

济生乌梅片预防结直肠腺瘤术后复发的临床研究*

孙志华¹ 杨小军² 黄玉兰² 唐小荏² 陈宇桥¹ 李飞¹ 范青峰¹ 欧阳非儿¹ 宋梦如²

[摘要] 目的:研究济生乌梅片预防结直肠腺瘤(CRA)术后复发的临床疗效,分析 CRA 术后复发的相关因素。**方法:**2018 年 3 月—2019 年 3 月在重庆市中医院募集行 CRA 内镜下切除术后患者 120 例,随机分为治疗组(济生乌梅片)、对照组(碳酸钙 D₃ 片)、空白组。治疗组和对照组分别给予济生乌梅片、碳酸钙 D₃ 片口服 3 个月,3 组术后 1 年复查肠镜,评价济生乌梅片的预防效果,分析影响 CRA 复发的相关因素。**结果:**①术后 1 年复查肠镜,治疗组复发率明显低于对照组和空白组,差异有统计学意义($P < 0.05$),而对照组与空白组复发率差异无统计学意义。②单因素分析发现腺瘤复发与患者性别、吸烟、饮酒、是否喜食红肉、合并代谢综合征、腺瘤数量、病理类型、是否伴上皮内瘤变、预防方案等因素有显著相关性($P < 0.05$)。对相关因素进行多因素 Logistic 回归分析显示:病理为管状绒毛状腺瘤是 CRA 术后复发的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论:**①济生乌梅片能显著降低 CRA 患者术后复发。②CRA 患者术后复发因素包括患者性别、吸烟史、饮酒史、是否喜食红肉、合并代谢综合征、腺瘤数量、病理类型、是否伴上皮内瘤变等。其中病理类型为管状绒毛状腺瘤是 CRA 复发的独立危险因素。

[关键词] 济生乌梅片;结直肠腺瘤;预防复发;复发相关因素

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.08.07

[中图分类号] R735.3 **[文献标志码]** A

Clinical study of Jisheng Wumei Tablet in preventing postoperative recurrence of colorectal adenoma

SUN Zhihua¹ YANG Xiaojun² HUANG Yulan² TANG Xiaoren² CHEN Yuqiao¹
LI Fei¹ FAN Qingfeng¹ OUYANG Feier¹ SONG Mengru²

(¹Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410208, China; ²Department of Spleen and Stomach, Chongqing Traditional Chinese Medicine Hospital)

Corresponding author: YANG Xiaojun, E-mail: yangxj88@126.com

Abstract Objective: To study the clinical efficacy of Jisheng Wumei Tablet in the prevention of postoperative recurrence of colorectal adenoma, and analyze the related factors of postoperative recurrence of colorectal adenoma. **Methods:** From March 2018 to March 2019, 120 patients with colorectal adenoma after endoscopic resection were recruited from Chongqing hospital of Traditional Chinese Medicine and randomly divided into treatment group(Jisheng Wumei Tablets), control group(calcium carbonate D₃ tablets) and blank group. The treatment group and the control group were given Jisheng Wumei Tablets and calcium carbonate D₃ tablets respectively for 3 months. The three groups were reexamined by colonoscopy one year after operation to evaluate the preventive effect of Jisheng Wumei Tablets and analyze the related factors affecting the recurrence of colorectal adenoma. **Results:** ①1 year after operation, the recurrence rate of the treatment group was significantly lower than that of the control group and the blank group($P < 0.05$), but there was no significant difference between the control group and the blank group. ②Univariate analysis showed that the recurrence of adenoma was significantly correlated with gender, smoking, drinking, eating red meat, metabolic syndrome, number of adenomas, pathological type, intraepithelial neoplasia and prevention plan($P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that tubular villous adenoma was an independent risk factor for postoperative recurrence of colorectal adenoma($P < 0.05$). **Conclusion:** ①Jisheng Wumei Tablet can significantly reduce the recurrence of colorectal adenoma. ②The recurrence factors of colorectal adenoma patients included gender, smoking history, drinking history, red meat preference, metabolic syndrome, adenoma number, pathological type, and intraepithelial neoplasia. Tubular villous adenoma is an independent risk factor for recurrence of colorectal adenoma.

Key words Jisheng Wumei Tablet; colorectal adenoma; prevention of recurrence; recurrence related factors

结直肠癌是我国 5 大恶性肿瘤中唯一一个发

病率和死亡率都在不断升高的恶性肿瘤^[1],给国家卫生支出和人民医疗费用带来了巨大的负担。按照经典的肠腺瘤-腺癌序贯发生理论,结直肠腺瘤(colorectal adenoma, CRA)是结直肠癌发生最主要的一种癌前病变^[2]。虽然内镜下切除治疗可预

*基金项目:成都中医药大学杏林学者学科人才科研提升计划(No:YYZX20180042)

¹湖南中医药大学(长沙,410208)

²重庆市中医院脾胃科

通信作者:杨小军, E-mail: yangxj88@126.com

防 75% 的腺瘤癌变^[3], 但我国多中心研究表明术后 1 年复发高峰时复发率可高达 59.46%^[4]。近年, 有多项研究显示 NSAIDs、选择性 Cox2 抑制剂、补充钙、维生素 D、叶酸或丁酸盐等化学性预防可降低术后复发率, 上述结果提示 CRA 术后的复发可以得到防治^[5-7]。2016 年我国 CRA 预防共识意见也推荐联合应用钙剂和维生素 D, 预防 CRA 复发^[8]。而中医药在预防 CRA 复发的研究中也取得了一定的效果^[9-13], 为进一步提高预防效果并发掘中医药潜在价值, 本课题观察了济生乌梅片预防 CRA 术后复发的临床疗效, 现将研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入 2018 年 3 月—2019 年 3 月在重庆市中医院接受结肠镜检查并行 CRA 内镜下切除的 120 例患者, 随机分为治疗组、对照组、空白组, 每组 40 例。治疗组脱落 1 例; 对照组剔除 1 例, 脱落 2 例; 空白组脱落 2 例。最终, 纳入分析治疗组 39 例, 对照组 37 例, 空白组 38 例。3 组性别、年龄、是否吸烟、饮酒、喜食红肉以及是否伴有代谢综合征等方面差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。研究获医院伦理委员批准 (No: 2019-ky-27)。

1.2 诊断标准

1.2.1 复发的诊断标准 CRA 复发是指内镜下治疗时已明确将所有息肉切除, 术后 6 个月以上在原位或者异位再发。

1.2.2 复发相关因素的定义 吸烟史指平均吸烟 5 支/d, 累计 1 年以上; 饮酒史指平均摄入酒精约 40 g/d, 累计 1 年以上; 喜食红肉指平均摄入红肉 (包括加工肉) 大于 70 g/d, 参考英国饮食指南^[14]; 代谢综合征诊断标准参考 2017 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[15]。

1.3 纳入标准

①结肠镜检查发现肠息肉并切除且术后病理支持确诊为肠腺瘤患者; ②年龄 18~75 岁; ③未服用有预防作用的药物 3 个月以上, 如 NSAIDs、碳酸钙 D₃ 片、黄连素等; ④自愿签署知情同意书。

1.4 排除标准

①曾行结直肠手术切除术或腺瘤已癌变者; ②患家族性腺瘤息肉病、肠梗阻、肠套叠或炎症性肠病者; ③患系统性疾病、恶性肿瘤, 或肝肾功异常, 或孕、产、哺乳期妇女。

1.5 剔除标准

①未完成复查肠镜者; ②过程中非药物原因, 停药 2 周以上者; ③治疗期间服用阿司匹林、塞来昔布、叶酸等药物对疗效造成影响者。

1.6 方法

1.6.1 治疗方法 治疗组在 CRA 切除术后 1 周

内予口服济生乌梅片, 全方由乌梅、僵蚕、莪术、红花四味组成, 0.9 g, Tid。对照组予口服碳酸钙 D₃ 片, Bid, 500 mg 元素钙联合维生素 D₃ 200 U; 空白组术后不给予药物预防, 仅观察。治疗 3 个月, 术后 1 年复查肠镜。

1.6.2 观察指标及方法 ①基本信息: 性别、年龄、既往病史、饮食偏好、吸烟史、饮酒史等; ②息肉情况: 记录部位、形态、数目、直径、病理类型; ③复发率评价: 复发率 = 复发例数/分组例数 × 100%; ④安全性指标: 生命体征、心电图、血尿粪常规、粪隐血试验、肝肾功及凝血项。

表 1 3 组一般资料比较 $\bar{x} \pm s$

一般资料	治疗组 (n=39)	对照组 (n=37)	空白组 (n=38)	P
年龄/岁	55.00 ± 10.33	58.14 ± 9.18	59.11 ± 10.45	0.175
性别				
男	27	23	25	0.810
女	12	24	13	
吸烟史	16	13	13	0.797
饮酒史	17	13	12	0.532
喜食红肉	27	23	18	0.138
代谢综合征	19	22	17	0.420
CRA 数量/枚				
≥3	18	20	19	0.789
<3	21	17	19	
CRA 最大直径/mm				
≥10	16	12	7	0.095
<10	23	25	31	
CRA 部位				
左半结肠	16	19	22	0.688
右半结肠	11	9	8	
全结肠	12	9	8	
形态				
无蒂	22	21	22	0.924
亚蒂	9	10	11	
有蒂	8	6	5	
病理分型				
管状腺瘤	29	30	31	0.598
绒毛状腺瘤	0	0	1	
管状绒毛状腺瘤	10	7	6	
伴瘤变	4	3	3	0.921
高危性 CRA	29	24	24	0.527

1.7 统计学处理

采用 IBM SPSS 25.0 进行统计分析; 计量资料符合正态性分布及方差齐性者, 单因素 ANOVA 检验, 否则非参数检验; 计数资料采用 χ^2 检验、Fisher 精确检验或连续校正 χ^2 检验。以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者术后 1 年复发率比较

3 组 114 例患者术后 1 年复查肠镜, 其中 40 例复发, 复发率为 35.1%。治疗组 39 例中复发 6 例, 复发率为 15.4%; 对照组复发 16 例, 复发率为 43.2%; 空白组复发 18 例, 复发率为 47.4%。治疗组与对照组术后 1 年复发率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 治疗组与空白组术后 1 年复发率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); 对照组与空白组术后 1 年复发率差异无统计学意义。

2.2 影响 CRA 术后复发的相关性因素分析

根据复发与否将可能与 CRA 复发相关的各项指标进行比较, 单因素分析显示复发组与非复发组患者在性别、吸烟、饮酒、喜食红肉、代谢综合征、CRA 数量、病理类型、是否伴上皮内瘤变及术后预防方案等方面的比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。而在年龄、最大直径、位置和形态方面与非复发组比较, 差异无统计学意义。见表 2。

2.3 影响 CRA 复发因素的回归分析

据单因素分析结果, 将 CRA 是否复发设为因变量 Y, 影响腺瘤复发的相关指标作为自变量 X, 分别对自变量进行赋值后进行多因素 Logistic 回归分析。见表 3、表 4。

2.4 安全性观察

对照组中有 1 例患者口服碳酸钙 D₃ 片第 4 周出现便秘, 3 d/次, 伴有食后腹胀, 嘱患者适当增加运动、多饮水、增食蔬果补充纤维素后便秘、腹胀症状好转。余患者在临床观察中未出现特殊不适, 安全性指标较前后无明显变化。

3 讨论

CRA 是临床医学病名, 依据其临床特点可纳入中医学“泄泻”“腹痛”“便血”“便秘”“息肉痔”“肠瘤”“肠覃”等疾病范畴。有关腺瘤的记载首见于《黄帝内经》,《灵枢·水胀》曰“寒气客于肠外, 与卫气相搏, 气不得荣, 因有所系, 癖而内着, 恶气乃起, 息肉乃生”,《灵枢·五变》中提及肠中积聚为“邪气稍至, 蓄积留止, 大聚乃起”。上述论述提示 CRA 病位在肠, 邪气客于肠道与正气相搏是发病的基本病机。

中医学对结直肠息肉的治疗也积累了较为丰富的临床经验。本课题所采用的济生乌梅片源自《重订严氏济生方》中的乌梅丸。我国著名中医龚志贤曾用其治疗直肠息肉效果显著, 经多年临床及化裁后形成当前处方。本研究结果显示济生乌梅片对 CRA 预防复发的结果优于碳酸钙 D₃ 片。究其原因, 可能与济生乌梅片的独特组方密切相关。方中乌梅为君, 重用并醋制后药味酸至极, 可涩肠止血、蚀恶肉、行而散瘀的功效亦是倍增, 可使肠道的

腺瘤性息肉自消; 僵蚕味辛咸性平, 在消风化痰功效之外还可兼见它的咸以软坚散结的作用。僵蚕配伍乌梅, 一散一收, 是济生乌梅片的核心药对, 在行气、化痰、散瘀的作用下消除息肉生长的基础, 阻止 CRA 复发。莪术, 味辛、苦, 性温, 既可破血行瘀消滞, 又可消积行气。乌梅、莪术一敛一活, 合莪术入气分以气血同治, 使气血调和百病无以生。红花, 味辛性温, 行气活血化瘀。既入厥阴又入血分的乌梅更是加强了红花治血分寒痰凝固的作用, 瘀结散、息肉自消。四味配伍, 共奏行气滞、化痰结、散瘀血、蚀恶肉之功。本方作用机制也与前述《黄帝内经》中所论述的发病机制相一致, 因而功效显著。

表 2 影响患者腺瘤复发的单因素分析

因素	复发组 (n=40)	未复发组 (n=74)	统计值	P
性别 ^a				
男	32	43	5.529	0.019
女	8	31		
年龄/岁 ^a				
≥60	23	33	1.730	0.188
<60	17	41		
吸烟 ^a	21	21	6.493	0.011
饮酒 ^a	22	20	8.732	0.003
喜食红肉 ^a	29	39	4.228	0.040
代谢综合征 ^a	29	29	11.528	0.001
CRA 数量/枚 ^a				
≥3	26	31	5.546	0.019
<3	14	43		
CRA 最大直径/mm ^a				
≥10	16	19	2.504	0.114
<10	24	55		
CRA 位置 ^a				
左半结肠	19	38	2.838	0.242
右半结肠	7	20		
全结肠	14	16		
形态 ^a				
无蒂	20	45	4.103	0.129
亚蒂	15	15		
有蒂	5	14		
病理分型 ^b				
管状腺瘤	25	65	10.186	0.004
绒毛状腺瘤	1	0		
管状绒毛状腺瘤	14	9		
伴瘤变 ^c				
是	8	2	7.667	0.006
否	32	72		
预防方案 ^a				
济生乌梅片	6	33	10.244	0.006
碳酸钙 D ₃ 片	16	21		
无特殊处理	18	20		

注: ^a 采用 χ^2 检验; ^b 采用 Fisher 精确检验; ^c 采用连续校正 χ^2 检验。

表 3 变量赋值表

变量	因素	赋值
Y	是否复发	未复发=0,复发=1
X1	性别	女=0,男=1
X2	吸烟	否=0,是=1
X3	饮酒	否=0,是=1
X4	喜食红肉	否=0,是=1
X5	代谢综合征	无=0,有=1
X6	CRA 数目	<3=0,≥3=1
X7	病理分型	管状腺瘤=0,绒毛状腺瘤=1,管状绒毛状腺瘤=2
X8	高危性 CRA	否=0,是=1
X9	伴上皮内瘤变	否=0,是=1
X10	预防方案	无特殊处理=0,济生乌梅片=1,碳酸钙 D ₃ =2

表 4 影响腺瘤复发的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	标准差	χ^2	P	OR	95%CI
性别	0.273	0.759	0.129	0.720	1.313	0.297~5.818
吸烟	0.201	0.664	0.091	0.762	1.222	0.333~4.488
饮酒	0.904	0.682	1.759	0.185	2.470	0.649~9.398
喜食红肉	1.053	0.660	2.544	0.111	2.867	0.786~10.462
代谢综合征	0.894	0.599	2.225	0.136	2.445	0.755~7.917
CRA 数目	1.063	0.897	1.405	0.236	2.896	0.499~16.802
病理分型(管状腺瘤为参考)			6.188	0.045		
管状绒毛状腺瘤	2.036	0.819	6.188	0.013	7.663	1.540~38.126
高危性 CRA	-1.051	0.989	1.130	0.349	0.050	2.428~6.247
伴上皮内瘤变	1.732	0.959	3.260	5.651	0.862	37.033~49.655
预防方案(无处理为参考)			13.006	0.001		
济生乌梅片	-3.049	0.864	12.460	0.000	0.047	0.009~0.258
碳酸钙 D ₃ 片	-0.674	0.629	1.150	0.284	0.510	0.149~1.747

注:B:回归系数。

研究术后复发因素也是彻底治愈 CRA 的一个重要研究内容。为推进 CRA 患者术后预防复发治疗的个体化,本研究对复发相关因素进行了单因素分析。结果显示腺瘤复发与男性、吸烟、饮酒、是否喜食红肉、合并代谢综合征、腺瘤数量、病理类型、是否伴上皮内瘤变、预防方案等因素有显著相关。通过文献回顾, Martinez 等^[16]研究也显示吸烟会显著增高 CRA 的发病风险,且吸烟的烟龄、总量与发病风险呈现出剂量-效应的正相关。这可能与烟草中的尼古丁可以增加 DNA 甲基转移酶的表达有关。本研究也显示长期饮酒也是术后复发的风险因素之一,本研究结果与多项回顾性研究^[17]结果一致。这可能与乙醇代谢物乙醛的致癌作用有关,长期饮酒后内源性致癌物蓄积密切相关^[18]。本研究还显示喜食红肉和代谢综合征是复发的风险因素,综合吸烟、饮酒等危险因素,可能与代谢产物在肠道中的蓄积密切相关^[19-20]。这些代谢产物

可增加肠道运输时间及致癌物的暴露时间,影响肠道微生物群的组成和活性^[21],产生了促进炎症、增殖和肿瘤进展的内环境,从而增加了 CRA 复发的风险^[22-23]。因此,改善生活习惯和调整饮食结构可降低腺瘤术后再发率^[24]。

除上述风险因素分析外,本研究结果还提示管状绒毛状腺瘤是复发的独立危险因素,这与不同病理类型的上皮内瘤变在细胞组织学结构的恶性特征有关^[25-26]。从病理类型的角度分析 CRA 的复发有助于提高临床医生对腺瘤病变类型的重视,并积极进行预防以防止复发。

综上所述,我们认为济生乌梅片可在一定程度上降低 CRA 术后复发率;除药物预防外,改善生活方式,避免生活中的各种危险因素也可能会降低复发,尤其是管状绒毛状腺瘤尤其应当予以关注,避免复发。在中医倡导的“愈后防复”的理论指导下应用济生乌梅片可降低 CRA 的复发,值得在临床

上进一步研究并予以推广应用。

参考文献

- [1] 王维琼. 2016年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017(19):48.
- [2] 钟彩玲, 王阿玲, 赵喜颖等. 结直肠腺瘤性息肉术后复发的中西医治疗进展[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2019, 27(12):956-961.
- [3] Viel JF, Studer JM, Ottignon Y, et al. Predictors of colorectal polyp recurrence after the first polypectomy in private practice settings: a cohort study[J]. PLoS One, 2012, 7(12):e50990.
- [4] Solomon SD, Pfeffer MA, McMurray JJ, et al. Effect of celecoxib on cardiovascular events and blood pressure in two trials for the prevention of colorectal adenomas[J]. Circulation, 2006, 114(10):1028-1035.
- [5] Zhang X, Giovannucci E. Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas[J]. N Engl J Med, 2016, 374(8):791.
- [6] 方兴国, 李波涛, 刘模荣, 等. 环氧合酶-2、5-脂氧合酶及代谢产物对结肠腺瘤-腺癌发生发展的影响[J]. 遵义医学院学报, 2019(4):428-434.
- [7] Grau MV, Baron JA, Sandler RS, et al. Vitamin D, calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial[J]. J Natl Cancer Inst, 2003, 95(23):1765-1771.
- [8] 房静远, 时永全, 陈紫恒, 等. 中国结直肠癌预防共识意见(2016年, 上海)[J]. 胃肠病学, 2016, 21(11):668-686.
- [9] 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.
- [10] 方美花, 李静波, 周勇, 等. 健脾清肠方对结直肠腺瘤切除术后复发的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2018, 34(1):50-53.
- [11] 林琳, 夏军权, 滑永志, 等. 中西医结合治疗结直肠腺瘤性息肉的临床研究[J]. 世界中医药, 2016(B6):1761-1762.
- [12] 张小琴, 贺亚敏. 健脾化痰汤对内镜下大肠腺瘤切除术后复发的影响[J]. 国际中医中药杂志, 2016, 38(10):877-879.
- [13] 郭海军, 郭秀霞, 王本贤. 健脾消积清热法防治大肠腺瘤息肉复发临床研究[J]. 新中医, 2020, 52(9):66-69.
- [14] Zeraatkar D, Johnston BC, Bartoszko J, et al. Effect of Lower Versus Higher Red Meat Intake on Cardio-metabolic and Cancer Outcomes: A Systematic Review of Randomized Trials[J]. Ann Intern Med, 2019, 171(10):721-731.
- [15] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4):34-86.
- [16] Martinez F, Fernandez-Martos C, Quintana MJ, et al. APC and KRAS mutations in distal colorectal polyps are related to smoking habits in men: results of a cross-sectional study[J]. Clin Transl Oncol, 2011, (13):664-671.
- [17] 贾馥华, 屈亚威, 刘海峰. 结直肠腺瘤切除术后复发情况及相关影响因素分析[J]. 中华灾害救援医学, 2019, 7(1):27-30.
- [18] 田甜, 周健. 饮酒与口腔癌发生相关的可能机制研究进展[J]. 口腔颌面外科杂志, 2013, 23(5):398-400.
- [19] 徐冰洁, 叶蔚. 脂质及其代谢与结直肠腺瘤相关性的研究进展[J]. 浙江医学, 2020, 42(3):295-297, 301.
- [20] 覃艳春, 莫春梅, 蒋锐沅, 荣震. 脂质代谢与肿瘤关系的作用机制研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(11):158-163.
- [21] 陈辞言, 杜艳. 肠道菌群及其代谢产物与结肠腺瘤性息肉相关性的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(9):1092-1096.
- [22] Aune D, Chan DS, Vieira AR, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies[J]. Cancer Causes Control, 2013, 24(4):611-627.
- [23] 何春阳, 邓英, 唐艳, 等. 饮酒对肠道微生态的影响研究[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(10):1238-1241.
- [24] 吴云林, 俞骁珺. 膳食结构对结肠直肠癌的影响及其对中国人膳食结构的启示[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(4):383-386.
- [25] 方海明, 杨姣, 李芳群, 等. 不同病理类型结直肠息肉中5-LOX与PIGF的表达及意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(11):1638-1641.
- [26] 刘军, 赵妙, 何均辉, 等. 口服阿司匹林预防结直肠腺瘤行内镜切除术后复发的临床研究[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2016, 8(2):81-85.

(收稿日期:2021-02-28)