

自拟和胃固肠方预防伊立替康致迟发性腹泻临床观察

杨雷, 廖洪, 邓浩庆, 王静

(解放军第458医院中医消化科, 广东广州 510602)

【摘要】目的: 观察和胃固肠方预防伊立替康致结直肠癌患者迟发性腹泻的临床疗效。**方法:** 选取40例接受伊立替康化疗的晚期结直肠癌患者, 分预防组($n=18$)和对照组($n=22$), 预防组予和胃固肠方于化疗前一天预防用药, 患者出现腹泻后均常规用盐酸洛哌丁胺及蒙脱石散等治疗, 观察两组患者迟发性腹泻、血液学毒性发生率及其严重程度, 及治疗前后KPS评分。**结果:** 预防组迟发性腹泻发生率为16.2%, 对照组为33.8%, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 预防组白细胞减少发生率为17.6%, 对照组为22.1%, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论:** 和胃固肠方有预防伊立替康致迟发性腹泻作用, 改善患者的生存质量。

【关键词】 和胃固肠方; 伊立替康; 迟发性腹泻

【中图分类号】 R735.3

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)06-0042-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.010

Clinical Observation of Heweiguchangfang for Prevention of Delayed Diarrhea Induced by Irinotecan

YANG Lei, LIAO Hong, DENG Hao-qing, WANG Jing

(Department of Gastroenterology and Traditional Chinese Medicine, 458 Hospital of PLA, Guangdong Guangzhou, 510602, China)

【Abstract】 Objective: To observe the preventive efficacy on irinotecan-induced delayed diarrhea by Heweiguchangfang in colorectal cancer. **Methods:** A total of 40 patients with advanced colorectal cancer were allotted into prevention group($n=18$) and control group($n=22$). Patients in the prevention group were administrated with Heweiguchangfang once a day from 1 day before chemotherapy to 5 days after chemotherapy. The side effects such as myelosuppression, diarrhea and KPS were evaluated. **Results:** The delayed diarrhea incidences induced by irinotecan in prevention group and control group were 16.2% and 33.8%, respectively($P < 0.05$). Myelosuppression such as leucopenia in prevention group and control group were 17.6% and 22.1%, respectively($P > 0.05$). **Conclusion:** Heweiguchangfang could prevent irinotecan-induced delayed diarrhea and decrease patients' KPS.

【Keywords】 Heweiguchangfang; Irinotecan; delayed diarrhea

伊立替康与亚叶酸钙(CF)和氟尿嘧啶(5-FU)的化疗方案(FOLFIRI)已成为晚期或转移性结直肠癌的一线选择, 有效率在40%以上^[1-2]。相关研究^[3]显示, 伊立替康主要通过抑制拓扑异构酶1达到干扰DNA复制的目的。然而迟发性腹泻是伊立替康主要不良反应, 发生在用药后24h, 呈剂量依赖性, 发生率很高, 严重者可致命。国外曾报道42.9%的患者接受伊立替康治疗可出现3~4级腹泻, 并致化疗方案提前终止^[4]。目前治疗伊立替康所致迟发性腹泻主要用药有洛哌丁胺、奥曲肽等, 但总的临床疗效仍不尽如人意, 并且有可能导致其他比较严重的不良反应, 譬如洛哌丁胺可能导致麻痹性

肠梗阻等。我们运用中医药理论, 自拟和胃固肠方预防伊立替康所致的迟发性腹泻, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

收集2014年1月至2015年1月解放军第458医院接受伊立替康化疗结直肠癌患者40例, 男24例, 女16例, 年龄46~75岁, 平均(58.6 ± 5.7)岁。所有患者均经病理学证实为结直肠腺癌, 有1处转移灶的患者有14例, 有两处及以上转移灶的有26例, 所有患者均接受2程及以上化疗, KPS评分 ≥ 60 分, 预计生存期 > 3 个月。治疗前血常规正常,

[收稿日期] 2015-09-22

[作者简介] 杨雷, 女, 硕士, 主治医师, 研究方向: 消化道肿瘤, Tel: (020)61639593, E-mail: yanglei201304@sina.cn

肝肾功能 ≤ 1.5 倍正常值。观察化疗次数136次。前瞻性非随机分为预防组和化疗组,预防组18例,治疗组22例,化疗次数均为68次。

1.2 研究方法

所有患者均接受FOLFIRI化疗方案:伊立替康 $180\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}+\text{CF } 400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1}+5\text{-FU } 400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ d1 iv}, 2\ 400\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\text{ civ } 46\text{ h,d1}$,每3周为1疗程。伊立替康用药前1 h肌注阿托品针 0.25 mg 预防急性胆碱能综合征出现,伊立替康化疗结束24 h后出现稀便或便次增多,即开始洛哌丁胺口服治疗(首剂 4 mg ,以后每腹泻1次, 2 mg po ,持续至最后1次稀便结束后12 h,连续用药不超过48 h),必要时予蒙脱石散剂、生长抑素及静脉补液支持治疗。预防组患者化疗前1 d po 和胃固肠方:黄芩 15 g 、黄芪 60 g 、党参 20 g 、石榴皮 15 g 、五味子 15 g 、诃子 15 g 、干姜 20 g 、大枣 15 g 、陈皮 10 g 、炒白术 15 g 、炒山药 20 g 、吴茱萸 15 g 、肉豆蔻 10 g 、甘草 6 g ,每日1剂,至化疗结束后5 d。

1.3 观察指标

观察患者迟发性腹泻发生率及严重程度,血液学毒性反应,KPS评分变化。迟发性腹泻按照NCI-CTC毒性标准分为1级:大便次数增加 <4 次/d;2级:大便次数增加 $4\sim 6$ 次/d,或夜间大便;3级:大便次数增加 >7 次或失禁,需静脉营养支持改善脱水状态;4级:危及生命的水、电解质紊乱,需静脉营养和重症监护;血液学毒性采用NCI-CTC3.0分级;生活质量评估采用KPS评分。

1.4 统计学方法

应用SPSS 16.0软件进行统计学处理。组间比较采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 迟发性腹泻发生率及严重程度

治疗期间预防组迟发性腹泻发生率为16.2%,对照组为33.8%,差异有统计学意义($P<0.05$)。其中预防组无3~4级迟发性腹泻发生,对照组出现7次。见表1。

2.2 血液学毒性

预防组和对照组各治疗68次,白细胞减少发生率分别为17.6%和22.1%($P>0.05$),其中预防组出现III-IV度白细胞减少3次,对照组出现5次。见表2。

表1 预防组与对照组迟发性腹泻严重程度及发生率比较

分组	治疗次数(n)	严重程度(次)				总发生率(%)
		1级	2级	3级	4级	
预防组	68	6	5	0	0	16.2 ¹⁾
对照组	68	9	7	5	2	33.8

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$

表2 预防组与对照组白细胞减少严重程度及发生率比较

分组	治疗次数(n)	严重程度(次)				总发生率(%)
		I级	II级	III级	IV级	
预防组	68	6	3	2	1	17.6 ¹⁾
对照组	68	6	4	4	1	22.1

注:与对照组比较,¹⁾ $P<0.05$

2.3 KPS评分

预防组18例患者在观察期间,8例KPS评分提高10分,6例维持原评分,4例评分下降(其中1例死亡,3例下降10分),KPS评分稳定率为77.8%,下降率为22.2%。对照组22例患者,7例KPS评分提高10分,9例维持原评分,6例评分下降(其中2例死亡,3例下降10分,1例下降20分),KPS评分稳定率为72.7%,下降率为27.3%。

3 讨论

伊立替康(irinotecan,伊立替康)为可溶性半合成的喜树碱衍生物,是DNA拓扑异构酶I抑制剂,可特异性作用于细胞周期S期,抑制肿瘤细胞DNA的合成。迟发性腹泻是伊立替康主要的剂量限制性毒性,是引起患者中断治疗的主要原因之一。

伊立替康致迟发性腹泻的机制尚不明确。目前主要认为伊立替康在肠腔经羧酸酯酶可直接转化为活性代谢产物SN-38(7-乙基-10-羟基喜树碱),其活性比伊立替康强 $100\sim 1\ 000$ 倍^[5]。SN-38在肠道内的浓度及其与肠道上皮接触的时间是导致迟发性腹泻的关键,可引起DNA断裂,肠上皮细胞坏死、凋亡,导致小肠水、电解质吸收障碍及小肠液过度分泌^[6]。

中药辨证论治,以整体观为指导,运用脏腑辨证和气血津液辨证的理论,重在治未病,在预防迟发性腹泻方面已取得一定疗效。日本学者Mori等^[7]认为半夏泻心汤中的黄芩苷对肠道细菌 β -葡萄糖苷酶具有抑制作用,能够减轻肠毒性。生姜泻心汤^[8]、附子理中丸^[9]、复方黄芩汤^[10]、参苓白术散^[11]等预防腹泻的疗效均在临床或动物实验中被证实。

迟发性腹泻属中医“泄泻”范畴，风、寒、湿、热皆可致泻。气不归根，肾阳不足，命门火衰，则不能温养脾土，亦致运化失司。恶性肿瘤患者正气已亏，化疗后脾胃更加虚弱，水谷不化，水湿内生，以致泻下清稀，久泻不止。多味传统方剂均以调和脾胃，健脾益气为主。

笔者根据临床辨证分型分析，结合复习文献，综合各味经典方剂，取长补短，自拟和胃固肠方（黄芩、黄芪、党参、石榴皮、五味子、诃子、干姜、大枣、陈皮、炒白术、炒山药、吴茱萸、肉豆蔻、甘草）。方剂中黄芩清热燥湿止痢，黄芪、党参扶正固本、补中益气；石榴皮、五味子、诃子收敛生津、涩肠止泻；干姜、大枣、陈皮、炒白术、炒山药健脾和胃，吴茱萸、肉豆蔻温中散寒止泻，甘草调和诸药。全方配伍有调和脾胃，消痞止痢、扶正祛邪、标本同治之功。该方剂可改善患者脾肾气虚体质，预防伊立替康致迟发性腹泻，作为科室协定处方，已初步取得良好疗效。

本试验中，中药预防组迟发性腹泻发生率为16.2%，对照组为33.8%，差异有统计学意义（ $P < 0.05$ ），预防组3~4级迟发性腹泻发生率为0，说明和胃固肠方在预防腹泻方面确有疗效。预防组白细胞下降总发生率及III-IV度发生率均较对照组低，提示该方剂具减轻化疗血液学毒性可能。预防组患者KPS评分稳定率较对照组高，下降率较低，提示该方剂可在一定程度改善患者的生活质量。

综上所述，和胃固肠方预防伊立替康相关腹泻疗效较好，对骨髓抑制有一定保护作用，可提高患者生存质量，临床应用无明显不良反应。本次临床观察例数较少，希望能在此基础上增加样本量，进

一步行多中心随机观察研究。

【参考文献】

- [1] Akiyama Y, Fujita K, Ishida H, et al. Association of ABCC2 genotype with efficacy of first-line FOLFIRI in Japanese patients with advanced colorectal cancer[J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2012, 27(3):325-335.
- [2] shida H, Fujita K, Akiyama Y, et al. Regimen selection for first-line FOLFIRI and FLOFOX based on UGT1A1 genotype and physical background is feasible in Japanese patients with advanced colorectal cancer[J]. Jpn J Clin Oncol, 2011,41(5):617-623.
- [3] 孙志伟, 贾军, 张晓东. 结直肠癌中伊立替康化疗疗效及毒性预测分子标志物[J]. 临床药物治疗杂志, 2014, 12(2):9-13.
- [4] Limonti A, Gelibter A, Pavese I, et al. New approaches to prevent intestinal toxicity of irinotecan-based regimens[J]. Cancer Treat Rev, 2004, 30(6):555-562.
- [5] Hicks L D, Hyatt J L, Stoddard S, et al. Improved, se-lective, human intestinal carboxylesterase inhibitors designed to modulate 7-ethyl-10-[4-(1-piperidino)-1-piperidino] carbonyloxy-camp tothechin (irinotecan; CPT-11) toxicity[J]. Med Chem, 2009, 52(12):3742-3752.
- [6] 赵霞, 李妍, 徐巍, 等. 伊立替康致重度迟发性腹泻及骨髓抑制[J]. 药物不良反应杂志, 2014, 16(3):183-184.
- [7] Mori K, Kondo T, Kamiyama Y, et al. Preventive effect of Kampomedicine(Hangeshashin-to) against irinotecan-induced diarrhea in advanced non-small-cell lung cancer[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51(5):403-406.
- [8] 贾立群, 田鑫, 李学. 中药预防喜树碱衍生物引起腹泻不良反应的临床观察[J]. 中华中西医临床杂志, 2004, 12(6):701-703.
- [9] 沈伟生, 邓立春, 袁明, 等. 附子理中丸防治含伊立替康方案化疗相关性腹泻30例[J]. 陕西中医, 2009, 30(9):1153-1154.
- [10] 吴琼, 叶华, 朱宇珍, 等. 黄芩汤预防伊立替康所致迟发性腹泻的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(12):163-168.
- [11] 丁军利, 许隽颖, 刘超英. 参苓白术散对伊立替康化疗后大鼠迟发型腹泻的作用研究[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(11):1942-1943.