

● 文献综述 ●

引用:刘辉,王筱,李全耀,施俊. 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.

靶向药物相关性腹泻的中医治疗进展

刘 辉,王 筱,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,200437)

[关键词] 腹泻;靶向药物;恶性肿瘤;中医药;综述;学术性

[中图分类号]R273.06,R256.34 [文献标识码]A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2023.04.042

近年来,分子靶向疗法以其优异的临床效果已成为治疗癌症的主要疗法。靶向药物相关性腹泻是靶向治疗的不良反应之一,主要表现为粪便次数增加、粪便性质变化(如水样便、稀便)等,轻则出现身体疲乏、营养不良等表现,严重时则出现电解质失调、血容量降低、休克,其发生率较高,对肿瘤患者的生活和治疗造成负面影响,严重影响了靶向治疗患者的依从性及耐受性。大部分口服小分子靶向药物均会导致患者出现不同程度的腹泻^[1]。有调查报道,阿帕替尼口服后的腹泻发病率约为 34%^[2],仅次于皮疹。而厄洛替尼、吉非替尼腹泻的发病率多在 40%~60%^[3]。目前,对靶向药物相关性腹泻的具体作用机制尚不清楚,但许多研究已经证实靶向药物相关性腹泻是由多个原因联合作用引起的,可能与药物刺激小肠黏膜、胃肠道感染、离子转运失调、肠道菌群紊乱相关^[4-13]。西医多采用一般治疗、对症治疗及调整靶向药物剂量等,但疗效不佳,且复发率高。中医药治疗腹泻历史悠久,疗效显著。本文总结近年来中医药治疗靶向药物相关性腹泻的研究文献,对中医药治疗靶向药物相关性腹泻的思路与策略进行初步归纳与梳理。

1 病因病机

靶向药物相关性腹泻归属于中医学“泄泻”范畴,中医学认为泄泻病因主要有外感、内伤两方面,

外感主要以风寒湿热侵犯肠胃为主,内伤则有饮食不节、七情内伤、禀赋不足、病后虚弱等多种因素,泄泻的基本病机为脾失健运,脾胃运化失调,肠道分清泌浊功能失职,无法正常泌别清浊传导糟粕。《景岳全书·泄泻》中记载:“泄泻之本,无不由于脾胃……脾弱者,因虚所以易泻,因泻所以愈虚,盖关门不固也。”《医宗必读》曰:“无湿不成泻”,《素问·阴阳应象大论》云:“湿胜则濡泄”,由此可知泄泻的主要病位在脾,其发生与肝肾也密切相关。靶向药物相关性腹泻具有特殊性,虽属“泄泻”范畴,又与传统腹泻有一定的差异。《EGFR-TKI 不良反应管理专家共识》中认为,靶向药物相关性腹泻的原因在于“体虚”“药毒”^[14]。肿瘤患者久病体虚,又因靶向药物之药毒致阳气受损,而五脏中与阳气最为密切的乃脾、肾。《素问·经脉别论》曰:“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精,上归于肺,通调水道,下输膀胱,水精四布,五经并行。”脾在运化饮食水谷精微和水液的过程中发挥着重要作用,体虚日久,加之药毒,必会损伤脾的功能,脾气健运,则运化有权,脾胃虚弱,不能升举清阳,则会阻碍食物的消化吸收以及转化,完谷不化,则致泄泻。脾与肾存在先天促进后天,后天养先天的关系,脾虚久泻则后天之精乏源,不能充养先天,脾阳虚而累及肾阳,肾阳无法温助脾阳,循环往复,发展为脾肾阳虚,则影响水液、水谷的运化,终致泄泻。

第一作者:刘辉,男,2020 级硕士研究生,研究方向:中医药防治消化道肿瘤

通信作者:施俊男,男,医学博士,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:中医药防治消化道肿瘤,E-mail:shijundocor@

2 治则治法

2.1 温肾健脾 靶向用药所诱发的腹泻,其病因在于“体虚”“药毒”。对于肿瘤患者而言,靶向药物是需要长期甚至终身服用的,无法从根本上解决药毒这一病因,所以对于靶向药物诱导的腹泻多从体虚着手。体虚首先在于脾虚,脾虚致泻已是各大医家的共识,王笑民认为靶向药物性寒味苦,易伤脾胃,脾虚则湿趋大肠而见泄泻,应治以温运脾胃、利湿止泻^[15]。李凤珍等^[16]认为靶向药物的相关性腹泻多属脾虚体质,应治以温中补虚、健脾止泻,临床运用参苓白术散合小建中汤加减治疗。石红^[17]采用健脾理气的中药腹泻方(黄芪、芡实、秦皮、枳壳等)治疗服用靶向药物出现腹泻的非小细胞肺癌患者,腹泻缓解率较易蒙停治疗的对照组高。体虚其次为肾阳虚损,张仲景在《伤寒论》中曾提及“下利,腹胀满……当温其里……温里宜四逆汤”,认为命门火衰、脾土不暖是腹泻的重要病机,因此在健脾基础上又重于温肾。崔廷宝^[18]认为肺癌靶向治疗所致腹泻病机属脾肾阳虚,应治以温补脾肾。林丽珠认为靶向药物相关性腹泻肾阳虚衰证是其中重要证型,当选用四神丸治疗^[19]。除了脾肾以外,亦有专家持不同看法,如庞德湘教授认为防治肺癌的主要靶向药,因药毒之邪直犯肺部,肺气虚损,影响其通调水路之功,水液不行于膀胱而走大肠,遂发为泄泻;损伤中焦则损伤脾脏,脾主运化功能失常,清浊无法顺利下降,并走肠道,共为泄泻,故诊断以肺、脾二脏为重,患者可予“千金苇茎汤加参苓白术散加减”治疗^[20]。但这与癌种相关,对于靶向药物诱导的腹泻并不具有普适性。

靶向药物多应用于晚期或复发转移的恶性肿瘤患者,而此时患者往往经过了各种医疗手段如手术、放疗化疗等,多是对治愈后复发严重或身体无法承受放化疗毒副作用的反应,而采用靶向药物治疗的患者则多为阳气亏虚,气血津液消耗,正气受损,而肾为先天之本,脾为后天之本,脾肾作为正气的根本所在,亦有不足。服用靶向药物的患者多有纳呆、畏寒肢冷、腹泻等阳气不足的表现,亦为脾肾不足之佐证。这为靶向药物相关性腹泻的脾肾论治提供了理论依据。

据临床效果分析,以脾肾论防治靶向药相关性

泄泻效果是值得肯定的,卢舜等^[21]将47例服用索拉非尼导致腹泻的原发性肝癌患者进行随机分组,治疗组予温肾健脾中医煎剂(人参15g、茯苓15g、干姜6g、大枣10g、菟丝子10g、益智仁10g、五味子10g、补骨脂10g、芡实10g、山药10g)配合蒙脱石散,对照组仅服用蒙脱石散,2组均服用14d,治疗组总有效率为83.3%,显著高于对照组的56.5% ($P<0.05$)。王祎^[22]将50例阿帕替尼相关性腹泻的胃癌患者随机分为治疗组与对照组,治疗组予桂附理中汤(肉桂10g、白附片10g、干姜5g、炙甘草5g、生晒参10g、炒白术30g),对照组予蒙脱石散,2组均治疗10d,总有效率治疗组为96.0%,明显高于对照组的72.0% ($P<0.05$)。陈国蔚^[23]纳入EGFR-TKI相关性腹泻患者60例,治疗组予桂附理中丸加减(肉桂5g、制附子10g、炒白芍15g、党参15g、炮姜10g、补骨脂10g、肉豆蔻10g、乌梅3g、山药10g、五味子6g、陈皮6g、炙甘草6g)结合蒙脱石散,对照组单用蒙脱石散,2组腹泻有效率分别为93.3%和76.6% ($P<0.05$),且治疗组的腹泻复发率明显小于对照组(10.7% vs 39.1%)。以方测证是现代中医证候研究中常用的方法之一,以上临床研究通过温肾健脾之法取得了可观的疗效,这充分证明了从脾肾论治靶向药物相关性腹泻是确实可行的。

2.2 益气健脾 中医药联合靶向药物治疗恶性肿瘤增效减毒的作用已经被多个临床研究所证实,Meta分析表明中医药联合EGFR-TKIs能显著改善ⅢA-Ⅳ期非小细胞肺癌的疾病控制率及患者生活质量,并可有效减轻皮疹、腹泻及恶心呕吐的不良反应^[24]。所谓不治已病治未病,未病先防是中医药的重要特点,在与靶向药物的联合使用中,中药处方在针对不同肿瘤的辨病基础上多加入益气健脾之品,取其扶正之意,获得了比较满意的效果,有效降低了腹泻的发生率。孙剑峰等^[25]采用自拟扶正抑癌1号方(生黄芪60g、生晒参15g、浙贝母30g、山茱萸20g、熟地黄20g、炒白术20g、补骨脂15g)联合EGFR-TKIs治疗中晚期肺癌,治疗组肿瘤有效控制率明显优于对照组,且治疗组腹泻发病率亦明显低于对照组(均 $P<0.05$)。张敏等^[26]采用益气养阴解毒方(生黄芪40g、炒白术10g、茯苓10g、北

沙参 10 g、枸杞子 10 g、山慈姑 10 g、制鳖甲 10 g、炙鸡内金 20 g、橘皮 10 g、浙贝母 10 g、老鹤草 20 g、紫草 10 g、生甘草 5 g)联合 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌,结果显示治疗组腹泻的发生率仅为 33.33%,明显低于对照组的 60.87% ($P < 0.05$)。方焕松^[27]采用临床经验方参桃软肝方(生晒参 15 g、桃仁 10 g、当归 10 g、仙鹤草 30 g、山慈姑 15 g、半枝莲 15 g、白术 15 g、炙甘草 6 g)联合索拉非尼治疗中晚期肝癌,不但治疗组的效果有所增强,且不良反应及腹泻发病率也显著低于对照组(治疗组 13.3%、对照组 36.7%)。刘浩等^[28]采用参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌患者 100 例,中西医结合治疗组腹泻发生率为 8.16%,明显低于西药对照组的 47.92%,且无发展生存期(PFS)、生命质量改善程度均高于对照组 ($P < 0.05$)。贺雪黛等^[29]采用参苓白术散加减(党参 15 g、茯苓 15 g、炒白术 15 g、黄芪 20 g、莲子肉 10 g、薏苡仁 20 g、炒扁豆 15 g、山药 20 g、陈皮 6 g、砂仁 4 g、半夏 10 g、桔梗 6 g、白花蛇舌草 15 g、炙甘草 6 g)联合吉非替尼治疗中晚期肺腺癌患者,与仅用吉非替尼的对照组相比较,干预 2 个月后,治疗组腹泻发生率为 38.10%,显著小于对照组的 68.18% ($P < 0.05$)。

3 中医外治法

中医外治法方式多样,除中药口服外,中医外治法可以作为靶向药物相关性腹泻的辅助治疗手段,对于靶向药物相关性腹泻也有一定疗效。张超等^[30]采用解毒消痈中药(半枝莲、白花蛇舌草各 30 g,连翘、枳实各 20 g,杏仁、桔梗、浙贝母、白芷各 10 g,麻黄、大黄炭、芒硝各 6 g)灌肠联合 EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌,结果表明解毒消痈中药灌肠联合 EGFR-TKIs 可明显降低腹泻发生率(治疗组 36.0%、对照组 68.0%)。钱蓉等^[31]采用足三里、阴陵泉、上巨虚、三阴交埋针治疗因口服靶向药物所致腹泻的肺腺癌患者 23 例,临床总有效率为 69.56%。潘晓晓^[32]以艾盐包(粗盐、艾草)热熨治疗口服索拉非尼相关的腹泻患者,与采用腹泻常规治疗的对照组相比,其有效率明显提高(治疗组 90.0%、对照组 56.7%),且能够有效降低因腹泻导致靶向药物减量的发生率(治疗组 16.7%、对照组 40.0%)。李镜等^[33]以艾炷灸足三里治疗非小

细胞肺癌靶向药物相关性腹泻,与蒙脱石散治疗的对照组比较,治疗组有效率明显优于对照组(治疗组 88.0%、对照组 70.0%)。综上所述,在临床中,内服中药疗效欠佳时,辅助使用中医外治法或许会有意想不到的疗效。

4 小结

目前,关于靶向药相关性腹泻的治疗,中西医结合均无统一的规范,靶向药物相关性腹泻归于“体虚”“药毒”二因,以脾肾阳虚为主,治疗除以健脾利湿为主以外,重在温肾,中药内服或中医外治(中药灌肠、穴位埋针、中药热敷、艾灸)皆对靶向相关性腹泻具有良好的治疗作用,在靶向治疗肿瘤的同时联合中医药治疗,加入扶正健脾之品可有效降低其腹泻发生率。从脾肾论治靶向药物相关性腹泻,预防重在健脾,治疗重在温肾健脾,同时辅以中医外治法,可有效地解决靶向治疗患者的腹泻问题,提高肿瘤患者生活质量。

尽管目前相关临床研究多为小样本研究,尚无循证医学证据,但温肾健脾之法治疗靶向药物相关性腹泻仍是一个可以期待的突破方向;在此基础上,继续深入研究相关方药,扩大样本研究,完善防治靶向药物相关性腹泻的中医方案,是当前有待深入研究的问题,同时关于中医药干预靶向药物相关性腹泻的作用机制及中医药干预是否可以延长靶向药物耐药,还应作更进一步的研究与探讨。

参考文献

- [1] NATIONAL HEALTH COMMISSION OF THE PEOPLE'S REPUBLIC OF CHINA. Guiding principles for the clinical application of new anti-tumor drugs (2019 edition) [J]. J Multidiscip Cancer Manag, 2020, 6: 16-47.
- [2] LI J, QIN S, XU J, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction [J]. J Clin Oncol, 2016, 34(13): 1448-1454.
- [3] COHEN MH, JOHNSON JR, CHEN YF, et al. FDA drug approval summary: Erlotinib (Tarceva) tablets [J]. Oncologist, 2005, 10(7): 461-466.
- [4] 胡玲娜. 分子靶向药物 EGFR 酪氨酸激酶抑制剂诱导的肠上皮损伤及其机制 [D]. 南京: 南京大学, 2012.
- [5] BOWEN JM. Mechanisms of TKI-induced diarrhea in cancer patients [J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2013, 7: 162-167.
- [6] XUE Y, Wang QQ. Research progress of intestinal flora and malig-

- nant tumors[J]. J Pract Oncol, 2016, 31:9-13.
- [7] WANG M, JOHNSON S. Enteric infections[J]. Cancer Treat Res, 2014, 161:237-251.
- [8] LACOUYURE ME, MITCHELL EP, PIPERDI B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer[J]. J Clin Oncol, 2010, 28:1351-1357.
- [9] MAYO BJ, SECOMBE KR, WIGNALL AD, et al. The GLP-2 analogue elsiglutide reduces diarrhoea caused by the tyrosine kinase inhibitor lapatinib in rats [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2020, 85:793-803.
- [10] THIAGARAJAH JR, DONOWITZ M, VERKMAN AS. Secretory diarrhoea: Mechanisms and emerging therapies[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12:446-457.
- [11] KIM Y, QUACH A, DAS S, et al. Potentiation of calcium-activated chloride secretion and barrier dysfunction may underlie EGF receptor tyrosine kinase inhibitor-induced diarrhea[J]. Physiol Rep, 2020, 8:e14490.
- [12] VAN SEBILLE YZ, GIBSON RJ, WARDILL HR, et al. ErbB small molecule tyrosine kinase inhibitor (TKI) induced diarrhoea; Chloride secretion as a mechanistic hypothesis[J]. Cancer Treat Rev, 2015, 41:646-652.
- [13] PAL SK, Li SM, Wu X, et al. Stool bacteriomic profiling in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitors[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21:5286-5293.
- [14] 胡洁, 林丽珠, 骆肖群, 等. 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] 杨晓东, 王笑民辨证论治配合靶向药物治疗肺癌验案 2 则[J]. 北京中医药, 2009, 28(11):889-891.
- [16] 李凤珍, 崔廷宝. 对中医药治疗肿瘤靶向药物不良反应的研究与分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6):183-184.
- [17] 石红. 中医药干预非小细胞肺癌靶向治疗相关性腹泻的临床研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [18] 崔廷宝. 对中医药治疗肿瘤靶向药物不良反应的研究与分析[J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(6):183-184.
- [19] 余玲, 林丽珠. 中医药治疗原发性肝癌分子靶向药物不良反应的经验总结[J]. 广州中医药大学学报, 2014, 31(1):133-134.
- [20] 胡正国. 庞德湘教授治疗肺癌靶向治疗所致腹泻经验总结[J]. 广西中医药大学学报, 2014, 17(4):18-20.
- [21] 卢舜, 王熙, 周小康. 温肾健脾法治疗肝癌靶向药物索拉非尼所致腹泻的临床研究[J]. 中国中西医结合消化杂志, 2020, 28(3):177-179.
- [22] 王祎. 桂附理中汤干预胃癌阿帕替尼靶向治疗患者相关性腹泻(脾肾阳虚证)的临床观察[D]. 成都:成都中医药大学, 2019.
- [23] 陈国蔚. 桂附理中丸加减治疗 NSCLC 靶向治疗相关性腹泻的临床疗效观察[D]. 福州:福建中医药大学, 2021.
- [24] 邴安琪, 潘方舒, 舒琦瑾, 等. 中医药联合 EGFR-TKIs 治疗 III A-IV 期非小细胞肺癌的系统评价和 Meta 分析[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(2):640-644.
- [25] 孙剑峰, 郭鸿, 曾珠. 扶正抑癌 1 号方联合 EGFR-TKIs 吉非替尼治疗中晚期肺腺鳞癌的临床研究[J]. 时珍国医国药, 2019, 30(2):396-399.
- [26] 张敏, 李平, 朱耀东, 等. 益气养阴解毒方联合 EGFR-TKI 治疗晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 时珍国医国药, 2017, 28(7):1673-1675.
- [27] 方焕松. 参桃软肝方联合索拉非尼治中晚期原发性肝癌的临床研究及机制探讨[D]. 广州:广州中医药大学, 2015.
- [28] 刘浩, 侯炜, 王辉, 等. 参一胶囊联合吉非替尼治疗晚期非小细胞肺癌 50 例临床研究[J]. 中医杂志, 2012, 53(11):933-935, 966.
- [29] 贺雪黛, 李烜. 参苓白术散加减联合吉非替尼治疗中晚期肺腺癌 21 例临床研究[J]. 江苏中医药, 2017, 49(4):24.
- [30] 张超, 童佳兵, 王彬, 等. 解毒消痈中药灌肠联合靶向药物治疗老年晚期非小细胞肺癌的临床观察[J]. 陕西中医, 2015, 36(8):1017-1019.
- [31] 钱蓉, 秦丹梅. 中医埋针对肺腺癌靶向药物所致腹泻的疗效观察[J]. 湖北中医杂志, 2018, 40(9):37-39.
- [32] 潘晓晓. 艾盐包热熨治疗索拉非尼片相关腹泻的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2018, 37(9):1011-1014.
- [33] 李镜, 戎姣, 杨玉平, 等. 艾炷灸足三里治疗脾胃虚弱型非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的疗效观察[J]. 上海针灸杂志, 2022, 41(3):238-242.

(收稿日期:2022-08-22)