

论 坛

对中医药治疗恶性实体瘤疗效评价的反思

陈志峰¹ 刘彦昆² 刘少翔¹ 侯 浚¹

主题词 肿瘤/中药疗法 评价研究

近 20 年来中医药治疗恶性肿瘤越来越受到人们的重视。但在以手术和放化疗为主要治疗手段,以肿瘤杀伤概念为主流的学术思想影响下,怎样认识中医的疗效特点和机理,从而科学地评价其疗效。本文对此谈些肤浅的认识。

1 中医治疗肿瘤的特点

1.1 证型标准的量化:辨证分型是中医治疗肿瘤的特色。如健脾益肾冲剂^[1],对乳腺癌的疗效不如胃癌,其原因胃癌是以脾虚为主,而乳癌则是以肝郁为主。但目前中医因没有建立常见恶性肿瘤辨证分型标准及相应主症和次症的量化值,对治疗后的近期疗效,仍是通过主观描述为主,没有一个可具体操作的量化值。另外也应当承认中医临床所面临的是大量中晚期病人,一些治疗对病人的远期生存可能只有适度的疗效或无任何帮助,同时又受肿瘤杀伤概念的影响,认为临床辨证论治明确,肿瘤仍难以消失,忽视了整体调控作用。对早期癌症“无证可辨”也是一个常见的问题,如按现在定义的早期食管癌是指原位癌和粘膜内癌,病人在 3 年甚至更长时间内无临床症状,只是这部分病人不是目前中医治疗的主要对象。从当前的现实情况和中医诊治体系要求,建立中晚期肿瘤病人辨证分型标准及相应主次症的量化值是中医药治疗恶性肿瘤疗效评价的基础。

1.2 疗效特点和机理:中医认为,肿瘤是全身疾病的局部反应,在治疗上最突出的特点是辨证论治,并认为证是一种以临床机能改变为主的整体定型反应形式,相应的治疗也是利用中药的偏性,调整患者的机体状况,调动内在抗病能力。我们采用 Meta 分析方法^[2],统计了我国近 7 年来单纯采用中医药治疗原发性非小细胞肺癌,并以单纯化疗作为对照的文献 14 篇,累积病例 1909 例。结果中药组的稳定率(完全缓解 CR+部

分缓解 PR+微效 MR+无变化 NC)是化疗组的 2.1 倍($OR=2.10$),而化疗组的有效率(CR+PR)是中药组的 1.48 倍($OR=1.48$)。但中医药组中位生存 335.4 天,化疗组 231.8 天。再分析中医药治疗食管癌的情况^[3],单纯口服中药冬凌草糖浆有效率 8.4% (14/167),而 1、3、5 年和 10 年的生存率分别为 30.8%、13.5%、10.3%和 8.9%。1992 年第四届全国肿瘤药理及化疗学术会议论文中,中晚期食管癌单纯化疗有效率为 19.7%~71.6%,总有效率 52.5% (274/522)。显然中医药治疗恶性肿瘤的疗效特点是带瘤生存,与杀伤作用为主的化疗形成鲜明的差异。但 WHO 对肿瘤近期有效率的评价是 CR+PR。

从疗效机理分析,大家公认采用扶正培本或扶正祛邪是在提高巨噬细胞、NK 细胞活性等综合作用基础上,改善了病人机体状况,延长了存活期。从西医角度认为抗肿瘤中药大致为两类:一类是对癌细胞有直接杀伤作用的细胞毒药物,另一类则是通过对患者非特异性免疫系统的刺激,从而间接抑制癌细胞。下面的实验结果值得思考^[3],利用体外培养的食管癌细胞株筛选类似细胞毒的中药,看到冬凌草、丹参、蛇莓等中草药对癌细胞确有不同程度的杀伤,但有效浓度最低在 12.5mg/ml,最高在 100mg/ml 以上,显然除局部用药外,其它途径均难以使肿瘤局部接受如此高的药物浓度。另外,现代免疫学认为,一定的免疫活性细胞或中间物质,只能消灭 $10^5 \sim 10^7$ 数量的癌细胞。中医所面临的基本是中晚期患者,根据这些理论和实验似不能完全解释中医药治疗恶性肿瘤疗效机理。而从现代免疫生物调节剂的理论分析中药的抗癌机理更倾向于不是直接的杀伤作用,而是类似于生物治疗,这种治疗已超越了免疫治疗的概念,还涉及各种与肿瘤增殖相关的调控基因及细胞增殖因子。这从中药的基础研究中可得到证实^[4],如十全大补汤及单味中药黄芪、当归等可诱导肿瘤细胞发生凋亡。

1.3 疗效评价:恶性肿瘤疗效评价大致为两类,一是统计远期生存,二是对瘤体变化的测量,还有少部分是依据标记物来评定。随着医学模式的转变,国外从 20 世纪 70 年代中期又提出生存质量评价,1978 年全国

1 河北省肿瘤研究所肿瘤防治研究室,河北省石家庄市健康路 5 号(050011)

2 河北省石家庄市桥东区医院

收稿日期:2000-05-29;修回日期:2000-07-12

肿瘤协作组制定了一套疗效标准,其中特别提到对中医和免疫治疗重视中位缓解期和生存期。为适应新药评审,1993 年我国公布了中药新药治疗常见恶性肿瘤临床分期指导原则,该原则也提到了带瘤或无瘤生存。但统计 1989~1999 年《中医杂志》单纯中药治疗中晚期肿瘤文献,以病例数>20 例为统计对象,共 20 篇,其中 8 篇描述了近期疗效。分析产生这种状况的原因,可能主要是因为中医所面临的绝大多数是中晚期病人,远期生存统计有困难。特别是 WHO 1979 年又提出肿瘤治疗有效率是 CR+PR,在这种权威机构所提出标准的影响下,中医药治疗的近期疗效又没有一个易操作的标准,必然在疗效评价中要顺应这个学术主导趋势。但从中医药治疗恶性肿瘤疗效特点来看,其机理更倾向于免疫调控作用,那么以杀伤概念为基础建立的疗效标准似不能全面反映中医药的潜在疗效。

2 目前中医肿瘤疗效评价的建议

2.1 重视证型量化:辨证分型是中医诊治体系的基本框架,可指导临床用药,因此我们应当在已建立的常见恶性肿瘤分型基础上,确立主次症量化值。因为症状量化标准的规范化是证型诊断标准和疗效评定标准客观化的重要条件,而症状量化标准的可操作性则是关键。在这项工作中要注意与西医临床分期相结合。分期是现代医学对疾病定性认识基础上的定量分析,辨证分型则是中医对疾病在体内变化的宏观性概括,因疾病的不同程度对治疗的反应亦不同,将两者结合起来则可更全面地认识疾病变化规律,它是中医选方用药的基础,亦是与其它治疗手段相比较的条件。《中国常见恶性肿瘤诊治规范》可作为临床分期的重要参考依据。

在证型标准化研究中,应注重借鉴西医所提出的生存质量评价。因为大家认识到人的寿命是生存的数量和质量两部分组成,现实的治疗结果使人们更关心的不仅是能有一个量的改变,还应得到一个更好的质量。生存质量评价是由被测试者提供的主观指标,它包括了心理、社会的良好状态及各种疾病和治疗所致的自觉症状。中医的辨证则是通过望、闻、问、切四诊合参而确定。生存质量评价受西方心理学和精神病学的影响,强调量化分析。中医对疾病的认识是采用取类比象和模糊理论的方法,这是两种医学体系在不同历史文化背景下产生的,因此在认识描述疾病变化上存在着语言文化的差异,但其内涵是基本相同的^[5]。重视借鉴生存质量评价对中医证型标准化和国际学术交流都是有益的。

2.2 重视稳定率:根据中医药治疗恶性肿瘤疗效特点和机理,以及所面临的又是中晚期病人,其近期疗效评

价应以 WHO 提出的标准为基础,将“NC”作为中医药治疗恶性肿瘤疗效评价的重点,没有必要强调 CR+PR。同时可把卡氏评分(Karnofsky)作为一个辅助的评价指标,因为此标准是目前国际上公认的整体评价身体功能状态的定量指标。在远期生存统计中,小样本可选用卡—迈(Kaplan—Meire)生存率统计,大样本则选用寿命表法,而过去常用的直接法目前已不适用,主要是该方法在统计过程中,常出现后一年比上一年生存率高的现象。另外还可根据所观察病例的条件和目的选择中位生存期。

2.3 重视群体观察:传统的中医药是在长期的临床个案经验基础上总结出的,可以说中医学是重复经验积累医学。随着生物医学统计研究的发展,发现单纯小样本或非随机性的临床观察均有各种偏差存在。要证实在相同分期病人中,中医药在远期生存、近期疗效和生存质量的作用,保证结论的可靠性,减少随机误差,最好的办法就是开展大规模临床试验,即从群体角度分析中医药治疗恶性肿瘤的规律性。象我国开展的大肠癌 5-Fu 门脉化疗临床协作研究就是一个很好的例证^[6]。该项工作目的是验证化疗减少肝转移,提高生存率的作用。根据我国每年大肠癌手术人数,估计 3 年内入组病人将达 10000 人,由此所得出的结论,将在国际医学界产生巨大的影响。中医临床所面临的中晚期病人基数是很大的,这项工作可在专业学术委员会具体指导下,首先开展常见恶性肿瘤的临床协作观察。应认识到开展多中心的临床试验是现代医学发展的趋势,它可以使我们打破门户观念,鼓励科研协作精神。

总之,肿瘤是源于宿主自身体内的变异组织,它不同于细菌及病毒的侵入而单独采用杀灭的办法来解决。因此对肿瘤的治疗应通过调整机体对它的控制,而不是必须也不可能把所有的癌细胞杀绝。相信我们有观念上的转变,方法上的科学性,中医药治疗恶性肿瘤的疗效评价会得到进一步完善。

参考文献

- 1 金玲,张建华. 肿瘤病人证型和证型研究的再思考. 中医杂志,1993,34(12):746—748.
- 2 陈志峰,李成柱,刘少翔,等. 我国中医药治疗原发性非小细胞肺癌的 Meta 分析. 中医杂志,1999,40(5):287—289.
- 3 陈志峰,刘少翔,侯浚. 中西医结合药物治疗食管贲门癌应重视的几个问题. 实用中西医结合杂志,1994,7(B12):761—763.
- 4 李达,刘瑞萍,杨淑莲. 中医药诱导肿瘤细胞凋亡的可行性. 中国中西医结合杂志,1996,16(7):433—435.
- 5 陈志峰,贺宇彤,侯浚,等. 重视中医药对恶性肿瘤患者生存质量的评价. 中国中西医结合杂志,1994,14(10):625—626.
- 6 陈锦鸣,邵永孚. 大肠癌 5-Fu 门脉插管化疗临床协作研究. 中华肿瘤杂志,1994,16(6):473—476.