的复发转移率,无进展生存时间(PFS),及治疗前后中医证候评分、生活质量评分(Karnofsky),及化疗毒副反应发生情况。[结果]治疗组半年、1 年、2 年复发转移率分别为:6.67%、20%、30%,对照组分别为:6.67%、33.33%、56.67%,治疗组 2 年复发转移率低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组的无进展生存时间(PFS)为 28.1 个月,对照组为 21.1 个月,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗组中医证候评分和生活质量评分改善程度均优于对照组($P<0.05$)。毒副反应中治疗组恶心呕吐反应较对照组轻,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。[结论]痰瘀同治方联合化疗能降低进展期胃癌术后患者的复发转移率,延长无进展生存时间,改善患者中医证候和生活质量,降低化疗毒副反应。

关键词:进展期胃癌;术后;痰瘀同治方

中图分类号:R735.2

文献标志码:A

文章编号:1671-038X(2017)07-0481-04

Clinical observation on 60 cases of postoperative patients with advanced gastric cancer treated with tanyu tongzhi fang combined with chemotherapy

MIN Liang, QI Hong, WANG Hai-qiao, TANG Lu-min, SHANGGUAN Wen-ji

(Ren Ji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

Corresponding author: MIN Liang, E-mail: minl_2005@ qq. com

Abstract:[Objective]To observe the clinical effects of Tanyu Tongzhi Fang combined with chemotherapy in the treatment of 60 postoperative patients with advanced gastric cancer. [Methods]The 60 patients were randomly divided into the control group(30 cases)and the treatment group(30 cases). Both groups were given chemotherapy with oxaliplatin(130 mg/m^2 , iv, d1) and S-1($80\text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$, oral, d1-14). The regimen took 21 days as one cycle, and totally six cycles of treatment were given. After these six cycles, both groups were only given S-1($80\text{ mg/m}^2 \cdot \text{d}$, oral, d1-14). The regimen also took 21 days as one cycle, and totally six cycles of treatment were given. Meanwhile, patients in treatment group were treated with combination of treatment of Tanyu Tongzhi Fang based on syndrome differentiation. Half-year, 1-year, 2-year relapse metastatic rates in two groups were followed-up. Progression free survival time(PFS), scores of chinese medical symptom and quality of life in two groups were compared. Toxic and side effects were evaluated after the treatment. [Results]2-year relapse metastatic rates in the treatment group were lower than those in the control group($P<0.05$). PFS in the treatment group was better than that in the control group($P<0.05$). Scores of chinese medical symptom, quality of life in the treatment group were better than in

收稿日期:2016-03-01

基金项目:上海市中医药事业发展三年行动计划重大项目(No:ZYSN XD-CC-ZDYJ031)

作者简介:闵 亮,副主任医师,主要从事中医药防治恶性肿瘤术后复发、转移的临床和实验研究

通讯作者:闵 亮, E-mail: minl_2005@ qq. com

the control group($P<0.05$). In the adverse reactions, the incidence of nausea and vomiting in the treatment group was lower than that in the control group($P<0.05$). [Conclusion] Tanyu Tongzhi Fang combined with chemotherapy can reduce relapse metastatic rates and prolong PFS time of postoperative patients with advanced gastric cancer. It also can improve chinese medical symptom, quality of life and reduce toxic and side effects of chemotherapy.

Key words: advanced gastric cancer; postoperation; Tanyu Tongzhi Fang; chemotherapy

胃癌是临床常见的恶性肿瘤,外科手术是胃癌治疗的首选方法。但早期胃癌的临床症状都不明显或不典型,多数患者在确诊时已属中晚期^[1],手术切除后复发、转移是胃癌治疗失败的最主要原因^[2]。我们运用化疗联合痰瘀同治为主的中医药治疗防止胃癌术后的复发和转移取得了一定临床疗效,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月~2015年12月在上海交通大学医学院附属仁济医院中医科接受治疗的Ⅲ~Ⅳ期胃癌术后患者,从2013年1月~2013年12月,共计入组60例,随访截止日期2015年12月31日。

采用SPSS 17.0统计软件在计算机上产生与就诊顺序编号对应的随机数字,分为治疗组和对照组各30例。治疗组男24例,女6例,年龄45~75岁,平均 (62.00 ± 7.43) 岁,ⅢA期10例,ⅢB期14例,Ⅳ期6例,病理组织学分类:腺癌26例,印戒细胞癌4例,生活质量评分(KPS评分)平均 (72.33 ± 7.28) 分。对照组男25例,女5例,年龄40~75岁,平均 (61.66 ± 6.89) 岁,ⅢA期9例,ⅢB期15例,Ⅳ期6例,病理组织学分类:腺癌27例,印戒细胞癌3例,KPS评分平均 (71.67 ± 6.48) 分。2组患者的性别、年龄、病期、病理组织学分类、KPS评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断和分期标准

参照中华人民共和国卫生部医政司《胃癌诊治规范》^[3],临床分期标准参照2010年美国癌症联合会(American joint committee on cancer, AJCC)和国际抗癌联盟(international union for cancer control, UICC)修订的最新第7版TNM分期标准拟定^[4]。

1.3 中医辨证标准

参照《中药新药临床研究指导原则》^[5],国家技术监督局制定的《中华人民共和国国家标准·临床诊疗术语证候部分》GB/T16751.2-1997^[6],和上海市卫生局制定的《上海市中医病证诊疗常规》^[7],并作适当调整,拟定胃癌术后痰瘀同病证的中医辨证标准。痰瘀同病证:脘腹痞闷胀痛,饥不欲食,泛吐

痰涎,进食不畅,甚至反食夹有多量黏液,舌紫暗或见瘀斑瘀点,苔白腻,脉细滑或细涩。

1.4 纳入标准

①全部病例均已行肿瘤病理组织学和病理细胞学检查诊断符合胃癌诊断标准;②临床分期为ⅢA、ⅢB、Ⅳ期;③均已行手术治疗且用药之前未发现有复发和远处转移;④年龄18~75岁;⑤KPS评分 ≥ 60 分;⑥预计生存期 ≥ 6 个月;⑦患者知情同意。

1.5 排除标准

①不符合纳入标准者;②上消化道出血、幽门梗阻等不能经口进食者;③合并心脑血管、肝、肾等重要器官严重的器质性疾病或(及)功能衰竭,及造血系统严重原发性疾病者,严重电解质紊乱和播散性血管内凝血或明显出血倾向者;④依从性差,不能按临床试验方案用药和接受观察者,或正在参加其他药物临床试验的患者;⑤存在第二种原发肿瘤患者;⑥哺乳与妊娠期妇女或准备妊娠的妇女;⑦精神疾病患者;⑧过敏体质或对试验药物过敏者。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 所有患者均在根治术后1个月内开始化疗和中医治疗。对照组单纯化疗,采用奥沙利铂联合替吉奥化疗方案:奥沙利铂注射液(国药准字H20000337)130 mg/m²,加入5%葡萄糖注射液250 ml,第1天静脉滴注持续3 h,每3周用药一次。替吉奥胶囊(国药准字H20113281)每天80 mg/m²,每天分2次餐后口服,服药2周,停药1周。每3周为一个化疗周期,共6个周期,随后单独口服替吉奥6个周期。治疗组在化疗的基础上结合痰瘀同治方为主的中医辨病辨证治疗。痰瘀同治方由半夏10~15 g,陈皮10~12 g,胆南星15~20 g,山慈菇15~30 g,丹参15~20 g,蜂房15~20 g,三棱5~10 g,莪术5~10 g,郁金10~15 g,八月札10~15 g组成。兼见胃脘隐隐作痛,喜暖喜按,便溏属脾胃虚弱者,结合香砂六君子汤加减;兼见胃脘胀痛,暖气频作,遇情志变化而加重属肝胃不和者,结合柴胡疏肝散加减;兼见胃脘隐痛,口干便秘属胃阴不足者,结合一贯煎加减;兼见口臭纳呆,排便不畅属脾胃湿热者,结合黄连温胆汤加减。视病情而择用抗癌解毒药,如白花蛇舌草、蛇莓、蜀羊泉、石见穿等。

每天 1 剂,分 2~4 次口服。每 2 周辨证并调整方剂 1 次,至少服用 2 年或者出现病情进展。

1.6.2 观察指标和方法 观察 2 组患者的临床症状、体征,每 3~4 个月行影像学检查(B 超、CT 等),每 6~12 个月行胃镜检查,观察患者复发和远处转移情况,统计患者半年、1 年、2 年的复发转移率和无进展生存期(PFS)(从治疗开始到疾病进展的时间)。

观察 2 组患者的中医证候评分变化:参考《中药新药临床研究指导原则》拟定中医证候评分量表,包括恶心呕吐、噎膈、胃痛、胃胀、纳差、嗝气、便溏、便秘等,根据症状无、轻、中、重分别计 0、1、2、3 分。对患者治疗前及治疗 6 个月后中医证候轻重程度进行评分。积分比=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%。显著改善:积分值下降≥70%;部分改善:积分值下降≥30%,但<70%;无改善:积分值下降<30%。总有效率=(显著改善例数+部分改善例数)/总例数×100%。

观察 2 组患者的生活质量 KPS 评分^[8]变化:观察治疗前及治疗 6 个月后 2 组患者 KPS 评分变化。提高:治疗后较治疗前增加≥10 分;降低:治疗后较治疗前减少≥10 分;稳定:治疗后较治疗前增加或减少变化不足 10 分。改善率=(提高例数+稳定例数)/总例数×100%。

观察 2 组患者的化疗毒副反应情况:参考世界卫生组织 WHO“化疗药物的急性和亚急性毒性分级”^[9]进行评判,主要观察骨髓抑制,外周神经毒性和胃肠道反应。

1.7 统计学处理

所有的统计学分析应用 SPSS 17.0 统计软件,如果是计量资料,采用 $\bar{x} \pm s$ 的形式表示,采用 Shapiro-Wilk 法进行正态性检验,如果符合正态分布,组间的差异性比较采用 t 检验,否则采用非参数法(Mann-WhitneyTest);定性资料,采用构成比的形式表示,组间的差异性比较采用 χ^2 检验或者非参数检验(Mann-WhitneyTest)。无进展生存时间,采用 Kaplan-Meier 生存分析中 log-rank 进行组间的生存时间比较。以双侧 $P < 0.05$,表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者半年、1 年、2 年的复发转移率比较

半年和 1 年的复发转移率 2 组间差异无统计学意义($P > 0.05$),2 年的复发转移率,治疗组低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 2 组患者无进展生存时间分析

2 组患者的总体无进展生存时间为 22.6 个月,

治疗组的无进展生存时间为 28.1 个月,对照组为 21.1 个月。经 log-rank 检验显示,2 组患者的无进展生存时间差异有统计学意义($\chi^2 = 4.629, P = 0.031$),见图 1。

表 1 2 组患者半年、1 年、2 年的复发转移率比较
例(%)

组别	例数	半年复发转移率	1 年复发转移率	2 年复发转移率
治疗组	30	2(6.67)	6(20.00)	9(30.00)
对照组	30	2(6.67)	10(33.33)	17(56.67)

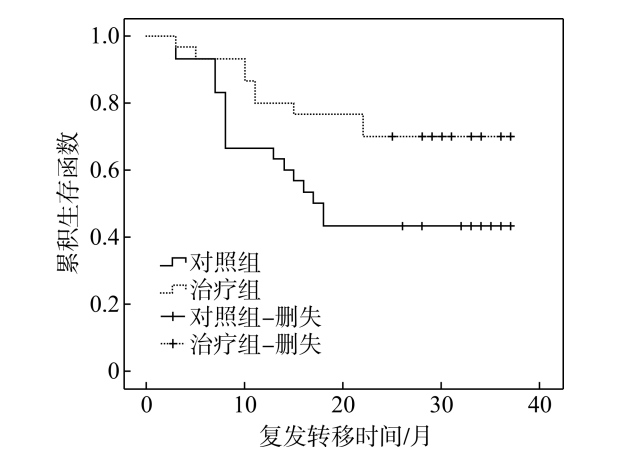


图 1 2 组患者无进展生存时间比较

2.3 2 组患者治疗前及治疗 6 个月后中医证候评分疗效比较

2 组患者在显著改善率,无改善率,和总有效率上差异有统计学意义($P < 0.05$),结果提示 2 组治疗对患者的中医临床证候均有改善作用,但治疗组的疗效优于对照组。见表 2。

表 2 2 组患者治疗前及治疗 6 个月后
中医证候评分疗效比较
例(%)

组别	例数	显著改善	部分改善	无改善	总有效率/%
治疗组	30	16(53.33)	10(33.33)	4(13.33)	86.67
对照组	30	8(26.67)	9(30.00)	13(43.33)	56.67

2.4 2 组患者治疗前及治疗 6 个月后 KPS 评分疗效比较

2 组患者在 KPS 积分的提高率和稳定率上差异有统计学意义($P < 0.05$),结果提示 2 组治疗对患者的 KPS 积分均有改善作用,但治疗组的疗效优于对照组。见表 3。

2.5 2 组患者化疗毒副反应比较

2 组患者不良反应主要为骨髓抑制、消化系统反应、末梢神经毒性,大多为Ⅰ~Ⅱ度,治疗组患者恶心呕吐情况比对照组轻,差异有统计学意义($P<0.05$),其余不良反应比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 4。

表 3 2 组患者治疗前及治疗 6 个月后 KPS 评分疗效比较 例(%)

组别	例数	提高	稳定	降低	改善率/%
治疗组	30	24(80.00)	6(20.00)	0(0)	100
对照组	30	1(3.33)	29(96.67)	0(0)	100

表 4 2 组患者化疗毒副反应的比较 例

组别	例数	I	II	III	IV
治疗组	30				
白细胞减少		16	9	5	0
贫血		16	8	0	0
血小板减少		10	4	0	0
恶心呕吐		15	0	0	0
腹泻		3	2	0	0
末梢(周围)神经毒性		14	10	0	0
对照组	30				
白细胞减少		17	8	5	0
贫血		15	8	0	0
血小板减少		12	4	0	0
恶心呕吐		20	8	0	0
腹泻		6	4	0	0
末梢(周围)神经毒性		16	7	0	0

3 讨论

“痰瘀同病”是指痰和瘀血作为病理因素在疾病的发生发展过程中密切相关,同时为病。“痰瘀同病”与脾胃的关系密切。脾失运化,则水谷不化,聚湿而生痰;脾虚失其统摄血运之职,血失脾统则难循经而溢于脉外成瘀,脾气虚不足以推血,亦可成瘀。痰滞体内,进一步使血行受阻,而成瘀血;瘀血为有形之物,易滞气机,阻滞络道,致络中之津聚积生痰,痰瘀二者相互影响,形成“痰瘀同病”。医家叶天士在《临证指南医案》中说:“胃痛久而屡发,必有凝痰聚瘀。”

我们认为“痰瘀同病”是胃癌的基本病理变化。胃癌术后,虽然病灶得以切除,但“痰瘀同病”的病理变化并没有消除。痰为无形之邪,可随气流窜全身各处,无处不到。瘀血为有形之邪,阻滞气机,影响

血脉运行,在局部形成肿块,二者相互影响,造成胃癌的复发和转移。

针对胃癌“痰瘀同病”的病理变化,在治疗中强调“痰瘀同治”,化痰不忘祛瘀,祛瘀不忘化痰,将化痰药与祛瘀药配伍应用,使瘀消痰化而积除。

笔者长期运用“痰瘀同治”为主,结合辨证论治的方法治疗胃癌术后患者取得了一定的临床疗效^[10-11]。自拟了痰瘀同治方,方中半夏、陈皮、胆南星、山慈菇合用善于化痰散结;丹参、蜂房、三棱、莪术、郁金、八月札合用善于活血消瘀。并视病情而择用抗癌解毒药,如白花蛇舌草、蛇莓、蜀羊泉、石见穿等。

本研究中,我们针对进展期胃癌术后,Ⅲ、Ⅳ期胃癌患者,在化疗的同时配合痰瘀同治方为主的中医药治疗,与单纯化疗的患者比较,发现前者在减少术后的复发转移,延长患者无进展生存时间方面,疗效要优于单纯化疗;同时前者在改善患者中医临床证候和生活质量,及减轻化疗毒副反应方面的疗效,也优于单纯化疗组。

参考文献

[1] Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics[J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61:69—90.

[2] Gramatica L, Palas Zuniga CE, Moreno W, et al. Complications of conventional and laparoscopic gastric bypass. prospective and comparative study[J]. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba, 2014, 71(1):16—27.

[3] 中华人民共和国卫生部医政司. 胃癌诊疗规范(2011年版)[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2012, 4(5): 62—71.

[4] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7 th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471—1474.

[5] 郑筱萸. 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, 2002:207—224.

[6] 国家技术监督局. 中医临床诊疗术语·证候部分[S]. 北京:中国标准出版社, 1997:1—38.

[7] 上海市卫生局. 上海市中医病证诊疗常规[M]. 上海:上海中医药大学出版社, 2003:129—131.

[8] 孙燕. 内科肿瘤学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 995—996.

[9] 周际昌. 实用肿瘤内科学[M]. 北京:人民卫生出版, 2000:23—24.

[10] 闵亮. 脾胃病痰瘀同治举隅[J]. 辽宁中医药大学学报, 2004, 6(5):372—372.

[11] 闵亮, 祁宏. 从痰瘀同病论治胃癌术后探析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(3):99—100.