

DOI:10.13288/j.11-2166/r.2023.19.009

资生丸方治疗恶性肿瘤靶向药物相关性 腹泻脾胃虚弱证的随机对照研究

刘辉, 李全耀, 施俊[✉]

上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市虹口区甘河路110号, 200437



[摘要] **目的** 评价资生丸方治疗恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证的临床疗效及安全性。**方法** 采用前瞻性随机对照研究, 纳入67例患者随机分为治疗组34例和对照组33例。治疗组予口服资生丸方中药汤剂每日1剂, 分为2次, 每次200 ml; 对照组予口服蒙脱石散每日3次, 每次3 g, 首剂加倍, 疗程均为2周。比较两组患者治疗前后腹泻次数、大便性状、腹泻常见不良事件评价标准(CTCAE)分级、中医证候疗效、欧洲癌症治疗研究组织生活质量测定量表(EORTC QOL C30)评分以及血清肠道功能指标[二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、内毒素(ET)]水平, 并进行安全性评价。**结果** 本研究纳入符合方案集(PPS)患者治疗组33例、对照组32例。治疗组与对照组腹泻总有效率(84.85% vs 37.50%)、中医证候总有效率(93.94% vs 34.38%), 差异均有统计学意义($P<0.01$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后腹泻次数减少, 腹泻CTCAE分级降低, 大便性状好转, 总体健康状况评分升高, DAO、D-LA、ET水平降低; 治疗组腹泻次数、大便性状、畏寒肢冷、乏力、纳呆、恶心呕吐、腹胀、腹痛中医症状评分均降低, 躯体功能评分升高; 对照组腹泻次数、大便性状、腹痛评分降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。除恶心呕吐及腹痛评分、总体健康状况及躯体功能评分、ET水平外, 治疗组其余各指标改善情况均优于对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。研究过程中治疗组发生消化道感染、便秘各1例不良事件, 对照组1例肿瘤进展。**结论** 资生丸方能有效改善恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者的临床症状, 提高生活质量, 降低血清DAO、D-LA、ET水平, 且安全性较好, 其作用机制可能与修复肠道黏膜屏障功能有关。

[关键词] 恶性肿瘤; 靶向药物; 腹泻; 资生丸; 脾胃虚弱; 生活质量

靶向治疗是恶性肿瘤治疗的重要组成部分, 在细胞和分子水平根据已确定的致癌位点, 设计相应的治疗药物并与之特异性结合, 使肿瘤细胞特异性死亡但不影响周围正常组织细胞^[1], 具有特异性抗肿瘤作用的优势。但靶向治疗过程中会出现皮疹、腹泻和肝脏损害等不良反应^[2]。靶向药物相关性腹泻是恶性肿瘤靶向治疗中常见且较严重的不良反应, 主要表现为粪便次数增加、粪便性质变化(如水样便、稀便), 可导致脱水、肾功能不全、电解质紊乱、代谢性酸中毒、营养不良等, 还可使靶向药物使用剂量减少或治疗中断, 严重时甚至危及生命^[3]。目前, 临床中尚无治疗靶向药物相关性腹泻的特效药物^[3], 寻找改善靶向药物相关性腹泻的有

效治疗方法, 对提高患者生活质量、保障肿瘤后续治疗具有重要意义。

该病可归属于中医学“泄泻”范畴, 肿瘤患者久病体虚, 又因靶向药物之药毒损伤脾胃, 日久脾胃虚弱而见腹泻, 治疗多以补虚、调补阴阳为法^[4]。资生丸载于《证治准绳·类方》, 具有健脾养胃、调和脏腑、滋养荣卫之功, 擅治食欲不振、脘腹胀满、大便溏泄等脾胃虚弱所致诸症。我们经长期临床观察发现, 资生丸对恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证有较好的治疗效果。基于此, 本研究采用随机对照试验观察资生丸方的临床疗效及安全性, 为其临床应用提供依据。本研究已通过上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院伦理委员会审批(批准号: 2022-053), 并在中国临床试验注册中心完成项目注册(注册号: ChiCTR2200059568)。

✉ 通讯作者: shijundocor@163.com

1 临床资料

1.1 诊断及辨证标准

腹泻西医诊断标准参照《中国腹泻病诊断治疗方案》^[5] 拟定：1) 大便性状有改变，呈稀便、水样便、黏脓便或脓血便；2) 大便次数比平时增多（每日 2 次以上）。腹泻病情分类标准^[5]：1) 轻型：无脱水、无中毒症状；2) 中型：有些脱水或有轻度中毒症状；3) 重型：重度脱水或明显中毒症状，如烦躁、精神萎靡嗜睡、面色苍白、高热或体温不升但外周白细胞计数明显升高等。

中医诊断及辨证标准参照《中医诊断学》中泄泻脾胃虚弱证^[6] 拟定，主症：大便次数增多，粪质稀薄不成形，甚则成水样便；次症：纳少腹胀，脘腹隐痛喜按，面色萎黄，神疲倦怠；舌淡苔白，脉细弱。满足主症，以及次症中 3 个症状，结合舌脉即可诊断。

1.2 纳入标准

1) 经病理组织学确诊为恶性实体肿瘤，年龄 18~80 岁；2) 目前正在接受靶向药物治疗，符合轻型或中型腹泻诊断标准；3) 符合中医辨证脾胃虚弱证诊断标准；4) 肿瘤患者卡氏（KPS）评分^[7] ≥70 分，体能状况（ECOG）评分^[7] ≤2 分；5) 患者预计生存时间>3 个月；6) 无智力或心理障碍，语言能力正常，有能力评估一般健康状况，能配合评估腹泻情况和生活质量；7) 同意参加本研究并签署知情同意书。

1.3 排除标准

1) 合并失代偿心、肺、肾功能衰竭等其他渐进性严重疾病，以及低血容量性休克、胃肠道穿孔、重度出血、肾病综合征等严重并发症；2) 由其他原因引起的腹泻，如肠易激综合征、感染性腹泻、溃疡性结肠炎、吸收不良、细菌性痢疾、食物及药物过敏、代谢性疾病等；3) 使用靶向药物治疗前患有迁延性或慢性腹泻，或腹泻的常见不良事件评价标准（CTCAE）分级^[8] >3 级；4) 过敏体质或已知对本研究所用药物过敏，或不能口服本研究所用药物；5) 近 3 个月内参加过其他临床试验；6) 近 1 周内使用过可能影响疗效判断的药物，如大环内酯类抗生素、米索前列醇、乳果糖口服溶液等。

1.4 脱落标准

1) 腹泻 CTCAE 分级^[8] >3 级；2) 不能按照计划治疗或依从性差，擅自停药或换药或加用其他治疗方法，影响治疗效果的正确评估；3) 研究过

程中出现严重不良事件，或与恶性肿瘤治疗相关的严重并发症，或肿瘤进展加重，不适宜继续参与研究；4) 因个人原因自动终止本临床试验。

1.5 一般资料

纳入 2022 年 6 月 1 日至 2023 年 2 月 1 日在上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院门诊及病房治疗的恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者共 67 例。既往临床研究表明蒙脱石散治疗有效率为 33%^[9]，前期预试验显示资生丸方治疗有效率为 86%。据此参照样本量计算公式^[10]，设定 λ=10.31，按照 α=0.05、β=0.10、v=1 的标准，计算出每组所需样本量至少为 32 例。预估脱落率为 10%，则每组需纳入 35 例。受试者完成入组评估后按照 1:1 比例随机分为治疗组 and 对照组，由不参与试验的统计人员采用 SPSS 25.0 软件设计随机数字及区组，最终得到治疗组 34 例、对照组 33 例。本研究为开放性试验，未设盲法。表 1 示，两组患者一般资料比较差异无统计学意义（P>0.05），具有可比性。其中患者的肿瘤类别和靶向药物使用情况见附表 1（请扫描本文二维码获取）。

表 1 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者一般资料比较

Table 1 Baseline characteristics of two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome

指标	治疗组 (34 例)	对照组 (33 例)	χ ² /Z 值	P 值
年龄/岁， $\bar{x}\pm s$	66.21±9.74	63.12±8.33	-1.630	0.103
KPS 评分/分， $\bar{x}\pm s$	87.65±9.23	87.58±7.51	-0.078	0.938
性别/例（男/女）	8/26	13/20	1.994	0.158
腹泻 CTCAE 分级/例			1.244	0.537
1 级	20	19		
2 级	13	14		
3 级	1	0		

注：KPS 评分，卡氏评分；CTCAE，常见不良事件评价标准。

2 方法

2.1 治疗方法

对照组给予蒙脱石散（规格：3 g×12 袋，浙江海力生制药有限公司，国药准字：H19980050）加入 50 ml 温水口服，每日 3 次，每次 1 袋，首剂加倍，连续 2 周。

治疗组给予资生丸方中药汤剂（组成：党参 30 g，麸炒白术 30 g，茯苓 15 g，橘红 20 g，焦山楂 20 g，焦神曲 20 g，酒黄连 3 g，豆蔻 3 g，盐泽泻 3 g，桔梗 10 g，藿香 10 g，炙甘草 10 g，炒白扁

豆 10 g, 莲子 10 g, 炒薏苡仁 30 g, 麸炒山药 15 g, 炒麦芽 15 g, 芡实 15 g) 每日 1 剂, 分为 2 次口服, 每次 200 ml, 连续 2 周。药物由上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院药剂科委托上海同济堂药业有限公司浓煎, 采用高效液相质谱指纹图谱作为质量控制, 每剂 2 袋, 每袋 200 ml。

2.2 观察指标和方法

2.2.1 腹泻次数、大便性状及临床疗效判定 于治疗前后记录腹泻次数、大便性状, 评估腹泻 CTCAE 分级。腹泻 CTCAE 分级^[8]标准: 0 级为大便次数正常, 1 级为大便次数增加但每天 <4 次, 2 级为大便次数增加但每天 4~6 次, 3 级为大便次数增加但每天 ≥7 次, 4 级为腹泻危及生命且需要紧急治疗, 5 级为死亡。大便性状分级判定参照布里斯托 (Bristol) 粪便性状量表^[11]: 0 级为大便成形, 1 级为大便略稀、不成形, 2 级为便溏, 3 级为水样便。大便性状分级减少 1 级即为该指标有所好转。

临床疗效判定标准参照《中药新药临床研究一般原则》^[12], 痊愈: 治疗结束后, 腹泻次数、大便性状恢复正常; 有效: 治疗结束后, 腹泻 CTCAE 分级减少 1 级; 无效: 未达到痊愈或有效标准。总有效率=(痊愈例数+有效例数)/总例数×100%。

2.2.2 中医证候积分及中医证候疗效判定 参照《中药新药临床研究一般原则》^[12]拟定中医证候评分标准, 于治疗前后对患者腹泻次数、大便性状、乏力、形寒肢冷、恶心呕吐、纳呆、腹痛、腹胀 8 种症状进行评分。按无、轻度、中度、重度分别计 0、1、2、3 分, 将上述中医症状的积分总和作为中医证候总积分。具体中医证候评分标准见附表 2 (请扫描本文二维码获取)。

中医证候疗效判定: 积分下降率=(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分×100%; 显著改善: 中医证候总积分下降率 ≥70%; 部分改善: 中医证候总积分下降率 ≥30% 但 <70%; 无改善: 中医证候总积分下降率 <30%; 加重: 中医证候总积分上升率 ≥30%。中医证候总有效率=(显著改善例数+部分改善例数)/总例数×100%。

2.2.3 生活质量评分 于治疗前后采用欧洲癌症治疗研究组织生活质量测定量表 (EORTC QOL C30 量表) (V3.0)^[13]评价患者生活质量, 量表包含了 30 个条目。其中条目 29、30 分为 7 个等级, 由受试者自行评估, 计为 1~7 分, 1 分代表非常差, 7 分代表非常好; 其他条目分为“没有、有点、相当、非常”4 个等级, 分别计为 1、2、3、4

分。此量表的 30 个条目又划分为 15 个子量表。本研究选取总体健康状况/生命质量量表和躯体功能子量表进行评估。为了进行准确比较, 将评分线性转换成 0~100 分。

2.2.4 血清肠道功能指标检测 于治疗前后采用 ELISA 法检测血清二胺氧化酶 (DAO)、D-乳酸 (D-LA)、内毒素 (ET) 水平。DAO、D-LA、ET ELISA 试剂盒均购自上海酶联生物科技有限公司, 批号分别为 ml360314、ml630445、ml503419。检测步骤严格按照 ELISA 试剂盒使用说明书进行。

2.2.5 安全性评价 治疗期间检测患者体温、心率、血压、呼吸等基本生命体征, 检测血常规、肝功能、肾功能、心电图, 记录不良事件。

2.3 统计学分析方法

本研究疗效分析采用符合方案集 (PPS), 安全性分析采用安全性数据集 (SS)。采用 SPSS 26.0 软件分析与统计, 符合正态分布的计量资料以均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 方差齐性者采用 *t* 检验, 方差不齐者采用 Welch 法检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 采用 Willcoxon 秩和检验。等级资料采用秩和检验。计数资料以频数表示, 采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

本研究中治疗组脱落 1 例 (因出现消化道感染退出本研究), 对照组脱落 1 例 (因恶性肿瘤进展退出本研究)。最终纳入 PPS 分析的患者共 65 例, 其中治疗组 33 例 (其中 1 例因疫情原因未行末次抽血检查, 但并不影响疗效分析, 故纳入分析), 对照组 32 例。

3.1 两组患者临床疗效比较

治疗组痊愈 18 例, 有效 10 例, 无效 5 例, 总有效率为 84.85%; 对照组痊愈 6 例, 有效 6 例, 无效 20 例, 总有效率为 37.50%。治疗组临床疗效总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = -3.837$, $P < 0.001$)。

3.2 两组患者中医证候疗效比较

治疗组显著改善 17 例, 部分改善 14 例, 无改善 2 例, 加重 0 例, 总有效率为 93.94%; 对照组显著改善 1 例, 部分改善 10 例, 无改善 21 例, 加重 0 例, 总有效率为 34.38%。治疗组中医证候总有效率高于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = -5.477$, $P < 0.001$)。

3.3 两组患者治疗前后腹泻次数及腹泻 CTCAE 分级比较

表 2 示, 两组治疗前腹泻次数比较差异无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后两组腹泻次数均较治疗前减少, 且治疗组腹泻次数明显低于对照组 ($P<0.01$)。

表 3 示, 两组治疗前腹泻 CTCAE 分级比较差异无统计学意义 ($Z=-0.245, P=0.807$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后腹泻 CTCAE 分级均降低 (治疗组 $Z=-4.823, P<0.001$; 对照组 $Z=-3.464, P=0.001$), 且治疗组腹泻 CTCAE 分级降低情况优于对照组, 差异有统计学意义 ($Z=-3.576, P<0.001$)。

表 2 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后腹泻次数比较

Table 2 Comparison of the frequency of diarrhea in two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome before and after treatment [次, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后	Z 值	P 值
治疗组	33 例	3 (3, 5)	1 (1, 1)	-4.994	<0.001
对照组	32 例	4 (3, 5)	2 (2, 4)	-4.568	<0.001
Z 值		-0.931	-3.444		
P 值		0.352	0.001		

表 3 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后腹泻 CTCAE 分级比较

Table 3 Comparison of CTCAE grading of diarrhea in two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome before and after treatment (例)

组别	时间	例数	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	治疗前	33	0	20	12	1
	治疗后	33	20	12	1	0
对照组	治疗前	32	0	18	14	0
	治疗后	32	7	16	9	0

注: CTCAE, 常见不良事件评价标准。

表 5 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后生活质量评分比较

Table 5 Comparison of quality of life between two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen and stomach weakness syndrome before and after treatment [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	总体健康状况		Z 值	P 值	躯体功能		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	33	66.67(66.67, 75.00)	75.00(66.67, 79.17)	-3.336	0.001	93.33(93.33, 100.00)	100.00(93.33, 100.00)	-2.456	0.014
对照组	32	66.67(58.33, 75.00)	66.67(66.67, 75.00)	-3.630	<0.001	100.00(93.33, 100.00)	100.00(93.33, 100.00)	-1.000	0.317
Z 值		-1.307	-1.294			-1.346	-0.265		
P 值		0.191	0.196			0.178	0.791		

3.4 两组患者治疗前后大便性状比较

表 4 示, 两组治疗前大便性状比较差异无统计学意义 ($Z=-0.861, P=0.389$)。与本组治疗前比较, 两组治疗后大便性状均好转 (治疗组 $Z=-5.030, P<0.001$; 对照组 $Z=-4.326, P<0.001$), 且治疗组大便性状好转情况优于对照组, 差异有统计学意义 ($Z=-3.344, P=0.001$)。

表 4 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后大便性状比较

Table 4 Comparison of stool characteristics between two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome before and after treatment (例)

组别	时间	例数	0 级	1 级	2 级	3 级
治疗组	治疗前	33	0	0	21	12
	治疗后	33	19	11	3	0
对照组	治疗前	32	0	1	22	9
	治疗后	32	7	14	9	2

3.5 两组患者治疗前后生活质量评分比较

表 5 示, 两组治疗前各项目评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗组总体健康状况、躯体功能评分升高 ($P<0.05$); 对照组仅总体健康状况评分升高 ($P<0.05$)。两组治疗后比较, 总体健康状况、躯体功能评分差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.6 两组患者治疗前后中医症状评分比较

表 6 示, 两组治疗前腹泻次数、大便性状、畏寒肢冷、乏力、纳呆、恶心呕吐、腹胀、腹痛症状评分比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。与本组治疗前比较, 治疗后治疗组各症状评分均降低 ($P<0.05$); 对照组腹泻次数、大便性状、腹痛评分降低 ($P<0.05$), 而畏寒肢冷、乏力、纳呆、恶心呕吐、腹胀评分比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。两组治疗后组间比较, 治疗组腹泻次数、

表 6 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后中医症状评分比较

Table 6 Comparison of TCM symptom scores between two groups of patients with malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome before and after treatment [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	腹泻次数		Z 值	P 值	大便性状		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	33	1 (1, 2)	0 (0, 1)	-4.864	<0.001	2 (2, 3)	0 (0, 0)	-5.031	<0.001
对照组	32	1 (1, 2)	1 (1, 2)	-3.357	0.001	2 (2, 3)	1 (1, 2)	-4.332	<0.001
Z 值		-0.610	-3.740			-0.861	-3.053		
P 值		0.542	<0.001			0.389	0.002		
组别	例数	畏寒肢冷		Z 值	P 值	乏力		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	33	0 (0, 1)	0 (0, 0)	-2.810	0.005	1 (1, 2)	1 (1, 1)	-3.742	<0.001
对照组	32	1 (0, 1)	1 (0, 1)	<0.001	1.000	1 (1, 2)	1 (1, 1)	-1.732	0.083
Z 值		-1.050	-3.161			-0.367	-2.584		
P 值		0.294	0.002			0.714	0.010		
组别	例数	纳呆		Z 值	P 值	恶心呕吐		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	33	1 (1, 2)	0 (0, 0)	-4.347	<0.001	0 (0, 0.5)	0 (0, 0)	-2.530	0.011
对照组	32	1 (1, 2)	1 (1, 1)	-1.732	0.083	0 (0, 0)	0 (0, 0)	-1.414	0.157
Z 值		-0.248	-3.929			-0.643	-0.890		
P 值		0.805	<0.001			0.520	0.374		
组别	例数	腹胀		Z 值	P 值	腹痛		Z 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	33	0 (0, 1)	0 (0, 0)	-2.887	0.004	1 (0, 1)	0 (0, 0)	-3.207	0.001
对照组	32	0 (0, 1)	0 (0, 1)	-0.816	0.414	0 (0, 1)	0 (0, 0)	-2.828	0.005
Z 值		-0.633	-2.697			-0.864	-0.059		
P 值		0.527	0.007			0.388	0.953		

大便性状、畏寒肢冷、乏力、纳呆、腹胀评分均低于对照组 ($P<0.05$), 而恶心呕吐、腹痛评分差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.7 两组患者治疗前后血清 DAO、D-LA、ET 比较

治疗组 1 例患者因疫情原因未行末次抽血检查, 故未纳入肠道功能指标相关分析。

表 7 两组恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻脾胃虚弱证患者治疗前后血清 DAO、D-LA、ET 水平比较

Table 7 Comparison of serum DAO, D-LA, and ET levels in two groups of patients with malignant tumor targeted drug-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome before and after treatment [$\bar{x}\pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	DAO/ng·ml ⁻¹		Z 值	P 值	D-LA/μmol·L ⁻¹		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
治疗组	32	21.17±2.85	13.70 (12.51, 16.54)	-5.012	<0.001	41.51±6.46	29.87±5.13	12.468	<0.001
对照组	32	21.23±2.47	18.71 (15.83, 21.42)	-3.964	<0.001	40.59±4.63	34.02±6.17	7.646	<0.001
t/Z 值		-0.086	-4.107			0.695	-3.051		
P 值		0.931	<0.001			0.512	0.003		

组别	例数	ET/pg·ml ⁻¹		t 值	P 值
		治疗前	治疗后		
治疗组	32	151.56±23.31	116.60±18.97	14.683	<0.001
对照组	32	141.02±24.78	122.60±23.04	7.650	<0.001
t 值		1.767	-1.223		
P 值		0.082	0.226		

注: DAO, 二胺氧化酶; D-LA, D-乳酸; ET, 内毒素。

表 7 示, 两组治疗前 DAO、D-LA、ET 水平比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$); 治疗后两组 DAO、D-LA、ET 水平较治疗前均降低 ($P<0.01$), 其中治疗组 DAO、D-LA 水平较对照组降低明显 ($P<0.01$), 但两组 ET 水平比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

3.8 安全性评价

研究过程中两组均未出现因治疗药物引起的体温、心率、血压、呼吸等基本生命体征的异常,以及血常规、心电图、肝功能、肾功能的明显异常。治疗组有 2 例不良事件,1 例为消化道感染,考虑由饮食不洁所致,与治疗药物无关,予抗感染、补充液体等对症治疗 3 天后症状消失,但患者要求退出本研究;另 1 例患者出现便秘,未予处理,本研究结束后予药物剂量减半继续服用,大便恢复正常。对照组有 1 例患者出现肿瘤进展,自行退出本研究。

4 讨论

靶向药物相关性腹泻虽属“泄泻”范畴,但具有其特殊性,与传统腹泻有一定的差异。《EGFR-TKI 不良反应管理专家共识》^[14] 中认为,靶向药物相关性腹泻的原因在于体虚、药毒。靶向药物属攻伐之品^[4],在治疗恶性肿瘤的同时易损伤人体阳气,肿瘤患者往往需要长期甚至终身服用靶向药物,故药毒之因难以去除。加之肿瘤患者久病体虚,阳气愈加亏虚,而五脏中与阳气最为密切的是脾、肾,脾肾阳虚则湿浊内生,壅滞肠腑,致其失于濡养,腹泻乃发。脾胃功能在于运化水谷,肠腑以通为用,故治疗腹泻应消补兼施,恢复脾胃和肠腑的正常功能。资生丸具有补脾养胃、消食止泻、调和脏腑、滋养荣卫之功,方中以党参、白术、茯苓、山药、莲子、白扁豆、薏苡仁健脾益气,燥湿渗湿,功在补益脾胃以化湿止泻;藿香、豆蔻芳香化湿行气,橘红、桔梗宣肺化湿,酒黄连清热除湿防湿邪郁久生热,泽泻利小便以实大便,共同增强祛湿止泻之力;炒麦芽、焦神曲、焦山楂健脾消食;芡实益肾填精、益气健脾,双补脾肾以止泻;炙甘草调和诸药。全方用药甘润,消补结合,清利结合,补脾的同时兼顾运脾,通过调和脏腑以恢复机体脾胃功能而达止泻之效。

蒙脱石散是治疗腹泻的常用药物,本研究显示资生丸方可有效减少腹泻次数、降低腹泻 CTCAE 分级、改善大便性状,且能有效改善中医证候,临床疗效的有效率高达 84.85%,显著优于蒙脱石散(有效率为 37.50%)。此外,资生丸方还能提高总体健康状况及躯体功能评分,但其对患者生活质量的改善与蒙脱石散比较并无较大优势。这可能与疗程有关,由于本研究治疗时间较短,可能资生丸方对患者生活质量的改善尚未显著体现。后续研究可延长治疗时间,评价其对患者生活质量的影响,或可增加其对靶向药物耐药性的影响。

目前认为靶向药物相关性腹泻可能与离子转运

失调、药物刺激小肠黏膜、肠道菌群紊乱等相关^[3]。DAO、D-LA、ET 与肠道黏膜屏障功能相关。当肠道黏膜细胞受损时,DAO 被释放到血液中和跟随肠道黏膜细胞进入肠道,导致血液和肠道中 DAO 活性增加^[15]。D-LA 是胃肠固有细菌,正常血液中 D-LA 含量通常很低,当肠道血容量不足时 D-LA 可通过受损的肠黏膜进入血液^[16]。ET 是一种发现于革兰氏阴性细菌外膜的脂多糖,当免疫力下降和肠道黏膜屏障功能受损时,肠道中的致病细菌会增殖并分泌大量的 ET 并输送到肠腔和血液中^[17]。本研究表明,经资生丸方治疗后患者 DAO、D-LA、ET 水平均降低,且资生丸方降低 DAO、D-LA 水平的疗效明显优于蒙脱石散,提示资生丸方可一定程度上改善肠道黏膜屏障功能,其改善靶向药物相关性腹泻的机制可能为修复肠道黏膜屏障功能。

综上所述,资生丸方能有效改善恶性肿瘤靶向药物相关性腹泻的临床症状,提高中医证候积分和患者生活质量,且疗效优于蒙脱石散,还能降低血清肠道功能指标 DAO、D-LA、ET 水平,其作用机制可能与修复肠道黏膜屏障功能有关。但本研究局限于轻中度腹泻患者,缺乏资生丸方对重度腹泻患者的疗效评价,后续可进行相关研究。由于研究条件限制,本研究检测的肠道功能相关指标较为单一,后续研究将增加肠道菌群检测,探讨资生丸方的可能作用机制。此外,本研究未采用盲法,结局指标由患者自评、主观指标较多,存在期望性偏倚风险,且样本量较少,代表性不足。后续研究可扩大样本量,增加客观评价指标,完善研究设计,降低偏倚风险,从而增强研究结果的可靠性。

参考文献

- [1] DOBBELSTEIN M, MOLL U. Targeting tumour supportive cellular machineries in anticancer drug development [J]. Nat Rev Drug Discov, 2014, 13(3): 179-196.
- [2] QI WX, SUN YJ, SHEN Z, et al. Risk of interstitial lung disease associated with EGFR-TKIs in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of 24 phase III clinical trials [J]. J Chemother, 2015, 27(1): 40-51.
- [3] 王施元,王致红,李春雨,等. 抗肿瘤分子靶向药物相关性腹泻研究进展 [J]. 药学学报, 2021, 56(12): 3377-3384.
- [4] 刘辉,王筱,李全耀,等. 靶向药物相关性腹泻的中医治疗进展 [J]. 湖南中医杂志, 2023, 39(4): 197-200.
- [5] 全国腹泻病防治学术研讨会组织委员会. 中国腹泻病诊断治疗方案 [J]. 中国实用儿科杂志, 1998, 13(6): 61-64.

- [6]李灿东,方朝义. 中医诊断学[M]. 北京:中国中医药出版社,2021:163-168.
- [7]BUCCHERI G, FERRIGNO D, TAMBURINI M. Karnofsky and ECOG performance status scoring in lung cancer: a prospective, longitudinal study of 536 patients from a single institution[J]. Eur J Cancer, 1996, 32A(7):1135-1141.
- [8]CANCER NIO. Common terminology criteria for adverse events v5.0 (CTCAE) [EB/OL]. (2017-11-27) [2023-04-10]. https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae_v5_quick_reference_5x7.pdf.
- [9]王彧. 自拟养阴止泻方联合脐疗治疗 EGFR-TKIs 相关性腹泻的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学,2019.
- [10]时景璞. 临床研究中样本量的估计方法[J]. 中国临床康复, 2003, 7(10):1569-1571.
- [11]O'DONNELL LJ, VIRJEE J, HEATON KW. Detection of pseudodiarrhoea by simple clinical assessment of intestinal transit rate[J]. BMJ, 1990, 300(6722):439-440.
- [12]国家药品监督管理局药品审评中心. 中药新药临床研究一般原则 [EB/OL]. (2015-11-03) [2023-04-10]. <https://www.cde.org.cn/zdyz/domesticinfopage?zdyzId-CODE=c1e508cf80c961a4ede520fed397cfc9>.
- [13]OLSCHEWSKI M, SCHULGEN G, SCHUMACHER M, et al. Quality of life assessment in clinical cancer research [J]. Br J Cancer, 1994, 70(1):1-5.
- [14]中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志, 2019, 22(2):57-81.
- [15]李晓霞, 芦惠, 帅向华, 等. 二胺氧化酶、E-钙黏蛋白在新生鼠肠损伤中的作用[J]. 医学研究杂志, 2012, 41(11):169-172.
- [16]乔治, 黎沾良, 李基业, 等. 腹部外科手术术后肠道细菌移位及肠道屏障的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(10):664-666.
- [17]金伟峰, 李萍, 陈姝子, 等. 精神分裂症患者血清 D-乳酸、二胺氧化酶、内毒素的变化[J]. 检验医学, 2021, 36(10):1039-1041.

Zisheng Pill Formula (资生丸方) in Treating Malignant Tumor Targeted Therapy-induced Diarrhea with Spleen-stomach Weakness Syndrome: A Randomized-controlled Trial

LIU Hui, LI Quanyao, SHI Jun

Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai, 200437

ABSTRACT Objective To evaluate the clinical efficacy and safety of *Zisheng Pill Formula* (资生丸方, ZPF) in the treatment of malignant tumor targeted drugs-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome. **Methods** This was an randomized controlled study, involving 34 cases in the treatment group and 33 cases in the control group. The treatment group was given ZPF decoction, one dose daily by twice, 200 ml each time, while the control group was given montmorillonite powder, three times per day, 3 g each time, with the first dose doubled, both groups for two weeks. The diarrhea frequency, stool characteristics, common terminology criteria for adverse events (CTCAE) for diarrhea, traditional Chinese medicine (TCM) syndrome score, the European organization for research on treatment of cancer (EORTC) quality of life questionnaire (EORTC QOL-C30) score, levels of serum intestinal functional indicators including diamine oxidase (DAO), D-lactic acid (D-LA), endotoxin (ET) levels were evaluated before and after treatment, and the safety was assessed. **Results** There were 33 cases in the treatment group and 32 cases in the control group in terms of the per-protocol set (PPS). The total effective rate of diarrhea of the treatment group and control group was 84.85% and 37.50%, respectively, and the total effective rate of TCM syndromes was 93.94% and 34.38%, with statistically significant differences between the groups ($P < 0.01$). After treatment, the frequency of diarrhea and CTCAE grade decreased in both groups, with improved stool characteristics, increased overall health score, and decreased DAO, D-LA and ET levels; in the treatment group, the frequency of diarrhea, the TCM symptom scores in terms of stool characteristics, fear of cold and cold limbs, fatigue, numbness, nausea and vomiting, abdominal distension and abdominal pain were reduced, while the physical function score increased; in the control group, the frequency of diarrhea, stool characteristics and abdominal pain score decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The results favored the treatment group than the control group in all the outcomes except for the nausea and vomiting score, abdominal pain score, overall health score, physical function score, and ET level ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). During the treatment, one case of gastrointestinal infection and one case of constipation occurred in the treatment group, while one case of tumor progression in the control group. **Conclusion** ZPF can effectively improve the clinical symptoms, increase quality of life, decrease serum DAO, D-LA and ET levels, and is safe when treating malignant tumor targeted drug-related diarrhea with spleen-stomach weakness syndrome. The possible mechanism may be related to the repair of intestinal mucosa barrier function.

Keywords malignant tumor; targeted drugs; diarrhea; *Zisheng Pill* (资生丸); spleen-stomach weakness; quality of life

(收稿日期: 2023-04-30; 修回日期: 2023-07-30)

[编辑: 叶晨]