

超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关性腹泻临床研究

周玉珍, 林友燕, 朱慧萍

浙江省肿瘤医院中西医结合科, 浙江 杭州 310022

[摘要] 目的: 观察超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻的临床疗效。方法: 选择采用 FOLFOX 方案(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)治疗期间出现氟脲嘧啶相关腹泻的 100 例结直肠癌患者, 按随机数字表法分为对照组和观察组各 50 例。2 组均接受 FOLFOX 方案化疗, 对照组在 FOLFOX 方案化疗基础上给予常规西药治疗, 观察组在对照组基础上采用超声介导下中药经穴渗透技术治疗。评价 2 组临床疗效, 比较 2 组临床症状消失时间、肠道黏膜屏障功能及健康状况, 观察 2 组治疗期间不良反应发生情况。结果: 观察组总有效率为 96.00%, 对照组为 80.00%, 2 组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。观察组腹泻、腹胀、腹痛消失时间及肠鸣音恢复时间均短于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组二胺氧化酶(DAO)、D-乳酸(D-LA)、内毒素水平较治疗前降低 ($P < 0.05$), 且观察组 DAO、D-LA、内毒素水平低于对照组 ($P < 0.05$)。治疗后, 2 组卡氏(KPS)评分较治疗前升高 ($P < 0.05$), 且观察组 KPS 评分高于对照组 ($P < 0.05$)。2 组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。结论: 超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻疗效确切, 可缩短患者临床症状改善时间, 改善肠道黏膜屏障功能及健康状况, 且不良反应轻微。

[关键词] 结直肠癌; 氟脲嘧啶; 腹泻; 化疗; 肠道黏膜屏障功能; 健康状况

[中图分类号] R730.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2023) 11-0212-05

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2023.11.040

Clinical Study on Ultrasound-Mediated Point Penetration with Chinese Medicine for Fluorouracil-Associated Diarrhea

ZHOU Yuzhen, LIN Youyan, ZHU Huiping

Abstract: **Objective:** To observe the clinical effect of ultrasound-mediated point penetration with Chinese medicine for Fluorouracil-associated diarrhea of spleen deficiency and dampness obstruction type. **Methods:** A total of 100 cases of patients with colorectal cancer who developed Fluorouracil-associated diarrhea during the treatment with FOLFOX regimen (5-Fluorouracil+Calcium Leucovorin+Oxaliplatin) were divided into the control group and the observation group according to the random number table method, with 50 cases in each group. Both groups were treated with chemotherapy with FOLFOX regimen; the control group was additionally treated with routine western medicine based on FOLFOX regimen, and the observation group was additionally treated with ultrasound-mediated point penetration with Chinese medicine based on the treatment of the control group. The clinical effects in the two groups were evaluated. The disappearance time of clinical symptoms, intestinal mucosal barrier function, and health conditions were compared between the two groups. The incidence of adverse reactions during treatment were observed in the two groups. **Results:** The total effective rate was 96.00% in the observation group and

[收稿日期] 2022-08-25

[修回日期] 2023-03-07

[基金项目] 浙江中医药科技计划项目(2021ZA024)

[作者简介] 周玉珍(1988-), 女, 护师, E-mail: 415128449@qq.com。

80.00% in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). The disappearance time of diarrhea, abdominal distension, and abdominal pain, and the recovery time of bowel sounds in the observation group were shorter than those in the control group, the difference being significant ($P < 0.05$). After treatment, the levels of diamine oxidase (DAO), D-lactate (D-LAC) and endotoxin in the two groups were decreased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the levels of DAO, D-LA and endotoxin in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the scores of Karnofsky Performance Scale (KPS) in the two groups were increased when compared with those before treatment ($P < 0.05$), and the KPS score in the observation group was higher than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significance being found in the comparison of incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Ultrasound-mediated point penetration with Chinese medicine has a definite curative effect in treating Fluorouracil associated diarrhea of spleen deficiency and dampness obstruction type, which can shorten the improvement time of clinical symptoms, and improve intestinal mucosal barrier function and health conditions, with mild adverse reactions.

Keywords: Colorectal cancer; Fluorouracil; Diarrhea; Chemotherapy; Intestinal mucosal barrier function; Health conditions

化疗是治疗结直肠癌最有效的手段之一,可有效杀灭肿瘤细胞,控制疾病进展,延长患者生存时间。FOLFOX 方案是针对结肠癌比较经典的化疗方案,但是临床研究显示 FOLFOX 方案中的氟脲嘧啶会激活核因子 κB , 释放肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6 等炎性因子,引起肠道炎症反应,增加肠道通透性,促进细菌及促炎细胞因子的渗透,从而导致严重的肠道黏膜损伤,引发腹泻症状^[1-2]。而长期腹泻又会导致机体水、电解质紊乱及血容量减少,影响患者健康状况,降低其对化疗的耐受性,从而影响治疗效果,不利于疾病预后^[3-4]。西医常采用双歧杆菌三联活菌、蒙脱石散、奥曲肽等药物治疗,虽可改善患者临床症状,但西药治疗可能会对机体胃肠道产生一定刺激,引发恶心、呕吐等不良反应,增加患者痛苦,影响治疗效果^[5]。超声介导下中药经穴渗透技术是采用超声导入法经特定穴位导入患者体内,从而充分发挥药效,达到治疗疾病的目的^[6-7]。本研究采用超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻,并观察其对患者相关症状及实验指标的影响,以便为临床治疗提供参考,报道如下。

1 临床资料

1.1 纳入标准 结直肠癌符合《中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)》^[8]中相关诊断,且经病理组织学活检确诊;首次接受 FOLFOX(5-氟尿嘧啶+亚叶酸钙+奥沙利铂)化疗方案治疗,且治疗期间出现氟脲嘧啶相关腹泻者;腹泻参考《肠易激综合征中医诊疗共识意见》^[9]中脾虚湿阻证,主症为大便时溏时泻、腹部隐痛,次症为受凉或劳累后发作或加重,四肢倦怠、神疲纳呆、苔白腻,脉象虚弱;可耐受本研究中药、西药治疗者;患者或家属均知晓本研究并签署同意书。

1.2 排除标准 化疗前存在腹泻者;急性肠道感染、肠易激综合征等其他原因导致腹泻者;相关治疗部位出现皮肤损伤、破溃或感染者;体内存在心脏起搏器、钢板等异物者。

1.3 剔除标准 治疗依从性差者;未遵医嘱用药,不配合完成本研究调查者;治疗期间出现严重并发症,无法继续参与研究者;治疗中途转院者。

1.4 一般资料 选取 2020 年 12 月—2021 年 12 月浙江省肿瘤医院收治的采用 FOLFOX 方案治疗出现氟脲嘧啶相关腹泻的 100 例结直肠癌患者,采用随

机数字表法分为对照组和观察组各 50 例。对照组女 20 例,男 30 例;肿瘤 TNM 分期^[5]:Ⅱ期 21 例,Ⅲ期 29 例;肿瘤位置:结肠 17 例,直肠 33 例;年龄 35~65 岁,平均(50.18±3.72)岁;腹泻分级:Ⅰ度 16 例,Ⅱ度 34 例。观察组女 15 例,男 35 例;肿瘤 TNM 分期:Ⅱ期 24 例,Ⅲ期 26 例;年龄 35~65 岁,平均(50.27±3.58)岁;肿瘤位置:结肠 14 例,直肠 36 例;腹泻分级:Ⅰ度 18 例,Ⅱ度 32 例。2 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经浙江省肿瘤医院医学伦理委员会审核[IRB-2020-395 号(科)]。

2 治疗方法

2 组均接受 FOLFOX 方案化疗。

2.1 对照组 在 FOLFOX 方案化疗基础上给予常规西药治疗。温开水冲服双歧杆菌三联活菌散(上海上药信谊药厂有限公司,国药准字 S10970104),每次 1 袋,每天 3 次;温开水冲服蒙脱石散(海南慧谷药业有限公司,国药准字 H20123106),每次 1 袋,每天 3 次。治疗 7 d。

2.2 观察组 在对照组基础上采用超声介导下中药经穴渗透技术治疗。处方:炒山药 30 g,厚朴、肉豆蔻各 20 g,炙黄芪 15 g,升麻、木瓜、炒白术各 10 g,草豆蔻、制附子各 9 g,防风、生柴胡、干姜、炙甘草各 6 g。将上述中药研磨成粉后与醋按照 1:1 比例调和后制成中药饼备用。指导患者取仰卧位,选择足三里、天枢、脾俞、中脘穴,使用 75%乙醇清洁消毒上述穴位后,采用点穴法进行按揉,使穴位产生酸、麻、胀、痛的得气感,然后将药饼置于穴位上,选用超声电导定向透药治疗仪(型号为 DS-UCMF2B)将电极片置于药饼上方,打开电源,选择“按摩+导入”模式,调整按摩强度“30”,时间 30 min,并根据患者具体情况适当调整参数,以患者感觉耐受舒服为宜,每天 2 次。治疗 7 d。

3 观察指标与统计学方法

3.1 观察指标 ①临床症状消失时间。统计 2 组腹泻、腹胀等症状消失时间。②肠道黏膜屏障功能。分别采集患者治疗前后的空腹外周肘静脉血 5 mL,以 3 000 r/min 速率离心,离心半径 10 cm,离心时间 5 min,取血清,采用干化学分析法测定血清二胺氧化酶(Diamine oxidase, DAO)、D-乳酸(D-lactic acid, D-LA)水平,试剂盒选自广州万孚生物技术股

份有限公司,采用动态浊度法测定血清内毒素水平,试剂盒选自厦门鲎试剂生物科技股份有限公司。③健康状况。分别于治疗前后采用卡氏(Karnofsky, KPS)评分法评估患者功能状态,该量表总分 0~100 分,分数越高,表明患者健康状况越好,对化疗耐受性越高。④不良反应。观察 2 组治疗期间恶心、呕吐、糖耐量异常等发生情况。

3.2 统计学方法 采用 SPSS25.0 统计学软件分析数据。符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验;计数资料以百分比(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

4 疗效标准与治疗结果

4.1 疗效标准 临床痊愈:大便性状、次数恢复正常,体征、伴随症状消失,实验室指标检查结果正常;显效:大便近似成形,每天 2~3 次,或便溏但每天仅 1 次,实验室指标检查结果显著改善;有效:大便性状、次数有所改善,实验室指标检查结果有所改善;无效:大便性状、次数无改善甚至加重。总有效率=(临床痊愈+显效+有效)例数/总例数×100%。

4.2 2 组临床疗效比较 见表 1。观察组总有效率为 96.00%,对照组为 80.00%,2 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 2 组临床疗效比较						例(%)
组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	50	15(30.00)	25(50.00)	8(16.00)	2(4.00)	48(96.00)
对照组	50	7(14.00)	16(32.00)	17(34.00)	10(20.00)	40(80.00)
χ^2 值						4.640
P 值						0.031

4.3 2 组临床症状消失和体征恢复时间比较 见表 2。观察组腹泻、腹胀、腹痛消失时间及肠鸣音恢复时间均短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 2 组临床症状消失体征恢复时间比较($\bar{x} \pm s$) h						h
组别	例数	腹泻消失	腹胀消失	腹痛消失	肠鸣音恢复	
观察组	50	10.52±2.35	3.16±0.86	3.65±0.76	2.58±0.55	
对照组	50	15.31±4.29	5.22±1.18	5.81±1.45	3.31±1.09	
t 值		6.924	9.976	9.330	4.228	
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	

4.4 2组治疗前后肠道黏膜屏障功能比较 见表3。治疗前,2组DAO、D-LA、内毒素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组DAO、D-LA、内毒素水平较治疗前降低($P<0.05$),且观察组DAO、D-LA、内毒素水平低于对照组($P<0.05$)。

表3 2组治疗前后肠道黏膜屏障功能比较($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	DAO(U/mL)	D-LA(mg/L)	内毒素(EU/mL)
观察组	治疗前	50	6.02±0.53	17.85±2.21	0.49±0.07
	治疗后	50	4.31±0.49 ^{①②}	12.45±1.73 ^{①②}	0.29±0.05 ^{①②}
对照组	治疗前	50	6.11±0.60	17.76±2.17	0.46±0.10
	治疗后	50	4.72±0.55 ^①	14.58±1.89 ^①	0.33±0.07 ^①

注:①与本组治疗前比较, $P<0.05$;②与对照组治疗后比较, $P<0.05$

4.5 2组治疗前后KPS评分比较 见表4。治疗前,2组KPS评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,2组KPS评分较治疗前升高,且观察组KPS评分高于对照组($P<0.05$)。

表4 2组治疗前后KPS评分比较($\bar{x}\pm s$) 分

组别	例数	治疗前	治疗后	t值	P
观察组	50	65.76±3.31	71.29±2.23	8.026	<0.001
对照组	50	66.18±3.27	69.53±2.78	5.519	<0.001
t值		0.881	3.492		
P值		0.380	<0.001		

4.6 2组不良反应发生率比较 见表5。2组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

表5 2组不良反应发生率比较 例(%)

组别	例数	恶心	呕吐
观察组	50	4(8.00)	3(6.00)
对照组	50	6(12.00)	2(4.00)
χ^2 值		0.444	0.000
P值		0.505	1.000

5 讨论

化疗相关性腹泻是指肿瘤患者在化疗过程中出现频繁严重的腹泻,如果不进行积极的对症治疗,会导致患者出现营养、代谢失衡和化疗恐惧,影响患者预后^[10-11]。西医常采用静脉补液或口服止泻药治疗结直肠癌患者氟脲嘧啶相关腹泻^[12],但由于疾病本身的折磨及化疗药物的毒副作用,脾胃功能较弱,对口服药的吸收能力变差,药物无法充分发挥药效,从而导致治疗时间较长;而长期使用西药又会

增加患者肝肾负担,引发诸多不良反应,不利于疾病转归。

腹泻属中医泄泻范畴,主要与脾、肾相关。晚期结直肠癌患者素体本虚,化疗药物通过损伤脾胃,引起机体脾气虚弱、脾失健运,从而导致水湿下注大肠、水谷不化,形成泄泻,治疗应以补中益气、健脾和胃、涩肠止泻为主要原则^[13-14]。本研究所用中药方剂是在《重订严氏济生方》实脾散的基础上加减化裁而成,方中的炒山药补脾养胃、益气生津,炒白术补脾健胃、燥湿利水,二者共为君药;厚朴可燥湿消痰、下气除满,肉豆蔻能温中行气、涩肠止泻,木瓜可和胃化湿,草豆蔻能行气燥湿,温中止呕,制附子能补火助阳、祛风除湿,共为臣药,助君药起到燥湿和胃、温中止呕、涩肠止泻的功效;炙黄芪补气固表、脱毒排脓,升麻清热解毒、升阳举陷,生柴胡可和解表里、升阳举陷,防风胜湿止痛、祛风解表,干姜温中散寒、回阳通脉、温肺化饮,共为佐药,可起到补中益气、温中散寒的功效;炙甘草为使药,能益气通阳、缓急止痛、调和诸药;诸药合用,共奏温中散寒、燥湿益气、健脾和胃、涩肠止泻之效。本研究选穴中,足三里穴为养生保健第一大要穴,有“长寿穴”之美誉,具有生发胃气、化脾湿之效;天枢穴为大肠之募穴,可清利湿热、理气止痛,脾俞穴为脾之背俞穴,可调补脾肾、升阳举陷;中脘穴为人体任脉上的主要穴之一,可聚集及传导下部水液,起到和胃健脾、降逆利水的功效^[15-16]。将中药制成药饼,贴敷于上述穴位,并采用超声导入仪进行按摩导入,可使中药药效快速透过皮肤直达穴位,起到健脾和胃、燥化脾湿、涩肠止泻的功效^[10,17]。

本研究结果显示,治疗后,观察组疗效更为确切,可有效缩短患者临床症状改善时间,改善肠道黏膜功能及健康状况。分析原因可能为,本研究所用的中药方剂中山药可调节机体胃肠激素水平,促进神经递质恢复平衡状态,促进胃肠道对水及电解质的吸收;并能抑制肠黏膜前列腺素的合成与分泌,从而抑制肠道平滑肌收缩,减少胃肠蠕动速率,进而缓解患者腹泻、腹痛症状^[18]。此外,山药中的多糖类化合物可促进机体脾脏淋巴细胞增殖,提高机体免疫功能,减少病菌入侵风险,减轻炎症反应对肠道黏膜产生的损伤,从而改善肠道黏膜屏障

功能,增加肠道对营养物质的吸收能力,进而改善患者健康状况。厚朴可减少化疗药物对肠道产生的刺激,并抑制肠道上皮细胞对胃酸的分泌,从而抑制胃肠道蠕动,减轻腹泻^[19]。此外,厚朴还能发挥类盐皮质激素的作用,增加机体免疫力,提高机体对病菌的防御及消灭能力,从而减少病菌对肠道黏膜的损伤程度,改善肠道屏障功能。炙甘草能抑制胃肠道平滑肌痉挛,减少胃酸分泌,促进胃肠功能恢复,缓解患者腹痛、腹泻症状^[20]。采用超声导入仪将中药导入相应穴位,可增加皮肤通透性,促进机体血液循环,提高机体对药物的吸收速度及贮存效应,从而快速、充分发挥药效,并延长药物作用时间,进而达到提高治疗效果、促进患者身体恢复的目的。

本研究结果还显示,超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻不会增加不良反应发生率。分析原因可能为,采用超声导入仪将中药经皮肤导入患者体内,药物不经过机体胃肠道吸收,可减轻胃肠道因药物刺激而产生恶心、呕吐等症状。

综上所述,超声介导下中药经穴渗透治疗氟脲嘧啶相关脾虚湿阻型腹泻疗效确切,可有效缩短患者临床症状改善时间,改善肠道黏膜屏障功能及健康状况。

[参考文献]

- [1] OTA K, TAKEUCHI T, KOJIMA Y, et al. Fluoropyrimidine-induced intestinal mucosal injury is associated with the severity of chemotherapy-related diarrhea[J]. Scand J Gastroenterol, 2019, 54(2): 227-232.
- [2] DE LEMOS M L, GUENTER J, KLETAS V. Loperamide and cardiac events: Is high-dose use still safe for chemotherapy-induced diarrhea?[J]. J Oncol Pharm Pract, 2017, 189(8): 634-636.
- [3] 吴毕力,袁响林. 氟尿嘧啶诱导黏膜损伤及腹泻的分子机制和药物防治研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2018, 34(22): 2650-2653.
- [4] 邢影,董量,付浩宇,等. 谷氨酰胺对肺癌化疗患者营养状况、化疗不良反应及治疗延迟的影响[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(4): 448-451.
- [5] 李满星. 中西医结合治疗老年肿瘤化疗患者消化道不良反应的疗效观察[J]. 中医临床研究, 2020, 12(5): 56-58.
- [6] 康飞,郭忠华,石家堃. 中医定向透药疗法防治腹部手术患者术后肠粘连、胃肠功能紊乱的疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2021, 16(10): 1912-1915.
- [7] 张冰冰,聂琴琪,余红. 中药穴位定向透药联合芒硝外敷治疗麻痹性肠梗阻临床研究[J]. 新中医, 2019, 51(8): 278-280.
- [8] 中华人民共和国卫生和计划生育委员会医政医管局,中华医学会儿科分会. 中国结直肠癌诊疗规范(2017年版)[J]. 中华外科杂志, 2018, 56(4): 241-258.
- [9] 中华中医药学会脾胃病分会. 肠易激综合征中医诊疗共识意见[J]. 中华中医药杂志, 2010, 25(7): 1062-1065.
- [10] 桂淑珍,万承贤,江婷. 中医定向透药疗法对顽固性腹泻的疗效分析[J]. 中国老年保健医学, 2021, 19(3): 159-160.
- [11] YILDIZ ÇELTEK N, SÜREN M, DEMİR O, et al. Karnofsky Performance Scale validity and reliability of Turkish palliative cancer patients[J]. Turk J Med Sci, 2019, 49(3): 894-898.
- [12] STEIN A, VOIGT W, JORDAN K, et al. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management[J]. Ther Adv Med Oncol, 2010, 2(1): 51-63.
- [13] 王浩,段佩雯,王松坡. 中医药治疗肿瘤化疗相关性腹泻研究进展[J]. 山东中医杂志, 2019, 38(3): 295-298.
- [14] 张成明,刘力,王捷虹,等. 腹泻型肠易激综合征脾虚湿阻型论治探微[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(5): 1167-1170.
- [15] 刘效忠,曾召. 脐疗结合艾灸治疗小儿秋季腹泻临床观察[J]. 中国针灸, 2019, 39(8): 832-836, 848.
- [16] 周长荣. 穴位按摩配合中医定向透药治疗仪在腹泻患儿中的应用[J]. 医疗装备, 2020, 33(21): 124-125.
- [17] 余杜生,许小丽,欧阳火桂,等. 中医定向透药治疗仪与乳酸菌胶囊治疗小儿腹泻临床观察[J]. 光明中医, 2018, 33(11): 1517-1519.
- [18] 邵礼梅,许世伟. 山药化学成分及现代药理研究进展[J]. 中医药学报, 2017, 45(2): 125-127.
- [19] 王艳艳,王团结,丁琳琳. 基于系统药理学的厚朴药理作用机制探究[J]. 中草药, 2019, 50(24): 6024-6031.
- [20] 李葆林,麻景梅,田宇柔,等. 甘草中新发现化学成分和药理作用的研究进展[J]. 中草药, 2021, 52(8): 2438-2448.

(责任编辑:郑锋玲)