

本文引用:张帆,陈斌,伍玉南,彭建平,景婧,孙克伟.黄芩汤治疗索拉非尼相关性腹泻的临床研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(9):1148-1152.

黄芩汤治疗索拉非尼相关性腹泻的临床研究

张帆¹,陈斌²,伍玉南²,彭建平²,景婧³,孙克伟^{2*}

(1.湖南中医药大学,湖南长沙410208;2.湖南中医药大学第一附属医院,湖南长沙410007;
3.解放军总医院第五医学中心,北京100070)

[摘要] **目的** 观察黄芩汤治疗索拉非尼所致腹泻的临床疗效。**方法** 将30例服用索拉非尼后出现腹泻的原发性肝癌患者随机分为治疗组和对照组,各15例。治疗组给予黄芩汤煎服,对照组给予胃黏膜保护剂蒙脱石散及肠道菌群调节剂地衣芽孢杆菌活菌胶囊口服治疗,两组患者均治疗4周。观察两组患者腹泻持续时间、腹泻程度、肠道菌群变化、不良反应的发生情况及中医证候积分。**结果** 治疗后治疗组腹泻持续时间明显短于对照组($P<0.05$),腹泻程度改善明显优于对照组($P<0.05$),不良反应发生率明显低于对照组($P<0.05$);在调节肠道菌群方面,治疗组肠球菌、肠杆菌数较治疗前及对照组均有所下降($P<0.05$),对照组无明显变化;证候总分治疗组下降幅度明显大于对照组($P<0.05$),治疗组总有效率93.3%明显优于对照组60.0%($P<0.05$)。**结论** 黄芩汤能明显改善索拉非尼所致腹泻,可调节肠道菌群稳态,维护肠道正常功能。

[关键词] 腹泻;索拉非尼;原发性肝癌;黄芩汤

[中图分类号] R256.3

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.09.021

Clinical Study on Huangqin Decoction in Sorafenib-induced Diarrhea

ZHANG Fan¹, CHEN Bin², WU Yunan², PENG Jianping², JING Jing³, SUN Kewei^{2*}

(1. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China; 2. The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China; 3. The Fifth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100070, China)

[Abstract] **Objective** To observe clinical efficacy of Huangqin Decoction on sorafenib-related diarrhea. **Methods** A total of 30 patients with primary hepatic carcinoma and diarrhea after taking sorafenib were randomly divided into a treatment group and a control group, with 15 cases in each group. The control group received gastric mucosal protective agent-Montmorillonite Powder and intestinal flora conditioning agent-Live Bacillus Licheniformis Capsules orally, while the treatment group received Huangqin Decoction orally. The intervention lasted for 4 weeks. Duration time of diarrhea, severity of diarrhea, changes of intestinal flora, incidence of adverse reactions and syndrome score of traditional Chinese medicine (TCM) in both groups were observed. **Results** After the treatment, the duration time of diarrhea in the treatment group was significantly shorter than that in the control group ($P<0.05$), the improvement of severity of diarrhea was obviously better than that in the control group ($P<0.05$), and the incidence of adverse reactions was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$); In the aspect of regulating intestinal flora, the amounts of enterococci and enterobacteria were obviously decreased in the treatment group compared with those before the treatment and those in the control group ($P<0.05$), while there was no obvious change in the control group; the total syndrome score in the treatment group was more significantly decreased than that in the control group ($P<0.05$). The total effective rate in the treatment group (93.3%) was obviously better than that in the control group (60.0%) ($P<0.05$). **Conclusion** Huangqin Decoction can significantly improve sorafenib-induced diarrhea, regulate intestinal flora homeostasis and maintain normal function of intestinal tract.

[Keywords] diarrhea; sorafenib; hepatocellular carcinoma; Huangqin Decoction

[收稿日期] 2019-02-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81704068);国家自然科学基金青年科学基金项目(81503556);国家中医临床研究基地业务建设科研专项课题(JDZX2015183);“湖南中医药大学中医学国内一流建设学科”。

[作者简介] 张帆,女,在读博士研究生,主要从事肝病诊疗与研究。

[通讯作者] *孙克伟,男,教授,博士研究生导师,E-mail:keweisun550@163.com。

原发性肝癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一,全球发病率逐年增长,已超过 62.6 万/年,居于恶性肿瘤的第 5 位;死亡接近 60 万/年,位居肿瘤相关死亡的第 3 位^[1]。原发性肝癌在我国高发,发病人数约占全球的 55%,在肿瘤相关死亡中仅次于肺癌,位居第二^[2]。近年来发病率有增高趋势,预后极差,分子靶向药物索拉非尼(Sorafenib)是迄今为止被证实可显著延长晚期肝细胞癌患者总生存期的重要药物^[3]。但在使用过程中常伴随众多不良反应,包括腹泻、疲乏、手足部皮肤反应、皮疹及高血压等。在众多不良反应中,消化道反应是索拉非尼最常见的不良反应,其主要表现形式为腹泻^[4]。研究如何降低索拉非尼不良反应,缓解病患痛苦,提高患者生活质量,使更多的晚期肝癌患者获益意义重大。本文采用黄芩汤治疗索拉非尼相关性腹泻及胃肠道反应,取得较好效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究对象为 2017 年 6 月-2018 年 6 月解放军总医院第五医学中心中医科(原解放军第 302 医院)收治因服用甲苯磺酸索拉非尼片(多吉美,拜耳先灵医药有限公司)后出现腹泻的患者 30 例,将患者按随机数字表法分为治疗组和对照组。治疗组 15 例,女 7 例,男 8 例;年龄为(48.13±5.23)岁;腹泻时间(5.25±2.23)d;腹泻程度:2 级 6 例,3 级 6 例,4 级 3 例;Child-Pugh 分级:A 级 9 例,B 级 6 例。对照组 15 例,女 8 例,男 7 例;年龄为(47.83±4.15)岁;腹泻时间(5.14±1.82)d;腹泻程度:2 级 7 例,3 级 5 例,4 级 3 例;Child-Pugh 分级:A 级 9 例,B 级 6 例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有齐同可比性。

1.2 诊断标准

参照《原发性肝癌诊疗规范(2017 年版)》^[5]原发性肝癌诊断标准及《中药新药临床研究指导原则》^[6]湿热腹泻的中医诊断标准:(1)主症:大便次数每日 3 次以上,大便性状改变,大便量增多,症状持续 1 d 以上,呈稀薄状或水样,纳谷不化,色褐而臭,可有黏液。(2)次症:面色少华、神疲乏力、食欲不振、恶心呕

吐、肛门灼热、小便短黄、渴不欲饮,舌质偏淡红、苔黄腻,脉数或弱无力。

根据第 3 版美国国立癌症研究所常见毒性事件标准^[7],评价使用索拉非尼后出现腹泻的级别。1 级:大便次数较用药前增加 <4 次/d,排出物量轻度增加;2 级:大便次数增加 4~6 次/d,排出物量中度增加,不影响日常生活;3 级:大便次数增加 ≥ 7 次/d,失禁,需 24 h 静脉补液,排出物量重度增加,影响日常生活;4 级:危及生命(如血液动力学衰竭);5 级:死亡。

1.3 纳入标准

(1)符合原发性肝癌索拉非尼治疗所致湿热型腹泻诊断标准;(2)自愿参加本研究并签署知情同意书;(3)年龄 20~60 岁。

1.4 排除标准

(1)细菌性、病毒性腹泻,非索拉非尼相关性腹泻;(2)合并严重并发症,如严重感染、Ⅲ期及以上肝性脑病、I 型肝肾综合征、消化道出血等;(3)合并其他脏器衰竭患者;(4)合并严重的无法控制的糖尿病、高血压等疾病患者;(5)合并严重的消化道溃疡患者;(6)精神病患者以及难以戒除吸毒者;(7)妊娠或哺乳期妇女;(8)近 3 月内曾参加其他临床试验者;(9)依从性差,不能保证按本研究方案完成者。

1.5 治疗方法

对照组:给予胃黏膜保护剂蒙脱石散及肠道菌群调节剂地衣芽孢杆菌活菌胶囊口服治疗。蒙脱石散(北京韩美药品有限公司,3 g/袋),1 袋/次,1 日 3 次,口服。地衣芽孢杆菌活菌胶囊(东北制药集团公司沈阳第一制药厂,0.25 g/粒),2 粒/次,1 日 3 次,口服。治疗组:给予口服黄芩汤(药物组成:黄芩 10 g,芍药 15 g,炙甘草 5 g,大枣 5 g,由本院中药房配制),每次 150 mL,每日 2 次。若出现 3 级及以上腹泻,均及时补充水、电解质及支持治疗。两组病例均以 4 周为 1 个疗程。

1.6 观察指标

1.6.1 观察 2 组患者腹泻持续时间、腹泻程度、不良反应发生情况(腹痛、发热、血便、白细胞下降发生率)、肠道菌群等。

1.6.2 证候评分 分别对治疗前后 2 组的症状(腹泻、大便呈稀薄状或水样、肛门灼热、里急后重、纳

呆、神疲乏力、舌质偏淡红苔黄腻,脉数或弱无力)共8项进行评分,均分为正常、轻度、中度、重度4个等级,其中前4项分值分别为0、3、6、9分,后4项分值分别为0、2、4、6分。

1.7 疗效判定标准

按照《中药新药临床研究指导原则》^[6]的评定标准,具体如下:(1)痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候总积分较治疗前减少 $\geq 95\%$;(2)显效:症状、体征明显改善,证候总积分减少 $\geq 70\%$;(3)有效:症状、体征均有好转,证候总积分减少 $\geq 30\%$;(4)无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候总积分减少不足30%。

1.8 统计学方法

采用SPSS 20.0软件对数据进行统计学处理,计量资料进行方差齐性检验,方差不齐者行秩和检验,方差齐者行 t 检验;计数资料行卡方检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后腹泻持续时间比较

两组患者治疗前腹泻持续时间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组腹泻持续时间明显短于治疗前及对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

表1 两组患者治疗前后腹泻持续时间比较($d, \bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	15	7.17 \pm 3.64	6.24 \pm 3.48
治疗组	15	7.23 \pm 3.83	3.04 \pm 2.11* Δ

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.2 两组患者治疗前后腹泻程度比较

两组患者治疗前腹泻程度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。经治疗后,两组患者腹泻程度较前均有所缓解,且治疗组缓解明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

表2 两组患者腹泻程度比较[例(%)]

组别	n		1级	2级	3级	4级
对照组	15	治疗前	0(0)	7(46.7)	5(33.3)	3(20.0)
		治疗后	6(40.0)	7(46.7)	2(13.3)	0(0)*
治疗组	15	治疗前	0(0)	6(40.0)	6(40.0)	3(20.0)
		治疗后	13(86.7) Δ	1(6.7)	1(6.7)	0(0)*

注:与治疗前比较,* $P < 0.05$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.3 两组患者其他不良反应发生情况

两组患者不良反应发生情况比较,腹痛、发热、血便、白细胞下降发生率治疗组均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

表3 两组患者其他不良反应发生情况[例(%)]

组别	n	腹痛	发热	血便	白细胞下降
对照组	15	13(86.7)	9(60.0)	1(6.7)	11(73.3)
治疗组	15	6(40.0) Δ	4(26.7) Δ	0(0) Δ	8(53.3) Δ

注:与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

2.4 两组患者治疗前后肠道菌群比较

两组患者治疗前肠道菌群数差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后治疗组肠球菌、肠杆菌数较治疗前及对照组均有所下降($P < 0.05$),对照组肠道菌群数无明显变化($P > 0.05$)。见表4。

2.5 两组治疗前后中医证候总积分比较

治疗前两组患者证候总积分差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组患者证候总积分均有所下降($P < 0.05$),且治疗组下降幅度明显大于对照组($P < 0.05$)。见表5。

2.6 两组患者疗效比较

治疗组总有效率明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表6。

3 讨论

原发性肝癌患者处于中晚期常常伴随一定的胃肠道症状,如恶心、呕吐、食欲下降、腹胀、肝区疼痛等^[8]。索拉非尼是不可手术切除的原发性肝癌常用药物,其作用效应及临床疗效得到广泛认可,大多数服用索拉非尼的患者会出现轻中度腹泻^[9],目前临床上以口服蒙脱石散、肠道益生菌,腹泻严重者口服洛哌丁胺止泻进行对症治疗。虽然可获得一定的临床效果,但总体疗效仍然不佳^[10]。

索拉非尼所致腹泻是一个多因素影响的过程^[11],随着近年对肠道菌群进一步研究,认为索拉非尼使用后肠道黏膜变化致肠道菌群的失衡状态是其引起腹泻的一个重要因素^[12]。肠道菌群的稳态共同维持着肠道正常的生理防御功能。正常菌群在机体内环境中的生长、繁衍保持着共生的环境,同时供给机体

表4 两组患者治疗前后肠道菌群数比较($\bar{x}\pm s$, CFU/g)

组别	n	时间	肠球菌	肠杆菌	双歧杆菌	乳酸杆菌	类杆菌
对照组	15	治疗前	8.34±1.05	9.10±1.12	9.58±1.02	8.19±1.01	5.18±1.43
		治疗后	8.24±1.15	9.05±1.02	9.68±0.99	8.20±0.97	5.17±1.15
治疗组	15	治疗前	8.24±1.12	9.05±0.98	9.64±1.03	8.25±0.89	5.25±1.23
		治疗后	5.43±0.89* Δ	6.24±0.88* Δ	9.77±1.01	8.17±0.98	5.16±1.15

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表5 两组治疗前后中医证候总积分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后
对照组	15	19.75±2.35	14.02±2.08*
治疗组	15	19.89±2.78	9.14±1.67* Δ

注:与治疗前比较,* $P<0.05$;与对照组治疗后比较, $\Delta P<0.05$

表6 两组患者疗效比较(例)

组别	n	痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
对照组	15	0	1	8	6	60.0
治疗组	15	1	5	8	1	93.3 Δ

注:与对照组比较, $\Delta P<0.05$

养分,维护着肠道微环境的正常功能^[13-15];在肠道屏障中有一些菌群对肠道主要是正效应功效,这些菌群共同构成肠道微生态内环境;其中主要是益生菌发挥重要的肠道生理功能的调节,比如乳酸菌和双歧杆菌,肠道菌群稳态可以调节免疫器官和微生态体系,维持着机体肠道黏膜与外界环境沟通的基础保障^[16-17]。正常情况下,双歧杆菌、类杆菌等专属性厌氧菌占肠道微生物群落的绝大部分,肠杆菌科细菌、肠球菌等厌氧菌在数量上虽占比例很小,然而其平衡对机体正常生理具有重要作用^[18]。肠蠕动减弱,结肠通过时间延长,可能造成肠内过路菌的过度增殖^[19]。由于长期定居于肠黏膜,并且患者免疫功能下降,容易造成过路菌的大量繁殖,需氧菌肠球菌、肠杆菌等大量增殖,消耗了肠道中的氧气,并产生了一定量的代谢产物为厌氧菌的繁殖创造了适宜的微生态,厌氧菌与需氧菌动态平衡被打破这可能是索拉非尼引起肠道微生态失调的主要原因^[20]。

中医药多靶点的治疗效应,有助于临床实践中改善患者服用药物后产生的副作用。基于症状表现特点,索拉非尼所致腹泻属于中医“泄泻”范畴,中医学认为肝体阴而用阳,肝癌患者病之初耗损阴液,虚阳上亢,脾胃阳气不顾,逆而泛上,病久耗其阳气,加之药物攻伐,亦耗阳气,阴阳失衡,脾失健运、胃失和

降,水谷不化、生湿化热、湿热邪毒下注大肠而发病,治疗以健脾和中、清热止泄为主^[21]。黄芩汤是清热利湿的经典方剂,由黄芩、芍药、炙甘草、大枣组成。现代研究表明黄芩汤可以通过抑制细菌成分MDP所致的MDP-NOD2炎性信号通路,同时恢复肠道微生物屏障功能,调节肠道微环境,达到治疗溃疡性结肠炎的目的^[22]。本研究采用黄芩汤治疗索拉非尼相关性腹泻,黄芩清热解毒,既可清上焦余热,也可除中焦湿热,主入少阳肝胆经,少阳郁热故用其泻火;太阴脾胃虚损,气虚失固,津精下注,泄泻乃生,甘草调和药性、清补脾胃;大枣甘柔以和太阴经;白芍酸涩,可收敛固涩。全方合用临床收效甚佳。本研究结果显示:黄芩汤治疗索拉非尼所致腹泻,能有效降低腹泻持续时间、腹泻程度及其他不良反应发生,改善患者肠道菌群状态,提高了患者的生存质量,有助于中医药的临床推广应用。

参考文献

- [1] ZHENG C, ZHENG L, YOO J K, et al. Landscape of Infiltrating T Cells in Liver Cancer Revealed by Single-Cell Sequencing[J]. Cell, 2017, 169(7):1342-1356.
- [2] MA X, YANG Y, LI H, et al. Dietary trace element intake and liver cancer risk: Results from two population-based cohorts in China[J]. International Journal of Cancer, 2016, 140(5):1050.
- [3] 张良玉.索拉非尼在乙型肝炎病毒相关晚期肝癌中的应用价值[J].中国实用内科杂志, 2015, 35(6):499-502.
- [4] KOSCHNY R, GOTTHARDT D, KOEHLER C, et al. Diarrhea is a positive outcome predictor for sorafenib treatment of advanced hepatocellular carcinoma[J]. Oncology, 2013, 84(1):6-13.
- [5] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局.原发性肝癌诊疗规范(2017年版)[J].中华消化外科杂志, 2017, 16(7):705-720.
- [6] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社, 2002:139-143.

- [7] 张素芳. 益生菌治疗消化道肿瘤化疗相关性腹泻的疗效观察[J]. 中国实用医药, 2014, 9(30): 138-139.
- [8] SHIMADA M, OKAWA H, KONDO Y, et al. Monitoring Serum Levels of Sorafenib and Its N-Oxide Is Essential for Long-Term Sorafenib Treatment of Patients with Hepatocellular Carcinoma[J]. Tohoku Journal of Experimental Medicine, 2015, 237(3): 173.
- [9] 陈冰锋, 潘楚芝, 陈署贤, 等. 索拉非尼预防原发性肝癌根治性治疗后复发的临床效果[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志, 2016, 5(1): 38-42.
- [10] 胡文蔚, 杨轩璇, 徐 斌, 等. 蒙脱石散剂联用双歧杆菌乳杆菌三联活菌胶囊治疗索拉非尼相关性腹泻疗效分析[J]. 中国医学工程, 2013, 21(12): 110-111.
- [11] DRANITSARIS G, MAROUN J, SHAH A. Estimating the cost of illness in colorectal cancer patients who were hospitalized for severe chemotherapy-induced diarrhea[J]. Canadian Journal of Gastroenterology, 2016, 19(2): 83-87.
- [12] 张旭力, 张丽娟. 中药对肠道黏膜免疫功能的调节[J]. 实用药物与临床, 2017, 20(4): 480-483.
- [13] NAOKI H, RYO H, HIROKO H, et al. Castration influences intestinal microflora and induces abdominal obesity in high-fat diet-fed mice[J]. Scientific Reports, 2016(6): 23001.
- [14] 王 生, 黄晓星, 余鹏飞, 等. 肠道菌群失调与结肠癌发生发展之间关系的研究进展[J]. 中国药理学通报, 2014, 30(8): 1045-1049.
- [15] 张常华, 吴 菁. 肠道菌群在肠道屏障功能维护中的作用和机制[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2017, 9(3): 162-167.
- [16] ADAK A, GHOSH, MONDAL K C. Modulation of small intestinal homeostasis along with its microflora during acclimatization at simulated hypobaric hypoxia[J]. Indian Journal of Experimental Biology, 2014, 52(11): 1098-1105.
- [17] 鄢素会, 潘 颖, 高丽洁. 益生菌对肠道黏膜免疫的调节作用[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(14): 179-181.
- [18] 向 玲, 杜维霞, 刘依枫, 等. 双歧杆菌通过 Zonulin 影响坏死性小肠结肠炎新生大鼠模型肠道通透性[J]. 第三军医大学学报, 2016, 38(5): 469-475.
- [19] 刘小翠, 胡郁刚, 陈伟忠. 阿卡波糖对糖尿病患者肠道菌群的影响[J]. 黑龙江医学, 2017, 41(6): 541-542.
- [20] YANG Y, HE P, WANG Y, et al. Supramolecular Radical Anions Triggered by Bacteria in situ for Selective Photothermal Therapy[J]. Angewandte Chemie, 2017, 129(51): 16457-16460.
- [21] 李琳霏, 王蓉蓉, 潘 博, 等. 肝复方联合榄香烯注射液介入治疗肝郁脾虚型中晚期原发性肝癌临床研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2017, 37(2): 192-195.
- [22] 王敦方, 王彦礼, 王怡薇, 等. 黄芩汤对溃疡性结肠炎大鼠 TLR4/MyD88 通路调控作用研究[J]. 药学报, 2016, 51(10): 1558-1563.

(本文编辑 马 薇)