



# 团 体 标 准

T/CACM 1407—2022

## 结直肠癌化疗期中医诊疗指南

Guidelines for diagnosis and treatment of colorectal cancer during chemotherapy  
with traditional Chinese medicine intervention

2022-07-27 发布

2022-07-27 实施

中 华 中 医 药 学 会 发 布

# 目 次

前言.....	II
引言.....	III
1 范围.....	1
2 规范性引用文件.....	1
3 术语和定义.....	1
4 结直肠癌化疗期流行病学特点.....	2
5 结直肠癌化疗期发病机制和病因病机.....	2
5.1 现代医学的病因及发病机制.....	2
5.2 中医病因病机.....	2
6 中医诊断与辨证分型.....	2
6.1 中医诊断与辨证分型依据.....	3
6.2 脾胃不和证.....	3
6.3 脾肾两虚证.....	3
6.4 外感风热证.....	3
7 治疗.....	3
7.1 根据结直肠癌化疗期中医辨证分型推荐方药.....	3
7.2 中医治疗方法及注意事项.....	4
7.3 中成药应用及使用注意事项.....	4
8 临床问题、推荐意见及证据描述.....	4
附录 A (资料性) 本文件编写组成员.....	11
附录 B (资料性) 证据分级建议及方法学质量评价标准.....	13
附录 C (资料性) 2017 年《AJCC 癌症分期手册》(第八版) 提出的 TNM 分期.....	19
附录 D (资料性) 临床问题形成过程及清单.....	21
附录 E (资料性) 证据来源及证据筛选流程.....	22
附录 F (资料性) 证据检索流程.....	24
附录 G (资料性) 中成药证据来源及证据筛选流程.....	25
参考文献.....	26

## 前 言

本文件按照 GB/T 1.1-2020《标准化工作导则 第1部分：标准化文件的结构和起草规则》的规定起草。

请注意本文件中的某些内容可能涉及专利。本文件的发布机构不承担识别专利的责任。

本文件由中国中医科学院西苑医院提出。

本文件由中华中医药学会归口。

本文件主要起草单位：中国中医科学院西苑医院。

本文件参与起草单位：北京大学肿瘤医院、天津市人民医院、首都医科大学附属北京朝阳医院、民航总医院、江苏省中医院、广东省中医院、上海中医药大学附属龙华医院、河南省人民医院、郑州市中医院、郑州市第三人民医院、中国人民大学、北京中医药大学。

本文件主要起草人（按姓氏首字母顺序排列）：杨宇飞。

本文件参与起草人（按姓氏首字母顺序排列）：仓顺东、程建平、陈楠、初玉平、刁德昌、费宇彤、何斌、刘建平、李萍萍、覃霄燕、孙凌云、吴存恩、许云、易丹辉、赵爱光、曾宝珠、张彤、张春泽。

本文件编写组成员见附录 A。

## 引 言

结直肠癌是常见的消化道恶性肿瘤之一，据世界卫生组织国际癌症研究机构（IARC）发布的全球癌症统计<sup>[1]</sup>，2020年全球新增结直肠癌患者190多万例，发病占比10%，居世界排名第三，新增死亡病例90多万例，死亡率9.4%，排名世界第二。其中我国2020年新增结直肠癌患者50多万例，发病占比12.2%，全国排名第二，新增死亡病例20多万例，死亡率9.5%，全国排名第五。对于早中期结直肠癌患者，根治性手术是主要的治疗手段，同时给予术后辅助化疗。

化疗在杀灭肿瘤细胞的同时，会对机体正常组织造成损伤，表现出一系列化疗毒副作用，如胃肠道反应、骨髓抑制、免疫功能下降、肝肾功能损伤等<sup>[2]</sup>。这些不良反应的发生会导致化疗药物剂量减量或者中断治疗，从而降低疗效。临床常用的药物5-羟色胺3(5-HT<sub>3</sub>)受体拮抗剂、皮质类固醇、神经激肽1(NK-1)受体拮抗剂、造血生长因子等防治化疗不良反应，虽有一定效果，但副作用较明显<sup>[3,4]</sup>。大量研究证实中医药作为一种全身性疗法，其遵循辨证施治，结合患者症状及体征，对疾病进行综合判断，再提出治疗方案。整体观念较强，采取扶正培本的等治则，起到减毒增效的效果<sup>[5]</sup>。

为进一步规范结直肠癌化疗期中医诊疗，根据《世界卫生组织指南制定手册》<sup>[6]</sup>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》<sup>[7]</sup>以及中华中医药学会团体标准管理办法等相关要求，结合中医诊疗的特色以及国内临床的特点，参考国家中医药管理局医政司发布的《24个专业105个病种中医诊疗方案》<sup>[8]</sup>，制定本文件。

# 结直肠癌化疗期中医诊疗指南

## 1 范围

本文件规定了结直肠癌根治术后辅助化疗期间中医证候诊断标准、治疗方案的内容。

本文件适用于结直肠癌根治术后辅助化疗期患者。

本文件适合各等级医院肿瘤科专业的中医(中西医结合)执业医师及经过中医培训的西医临床执业医师,相关的护理人员 and 药师也可参考。

## 2 规范性引用文件

本文件没有规范性引用文件。

## 3 术语和定义

下列术语和定义适用于本文件。

### 3.1

**结直肠癌** colorectal cancer

结肠或直肠的恶性上皮性肿瘤。

注1: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、乙状结肠恶性肿瘤、直肠恶性肿瘤等<sup>[9]</sup>。

注2:结直肠癌属于中医“内科癌病、积聚、脏毒、肠风、肠癖、锁肛痔”等范畴。

### 3.2

**辅助化疗** adjuvant chemotherapy

在根治性手术后给予的辅助性药物治疗,希望在采取有效的局部治疗后,针对潜在转移病灶,防止复发而进行的化疗<sup>[9]</sup>。

### 3.3

**中医干预** traditional Chinese medicine intervention

辨证论治口服中药汤剂、口服中成药、中药注射剂、中医非药物治疗(针刺、艾灸、拔罐、食疗、音疗、导引术等)。

### 3.4

**西医常规治疗** conventional therapy of western medicine

根治性手术联合辅助化疗联合或不联合对症支持治疗。

注：包括但不限于止吐、止泻、保肝、抗感染、升白、升血小板、营养支持等治疗。

#### 4 结直肠癌化疗期流行病学特点

40%~50% 的结直肠癌患者发现时为早中期，高危Ⅱ期及Ⅲ期结直肠癌根治术后进行辅助化疗（3个~6个月）能够提高根治率20%~30%<sup>[10]</sup>。研究表明，约1/2患者在辅助化疗期间经历过至少1次3级~4级化疗不良事件（消化道毒副反应/骨髓抑制）<sup>[11]</sup>。中草药可以有效防治结直肠癌化疗引起的不良反应，有利患者完成对应的化疗周期，且安全性高<sup>[12]</sup>。

#### 5 结直肠癌化疗期发病机制和病因病机

##### 5.1 现代医学的病因及发病机制

5.1.1 目前化疗后恶心、呕吐的发病机制尚未完全明确。恶心是一种主观感受，很难被确切描述，通常被认为是呕吐前胃部的一种感受，与多巴胺、组胺和毒蕈碱受体相关，化疗所致呕吐的受体分布在延脑极后区，在肠嗜铬细胞附近的迷走神经末端也发现了这些受体。传入神经将信号传到脑干，进行呕吐反射处理，再将传出信号传递到不同的器官和组织，诱导呕吐<sup>[13]</sup>。化疗引起的腹泻受多种因素影响，但其共同病理生理机制是化疗药物对细胞的直接凋亡作用和其导致的炎症、氧化应激等导致的进一步肠黏膜上皮细胞的凋亡<sup>[14]</sup>。

5.1.2 化疗导致骨髓抑制可能与化疗诱导的造血干细胞自我更新和储备能力下降有关，可能的机制包括以下几个方面：

- a) 化疗诱导的细胞死亡、凋亡致使造血干细胞数量减少；
- b) 化疗诱导的造血干细胞衰老，导致造血干细胞的复制能力发生变化；
- c) 化疗损伤造血微环境，导致造血干细胞自我更新能力下降<sup>[15]</sup>。

5.1.3 神经毒性主要是由神经元的毒性作用引起的，神经病理性疼痛是因外周神经过度兴奋和中枢致敏导致，而非神经细胞的作用<sup>[16]</sup>。化疗导致轴突、背根神经节和表皮神经纤维末端的分支受损而出现相关神经症状，而髓鞘不受影响，这与氧化应激反应、线粒体损伤、神经生长因子的作用及单核苷酸多态性等相关<sup>[17]</sup>。

##### 5.2 中医病因病机

中医认为，脾胃与消化道关系最为密切，化疗损伤脾胃，导致脾胃功能失常，而致纳食不佳、恶心、呕吐、腹泻、便秘等<sup>[18]</sup>。化疗致中焦脾胃受损，造成水谷受纳、腐熟功能下降，不能“泌别清浊”，精微物质运化不利，造成气血生化无源，新血不生，故气血亏虚；肾主骨生髓，为先天之本，《景岳全书》云：“血即精之属也，肾为水脏，主藏精而化血”，髓居骨中，化生血液，这是血液生成最主要的来源，肾精是否充足与骨髓造血的潜能呈正相关<sup>[19]</sup>。对于恶性肿瘤化疗致外周神经病变来讲，多属于“后天之因”。《景岳全书·痿论》：“元气败伤，则精虚不能灌溉，血虚不能营养者，亦不少矣。”化疗后，引起正气损伤，脾失健运，导致卫气营血生化乏源，四肢、经脉、肌肉失养，则会出现手足麻木，四肢无力，肌肉萎缩等症状<sup>[20]</sup>。

#### 6 中医诊断与辨证分型

## 6.1 中医诊断与辨证分型依据

根据 GB/T 16751.1-1997、《中医诊断学》<sup>[21]</sup>、《临床中医内科学》<sup>[22]</sup>《24 个专业 105 个病种中医诊疗方案》<sup>[8]</sup>等，结直肠癌被诊断为“肠癌”，结直肠癌化疗期临床主要表现根据化疗不同时间有所不同，在化疗第一周主要表现为恶心、呕吐、食欲不振、腹泻或便秘，舌象表现为舌淡白、齿痕和苔白腻，脉象表现为虚弦。在第二周主要表现为乏力气短，动则更甚，腰膝酸软，面色苍白，腹部冷痛，舌象表现为舌淡胖，有齿痕，苔白滑，脉象表现为沉细弱。

参考国家中医药管理局十一五结直肠癌专病建设组长单位西苑医院肿瘤科方案，目前此方案正在国家科技部十三五中医药现代化重点研发计划进行多中心随机对照临床研究验证，化疗期结直肠癌患者均会出现不同程度的胃肠道反应和/或骨髓抑制(包括粒细胞减少和/或红细胞减少和/或血小板减少)，在骨髓抑制期易并发上呼吸道感染，辨阶段辨证分型见 6.2~6.4<sup>[23-28]</sup>。

### 6.2 脾胃不和证

多出现于每周期化疗第 1 周。

主证：恶心，呕吐，食欲不振，胸脘痞胀，或胃脘嘈杂，或食后腹胀。

次证：嗳气肠鸣，大便不调（腹泻或者便秘），舌淡红，苔薄黄，脉虚弦。

### 6.3 脾肾两虚证

多出现于每周期化疗第 2 周~第 3 周。

主证：头晕乏力，腰膝酸软，夜尿频数。

次证：纳差、腹胀、四肢关节不适，舌淡胖，有齿痕，脉沉细，两尺弱。

### 6.4 外感风热证

在整个化疗期均可出现，特别是骨髓抑制白细胞减少时，所出现的病毒与细菌感染期。

主证：鼻塞，流涕，或咽痛，或头痛。

次证：身热，咳嗽，舌苔薄白微黄，舌边尖红，脉浮数或脉浮而无力。

## 7 治疗

### 7.1 根据结直肠癌化疗期中医辨证分型推荐方药。

#### 7.1.1 脾胃不和证

多出现于每周期化疗第 1 周，建议在化疗前 1 天开始口服推荐方药。治以健脾和胃，降逆止呕，六君安胃方：太子参、茯苓、炒白术、陈皮、姜半夏、炙甘草组成。

#### 7.1.2 脾肾两虚证

多出现于每周期化疗第 2 周~第 3 周，建议每周期化疗第 2 周开始口服推荐方药。治以健脾补肾，益精填髓，芪菟二至方：生黄芪、菟丝子、女贞子、墨旱莲、补骨脂、当归组成。

#### 7.1.3 外感风热证

在整个化疗期均可出现，建议化疗期间患者备用，可用颗粒剂。治以辛凉解表、清热解毒，银翘散合桑菊饮加减：金银花、桔梗、苦杏仁、芦根、连翘、炙甘草、桑叶、菊花等组成。

#### 7.1.4 在以上证型及方药基础上可对症加减

纳差：鸡内金、炒三仙、木香、砂仁。

便秘：大黄（后下）、枳实、厚朴、麻子仁、瓜蒌仁、肉苁蓉、莱菔子等。

腹泻：加党参、干姜、黄芩、黄连、葛根等。

四肢末端麻木、疼痛、肢端感觉减退和精细运动丧失：生黄芪、桂枝、赤芍、白芍、当归、大枣、生姜。

#### 7.2 中医治疗方法及注意事项

在西医标准联合化疗期间，中医汤药应以扶正为主，不加祛邪药物，基本大法以健脾补肾为主。如果不应用辨证汤药，可使用益气养血、健脾补肾功效的扶正类中成药，如含有黄芪、人参、阿胶、当归、女贞子等中药成分的药物。不宜使用含有毒成分的抗肿瘤中成药，如含有马钱子、蟾酥、斑蝥、雄黄等中药成分的药物，以免增加毒副作用。以上建议不适用于单药化疗或单纯靶向治疗期。

针刺、艾灸、五行音乐疗法、中医食疗等可在结直肠癌任何治疗时期应用，建议中医肿瘤专科大夫与上述各科医师共同指导应用。

根治术后无复发转移的结直肠癌，慎用按摩、拔罐和与光、磁、电相结合的其他中医疗法。转移性结直肠癌禁用上述治疗方法。

中医导引（八段锦、五禽戏、太极、易筋经等）治疗方法可在肿瘤和康复医师的共同指导下，在各阶段应用。

#### 7.3 中成药应用及使用注意事项

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，如无法耐受则需停药。1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。

通过系统检索在国家医保目录中规定应用于结直肠癌化疗期且有明确临床证据（Meta 分析或 RCT 研究）可改善结直肠癌术后化疗引起胃肠道反应或骨髓抑制或神经毒性或生活质量或提高化疗完成率的中成药，通过试验报告的综合标准（Consolidated standards of reporting trials, CONSORT）对检索到的文献进行评价，其质量均较差，故未在本文件中做出推荐。

### 8 临床问题、推荐意见及证据描述

#### 8.1 在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善胃肠道反应是否具有优势？

##### 8.1.1 推荐意见

辨证论治汤药：现有证据表明在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，辨证论治汤药联合西药常规治疗对于改善胃肠道反应具有优势。应用健脾益气方药减轻结直肠癌术后化疗引起的胃肠道反应，

应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤，应用较多的药物是黄芪、白术、党参、陈皮、法半夏、茯苓、甘草。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药减轻化疗引起的胃肠道反应。（II级，弱推荐）

考虑清热解毒、化痰散结类有毒性中药有可能加剧化疗期间化疗毒性，因此在应用健脾益气或健脾补肾的基础上慎用此类中药。（II级，弱推荐）

### 8.1.2 证据描述

1 项 Meta 分析<sup>[29]</sup>共纳入 34 项 RCTs，样本量从 30 到 122 不等，共涉及 2282 名结直肠癌术后辅助化疗患者。34 篇文献均提到随机，20 篇文献明确表明采用随机数字表法，1 篇文献采用统计软件生成随机数字法，1 篇文献采用抽签的方式，1 篇文献采用区组随机的方式。10 篇文献未提具体的随机方式，1 篇文献采用病例号尾数奇偶数方式随机。34 篇文献均未提及如何进行分配序列隐藏和盲法。3 篇文献报告了剔除和脱落病例，缺失病例数少，组间缺失的人数和原因相似。34 篇研究均未提供研究方案，但文献研究内容中所期望的结局指标在结果展示中都有报告。通过以上各方面的评价，文献质量总体较低，因而影响了本系统评价的证据强度，应用 AMSTAR2 对该 Meta 分析评价结果为极低质量。

7 项 RCTs 评估了试验组（262 例，中药联合化疗）和对照组（259 例，单纯化疗）对胃肠道反应发生率的影响， $I^2=30\%<50\%$ ，试验组和对照组胃肠道反应发生率 RR 值 0.47[0.38, 0.57]，差异有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低胃肠道反应的发生率。7 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准，其中 5 项研究应用 FOLFOX 化疗方案，1 项研究应用 CapeOX 化疗方案，1 项研究应用 FC 化疗方案，试验组患者在化疗的基础上 6 项研究为联合口服辨证论治汤药，1 项研究为联合口服华蟾素胶囊，本研究未纳入安全性指标，未采用盲法等，文献质量偏低。口服中药时间从 1 周到 18 周不等，治疗期间两组患者，试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

15 项 RCTs 评估了试验组（468 例，中药联合化疗）和对照组（455 例，单纯化疗）对腹泻发生率的影响， $I^2=0\%<50\%$ ，试验组和对照组腹泻发生率 RR 值为 0.38[0.29, 0.49]，差异有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低腹泻的发生率。15 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准，其中 14 项研究应用 FOLFOX 化疗方案，1 项研究应用 CapeOX 化疗方案，试验组患者在化疗的基础上均为联合口服中药汤药，口服中药时间从 1 周到 14 周不等，治疗期间两组患者，试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

23 项 RCTs 评估了试验组（741 例，中药联合化疗）和对照组（728 例，单纯化疗）对恶心呕吐发生率的影响， $I^2=65\%>50\%$ ，试验组和对照组恶心呕吐发生率 RR 值为 0.55[0.46, 0.66]，差异有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低恶心呕吐的发生率。23 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准，其中 20 项研究应用 FOLFOX 化疗方案，3 项研究应用 CapeOX 化疗方案，试验组患者在化疗的基础上均为联合口服中药汤药，口服中药时间从 1 周到 16 周不等，治疗期间两组患者，试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

通过对以上 Meta 分析中可改善胃肠道反应的文献进行分析，发现有 31 篇文献应用健脾益气中药，应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤，多应用黄芪、白术、党参、陈皮、法半夏、茯苓、甘草等，有 3 篇应用健脾补肾中药，多应用淫羊藿、鹿角胶、熟地黄、山茱萸、补骨脂等药物。有 12 篇文献在应用健脾益气或健脾补肾的基础上，应用清热解毒、化痰散结类有毒性中药，此类中药可能加

化疗期间化疗毒性，通过专家共识达成一致，在结直肠癌术后化疗期间不建议应用此类中药。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药减轻化疗引起的胃肠道反应，不推荐应用清热解毒、化痰散结类有毒性中药。

在上述 Meta 分析发表后，有 1 篇发表在外文期刊的多中心、随机、安慰剂对照研究，发现口服中药汤药联合化疗相比单纯应用化疗改善胃肠道反应具有优势，并在国际临床试验注册平台注册，但此文献与注册信息相比，存在与题目不同、纳入患者标准不同、样本量差别较大等问题，且文中用药不合理，干预疗程较短，报告的疗效与临床实际差距较大，可信度较差，本文件暂不纳入该文献。

## 8.2 在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善骨髓抑制是否具有优势？

### 8.2.1 推荐意见

**辨证论治汤药：**现有证据表明在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中医辨证论治汤药联合西药常规治疗对于改善骨髓抑制具有优势。应用健脾补肾或健脾益气方药减轻结直肠癌术后化疗引起的骨髓抑制，应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤、二至丸、当归补血汤等，应用较多的药物是黄芪、当归、熟地黄、白术、女贞子、菟丝子、补骨脂等。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾补肾或健脾益气方药减轻化疗引起的骨髓抑制（II级，弱推荐）。

考虑清热解毒、化痰散结类有毒性的中药可能加剧化疗期间化疗毒性，因此在应用健脾益气或健脾补肾的基础上慎用此类中药。（II级，弱推荐）。

### 8.2.2 证据描述

1 项 Meta 分析<sup>[3]</sup>共纳入 37 项 RCTs，样本量从 30 到 210 不等，共涉及 2705 名结直肠癌术后辅助化疗患者。纳入文献中，偏倚风险较高的情况主要存在于对受试者、试验人员实施盲法，分配隐藏和数据结果不完整三方面。24 项研究提及随机序列的产生方法，2 项研究采用中央随机或信封法进行隐藏，7 项研究采用交替分配、病历号分配等，所有研究均为空白对照，无法实施盲法，所有研究均未提及对结局评价者使用盲法，本研究的结局指标均为实验室测量值，或以实验室测量值为原始数据进行判定，结局评价员判断结局不会受到未施盲法的影响，8 项研究报告了数据缺失且组间缺失人数和原因不平衡、或采用了不恰当的方法进行缺失数据的处理，24 项研究无缺失数据，所有研究均未提及研究方案注册相关信息，所有研究均报告了基线资料的可比性，通过以上各方面的评价，文献质量总体较低，因而影响了本系统评价的证据强度，应用 AMSTAR2 对该 Meta 分析评价结果为极低质量。

26 项 RCTs 评估了试验组（315 例，中药联合化疗）和对照组（462 例，单纯化疗）对白细胞减少发生率的影响， $I^2=29%<50%$ ，试验组和对照组白细胞减少发生率 RR 值 0.67[0.61, 0.75]，差异有统计学意义（ $P<0.00001$ ）。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低白细胞减少的发生率。26 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准，其中 17 项研究应用 FOLFOX 化疗方案，8 项研究应用 CapeOX 化疗方案，1 项研究应用 L-OHP+CF+替加氟化疗方案，试验组患者在化疗的基础上 25 项研究为联合口服辨证论治汤药，1 项研究为联合口服复方斑蝥胶囊。口服中药时间从化疗 2 周期到 12 周期不等，治疗期间两组患者，试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

14 项 RCTs 评估了试验组（125 例，中药联合化疗）和对照组（169 例，单纯化疗）对血红蛋白减少发生率的影响， $I^2=0%<50%$ ，试验组和对照组血红蛋白减少发生率 RR 值 RR=0.75[0.63, 0.89]，

差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低血红蛋白减少的发生率。

14 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准, 其中 10 项研究应用 FOLFOX 化疗方案, 3 项研究应用 CapeOX 化疗方案, 1 项研究应用 L-OHP+CF+替加氟化疗方案, 试验组患者在化疗的基础上 13 项研究为联合口服辨证论治汤药, 1 项研究为联合口服复方斑蝥胶囊。口服中药时间从化疗 2 周期到 12 周期不等, 治疗期间两组患者, 试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

20 项 RCTs 评估了试验组 (167 例, 中药联合化疗) 和对照组 (235 例, 单纯化疗) 对血小板减少发生率的影响,  $I^2 = 28\% < 50\%$ , 试验组和对照组血小板减少发生率的 RR 值  $RR = 0.71 [0.60, 0.82]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低血小板减少发生率。20 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准, 其中 13 项研究应用 FOLFOX 化疗方案, 6 项研究应用 CapeOX 化疗方案, 1 项研究应用 L-OHP+CF+替加氟化疗方案, 试验组患者在化疗的基础上 19 项研究为联合口服辨证论治汤药, 1 项研究为联合口服复方斑蝥胶囊。口服中药时间从化疗 2 周期到 12 周期不等, 治疗期间两组患者, 试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

10 项 RCTs 评估了试验组 (379 例, 中药联合化疗) 和对照组 (379 例, 单纯化疗) 对骨髓抑制发生率的影响,  $I^2 = 0\% < 50\%$ , 试验组和对照组骨髓抑制发生率的 RR 值  $RR = 0.61 [0.46, 0.79]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低骨髓抑制发生率。10 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准, 其中 3 项研究应用 FOLFOX 化疗方案, 5 项研究应用 CapeOX 化疗方案, 1 项研究应用 L-OHP+CF+替加氟化疗方案, 1 项研究应用卡培他滨化疗方案, 试验组患者在化疗的基础上 10 项研究为联合口服辨证论治汤药。口服中药时间从化疗 2 周期到 12 周期不等, 治疗期间两组患者, 试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

3 项 RCTs 评估了试验组 (87 例, 中药联合化疗) 和对照组 (85 例, 单纯化疗) 对中性粒细胞减少发生率的影响,  $I^2 = 36\% < 50\%$ , 试验组和对照组中性粒细胞减少发生率的 RR 值  $RR = 0.60 [0.46, 0.79]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低中性粒细胞减少发生率。3 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准, 其中 3 项研究应用 FOLFOX 化疗方案, 试验组患者在化疗的基础上均为联合口服辨证论治汤药。口服中药时间从化疗 4 周期到 6 周期不等, 治疗期间两组患者, 试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

2 项 RCTs 评估了试验组 (87 例, 中药联合化疗) 和对照组 (85 例, 单纯化疗) 对红细胞减少发生率的影响,  $I^2 = 0\% < 50\%$ , 试验组和对照组红细胞减少发生率的 RR 值  $RR = 0.91 [0.58, 1.41]$ , 差异有统计学意义 ( $P < 0.0001$ )。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低红细胞减少发生率。2 项研究中的患者均有明确的病理诊断标准, 其中 1 项研究应用 FOLFOX 化疗方案, 1 项研究应用 L-OHP+CF+替加氟化疗方案, 试验组患者在化疗的基础上均为联合口服辨证论治汤药。口服中药时间均为化疗 6 周期, 治疗期间两组患者, 试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

通过对以上 Meta 分析中可改善骨髓抑制的文献进行分析, 应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤、二至丸、当归补血汤等, 应用较多的药物是黄芪、当归、熟地黄、白术、女贞子、菟丝子、补骨脂等。有 10 篇文献在应用健脾补肾或健脾益气的基础上, 应用清热解毒、化瘀散结类有毒性中药, 此类中药可能加剧化疗期间化疗毒性, 通过专家共识达成一致, 在结直肠癌术后化疗期间不建议应用此类中药。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾补肾或健脾益气方药减轻化疗引起的骨髓抑制, 不推荐应用清热解毒、化瘀散结类有毒性中药。

### 8.3 在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善神经毒性是否具有优势？

#### 8.3.1 推荐意见

辨证论治汤药：现有证据表明在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中医辨证论治汤药联合西药常规治疗对于改善神经毒性具有优势。应用健脾益气方药联合少量化瘀通络中药减轻结直肠癌术后化疗引起的神经毒性，应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤等，应用较多的药物是黄芪、白术、当归、丹参、赤芍等。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药联合少量化瘀通络中药减轻化疗引起的神经毒性（II级，弱推荐）。

考虑清热解毒、化瘀散结类有毒性的中药有可能加剧化疗期间化疗毒性，因此在应用健脾益气或健脾补肾的基础上慎用此类中药。（II级，弱推荐）。

#### 8.3.2 证据描述

1项Meta分析<sup>[30]</sup>纳入11项RCTs评估中药减轻化疗引起的神经毒性疗效，样本量从53个到134个不等，共涉及1081名结直肠癌术后辅助化疗患者。纳入研究文献质量总体较低，因而影响了本系统评价的证据强度，应用AMSTAR2对该Meta分析评价结果为极低质量。

11项RCTs评估了试验组（538例，中药联合化疗）和对照组（543例，单纯化疗）对神经毒性发生率的影响， $I^2=0\%<50\%$ ，试验组和对照组神经毒性发生率的RR值RR=0.62[0.58, 0.69]，差异有统计学意义（ $P<0.0001$ ）。提示化疗期间中医药协同化疗能显著降低神经毒性发生率，11项研究中的患者均有明确的病理诊断标准，其中11项研究均应用FOLFOX化疗方案，试验组患者在化疗的基础上均为联合口服辨证论治汤药。口服中药时间均为2月到6月，治疗期间两组患者，试验组与对照组除中药外的其余治疗措施均一致。

通过对以上Meta分析中可改善神经毒性的文献进行分析，发现11文献均应用健脾益气中药，2篇应用健脾补肾中药，2篇联合化瘀通络中药，应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤等，应用较多的药物是黄芪、白术、当归、丹参、赤芍等。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药联合少量化瘀通络中药减轻化疗引起的神经毒性。有3篇文献在应用上述方药的基础上，应用清热解毒、化瘀散结类中药，此类中药可加剧化疗期间化疗毒性，通过专家共识达成一致，在结直肠癌术后化疗期间不建议应用此类中药。因此，在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药联合少量化瘀通络中药减轻化疗引起的神经毒性，不推荐应用清热解毒、化瘀散结类有毒性中药。

在上述Meta分析发表后，有1篇发表在外文期刊的采用多中心、随机、双盲、区组、平行对照的研究<sup>[31]</sup>，将184例受试者按2:1:1比例随机分入试验组（92例）、对照组（46例）、安慰剂组（46例），分别给予活血通络方（由丹参、赤芍、红花、川芎等药物组成）速溶颗粒、黄芪桂枝五物汤速溶颗粒、安慰剂速溶颗粒进行手足泡洗，泡洗水温 $35^{\circ}\text{C}\sim 40^{\circ}\text{C}$ ，每日泡洗20min，干预时间为14d。结果显示总有效率试验药为41.30%，对照组为32.61%，安慰剂为32.61%，三组有效率差别无统计学意义（ $P>0.05$ ）；在既往化疗方案包含奥沙利铂或紫杉醇为分层因素的统计中，试验组总体有效率较其他两组均具有显著差异。研究结果提示活血通络方外洗可从一定程度上改善化疗所致周围神经损伤，尤其是既往化疗方案包含奥沙利铂及紫杉醇的患者。

#### 8.4 在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善生活质量是否具有优势？

##### 8.4.1 推荐意见

辨证论治汤药：现有证据表明在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中医辨证论治汤药联合西药常规治疗对于改善术后化疗患者的生活质量具有优势。通过改善化疗引起的胃肠道反应、骨髓抑制、神经毒性等不良反应，进而改善生活质量。应用健脾益气方药或者健脾补肾中药改善结直肠癌术后患者的生活质量，应用较多的方剂是四君子汤、六君子汤、当归补血汤等，应用较多的药物是黄芪、白术、党参、陈皮、姜半夏、茯苓、丹参、赤芍、甘草等。因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药或健脾补肾中药改善生活质量（II级，弱推荐）。

考虑清热解毒、化痰散结类有毒性的中药有可能加剧化疗期间化疗毒性，因此在应用健脾益气或健脾补肾的基础上慎用此类中药。（II级，弱推荐）。

##### 8.4.2 证据描述

通过对 2 项 Meta 分析<sup>[29,30]</sup>纳入 RCTs 进行分析，可改善生活质量，上述两篇研究中具有对生活质量的改善的分析。对生活质量改善的 Meta 分析纳入的 RCTs 和回答 8.1 和 8.3 中临床问题的文献相似，故在此不再赘述，可参考 8.1 和 8.3 中的证据描述。

#### 8.5 在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于提高化疗完成率是否具有优势？

##### 8.5.1 推荐意见

辨证论治汤药：现有证据表明在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中医辨证论治汤药联合西药常规治疗对于提高化疗完成率是否具有优势。通过改善化疗引起的胃肠道反应、骨髓抑制、神经毒性等不良反应，进而使患者耐受化疗，提高化疗完成率。多应用健脾益气或健脾补肾方药，因此在结直肠癌术后化疗期间推荐应用健脾益气方药或健脾补肾中药提高化疗完成率（II级，弱推荐）。

考虑清热解毒、化痰散结类有毒性的中药有可能加剧化疗期间化疗毒性，因此在应用健脾益气或健脾补肾的基础上慎用此类中药。（II级，弱推荐）。

##### 8.5.2 证据描述

1 项 RCT 研究<sup>[32]</sup>将 78 例 II 期或 III 期结直肠癌根治术后化疗患者随机分为治疗组 39 例和对照组 39 例。试验组采用加味香砂六君子汤（党参、白术、茯苓、炙甘草、陈皮、法半夏、木香、砂仁、菟丝子、补骨脂、鸡血藤、葛根、石榴皮）联合 FOLFOX 或 XELOX 方案治疗，1 剂/日，分 2 次口服，28d 为 1 个疗程，3 个疗程后评价疗效。对照组采用 FOLFOX 或 XELOX 方案化疗，至少观察 6 周期。结果显示对照组 39 例患者中，完成 6 周期化疗 31 例，化疗期间因主观因素放弃化疗 3 例，因化疗不良反应明显而中止化疗 5 例；治疗组 39 例中，完成 6 周期化疗 37 例，化疗期间因主观因素放弃化疗 1 例，因化疗不良反应（恶心呕吐、腹泻）明显而中止化疗 1 例。两组比较差异有统计学意义（ $P=0.042$ ）。

1 项 RCT 研究<sup>[33]</sup>将 73 例 II 期或 III 期结直肠癌根治术后化疗患者随机分为治疗组 35 例和对照组 38 例。试验组采用自拟三仙汤加减（仙灵脾、仙茅、仙鹤草、莪术 10 g，当归 10 g，炒白芍、柴胡、神曲、焦山楂、炒麦芽、党参、炙黄芪、炙甘草、香附、郁金）联合 CapeOX 方案治疗，1 剂/日，分

2次口服，直到化疗后至随访结束，总使用疗程约9个月。对照组采用CapeOX方案化疗，化疗疗程总共为8周期，约半年左右，整个化疗疗程结束后随访2个月。结果显示治疗组按化疗规范化疗程完成8次化疗的患者人数及比例（23，65.7%）明显多于对照组（18，47.4%），差异有统计学意义（ $P=0.045 < 0.05$ ）。

1项RCT研究<sup>[34]</sup>将80例Duke's分期B、C期结直肠癌根治术后化疗患者随机分为试验组40例和对照组40例。试验组采用自拟肠安方（黄芪、炒白术、陈皮、怀山药、半枝莲、藤梨根、马齿苋、椿根皮、野葡萄藤、凤尾草、泽兰）联合FOLFOX方案治疗，1剂/日，分2次口服，在化疗第6天起至下1个化疗周期开始前服用。21d为1个周期共治疗6个周期。对照组采用FOLFOX方案化疗，观察6周期。结果显示试验组40例完成化疗病例35例，完成率87.5%，对照组40例完成化疗病例26例，完成率65%，两组比较差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ）。

## 附录 A

(资料性)

## 本文件编写组成员

## A.1 指导组 (按照姓氏拼音首字母排序)

刘建平 教授 北京中医药大学  
 李萍萍 主任医师 北京大学肿瘤医院  
 易丹辉 教授 中国人民大学  
 杨宇飞 主任医师 中国中医科学院西苑医院

## A.2 专家组 (按照姓氏拼音首字母排序)

仓顺东 主任医师 河南省人民医院  
 程建平 主任医师 民航总医院  
 陈楠 副主任医师 北京大学肿瘤医院  
 初玉平 副主任医师 首都医科大学附属北京朝阳医院  
 刁德昌 主任医师 广东省中医院  
 费宇彤 教授 北京中医药大学  
 何斌 主任医师 中国中医科学院西苑医院  
 许云 主任医师 中国中医科学院西苑医院  
 赵爱光 主任医师 上海中医药大学附属龙华医院  
 曾宝珠 主任医师 郑州市中医院  
 张彤 副主任医师 中国中医科学院西苑医院  
 张春泽 主任医师 天津市人民医院

## A.3 工作组 (按照姓氏拼音首字母排序)

覃霄燕 主治医师 郑州市第三人民医院  
 孙凌云 主治医师 中国中医科学院西苑医院  
 吴存恩 主治医师 江苏省中医院肿瘤科

## A.4 编写秘书

李高彪 研究生 北京中医药大学西苑医院  
 王磊 研究生 中国中医科学院西苑医院  
 王萌萌 研究生 中国中医科学院西苑医院

阴毅然 研究生 中国中医科学院西苑医院  
丁亚丛 研究生 中国中医科学院西苑医院  
吴 娜 研究生 北京中医药大学西苑医院  
梁昌昊 研究生 北京中医药大学基础医学院循证医学中心  
翟嘉威 研究生 北京中医药大学西苑医院

全国团体标准信息平台  
CACM

## 附录 B

(资料性)

## 证据分级建议及方法学质量评价标准

证据分级标准参考刘建平教授在《基于证据体的中医药临床证据分级标准》<sup>[6]</sup>、《中医药真实世界研究证据的构成及分级标准建议》<sup>[7]</sup>中提出的传统医学证据体的构成及证据分级的建议，本文件结合临床实际作适当修订，具体分级如下：

- I 级：随机对照试验及其系统综述、N-of-1 试验系统综述；
- II 级：非随机临床对照试验、队列研究、N-of-1 试验；
- III 级：病例对照研究、前瞻性病例系列；
- IV 级：规范化的专家共识、回顾性病例系列、历史性对照研究；
- V 级：非规范化专家共识、病例报告、经验总结。

RCT 方法学质量评价标准见表 B. 1, AMSTAR2 评价清单见表 B. 2, CONSORT 声明核查清单见表 B. 3。

表 B. 1 RCT 方法学质量评价标准

条目	评价项目	评价指标
1	随机序列的产生	计算机产生的随机数字或类似方法 (2 分)
		未描述随机分配的方法 (0 分)
		采用交替分配的方法如单双号 (0 分)
		中心或药房控制分配方案、或用序号编号一致的容器、现场计算机控制、密闭不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法 (1 分)
2	随机化隐藏	未描述随机隐藏的方法 (0 分)
		交替分配、病历号、星期日数开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组可预测性的措施 (0 分)
		未使用 (0 分)
3	盲法	采用了完全一致的安慰剂片或类似方法，且文中描述不会破盲 (2 分)
		未施行盲法，但对结果不会产生偏倚 (2 分)
		只提及盲法，但未描述具体方法 (1 分)
		未采用双盲或盲的方法不恰当，如片剂和注射剂比较 (0 分)
4	不完整结局报告	虽然有研究对象失访，但与总样本对比，失访人数小且失访理由与治疗无关，失访情况对结果不会造成影响 (1 分)
		未报告失访情况或失访情况会对结果造成偏倚 (0 分)
5	选择性报告结局	研究方案可及，未改变研究方案中的结局指标 (1 分)
		研究方案不可及，但是报告了该疾病公认的重要结局 (1 分)
		研究方案不可及，未报告该疾病公认的重要结局 (0 分)
		文章的结果部分与方法学部分的结局指标不符 (0 分)
6	样本含量	提供了样本含量估算公式，样本含量计算正确，保证足够的把握度 (1 分)
		未提及如何计算样本含量 (0 分)

表 B.2 AMSTAR2 评价清单 (<http://amstar.ca/docs>)

条目	描述及评价标准		评价选项
1 研究问题和纳入标准是否包括了 PICO 部分	“是”： <input type="checkbox"/> 人群 <input type="checkbox"/> 干预措施 <input type="checkbox"/> 对照组 <input type="checkbox"/> 结局指标	备选（推荐）： <input type="checkbox"/> 随访期限	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
2 是否声明在系统评价实施前确定了系统评价的研究方法？对于与研究方案不一致处是否进行说明	“部分是”，作者声明其有成文的计划书或指导文件，包括以下内容： <input type="checkbox"/> 研究问题 <input type="checkbox"/> 检索策略 <input type="checkbox"/> 纳入/排除标准 <input type="checkbox"/> 偏倚风险评估	“是”，在“部分是”的基础上，计划书应已注册，同时还应具体说明以下几项： <input type="checkbox"/> meta 分析/合并的方案(如果适用)，且： <input type="checkbox"/> 异质性原因分析的方案 <input type="checkbox"/> 说明与研究方案不一致的理由	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否
3 系统评价作者在纳入文献时是否说明纳入研究的类型	“是”，满足以下任意一项： <input type="checkbox"/> 说明仅纳入 RCTs 的理由 <input type="checkbox"/> 或说明仅纳入 NRSI 的理由 <input type="checkbox"/> 或说明纳入 RCTs 和 NRSI 的理由		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
4 系统评价作者是否采用了全面的检索策略	“部分是”，应满足以下各项： <input type="checkbox"/> 至少检索 2 个与研究问题相关的数据库 <input type="checkbox"/> 提供关键词和/或检索策略 <input type="checkbox"/> 说明文献发表的限制情况，如语言限制	“是”，还应包括以下各项： <input type="checkbox"/> 检索纳入研究的参考文献或/书目 <input type="checkbox"/> 检索试验/研究注册库 <input type="checkbox"/> 纳入/咨询相关领域合适的专家 <input type="checkbox"/> 检索相关灰色文献 <input type="checkbox"/> 在完成系统评价的前 24 个月内实施检索	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否
5 是否采用双人重复式文献选择	“是”，满足以下任意一项： <input type="checkbox"/> 至少应有两名评价员独立筛选文献，并对纳入的文献达成共识 <input type="checkbox"/> 或两名评价者选取同一文献样本，且取得良好的一致性（kappa 值 $\geq 80\%$ ）余下可由一名评价员完成		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
6 是否采用双人重复式数据提取	“是”，满足以下任意一项： <input type="checkbox"/> 至少应有两名评价者对纳入研究的数据提取达成共识 <input type="checkbox"/> 或两名评价者选取同一文献样本，且取得良好的一致性（kappa 值 $\geq 80\%$ ），余下可由一名评价员完成		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
7 系统评价作者是否提供了排除文献清单并说明其原因	“部分是”： <input type="checkbox"/> 提供了全部潜在有关研究的清单。这些研究被全文阅读，但从系统评价中被排除	“是”，还应包括以下各项： <input type="checkbox"/> 说明从系统评价中每篇文献被排除的原因	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否

表 B.2 AMSTAR2 评价清单 (<http://amstar.ca/docs>) (续)

条目	描述及评价标准		评价选项
8 系统评价作者是否详细地描述了纳入的研究	<p>“部分是”，需满足以下各项：</p> <input type="checkbox"/> 描述研究人群 <input type="checkbox"/> 描述干预措施 <input type="checkbox"/> 描述对照措施 <input type="checkbox"/> 描述结局指标 <input type="checkbox"/> 描述研究类型	<p>“是”，还应包括以下各项：</p> <input type="checkbox"/> 详细描述研究人群 <input type="checkbox"/> 详细描述干预措施（包括相关药物的剂量） <input type="checkbox"/> 详细描述对照措施（包括相关药物的剂量） <input type="checkbox"/> 描述研究的场所 <input type="checkbox"/> 随访期限	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否
9 系统评价作者是否采用合适工具评估每个纳入研究的偏倚风险	<p>对于 RCTs：</p> <p>“部分是”，需评估以下偏倚风险：</p> <input type="checkbox"/> 未进行分配隐藏，且 <input type="checkbox"/> 评价结局指标时，未对患者和评价者进行施盲（对客观指标则不必要，如全因死亡率）	<p>“是”，还应评估以下偏倚风险：</p> <input type="checkbox"/> 分配序列不是真随机，且 <input type="checkbox"/> 从多种测量指标中选择性报告结果，或只报告其中指定的结局指标	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 仅纳入 NRSI
	<p>NRSI：</p> <p>“部分是”，需评估以下偏倚风险：</p> <input type="checkbox"/> 混杂偏倚，且 <input type="checkbox"/> 选择偏倚	<p>“是”，还应评估以下偏倚风险：</p> <input type="checkbox"/> 用于确定暴露和结局指标的方法，且 <input type="checkbox"/> 从多种测量指标中选择性报告结果，或只报告其中指定的结局指标	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 部分是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 仅纳入 RCTs
10 系统评价作者是否报告纳入各个研究的资助来源	<p>“是”：</p> <input type="checkbox"/> 应报告各个纳入研究的资助来源情况 注：评价者查找了相关信息，但纳入研究的原作者未报告资助来源也为合格。		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
11 作 meta 分析时，系统评价作者是否采用了合适的统计方法合并研究结果	<p>对于 RCTs：</p> <p>“是”：</p> <input type="checkbox"/> 作 meta 分析时，说明合并数据的理由 <input type="checkbox"/> 且采用合适的加权方法合并研究结果；当存在异质性时予以调整 <input type="checkbox"/> 且对异质性的原因进行分析		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 未行 Meta 分析
	<p>对于 NRSI：</p> <p>“是”：</p> <input type="checkbox"/> 作 meta 分析时，说明合并数据的理由 <input type="checkbox"/> 且采用合适的加权方法合并研究结果；当存在异质性时予以调整 <input type="checkbox"/> 且将混杂因素调整后再合并 NRSI 的效应估计，并非合并原始数据；当调整效应估计未被提供时，需说明原始数据合并的理由 <input type="checkbox"/> 且当纳入 RCTs 和 NRSI 时，需分别报告 RCTs 合并效应估计和 NRSI 合并效应估计		<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 未行 Meta 分析

表 B.2 AMSTAR2 评价清单 (<http://amstar.ca/docs>) (续)

条目	描述及评价标准	评价选项
12 作 meta 分析时, 系统评价作者是否评估了每个纳入研究的偏倚风险对 meta 分析结果或其它证据综合结果潜在的影响	“是”： <input type="checkbox"/> 仅纳入偏倚风险低的 RCTs <input type="checkbox"/> 或当合并效应估计是基于不同等级偏倚风险的 RCTs 和/或 NRSI 研究时, 应分析偏倚风险对总效应估计可能产生的影响	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 未行 Meta 分析
13 系统评价作者解释或讨论每个研究结果时是否考虑纳入研究的偏倚风险	“是”： <input type="checkbox"/> 仅纳入偏倚风险低的 RCTs <input type="checkbox"/> 或 RCTs 存在中度或重度偏倚风险或纳入非随机研究时, 讨论偏倚风险对研究结果可能产生的影响	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
14 系统评价作者是否对研究结果的任何异质性进行合理的解释和讨论	“是”： <input type="checkbox"/> 研究结果不存在有统计学意义的异质性 <input type="checkbox"/> 或存在异质性时, 分析其来源并讨论其对研究结果的影响	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否
15 如果系统评价作者进行定量合并, 是否对发表偏倚(小样本研究偏倚)进行充分的调查, 并讨论其对结果可能的影响	“是”： <input type="checkbox"/> 采用图表检验或统计学检验评估发表偏倚, 并讨论发表偏倚存在的可能性及其影响的严重程度	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否 <input type="checkbox"/> 未行 Meta 分析
16 系统评价作者是否报告了所有潜在利益冲突的来源, 包括所接受的任何用于制作系统评价的资助	“是”： <input type="checkbox"/> 报告不存在任何利益冲突, 或描述资助的来源以及如何处理潜在的利益冲突	<input type="checkbox"/> 是 <input type="checkbox"/> 否

表 B.3 CONSORT 声明核查清单

论文章节/主题	条目号	对照检查的条目	报告页码
文题和摘要	1a	文题能识别是随机临床试验	
	1b	结构式摘要, 包括试验设计、方法、结果、结论几个部分(具体的指导建议参见“CONSORT for abstracts”)	
引言			
背景和目的	2a	科学背景和对试验理由的解释	
	2b	具体目的或假设	
方法			
试验设计	3a	描述试验设计(诸如平行设计、析因设计), 包括受试者分配入各组的比例	
	3b	试验开始后对试验方法所作的重要改变(如合格受试者的挑选标准), 并说明原因	
受试者	4a	受试者合格标准	
	4b	资料收集的场所和地点	
干预措施	5	详细描述各组干预措施的细节以使他人能够重复, 包括它们实际上是在何时、如何实施的	
结局指标	6a	完整而确切地说明预先设定的主要和次要结局指标, 包括它们是在何时、如何测评的	
	6b	试验开始后对结局指标是否有任何更改, 并说明原因	
样本量	7a	如何确定样本量	
	7b	必要时, 解释中期分析和试验中止原则	
随机方法			
序列的产生	8a	产生随机分配序列的方法	
	8b	随机方法的类型, 任何限定的细节(如怎样分区组和各区组样本多少)	
分配隐藏机制	9	用于执行随机分配序列的机制(例如按序编码的封藏法), 描述干预措施分配之前为隐藏序列号所采取的步骤	
实施	10	谁产生随机分配序列, 谁招募受试者, 谁给受试者分配干预措施	
盲法	11a	如果实施了盲法, 分配干预措施之后对谁设盲(例如受试者、医护提供者、结局评估者), 以及盲法是如何实施的	
	11b	如有必要, 描述干预措施的相似之处	
统计学方法	12a	用于比较各组主要和次要结局指标的统计学方法	
	12b	附加分析的方法, 诸如亚组分析和校正分析	
结果			
受试者流程(极力推荐使用流程图)	13a	随机分配到各组的受试者例数, 接受已分配治疗的例数, 以及纳入主要结局分析的例数	
	13b	随机分组后, 各组脱落和被剔除的例数, 并说明原因	
招募受试者	14a	招募期和随访时间的长短, 并说明具体日期	
	14b	为什么试验中断或停止	
基线资料	15	用一张表格列出每一组受试者的基线数据, 包括人口学资料和临床特征	
纳入分析的例数	16	各组纳入每一种分析的受试者数目(分母), 以及是否按最初的分组分析	

表 B.3 CONSORT 声明核查清单 (续)

论文章节/主题	条目号	对照检查的条目	报告页码
结局和估计值	17a	各组每一项主要和次要结局指标的结果, 效应估计值及其精确性 (如 95% 可信区间)	
	17b	对于二分类结局, 建议同时提供相对效应值和绝对效应值	
辅助分析	18	所做的其他分析的结果, 包括亚组分析和校正分析, 指出哪些是预先设定的分析, 哪些是新尝试的分析	
危害	19	各组出现的所有严重危害或意外效应 (具体的指导建议参见“CONSORT for harms”)	
局限性	20	试验的局限性, 报告潜在偏倚和不精确的原因, 以及出现多种分析结果的原因 (如果有这种情况的话)	
可推广性	21	试验结果被推广的可能性 (外部可靠性, 实用性)	
解释	22	与结果相对应的解释, 权衡试验结果的利弊, 并且考虑其他相关证据	
其他信息			
试验注册	23	临床试验注册号和注册机构名称	
试验方案	24	如果有的话, 在哪里可以获取完整的试验方案	
资助	25	资助和其他支持 (如提供药品) 的来源, 提供资助者所起的作用	

## 附录 C

(资料性)

## 2017 年《AJCC 癌症分期手册》(第八版)提出的 TNM 分期

## C.1 TNM 含义

## C.1.1 T——原发肿瘤:

Tx: 原发肿瘤无法评价;

T0: 无原发肿瘤的证据;

Tis: 原位癌, 粘膜内癌(侵犯固有层, 未穿透粘膜肌层);

T1: 肿瘤侵及粘膜下层;

T2: 肿瘤侵及固有肌层;

T3: 肿瘤穿透固有肌层, 至浆膜;

T4: 肿瘤侵犯腹膜脏层或侵犯或粘连于邻近器官或结构;

T4a: 肿瘤穿透脏层腹膜(包括通过肿瘤的肠穿孔和通过内脏腹膜表明的炎症区域的连续侵入);

T4b: 肿瘤直接侵入或粘附于邻近器官和结构。

## C.1.2 N——区域淋巴结:

Nx: 区域淋巴结不能评价;

N0: 无区域淋巴结转移;

N1: 1 个~3 个淋巴结转移(转移灶 $\geq 0.2\text{mm}$ ); 或者任何数量的癌结节存在且所有可识别的淋巴结均为阴性;

N1a: 1 个区域淋巴结阳性;

N1b: 2 个~3 个区域淋巴结阳性;

N1c: 无区域淋巴结阳性, 但是在浆膜下、肠系膜或者无腹膜覆盖的结直肠周围组织中发现癌结节;

N2:  $\geq 4$  个区域淋巴结转移;

N2a: 4 个~6 个区域淋巴结转移;

N2b: 7 个以上区域淋巴结转移。

## C.1.3 M——远处转移:

M0: 无远处转移(影像学证实);

M1: 远处转移;

M1a: 有 1 个位置或 1 个器官转移(如肝、肺、卵巢、非区域淋巴结), 无腹膜转移;

M1b: 有 2 个或更多的位点/器官转移, 无腹膜转移;

M1c: 有腹膜转移, 伴/不伴其他器官转移。

## C.2 结直肠癌 TNM 分期

结直肠癌 TNM 分期见表 C.1。

表 C.1 结直肠癌 TNM 分期表

分期组	T	N	M
0 期	Tis	N0	M0
I 期	T1 或 T2	N0	M0
IIA 期	T3	N0	M0
IIB 期	T4a	N0	M0
IIC 期	T4b	N0	M0
IIIA 期	T1~T2	N1 或 N1c	M0
IIIA 期	T1	N2a	M0
IIIB 期	T3~T4a	N1 或 N1c	M0
IIIB 期	T2~T3	N2a	M0
IIIB 期	T1~T2	N2b	M0
IIIC 期	T4a	N2a	M0
IIIC 期	T3~T4a	N2b	M0
IIIC 期	T4b	N1~N2	M0
IVA 期	任何 T	任何 N	M1a
IVB 期	任何 T	任何 N	M1b
IVC 期	任何 T	任何 N	M1c

## 附录 D

(资料性)

## 临床问题形成过程及清单

工作组将文献检索和对诊疗结直肠癌拥有丰富经验的专家访谈相结合的形式，进一步通过两轮 Delphi 法专家问询的方法和质量控制，问询 79 位专家，涉及广泛分布于华北、华东、华中、华南、东北、西北、西南中国七大地理分区区域，回收 78 份有效问卷，最终确定了本文件需要解决以下 5 个临床问题，见表 D.1。

表 D.1 临床问题清单

序号	问题	P (研究对象)	I (干预措施)	C (对照措施)	O (结局指标)
1	在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善胃肠道反应是否具有优势？	结直肠癌化疗期患者	中医联合西药常规治疗	西药常规治疗	胃肠道反应
2	在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善骨髓抑制是否具有优势？	结直肠癌化疗期患者	中医联合西药常规治疗	西药常规治疗	骨髓抑制
3	在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善神经毒性是否具有优势？	结直肠癌化疗期患者	中医联合西药常规治疗	西药常规治疗	神经毒性
4	在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于改善生活质量是否具有优势？	结直肠癌化疗期患者	中医联合西药常规治疗	西药常规治疗	生活质量
5	在结直肠癌化疗期，和西药常规治疗相比，中药联合西药常规治疗对于提高化疗完成率是否具有优势？	结直肠癌化疗期患者	中医联合西药常规治疗	西药常规治疗	化疗完成率

附 录 E  
(资料性)  
证据来源及证据筛选流程

## E.1 检索

### E.1.1 检索的研究类型

系统综述/Meta 分析、随机对照试验 (RCT)、病例报告、专家观点。

### E.1.2 检索的数据库

常用检索数据库见表 E.1。

表 E.1 常用检索数据库

序号	名称	网址
1	CNKI	www.cnki.net
2	万方数据知识服务平台	www.wanfangdata.com.cn/index.html
3	重庆维普中文科技期刊数据库	www.cqvip.com
4	EMBASE	www.elsevier.com/solutions/embase-biomedical-research
5	CENTRAL	www.cochranelibrary.com/about/central-landing-page.html
6	PUBMED	www.pubmed.ncbi.nlm.nih.gov

### E.1.3 检索策略

根据 PICO 化的临床问题，确定检索策略：

- a) 检索词：临床专家确定疾病和药物的检索词，方法学专家确定研究类型的检索词；
- b) 逻辑关系：并 (AND)、或 (OR)、非 (NOT)；
- c) 检索项 (检索范围)：主题、篇名、摘要、关键词、全文、MeSH Terms、Titli/Abstract、Publication Type 等。

## E.2 筛选

根据确定好的 PICO，制定纳入排除标准。由 2 位工作者独立根据纳入排除标准进行筛选，对筛选结果进行核对，若存在分歧，两者讨论决定，讨论后仍然不一致，由第三方专家裁决。筛选流程如下：

- a) 排除重复文献；

- b) 阅读题目、摘要初筛；
- c) 阅读全文筛选；
- d) 确定纳入文献。所有排除文献均需注明排除原因。

### E.3 提取

根据实际需求设计资料提取表，提取内容可包括研究者的基本信息（第一作者、发表年份等）、研究对象的基本特征（性别、年龄、病程等）、干预措施和对照措施的基本信息、结局指标和结果测量数据、风险偏移评价的主要因素等。由 2 位工作者独立对纳入文献进行资料提取，对筛选结果进行核对，若存在分歧，两者讨论决定，讨论后仍然不一致，由第三方专家裁决。

### E.4 综合

可根据实际情况选择合适的证据综合方法。

经济学评价：如有相关证据，可采用成本效果分析、成本效益分析或经济学模型。

## 附录 F (资料性) 证据检索流程

工作组根据拟解决的临床问题检索了 PubMed、The Cochrane library、中国知网、万方、维普等数据库，收集自建库至 2021 年 8 月中医药联合结直肠癌化疗 Meta 分析、系统评价、随机对照试验。检索策略：以中国知网为例，(SU %'中医药' OR SU %'中医' OR SU %'中药' OR SU %'中草药' OR SU %'草药' OR SU %'汤药' OR SU %'中成药' OR SU %'中西医结合') AND(SU %'结肠癌' OR SU %'直肠癌' OR SU %'大肠癌' OR SU %'结直肠癌' OR SU %'直乙交界癌' OR SU %'结肠恶性肿瘤' OR SU %'直肠恶性肿瘤' OR SU %'结直肠恶性肿瘤' OR SU %'大肠恶性肿瘤' OR SU %'直乙交界恶性肿瘤') AND(SU %'化疗' OR SU %'化学治疗') NOT (SU %'动物' OR SU %'鼠' OR SU %'兔' OR SU %'犬' OR SU %'细胞')。纳入标准：研究类型为随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)、meta 分析；研究对象为明确诊断为结直肠癌且在化疗期；试验组干预措施：单个中药方剂或者中成药联合化疗常规治疗；对照组干预措施：

- a) 结直肠癌西医常规化疗治疗；
- b) 安慰剂加西医常规化疗治疗。

排除标准：无明确的 PICO 问题；单页纸、只有 1 个作者、怀疑重复造假类；无法下载全文，无法提取数据；无参考价值。

通过数据库检索获及入选文献数量的流程见图 F.1。

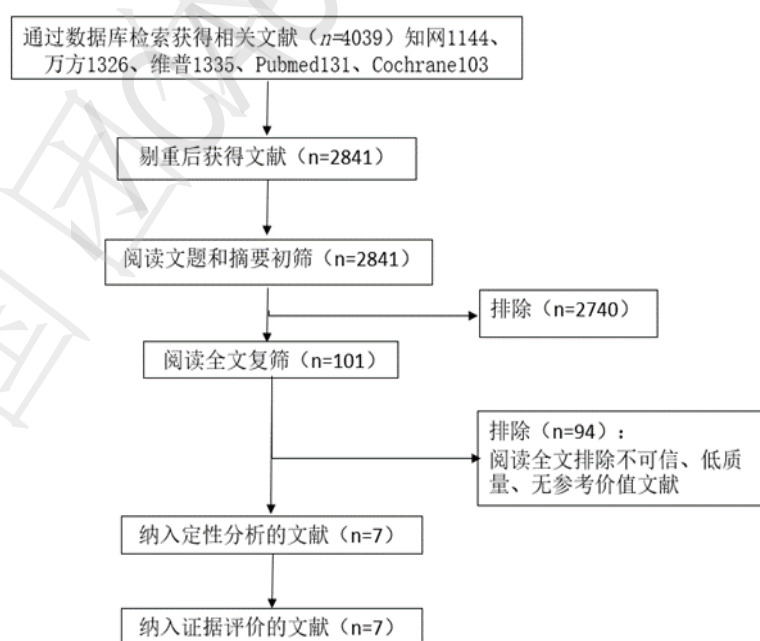


图 F.1 通过数据库检索获及入选文献数量流程

## 附录 G

(资料性)

## 中成药证据来源及证据筛选流程

本文件拟纳入的中成药以国家医疗保障局颁发的《国家基本医疗保险、工伤保险、生育保险药品目录（2022.01）》国家医保目录中成药名单为准，检索到31种可以在结直肠临床中应用的中成药及静脉点滴药。本着北京中医药大学刘建平教授《基于证据体的中医药临床证据分级标准建议》、AMSTAR2及专家共识会对既往所作的临床研究进行证据等级评定来决定是否纳入本文件，形成推荐等级。秉持纳入的中成药以循证医学证据为主。文献纳入标准：RCT研究证据支持，相关研究发表在国内核心期刊杂志或者国外被科学引文索引（SCI）收录的期刊。由两名研究人员独立进行，意见不一致时研究团队进行讨论或请教第三方达成一致。

证据的检索通过计算机检索 MEDLINE、Embase、The Cochrane Library、中国知网、中国生物医学文献数据库、万方数据库、维普数据库，检索日期为各数据库建库至 2022 年 2 月 20 日。检索策略由中国中医科学院信息所提供。将检索到的文献导入 Note Express 3.0 软件进行文献管理，具体文献检索策略如图 G.1。

$$SU\% = ((\text{'结直肠癌'} + \text{'结肠癌'} + \text{'直肠癌'} + \text{'大肠癌'} + \text{'直乙交界癌'} + \text{'结直肠恶性肿瘤'} + \text{'结肠恶性肿瘤'} + \text{'直肠恶性肿瘤'} + \text{'大肠恶性肿瘤'} + \text{'直乙交界恶性肿瘤'})) \text{ and } SU\% = (\text{参麦注射液})$$

图 G.1 以参麦注射液的 CNKI 检索为例的示意图

最终结果，在符合结直肠癌纳入国家医保的共 31 种中成药，具体有：榄香烯注射液、平消片（胶囊）、艾迪注射液、华蟾素注射液、华蟾素片（胶囊）、参莲胶囊（颗粒）、复方斑蝥胶囊、复方红豆杉胶囊、复方苦参注射液、威麦宁胶囊、消癌平丸（颗粒）、消癌平片（通关藤片）、消癌平胶囊（通关藤胶囊）、消癌平口服液（通关藤口服液）、通关藤注射液（消癌平注射液）、鸦胆子油乳注射液、鸦胆子油软胶囊（口服乳液）、贞芪扶正片（胶囊、颗粒）、艾愈胶囊、复方蟾酥膏、健脾益肾颗粒、康力欣胶囊、芪珍胶囊、生白颗粒（口服液、合剂）、养血饮口服液、养正合剂、益肺清化膏、猪苓多糖注射液、养阴生血合剂、参麦注射液、西黄丸（胶囊）、注射用黄芪多糖、康艾注射液、安康欣胶囊、参丹散结胶囊。通过系统检索在国家医保目录中规定应用于结直肠癌化疗期且有明确临床证据（Meta 分析或 RCT 研究）可改善结直肠癌术后化疗引起胃肠道反应或骨髓抑制或神经毒性或生活质量或提高化疗完成率的中成药，通过 CONSORT 对检索到的文献进行评价，其质量均较差，故未在本文件中做出推荐。

## 参 考 文 献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, 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] TOMINAG T, NONAKA T, SUMIDA Y, et al. The C-Reactive Protein to Albumin Ratio as a Predictor of Severe Side Effects of Adjuvant Chemotherapy in Stage III Colorectal Cancer Patients [J]. *Plos One*, 2016, 11(12).
- [3] 闫韶花, 许云, 闫蕴孜, 等. 口服中药改善结直肠癌辅助化疗所致骨髓抑制的系统评价和Meta分析[J]. *世界科学技术-中医药现代化*, 2021, 23(05): 1598-1609.
- [4] 葛婷, 周建伟, 刘志勇, 等. 化疗恶心呕吐治疗的研究进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(01): 95-99.
- [5] 刘学伟, 娄彦妮, 冯哲, 等. 从国家自然科学基金资助项目浅谈中医药在恶性肿瘤治疗中的增效减毒作用研究现状[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(01): 253-258.
- [6] 杨克虎. 世界卫生组织指南制定手册 [M]. 甘肃: 兰州大学出版社, 2013: 0-75.
- [7] 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(03): 358-364.
- [8] 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]. 国家中医药管理局医政司: 2011: 330-335.
- [9] 王冠军. 肿瘤学概论 [M]. 2013.
- [10] VAN DER GEEST L G, PORTIELJE J E, WOUTERS M W, et al. Complicated postoperative recovery increases omission, delay and discontinuation of adjuvant chemotherapy in patients with Stage III colon cancer [J]. *Colorectal Dis*, 2013, 15(10): e582-591.
- [11] BECERRA A Z, AQUINA C T, MOHILE S G, et al. Variation in Delayed Time to Adjuvant Chemotherapy and Disease-Specific Survival in Stage III Colon Cancer Patients [J]. *Ann Surg Oncol*, 2017, 24(6): 1610-1617.
- [12] CHEN D, ZHAO J, CONG W. Chinese Herbal Medicines Facilitate the Control of Chemotherapy-Induced Side Effects in Colorectal Cancer: Progress and Perspective [J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1442.
- [13] NAVARI R M, AAPRO M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(14): 1356-1367.
- [14] LI H L, LU L, WANG X S, et al. Alteration of Gut Microbiota and Inflammatory Cytokine/Chemokine Profiles in 5-Fluorouracil Induced Intestinal Mucositis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 455.
- [15] 曾妙, 黄洋, 甘家丽, 等. 基于造血干细胞衰老及造血微环境损伤探讨骨髓抑制机制的研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28(22): 5.
- [16] STAFF N P, GRISOLD A, GRISOLD W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review [J]. *Ann Neurol*, 2017, 81(6): 772-781.

- [17] SAAD M, TAFANI C, PSIMARAS D, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in the adult [J].
- [18] 赵若含, 李慧杰, 李秀荣. 中医药防治化疗后胃肠道反应的概况 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2021, 29(10): 4.
- [19] 秦丽, 许成勇, 王毓国, 等. 应用益气养血、健脾补肾法治疗化疗后骨髓抑制 [J]. 中医杂志, 2017, 58(12): 4.
- [20] 郭海丽. 黄芪桂枝五物汤熏洗联合艾灸治疗奥沙利铂所致恶性肿瘤患者周围神经毒性的临床疗效 [J]. 浙江中医药大学学报, 2021, 45(05): 521-525.
- [21] 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.
- [22] 王永炎. 临床中医内科学[M]. 北京: 北京出版社, 1994.
- [23] 何文婷, 张彤, 杨宇飞, 等. 中医药治疗结直肠癌临床疗效Meta分析及证型分析 [J]. 中医杂志, 2018, 59(22): 8.
- [24] 闫韶花, 许云, 孙凌云, 等. “两阶段三部曲”在结直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): 5.
- [25] 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): 5.
- [26] 张彤, 何文婷, 杨宇飞. 中医药治疗IV期结直肠癌中医证候及用药规律文献研究 [J]. 中医杂志, 2017, (11).
- [27] 赵刚, 石齐, 侯风刚. 基于生存和聚类分析探讨 I-III期结直肠癌术后的中医证型及其优势人群 [J]. 上海中医药大学学报, 2018, 32(4): 5.
- [28] 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直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): 5.
- [29] 赵娜. 六君安胃方防治结直肠癌术后辅助化疗所致胃肠道副反应的疗效及机制研究 [D]; 北京中医药大学, 2021.
- [30] 周萌萌, 冯冠, 阮善明, 等. 健脾方药治疗大肠癌术后患者随机对照试验的系统评价和Meta分析 [J]. 浙江中西医结合杂志, 2018, 28(5): 5.
- [31] ZHANG Dong, HE Bin, SUN Ling-yun, et al. Multicenter Randomized Double-Blind Controlled Clinical Study of Huoxue Tongluo Recipe External Washing in the Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy [J]. World Journal of Integrated Traditional and Western Medicine, 2020, 6(01): 9-17.
- [32] 仝欣, 徐川, 李敏, 等. 加味香砂六君子汤对大肠癌术后化疗患者生存质量的影响 [J]. 云南中医学院学报, 2017, 40(1): 4.
- [33] 徐烨, 陈诚豪, 包向东, 等. 自拟三仙汤防治结直肠癌术后CapeOX化疗副作用的临床研究 [J]. 中国现代医生, 2016, 54(20): 5.
- [34] 邹菁, 张丽英. 肠安方联合化疗治疗大肠癌术后临床观察 [J]. 上海中医药杂志, 2009, (2): 3.
- [35] GB/T 16751.1 中医临床诊疗术语·疾病部分

[36] GB/T 16751.2 中医临床诊疗术语·证候部分

[37] International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (Eleventh Revision) (2018, WHO) [ICD-10]

---

全国团体标准信息平台  
CACM