

转移性结直肠癌中医诊疗指南

张彤¹, 刘建平², 许云¹, 费宇彤², 王晰程³, 王建彬¹, 姚俊涛⁴,
吴瑾⁵, 李艺⁶, 曹旻⁷, 刘绍永⁸, 杨宇飞^{1*}

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 北京中医药大学, 北京 100105;
3. 北京大学肿瘤医院, 北京 100142; 4. 陕西省肿瘤医院, 西安 710065;
5. 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院, 哈尔滨 150081; 6. 云南省中医医院, 昆明 650021;
7. 郑州市第三人民医院, 郑州 450099; 8. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400030)

[摘要] 结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。2020年全球新增结直肠癌患者193万例,居全球发病谱第三位,新增死亡病例93万例,居全球死因谱第二位。同时,转移性结直肠癌的医疗费用是所有分期中最高的。已有大量研究表明中医治疗可为转移性结直肠癌患者带来临床获益,且疗效独特。为进一步规范转移性结直肠癌的中医诊疗方案,提高其中医诊治水平,中国中医科学院西苑医院联合全国相关单位,根据《世界卫生组织指南制定手册》的指南制定流程和《基于证据体的中医药临床证据分级标准》《中华中医药学会团体标准管理办法》等相关要求,结合中医诊疗特色及我国实际情况,按照既往国家中医药管理局医政司发布的《24个专业105个病种中医诊疗方案目录》,制定了《转移性结直肠癌中医诊疗指南》。

[关键词] 转移性结直肠癌; 中医药诊疗; 中西医结合; 临床问题; 指南研究与评价工具第2版(AGREE II); 消化道肿瘤; 质量评价

[中图分类号] R22;R24;R73;R28 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)21-0024-08

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230547

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230206.1321.001>

[网络出版日期] 2023-02-06 14:14:57

Guidelines for Traditional Chinese Medicine Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

ZHANG Tong¹, LIU Jianping², XU Yun¹, FEI Yutong², WANG Xicheng³, WANG Jianbin¹, YAO Juntao⁴,
WU Jin⁵, LI Yi⁶, CAO Yang⁷, LIU Shaoyong⁸, YANG Yufei^{1*}

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;
2. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100105, China;
3. Beijing Cancer Hospital, Beijing 100142, China;
4. Shaanxi Provincial Cancer Hospital, Xi'an 710065, China;
5. Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150081, China;
6. Yunnan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China;
7. The Third People's Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450099, China;
8. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China)

[Abstract] Colorectal cancer is one of the most common malignant tumors of digestive tract. In 2020, 1.93 million new cases of colorectal cancer were diagnosed globally, ranking third in the global incidence

[收稿日期] 2022-10-09

[基金项目] 首都卫生发展科研专项项目(首发2022-1-4171)

[第一作者] 张彤,博士,副主任医师,从事结直肠癌的中西医结合治疗研究,E-mail:ashtray7654@126.com

[通信作者] * 杨宇飞,主任医师,博士生导师,从事结直肠癌的中西医结合治疗研究,E-mail:yyf93@vip.sina.com

spectrum, and 930 000 new deaths were reported, ranking second in the global cause of death spectrum. Meanwhile, the medical cost of metastatic colorectal cancer is the highest among all stages. A large number of studies have demonstrated that traditional Chinese medicine (TCM) treatment can bring clinical benefits to patients with metastatic colorectal cancer with unique efficacy. In order to further standardize the TCM diagnosis and treatment for metastatic colorectal cancer and improve the level of TCM diagnosis and treatment, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, together with other relevant units in China, according to the guideline development process of the *World Health Organization Handbook for Guideline Development* and the relevant requirements of the *Clinical Evidence Grading Criteria on TCM Based on Evidence Body*, the *Regulations for Group Standards of China Association of Chinese Medicine* and others, combined with the characteristics of TCM diagnosis and treatment and the actual situation in China, the *Guidelines for TCM Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer* was developed in accordance with the *Catalogue of TCM Diagnosis and Treatment Plans for 105 Diseases in 24 Specialties* issued by Department of Medical Administration of National Administration of TCM.

[Keywords] metastatic colorectal cancer; traditional Chinese medicine diagnosis and treatment; integrated traditional Chinese and western medicine; clinical problems; the 2nd edition of appraisal of guidelines for research&evaluation (AGREE II); gastrointestinal tumors; quality evaluation

结直肠癌是最常见的消化道恶性肿瘤之一。据世界卫生组织国际癌症研究机构(IARC)发布的全球癌症数据统计,2020年全球新增结直肠癌患者193万例,发病占比10%;新增死亡病例93万例,死亡率9.4%,居死因谱第二位^[1]。转移性结直肠癌绝大部分无法治愈,5年生存率仅14%^[2]。约有25%的患者初发即为转移性结直肠癌,另有25%的患者在确诊后发生转移,约占全部结直肠癌患者总数的50%^[3],同时转移性结直肠癌的医疗费用是所有分期中最高的^[4]。已有大量研究表明中医治疗可为转移性结直肠癌患者带来临床获益,且疗效独特^[5],值得临床推广与应用。

为了进一步规范转移性结直肠癌中医诊疗方案,提高其中医诊治水平,中国中医科学院西苑医院联合全国相关单位,根据《世界卫生组织指南制定手册》的指南制定流程,《基于证据体的中医药临床证据分级标准》及《中华中医药学会团体标准管理办法》等相关要求,结合中医诊疗特色及我国实际情况,按照既往国家中医药管理局医政司发布的《24个专业105个病种中医诊疗方案目录》,制定了《转移性结直肠癌中医诊疗指南》。

1 指南制订方法学

该指南的设计和制订符合《标准制定和发布工作规范》^[6],2014年版《世界卫生组织指南制定手册》^[7]及其推荐分级的评估、制订和评价(GRADE)规范^[8]。遵循国际实践指南报告规范(RIGHT)^[9]、指南研究与评价工具第2版(AGREE II)^[10]、美国医

学研究所(IOM)规范^[11]完成报告及评价。指南制订工作组严格按照制订规范进行临床问题、结局指标的筛选和证据的合成,形成了13条推荐意见。

2 适用范围

该指南规定了转移性结直肠癌的中医证候诊断标准及治疗方案,适用于转移性结直肠癌患者、各等级医院肿瘤科专业的中医(中西医结合)执业医师及经过中医培训的西医临床执业医师,相关的护理人员和药师也可参考。

3 规范性引用文件

参考并引用了《中医临床诊疗术语·疾病部分》(GB/T 16751.1—1997)、《中医临床诊疗术语·证候部分》(GB/T 16751.2—2021)、美国国立综合癌症网络(NCCN)直肠癌指南1.2021版、NCCN结肠癌指南1.2021版、2017年版《AJCC癌症分期手册》(AJCC为美国癌症联合委员会的简称)、2021年版《中国临床肿瘤学会(CSCO)结直肠癌诊疗指南》、2021年版《中国结直肠癌诊疗规范》、《基于证据体的中医药临床证据分级标准建议》^[12]、《中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议》^[13]、《中医内科学》(第11版)、《24个专业105个病种中医诊疗方案目录》中的相关条款及内容。其中,注日期的引用文件,仅所注日期的版本适用于该指南;不注日期的引用文件,其最新版本(包括所有的修改单)适用于该指南。

4 流行病学特点

转移性结直肠癌绝大部分不能治愈,5年生存

率14%。约有25%的患者初发即为转移性结直肠癌,另有25%在确诊后发生转移,约占全部结直肠癌患者总数的50%。尽管随着化疗药物及靶向药物不断的更新换代,转移性结直肠癌的生存期不断延长,但仍有部分患者的疗效不佳。国外数据显示,Kirsten大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(KRAS)基因突变率30%~40%^[14],鼠类肉瘤病毒癌基因同源物B₁(BRAF)基因突变率8.97%^[15];国内研究资料显示,大鼠肉瘤病毒癌基因同源物(RAS)基因总突变率46.53%,BRAF基因突变率3.96%^[16];以上突变均提示对靶向治疗反应率较低。此外,有研究发现随着患者总生存期的延长,持续治疗使其暴露于化疗药物及靶向药物中的时间相应增加,不良反应也会持续累加,最终导致患者生活质量下降。中西医结合治疗历史悠久,具有简便价廉的特点,是我国转移性结直肠癌治疗中的重要组成部分,这也是我国恶性肿瘤治疗的优势。众多临床报道显示,中医药治疗在延长转移性结直肠癌患者生存期、减少西医治疗不良反应、改善患者生活质量等方面发挥了独特作用^[17]。

5 术语和定义

5.1 结直肠癌 结直肠癌系指结肠或直肠的恶性上皮性肿瘤,包括盲肠恶性肿瘤、阑尾恶性肿瘤、升结肠恶性肿瘤、结肠肝曲恶性肿瘤、横结肠恶性肿瘤、脾曲恶性肿瘤、降结肠恶性肿瘤、乙状结肠恶性肿瘤、直肠恶性肿瘤等。结直肠癌属于中医“癌病”“积聚”“脏毒”“肠风”“肠癖”“锁肛痔”等范畴。

5.2 转移性结直肠癌 依据AJCC发布的肿瘤TNM分期(2017年,第8版),转移性结直肠癌系指发生远处转移的结直肠癌。

5.3 西医常规治疗 西医常规治疗系指西医常规的一线、二线、三线及以上治疗,以及靶向治疗、免疫治疗、局部治疗等。

5.4 中医干预 中医干预包括辨证论治中药、中成药、中药注射剂、中医非药物治疗等。中医非药物治疗包括针灸、音乐疗法、食疗、导引术等

6 中医发病机制

中医学认为结直肠癌是由于寒、湿、瘀、毒等因素淤积致脏腑功能紊乱、气血阴阳失调而引起的症候群。可能与过食肥甘、霉变食物,大肠慢性病变的长期刺激等有关,亦与久坐少动、长期情志不畅等不良生活方式有关。一般认为,结直肠癌病位在肠,与脾、肝、肾密切相关。大肠以通为用、以降为顺,“泻而不藏”;脾为后天之本,气血生化之源,肾

为先天之本,脾虚失运痰湿内生,积于肠道,肾虚温化无力,久而久之痰湿瘀阻脉络,形成寒凝、瘀血、湿热而致癌毒。结直肠癌患者在起病、病情发展及转归过程中始终处于正邪相争的矛盾体中,起病初期,正气尚盛,邪气尚弱,患者临床症状不明显,往往容易忽视,但随着疾病进展,正气逐渐亏虚,邪气强盛,患者临床症状明显,一般已属中晚期,也是临床最常见的疾病状态。

7 中医证候诊断标准

7.1 中医诊断 根据《中医临床诊疗术语·疾病部分》《中医诊断学》《临床中医内科学》《实用中西医结合肿瘤内科学》《24个专业105个病种中医诊疗方案》《中医内科学》(第11版)等,结直肠癌被诊断为“肠癌”,是以大便变形或夹有脓血、下腹痛,可触及下腹包块为主要表现,发生于肠道的癌病类疾病。与《黄帝内经》“肠覃”、《难经》“五积”、《诸病源候论》“瘕瘕”“积聚”等类似。临床主要表现为大便习惯改变,粪便带血、黏液或便血,常有持续性腹部不适、里急后重、隐痛、腹部或直肠触及包块,原因不明的消瘦、乏力等症状。

7.2 中医辨证分型 以下辨证分型为临床常见分型,但并未囊括所有转移性结直肠癌的辨证分型。

7.2.1 脾肾阳虚证 主证为腹痛喜温喜按,面色苍白,少气无力,畏寒肢冷,腰酸膝冷,或见腹内结块,下利清谷或五更泄泻。次证为或见大便带血,苔薄白,舌质淡胖有齿痕,脉沉细弱。

7.2.2 肝肾阴虚证 主证为腹痛隐隐,或腹内结块,腰膝酸软,头晕耳鸣,视物昏花,五心烦热,脉弦细数。次证为便秘,大便带血,口咽干燥,盗汗遗精,月经不调,形瘦纳差,舌红少苔。

7.2.3 气血两亏证 主证为腹痛绵绵,或腹内结块,肛门重坠,面色苍白,唇甲不华,神疲肢倦。次证为或见大便带血,泄泻,心悸气短,头晕目眩,形瘦纳少,苔薄白,舌质淡,脉沉细无力。

7.2.4 湿热下注证 主证为腹部阵痛,里急后重,或大便干稀不调,肛门灼热,或有发热、恶心、胸闷、口干、小便黄等症状。次证为或见便中带血或黏液脓血便,舌质红,苔黄腻,脉滑数。

7.2.5 瘀毒内阻证 主证为腹部拒按,或腹内结块,面色晦暗,或有肌肤甲错,舌质紫暗或有瘀点、瘀斑。次证为或见里急后重,大便脓血,色紫暗,烦热口渴,脉涩。

8 治疗

8.1 中医治疗总则 在恶性肿瘤的治疗全过程中,

根据肿瘤的病理分期、发展趋势、基因分型,以最新国际临床指引为准则,中医理论为指导,按照疾病发展不同阶段,结合患者实际的临床需求,采用中西医结合方式,有计划地、合理地将西医常规治疗与临床验证有效的中医治疗方法相结合,以期降低西医常规治疗的不良反应,改善患者生活质量,延长生存期,最大限度地实现获益。转移性结直肠癌的中医治疗应按照国内外最新的结直肠癌临床指南,根据患者治疗意愿和经济状况,采用西医常规治疗联合中医综合治疗或中医综合治疗。西医常规治疗包括标准一线、二线、三线及以上治疗,靶向治疗,免疫治疗,局部治疗等,同时进行对症和支持治疗。针对特殊人群则采用具有循证证据支撑的治疗方法,或推荐参加临床试验。中医综合治疗应采用辨证论治和辨病论治相结合的方法,并结合患者自身体质状况和疾病特点,根据中医基础理论制定中医综合治疗方案,包括辨证论治汤药±口服中成药±中药注射剂±中医非药物疗法。

8.2 汤药治疗标准

8.2.1 脾肾阳虚证 治法为温阳健脾。推荐方药为四神丸或附子理中汤加减,由补骨脂 10 g、吴茱萸 6 g、肉豆蔻 10 g、五味子 6 g、人参 6~10 g、白术 10 g、干姜 6 g、附子(先煎)6~10 g、甘草 6 g 等组成。

8.2.2 肝肾阴虚证 治法为滋补肝肾。推荐方药为知柏地黄汤合清肠饮加减,由熟地黄 10 g、山茱萸 10 g、山药 10 g、泽泻 10 g、茯苓 10 g、牡丹皮 10 g、知母 6 g、黄柏 6 g、金银花 10~15 g、当归 10 g、地榆 10 g 等组成。便秘者,加柏子仁 10 g、火麻仁 10 g 润肠通便;大便带血者,加三七粉 3 g 分冲、茜草 10 g、仙鹤草 15~30 g 化瘀止血。

8.2.3 气血两亏证 治法为益气养血。推荐方药为八珍汤或归脾汤加减,由当归 10 g、川芎 10 g、白芍 10 g、人参 6~10 g、白术 10 g、茯苓 10 g、远志 6 g、甘草 6 g、熟地黄 10 g 等组成。腹痛绵绵,重用白芍 10~30 g、甘草 6~10 g 以缓急止痛;便血不止者,加灶心土 30 g、地榆炭 10 g 化瘀止血;泄泻者,加肉豆蔻 10 g、赤石脂 10 g 以收敛固涩;心悸失眠者,加酸枣仁 15~30 g、远志 6~10 g 养心安神。

8.2.4 湿热下注证 治法为清热利湿,化瘀解毒。推荐方药为槐角丸加减,由槐角 10 g、地榆 10 g、侧柏叶 10 g、黄芩 3 g、黄连 6 g、黄柏 6 g、枳壳 10 g、当归 10 g 等组成。腹痛较著者可加香附 10 g、郁金 10 g,以行气活血定痛;大便脓血黏液,泻下臭秽,为热毒炽盛,加白头翁 15~30 g、败酱草 15~30 g、马齿

苋 15 g 以清热解毒,散血消肿。

8.2.5 瘀毒内阻证 治法为化瘀软坚。推荐方药为膈下逐瘀汤加减,由当归 10 g、川芎 10 g、桃仁 10 g、牡丹皮 10 g、赤芍 10 g、乌药 6~10 g、延胡索 15~30 g、甘草 6 g、香附 6~10 g、红花 6~10 g、枳壳 6 g、五灵脂 6~10 g、炮山甲 10~15 g、乳香 6 g、没药 6 g 等组成。临床应用常配伍黄连 6 g、黄柏 6 g、败酱草 15 g 等,以加强清热解毒之力。

8.3 中医药治疗的原则

8.3.1 中医药治疗方法 在西医标准联合化疗期间,中医汤药应以扶正为主,不加祛邪药物,基本大法以健脾补肾为主。如果不应用辨证汤药,可使用益气养血、健脾补肾功效的扶正类中成药,如含有黄芪、人参、阿胶、当归、女贞子等中药的药物。不建议使用含有毒性药材的抗肿瘤中成药,如含有马钱子、蟾酥、斑蝥、雄黄等中药的药物,以免增加不良反应。以上建议不适用于单药化疗或单纯靶向治疗期。中医非药物治疗方法如针灸、音乐疗法、中医食疗等可以在任何治疗时期应用。为了防止因转移性结直肠癌骨转移等诱发的意外,应慎用推拿、按摩、声光电磁疗等中医物理治疗方法。中医导引(八段锦、五禽戏、太极拳、易筋经等)治疗方法可在肿瘤和康复医师的共同指导下,在各阶段应用。

8.3.2 中成药使用注意事项 服用中成药 1 周内如出现恶心、呕吐、腹泻等消化道症状或严重皮疹,建议在医生指导下减量使用,如仍无法耐受则需停药。1 月内出现肝肾功异常、尿蛋白、心血管事件等,若确定与所服用中成药相关的应立即停药,并在今后避免使用。任何一种中成药不建议长期使用,一方面要防止药物蓄积,另一方面要防止产生耐药性。建议每种中成药连续使用不超过半年,同时使用 2 种中成药时,需要密切注意不良反应。

该指南拟纳入的口服中成药及中药注射剂以《国家基本医疗保险、工伤保险和生育保险药品目录(2022 年)》为准,检索到在结直肠癌临床中应用的中成药及中药注射剂有榄香烯注射液、平消片(胶囊)、艾迪注射液、华蟾素注射液、华蟾素片(胶囊)、参莲胶囊(颗粒)、复方斑蝥胶囊、复方红豆杉胶囊、复方苦参注射液、威麦宁胶囊、消癌平丸(颗粒)、消癌平片(通关藤片)、消癌平胶囊(通关藤胶囊)、消癌平口服液(通关藤口服液)、通关藤注射液(消癌平注射液)、鸦胆子油乳注射液、鸦胆子油软胶囊(口服乳液)、贞芪扶正片(胶囊、颗粒)、艾愈

胶囊、复方蟾酥膏、健脾益肾颗粒、康力欣胶囊、芪珍胶囊、生白颗粒(口服液、合剂)、养血饮口服液、养正合剂、益肺清化膏、猪苓多糖注射液、养阴生血合剂、参麦注射液、西黄丸(胶囊)、注射用黄芪多糖、康艾注射液、安康欣胶囊、参丹散结胶囊。按照北京中医药大学刘建平教授等建立的证据体系、系统评价方法学质量评价工具AMSTAR 2、临床试验报告统一标准(CONSORT)专家共识会对既往临床研究进行证据等级评定,以决定上述中成药及中药注射剂是否纳入指南,进而形成推荐等级。

9 临床问题、推荐意见、证据描述

9.1 可供参考的中医辨证分型 推荐意见为脾肾阳虚、气血亏虚、瘀毒内阻、脾虚湿盛等(Ⅳ级证据,弱推荐)。证据描述为1项文献统计分析研究总结了中医药治疗Ⅳ期结直肠癌患者的中医证型、中药使用规律及中医药干预的治疗结局^[18],共纳入文献58篇,患者4 291例,其中有中医治疗者2 438例,有中医证型者1 586例,常见的中医证型有脾肾阳虚(33.5%)、气血亏虚(17.4%)、瘀毒内阻(17.3%)和脾虚湿盛(16.0%)。

9.2 可提高转移性结直肠癌患者临床疗效的参考中药 推荐意见为华蟾素胶囊、复方斑蝥胶囊、西黄丸、复方苦参注射液、康艾注射液等。证据描述为在转移性结直肠癌患者氟尿嘧啶加亚叶酸钙联合奥沙利铂(FOLFOX)类化疗基础上加用华蟾素胶囊(0.5 g, 3次/d, 疗程2~4个周期)较单纯FOLFOX类化疗具有更高的客观缓解率(Ⅱ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX4化疗基础上加用复方斑蝥胶囊(口服750 mg, 2次/d, 疗程4个周期)较单纯FOLFOX4化疗可延长中位无进展生存期3.7个月(Ⅲ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX或氟尿嘧啶加亚叶酸钙联合伊立替康(FOLFIRI)化疗的基础上加用西黄丸(3 g, 2次/d, 疗程4个周期)较单纯FOLFOX或FOLFIRI化疗可提高临床有效率[肿瘤部分缓解(PR)+肿瘤稳定(SD)]约24%(Ⅲ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX化疗基础上加用康艾注射液(40~60 mL·d⁻¹, 疗程4~6个周期)较单纯FOLFOX化疗可延长生存时间4.2~8个月(Ⅱ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX类化疗基础上加用复方苦参注射液(15~40 mL·d⁻¹, 疗程2~4个周期)较单纯FOLFOX类化疗可提高临床有效率(PR+SD)约21%(Ⅱ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFIRI化疗基础上加用艾迪注射液

(50~100 mL·d⁻¹, 疗程2~4个周期)较单纯FOLFIRI化疗可提高临床有效率(PR+SD)5%~12.5%(Ⅱ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者西医常规治疗(化疗或靶向治疗)基础上加用祛邪胶囊(5~10粒/d, 第1~20天用药, 每个周期30 d, 疗程≥3个月)较单纯西医常规治疗可延长中位生存期4~9个月(Ⅱ级证据,弱推荐)。1项Meta分析评价了华蟾素胶囊联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效和安全性,共纳入9项随机对照试验(RCT),涉及658例结直肠癌患者,试验组330例均予以华蟾素胶囊(0.5 g/次, 3次/d)联合FOLFOX或奥沙利铂加卡培他滨(XELOX)类化疗,对照组328例为单用FOLFOX或XELOX类化疗,用药疗程2~4个周期不等,平均3.3个周期,结果显示,华蟾素胶囊联合化疗药物的疗效优于单纯使用化疗药物[相对危险度(RR)=1.32, 95%置信区间(CI)(1.03~1.69), P=0.03],但根据AMSTAR量表评定,该Meta分析质量较低、可信度不高^[19]。1项RCT(未描述随机方法)将87例无手术指征的转移性结直肠癌患者随机分为复方斑蝥胶囊联合FOLFOX4方案组(联合治疗组)44例和FOLFOX4方案组43例。两组患者治疗2个疗程后评价疗效,有效病例4周后进行疗效确认。结果联合治疗组和FOLFOX4方案组有效率分别为44.4%和37.7%,差异无统计学意义;但两组的中位无进展时间分别为11.6、7.9个月,差异具有统计学意义(P<0.05),提示复方斑蝥胶囊联合FOLFOX4方案治疗转移性结直肠癌能协同增效,能延长患者的中位无进展时间^[20]。1项单中心随机临床试验(未描述随机方法)将63例转移性结直肠癌患者随机分为实验组32例和对照组31例。实验组采用中西医结合治疗(西黄丸联合FOLFOX或FOLFIRI化疗),对照组采用FOLFOX或FOLFIRI化疗。两组均化疗4个周期,西黄丸用量(3 g/次, 2次/d),观察两组患者有效率(PR+SD)患者的比例。结果发现实验组的有效率(46.88%)优于对照组(22.58%)(P=0.011),提示西黄丸联合化疗能明显提高转移性结直肠癌患者化疗的有效率^[21]。1项Meta分析评价了康艾注射液(40~60 mL·d⁻¹, 疗程4~6个周期)对转移性结直肠癌的疗效,共分析28项研究,病例2 310例,康艾注射液联合FOLFOX化疗1 207例,单纯化疗1 103例,结果发现康艾注射液联合化疗可显著增强疗效(RR=1.32, P<0.000 01)、延长生存时间(OR=1.77, P=0.001),提示在转移性结直肠癌患者FOLFOX化疗基础上联合康艾注射液

能提高患者临床疗效,延长生存时间,但根据AMSTAR量表评定,该Meta分析质量较低、可信度不高^[22]。1项Meta分析评价了复方苦参注射液联合化疗治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性,共纳入12项研究的894例患者,实验组452例,对照组442例,结果发现两组有效率(PR及SD的比例)比较差异有统计学意义[RR=1.34, 95% CI(1.16~1.55), $P<0.000\ 1$],提示在转移性结直肠癌化疗基础上联合复方苦参注射液能提高患者临床有效率,但根据AMSTAR量表评定,该Meta分析质量较低、可信度不高^[23]。1项Meta分析评价了艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性,纳入8篇文献共计653例患者,其中实验组328例,对照组325例,结果发现两组疾病控制率比较差异有统计学意义[RR=1.14, 95% CI(1.02~1.28), $P<0.05$],但根据AMSTAR量表评定,该Meta分析质量较低、可信度不高^[24]。1项区组随机、双盲、安慰剂平行对照临床试验将60例转移性结直肠癌患者随机分为治疗组和对照组,每组30例,治疗组接受西医常规治疗(化疗或靶向治疗)联合祛邪胶囊;对照组采用西医常规治疗联合祛邪胶囊安慰剂,共干预3个月后进入长期随访。最终治疗组纳入25例、对照组纳入29例进行分析,结果显示,治疗组较对照组总生存期延长9.6个月($P=0.06$),提示祛邪胶囊可以延长转移性结直肠癌患者的总生存期^[25]。1项RCT采用随机数字表法将40例转移性结直肠癌患者随机等分为2组,两组均采用化疗(FOLFOX、FOLFIRI方案)等西医治疗。治疗组在此基础上加用祛邪胶囊,治疗3个月后进行长期随访,结果发现治疗组和对照组病死率分别为11.1%和42.1%;中位生存期分别为17、13个月;疾病进展期分别为17.76、12.68个月,差异均有统计学意义($P<0.05$)。提示祛邪胶囊可以减少转移性结直肠癌患者的病死率,延长生存期并提高生活质量^[26]。

9.3 改善转移性结直肠癌患者生活质量的推荐中药 推荐意见为自拟气血双补类方剂、复方斑蝥胶囊、西黄丸、复方苦参注射液等。在老年晚期结直肠癌患者西医对症支持治疗基础上加用自拟气血双补类方剂(1剂/d,分2次早晚服用,疗程至少3个月,由党参、白术、茯苓、甘草、熟地黄、白芍、当归、陈皮、大枣等组成)较单独西医对症支持治疗可使卡氏(KPS)评分提高率约达16%(Ⅲ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX4化疗基础上加用复方斑蝥胶囊(口服750 mg/次,2次/d,疗程

4个周期)较单纯FOLFOX4化疗生活质量(KPS评分)的改善率提高约25%(Ⅲ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX或FOLFIRI化疗基础上加用西黄丸(3 g/次,2次/d,疗程4个周期)较单纯FOLFOX或FOLFIRI化疗提高美国东部肿瘤协作组(ECOG)评分约0.34分(Ⅲ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFOX类化疗基础上加用复方苦参注射液(15~40 mL·d⁻¹,疗程2~4个周期)较单纯FOLFOX类化疗提高生活质量改善率5%~35%(Ⅱ级证据,弱推荐)。在转移性结直肠癌患者FOLFIRI化疗基础上加用艾迪注射液(50~100 mL·d⁻¹,疗程2~4个周期)较单纯FOLFIRI化疗提高了生活质量改善率约10%(Ⅱ级证据,弱推荐)。1项RCT将98例气血两虚型老年转移性结直肠癌患者按随机数字表法分为治疗组50例和对照组48例。对照组予以西医对症支持治疗,治疗组在西医治疗基础上加用滋补汤,治疗时间至少3个月,治疗结束后比较两组患者中医证候评分、KPS评分和中位生存期,结果治疗组KPS评分提高16例(32.0%)、KPS评分稳定24例(48.0%);对照组KPS评分提高5例(10.4%)、KPS评分稳定28例(58.3%),说明具有益气补血作用的滋补汤能改善气血两虚型晚期结直肠癌患者的临床症状,提高其生活质量^[27]。文献[20]研究结果发现联合治疗组患者的生活质量改善率57.4%,明显高于FOLFOX4方案组的32.1%($P=0.008$),说明复方斑蝥胶囊联合FOLFOX4方案一线治疗转移性结直肠癌能改善患者生活质量。文献[21]的研究结果显示,实验组(西黄丸联合FOLFOX或FOLFIRI化疗)治疗后ECOG体力状况评分(0.75 ± 0.57)分,低于治疗前的(1.09 ± 0.73)分,且差异具有统计学意义($P=0.003$),而对照组治疗前后则未发现明显变化,说明西黄丸联合化疗能改善转移性结直肠癌患者的生活质量。1项Meta分析^[28]评价了复方苦参注射液联合化疗(FOLFOX类)治疗转移性结直肠癌的近期疗效及安全性,最终纳入20个RCT,共1 614例患者,其中实验组患者818例,对照组患者796例,结果表明两组生存质量改善比较差异有统计学意义[比值比(OR)=2.71, 95% CI(2.11~3.50), $P<0.000\ 01$],说明在转移性结直肠癌FOLFOX化疗基础上联合复方苦参注射液能提高患者生活质量,但根据AMSTAR量表评定,该Meta分析质量较低、可信度不高。文献[24]系统评价了艾迪注射液联合FOLFIRI方案治疗转移性结直肠癌的疗效及安全性,虽然根据AMSTAR量表

评定,该Meta分析质量较低、可信度不高,但仍具有参考意义,研究结果发现艾迪注射液联合化疗对患者生活质量的改善优于化疗组,且差异有统计学意义[RR=2.05,95% CI(6.95,11.22), $P<0.05$],说明在转移性结直肠癌FOLFIRI化疗基础上联合艾迪注射液能提高患者生活质量。

9.4 转移性结直肠癌患者接受中医治疗后的评价疗效 转移性结直肠癌患者接受中医治疗后可供参考的疗效评价标准包括但不限于患者生存期、KPS评分变化、体质量变化、瘤体大小变化[实体瘤临床疗效评价标准(RECIST)]、与肿瘤相关的主证变化等指标。按照相应评价原则将其评价为好转、稳定、恶化。若上述指标均稳定或好转则总评价为有效,如有任何1项为恶化则总评价为恶化(Ⅳ级证据,弱推荐)。1项文献统计分析研究评价了89例转移性结直肠癌患者的临床疗效,根据Cox多因素回归分析,中医综合疗效评价标准可考虑患者瘤体大小、KPS评分、体质量及主证变化等,结果中医综合疗效标准评价为有效与恶化的中位生存期分别为25.00、6.00个月,差异具有统计意义($\chi^2=33.21$, $P=0.000$)^[29]。

10 指南方法学质量评价

指南征求意见稿完成后,指南制订工作组共邀请了2位循证医学专家(费宇彤、李博)对指南进行质量评价,采用AGREE II标准对指南的方法学质量进行评价。

11 编写组成员

指导组:

杨宇飞 中国中医科学院西苑医院
刘建平 北京中医药大学
侯丽 北京中医药大学附属东直门医院
冯利 中国医学科学院肿瘤医院

专家组:

张海波 广东省中医院
赵爱光 上海中医药大学附属龙华医院
费宇彤 北京中医药大学
许云 中国中医科学院西苑医院
王建彬 中国中医科学院西苑医院
姚俊涛 陕西省肿瘤医院
吴瑾 哈尔滨医科大学附属肿瘤医院
李艺 云南省中医医院
曹旻 郑州市第三人民医院
王维 重庆大学附属肿瘤医院
张彤 中国中医科学院西苑医院

王晰程 北京大学肿瘤医院
何文婷 新疆维吾尔自治区中医医院
工作组:
孙凌云 中国中医科学院西苑医院
廖娟 中国中医科学院西苑医院
魏大荣 重庆大学附属三峡医院
刘绍永 重庆大学附属肿瘤医院
赵文杰 广东省中医院
吴存恩 江苏省中医院

[利益冲突] 所有成员均不存在经济性利益冲突,部分成员发表过相关随机对照试验,指导委员会严格根据世界卫生组织指南制订利益冲突管理办法,考虑对推荐意见的形成不存在影响。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71 (3): 209-249.
- [2] SIEGEL R L, MILLER K D, SAUER A G, et al. Colorectal cancer statistics, 2020 [J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3):145-164.
- [3] BILLER L H, SCHRAG D. Diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer: A review [J]. JAMA, 2021, 325(7):669-685.
- [4] SHI J, LIU G, WANG H, et al. Medical expenditures for colorectal cancer diagnosis and treatment: A 10-year high-level-hospital-based multicenter retrospective survey in China, 2002—2011 [J]. Chin J Cancer Res, 2019, 31(5):825-837.
- [5] WANG K L, CHEN Q, SHAO Y Y, et al. Anticancer activities of TCM and their active components against tumor metastasis [J]. Biomed Pharmacother, 2021, 133:111044.
- [6] 世界中医药学会联合会. 标准制定和发布工作规范 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2009.
- [7] WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO handbook for guideline development [EB/OL]. (2014-12-18) [2022-10-02]. <https://apps.who.int/medicinedocs/en/m/abstract/Js22083en/>.
- [8] SCHÜNEMANN H, BROŽEK J, GUYATT G H, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations [EB/OL]. (2013-10-01) [2022-10-02]. <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>.
- [9] CHEN Y, YANG K, MARUŠIĆ A, et al. A reporting

- tool for practice guidelines in health care: The RIGHT statemen[J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(2):128-132.
- [10] BROUWERS M, KHO M E, BROWMAN G P, et al. The Appraisal of guidelines for research&evaluation Instrument (AGREE II) [EB/OL]. (2017-12-01) [2022-10-02]. <https://www.agreetrust.org/resourcecentre/agree-ii/>.
- [11] IOM. Clinical Practice Guidelines We Can Trust[M]. Washington D. C. : National Academies Press, 2011: 187-204, 213-230.
- [12] 陈薇, 方赛男, 刘建平. 基于证据体的中医药临床证据分级标准建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2019, 39(3):358-364.
- [13] 陈薇, 陈可冀, 刘建平. 中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议[J]. *中国中西医结合杂志*, 2021, 41(5):608-611.
- [14] RAJAGOPALAN H J, BARDELLI A J, LENGAUER C J, et al. Tumorigenesis: RAF/RAS oncogenes and mismatch-repair status[J]. *Nature*, 2002, 418(6901):934.
- [15] NAGASAKA T, SASAMOTO H, NOTOHARA K, et al. Colorectal cancer with mutation in BRAF, KRAS, and wild-type with respect to both oncogenes showing diferent patterns of DNA methylation[J]. *J Clin Oncol*, 2004, 22(22):4584-4594.
- [16] 吴永芳, 许春伟, 宋业颖, 等. 结直肠癌患者肿瘤组织中 KRAS、NRAS 和 BRAF 基因突变的分子病理检测分析[J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(7):1385-1389.
- [17] WANG Y L, LIU P, FANG Y, et al. The effect of long-term traditional Chinese medicine treatment on survival time of colorectal cancer based on propensity score matching: A retrospective cohort study[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2020, 2020: 7023420.
- [18] 张彤, 何文婷, 杨宇飞. 中医药治疗Ⅳ期结直肠癌中医证候及用药规律文献研究[J]. *中医杂志*, 2017, 58(11):966-970.
- [19] 金金, 马银杰, 何生奇. 华蟾素胶囊联合化疗治疗晚期结直肠癌的系统评价与 Meta 分析[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2020, 26(9):1312-1316.
- [20] 白燕, 胡丽. 复方斑蝥胶囊联合化学治疗转移性结肠癌的临床观察[J]. *西部医学*, 2013, 25(7):1017-1019.
- [21] YU D, AN G Y. Clinical effects of Xihuang pill combined with chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2017, 2017:5936086.
- [22] HUANG S, PENG W, MAO D, et al. Kangai injection, a traditional Chinese medicine, improves efficacy and reduces toxicity of chemotherapy in advanced colorectal cancer patients: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019:8423037.
- [23] 杨永, 孙旭, 马云飞, 等. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期大肠癌的 Meta 分析[J]. *中医药导报*, 2017, 23(2):41-46.
- [24] 李伍祥, 侯恩存, 郑景辉, 等. 艾迪注射液联合 FOLFIRI 方案治疗晚期结直肠癌的疗效及安全性 Meta 分析[J]. *中医临床研究*, 2019, 11(14): 141-146.
- [25] ZHANG T, YANG Y F, HE B, et al. Efficacy and safety of Quxie capsule in metastatic colorectal cancer: A double-blind randomized placebo controlled trial[J]. *Chin J Integr Med*, 2018, 24(3):171-177.
- [26] 杨宇飞, 陈崭新, 许云, 等. 祛邪胶囊对晚期结直肠癌患者生存期和生活质量的随机对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2008, 28(2):111-114.
- [27] 严冬, 安广宇, 范春琦, 等. “滋补汤”治疗气血两虚型老年晚期结直肠癌临床观察[J]. *世界中西医结合杂志*, 2013, 8(5):472-475.
- [28] 刘文波, 马建秀, 姚南. 复方苦参注射液联合化疗治疗晚期结直肠癌近期疗效及安全性的 Meta 分析[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2016, 26(8):759-763.
- [29] 朱尧武, 何小宁, 杨宇飞. 晚期结直肠癌中医疗效评价方法的建立[J]. *中华中医药杂志*, 2013, 28(8): 2353-2356.

[责任编辑 刘德文]