

健脾法为基础的中医药干预对胃癌预后的影响

赵爱光, 蔡 泳, 杨金坤, 郑 坚, 沈克平

赵爱光, 杨金坤, 郑坚, 沈克平, 上海中医药大学附属龙华医院肿瘤一科
上海市 200032
蔡泳, 第二医科大学公共卫生学院预防医学教研室 上海市 200025
赵爱光, 女, 1968-04-28 生, 上海人, 汉族, 2001 年上海中医药大学博士,
副主任医师, 主要从事肿瘤临床和中医药防治消化道肿瘤的研究工作.
上海市科委青年科技启明星计划资助项目, No. 02QB14043
上海市教委研究基金资助项目, No. 01C06
通讯作者: 赵爱光, 200032, 上海市徐汇区宛平南路 725 号, 上海中医药大
学附属龙华医院肿瘤一科. Aiguang@hotmail.com
电话: 021-64385700 传真: 021-64398310
收稿日期: 2005-01-21 接受日期: 2005-02-16

Effect of Chinese Jianpi herbs on prognosis of gastric cancer

Ai-Guang Zhao, Yong Cai, Jin-Kun Yang, Jian Zheng,
Ke-Ping Shen

Ai-Guang Zhao, Jin-Kun Yang, Jian Zheng, Ke-Ping Shen, Department
of Oncology Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chi-
nese Medicine, Shanghai 200032, China

Yong Cai, School of Public Health, the Second Medical University of
Shanghai, Shanghai 200025, China

Supported by Shanghai Science and Technique Ministerial Foundation,
No. 02QB14043; and Shanghai High-Education Bureau Foundation, No.
01C06

Correspondence to: Dr. Ai-Guang Zhao, Department of Oncology,
Longhua Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine,
725 Wanping South Road, Shanghai 200032, China. aiguang@hotmail.com
Received: 2005-01-21 Accepted: 2005-02-16

Abstract

AIM: To evaluate the effect of Chinese *jianpi* herbal recipe
Wei Chang An (WCA) on the prognosis of gastric cancer.

METHODS: Univariate and Cox regressions were applied
to analyze the influence of the clinical, pathological and
therapeutic variables on the prognosis of 166 gastric can-
cer patients.

RESULTS: In univariate analysis, the significant prognos-
tic factors were the site of the tumor, the TNM stage,
surgery, chemotherapy and WCA. Multivariate analysis
suggested that the TNM stage, radical resection, and WCA
were independent prognostic factors. Patients who received
WCA demonstrated better prognosis independent of other
prognostic factors in multivariate analysis. The odds ratios
[Exp(B)] of stage II, III and IV were 0.091 (95% CI:
0.028-0.294), 0.038 (95% CI: 0.008-0.175) and 0.303 (95%
CI: 0.152-0.603), respectively. Exp(B) of WCA was 3.575
(95% CI: 1.768-7.228). The site of the tumor and chemo-

therapy had no influence on survival in multivariate analy-
sis ($P>0.05$).

CONCLUSION: Cox regression analysis is a proper sta-
tistical method for the evaluation of the effectiveness of
Traditional Chinese Medicine therapy on gastric cancer.
The Chinese *jianpi* herbal recipe WCA has important value
for improving the prognosis of gastric cancer.

Key Words: *Jianpi* herbal recipe; Gastric cancer; Prognosis

Zhao AG, Cai Y, Yang JK, Zheng J, Shen KP. Effect of Chinese *Jianpi*
herbs on prognosis of gastric cancer. Shijie Huaren Xiaohua Zazhi
2005;13(9):1055-1058

摘要

目的: 探讨比例风险模型(Cox 模型)在中医药治疗胃癌
疗效评价中的运用, 研究健脾法为基础的中医药治疗
对胃癌预后的影响作用.

方法: 采用单因素及 Cox 多因素回归分析了 166 例胃癌
患者临床病理因素及治疗措施对预后的影响.

结果: 单因素分析表明, 胃癌预后与肿瘤原发部位、
临床病理分期、手术方式、化疗及健脾法为基础的中药
胃肠安治疗相关. Cox 多因素回归分析表明: 临床病理分
期、手术方式及中药胃肠安治疗是影响胃癌预后的独
立因素. 临床病理分期以 I 期为参照, II 期、III 期
及 IV 期的相对危险度分别为 0.091、0.038 及 0.303; 手
术方式中以根治术为参照, 姑息切除术改造及探查术
的相对危险度分别为 0.054、0.128; 中药胃肠安的相对
危险度为 3.575. 而肿瘤原发部位、化疗则未显示为独
立预后因素($P>0.05$).

结论: 比例风险模型在中医药治疗胃癌的疗效评价中是
适合和有价值的方法; 健脾法为基础的中医药治疗是改
善胃癌预后的有效干预措施.

关键词: 健脾法; 胃癌; 预后

赵爱光, 蔡泳, 杨金坤, 郑坚, 沈克平. 健脾法为基础的中医药干预对胃癌预
后的影响. 世界华人消化杂志 2005;13(9):1055-1058
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/13/1055.asp>

0 引言

胃癌是最常见的恶性肿瘤之一, 死亡率仍居首位^[1-3].

比例风险模型是目前肿瘤疗效评价和预后因素分析中最重要和运用最广泛的多变量分析方法^[4-5],但在中医药治疗胃癌的疗效评价中尚未见将此模型引入的文献报道,我们采用此模型评价健脾法为基础的中医药对胃癌预后的影响,探讨中医药治疗在胃癌综合治疗中的作用如下。

1 材料和方法

1.1 材料 1987-1/1999-11住院有完整TNM分期信息,能够按照1997年国际抗癌联盟UICC的胃癌TNM分期法^[8]重新进行临床病理分期的胃癌患者166例。排除转移性胃癌患者。手术有根治术,姑息切除术,改道或探查术。化疗需完成3个周期以上。

1.2 方法 健脾法为基础的中药复方胃肠安方加减治疗,持续12 wk以上。胃肠安基本处方山炒白术12 g,茯苓30 g,白扁豆30 g,红藤30 g,生牡蛎30 g,夏枯草9 g组成,采用水煎剂,每日1剂,分2-4次服。住院病例1 wk,门诊随访病例2 wk根据临床辩证结果,在胃肠安基本处方基础上相应加减某些单味药一次。门诊随访、定期信访及电话随访,直至观察截止日期2004-11-30或出现最终结局。数据采用统一表格收集病例的一般情况、诊治信息形成一览表并录入计算机。对有关信息编码赋值。连续变量以四分数为标准划分为等级变量进行分组(年龄除外);多因素分析时将分类变量量值为二值变量(表1)。生存时间计算:手术患者以手术日、未手术者以胃镜病理诊断之日起至死亡或最后接触日。

表1 胃癌病例变量赋值表

变量	赋值
性别(SEX)	男:1;女:2
原发部位(LOCUS)	贲门胃底部:1;胃体胃窦部:2;皮革胃:3
病理类型(PATHOLO)	腺癌:1;低分化腺癌:2;黏液腺癌、印戒细胞癌及未分化癌:3
临床病理分期(STAGE)	I期:1;II期:2;III期:3;IV期:4
手术(SURG)	根治术:1;姑息切除术:2;改道及探查术:3;未手术:4
化疗(CHEM)	未行或不足3个周期者:0;完成3个周期及以上:1
中药胃肠安(WCA)	未用:0;胃肠安:1
胃肠安介入时间(BEGIN)	诊断/术后3 mo内:1;诊断/术后3-6 mo:2;诊断/术后6-12 mo:3;诊断/术后12 mo后:4

统计学处理 单因素分析:应用Kaplan-Meier法估计生存率,各因素组间生存分布差异采用Log-rank

进行显著性检验。多变量分析:应用Cox模型进行预后因素分析。以上处理均以SPSS10.0软件在微机上完成。

2 结果

共得到有效病例166例。全部病例均经病理学证实。全部病例中完全数据159例,占95.8%,截尾数据66例,占39.8%,其中失访28例,失访率16.7%。年龄24-80岁;男92例,女74例(表2)。1,3,5,7,10 a生存率分别为64.03%,46.42%,43.29%,41.03%和39.48%,中位数生存期为42.95 mo。

表2 胃癌病例的基本资料

临床病理分期(STAGE)	I期:22例 II期:20例 III期:57例 IV期:67例
手术(SURG)	根治术:120例 姑息切除术:26例 改道及探查术:13例 未手术:8例
化疗(CHEM)	未行或不足3个周期者:57例 完成3个周期及以上:109例
中药胃肠安(WCA)	未服:37例 服用者:129例

2.1 单因素分析 肿瘤部位、临床病理分期、手术方式、化疗及中药胃肠安治疗影响胃癌的预后,而性别、年龄、病理类型则不是影响生存期的因素。中药胃肠安治疗组的1,3,5 a生存率分别为78.03%,57.13%,54.06%,中位生存期102.36 mo,而未用中药的对照组的1,3,5 a生存率分别为14.23%,8.54%,5.69%。中位生存期9.52 mo。

2.2 多因素分析 影响胃癌生存独立的预后因素分别是临床病理分期($P<0.01$)、手术方式($P<0.01$)和中药胃肠安治疗($P<0.01$)。临床病理分期中以I期为参照,II期、III期及IV期的相对危险度分别为0.091,0.038及0.303;手术方式中以根治术为参照,姑息切除术改道及探查术的相对危险度分别为0.054,0.128;中药胃肠安的相对危险度为3.575(表3)。而肿瘤原发部位、化疗虽然在单因素分析中与胃癌生存有关,但在最终的多变量模型中却未能显示其为有意义的预后因素($P>0.05$)。

3 讨论

在我国中药特别是复方在胃癌的治疗中发挥了一定的作用^[6-9]。采用胃癌总生存期的改善这一疗效评价金标准,中医药的疗效究竟如何?在手术、化疗等相结合

表3 胃癌比例风险模型分析结果

因子	回归系数 B	标准误 sx	统计量 Wald 值	P值	相对危险度 Exp(B)	95%CI for Exp (B)	
						lower	upper
I期			29.884	0.000			
II期	-2.392	0.597	16.070	0.000	0.091	0.028	0.294
III期	-3.282	0.786	17.449	0.000	0.038	0.008	0.175
IV期	-1.195	0.352	11.541	0.001	0.303	0.152	0.603
根治术			12.720	0.005			
姑息切除术	-2.910	0.966	9.073	0.003	0.054	0.008	0.362
改造及探查术	-2.056	0.949	4.697	0.030	0.128	0.020	0.821
中药胃肠安	1.274	0.359	12.574	0.000	3.575	1.768	7.228

的胃癌综合治疗方案中中医药是否具有独立的治疗作用? 是当前中医药防治胃癌临床研究领域内值得深入探讨的问题。我们采用比例风险模型, 将健脾为基础的中药复方胃肠安治疗纳入胃癌的预后因素的综合分析中, 评价其在胃癌综合治疗中的作用和意义。结果显示, 临床病理分期(pTNM 分期)仍是影响胃癌预后的重要指标, 与文献[10-11, 22-23]报道一致。pTNM 分期包含了肿瘤浸润深度、淋巴结转移、远处转移, 可综合反应肿瘤的生物学行为和进展情况。特别是近年来的研究认为在淋巴结转移中, 不仅分布的部位且淋巴结阳性的数目与胃癌预后相关^[24]。在治疗性因素中, 根治性手术无疑是最重要的保护性因子^[12], 我们的结果也证实了这一点。研究结果同时表明, 健脾为基础的中药复方胃肠安治疗是影响胃癌预后的保护性因子, 提示中药胃肠安治疗在胃癌的综合治疗中具有独立的治疗作用。

长期以来, 研究者主张“脾”为胃癌的“病本”, 病因病机与“虚”、“痰”、“瘀”、“毒”有关, 其中尤以脾胃虚弱为胃癌发生与发展的一个基本因素, 形成了以健脾理气为基础, 结合清热解毒, 软坚化痰的中药复方胃肠安作为胃癌治疗的基础用方。既往研究已经显示胃肠安复方治疗进展期胃癌的生存率较MMF方案化疗为高, 胃肠安组生存质量优于化疗组^[6]。以上临床研究的结果在ENNG 诱发皮革样胃癌的模拟临床治疗对比研究、人胃癌细胞株SGC-7901裸小鼠皮下移植瘤和裸小鼠胃原位移植瘤等多种动物模型中证实^[13-14]。机理研究发现上述胃肠安复方有抑制胃癌细胞增殖、诱导凋亡并影响某些凋亡调节相关基因表达的作用^[15]。本结果从多变量分析角度再次证实中药复方胃肠安在胃癌综合治疗中具有明确的、独立的治疗作用, 且与以往的随机分层配对的研究结果^[6]一致, 表明比例风险模型在中医药治疗胃癌的疗效评价中是适合和有价值的方法。多变量模型是一种在统计学上排除混杂因素的极好工具, 无论临床设计是否

随机, 具有校正可能的混杂以识别与预后有关的因素; 对各组基线间存在的差别进行校正以及疾病预后的估计、疾病诊断的确定等很多用途。采用多变量分析可以近似地达到组间的均衡性而使大量的、非随机条件下的临床资料得到合理的分析、利用。因此在肿瘤疗效评价和预后因素分析中受到广泛重视和运用。我们以比例风险模型评价中医药治疗对胃癌生存的影响, 为在中医药治疗肿瘤的疗效评价中引入多变量分析的相关统计方法作了方法学上的初步探索。

本次研究中原发肿瘤年龄、肿瘤部位、肿瘤组织类型均未在Cox 模型中显示为有意义的预后因素。与有些文献[16]的结果一致, 也可能与样本例数较少有关, 仍需进一步研究。而化疗因素最终未进入模型的原因可能与以下因素有关:样本例数较少;采用的化疗药物和方案较传统, 一些新的药物和方案尚未进入观察病例, 因此未得到化疗在延长胃癌生存期方面的疗效结果。另一方面, 对于晚期病例, 不少研究表明:化疗的有效率并不与长生存率并存^[17-19]。而术后病例, 辅助化疗是否可降低胃癌复发和转移率, 延长生存期, 报道也不一^[20-21]。因此, 尽管近年来胃癌化疗的有效率不断提高, 其对远期生存的影响仍需作深入的研究。

4 参考文献

- Otsuji E, Yamaguchi T, Sawai K, Hagiwara A, Taniguchi H, Takahashi T. Recent advances in surgical treatment have improved the survival of patients with gastric carcinoma. *Cancer* 1998;82:1233-1237
- Nakajima T, Nashimoto A, Kitamura M, Kito T, Iwanaga T, Okabayashi K, Goto M. Adjuvant mitomycin and fluorouracil followed by oral uracil plus tegafur in serosa-negative gastric cancer:a randomised trial. *Gastric Cancer Surgical Study Group. Lancet* 1999;354:273-277
- Cirera L, Balil A, Batiste-Alentorn E, Tusquets I, Cardona T, Arcusa A, Jolis L, Saigó E, Guasch I, Badia A, Boleda M. Randomized clinical trial of adjuvant mitomycin plus tegafur in patients with resected stage III gastric cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:3810-3815
- Borie F, Rigau V, Fingerhut A, Millat B; French Association for Surgical Research. Prognostic factors for early gastric cancer in France: Cox regression analysis of 332 cases. *World J Surg*

- 2004;28:686-691
- 5 Zhang CW, Zou SC, Shi D, Zhao DJ. Clinical significance of preoperative regional intra-arterial infusion chemotherapy for advanced gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2004;10:3070-3072
- 6 邱佳信, 贾筠生, 杨金坤, 郑坚, 郑嘉昌, 唐茱娣, 王楠, 沈克平, 庞惠芳, 计高荣, 钦丹萍, 李裕民, 周学义, 骆学新, 刘铭升, 邱志芳, 曹林华, 董茂芝. 健脾法为主治疗晚期胃癌的探讨. 中医杂志 1992;8:23-25
- 7 Yang JK, Zhen J, Shen KP. Clinical study on post-operative metastasis prevention of progressive stage of gastric cancer by weichang'an. *Zhongguo Zhongxiyi Jiehe Zazhi* 2003;23:580-582
- 8 Shimada K, Ajani JA. Adjuvant therapy for gastric carcinoma patients in the past 15 years:a review of western and oriental trials. *Cancer* 1999;86:1657-1668
- 9 王冠庭, 朱金水, 徐文玉, 王易, 周阿高. 扶正抗癌冲剂结合化疗治疗晚期胃癌的临床与实验研究. 华人消化杂志 1998;6:214-218
- 10 Bando E, Yonemura Y, Taniguchi K, Fushida S, Fujimura T, Miwa K. Outcome of ratio of lymph node metastasis in gastric carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2002;9:775-784
- 11 Bozzetti F, Bonfanti G, Morabito A, Bufalino R, Menotti V, Andreola S, Docia R, Gennari L. A multifactorial approach for the prognosis of patients with carcinoma of the stomach after curative resection. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162:229-234
- 12 Allgayer H, Heiss MM, Schhildberg FW. Prognostic factors in gastric cancer. *Br J Surg* 1997;84:1651-1664
- 13 赵爱光, 杨金坤, 赵海磊. 健脾中药诱导人胃癌细胞裸小鼠移植瘤细胞凋亡的实验研究. 世界华人消化杂志 2000;8:737-740
- 14 赵爱光, 赵海磊, 杨金坤, 颜雯, 刘静, 唐茱娣. 人胃癌原位移植模型中宿主肺部转移的探讨. 中国中西医结合消化杂志 2001;9:198-200
- 15 Zhao AG, Zhao HL, Yan JK, Tang LD. Effects of Chinese Jianpi herbs on cell apoptosis and related gene expression in human gastric cancer grafted onto nude mice. *World J Gastroenterol* 2002;8:792-796
- 16 张成武, 邹寿椿, 裴华森, 赵大建, 施敦. 胃癌预后指标的多因素回归分析. 中华胃肠外科杂志 2002;5:113-116
- 17 Vanhoefen U, Rougier P, Wilke H, Ducreux MP, Lacave AJ, Van Cutsem E, Planker M, Santos JG, Piedbois P, Paillot B, Bodenstein H, Schmoll HJ, Bleiberg H, Nordlinger B, Couvreur ML, Baron B, Wils JA. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer:A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Group. *J Clin Oncol* 2000;18:2648-2657
- 18 Ohtsu A, Shimada Y, Shirao K, Boku N, Hyodo I, Saito H, Yamamichi N, Miyata Y, Ikeda N, Yamamoto S, Fukuda H, Yoshida S; Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). Randomized phase III trial of fluorouracil alone versus fluorouracil plus cisplatin versus uracil and tegafur plus mitomycin in patients with unresectable, advanced gastric cancer: The Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9205). *J Clin Oncol* 2003;21:54-59
- 19 Kim NK, Park YS, Heo DS, Suh C, Kim SY, Park KC, Kang YK, Shin DB, Kim HT, Kim HJ. A phase III randomized study of 5-fluorouracil and cisplatin versus 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin C versus 5-fluorouracil alone in the treatment of advanced gastric cancer. *Cancer* 1993;71:3813-3818
- 20 Hermans J, Bonenkamp JJ, Boon MC, Bunt AM, Ohshima S, Sasako M, Van de Velde CJ. Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: Meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* 1993;11:1441-1447
- 21 Earle CC, Maroun JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients:revisiting a meta-analysis of randomised trials. *Eur J Cancer* 1999;35:1059-1064
- 22 Klein Kranenburg E, Hermans J, van Krieken JH, van de Velde CJ. Evaluation of the 5th edition of the TNM classification for gastric cancer:improved prognostic value. *Br J Cancer* 2001;84:64-71
- 23 Kim JP, Kim YW, Yang HK, Noh DY. Significant prognostic factors by multivariate analysis of 3926 gastric cancer patients. *World J Surg* 1994;18:872-877
- 24 Weitz J, D'Angelica M, Gonan M, Klimstra D, Coit DG, Brennan MF, Karpeh MS. Interaction of splenectomy and perioperative blood transfusions on prognosis of patients with proximal gastric and gastroesophageal junction cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:4597-4603

编辑 潘伯荣 审读 张海宁

ISSN 1009-3079 CN 14-1260/R 2005年版权归世界胃肠病学杂志社

• 消息 •

2005年亚太消化系疾病周会议通知

本刊讯 由APDW2005组委会主办, 亚太胃肠病学会(APAGE)、亚太消化内镜学会(APSDE)、亚太肝病研究会(APASL)和国际消化外科协会(ISDS)联合举办的2005年亚太消化系疾病周(Asian Pacific Digestive Week 2005, 简称APDW2005)将于2005-09-25/2005-09-28在韩国汉城举行.

1 相关内容

会议主题为“亚洲胃肠疾病新发现”, 会议过程使用英语, 所有打印资料均以英文表达.摘要截稿日期为2005-06-15, 前期注册日期定于2005-06-30终止.

2 联系方式

大会秘书长: Jin-Ho Kim, M.D., Professor of Unin. of Ulsan, #1510 Hyosung Olympic Count II, 175-12, Chamsil-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-220, Korea. 电话: +82-2-412-0673; 传真: +82-2-412-0674. Email: jhkm@amc.seoul.kr

请登陆APDW2005网站(www.APDW2005.org)获取详细信息.