

结直肠癌术后中医证型与预后相关性的巢式病例对照研究^{*}

邹超¹, 林存洁², 赵诚和¹, 王霞¹, 孙凌云¹, 易丹辉², 杨宇飞^{1**}

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 中国人民大学统计学院 北京 100089)

摘要:目的:本研究对Ⅰ、Ⅱ期结直肠癌术后中医证型与预后相关性进行探索分析。方法:采用巢式病例对照研究方法回顾就诊于中国中医科学院西苑医院肿瘤科的结直肠癌患者,对5年内出现复发转移的20例患者(观察组),按1:4匹配80例未复发转移患者为对照组,分别从肿瘤部位、TNM分期中医证型、术后辅助治疗及中药治疗时间等因素进行分析。结果:观察组以肝脾不和居多($P=0.027$),对照组脾肾两虚更多($P=0.029$)。Logistic回归模型显示中药治疗时间对预后是一种保护因素($OR<1$),而肝肾阴虚证($OR>1$)较脾肾两虚证的复发转移几率大大增加。结论:特定的中医证候与Ⅰ、Ⅱ期结直肠癌术后患者的预后可能具有相关性,中药治疗可能对预后具有改善作用。

关键词: 结直肠癌 中医证型 预后 巢式病例对照研究

doi:10.11842/wst.2016.06.018 中图分类号:R73 文献标识码:A

结直肠癌是世界范围内最常见的恶性肿瘤之一,在男性和女性发病率中分别位居第3位和第2位,死亡率分别居于第5位、第4位^[1]。我国近年来的统计数据也显示了这种逐渐升高的趋势^[2]。临床上通常采用根治术配合放化疗的综合治疗手段提高患者的根治率。早期的结直肠癌患者的治愈率在70%~90%,晚期的肠癌患者死亡率很高,所以结直肠癌根治术后的转移和复发成为影响其生存率最重要因素之一。因此,降低术后的转移复发成为研究的热点。中医综合治疗在结直肠癌治疗领域有着举足轻重的地位,其临床疗效得到了临床医生和患者的广泛认可。前期队列研究中显示长期中医综合治疗可能降低转移复发率^[3],而与预后相关的中医特征关系的研究目前较少。故本研究总结了中医科学院西苑医院肿瘤科的门诊结直肠癌患者的临床资料,以期找到与预后相关的中医特征。

1 资料和方法

1.1 研究对象

采用巢式病例对照研究方法^[4],对中国中医科学院西苑医院肿瘤科门诊的所有结直肠癌患者进行回顾性分析,选择初次就诊时间为2001年1月1日-2015年4月1日期间的所有结直肠癌患者进行筛选并填写病例观察表。

1.1.1 病例入选标准

病例入选标准为:已行根治手术(R0切除),且经过手术病理组织学确诊为结肠癌或直肠癌;根据术后病理结果确认分期为Ⅰ期或Ⅱ期;根据美国国家综合癌症治疗网络(National Comprehensive Cancer Network, NCCN)临床指南的要求,接受常规辅助全身化疗和/或放射治疗(根据指南不需要化疗的也可以纳入),且定期进行复查;接受中医治疗 ≥ 1 个月;初次就诊时未出现复发或转移。

收稿日期 2016-05-11

修回日期 2016-05-17

^{*} 科学技术部国际科技合作专项课题(2013DFE33050)六味地黄和四君子汤提高结直肠癌治愈率现代机理研究,负责人 杨宇飞。

^{**} 通讯作者 杨宇飞,本刊编委,博士生导师,主任医师,主要研究方向 消化道肿瘤防治及肿瘤康复。

1.1.2 病例排除标准

病例排除标准为：术后6个月内出现复发转移的病例；资料中性别、年龄、手术时间、术后病理结果等资料不全且无法弥补，导致无法判断分期、复发转移时间。

1.1.3 病例配比过程

筛选出符合依据病例纳入及排除标准的病例，术后5年内经影像学或细胞学或病理学诊断为复发或转移的病例进入观察组，在确定观察组病例的基础上，根据观察组病例的性别、年龄及手术时间进行配比，回顾病例的手术时间，筛选与观察组病例手术时间最为接近的病例。若符合病例入选及排除标准且5年未出现转移复发的病例则进入对照组，不符合则将其排除，重复以上过程，直至按1:4的比例为每一例都匹配到同期对照病例，进入对照组。

1.2 研究方法

1.2.1 诊断标准

西医诊断标准：结肠癌、直肠癌的诊断标准依照《WHO 消化系统肿瘤病理学和遗传学》(2010年第4版)的病理组织学和/或细胞学为诊断标准。肿瘤的分期根据AJCC美国癌症分期联合委员会第七版第七版的结肠癌、直肠癌TNM分期系统为标准。

中医诊断标准：中医证型的标准依据《中药新药临床研究指导原则》的辨证标准，同时结合国家中医药管理局重点专科协作组《结直肠癌诊疗方案》(2012年版)的早中期结直肠癌的中医证型进行分类。

1.2.2 数据收集和随访

根据门诊病历采集患者资料。复发或转移时间以从根治手术的时间为起点，至出现复发或转移的时间段。累计中药治疗时间是计算患者自根治术后第一次开始服用中药至出现转移复发之前的时间内服用中草药的时间累加之和。患者的随访记录包括门诊复诊的肿瘤标志物、大便常规+潜血、腹部超声和CT/MRI检查记录及中医四诊资料。末次随访采用门诊或电话随访的方式，末次随访时间截止于2015年4月14日。

1.2.3 评价指标

根据患者定期复查的血清肿瘤标志物或影像学检查(胸片或胸部CT,腹盆腔CT或腹部超声,或PET-CT)或细胞学病理学检查确定是否转移复发。

1.3 统计学方法

数据统计分析采用SPSS 19.0统计软件进行，计量资料符合正态分布数据采用 t 检验，计数资料使用 χ^2 检验，以 $P<0.05$ 认为所检验的差别有显著统计学差异。预后因素分析时建立Logistic回归模型，当比值比(Odds Ratio, OR)小于1时认为是一种保护因素，当OR值大于1时认为是一种危险因素。

2 结果

2.1 一般资料

患者的性别、年龄、肿瘤部位、TNM分期及治疗情况在两组间的分布差异未见显著统计学意义，具体见表1。

2.2 中医证型分布

本项回顾性研究中主要有4个证型，分别为肝脾不和证、肝肾阴虚证、脾肾两虚证和脾虚气滞证，具体分布见表2。两组中医证型分布方面的比较，观察组肝脾不和证的患者最多，与对照组比较有统计学差异($\chi^2=4.913$, $P=0.027$)；对照组中脾肾两虚证的患者最多，也具有统计学差异($\chi^2=4.762$, $P=0.029$)。肝肾阴虚证在两组间分布无统计学差异($\chi^2=2.462$, $P=1.117$)，脾虚气滞在两组间分布差异具有统计学意义($\chi^2=4.070$, $P=0.044$)。即5年内转移复发的患者中肝脾不和证的数量更多，未转移复发的患者中脾肾两虚证数量更多，初步可以看出中医证型不同与是否较早转移复发是有联系的。

2.3 中药治疗时间

2.3.1 累计中药治疗时间

对照组的时间均值均要比观察组的时间均值大，且有统计学差异($P<0.05$)。对服药时间分段分析，根据表格中数据可见服药时间小于6个月无统计学差异，而服药6个月以上($\chi^2=21.476$, $P=0.000$)甚至1年以上($\chi^2=21.037$, $P=0.000$)的，两组具有统计学差异。由此可以看出服用中药超过1年的患者转移可能预后优于服药时间不足1年或者不规律服药的患者。

2.3.2 中药治疗时间与转移复发时间

为了进一步研究转移复发时间与服药时间的关系，对观察组(已经出现转移复发的人群)做进一步的分析。观察组的平均复发转移时间 20.25 ± 12.66 月，通过计算得到转移复发时间与使用中药治疗时间的样本相关系数为0.9368，即两者正相关。通过

表 1 两组结直肠癌患者一般资料比较

项目		观察组	对照组	统计量	P 值
年龄	年龄 / 岁	58.80 ± 12.96	62.04 ± 11.19	1.026	0.314
性别	男(百分比)/ 例	10 (50.0%)	40 (50.0%)	0.000	1.000
	女(百分比)/ 例	10 (50.0%)	40 (50.0%)		
	合计	20 (100.0%)	80 (100.0%)		
肿瘤部位	直肠	10 (50.0%)	36 (45.0%)	0.161	0.688
	结肠	10 (50.0%)	44 (55.0%)		
	合计	20 (100.0%)	80 (100.0%)		
TNM 分期	A	4 (20.0%)	25 (31.3%)	7.502	0.112
	B	2 (10.0%)	23 (28.8%)		
	A	1 (5.0%)	6 (7.5%)		
	B	8 (40.0%)	17 (21.3%)		
	C	5 (25.0%)	9 (11.3%)		
	合计	20 (100.0%)	80 (100.0%)		
化疗完成情况	完成	16 (80.0%)	56 (70.0%)	0.668	0.414
	未化疗	4 (20.0%)	23 (28.8%)		
	未完成	0 (0%)	1 (1.3%)		
	合计	20 (100%)	80 (100%)		

表 2 两组结直肠癌患者中医证型分布比较

证型	观察组		对照组		合计	
	人数 / 例	百分比 /%	人数 / 例	百分比 /%	人数 / 例	百分比 /%
肝脾不和证 *	11	55.0	23	28.8	34	34.0
肝肾阴虚证	7	35.0	15	18.8	22	22.0
脾肾两虚证 *	2	10.0	28	35.0	20	20.0
脾虚气滞证 *	0	0	14	17.	14	14.0

注 :观察组与对照组比较 ,*P<0.05。

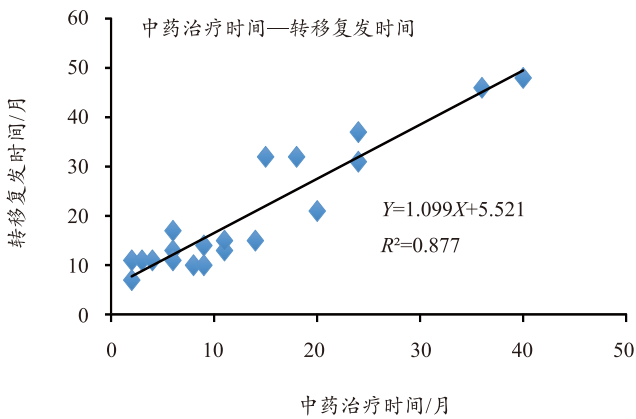


图 1 可以看出 ,转移复发时间与使用中药治疗的时间基本上成线性关系 ,而且随着中药治疗时间的增加 ,复发时间也会相对增加。适当增加治疗时间可能有助于延长转移复发时间。

2.4 Logistic 回归模型

根据以上分析可见两组年龄、性别、疾病位置、分期以及治疗情况没有明显的差别 ,而中医证型和累计中药治疗时间的不同可能会造成复发转移时间差异。为研究这种趋势 ,建立 Logistic 回归模型分析 ,发现只有中药治疗时间、中医证型具有显著统计学意义 ,这与上述描述性分析结果一致。故进一步对累计中药治疗时间和证型进一步进行分析 ,得出

OR 值,中药治疗时间的 OR 值为 0.921 (CI 0.878–0.967),是一个保护因素;肝肾阴虚证的 OR 值为 10.836 (CI 1.458–80.547),是一个危险因素,而肝肾阴虚证的患者复发的可能是脾肾两虚患者的 11 倍左右;肝脾不和证因未满足显著性不能比较。

3 讨论

中医对肿瘤的记载可以追溯至殷墟的甲骨文中,并在历代医家中认识逐步深入。中医理论认为肿瘤发生的根本在于“癌毒”之邪,其决定因素在于正气衰弱,即所谓“壮人无积,虚则有之”(《灵枢·百病始生篇第六十六》)。“邪之所凑,其气必虚”(《素问·评热病论》);“积之成也,正气不足而后邪气踞之”(《景岳全书·积聚》),均强调了本虚在发病中的决定性作用。经过后世医家不断的补充和发展,目前中医理论对结直肠癌病因病机的认识主要可以概括为“毒”、“虚”、“瘀”三个核心。

中医治疗疾病的核心是辨证论治,即使是同一种疾病,在疾病发展的不同阶段,也可有不同的证候变化特点。早期的结直肠癌患者证候表现以实证为主,晚期的证候表现以虚证更常见^[5]。早中期结直肠癌初发和根治术后的中医证型也有其自身的特点。早中期初发患者的证型以脾气虚(53.8%)、湿热内蕴(21.5%)和血瘀证(15.4)为主,症状较多,邪实较盛^[6,7]。围手术期的证候研究显示,术后第三天主要为气虚和阴虚内热,而术后第 10 天则以气阴两虚和湿热内结常见^[8]。本研究主要观察二期根治术后的患者人群,其初次就诊多在术后 1 个月以后,目前对这个阶段的中医证型研究较少,根据肠癌术后的用药可以反推出术后患者最常见的证型为脾虚证^[9,10]。根据对 569 篇文献的筛选分析,发现肠癌最常见的为两证组合,其中脏腑辨证最常见的几种类型分别是脾肾阳虚证、脾虚夹杂证、肝肾阴虚证和脾虚证。本研究中患者表现出的中医证型为肝脾不和证、肝肾阴虚证、脾肾两虚证、脾虚气滞证,与文献分析的证型基本吻合。

本研究发现肝脾不和证的患者可能有更大的机会出现转移复发,而脾肾两虚证患者则更晚出现转移复发。通过建立 Logistic 回归模型的分析则证明了证型与预后的确具有相关性,而结果显示肝肾阴虚患者的转移复发的概率明显高于脾肾两虚的患者。从差异性分析和相关性分析中可以看出脾肾两

虚同时存在的患者表现出更好的预后倾向,脾虚单脏证候时表现出较好的预后倾向,而当脾虚与肾虚证的同时伴随肝证或被肝证影响而产生时,预后较差。在中医辨证中,表现为肝脾不和证的患者虽然也是脾虚证,但同时多伴有长期的情志不遂,久而郁结伤肝。《灵枢·百病始生篇》中指出情志因素可以对肿瘤有促进作用:“若内伤于忧怒,则气上逆,气上逆则六俞不通,温气不行,凝气蕴裹而不散,津液涩渗,着而不去,而积皆成矣”。《诸病源候论》中也有类似描述:“结气病者,忧思所生也。心有所存,神有所止,气留而固结于内”。柴可群教授^[11]则明确提出“情志致瘤”的观点,认为忽然或者剧烈或长期持久的精神打击、冲击或刺激可以引起气机紊乱、脏腑阴阳和气血的失调,导致肿瘤的发生和发展。七情内伤不仅影响气血,还直接累及脏腑,引起气郁、气滞、血瘀、痰毒凝结等病理变化,从而引动“伏毒”,进而导致肿瘤复发或转移。由此也可以理解在预后较差组,以肝脾不和证患者多见,同样也可以解释肝肾阴虚证的预后差异性。也有研究显示肝郁脾虚因素可以降低免疫功能,促进 Th1/Th2 的漂移,加重免疫抑制,对肿瘤逃逸具有促进作用;并且肝郁脾虚还能够促进肿瘤细胞增殖从而促进其进展^[12]。综上可推论,当结直肠癌术后表现出肝脏证候的患者可能较无肝脏证候的患者预后更差。

目前一些研究显示不同证型的患者机体生物学上存在一些特点。如在肠道菌群、蛋白表达及内分泌植物神经功能等方面^[13]。陈凯生^[14]等发现不同证型的肠癌术后的预后标志物存在一定的差距且具有相关性,脾肾两虚证和气血两虚证患者的 MMP、VEGF 阳性率较低,可能具有更好的预后。赵静等^[15]对血清肿瘤标志物和中医证型的相关性研究中发现,阴虚内热证患者的癌胚抗原升高更明显,而痰湿阻滞的患者的鳞状细胞癌抗原和细胞角蛋白升高更显著。脾虚证的研究中发现免疫抑制和炎症是脾虚的两个关键特征,脾虚为基础的证候是肿瘤微环境的关键病机^[16]。细胞学和分子学研究显示具有不同中医证型的患者表现出不同的基因表达水平和代谢组学^[17];例如特异性的免疫环境和肿瘤相关的成纤维细胞和巨噬细胞的相互作用,以及巨噬细胞与 T 细胞的相关作用,都影响着肿瘤的发展,从而导致了不同的预后^[18]。另外,也有研究显示中医证型与基因多态性具有相关性,某些特定的证候类型可能更

利于肿瘤发生、引起某种化疗药物耐药或预后更差^[19]。张立平等^[20]发现晚期肠癌肝肾阴虚证较其他证候的基因表达存在差异性,表现出与细胞粘附分子的相关性、能量代谢的亢进和免疫功能的低下。

人体各个脏器之间互相沟通联系,包括微观状态下基因、小分子物质、细胞均随着人体生态的改变不断变化着、相互作用和影响着。中医理论中的整体观将对人体的视角放在宏观的、系统的整体变化上,其注重的四诊资料的收集,就是在总结这些变化综合的综合作用表现出的状态,总结出机体处于的某种证候状态下。因而不同证候状态下的机体内部的细胞、蛋白、小分子及基因等具有不同的特征和相互作用方式,从而导致具有不同证候状态的患者表现出的结局不同。因此特定的中医证候与、期结直肠癌术后患者的预后确有相关性。

本研究中存在基线资料相对较少、混杂因素多、抽样误差等因素,具有一定局限性。研究中发现长期中药服用可改善结直肠癌术后患者的预后,这一结论与目前的研究结论结果一致^[21,22],但本研究的结果的干扰较多,因而明确的结论仍需要前瞻性的、大样本、多中心研究进行长时间的随访观察来进一步证实。回顾过程中仅能就肿瘤部位、分期、治疗手段进行分析,患者的详细病理资料、基因型等数据缺失无法进行统计分析。因此,本课题组正在进行多中心、前瞻性的队列研究,进一步对不同中医证型的现代医学特征、预后相关性特征,以及不同的中医治法对结直肠癌术后患者的抗复发转移作用及其可能的作用机制进行探索。目前这项研究正在临床招募阶段,期待可以找到中医证型的现代医学特征,为临床带来更多的启示,让更多的患者获益。

参考文献

- Torre L A, Bray F, Siegel R L, et al. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*, 2015, 65(2): 87-108.
- Chen W, Zheng R, Baade P D, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132.
- Yang Y, Ge J, Wu Y, et al. Cohort study on the effect of a combined treatment of traditional Chinese medicine and western medicine on the relapse and metastasis of 222 patients with stage II and III colorectal cancer after radical operation. *Chin J Integr Med*, 2008, 14(4): 251-256.
- 李刚, 曲亦伸, 李楠, 等. 普通外科和骨科术后脑卒中预后因素的巢式病例-对照研究. *中华医学杂志*, 2015, 95(14): 1088-1092.
- Ji Q, Luo Y Q, Wang W H, et al. Research advances in traditional Chinese medicine syndromes in cancer patients. *J Integr Med*, 2016, 14(1): 12-21.
- 张俊仲, 周冰, 王迎东, 等. 结直肠癌中医证候调查及特征分析. *湖南中医杂志*, 2015, 31(1): 6-9.
- 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. *世界科学技术-中医药现代化*, 2011, 13(6): 938-943.
- Guo Y, Zou Y, Xu Y F, et al. Study on Chinese medicine syndrome of colorectal carcinoma in perioperative period. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(3): 183-187.
- 陈文婷, 刘宣, 任建琳, 等. 基于聚类分析法的大肠癌术后患者中医用药规律研究. *中华中医药学刊*, 2016, 34(1): 101-104.
- 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. *世界科学技术-中医药现代化*, 2014, 16(1): 21-26.
- 柴可群, 陈嘉斌, 徐国晷. 基于病证结合论中医辨治肿瘤四则四法. *中医杂志*, 2016, 57(2): 111-114.
- 王济. 肝郁脾虚因素对肿瘤生长和 Th1/Th2 细胞亚群平衡影响的研究. 北京: 北京中医药大学硕士学位论文, 2003: 35-50.
- Chen Z, Wang P. Clinical distribution and molecular basis of traditional Chinese medicine ZHENG in Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012, 2012(2012): 783923.
- 陈凯生, 刘铭, 魏卓红. 结直肠癌术后中医证型分布规律及预后因子水平的初步分析. *广州医科大学学报*, 2014, 42(4): 62-64.
- 赵静, 戴随, 李会强. 肿瘤标志物联检与肺癌诊断及肺癌与中医辨证分型关系探讨. *陕西中医*, 2014, 35(2): 184-186.
- Sun X, Lin X, Diao J, et al. Pi (Spleen)-deficiency syndrome in tumor microenvironment is the pivotal pathogenesis of colorectal cancer immune escape. *Chin J Integr Med*, 2015. [Epub ahead of print].
- Cheng F, Wang X, Song W, et al. Biologic basis of TCM syndromes and the standardization of syndrome classification. *JTCMS*, 2015, 14(2): 92-97.
- Norton S E, Ward-Hartstonge K A, Taylor E S, et al. Immune cell interplay in colorectal cancer prognosis. *World J Gastrointest Oncol*, 2015, 7(10): 221-232.
- Cui T J, Chen Y Q, Dai Y M, et al. Study of the correlation between the colorectal cancer Chinese medicine syndrome types and (excision repair cross-complementing 1, ERCC1) gene polymorphisms. *Chin J Integr Med*, 2012, 32(5): 628-632.
- 张立平, 何文婷, 节阳华, 等. 晚期结直肠癌肝肾阴虚证患者差异表达基因的研究. 第一届青年中西医结合肿瘤学术论坛论文集, 2015: 24-39.

21 Tokunaga R, Sakamoto Y, Nakagawa S, *et al.* Prognostic nutritional index predicts severe complications, recurrence, and poor prognosis in patients with colorectal cancer undergoing primary tumor resection. *Dis*

Colon Rectum, 2015, 58(11): 1048–1057.

22 钱垠, 黄欣, 刘青. 健脾中药对结直肠癌术后复发转移的干预作用. *中国中医药信息杂志*, 2009, 16(1): 80–81.

Correlation Analysis Between Syndromes of Traditional Chinese Medicine and the Prognosis in Postoperative Patients with Colorectal Cancer: A Nested Case-Control Study

Zou Chao¹, Lin Cunjie², Zhao Chenghe¹, Wang Xia¹, Sun Lingyun¹, Yi Danhui², Yang Yufei¹

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. School of Statistics, Renmin University of China, Beijing 100089, China)

Abstract: This study aimed to determine the correlations between Traditional Chinese Medicine (TCM) syndromes and their prognoses in postoperative patients with stage II and III colorectal cancer. Outpatients of colorectal cancer from TCM oncology clinic of Xiyuan Hospital were analyzed by nested case-control study method. Patients with metastasis recurrence within five years after surgery (excluding the group which recurrences appeared within six months) were included in the case group; while patients with more than five years whose recurrence did not appear were served as the control group. The ratio of patients in the case and the control group was 1 to 4, paired according to the rule of nested case-control study. Factors, such as age, gender, tumor location, TNM stage, TCM syndromes, adjuvant therapy and a cumulative TCM treatment duration, were included in the analysis. As a result, the syndrome of disharmony between liver and spleen mostly emerged in patients of the case group ($P = 0.027$), while the syndrome of deficiency of spleen and kidney occurred in patients of the control group ($P = 0.029$). Results of Logistic regression analysis showed that the cumulative TCM treatment duration may be a protective factor in terms of prognosis ($OR < 1$), and the risk of recurrence in patients with syndrome of yin deficiency of liver and kidney increased compared with those with the syndrome of deficiency of spleen and kidney ($OR > 1$). In conclusion, it was demonstrated that specific TCM syndromes may associated with the prognosis in patients with stage II and III colorectal cancer, which improved the disease prognosis.

Keywords: Colorectal cancer, syndrome of traditional Chinese medicine, prognosis, nested case-control study

(责任编辑:朱黎婷, 责任译审:朱黎婷)