

DOI: 10. 13288/j. 11-2166/r. 2023. 08. 012

# 健脾解毒方对晚期大肠癌同时性和异时性转移患者生存时间影响的回顾性分析

杜美璐, 侯风刚, 石齐, 韩苏苏, 杨伊, 贾嘉柠, 刘星, 石川, 殷晓聆✉

上海中医药大学附属市中医医院, 上海市静安区芷江中路 274 号, 200071



**[摘要]** **目的** 观察健脾解毒方对晚期大肠癌同时性转移和异时性转移患者生存情况的影响。**方法** 回顾性收集确诊的晚期大肠癌患者的一般资料及病理类型、组织分化、转移部位、既往治疗史、既往病史、确诊时间、复发转移时间、死亡时间, 确诊 6 个月内出现转移为同时性转移, 确诊 6 个月后出现转移为异时性转移。根据是否服用健脾解毒方将入组患者分为健脾解毒方组和对照组, 同时性转移患者分为健脾解毒方 1 组和对照 1 组两个亚组; 异时性转移患者分为健脾解毒方 2 组和对照 2 组两个亚组。采用倾向性评分匹配平衡组间协变量, 以生存时间为主要结局指标。采用 Kaplan-Meier 曲线分析比较健脾解毒方组和对照组患者生存时间及亚组患者生存时间, Cox 比例风险回归模型分析协变量(年龄、性别、肿瘤原发部位、分化级别、病理类型、转移部位、手术史、化疗史、合并症)对晚期大肠癌患者的生存时间的影响。**结果** 匹配前共纳入 874 例患者, 匹配后纳入 770 例, 其中同时性转移患者 290 例(健脾解毒方 1 组 130 例, 对照 1 组 160 例), 异时性转移患者 480 例(健脾解毒方 2 组 262 例, 对照 2 组 218 例)。健脾解毒方组患者中位生存时间为 38 个月, 对照组为 30 个月, 死亡风险比 HR 为 0.77 (95%CI: 0.67~0.89,  $P<0.001$ )。健脾解毒方 1 组的中位生存时间为 20 个月, 对照 1 组为 14 个月, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 死亡风险比 HR 为 0.80 (95%CI: 0.63~1.01); 健脾解毒方 2 组中位生存时间为 49 个月, 对照 2 组为 37 个月, 两组比较差异有统计学意义 ( $P<0.01$ ), 死亡风险比 HR 为 0.79 (95%CI: 0.66~0.95)。同时性转移和异时性转移患者中位生存时间分别为 16 个月和 42 个月, 死亡风险比 HR 为 2.23 (95%CI: 1.92~2.59,  $P<0.001$ )。**结论** 健脾解毒方可以延长晚期大肠癌异时性转移患者生存时间, 降低同时性转移患者死亡风险, 且异时性转移患者从健脾解毒方中获益更多。

**[关键词]** 大肠癌; 同时性转移; 异时性转移; 健脾解毒方; 生存时间

大肠癌的发病率在全球范围内的各类恶性肿瘤中占第三位, 死亡率占第二位, 且发病率仍在持续上升, 其中约 50%~60% 的患者出现转移, 成为相关死亡的主要原因, 也成为重要公共卫生问题<sup>[1-2]</sup>。目前不可切除的晚期大肠癌患者将接受终身持续的全身治疗<sup>[3]</sup>。近年来化疗、靶向治疗等多种方法的联合应用, 使患者的生存时间得到延长<sup>[4-5]</sup>, 但在治疗的过程中也出现了药物毒副作用及耐药等问题。研究表明, 中药可以有效延长大肠癌患者的生

存时间, 缓解化疗毒副作用, 提高患者生存质量<sup>[6]</sup>。我们前期通过对临床中的有效方进行聚类分析<sup>[7]</sup>, 在上海市名中医王羲明教授经验方<sup>[8]</sup>基础上总结出健脾解毒方, 该方具有健脾解毒、化湿祛瘀之效。临床上一般认为, 确诊 6 个月内出现转移的患者为同时性转移, 6 个月以后出现转移的患者为异时性转移<sup>[9]</sup>。近年来越来越多的研究发现转移时间与治疗预后有关, 认为同时性转移者预后较差<sup>[10-11]</sup>, 且同一种治疗方法对不同转移时间患者会产生不同的结果<sup>[12]</sup>。本研究探讨健脾解毒方对大肠癌患者同时性转移和异时性转移的疗效是否存在差异, 以期为其临床运用提供循证依据。本研究方

基金项目: 上海市 2020 年度科技创新行动计划医学创新研究专项 (20Y21902700)

✉ 通讯作者: yinxiaoling2015@163.com

案经上海市中医医院伦理委员会批准(2021SHL-KY-04-02)。

## 1 临床资料

### 1.1 病例来源

本研究为回顾性观察队列研究,病例来源于上海市中医医院、上海市宝山区中西医结合医院、上海市肺科医院、上海市第七人民医院门诊和病房诊为晚期大肠癌的患者,末次随访时间为2022年1月。根据患者是否服用健脾解毒方将入组患者分为健脾解毒方组和对照组,两组患者再进行亚组分组:同时性转移患者为健脾解毒方1组和对照1组;异时性转移患者为健脾解毒方2组和对照2组。

### 1.2 诊断标准

诊断及分期标准参照《中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南2020》<sup>[3]</sup>及《中医肿瘤学》<sup>[13]</sup>中大肠癌诊断及分期标准。

### 1.3 纳入标准

1) 满足晚期大肠癌诊断标准者;2) 转移发生在大肠癌确诊后5年之内,原发肿瘤或转移部位不可切除;3) 年龄 $\geq 18$ 岁,性别不限;4) 卡氏评分<sup>[14]</sup> $> 60$ 分;5) 干预组患者连续服用健脾解毒方 $\geq 6$ 个月;6) 患者知情同意。

### 1.4 排除标准

1) 失访、资料严重缺失(缺失量大于20%)数据;2) 合并有严重心脑血管疾病、消化道出血等影响患者总生存期的疾病;3) 合并有其他原发性恶性肿瘤。

## 2 方法

### 2.1 治疗方法

对照1组和对照2组患者采用手术、化疗、靶向治疗等临床常规治疗<sup>[3]</sup>。健脾解毒方1组和健脾解毒方2组患者在对照组基础上加服健脾解毒方,组成:白术30g,藤梨根30g,茯苓15g,大血藤15g,莪术15g,陈皮10g。每2周复诊调方,随症加减,腹胀明显者加桔梗3g、赭石15g;食欲不振者加山楂18g、神曲18g、麦芽18g;便秘者加大黄3g;汗出多者加浮小麦30g等。每剂中药煎400ml,分早晚温服,至少连续服用6个月。

### 2.2 观察指标及方法

收集患者信息,包括一般信息:性别、年龄、电话号码;疾病相关信息:病理类型、组织分化、转移部位、既往治疗史(如手术、化疗、中医治疗);既往病史:高血压病、糖尿病、肠梗阻;确

诊时间、复发或转移时间、死亡时间、患者既往第一次和最后一次随访时间。观察时间节点为确诊后前3年每3个月1次的随访记录,然后每6个月1次至第5年以及5年后每年1次的随访记录。生存时间作为终点指标,末次随访前死亡患者生存时间定义为从治疗开始到死亡发生的时间;末次随访时未死亡患者生存时间定义为从治疗开始到末次随访时的时间。

### 2.3 统计学方法

采用SPSS 26.0进行统计分析。在R环境下,采用Mice包对缺失量小于20%的数据进行填补。基线特征采用皮尔逊 $\chi^2$ 检验,基于协变量进行倾向性评分匹配(PSM)以检验研究的稳定性(异时性转移患者和同时性转移患者进行2:1匹配,卡钳值为0.2,每位患者只匹配一次,不允许更换)。倾向性评分匹配后,对4组患者进行交叉表 $\chi^2$ 检验。各组内混杂因素差异无统计学意义时,不再进行样本量调整,避免损失样本量,降低检验效率;各组内混杂因素差异有统计学意义时,根据实际人数分别对健脾解毒方1组和对照1组、健脾解毒方2组和对照2组进行1:1匹配。采用Kaplan-Meier生存分析计算各组患者1~5年的累计生存率,单因素生存分析采用Kaplan-Meier法,组间生存分布差异选用log-rank法检验,Cox比例风险回归模型进行多元因素分析、亚组分析, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 各亚组患者匹配前临床资料特征

本研究共纳入研究874例患者(上海市中医医院452例、上海市宝山区中西医结合医院156例、上海市肺科医院119例、上海市第七人民医院147例)。其中同时性转移组373例(健脾解毒方1组152例,对照1组221例),异时性转移组501例(健脾解毒方2组273例,对照2组228例)。各亚组患者在匹配前年龄、肿瘤原发部位、肝转移、肺转移、确诊后手术史、肠梗阻方面差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),不具有可比性,详见附件(请扫描本文二维码获取)。

### 3.2 各亚组患者匹配后临床资料特征

表1示,对匹配前协变量进行Cox单因素分析,提示年龄、肿瘤原发部位、肝转移、肺转移、手术史、化疗史6个因素是影响同时性转移患者总生存时间的混杂因素( $P < 0.05$ ),年龄、肺转移2个因素是影响异时性转移患者生存时间的混杂因素( $P <$

表1 匹配前同时性和异时性转移晚期大肠癌患者生存时间的单因素 Cox 回归分析结果

Table 1 Univariate Cox regression analysis of overall survival in advanced colorectal cancer patients with synchronous and metachronous metastases before matching

| 变量     | 同时性转移  |                 | 异时性转移 |                 |
|--------|--------|-----------------|-------|-----------------|
|        | P 值    | HR (95%CI)      | P 值   | HR (95%CI)      |
| 年龄     | 0.003  | 1.37(1.11~1.90) | 0.003 | 1.35(1.10~1.64) |
| 性别     | 0.977  | 1.00(0.81~1.24) | 0.542 | 0.95(0.79~1.13) |
| 肿瘤原发部位 | 0.017  | 1.33(1.05~1.68) | 0.660 | 0.96(0.79~1.16) |
| 组织分化   | 0.445  | 1.20(0.74~1.96) | 0.443 | 1.19(0.77~1.84) |
| 肝转移    | 0.001  | 1.44(1.15~1.80) | 0.063 | 1.19(0.99~1.42) |
| 肺转移    | <0.001 | 0.48(0.36~0.63) | 0.032 | 0.81(0.66~0.98) |
| 腹膜转移   | 0.485  | 0.87(0.60~1.28) | 0.441 | 0.86(0.60~1.25) |
| 手术史    | 0.001  | 0.65(0.50~0.83) | 0.072 | 0.41(0.15~1.09) |
| 化疗史    | 0.028  | 0.71(0.52~0.96) | 0.931 | 1.01(0.77~1.34) |
| 高血压病   | 0.295  | 0.89(0.72~1.11) | 0.551 | 0.94(0.78~1.15) |
| 糖尿病    | 0.090  | 0.79(0.59~1.04) | 0.492 | 1.09(0.85~1.39) |
| 肠梗阻    | 0.154  | 1.39(0.88~2.18) | 0.568 | 1.17(0.69~1.99) |

0.05)。因此,对入组患者进行倾向性评分匹配,其中共 770 例患者匹配成功,其中同时性转移患者 290 例(健脾解毒方 1 组 130 例,对照 1 组 160 例),

异时性转移患者 480 例(健脾解毒方 2 组 262 例,对照 2 组 218 例),各亚组患者匹配后临床资料特征详见表 2。具有可比性( $P>0.05$ )。

### 3.3 对照组和健脾解毒方组患者生存时间比较

健脾解毒方组患者随访 5 年内生存率分别为:1 年 91.6%,2 年 68.6%,3 年 51.2%,4 年 30.3%,5 年 39.1%;对照组患者随访 5 年内生存率分别为:1 年 77.8%,2 年 55.6%,3 年 39.2%,4 年 27.0%,5 年 19.8%。健脾解毒方组和对照组中位生存时间分别为 38 个月和 30 个月,死亡风险比 HR 为 0.77 (95%CI: 0.67~0.89,  $P<0.001$ ),见图 1。

### 3.4 各亚组患者生存时间比较结果

3.4.1 不同干预方式对患者生存时间的影响 健脾解毒方 1 组随访 5 年内生存率分别为:1 年 78.5%,2 年 40.8%,3 年 20.7%,4 年 16.8%,5 年 12.0%;对照 1 组随访 5 年内生存率分别为:1 年 55.0%,2 年 30.6%,3 年 20.6%,4 年 15.0%,5 年 10.6%。健脾解毒方 1 组和对照 1 组中位生存时间分别为 20 个月和 14 个月,死亡风险比为 HR 为 0.80 (95%CI: 0.63~1.01,  $P=0.049$ ),见图 2。

表2 各亚组晚期大肠癌患者倾向性评分匹配后临床资料特征比较

Table 2 Comparison of clinical data after propensity score matching in subgroups of patients with advanced colorectal cancer

| 项目           | 健脾解毒方 1 组(130 例) | 对照 1 组(160 例) | 健脾解毒方 2 组(262 例) | 对照 2 组(218 例) | P 值   |
|--------------|------------------|---------------|------------------|---------------|-------|
| 年龄/例 (%)     |                  |               |                  |               | 0.567 |
| <70 岁        | 88 (67.69)       | 108 (67.50)   | 182 (69.47)      | 160 (73.39)   |       |
| ≥70 岁        | 42 (32.31)       | 52 (32.50)    | 80 (30.53)       | 58 (26.61)    |       |
| 性别/例 (%)     |                  |               |                  |               | 0.333 |
| 男            | 79 (60.77)       | 81 (50.63)    | 151 (57.63)      | 125 (57.34)   |       |
| 女            | 51 (39.23)       | 79 (49.37)    | 111 (42.37)      | 93 (42.66)    |       |
| 肿瘤原发部位/例 (%) |                  |               |                  |               | 0.061 |
| 右半结肠         | 30 (23.08)       | 53 (33.13)    | 85 (32.44)       | 53 (24.31)    |       |
| 左半结肠         | 100 (76.92)      | 107 (66.88)   | 177 (67.56)      | 165 (75.69)   |       |
| 组织分化/例 (%)   |                  |               |                  |               | 0.634 |
| 1 级          | 8 (6.15)         | 5 (3.13)      | 13 (4.96)        | 9 (4.13)      |       |
| 2/3 级        | 122 (93.85)      | 155 (96.88)   | 249 (95.04)      | 209 (95.87)   |       |
| 转移部位/例 (%)   |                  |               |                  |               |       |
| 肝            | 80 (61.54)       | 95 (59.38)    | 150 (57.25)      | 109 (50.00)   | 0.128 |
| 肺            | 28 (21.54)       | 35 (21.88)    | 66 (25.19)       | 65 (29.82)    | 0.228 |
| 腹膜           | 11 (8.46)        | 10 (6.25)     | 16 (6.11)        | 14 (6.42)     | 0.832 |
| 治疗史/例 (%)    |                  |               |                  |               |       |
| 确诊后手术史       | 130 (100)        | 160 (100)     | 262 (100)        | 218 (100)     | —     |
| 化疗史          | 115 (88.46)      | 141 (88.13)   | 235 (89.69)      | 189 (86.70)   | 0.791 |
| 病史/例 (%)     |                  |               |                  |               |       |
| 高血压病         | 45 (34.62)       | 48 (30.00)    | 86 (32.82)       | 63 (28.90)    | 0.649 |
| 糖尿病          | 27 (20.77)       | 21 (13.13)    | 46 (17.56)       | 30 (13.76)    | 0.218 |
| 肠梗阻          | 6 (4.62)         | 9 (5.63)      | 3 (1.15)         | 11 (5.05)     | 0.052 |

注:—,表示不存在。

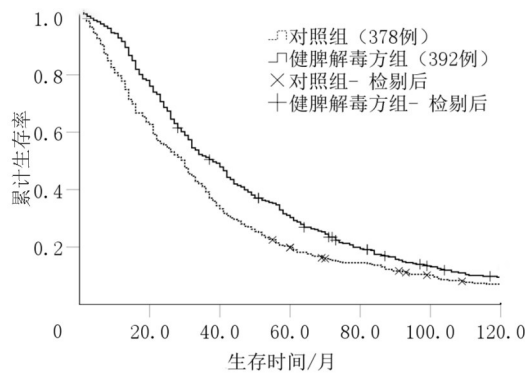


图1 对照组和健脾解毒方组晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 1 Comparison of survival time between control group and JJF group of advanced colorectal cancer patients

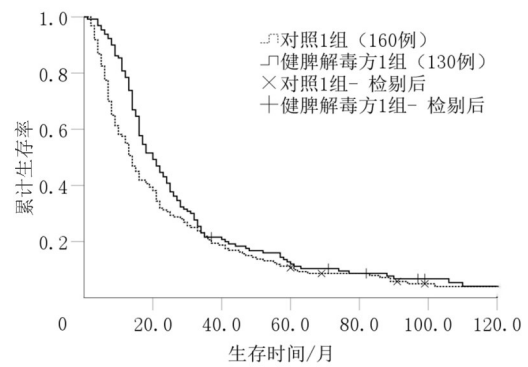


图2 对照1组和健脾解毒方1组晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 2 Comparison of survival time between control group1 and JJF group1 of advanced colorectal cancer patients

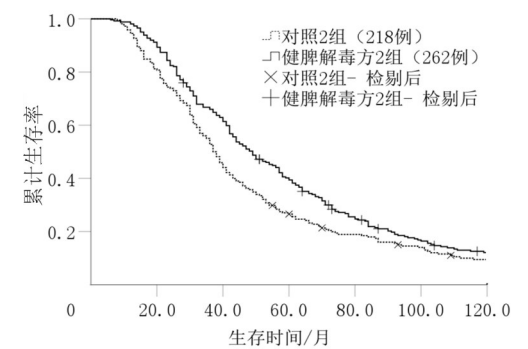


图3 对照2组和健脾解毒方2组晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 3 Comparison of survival time between control group2 and JJF group2 of advanced colorectal cancer patients

健脾解毒方2组随访5年内生存率分别为：1年98.1%，2年82.4%，3年66.0%，4年50.3%，5年39.4%；对照2组随访5年内生存率分别为：1年94.5%，2年73.9%，3年52.8%，4年35.8%，5年26.6%。健脾解毒方2组和对照2组中位生存

时间分别为49个月和37个月，死亡风险比HR为0.79(95%CI: 0.66~0.95,  $P<0.01$ )，见图3。

3.4.2 不同转移时间对患者总生存时间的影响  
同时性转移患者随访5年内生存率分别为：1年65.5%，2年35.2%，3年21.0%，4年15.8%，5年11.2%；异时性转移患者随访5年内生存率分别为：1年96.5%，2年78.5%，3年60.0%，4年43.7%，5年33.5%。同时性转移和异时性转移患者中位生存时间分别为16个月和42个月，死亡风险比HR为2.23(95%CI: 1.92~2.59,  $P<0.001$ )，见图4。

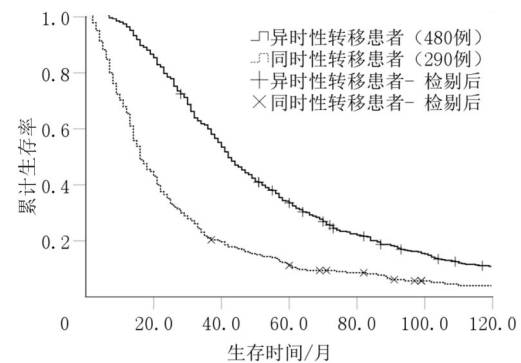


图4 同时性转移和异时性转移晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 4 Comparison of survival time between advanced colorectal cancer patients with synchronous metastases and metachronous metastases

对照1组和对照2组相比，死亡风险比HR为2.09(95%CI: 1.69~2.57,  $P<0.001$ )，见图5。健脾解毒方1组和健脾解毒方2组相比，死亡风险比HR为2.33(95%CI: 1.87~2.89,  $P<0.001$ )，见图6。

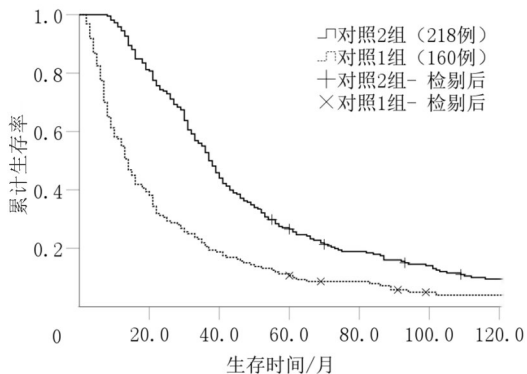


图5 对照1组和对照2组晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 5 Comparison of survival time between control group1 and group 2 of advanced colorectal cancer patients

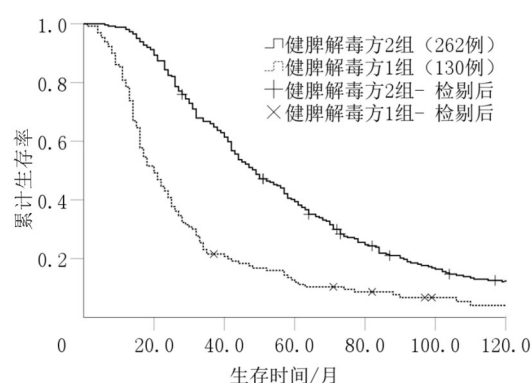


图6 健脾解毒方1组和健脾解毒方2组晚期大肠癌患者生存时间比较

Figure 6 Comparison of survival time between JJF group 1 and group 2 of advanced colorectal cancer patients

### 3.5 匹配后不同转移时间患者生存时间影响因素分析结果

老年人( $\geq 70$ 岁,  $HR=0.63$ ,  $95\%CI: 0.42\sim 0.95$ )、女性( $HR=0.67$ ,  $95\%CI: 0.47\sim 0.97$ )、组织分化2/3级( $HR=0.78$ ,  $95\%CI: 0.61\sim 0.99$ )、肝转移( $HR=0.64$ ,  $95\%CI: 0.47\sim 0.86$ )是晚期大肠癌同时性转移患者生存时间的影响因素。年龄 $<70$ 岁( $HR=0.79$ ,  $95\%CI: 0.63\sim 0.98$ )、女性( $HR=0.74$ ,  $95\%CI: 0.56\sim 0.97$ )、左半结肠( $HR=0.79$ ,  $95\%CI: 0.64\sim 0.98$ )、肝转移( $HR=0.70$ ,  $95\%CI: 0.55\sim 0.90$ )、化疗史( $HR=0.77$ ,  $95\%CI: 0.63\sim 0.93$ )是晚期大肠癌异时性转移患者生存时间的影响因素。同时性转移患者和异时性转移患者生存时间的Cox比例风险回归模型详见附件(请扫描本文二维码获取)。

## 4 讨论

中医学认为大肠癌属于“积聚”“肠癖”“脏毒”等范畴,多由饮食劳倦内伤以及正气不足、外邪内侵所致。《素问·痹论篇》言:“饮食自倍,肠胃乃伤”;《外科正宗·脏毒》载:“夫脏毒者,醇酒厚味,勤劳辛苦,蕴毒流注肛门,结成肿块”。国医大师周仲瑛教授倡导“癌毒”学说,认为结直肠癌需从湿热瘀毒、脾气亏虚进行论治<sup>[15]</sup>。我们认为,大肠癌复发转移的根本病机为脾虚毒结、夹湿夹瘀,主要是由于脾胃虚弱,酿生痰湿,损伤血络,搏结肠道,久蕴酿毒结聚而成。治疗以健脾解毒、除湿祛瘀为主,并加重补虚药的应用。健脾解毒方中选用白术、藤梨根、茯苓、大血藤、莪术、陈皮作为协定方药。其中白术健脾益气、燥湿化痰,藤梨根清热解毒、活血消肿,为君药;茯苓健脾渗湿、利水消肿,大血藤清热解毒、化瘀散结,

莪术破血行气、消癥散结,共为臣药;陈皮健脾理气化痰,为佐使药。诸药共奏健脾解毒、化湿祛瘀之效。本研究中共纳入874例晚期大肠癌患者,其中各亚组患者在年龄、肿瘤原发部位、肝转移、肺转移、确诊后手术史、肠梗阻方面差异有统计学意义,不具有可比性。为平衡组间协变量,对入组患者进行倾向性评分匹配,其中共770例患者匹配成功。匹配后各协变量均具有可比性,因此最终对770例患者进行了回顾性分析。首先分析健脾解毒方对晚期大肠癌患者生存时间的影响,结果显示健脾解毒方可以延长晚期大肠癌患者的生存时间,中位生存时间可达38个月。

近几年有研究表明,同时性转移肿瘤负荷更重<sup>[16]</sup>,代表一种更具侵袭性的肿瘤<sup>[17]</sup>,复发转移风险高,患者生存率低<sup>[18]</sup>。本研究,同时性转移患者五年生存率为11.2%,异时性转移患者五年生存率为33.5%,异时性转移患者的生存情况明显优于同时性转移患者,这与文献<sup>[19]</sup>报道一致。目前对于转移性大肠癌的治疗措施取决于患者原发肿瘤、转移灶和身体的状况。有研究报道,腹腔热灌注化疗<sup>[20]</sup>、及时的新辅助化疗加细胞减灭术<sup>[21]</sup>、姑息化疗<sup>[22]</sup>和化疗联合生物药治疗<sup>[23]</sup>对同时性转移患者的疗效有时会高于异时性转移患者。而本研究结果显示,健脾解毒方可显著延长异时性转移患者生存时间。Cox回归分析结果显示,健脾解毒方的疗效在女性、肝转移患者中存在优势,但此结果来自亚组分析,尚需进一步验证。

另外,鉴于异时性转移患者生存期较长,进一步分别比较同时性转移患者和异时性转移患者在不同干预措施下生存时间,结果显示,在健脾解毒方组人群中同时性转移患者和异时性转移患者生存时间风险比 $HR=2.33$ ( $95\%CI: 1.87\sim 2.89$ ),大于在对照组人群中二者的风险比 $HR=2.09$ ( $95\%CI: 1.69\sim 2.57$ ),即服用健脾解毒方后同时性转移患者死亡率的改善程度低于异时性转移患者。因此推测,健脾解毒方可能使异时性转移患者的获益更大。导致健脾解毒方的疗效在不同转移时间患者间存在差异的原因,可能与同时性和异时性转移肿瘤恶性程度不同以及健脾解毒方的组方思路有关。

综上,健脾解毒方可延长晚期大肠癌异时性转移患者生存时间,降低同时性转移患者死亡风险,其中大肠癌异时性转移患者从健脾解毒方中获益更多。本研究存在一些局限性:第一,该研究为回顾性研究,因数据较早,分子分型、新辅助化疗、靶

向治疗相关记录较少未进行统计分析;第二,中药服用时间可能是大肠癌患者生存时间的影响因素,本研究以连续服用中药至少6个月为治疗时间,未对患者服用中药时间进行分层分析;第三,我们根据以往经验在整个处方过程中采用辨病与辨证相结合的治疗方法,未对其恶性程度及疾病的证型变化进行区分治疗,后续将会对患者不同转移时间的证型变化过程进行进一步分析,以期优化治疗方案提供思路。

## 致谢

感谢上海市宝山区中西医结合医院肿瘤科、上海市肺科医院肿瘤科、上海市第七人民医院肿瘤科给予临床数据的支持。

## 参考文献

- [1] SIEGEL RL, MILLER KD, FUCHS HE, et al. Cancer Statistics, 2021 [J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(1): 7-33.
- [2] 郑莹, 王泽洲. 全球结直肠癌流行数据解读[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(1): 149-152.
- [3] 中国临床肿瘤学会指南工作委员会. 中国临床肿瘤学会(CSCO)常见恶性肿瘤诊疗指南 2020[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2020: 433-446.
- [4] BA L, WANG Q, WANG H, et al. Survival analysis and prognostic factors of palliative radiotherapy in patients with metastatic colorectal cancer: a propensity score analysis [J]. J Gastrointest Oncol, 2021, 12(5): 2211-2222.
- [5] JOHARATNAM-HOGAN N, WILSON W, SHIU KK, et al. Multimodal Treatment in Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) improves outcomes-The University College London Hospital (UCLH) experience [J]. Cancers (Basel), 2020, 12(12): 3545.
- [6] 吴乐霞, 张华堂, 方灿途, 等. 中医辨治结直肠癌肝转移的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2021, 3(3): 1-5.
- [7] 王曦好. 晚期结直肠癌方药挖掘、实验验证及其潜在机制分析[D]. 上海: 上海中医药大学, 2021.
- [8] 刘曼曼, 侯风刚. 王羲明教授治疗大肠癌经验撷菁 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(68): 13441-13442.
- [9] ENGSTRAND J, STRÖMBERG C, NILSSON H, et al. Synchronous and metachronous liver metastases in patients with colorectal cancer-towards a clinically relevant definition[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1): 228.
- [10] MA CX, GUAN X, WEI R, et al. The distinction of clinicopathological characteristics, treatment strategy and outcome in colorectal cancer patients with synchronous vs. metachronous bone metastasis [J]. Front Oncol, 2020, 10: 974. doi: 10.3389/fonc.2020.00974.
- [11] HOLCH JW, DEMMER M, LAMERSDORF C, et al. Pattern and dynamics of distant metastases in metastatic colorectal cancer[J]. Visc Med, 2017, 33(1): 70-75.
- [12] TAN EK, OOI L. Colorectal cancer liver metastases-understanding the differences in the management of synchronous and metachronous disease [J]. Ann Acad Med Singap, 2010, 39(9): 719-733.
- [13] 周岱翰. 中医肿瘤学[M]. 广州: 广东高等教育出版社, 2007: 213-215.
- [14] MOR V, LALIBERTE L, MORRIS JN, et al. The karnofsky performance status scale. An examination of its reliability and validity in a research setting [J]. Cancer, 1984, 53(9): 2002-2007.
- [15] 韦堂军, 赵智强. 周仲瑛运用抗癌解毒法治疗肠癌经验[J]. 中医杂志, 2015, 56(2): 99-101.
- [16] ZHENG P, REN L, FENG Q, et al. Differences in clinical characteristics and mutational pattern between synchronous and metachronous colorectal liver metastases [J]. Cancer Manag Res, 2018, 10(10): 2871-2881.
- [17] ZHANG C, CUI M, XING J, et al. Clinicopathologic features and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary colorectal cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2021, 23(2): 335-343.
- [18] COLLOCA GA, VENTURINO A, GUARNERI D. Different variables predict the outcome of patients with synchronous versus metachronous metastases of colorectal cancer [J]. Clin Transl Oncol, 2020, 22(8): 1399-1406.
- [19] BARTOLINI I, RINGRESSI MN, MELLI F, et al. Analysis of prognostic factors for resected synchronous and metachronous liver metastases from colorectal cancer [J]. Gastroenterol Res Pract, 2018, 11(6): 1-14.
- [20] HENTZEN JEKR, ROVERS KP, KUIPERS H, et al. Impact of synchronous versus metachronous onset of colorectal peritoneal metastases on survival outcomes after Cytoreductive Surgery (CRS) with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): a multicenter, retrospective, observational study [J]. Ann Surg Oncol, 2019, 26(7): 2210-2221.
- [21] BAKKERS C, LURVINK RJ, RIJKEN A, et al. Treatment strategies and prognosis of patients with synchronous or metachronous colorectal peritoneal metastases: a population-based study [J]. Ann Surg Oncol, 2021, 28(13): 9073-9083.
- [22] NISHIOKA Y, MORIYAMA J, MATOBA S, et al. Prog-

nostic impact of adjuvant chemotherapy after hepatic resection for synchronous and early metachronous colorectal liver metastases [J]. Dig Surg, 2018, 35 (3): 187-195.

[23] QUIREZE JUNIOR C, BRASIL AMS, MORAIS LK, et al. Metachronous colorectal liver metastases has better prognosis-is it true [J]. Arq Gastroenterol, 2018, 55 (3): 258-263.

### Effect of *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方) on Survival Time in Advanced Colorectal Cancer Patients with Synchronous and Metachronous Metastases: A Retrospective Analysis

DU Meilu, HOU Fenggang, SHI Qi, HAN Susu, YANG Yi, JIA Jianing, LIU Xing, SHI Chuan, YIN Xiaoling  
Shanghai Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200071

**ABSTRACT** **Objective** To explore the effect of *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方, JJF) on survival time in advanced colorectal cancer with synchronous and metachronous metastases. **Methods** Data were collected from the clinical records of patients with advanced colorectal cancer, including the general information and pathological type, tissue differentiation, metastatic site, previous treatment history, past medical history, diagnosis time, recurrence and metastasis time, and death time. Patients were divided into the synchronous and metachronous metastasis, with synchronous disease defined as distant metastases occurring within, and metachronous disease beyond 6 months of the primary diagnosis. According to whether or not JJF was taken, patients were divided into JJF group and control group (without JJF), and further JJF group1 and control group1 in patients with synchronous metastasis, and JJF group2 and control group2 in patients with metachronous metastasis. Propensity score matching (PSM) was used to further balance the covariates between groups. Survival time was the primary outcome. In addition, we used Kaplan-Meier curve to compare the survival time between JJF and control groups, as well as the Cox proportional hazards regression model to analyze the influence of covariates including age, gender, primary tumor site, differentiation grade, pathological type, metastatic site, operation history, chemotherapy history, and comorbidities on the overall survival in advanced colorectal cancer. **Results** A total of 874 patients were included before matching, and 770 patients remained after PSM including 290 patients with synchronous metastases (130 cases in the JJF group1 and 160 cases in the control group1) and 480 patients with metachronous metastases (262 cases in the JJF group2 and 218 cases in the control group2). The medium survival time for patients in the JJF group was 38 months, while that in the control group was 30 months, with the hazard ratio (HR) of 0.77 (95%CI 0.67-0.89,  $P<0.001$ ). The medium survival time in the JJF group1 and control group1 was 20 months and 14 months, respectively, and the difference was significant ( $P<0.05$ ) with a HR of 0.80 (95% CI 0.63-1.01). The medium survival time was 49 months in the JJF group2 and 37 months in the control group2 with significant difference ( $P<0.01$ ), and HR was 0.79 (95% CI 0.66-0.95). For synchronous and metachronous metastases, the medium survival time was 16 months and 42 months, respectively, and risk ratio of death was 2.23 (95%CI 1.92-2.59,  $P<0.001$ ). **Conclusion** JJF can prolong the survival time of advanced colorectal cancer patients with metachronous metastases and reduce the risk of death in patients with synchronous metastases, and metachronous metastases patients can benefit more from JJF than synchronous metastases.

**Keywords** colorectal cancer; synchronous metastases; metachronous metastases; *Jianpi Jiedu Formula* (健脾解毒方); survival time

(收稿日期: 2022-05-26; 修回日期: 2023-02-10)

[编辑: 王利芬]