

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2019.04.046

◇ 药物与临床 ◇

加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗 伊立替康肠黏膜损伤的疗效观察

江海丽, 王明琦, 张梅, 李平

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科, 安徽 合肥 230022

通信作者: 李平, 男, 主任医师, 博士生导师, 研究方向为中西医结合肿瘤, E-mail: liping64@sina.com

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81774051)

摘要:目的 观察加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗伊立替康(CPT-11)肠黏膜损伤的临床疗效。方法 将2016年10月至2018年5月安徽医科大学第一附属医院及安徽省立医院收治的接受过CPT-11单药或联合方案化疗,并出现急性或迟发性腹泻的病人40例,按照随机数字表法随机分为两组,治疗组(20例)和对照组(20例),治疗组采用加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗,对照组采用亮菌混合液保留灌肠治疗,2周为一疗程,2周后分别观察两组病人的总有效率、症状和体征、生活质量及不良反应等。结果 治疗组和对照组的总有效率分别为90%和70%,两组比较差异有统计学意义($\chi^2=9.668, P=0.022$);治疗后治疗组的腹痛及大便性状改变均较对照组下降明显,分别 $P=0.039, P=0.029$,治疗组优于对照组;经治疗后,治疗组卡氏评分提升较对照组大(两组卡氏评分均数的方差分析: $F=6.066, P=0.018$);两组在治疗过程中均未见明显不良反应。结论 加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗CPT-11肠黏膜损伤疗效优于单纯亮菌混合液灌肠。

关键词:灌肠; 半夏泻心汤; 亮菌混合液; 伊立替康; 肠黏膜损伤

Curative effect of Jiawei banxia xiexin soup combined with armillariella tabescens mixed liquor on irinotecan-induced intestinal mucosal injury

JIANG Haili, WANG Mingqi, ZHANG Mei, LI Ping

Author Affiliation: Department of Oncology Treated by TCM & Western Medicine, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei, Anhui 230022, China

Abstract: **Objective** To observe the curative effect of Jiawei banxia xiexin soup combined with armillariella tabescens mixed liquor on irinotecan (CPT-11)-induced intestinal mucosal injury. **Methods** Forty patients of acute or delayed diarrhea caused by CPT-11 single or combined chemotherapy who were treated in The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University and Anhui Provincial Hospital from October 2016 to May 2018 were randomly assigned into the observation group ($n=20$) and the control group ($n=20$) according to the random number table method. Patients of the observation group were treated by Jiawei banxia xiexin soup combined with armillariella tabescens mixed liquor, while patients of the control group were treated by armillariella tabescens mixed liquor. After a course of two-week treatment, the total effective rate, symptoms and signs, quality of life and adverse reactions of the two groups were observed. **Results** The total effective rates had significant differences between the observation group and the control group (90% vs. 70%; $\chi^2=9.668, P=0.022$). The symptom scores of abdominal pain and excrement character changing were decreased more significantly in the observation group ($P=0.039, P=0.029$, respectively), which indicated that the observation group was better than the control group. Karnofsky performance scoring (KPS) in the observation group was increased more significantly than that in the control group (KPS variance analysis result: $F=6.066, P=0.018$). There were no obvious adverse reactions in neither of the two groups during the treatment course. **Conclusion** Jiawei banxia xiexin soup combined with armillariella tabescens mixed liquor was better than single use of armillariella tabescens mixed liquor in the treatment of irinotecan-induced intestinal mucosal injury.

Key words: Enema; Banxia xiexin decoction; Armillariella tabescens mixed liquor; Irinotecan; Intestinal mucosal injury

伊立替康(Irinotecan, CPT-11)是DNA拓扑异构酶I的抑制剂,用于标准化疗方案治疗后转移性结直肠癌复发和恶化的一线治疗^[1]。此外,对肺、胃、胰腺、乳腺恶性肿瘤及等也有一定疗效。临床

使用伊立替康的不良反应主要表现为急性及迟发性腹泻,且发生率高,单药使用所致严重腹泻的发生率在20%左右^[2],联合5-氟尿嘧啶/亚叶酸钙(5-FU/CF)用药严重腹泻的发生率为30%~

44%^[3],为剂量限制性毒性反应,临床常导致化疗方案提前中止,严重影响了肿瘤病人生活质量及治疗效果,甚至缩短了病人的生存期及降低病人生存率^[4]。中医药在CPT-11所致腹泻的治疗上有一定的特色,越来越多学者在临床中采用中药复方或中药单体治疗CPT-11引发腹泻取得了较好的疗效^[5-8]。

课题组长期专注于CPT-11所致腹泻治疗的研究,并在中西医结合治疗上取得了一定成就。现将半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗CPT-11肠黏膜损伤所致腹泻的临床疗效报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2016年10月至2018年5月安徽医科大学第一附属医院中西医结合肿瘤科及安徽省立医院中医肿瘤科的住院病人,接受过CPT-11单药或联合方案化疗,并出现急性或迟发性腹泻的病人40例。采用随机数字表法,将纳入研究的40例病人随机分为治疗组20例,对照组20例。治疗组中男性3例,女性17例,年龄范围为39~70岁,年龄 (54.00 ± 9.22) 岁;对照组中男性2例,女性18例,年龄范围为40~70岁,年龄 (54.35 ± 8.99) 岁。肠炎分度(RE分度),治疗组:I期6例,II期10例,III期4例,IV期0例;对照组:I期4例,II期13例,III期3例,IV期0例。病种,治疗组:肠癌14例,肺癌3例,胃癌2例,乳腺癌1例;对照组:肠癌16例,肺癌2例,胃癌1例,乳腺癌1例。卡氏评分(karnofsky, KPS),治疗组:70分10例,80分9例,90分1例,100分0例;对照组:70分11例,80分8例,90分1例,100分0例。本研究符合2013年修订的《赫尔辛基宣言》的要求。

1.2 病例的纳入标准 ①符合CPT-11所致腹泻的诊断标准(较化疗前大便次数明显增多;伴有腹痛腹胀;大便质软或稀溏;感觉乏力);②预计生存期>6个月;③KPS评分>60分;④本人同意参加本次研究,并签署知情同意书^[9]。

1.3 病例的排除标准 ①排除其他胃肠道疾病及肿瘤复发;②合并有严重感染或严重心肺功能不全者;③预计生存期<6个月;④存在严重的肝肾功能损害;⑤伴有精神异常或意识功能障碍^[9]。

1.4 药物的来源和制备 所有中药均由安徽医科大学第一附属医院煎药室统一熬制。加味半夏泻心汤由姜半夏10g、炒白术10g、茯苓10g、干姜6g、陈皮10g、黄芩10g、鸡内金20g、生甘草5g组成。亮菌混合液由0.9%生理盐水50mL、亮菌口服液10mL(合肥诚志生物制药有限公司,国药准字

H34020002,生产批号20160702、20170410、20180109等)、蒙脱石散1袋、地塞米松5mg及庆大霉素8万U组成。

1.5 治疗方法

1.5.1 治疗组 给予加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠。确诊为CPT-11迟发性腹泻的病人,给予加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠,每日1次,药温控制在37~38℃。灌肠后至少保留15min,连续治疗14d为一个疗程。

1.5.2 对照组 将亮菌口服液1支,蒙脱石散1袋,庆大霉素8万U及地塞米松5mg混合液溶入50mL生理盐水,制成亮菌混合液进行灌肠,控制温度在37~38℃,保留灌肠过程同治疗组,连续治疗14d为一个疗程。

1.6 观察指标与疗效标准 分别于治疗前及完成治疗疗程后对病人的临床疗效、症状积分、生活质量及不良反应等进行评价。

1.6.1 临床疗效评价 参照《中华人民共和国中医药行业标准·中医病证诊断疗效标准》(2017版)的相关规定。总有效率=[(痊愈+有效)/总例数]×100%。①临床治愈:大便频次及性状正常,伴随症状消失,大便常规及OB实验阴性;②有效:大便频数较前好转,便质近似成形,其他症状改善;③无效:症状体征未见明显改善甚至加重^[9]。

1.6.2 症状积分评定 主要包括大便频率及大便性状、腹痛三大因素。大便频率及性状评分则设定为:每天大便频率大于3次,大便成形(0分);每天大便频率3~4次,大便不成形(1分);每天大便频率大于5~10次,大便稀溏(2分);每天大便频率大于10次,水样便(3分)。腹痛评分设置为“没有(0分)、有时(1分)、经常(2分)、总是(3分)”四个选项^[9]。

1.6.3 生活质量评定 生活质量改善情况以KPS评分为标准,评价两组病人治疗前和治疗后生活质量状况。评分越高表明生活质量越高。

1.6.4 不良反应 观察并记录两组药物使用期间是否出现腹痛加重、腹泻加重、恶心呕吐、肛门坠胀、瘙痒等局部不良反应。

1.7 统计学方法 采用SPSS 21.0软件进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较使用独立样本 t 检验,组内比较使用配对样本 t 检验;计数资料采取 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 两组病人的性别、年龄、病种、RE分度、KPS评分,统计学分析差异无统计学

意义($P > 0.05$),一般资料具有可比性。具体见表1。

表1 伊立替康肠黏膜损伤40例一般临床资料的分组比较

相关因素	对照组 ($n=20$)	治疗组 ($n=20$)	$\chi^2(t)$ [Z]值	P 值
性别/例(%)			0.229	0.633
男	2(10)	3(15)		
女	18(90)	17(85)		
年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.35 $\pm$ 8.99	54.00 $\pm$ 9.22	(0.122)	0.904
RE 分度/例			[-0.274]	0.784
I 期	4	6		
II 期	13	10		
III 期	3	4		
IV 期	0	0		
病种/例			0.667	0.881
肠癌	16	14		
肺癌	2	3		
胃癌	1	2		
乳腺癌	1	1		
KPS 评分比较/例			0.106	0.948
0~70 分	11	10		
>70~80 分	8	9		
>80~90 分	1	1		
>90~100 分	0	0		

2.2 两组治疗总有效率比较 治疗组总有效率90%高于对照组总有效率70%。见表2。

表2 伊立替康肠黏膜损伤40例
予不同药液灌肠治疗疗效的分组比较/例(%)

组别	例数	痊愈	有效	无效	总有效
对照组	20	0(0)	14(70)	6(30)	14(70)
治疗组	20	7(35)	11(55)	2(10)	18(90) ^a

注:两组比较,^a $\chi^2 = 9.668, P = 0.022$

2.3 两组治疗前后各症状积分比较 治疗前两组症状积分均差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后治疗组的症状积分较对照组下降更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$),具体见表3。

表3 伊立替康肠黏膜损伤40例症状积分变化的
分组比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	腹痛		大便性状及频率	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	20	1.40 $\pm$ 1.05	1.40 $\pm$ 0.99	1.40 $\pm$ 0.94	1.20 $\pm$ 0.89
治疗组	20	1.40 $\pm$ 1.14	0.60 $\pm$ 0.68	1.60 $\pm$ 0.94	0.25 $\pm$ 0.44
t 值		0.000	-2.968	0.673	-4.254
P 值		0.529	0.039	0.895	0.029

2.4 两组病例治疗前后 KPS 评分比较 两组中治疗后的 KPS 评分均较治疗前提高,差异有统计学意

义($P < 0.05$);然而治疗组病人 KPS 评分提升较对照组大,具体见表4。

表4 伊立替康肠黏膜损伤40例治疗前后
KPS 评分分组比较/(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
对照组	20	75.00 $\pm$ 6.07	82.00 $\pm$ 8.51	-3.210	0.043
治疗组	20	75.00 $\pm$ 6.05	88.00 $\pm$ 5.23 ^a	-6.991	0.042

注:与对照组治疗后比较,^a $F = 6.066, P = 0.018$

2.5 不良反应 两组药物治疗过程中均未出现腹痛加重、腹泻加重、恶心呕吐、肛门坠胀、瘙痒等局部不良反应。

3 讨论

CPT-11 为半合成喜树碱衍生物,在体内经羧酸酯酶转化为活性代谢产物 7-乙基-10-羟基喜树碱,7-乙基-10-羟基喜树碱是一种强效 DNA 拓扑异构酶 I 抑制剂(Topo I),干扰 DNA 的复制和转录,抑制 DNA 单链断裂后的修复^[10-14]。

伊立替康所致的肠黏膜损伤引发腹泻的机制目前主要认为:药物直接损伤肠黏膜,主要是 CPT-11 经肝脏代谢后主要代谢产物 SN-38 造成肠黏膜损伤;药物引起肠道组织内炎性因子前列腺素 E2(PGE₂)和血栓素 A2(TXA₂)升高,刺激结肠分泌及肠蠕动而引起腹泻,同时还抑制 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性,抑制电解质在肠道内的吸收,进而损伤肠黏膜屏障功能^[6,14-15]。洛派丁胺为目前 CPT-11 所致腹泻的主要用药^[16],但副作用大,如引发麻痹性肠梗阻等^[17],在一定程度上限制临床用药。因此,开发能高效缓解 CPT-11 所致肠黏膜损伤的药物成为亟待解决的问题^[18]。

中医认为,肿瘤病人多年老体弱,且患病日久,正气已亏,气虚阳衰,虚寒体质者多见。化疗后脾胃更加虚弱,水谷不化,水湿内生,湿热邪毒流注大肠,分清泌浊功能失常而发腹泻。基本病机属本虚标实之证,本虚为恶性肿瘤病人本身受癌毒侵袭日久后正气渐虚,脏腑功能失常;标实为化疗药毒侵袭对病人全身尤其是胃肠道的损害。本病病位在肠道,涉及脾、肝、肾多个脏器,故治疗上应标本兼顾,辨证论治,调和中焦脾胃为主,并结合病人症状表现,配合采用清热化湿、疏肝理气等不同治法^[19-22]。

本研究中加味半夏泻心汤的组方中姜半夏和胃降逆、苦辛温燥、散结消痞,干姜温中散寒、助半夏温胃消痞以和阴;黄芩苦寒清降、清泻里热以和阴;炒白术、茯苓两者相辅相成,健脾助运之公益

彰;陈皮疏理气机、调畅气机;鸡内金健运脾胃。张蕾和李平^[23]发现加味半夏泻心汤有预防 CPT-11 迟发性腹泻的疗效,可降低其发生率,并提高生活质量。亮菌混合液主要成分亮菌多糖在改善肠道症状方面有一定作用。尤伟等^[24]发现亮菌多糖对顺铂化疗后所致的小鼠肠黏膜损伤具有保护作用,其机制为亮菌多糖对小鼠肠黏膜损伤后的肠道细胞增殖与修复具有刺激作用,同时亮菌多糖可提高肠黏膜组织中表皮生长因子含量,由此可见亮菌对肠道炎性病变具有一定的治疗效果,同时联合地塞米松可能起到增效作用。目前治疗 CPT-11 腹泻以口服西药或保留灌肠为主,其中保留灌肠治疗能使药物直接与肠黏膜接触,直达病灶,对局部病灶起到消炎镇痛等作用^[25-26]。因此,本研究用加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠治疗 CPT-11 肠黏膜损伤具有一定的优势。结果显示治疗组 20 例,总有效率 90%;对照组 20 例,总有效率 70%。两组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),治疗组优于对照组。治疗后治疗组的腹痛及大便性状改变均较对照组下降明显,分别 $P = 0.039$, $P = 0.029$, 治疗组优于对照组;经治疗后两组卡氏评分均数的方差分析显示: $F = 6.066$, $P = 0.018$, 差异有统计学意义,治疗组优于对照组;两组在治疗过程中均未出现不良反应。

综上所述,加味半夏泻心汤联合亮菌混合液保留灌肠可有效提高 CPT-11 肠黏膜损伤的临床疗效,改善病人的症状与体征,并可提高病人的生活质量及治疗的信心;安全性可靠,无明显不良反应。本课题作为探索性研究,由于进行时间较短,观察指标相对不足,样本量也相对不足,同时尚还缺乏动物实验做支撑,因此本项目有待进一步深入探究,为 CPT-11 肠黏膜损伤的治疗研究出一套完整有效的方案。

参考文献

- [1] ALEMANY C. Etrirotecan pegol; development of a novel conjugated topoisomerase I inhibitor [J]. Curr Oncol Rep, 2014, 16(2):367.
- [2] 曹凯, 司继刚, 孙敏. 伊立替康相关腹泻及粒细胞缺乏致死性 [J]. 中国药物应用与监测, 2014, 11(1):57-59.
- [3] 王颖, 许乐, 石磊. 奥曲肽对伊立替康化疗后迟发性腹泻小鼠肠黏膜损伤的治疗作用 [J]. 现代肿瘤医学, 2013, 21(7):1436-1440.
- [4] 王娟, 贾立群, 谭煌英, 等. 生姜泻心汤对伊立替康化疗后大鼠肠黏膜损伤修复的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(10):1236-1243.
- [5] 周圆, 杨光义, 宛蕾. 小柴胡汤对伊立替康致迟发性腹泻模型小鼠血便的防治作用 [J]. 中国药房, 2017, 28(13):1762-1765.
- [6] 季留连, 谢丽, 张定虎, 等. 四神丸对伊立替康所致小鼠迟发性腹泻的影响 [J]. 辽宁中医杂志, 2017, 44(6):1294-1297, 1117.
- [7] 穆家辉, 廖丹, 朱思晗, 等. 木香对缓解伊立替康 CPT-11 迟发性腹泻的实验研究 [J]. 广东化工, 2017, 44(23):6, 46.
- [8] 江爽. 加味半夏泻心汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的临床研究 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2014.
- [9] 李霞林. 加味槐花散联合亮菌混合液保留灌肠治疗放射性肠炎的临床观察 [D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2016.
- [10] 侯慧轩, 曲彦丽, 汤旭山, 等. 亚洲人群晚期结直肠癌 UGT1A1 基因多态性与伊立替康相关毒性 Meta 分析 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2015, 22(20):1634-1640.
- [11] 侯莹, 聂春兰. 探讨半夏泻心汤对伊立替康所致迟发性腹泻的预防作用 [J]. 内蒙古中医药, 2016, 35(6):25-26.
- [12] 任延毅, 徐阳, 刘兆喆, 等. 黄芩汤预防含伊立替康方案化疗后腹泻的临床研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2013, 40(11):2264-2266.
- [13] 闫磊, 肖军, 田静, 等. 中医药预防和治理伊立替康致延迟性腹泻的现代药理机制 [J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(21):2392-2394.
- [14] 王文明. 伊立替康致小鼠迟发性腹泻模型的建立和中药干预的实验研究 [D]. 合肥: 安徽医科大学, 2008.
- [15] 彭罡, 关焕玉, 王小明, 等. 生姜泻心汤治疗伊立替康导致的结直肠癌小鼠迟发性腹泻 [J]. 中成药, 2017, 39(3):475-479.
- [16] 陈茜茜. 健脾益气方防治伊立替康所致迟发性腹泻的临床研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [17] 周翡, 陈培丰. 伊立替康所致迟发性腹泻的中医药防治研究进展 [J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(7):918-921.
- [18] 覃一枫, 杭晓敏, 康安, 等. 伊立替康致“肠道菌群-肠-肝”轴代谢调控紊乱及中药防治研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(19):4114-4119.
- [19] 张新峰, 乔翠霞, 程旭峰, 等. 中西医结合治疗不同中医证型化疗相关性腹泻 [J]. 中成药, 2015, 37(9):1914-1916.
- [20] 吴存恩, 刘沈林, 壮雨雯, 等. 中医药治疗化疗相关性腹泻之优势探析 [J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(8):1887-1889.
- [21] 王海艳, 霍介格, 王小宁. 中医药防治伊立替康所致迟发性腹泻研究述评 [J]. 中医学报, 2016, 31(10):1455-1460.
- [22] 裴俊文, 孙太振, 杨峰, 等. 止泻解毒汤预防伊立替康所致延迟性腹泻的临床研究 [J]. 中医学报, 2013, 28(5):638-639.
- [23] 张蕾, 李平. 加味半夏泻心汤预防 CPT-11 迟发性腹泻临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2008, 20(1):5-6.
- [24] 尤伟, 张梅, 李平, 等. 亮菌多糖对顺铂致小鼠肠黏膜损伤的保护作用 [J]. 中国新药杂志, 2013, 22(22):2683-2687, 2691.
- [25] 何新颖, 孙云川, 袁香坤, 等. 安肠方保留灌肠治疗急性放射性肠炎的临床疗效观察 [J]. 中国中西医结合消化杂志, 2015, 23(1):31-32, 35.
- [26] 徐伟, 金晶, 沈祖法. 养阴润燥败毒合剂保留灌肠治疗急性放射性肠炎 34 例临床研究 [J]. 实用中西医结合临床, 2015, 15(5):21-23.

(收稿日期:2018-07-03, 修回日期:2019-02-01)