

· 结直肠癌全程干预中医系列指南专题 ·

[编者按] 中医临床实践指南是医疗卫生标准化的重要指导性文件,对规范临床实践及提高医疗质量起到了关键作用。结直肠癌是消化系统常见的恶性肿瘤之一,多项研究表明中医药在结直肠癌治疗全程中发挥着至关重要的作用。但中医个体化辨证的特点也使结直肠癌治疗方案存在规范性弱、科学性低等问题。如何弥补结直肠癌中医临床实践指南制定的缺陷、提高证据等级、规范诊疗方案、起到行业引领作用是该专题的主要出发点,通过剖析结直肠癌全程治疗中某些关键节点中临床实践指南制定的现状、意义、制定流程及应用策略,为中医领域其他专业指南制定提供思路。

该专题主要围绕结直肠癌抗复发转移期、晚期及早中期心理康复几个环节展开。《I~III期结直肠癌西医常规治疗后中医干预指南》针对I~III期结直肠癌西医常规治疗后抗复发转移阶段进行规范,主要涉及发病机制、诊断、辨证分型、治疗及临床问题等内容。《转移性结直肠癌中医诊疗指南》是我国首部转移性结直肠癌的中医诊疗指南,相较于传统西医诊疗指南,其着重规范了中医药在转移性结直肠癌诊疗中的应用,凸显了中医药特色治疗方案,内容主要涉及转移性结直肠癌的辨证分型、延长生存期的中医药方案、中医药治疗后疗效评价等方面。我国癌症患者普遍存在心理康复需求,且有着良好的中医药认知及治疗背景,基于此,编写组制定了《早中期结直肠癌根治术后中西医结合心理康复干预指南》,其针对I~III期结直肠癌根治术后存在心理问题和心理康复需求的患者及其照护者,从围手术期、术后辅助化疗期到康复随访期全程规范了中西医结合心理干预的具体方法,为早中期结直肠癌中西医结合心理康复提供了指导性意见;同时,创新性地涵盖了中医饮食调摄与诊疗过程中的心身同治,指出了中西医心理随访、患者及其照护者宣教的重要性与必要性,对其他癌种的中西医结合心理康复具有重要的参考意义。

该专题从不同阶段制定相关的诊疗规范,具有一定的创新性及指导性。然而,由于缺乏高质量的原始文献,使得有些诊疗方案推荐强度较弱。因此,在中医临床诊疗指南制修订过程中,需要有方法学专家全程参与并把控质量,注重指南内容质量、关注指南实施情况并及时更新,充分体现中医药诊疗特色,以临床实用、适用为目标,提高中医临床诊疗指南质量,促进中医药更好地服务于人民健康事业。

I~III期结直肠癌西医常规治疗后中医干预指南

何斌¹, 刘建平², 孙红³, 杨宇飞^{1*}, 李敏哲⁴, 李萍萍³, 刘丽坤⁵, 舒鹏⁶,
孙志刚⁷, 王维⁸, 曾普华⁹, 张洪亮¹⁰

- (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. 首都医科大学附属北京朝阳医院, 北京100020;
5. 山西省中医院, 太原030012; 6. 江苏省中医院, 南京210004; 7. 郑州市中医院, 郑州450006;
8. 重庆大学附属肿瘤医院, 重庆400030; 9. 湖南省中医药研究院附属医院, 长沙410006;
10. 新疆维吾尔自治区中医医院, 乌鲁木齐830099)

[摘要] 结直肠癌是常见的高发病率恶性肿瘤之一,我国近几十年来生活方式、饮食结构和环境的改变与结直肠癌发病率的升高有关。已有大量研究表明,中医药可作为结直肠癌西医常规治疗后的补充和替代治疗。中医医师在I~III期结直肠癌患者的治疗中积累了大量临床经验,且证明中医药具有独特疗效,但尚缺乏规范和指导中医诊疗的相关临床实践指南。基于此,笔者根据《世界卫生组织指南制定手册》的指南制定流程及《基于证据体的中医药临床证据分级标准》,在法律法规和技术指导文件的框架下,结合近年来国内外相关的临床研究证据进行证据分级和意见推荐,经专家共识研制形成《I~III期结直肠癌西医常规治疗后中医干预指南》。该指南介绍了结直肠癌中医干预的病因病机、辨证论治等内容,可为从事结直肠癌防治的中医临床医师、中西医结合临床医师提供指导性意见。

[关键词] I~III期结直肠癌; 中医药(TCM); 指南; 方剂; 证候; 中西医结合; Meta分析

[中图分类号] R22;R24;R73;R28 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2023)21-0001-09

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20230548

[收稿日期] 2022-10-07

[基金项目] 国家中医药管理局重大疑难疾病中西医临床协作结直肠癌项目(04-238)

[第一作者] 何斌,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:hebinbj68@163.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:yf93@vip.sina.com

[网络出版地址] <https://link.cnki.net/urlid/11.3495.R.20230215.1758.015>

[网络出版日期] 2023-02-16 11:22:45

Guidelines for TCM Intervention After Conventional Western Medicine Treatment for Stage I - III Colorectal Cancer

HE Bin¹, LIU Jianping², SUN Hong³, YANG Yufei^{1*}, LI Minzhe⁴, LI Pingping³, LIU Likun⁵, SHU Peng⁶,
SUN Zhigang⁷, WANG Wei⁸, ZENG Puhua⁹, ZHANG Hongliang¹⁰

(1. Xiyuan Hospital, Chinese 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. Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University, Beijing 100020, China;

5. Shanxi Traditional Chinese Medical Hospital, Taiyuan 030012, China;

6. Jiangsu Province Hospital of Chinese Medicine, Nanjing 210004, China;

7. Zhengzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450006, China;

8. Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400030, China;

9. Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, China;

10. Xinjiang Uygur Autonomous Region Hospital of TCM, Urumqi 830099, China)

[Abstract] Colorectal cancer is one of the common malignant tumors with high morbidity, and changes in lifestyle, dietary structure and environment in China in recent decades have been associated with an increase in the incidence of colorectal cancer. A large number of studies have shown that traditional Chinese medicine (TCM) can be used as a complementary and alternative treatment for colorectal cancer after conventional western medicine treatment. TCM physicians have accumulated a lot of clinical experience in the treatment of patients with stage I - III colorectal cancer, and have proved that TCM has unique efficacy, but there is still a lack of relevant clinical practice guidelines to standardize and guide the diagnosis and treatment of TCM. Based on this, according to the guideline development process of the *World Health Organization Handbook for Guideline Development* and the *Clinical Evidence Grading Criteria on TCM Based on Evidence Body*, under the framework of relevant laws, regulations and technical guidance documents, combined with the evidence of relevant domestic and foreign clinical research in recent years for evidence grading and opinion recommendation, and then the *Guidelines for TCM Intervention After Conventional Western Medicine Treatment for Stage I - III Colorectal Cancer* were developed by expert consensus. This guideline introduces the etiology, pathogenesis, syndrome differentiation and treatment of TCM intervention for colorectal cancer, which can provide guiding opinions for TCM clinicians and clinicians of integrated traditional Chinese and western medicine engaged in the prevention and treatment of colorectal cancer.

[Keywords] stage I - III colorectal cancer; traditional Chinese medicine (TCM); guidelines; formulas; syndrome; integrated traditional Chinese and western medicine; Meta analysis

据国际癌症研究机构(IARC)报道,2020年全球结直肠癌新发病例达193万例,死亡病例93万例,分别居全球发病谱第三位和死因谱第二位^[1]。据统计数据显示,2020年我国结直肠癌新诊断病例40.8万例,死亡病例19.5万例,我国结直肠癌的发病率及死亡率分别跃居肿瘤总发病率及总死亡率的

第二位及第五位,且还在不断攀升^[2]。有数据表明,结直肠癌的发病显示出了年轻化的趋势^[3]。2020年美国国立综合癌症网络(NCCN)指南指出,I~III期结直肠癌患者5年生存率虽然能达70%以上,但仍有30%~50%的患者出现复发转移^[4]。1项基于美国国家癌症研究所监测、流行病学和最终结果数据库

(SEER)的真实世界研究显示, I、II、III期结直肠癌5年生存率分别81.2%、71.7%、58.4%^[5]。

中医辨证论治能够降低结直肠癌术后复发转移的风险, 中药则是结直肠癌患者术后复发转移的独立保护因素。据报道, 与未服用中药的II、III期结直肠癌患者相比, 服用1年以上中药可以降低10%的复发转移率^[6]。1项Meta分析^[7]显示, 对照组(单纯西医治疗)214例患者的总复发转移率39.7%, 而治疗组(中西医结合治疗)353例患者的总复发转移率仅14.2%。结直肠癌是常见的恶性肿瘤之一^[8], 我国近几十年来生活方式、饮食结构和环境的改变与其发病率的升高有一定相关性^[9], 而中医可作为结直肠癌西医常规治疗后的补充和替代治疗。目前, 中医药在I~III期结直肠癌的治疗方面积累了大量临床经验, 具有独特疗效, 为进一步规范I~III期结直肠癌西医常规治疗后的中医诊疗, 提高中医诊治I~III期结直肠癌的水平, 根据《世界卫生组织指南制定手册》^[10]的指南制定流程, 《基于证据体的中医药临床证据分级标准建议》^[11]、《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, 制定了《I~III期结直肠癌西医常规治疗后中医干预指南》。

1 适用范围及规范性引用文件

1.1 适用范围 适用于I~III期结直肠癌西医常规治疗后患者, 各等级医院肿瘤科专业的中医(中西医结合)执业医师、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。

1.2 规范性引用文件 《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·第2部分: 证候》(GB/T 16751.2—2021)、*International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics* (11th revision, ICD-11)、《基于证据体的中医药临床证据分级标准建议》^[11]、《中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议》^[12]、《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[13]。

2 术语和定义

2.1 结直肠癌 结直肠癌系结肠或直肠的恶性上皮性肿瘤。结直肠癌包括盲肠恶性肿瘤、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、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。

2.2 西医常规治疗 根治性手术联合或不联合辅助化疗及辅助放疗。

2.3 中医治疗 辨证论治中药、中成药、中药注射剂及中医非药物治疗方法。中医非药物治疗包括针灸、音乐疗法、食疗、导引术等。

3 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。大肠为六腑之一, 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而致癌毒。因此, 结直肠癌的核心病机为“本虚·标实”“虚实夹杂”, 本虚主要为脾虚、肾虚, 其中脾虚为主, 标实为湿、瘀, 湿邪易寒化及热化而致病。局部络脉闭阻, 痰、湿、瘀、毒阻于肠腑, 故认为结直肠癌属于“阴瘤”, 用“温阳通下法”治之。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, 然而, 随着疾病进展, 正气逐渐亏虚, 邪气强盛, 患者临床症状明显, 一般已属疾病中晚期, 也是临床最常见的疾病状态^[14]。

4 中医诊断与辨证分型

4.1 中医诊断 根据《中医临床诊疗术语·疾病部分》(GB/T 16751.1—1997)、《中医诊断学》^[15]、《临床中医内科学》^[16]、《实用中西医结合肿瘤内科学》^[17]、《24个专业105个病种中医诊疗方案》^[13]、《生理学》^[18]、《中医内科学》^[19]等内容, 中医将结直肠癌命名为“肠癌”, 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, 与《黄帝内经》“肠覃”、《难经》“五积”、《诸病源候论》“癥瘕”“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。

4.2 中医辨证分型

4.2.1 本虚 ①肝脾不调证主证为胁胀作痛, 腹胀食少, 情绪抑郁, 便溏不爽, 或腹痛软便, 泻后痛减; 舌脉为舌淡红苔薄, 脉弦缓。②脾虚气滞证主证为胃脘、胁肋胀满疼痛, 嗳气, 呃逆, 吞酸, 情绪抑郁, 不欲饮食; 舌脉为舌淡苔薄黄, 脉弦。③脾肾阳虚证主证为畏冷肢凉, 面色㿔白, 腰酸, 腹部冷痛, 久泻久痢, 或完谷不化, 或浮肿少尿; 舌脉为舌淡胖苔白滑, 脉沉迟无力。④肝肾阴虚证主证为眩晕

耳鸣,腰酸痛,多梦遗精,急躁易怒,头重脚轻,便干;舌脉为舌红少苔,脉弦细数。⑤气血两虚证主证为神疲乏力,气短懒言,面色淡白,头晕目眩,唇甲色淡,心悸失眠,便不成形或有肛脱下坠;舌脉为舌淡,脉弱。

4.2.2 标实 ①痰湿瘀滞证主证为胸闷脘痞,或头身困重,大便黏滞,或口中黏痰,或固定痛处;舌脉为舌淡紫或有斑点,苔滑腻,脉滑,或口唇黯紫,或

舌有瘀斑,或脉涩。②余毒未清证。根治术后患者除本虚各证外,虽然影像学无肿瘤表现,但其体内残存的肿瘤细胞,可认为是患者标实表现,若无痰湿瘀滞证,即可辨其伴有余毒未清。

5 中西医结合治疗

5.1 I~III期结直肠癌治疗总则 治疗总则流程图见图1。在常规西医治疗基础上加中医治疗(1年以上)可以延长患者无病生存期(DFS),提高根治率。

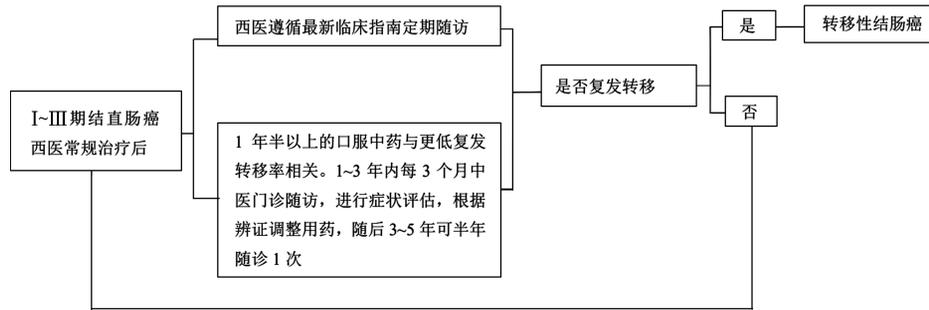


图1 I~III期结直肠癌的治疗总则流程

Fig. 1 General flow chart of treatment rules for stage I - III colorectal cancer

5.2 中医汤药治疗原则

5.2.1 本虚 ①肝脾不调证治法为疏肝健脾。推荐方药为六君安胃汤加减^[20-21],由太子参30g、茯苓10g、白术10g、甘草6g、砂仁3~6g、木香1.5~6g、防风4.5~9g、白芍6~15g、薏苡仁9~30g、黄芪9~30g、陈皮3~9g、姜半夏10g、鸡内金3~9g、焦三仙10g组成。②脾虚气滞证治法为疏肝和胃。推荐方药为六君安胃汤合逍遥散加减^[20-21],由太子参30g、茯苓10g、生白术10g、甘草1.5~9g、砂仁3~6g、木香1.5~6g、牡丹皮6~12g、白芍6~15g、鸡内金3~9g、焦三仙10g、生麦芽9~15g、柴胡3~9g组成。③脾肾阳虚证治法为温补脾肾。推荐方药为芪菟二至汤加减^[20-21],由女贞子10g、墨旱莲10g、补骨脂10g、菟丝子10g、黄芪30g、当归10g、五味子1.5g~6g、肉豆蔻3~9g、吴茱萸1.5~4.5g组成。④肝肾阴虚证治法为滋补肝肾。推荐方药为六味地黄汤加减^[22],由熟地黄9~15g、山萸肉6~12g、山药15~30g、茯苓9~15g、泽泻6~9g、牡丹皮6~12g、知母6~12g、黄柏3~12g组成。⑤气血两虚证治法为益气养血。推荐方药为八珍汤加减^[23],由太子参30g、茯苓10g、白术10g、甘草1.5~9g、熟地黄9~15g、当归6~12g、川芎3~9g、白芍6~15g组成。

5.2.2 标实 ①痰湿瘀滞证。可在辨证论治基础上酌加祛湿化痰、活血化瘀等中药,如草河车15g、三七粉3g(分冲)、苦参10~15g、土茯苓13g、山慈菇3g、猫爪草15g。②余毒未清证。根治术后患者

除本虚各证外,虽然均为无瘤患者,但其体内残存的肿瘤细胞,可认为是患者标实表现,若无痰湿瘀滞证,即可辨其伴有余毒未清,可在辨证论治基础上酌加清热解毒药,如白花蛇舌草15g、漏芦15g、半枝莲15g、藤梨根15g、白英15g、半边莲15g。

5.3 中医药使用原则 I~III期结直肠癌西医常规治疗后中医治疗应以汤药为主、中成药等治疗为辅,中成药的使用可以根据患者的体质状况,在中医肿瘤专科医师指导下分别予以扶正和祛邪类药物。

5.4 中成药使用及注意事项 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个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。

5.5 非药物治疗建议 建议在中医肿瘤专科医师的指导下,各科医师在不同阶段应用针灸、音乐疗法、中医食疗、中医导引(八段锦、五禽戏、太极拳、易筋经等)治疗方法。慎用按摩、拔罐,以及与光、磁、电相结合的其他中医疗法,若使用则建议在中医肿瘤专科医师的指导下进行。

6 临床问题、推荐意见、证据描述

6.1 I~III期结直肠癌西医常规治疗后的中医干预后疗效评价指标

6.1.1 推荐意见 通过汇总I~III期结直肠癌西医

常规治疗后文献(3篇随机对照研究,其中1篇为硕士学位论文;4篇队列研究,其中1篇为硕士学位论文)得出中医干预后疗效评价指标为复发转移率、DFS、生活质量、中医症状评分(Ⅳ级,弱推荐)。

6.1.2 证据描述 由于纳入文献仅限定为随机对照研究或者队列研究,经检索,无专门针对中医药疗效指标评价的相关文献,故将经过文献检索符合Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后的7篇文献的疗效评价指标进行汇总,以指导临床医生进行中医干预后的中医药评价。由2位研究员(WMM、DYC)独立进行文献筛选、资料提取、交叉核对和质量评价,若有分歧,则申请第三方(HB)介入进行讨论评判。1篇队列研究^[6]将DFS、总生存期(OS)、复发转移率作为最终疗效评价指标;1篇队列研究^[24]及随机对照研究^[25]将复发转移率、复发转移时间、卡氏(KPS)评分、中医证候评分、淋巴细胞亚群、不良反应等作为主要及次要疗效评价指标;1篇随机对照研究^[26]将肿瘤复发转移情况、体质量变化、中医疗效评定(神疲乏力、口淡、口腻、面色晦暗、萎黄、纳呆、恶心、呕吐、脘腹痞满、便溏便秘)、生活质量评分、血红蛋白、癌胚抗原(CEA)及糖类抗原199(CA199)指标作为最终的疗效评价标准;1篇随机对照研究^[27]将DFS、临床症状、生存质量及安全性作为疗效评价指标;1篇队列研究^[28]将复发转移率、复发转移时间、KPS评分、中医症状评分、淋巴细胞亚群、不良反应等作为主要结局指标;1篇队列研究^[29]将术后3年复发转移率、DFS作为主要疗效指标,将术后1、2年复发转移率作为次要指标。

6.2 中医药干预对于降低Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌复发转移率的优势

6.2.1 推荐意见 ①辨证论治汤药:现有证据表明在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,个体化辨证论治汤药脾虚证以四君子汤为主、肾虚证以六味地黄汤为主,服用1年以上,5年复发转移率降低10.5%,与西医常规随访比较,对于降低复发转移率具有优势(Ⅱ级,弱推荐)。②口服中成药及中药注射剂:经过检索,具有明确证据支持并纳入国家医保的中成药有复方斑蝥胶囊,据报道,服用该中成药半年以上复发转移率降低10%(Ⅱ级,弱推荐)。未检索到具有明确证据支持且纳入国家医保的中药注射剂。

6.2.2 证据描述 纳入临床研究6篇,其中4篇队列研究(1篇为硕士学位论文),2篇随机对照研究。由2位研究员(WMM、DYC)独立进行文献筛选、资

料提取、交叉核对和质量评价,若有分歧,则申请第三方(HB)介入进行讨论评判。按照纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对4篇队列研究进行评价,结果发现1篇得分^[29]为6分,其余均为8分,为高质量队列研究。其中,1篇队列研究^[28]是对另一篇队列研究^[24]的再随访;另外1篇队列研究^[6]随访患者部分来自另一篇队列研究^[24]。采用Cochrane风险偏倚评估工具对2篇随机对照研究进行方法学质量评价,结果显示二者均为低质量研究。1篇多中心队列研究证据表明,Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后加用个体化辨证论治汤药1年以上,5年复发转移率降低10.5%;另外2篇队列研究支持上述研究结果。因此,在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后推荐采用个体化辨证汤药,辨证分型以脾虚、肾虚为主,汤药以四君子汤及六味地黄汤加减为主。然而,由于3篇队列研究均来自同一研究机构,且仅有的1篇随机对照研究为小样本、单中心,证据级别低,仍需要大样本、多中心随机对照研究给予证实。1篇前瞻性队列研究^[6]分析评价中西医结合治疗结直肠癌根治术后复发转移的312例患者,高暴露组166例和低暴露组146例,高暴露组为西医常规治疗后服用辨证论治汤剂+1种中成药(华蟾素片、祛邪胶囊、平消胶囊中的1种)1年以上,低暴露组为西医常规治疗后偶尔或间断服用中药(低于3个月)。结果显示,高暴露组和低暴露组1、2、3、4、5年的复发转移率分别为5.5%/11.7%、12.4%/22.9%、17.7%/27.9%、19.2%/32.5%、23.5%/34.0%。高暴露组1~5年复发转移率均低于低暴露组,表明中医药干预在防止结直肠癌术后复发转移方面有优势。1篇前瞻性队列研究^[24]评价中西医结合治疗结直肠癌根治术后复发转移的222例患者,高暴露组107例,脱落9例,纳入98例;低暴露组115例,脱落11例,纳入104例。高暴露组为西医常规治疗后予辨证论治汤剂+1种中成药(华蟾素片、祛邪胶囊、平消胶囊中的1种)1年以上,低暴露组为西医常规治疗后偶尔或间断服用中药。结果显示,高暴露组和低暴露组1、2、3、4、5年的复发转移率分别为0/4.8%、2.04%/16.35%、11.69%/21.65%、14.06%/25.93%、21.28%/38.18%。高暴露组1~5年复发转移率均低于低暴露组,表明中医药干预在防止结直肠癌术后复发转移方面有优势。1篇前瞻性队列研究^[28]评价中西医结合治疗结直肠癌根治术后复发转移的222例患者,中西医结合治疗组107例,失访10例,纳入97例;单纯西医治疗组115例,失访17例,纳入98例。中西医结合

治疗组为西医常规治疗后服用辨证论治汤剂+1种中成药(华蟾素片、祛邪胶囊、平消胶囊中的1种)1年以上,单纯西医治疗组为西医常规治疗后偶尔或间断服用中药。结果显示,中西医结合治疗组和单纯西医治疗组1、2、3、4、5年的复发转移率分别为0/5.10%、2.06%/24.48%、12.37%/31.63%、13.4%/39.79%、14.94%/44.82%。中西医结合治疗组1~5年复发转移率均低于单纯西医治疗组,表明中医药干预在防止结直肠癌术后复发转移方面有优势。1篇回顾性队列研究^[29]评价中医药干预下减少Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌术后复发转移的200例患者,中西医队列100例,失访6例,纳入94例;西医队列100例,失访8例,纳入92例。中西医队列是常规治疗后服用中药达3个月以上,西医队列是常规治疗后服用中药不足3个月,中位随访时间为50.8个月(47.3~56.6个月)。结果显示,中西医队列和西医队列术后1、2、3年的复发转移率为3.19%/6.52%、9.78%/21.84%、12.36%/24.42%。中西医队列1~3年复发转移率均低于西医队列,表明中医药干预在防止结直肠癌术后复发转移方面有优势。1篇随机双盲对照研究^[25]借助SAS统计分析系统PROC PLAN过程给定种子数产生分层区组随机化方案,确定患者的用药分配,分析评价44例Ⅱ、Ⅲ期大肠癌根治术后辅助放化疗患者,为单中心、小样本研究,治疗组和对照组分别为西医常规治疗结束后服用温阳通下为治法的祛邪胶囊和安慰剂胶囊,连续服用6个月。结果显示,治疗组和对照组1、2、3年复发转移率分别为0%/9.5%、0%/18.2%和50.0%/50.0%。治疗组1~3年复发转移率均低于对照组,表明中医药干预在防止结直肠癌术后复发转移方面有优势。1篇多中心随机双盲安慰剂对照研究^[27]将研究中心作为分层因素,采用分层区组随机化方案,随机入组141例Ⅲ期结直肠癌术后辅助化疗4个周期以上的患者,观察组68例,对照组73例。观察组服用复方斑蝥胶囊(3粒/次,2次/d),复方斑蝥胶囊主要运用破瘀散结、解瘀通络的原则来辨证拟方。对照组给予复方斑蝥胶囊模拟剂。两组患者最后1个周期化疗结束后4周内开始服用试验药物,连续给药不超过6个月。试验过程中研究者、受试者均处于盲态。中位随访时间36.5个月。结果显示,观察组和对照组的复发转移率分别为11.8%/20.8%。观察组和对照组1、2、3年的DFS分别为100%/93%[命中率(HR)=0.00, $P>0.05$]、95%/82%[HR=0.24, 95%置信区间(CI)(0.07~0.85), $P=0.02$]、87%/77%(HR=0.52, $P>0.05$),

表明复方斑蝥胶囊在降低结直肠癌西医常规治疗后复发转移率,提高无病生存率方面具有优势。

6.3 西医常规随访+中医药干预对于改善Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌患者生活质量的优势

6.3.1 推荐意见 ①辨证论治汤药:Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,与西医常规随访比较,西医常规随访加以温阳通下、扶正健脾为治法的辨证论治汤药干预对于改善患者生活质量具有优势,主要体现在中医证候评分、KPS评分及癌症治疗功能评价系统-结直肠癌量表(FACT-C, V4.0)方面(Ⅱ级,弱推荐)。②中成药及中药注射剂:经过检索,符合在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,与西医常规随访比较,对于改善生活质量具有优势且明确证据支持并纳入国家医保的中成药有复方斑蝥胶囊,主要体现在欧洲癌症治疗研究组肿瘤生存质量调查表(EORTC QLQ-C30)方面(Ⅱ级,弱推荐)。未检索明确证据支持且纳入国家医保的中药注射剂。

6.3.2 证据描述 纳入临床研究3篇,均为随机对照研究,其中1篇为硕士学位论文。由2位研究员(WMM、DYC)独立进行文献筛选、资料提取、交叉核对和质量评价,若有分歧,则申请第三方(HB)介入进行讨论评判。采用Cochrane风险偏倚评估工具对3篇随机对照研究进行方法学质量评价,结果显示均为低质量。1篇随机、双盲、对照^[25]研究借助SAS统计分析系统PROC PLAN过程给定种子数产生分层区组随机化方案,确定患者的用药分配,分析评价44例Ⅱ、Ⅲ期大肠癌根治术后辅助放化疗患者,治疗组和对照组分别于西医常规治疗结束后开始服用祛邪胶囊和安慰剂胶囊,连续服用6个月。祛邪胶囊主要运用温阳通下法的原则来辨证拟方。结果显示,治疗组治疗前后中医证候评分分别为(12.591±6.441)、(7.909±6.171)分,二者比较差异具有统计学意义($t=2.462, P<0.05$);对照组治疗前后中医证候评分分别为(13.381±7.717)、(11.333±6.974)分,二者比较差异无统计学意义($t=0.902, P>0.05$)。治疗组治疗前后KPS评分分别为(78.636±5.602)、(84.091±6.661)分,两者比较差异具有统计学意义($t=2.355, P<0.05$);对照组治疗前后KPS评分分别为(79.048±7.684)、(82.857±5.606)分,两者比较差异无统计学意义($t=1.835, P>0.05$)。提示中医干预组在治疗前后中医证候评分、KPS评分均有明显改善,表明中医药干预可明显改善结直肠癌术后患者生活质量。1篇随机对照研究^[26]将结直肠癌西医常规治疗后的患者按随机数字表法分为治疗

组和对照组,两组各30例。治疗组给予扶正健脾治法的中药汤剂治疗,以参苓白术散为基础方进行加减连服2个月,停1个月后再连服2个月。对照组按照西医化疗后随访制度记录患者症状变化情况,并于第3个月及第5个月复查血常规、肿瘤标志物(CEA、CA199等),并采用B超、电子计算机断层扫描(CT)或磁共振复查肿瘤复发转移情况。生活质量评分采用癌症治疗功能评价系统中的结直肠癌量表FACT-C(V4.0)中文版,治疗前及治疗后各评价1次。量表分为一点也不(0分)、有一点(1分)、有些(2分)、相当(3分)、非常(4分)5个等级。治疗前两组各版块评分之间比较的差异均无统计学意义,具有可比性。两组治疗前后自身比较,治疗组治疗前后FACT-C中生理状况评分[(12.93±1.4)分/(18.03±1.27)分]、社会家庭状况评分[(12.67±0.64)分/(16.73±0.64)分]、情感状况评分[(12.07±0.74)分/(14.4±0.97)分]、功能状况评分[(7.00±0.64)分/(14.4±0.97)分]、附加关注版块评分[(12.9±1.09)分/(15.77±1.14)分]及总分[(57.17±2.47)分/(75.57±2.30)分]均明显提高($P<0.05$),提示治疗组能有效改善各版块的状况;对照组治疗前后生理状况评分[(12.73±0.83)分/(15.70±1.20)分]及总分[(57.37±2.28)分/(59.27±4.91)分]均明显提高($P<0.05$),而社会家庭状况评分、情感状况评分、功能状况评分、附加关注版块评分虽较治疗前稍有升高,但差异无统计学意义,提示对照组能有效改善生理状况及总体状况,但对于其他版块效果不明显。治疗后两组间比较,治疗组量表中的所有版块及总分均较对照组明显提高($P<0.05$),两组治疗前后差值比较的差异亦具有统计学意义($P<0.05$),提示治疗组改善各版块效果优于对照组。1篇多中心随机双盲安慰剂对照研究^[27]将研究中心作为分层因素,采用分层区组随机化方案,随机入组141例Ⅲ期结直肠癌术后辅助化疗4个周期以上的患者,观察组68例,对照组73例。观察组服用复方斑蝥胶囊(3粒/次,2次/d),复方斑蝥胶囊主要运用破瘀散结、解瘀通络的原则来辨证拟方。对照组给予复方斑蝥胶囊模拟剂,两组患者最后1个周期化疗结束后4周内开始服用试验药物,连续给药不超过6个月。试验过程中研究者、受试者均处于盲态。依据EORTC QLQ-C30评价,采用重复测量资料混合效应线性模型分析,结果发现治疗后观察组患者的总生活质量评分较对照组明显升高,疲乏、疼痛、气促症状较对照组明显改善。

6.4 在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,中医药干预时间节点的选择

6.4.1 推荐意见 未检索到专门针对Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后中医药干预效果最佳时间节点的相关文献,即无临床研究来提供指南证据,因此通过专家讨论形成专家共识,建议根治术后应立即开始服用中药,尽早开始进行辨证论治汤药、中成药及中药注射剂干预(Ⅳ级,弱推荐)。

6.4.2 证据描述 指南工作组在2021年12月28日专家共识会议中提出推荐意见,针对中医药干预最佳时间节点,目前临床循证医学证据有限,根据专家共识建议标准根治术后立即开始服用中药,尽早开始进行中医药干预,16位专家一致同意。

6.5 在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,中医药干预时长的确定

6.5.1 推荐意见 现有证据表明Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,与西医常规随访比较,2年内服药时间达18个月以上患者的复发转移风险明显低于服药时间低于18个月的患者。目前仅检索到1项队列研究支持以上结论,尚需更多的临床研究来提供指南证据(Ⅲ级,弱推荐)。同时,未检索到符合在Ⅰ~Ⅲ期结直肠癌西医常规治疗后,与西医常规随访比较,对于降低复发转移率有优势、有明确证据支持且纳入国家医保的中成药和中药注射剂的相关文献。

6.5.2 证据描述 纳入临床研究1篇,为队列研究。由2位研究员(WMM、DYC)独立进行文献筛选、资料提取、交叉核对和质量评价,若有分歧,则申请第三方(HB)介入进行讨论评判。按照NOS对1篇队列研究进行评价,结果显示得分8分,为高质量队列研究。1篇回顾性队列研究^[29]分析评价中医药干预下减少Ⅱ、Ⅲ期结直肠癌术后复发转移的200例患者,中西医队列100例,失访6例,纳入94例;西医队列100例,失访8例,纳入92例。中西医队列是常规治疗后服用中药达3个月以上,西医队列是常规治疗后服用中药不足3个月,中位随访时间为50.8个月(47.3~56.6个月)。结果显示,术后2年内服药时间达18个月以上患者的复发转移风险明显低于服药时间小于18个月的患者,差异具有统计学意义 [$P<0.05$, HR=0.126, 95% CI(0.017~0.925)],术后3年内服药时间达18个月以上患者的复发转移风险明显低于服药时间小于18个月的患者,差异亦具有统计学意义 [$P<0.05$, HR=0.146, 95% CI(0.035~0.611)]。两组HR相比,术后2年内服药达18个月

的HR更小,说明术后2年内服药时间达到18个月以上对减少复发转移、延长无病生存时间更有保护作用。

7 随访

随访遵循最新中国临床肿瘤学会(CSCO)结肠癌诊疗指南。I~III期疾病术后随访频率为I期每6个月1次,共5年;II~III期每3个月1次,共3年,然后每6个月1次至术后5年,5年后每年1次随访。主要随访内容包括体格检查(强调肛门指诊)、血CEA、肝脏超声检查(I~II期)、每年1次胸腹盆腔CT、结肠镜检查(III期或CEA、超声异常时)。中医医院按照以上随访节点参照中医四诊(望、闻、问、切)及中医症状来辨证分型,临床按照4.2项下方法分型,并按照5.2项下方法辨证用药,注意区别疾病相关主证及临床相关主证变化^[30]。

8 指南推广和传播的促进因素与局限性

促进因素包括肿瘤中医治疗覆盖率逐年上升、国家相关政策支持力度较大。局限性在于缺少高质量的证据支持本指南的推荐意见、本指南未进行严格的的大样本患者偏好与价值观调查。

9 研究建议

基于目前的研究现状和临床实践,建议此后研究加强以下几点:①继续开展高质量的随机对照试验;②遵照随机对照试验设计、实施和报告国际规范,提升研究质量;③开展多中心大样本横断面研究和定性访谈,收集患者及其家属偏好与价值观。

10 编写组成员

指导组:

杨宇飞 中国中医科学院西苑医院

李萍萍 北京大学肿瘤医院

刘建平 北京中医药大学

易丹辉 中国人民大学

专家组:

何斌 中国中医科学院西苑医院

李敏哲 首都医科大学附属北京朝阳医院

刘丽坤 山西省中医院

舒鹏 江苏省中医院

孙红 北京大学肿瘤医院

孙志刚 郑州市中医院

王维 重庆大学附属肿瘤医院

吴煜 中国中医科学院西苑医院

许云 中国中医科学院西苑医院

薛冬 北京大学肿瘤医院

于洋 河南省人民医院

曾普华 湖南省中医药研究院附属医院

张洪亮 新疆维吾尔自治区中医医院

张彤 中国中医科学院西苑医院

工作组:

丁亚丛 中国中医科学院西苑医院

李高彪 中国中医科学院西苑医院

梁昌昊 北京中医药大学基础医学院循证医学中心

唐末 中国中医科学院西苑医院

王磊 中国中医科学院西苑医院

王萌萌 中国中医科学院西苑医院

吴娜 北京中医药大学

翟嘉威 北京中医药大学

[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] ZHENG R S, ZHANG S W, ZENG H M, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2016 [J]. J Natl Cancer Cent, 2022, 2(1):1-9.
- [3] SIEGEL R L, TORRE L A, SOERJOMATARAM I, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence in young adults [J]. Gut, 2019, 68 (12): 2179-2185.
- [4] QADESI S M, DICKMAN P W, DE-WILT J H, et al. Conditional survival and cure of patients with colon or rectal cancer: A population-based study [J]. J Natl Compr Canc Netw, 2020, 18(9):1230-1237.
- [5] 张卫刚,张言言,张宪文,等. 不同分期结直肠癌患者的预后分析:一项基于SEER数据库的回顾性研究[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2017, 6(1):21-27.
- [6] XU Y, MAO J J, SUN L Y, et al. Association between use of traditional Chinese medicine herbal therapy and survival outcomes in patients with stage II and III colorectal cancer: A multicenter prospective cohort study [J]. J Natl Cancer Inst Monogr, 2017, doi: 10.1093/jncimonographs/lgx015.
- [7] 张良登,姜敏,潘国风. 中医药治疗结直肠癌队列研究的文献质量评价[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3 (4):77-81.

- [8] VOGELAAR I, VAN BALLEGOIJEN M, SCHRAG D, et al. How much can current interventions reduce colorectal cancer mortality in the US? Mortality projections for scenarios of risk factor modification, screening, and treatment[J]. *Cancer*, 2006, 107(7): 1624-1633.
- [9] VARGHESE C, SHIN H R. Strengthening cancer control in China[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(5): 484-485.
- [10] 杨克虎. 世界卫生组织指南制定手册[M]. 兰州:兰州大学出版社, 2013.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 国家中医药管理局医政司. 24个专业105个病种中医诊疗方案[M]. 北京:国家中医药管理局医政司, 2011: 330-335.
- [14] 赵娜, 裴晓华, 徐钰莹, 等. 杨宇飞教授运用健脾补肾序贯法防治结肠癌化疗副反应的经验[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(10): 3645-3649.
- [15] 李灿东, 吴承玉. 中医诊断学[M]. 3版. 北京:中国中医药出版社, 2012.
- [16] 王永炎, 张天, 李迪臣, 等. 临床中医内科学[M]. 北京:北京出版社, 1994.
- [17] 王笑民. 实用中西医结合肿瘤内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2014.
- [18] 李国彰. 生理学[M]. 北京:科学出版社, 2008.
- [19] 张伯礼, 吴勉华, 林子强. 中医内科学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2019.
- [20] 闫韶花, 许云, 孙凌云, 等. “两阶段三部曲”在结肠癌辅助化疗期的应用[J]. *世界科学技术—中医药现代化*, 2020, 22(10): 3640-3644.
- [21] 杨宇飞. 基于“损者益之”的序贯健脾补肾法协同化疗方案刍议[J]. *中医杂志*, 2021, 62(2): 125-129.
- [22] 赵诚和. 中医经方干预Ⅱ、Ⅲ期结肠癌预后及中医证型动态演变规律研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2017.
- [23] 刘繁荣, 张友杰. 加味八珍汤联合XELOX方案治疗结肠癌术后的临床疗效[J]. *现代中医药*, 2020, 40(2): 94-97.
- [24] YANG Y F, GE J Z, 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 [J]. *Chin J Integr Med*, 2008, 14(4): 251-256.
- [25] 杨宇飞, 许云, 吴煜, 等. 祛邪胶囊减少大肠癌术后复发转移的临床随机双盲对照研究[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27(10): 879-882.
- [26] 袁嘉林. 扶正健脾法对大肠癌术后化疗后患者生活质量的影响[D]. 广州:广州中医药大学, 2016.
- [27] 郑佳彬, 王应天, 关靓, 等. 复方斑蝥胶囊预防Ⅲ期结肠癌患者术后复发转移的多中心临床研究[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2020, 26(1): 37-41.
- [28] 关佳慧, 杨宇飞, 许云, 等. 中西医结合治疗减少Ⅱ~Ⅲ期结肠直肠癌根治术后复发转移222例队列研究的再随访[J]. *癌症进展*, 2010, 8(2): 193-195.
- [29] 秦文钰. 中医药干预下改善Ⅱ、Ⅲ期结肠癌术后预后的定量与定性研究[D]. 北京:中国中医科学院, 2020.
- [30] 张彤, 刘建平, 许云, 等. 转移性结肠癌中医诊疗指南[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(21): 24-31.

[责任编辑 刘德文]