

清胰化积方为主综合治疗晚期胰腺癌 64 例生存分析

沈晔华 刘鲁明 孟志强 陈 震 林钧华 周振华 陈 颢 王 琨 于尔辛

(复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科, 复旦大学上海医学院肿瘤学系, 上海市徐汇区东安路 270 号, 200032)

[摘要] **目的** 观察以清胰化积方为主的中西医综合治疗晚期胰腺癌的生存改善情况及其治疗影响因素。 **方法** 回顾性分析以清胰化积方为主的中西医综合治疗的晚期胰腺癌患者(治疗组 64 例)的生存情况, 并与同期其他中西医综合治疗(对照组 70 例)的患者进行比较, 分析各种临床因素和化疗、放疗对生存的影响。 **结果** 治疗组 1 年、3 年、5 年的生存率分别为 25.0%、14.1%、8.4%, 中位生存期 7.6 个月, 较对照组患者明显延长($P < 0.05$)。治疗前 CA 19-9 ≥ 500 U/ml、KPS < 80 者预后较差($P < 0.05$)。在治疗组中, 不同辨证分型者的生存差异无统计学意义($P > 0.05$), 而化放疗联合组生存情况优于单纯化疗组($P < 0.05$)。 **结论** 以清胰化积方为主的中西医综合治疗可能对晚期胰腺癌患者生存的延长具有重要作用。

[关键词] 胰腺癌; 中西医综合治疗; 清胰化积方; 生存分析

Survival Analysis on 64 Cases of Advanced Pancreatic Cancer Treated by Integrated Western and Traditional Chinese Medicine Mainly with Qingyi Huaji Formula

SHEN Yehua, LIU Luming, MENG Zhiqiang, et al.

(Cancer Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200032)

ABSTRACT **Objective** To observe the survival state of patients with advanced pancreatic cancer treated by integrated western and traditional Chinese medicine mainly with Qingyi Huaji Formula (formula for clearing the pancreas and dissolving the stasis), and the influence factors of the treatment. **Methods** A reviewed analysis was made on the patients with advanced pancreatic cancer who were treated by Qingyi Huaji Formula, the integrated western and traditional Chinese Medicine. The survival rate of treatment group, 64 cases, was compared with that of the control group, 70 cases, treated by non-Qingyi Huaji Formula, and the influence of various clinical factors, chemical therapy, radiotherapy on the survival rate was analyzed. **Results** In the treatment group, the survival rate of 1, 3, and 5 years was 25.0%, 14.1% and 8.4% respectively, and the median survival was 7.6 months, obviously longer than those of the control group ($P < 0.05$). Those who with the serum CA 19-9 ≥ 500 U/ml and KPS < 80 before treatment were related with poorer survival ($P < 0.05$). In the treatment group, the survival rate of different TCM syndromes was not significantly different ($P > 0.05$). The survival rate of radiotherapy and chemotherapy was better than that of chemotherapy alone ($P < 0.05$). **Conclusion** Qingyi Huaji Formula is important in prolonging survival of patients with advanced pancreatic cancer.

Key Words Pancreatic cancer; Comprehensive treatment with integrated western and traditional Chinese medicine; Qingyi Huaji Formula (formular for clearing the pancreas and dissolving the stasis); Survival analysis

胰腺癌的发病率在全世界范围内有增加趋势。在我国, 近 20 年来其发病率增长约 6 倍^[1]。晚期胰腺癌患者总体 1 年生存率仅 10%, 中位生存时间仅为 3~4 个月^[2], 经过化疗其中位生存时间也仅为 5~6 个月^[3]。近年来, 中医药治疗胰腺癌显示了其独到之处, 尤其是中西医结合治疗晚期胰腺癌取得了一定疗效^[4]。本研究对以清胰化积方为主中西医结合治疗的 64 例晚期胰腺癌患者的生存进行了分析。

1 临床资料

1.1 诊断标准

临床诊断: 腹部影像学(CT、MRI、PET)检查, 或

手术探查发现胰腺肿瘤。伴或不伴上腹痛, 黄疸, 消瘦, 上腹部包块等症状及血清 CA 19-9、CA 242 的升高; 病理学证实为上皮来源恶性肿瘤。中医辨证标准: 依据国家中医药管理局颁布的《中医病证诊断疗效标准》^[5]进行辨证分型。

1.2 纳入标准

符合胰腺癌临床和病理诊断标准; 肿瘤分期: 局部晚期或伴有转移, 无法行根治性手术。根据 2002 年 UICC 的 TNM 分期标准进行肿瘤分期; 有可测量胰腺或转移灶病变, 至少 1 个病灶直径 ≥ 1 cm; 自愿接受中药治疗。

1.3 排除标准

中药服用不足 1 个月者(不包括在此期间死亡者); 临床资料及用药记录不完整者。

1.4 一般资料

2002 年 5 月 1 日~2005 年 12 月 31 日在复旦大学附属肿瘤医院中西医结合科依次收治的胰腺癌患者共 232 例。其中 134 例病理确诊并接受中药治疗的晚期胰腺癌患者(服用清胰化积方中药者 64 例为治疗组,非清胰化积方中药者 70 例为对照组)入选本组研究。

治疗组 64 例中胰腺肿瘤或转移病灶活检组织学诊断者 18 例,细胞学诊断者 46 例。常见的首发症状和体征有:上腹或腰背疼痛 45 例(70.3%)、消瘦 39 例(60.9%)、纳差 35 例(54.7%)、黄疸 13 例(20.3%)、便秘 10 例(15.6%)、腹泻 8 例(12.5%)、恶心呕吐 7 例(10.9%)、腹部包块(10.9%)等。中医辨证分型:热毒型 21 例,湿热型 23 例,湿阻型 20 例。

对照组 70 例中胰腺肿瘤或转移病灶活检组织学诊断者 15 例,细胞学诊断者 55 例。常见的首发症状和体征:上腹或腰背疼痛 52 例(74.3%)、消瘦 43 例(61.4%)、纳差 43 例(61.4%)、黄疸 17 例(24.3%)、便秘 11 例(15.7%)、腹泻 10 例(14.3%)、恶心呕吐 9 例(12.9%)、腹部包块 11 例(15.7%)等。中医辨证分型:气虚型 29 例,阴虚型 15 例,气滞型 9 例,其他分型 11 例。

两组基本情况比较见表 1。

2 方法

2.1 治疗方法

2.1.1 治疗组 中医治疗:64 例均采用清胰化积方为主的中药汤剂治疗。每日 1 剂,连续服用至少 1 个月,中位服药时间为 3.8 个月。清胰化积方为我院治疗胰腺癌基本方,组成:蛇六谷 15g,白花蛇舌草 30g,半枝莲 30g,绞股蓝 15g,灵芝 20g,豆蔻 6g,薏苡仁 20g。在基本方的基础上根据以下临床证型加减相应药物:①热毒型(21 例):症见上腹部胀满或积块,质硬痛剧,身热不退,恶心呕吐,小便黄赤,大便秘结,舌苔黄腻而干,质红,脉弦数。治则:清热解毒。加大柴胡汤(组成:柴胡 20g,黄芩 15g,半夏 10g,大黄 10g,枳实 15g,白芍 20g,生姜 20g,大枣 15g)。②湿热型(23 例):症见上腹部胀满不适或胀痛,发热缠绵,口渴而不喜饮,或见黄疸,小便黄赤,口苦口臭,便溏臭秽,心中懊恼,舌红苔黄或腻,脉数。治则:清利湿热。加茵陈蒿汤(组成:茵陈 30g,大黄 3g,栀子 10g)。③湿阻型(20 例):症见上腹部不适或疼痛按之舒适,面浮色白,胸闷气短,纳食减少,或大便溏薄,肢体乏力,甚至面浮足肿,舌淡苔薄或白腻,脉濡细或细弦。治则:燥湿健脾。加二陈汤或平胃散(组成:半夏 10g,陈皮 6g,茯苓 15g,

表 1 治疗组与对照组患者基本情况及治疗方式比较

项 目		治疗组(64 例)	对照组(70 例)	P 值
性别	男	36	45	0.380
	女	28	25	
年龄		59.2±11.5	58.5±10.0	0.706
胰腺肿瘤部位	胰头	30	33	0.975
	胰体尾	34	37	
肿瘤分期	局部晚期	18	16	0.553
	转移性	46	54	
治疗前KPS 评分	≤80	26	25	0.906
	≥80	38	35	
治疗前血清白蛋白 (g/L)		39.3±4.2	38.0±5.0	0.168
治疗前CA ¹⁹⁻⁹ (U/ml)	≤500	36	30	0.166
	≥500	28	40	
既往治疗	胆肠吻合术	11	3	0.083
	肿瘤切除术	6	9	
	无	53	52	
全身化疗	无	45	49	0.969
	有	19	21	
区域性动脉灌注化疗	无	10	20	0.265
	1 次	34	35	
	2 次	17	13	
	3 次及以上	3	2	
肝动脉栓塞	无	41	47	0.720
	有	23	23	
胰腺放疗	无	25	38	0.086
	有	39	32	
放射剂量(Gy)		38.6±6.5	36.3±8.1	0.190

苍术 10g,厚朴 10g)。西医治疗:①化学药物疗法:19 例接受全身化疗。药物有吉西他滨(1g/m² 第 1、8 天,静脉滴注,每 3 周重复,法国礼来制药公司生产,批号:FF4BP9B)、奥沙利铂(100mg/m²,静脉滴注,每 3 周重复,江苏恒瑞医药股份有限公司生产,批号:04082512)或顺铂(30mg/m² 第 1~3 天,静脉滴注,每 3 周重复,齐鲁制药有限公司生产,批号:20030713)等。54 例接受动脉灌注化疗,吉西他滨(1g/m²)、奥沙利铂(130mg/m²)或顺铂(40mg/m²),经肝动脉或(和)腹腔动脉灌注,对肝转移灶以超液化碘油或混合化疗药物(吡喃阿霉素、表柔吡星或顺铂)制成的乳化剂对供血动脉行选择性栓塞。每 4~6 周重复。②胰腺肿瘤放射治疗:39 例行胰腺肿瘤放射治疗,单次剂量 1.8~2Gy,每天 1 次,每周 5 次,肿瘤处方剂量 30~54Gy,平均肿瘤放射剂量 38.6Gy。③其他:5 例因梗阻性黄疸接受经皮经肝胆管引流术或内支架置入术。

2.1.2 对照组 中医治疗:70 例患者采用常规辨证论治的中药汤剂口服治疗。每日 1 剂,连续服用至少 1 个月,中位服药时间为 3.2 个月。气虚型(29 例):给予

四君子汤加减:党参 20g,白术 10g,茯苓 10g,甘草 3g 等。阴虚型(15 例):给予一贯煎加减:沙参 15g,麦冬 15g,生地黄 30g,枸杞子 12g,山药 15g 等。气滞型(9 例):给予金铃子散:川楝子 10g,延胡索 30g,黄连 12g,吴茱萸 10g,香附 10g 等。其他中药 11 例。西医治疗:①化学药物治疗:方法同治疗组。②胰腺肿瘤放射治疗:方法同治疗组,平均放射剂量 36.3Gy。③其他:3 例因梗阻性黄疸接受经皮经肝胆管引流术或内支架置入术。

两组治疗方式比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 观察指标和方法

采用回顾性队列研究评价胰腺癌治疗后的生存情况及其影响因素。生存时间以患者在我院接受首次治疗日期为起点,以死亡日、失访日或随访截至日为终点,以月为单位计算。最后随访日 2007 年 12 月 31 日,无失访病例。中位随访时间为 39.0 个月(26.2~66.4 个月)。观察指标包括:治疗组及对照组生存情况比较、各种临床因素对治疗组生存的影响、治疗组不同中医辨证分型的生存情况比较、治疗组接受不同西医治疗者的生存情况比较。

2.3 统计学方法

采用 SPSS 15.0 进行数据处理。用 t 检验或方差分析法比较计量资料组间差异;以卡方检验比较计数资料组间差异。采用 KaplanMeier 法表示生存曲线,计算生存率,以时序检验比较各种临床因素对生存的影响。通过 Cox 比例风险模型,以基于偏最大似然估计的向前逐步回归法进行预后的多因素分析。 $P<0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 治疗组及对照组生存情况比较

治疗组 64 例,半年生存率 60.9%,一年生存率 25.0%,三年生存率 14.1%,五年生存率 8.4%,中位生存期 7.6 个月。尚有 7 例患者带瘤存活(5 年以上者 3 例,3~4 年者 2 例,2~3 年者 2 例),其中时间最长者已带瘤生存 66.4 个月。对照组 70 例,半年生存率为 35.7%,一年生存率 10.0%,三年生存率 2.9%,无五年生存者,中位生存期 4.2 个月,两组比较差异有统计学意义($P<0.001$)。

3.2 各种临床因素对治疗组生存情况的影响

对治疗组的单因素生存分析提示,性别、年龄、胰腺肿瘤部位、肿瘤分期、疼痛、消瘦、阻塞性黄疸、血清白蛋白降低这些因素对患者生存影响无统计学意义($P>0.05$)。而治疗前 KPS 评分 <80 者中位生存期

(5.5 个月)较 KPS 评分 ≥ 80 者(8.0 个月)短;CA 19-9 ≥ 500 U/ml 者中位生存期(4.5 个月)较 CA 19-9 <500 U/ml 者(9.3 月)短,这两个因素对患者生存的影响差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。多因素分析提示,KPS 评分 <80 和 CA 19-9 ≥ 500 U/ml 均为影响晚期胰腺癌生存的独立预后因子($P=0.011$, $P=0.003$),相对危险度分别为 2.065、2.336。

表 2 各种临床因素对治疗组胰腺癌患者生存的影响($x\pm s$)

临床因素		例数	中位生存 期(月)	一年生存 率(%)	三年生存 率(%)	五年生存 率(%)	P 值
性别	男	36	7.2	16.7	5.6	5.6	0.097
	女	28	8.6	35.7	25.0	8.3	
年龄	<60 岁	33	6.4	24.2	18.2	6.1	0.892
	≥ 60 岁	31	8.2	25.8	9.7	9.7	
胰腺肿瘤部位	胰头	30	9.3	26.7	13.3	6.7	0.568
	胰体/尾	34	7.2	23.5	14.7	9.8	
肿瘤分期	局部晚期	18	9.9	44.4	22.2	14.8	0.104
	转移性	46	7.2	17.4	10.9	5.4	
疼痛	是	45	7.4	25.6	14.0	9.3	0.952
	否	19	9.3	23.8	14.3	7.1	
消瘦	是	39	6.4	27.5	12.5	0	0.287
	否	25	8.6	20.8	16.7	16.7	
阻塞性黄疸	是	13	7.8	18.2	0	0	0.434
	否	51	7.6	26.4	17.0	10.2	
治疗前 KPS 评分	<80	26	5.5	15.4	3.8	3.8	0.047
	≥ 80	38	8.0	31.6	21.1	12.6	
治疗前 CA 19-9(U/ml)	<500	36	9.3	36.8	18.4	9.2	0.011
	≥ 500	28	4.5	7.7	7.7	7.7	
治疗前血清白蛋白(g/L)	<39	26	7.4	19.2	11.5	0	0.460
	≥ 39	38	7.6	28.9	15.8	11.8	

3.3 治疗组不同中医辨证分型的生存情况比较

根据中医辨证分型,治疗组中热毒型 1、3、5 年生存率分别为 19.0%、9.5%、0,中位生存期 7.4 个月;湿热型 1、3、5 年生存率分别为 34.8%、13.0%、13.0%,中位生存期 7.2 个月;湿阻型 1、3、5 年生存率分别为 20.0%、10.0%、10.0%,中位生存期 7.8 个月。不同分型者的生存情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

3.4 治疗组接受不同西医治疗者的生存情况比较

根据联合治疗的西医疗法不同,可将治疗组患者再分为化疗组(25 例)、放疗组(4 例)、化疗+放疗组(35 例),从而对清胰化积方联合不同西医治疗的生存情况进行比较,结果化疗组 1、3、5 年生存率分别为 12.0%、4.0%、0,中位生存期 7.2 个月;放疗组 1、3、5 年生存率分别为 25.0%、0、0,中位生存期 7.5 个月;化疗+放疗组 1、3、5 年生存率分别为 34.3%、22.9%、13.7%,中位生存期 8.6 个月。其中化疗+放疗组与化疗组比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),余各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

4 讨论

中医学中并无“胰腺癌”一词,相关的症状分属于“伏梁”、“积聚”、“黄疸”等篇章中。总结历代医家对胰腺癌的论述,我们认为,胰腺癌发病的关键环节是湿热毒邪的形成。关于黄疸的形成,《金匱要略·黄疸病》指出“黄家所得,从湿得之”。关于疼痛,《素问·病能》论述“则热聚于胃口而不行,故胃脘为痛也”。胰腺癌的起病和发展特点与湿、热毒邪的致病特点相符。火热为患,多表现亢盛炎上的性质,以发病急、变化快为特点。毒性猛烈,“夫毒者,皆五行标盛暴烈之气所为也”。胰腺癌患者复发、转移率高,晚期患者表现复杂多变,并发症多,无不是湿、热毒邪致病的特性所决定的。

清胰化积方是我们在临床经验指导下,针对胰腺癌的病因病机所拟定的。方中蛇六谷化痰散积、解毒消肿、行瘀化食为君;白花蛇舌草、半枝莲清热解毒、利湿消肿、活血止痛为臣;绞股蓝扶助正气、清热解毒、化痰抗癌为佐;豆蔻化湿和胃、行气宽中为使。诸药合用,发挥清热解毒、化湿散结、理气行瘀之功效,使热毒湿邪得除,有邪去正安之效。

国内外研究提示,以健择为主的化疗仍为晚期胰腺癌的标准治疗,中位生存期约 5~6 个月,一年生存率 18%,远期生存者罕见^[3]。新药厄罗替尼则仅能使中位生存期提高 2 周^[6]。而本研究结果提示,接受清胰化积中药为主的中西医综合疗法者生存情况较优,中位生存期达 7.6 个月,且较同期其他中药治疗者延长。提示以中医病机理论为指导组方的清胰化积方,对延长晚期胰腺癌的生存可能具有重要的作用,特别是远期生存率明显提高。提示很大一部分的胰腺癌患者能够从清胰化积方为主的中西医综合疗法中获益,进一步明确该方在胰腺癌中的适应证将是下一步的探索方向。

中医药治疗强调病机为先,治疗中谨守病机,辨病与辨证相结合。治疗组 64 例胰腺癌分为热毒、湿热和湿阻 3 型,在清胰化积主方的基础上,于清热解毒、清热化湿、理气利湿方面各有偏重,各组间生存情况并无统计学差异,其原因是由于不同分型之间本无生存差异,还是由于用药侧重不同掩盖了原有的生存差异,可能还需要进一步研究。另外热毒型的远期(3 年、5 年)生存者似乎较其他两型少,热毒甚者是否提示胰腺癌远期预后不佳,目前亦无法下结论。故需进一步优化组方,以提高清胰化积方的疗效。

本研究发现,KPS 评分和 CA 19-9 滴度是影响晚期胰腺癌预后的独立因素。KPS 评分被认为是接受积极抗肿瘤治疗患者生存的一个重要预后因素^[7],提示

治疗前对患者一般状况进行准确评估的重要性,这有助于避免不必要的治疗对患者所造成的损害。而 CA 19-9 升高的程度及其变化常常可以用于预测疗效和复发、转移^[8],本组中 CA 19-9 < 500 U/ml 者生存明显优于 ≥ 500 U/ml 者,提示通过治疗前 CA 19-9 可初步推测患者的预后情况。

文献显示,化疗可使晚期胰腺癌生存延长 1.5 个月左右,但远期疗效并不理想^[2]。而胰腺癌对放射治疗亦不敏感,难以控制肿瘤的转移。本研究结果提示,胰腺肿瘤放射联合化疗治疗晚期胰腺癌,中位生存期比化疗组延长约 1.4 月,特别是远期生存率前者明显优于后者。提示晚期胰腺癌患者在条件允许的情况下行胰腺放疗,可延缓原发肿瘤进展,以及梗阻性黄疸、消化道梗阻等致命并发症的出现,并增加化疗的疗效,从而可能延长生存期。

综上所述,以清热解毒、理气化湿为原则组方的清胰化积方,与放、化疗综合应用,可能使晚期胰腺癌患者的生存得到改善。KPS 评分与 CA 19-9 滴度在中西医结合治疗晚期胰腺癌中可作为预后判断的指标。

参考文献

- [1] 陆星华. 我国胰腺癌诊断的现状和发展前景[J]. 中华内科杂志, 1997, 36(7): 435.
- [2] Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004[J]. CA Cancer J Clin, 2004, 54(1): 8-29.
- [3] Okusaka T, Kosuge T. Systemic chemotherapy for pancreatic cancer[J]. Pancreas, 2004, 28(3): 301-304.
- [4] Liu Luming. Comprehensive therapy of pancreatic cancer by integrative traditional and western medicine[J]. Chinese J Integrative Medicine, 2004, 10(3): 236-237.
- [5] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[M]. 南京: 南京大学出版社, 1994: 253.
- [6] Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(15): 1960-1966.
- [7] Micke O, Bruns F, Kurowski R, et al. Predictive value of carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer treated with radiochemotherapy[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2003, 57(1): 90-97.
- [8] Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP, et al. Perioperative CA 19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma[J]. J Clin Oncol, 2006, 24(18): 2897-2902.

(收稿日期: 2008-04-23; 修回日期: 2008-08-30)

[编辑: 叶晨]