DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2026.08.023

半夏泻心汤治疗晚期结直肠癌伊立替康化疗相关迟发性腹泻的疗效及机制

王司敏,邓立春,曾洁,孙闻佳,吴春,沈伟生,奚蕾
(江阴市人民医院,江苏 江阴 214400)

摘要:目的 探讨半夏泻心汤在晚期结直肠癌患者伊立替康(CPT-11)化疗相关迟发性腹泻中的临床疗效及机制,重点从肠道菌群调节角度评估其止泻作用的可能机制,以期为中西医结合治疗化疗相关腹泻提供科学依据。方法 选择2022年7月—2024年6月在江阴市人民医院中西医结合肿瘤科确诊为晚期结直肠癌并接受CPT-11化疗后出现寒热错杂型迟发性腹泻的患者103例,随机分为试验组(51例,接受半夏泻心汤联合蒙脱石散治疗)和对照组(52例,仅接受蒙脱石散治疗)。两组均接受2周治疗,禁止使用抗生素、益生菌等影响肠道菌群的药物。主要观察指标包括腹泻严重程度(依据NCI CTCAE 5.0分级标准)、中医证候积分、肠道菌群结构(16S rDNA高通量测序分析)、生活质量评分(Karnofsky评分,KPS评分)及炎症因子水平[肿瘤坏死因子-α(Tumor necrosis factor-α,TNF-α)、白细胞介素-6(Interleukin,IL-6)]。次要指标为两组临床疗效(显效率、总有效率)及治疗安全性。不良反应发生情况亦记录并评估。结果 治疗后,试验组患者腹泻严重程度(NCI CTCAE分级)和中医证候积分显著低于对照组($P<0.05$)。试验组显效率和总有效率分别为54.9%(28/51)和94.1%(48/51),显著高于对照组的26.9%(14/52)和73.1%(38/52)($P<0.05$)。16S rDNA测序结果显示,试验组患者肠道菌群多样性显著提高($P<0.05$),厚壁菌门比例增加,拟杆菌门和变形菌门等条件致病菌比例显著降低($P<0.05$),优于对照组。试验组血清炎症因子TNF-α和IL-6水平显著降低($P<0.05$),其下降幅度优于对照组。KPS评分显示试验组患者生活质量显著改善($P<0.05$)。安全性方面,试验组和对照组均未出现严重不良反应,少数患者出现轻微恶心或口干等症状,均无需特殊处理。结论 半夏泻心汤在改善晚期结直肠癌CPT-11化疗相关迟发性腹泻方面疗效显著,其机制可能与调节肠道菌群结构,减少条件致病菌比例,恢复肠道微生态平衡相关。同时,半夏泻心汤能够改善患者生活质量,安全性良好。研究为中医药在化疗相关腹泻的临床应用及机制研究提供了新的依据。

关键词:半夏泻心汤;CPT-11;化疗相关迟发性腹泻;肠道菌群;中医药治疗
中图分类号:R256.34 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2026)08-0105-07

Efficacy and Mechanisms of Banxia Xiexin Decoction(半夏泻心汤) in Treating Delayed-Onset Diarrhea Induced by CPT-11 Chemotherapy in Advanced Colorectal Cancer

WANG Simin, DENG Lichun, ZENG Jie, SUN Wenjia, WU Chun, SHEN Weisheng, XI Lei
(Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214499, Jiangsu, China)

Abstract: *Objective* This study aimed to explore the clinical efficacy and underlying mechanisms of Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤) in treating delayed-onset diarrhea induced by CPT-11 chemotherapy in the patients with advanced colorectal cancer. The primary focus was to evaluate its potential antidiarrheal mechanisms through gut microbiota modulation, providing scientific evidence for integrating traditional Chinese medicine (TCM) with Western medicine in the treatment of chemotherapy-related diarrhea. *Methods* A total of 103 patients with advanced colorectal cancer who developed cold-heat mixed type delayed-onset diarrhea following CPT-11 chemotherapy were recruited from the Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Oncology, Affiliated Hospital of Southeast University School of Medicine (Jiangyin People's Hospital) between July 2022 and June 2024. The patients were randomly assigned to either the experimental group (51 patients, treated with Banxia Xiexin Decoction combined with Montmorillonite Powder) or the control group (52 patients, treated with Montmorillonite Powder alone). Both groups received treatment for 2 weeks, and the use of antibiotics, probiotics or other medications that could affect gut

基金项目:国家中医临床研究基地项目(JD2022SZ06);徐州医科大学江阴临床学院项目(ZYYB34)
作者简介:王司敏(1988-),女,江苏丹阳人,主治中医师,硕士,研究方向:中西医结合肿瘤内科。
通讯作者:奚蕾(1976-),女,江苏江阴人,主任中医师,硕士,研究方向:中西医结合肿瘤内科诊疗。E-mail:jyxilei@sina.cn。

microbiota was prohibited. The primary outcome measures included the severity of diarrhea (assessed using the NCI CTCAE 5.0 grading system), TCM symptom scores, gut microbiota composition (analyzed using 16S rDNA high-throughput sequencing), quality of life [Karnofsky performance status scale (KPS) score and inflammatory cytokine levels [tumor necrosis factor-α (TNF-α), interleukin-6 (IL-6)]. Secondary outcomes included clinical efficacy (response rate and total effective rate) and safety of the treatment. Adverse events were recorded and evaluated. *Results* After treatment, the severity of diarrhea (NCI CTCAE grading) and TCM symptom scores in the experimental group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). The response rate and total effective rate in the experimental group were 54.9% (28/51) and 94.1% (48/51), respectively, significantly higher than those [26.9% (14/52) and 73.1% (38/52)] in the control group ($P<0.05$). 16S rDNA sequencing results showed that the gut microbiota diversity in the experimental group was significantly increased ($P<0.05$), with a higher proportion of Firmicutes and a significant decrease in the proportion of pathogenic bacteria such as Bacteroidetes and Proteobacteria ($P<0.05$) compared to those in the control group. The serum levels of TNF-α and IL-6 were significantly lower in the experimental group ($P<0.05$), with a greater reduction compared to those in the control group. KPS scores indicated a significant improvement in the quality of life of the patients in the experimental group ($P<0.05$). In terms of safety, no serious adverse reactions occurred in either group. A few patients experienced mild nausea or dry mouth, which did not require special treatment. *Conclusion* Banxia Xiexin Decoction significantly improves delayed-onset diarrhea induced by CPT-11 chemotherapy in the patients with advanced colorectal cancer. The potential mechanism may involve the modulation of gut microbiota, reduction in pathogenic bacteria and restoration of gut microbial balance. Furthermore, Banxia Xiexin Decoction enhances patients' quality of life and demonstrates good safety. This study provided new evidence for the clinical application and mechanistic research of traditional Chinese medicine in chemotherapy-related diarrhea.

Keywords: Banxia Xiexin Decoction (半夏泻心汤); CPT-11; chemotherapy-related delayed-onset diarrhea; gut microbiota; traditional Chinese medicine treatment

晚期结直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤，化疗是其主要治疗手段之一，其中以伊立替康（CPT-11）联合氟尿嘧啶（5-Fu）为核心的化疗方案被广泛应用[1]。CPT-11化疗引起的迟发性腹泻（Late-onset diarrhea，LOD）是该方案特有的严重不良反应，其发生率高达60%～90%，重度腹泻（3/4级）的发生率为20%～40%[2-3]。这种腹泻通常在化疗后24 h至数天甚至数月内出现，表现为无痛性腹泻或喷射性水样便，可导致患者水电解质失衡、营养不良，严重时危及生命[4]。研究表明，CPT-11的代谢产物SN-38通过肝肠循环，在肠道内被肠道菌群β-葡萄糖醛酸酶（BGUS）解偶联，导致肠道黏膜直接损伤，是迟发性腹泻的主要病理机制[5-6]。目前针对该问题的治疗手段有限，主要以洛哌丁胺等对症止泻药为主，但预防和治疗的效果不甚理想，亟需新的干预策略[7]。

中医认为化疗相关腹泻（Chemotherapy-induced diarrhea，CID）属于“泄泻”“脾胃虚弱”“湿热内蕴”等范畴。张仲景《伤寒论》中的半夏泻心汤是一首经典的调和寒热方剂，具有寒热平调、消痞散结之功效，常用于寒热错杂证的治疗。现代药理研究表明，半夏泻心汤可通过多靶点、多途径调节肠道微生态、修复肠道屏障，并调控炎症因子和相关通路，从而改善肠道环境[8-10]。有研究发现，半夏泻心汤能够显著调节肠道菌群丰度与结构，减少条件致病菌比例，增加有益菌群，恢复肠道菌群的平衡[11-12]。针对CPT-11导致的迟发性腹泻，已有动物实验表明半夏泻心汤对化疗相关肠道菌群失衡具有干预作用，但其具体作用机制和临床疗效仍需进一步验证。

本研究基于中西医结合治疗理念，采用随机对照试验，观察半夏泻心汤治疗晚期结直肠癌CPT-11化疗相关迟发性腹泻的疗效，并从肠道菌群动态调节角度探讨其止泻机制。通过与蒙脱石散对照的方式，评估半夏泻心汤对腹泻严重程度、中医证候改善、生活质量的影响，同时利用16S rDNA高通量测序技术分析患者肠道菌群的变化。本研究旨在明确半夏泻心汤在化疗相关迟发性腹泻中的优势疗效及作用机制，为中医药干预CPT-11化疗相关腹泻提供新的科学依据和临床思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为前瞻性随机对照研究，样本量计算采用PASS 15.0统计软件进行，以$\alpha=0.05$，检验效能为80%，估算每组需要50例患者，考虑到20%的失访率，每组需纳入60例患者，本次研究纳入2022年7月—2024年6月在江阴市人民医院中西医结合肿瘤科接受含CPT-11化疗方案后出现迟发性腹泻的晚期结直肠癌共120例患者作为研究对象。根据随机数字表法分为试验组和对照组，每组60例。其中试验组脱落9例，对照组脱落8例，最终完成研究的患者为试验组51例，对照组52例。试验组51例，男28例，女23例；年龄38～75岁，平均（58.42±9.87）岁；体质量指数（BMI）（23.48±2.16）kg/m^2；TNM分期为Ⅲ期29例，Ⅳ期22例。对照组52例，男27例，女25例；年龄39～76岁，平均（58.78±10.15）岁；BMI为（23.51±2.24）kg/m^2；TNM分期为Ⅲ期28例，Ⅳ期24例。两组患者腹泻类型均符合化疗相关迟发性腹泻的诊断标准（NCI CTCAE 5.0分级标准），中医辨证均为“寒热错杂型泄泻”。两组患者在性别、年龄、BMI、TNM分期、基础疾病等基线资料比较差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性（见表1）。本研究已获得江阴市人民医院伦理委员会审查批准同意（批号：2023伦审研第〔L075〕号），所有患者均签署知情同意书。研究流程见图1。

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准 依据NCI CTCAE 5.0不良事件评估标

准[13],诊断化疗相关迟发性腹泻需满足以下条件:腹泻出现时间:化疗后 24 h 及以上;腹泻表现:水样便或稀便,伴或不伴轻度腹痛;腹泻分级:1 级:较基线增加 <4 次/d,轻度;2 级:较基线增加 4 ~ 6 次/d,影响日常生活活动;3 级:较基线增加 ≥7 次/d,或需要住院治疗;4 级:危及生命,需要紧急干预。

表 1 两组迟发性腹泻患者一般资料比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄/(岁,$\bar{x}\pm s$)	BMI/(kg/m^2,$\bar{x}\pm s$)	TNM 分期(Ⅰ期/Ⅳ期)
试验组	51	28/33	58.42 ± 9.87	23.48 ± 2.16	29/22
对照组	52	27/25	58.78 ± 10.15	23.51 ± 2.24	28/24
$t/\chi^2/P$		0.243/ >0.05②	0.186/ >0.05①	0.102/ >0.05①	0.324/ >0.05②

注:①表示 t 值;②表示卡方值。

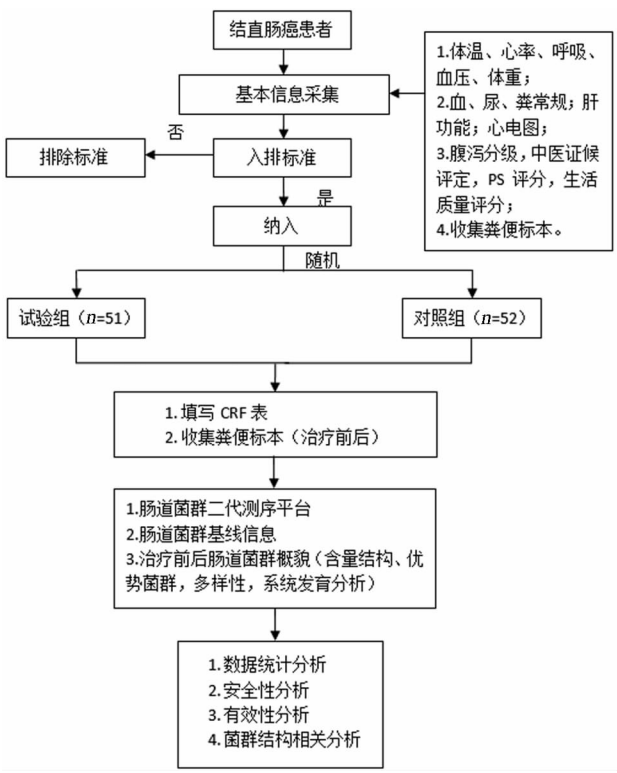


图 1 研究流程图

1.2.2 中医诊断标准 参照《中药新药临床研究指导原则》[14],结合《中医内科学》,诊断寒热错杂型泄泻需满足:主症(需至少具备 2 项):腹泻,便稀或水样便,肛门灼热,腹胀肠鸣,腹痛绵延,舌质红,苔黄腻或薄黄。次症(需至少具备 1 项):神疲乏力,食欲不振,口渴不欲饮,脘腹痞满,便后不畅,脉弦细。舌脉:舌质红,苔黄腻,脉弦或细弦。

1.3 纳入标准

经病理确诊为晚期结直肠癌,并接受 CPT - 11 联合化疗方案后出现迟发性腹泻;年龄 18 ~ 75 岁,性别不限;腹泻症状符合 NCI CTCAE 5.0 标准,且中医辨证为寒热错杂型泄泻;Karnofsky 评分(KPS)≥70 分;签署知情同意书,并自愿参加本研究。

1.4 排除标准

患者存在慢性腹泻病史(如炎症性肠病、感染性腹泻);合并严重器官功能不全(如肝肾功能障碍、心功能不全);妊娠期或哺乳期女性;合并其他重大疾病或存在严重免疫缺陷;接受其他可能影响腹泻治疗(如抗生素、益生菌或其他中药)的患者;存在精神疾病或无法配合随访的患者。

1.5 脱落标准

研究者决定退出:患者在研究过程中出现严重不良事件(如药物过敏反应或急性并发症),需要中止试验;患者自行退出:患者由于主观原因(如治疗依从性差、对研究失去兴趣等)中途退出试验;失访:患者在随访过程中未能按时复诊或无法联系。

1.6 治疗方法

对照组:患者接受蒙脱石散治疗,3 g/次,3 次/d,首剂加倍,疗程固定为 2 周。若症状缓解,可减至 2 次/d 维持治疗,但总疗程不超过 2 周。试验组:在对照组治疗基础上,口服半夏泻心汤(方药组成:姜半夏 12 ~ 15 g,黄芩 9 ~ 10 g,干姜6 ~ 9 g,黄连 3 ~ 6 g,党参 9 ~ 12 g,大枣 6 ~ 10 g,炙甘草 6 g),1 剂/d,分 2 次服用。汤剂采用标准化煎煮方法:每剂药材加水浸泡 30 min,煎煮 2 次,30 min/次,取药液约 400 mL,早晚各服 200 mL。疗程固定为 2 周,患者症状完全缓解后可停药。

两组患者治疗期间禁止使用抗生素、益生菌及其他影响肠道菌群的中西药,允许对症使用保肝药物、止吐药和升白药,但需详细记录种类、剂量及频率。对所有患者进行不良反应监测,并依据 NCI CTCAE 5.0 标准分级[15]:1 级:排便次数增加 <4 次/d,2 级:4 ~ 6 次/d 或需短暂静脉补液,3 级:≥7 次/天,失禁或需住院,4 级:危及生命的代谢紊乱,5 级:死亡。

1.7 观察指标

主要观察指标:腹泻严重程度:根据 NCI CTCAE 5.0 评分标准进行分级,在每化疗周期第 3、5、7 天由培训认证的研究护士进行床边评估。当患者主诉排便异常时,24 h 内补充评估并记录脱水体征、工具性日常生活活动变化等,所有 3 级以上事件需经主治医师复核确认。中医证候积分:主症和次症分别按 0(无)、2(轻)、4(中)、6(重)评分,总分 36 分,分数越高表明症状越严重。肠道菌群结构:通过患者粪便样本的 16S rDNA 高通量测序分析肠道菌群组成和丰度变化。次要观察指标:生活质量评分:采用 Karnofsky 评分(KPS),分数范围为 0 ~ 100 分,分数越高表明生活质量越好;炎症因子水平:采集患者治疗前后静脉血,检测肿瘤坏死因子 - α(Tumor necrosis factor - α,TNF - α)、白细胞介素 - 6(Interleukin,IL - 6)等炎症因子的浓度;两组临床疗效比较,显效:患者腹泻症状完全消失,KPS 评分提升≥20 分。有效:患者腹泻症状显著缓解(如腹泻次数减少 50% 以上),KPS 评分提升≥10 分。无效:腹泻症状无改善或加重。总有效率:显效率 + 有效率,反映治疗的整体效果。不良反应:记录治疗期间患者的不良反应类型、频率和严重程度。

1.8 统计学方法

所有数据采用 SPSS 26.0 统计软件进行统计学分析。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;计数资料采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。属/科水平肠道菌群相对丰度数据经百分比标准化处理后,使用 R(v4.2.1)平台中 ggplot2 包绘制堆叠柱状图(插页Ⅻ图 2)。组间菌群丰度差异采用非参数检验方法评估,包括 Wilcoxon 秩和检验(用于两组比较)及

Kruskal－Wallis 检验(用于多组比较),显著性水平设定为 $P<0.05$。

2 结果

2.1 治疗前后腹泻严重程度和中医证候评分的比较

两组患者在治疗前的 NCI CTCAE 腹泻分级和中医证候评分差异均无统计学意义($P>0.05$),基线具有可比性。治疗后,与治疗前相比,试验组和对照组患者的腹泻严重程度和中医证候评分均显著降低($P<0.05$)。两组间比较,试验组的腹泻分级明显低于对照组($P<0.05$),中医证候评分的改善幅度优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组迟发性腹泻患者治疗前后腹泻严重程度和中医证候评分的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	腹泻分级/(级)		中医证候评分/(分)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	51	2.94±0.41	1.12±0.27*	24.3±4.8	6.1±2.2*
对照组	52	2.91±0.43	2.04±0.36*	24.5±4.7	12.6±3.8*
t/P		0.363/0.718	14.651/0.000	0.936/0.831	10.597/0.000

注:*与治疗前比较,$P<0.05$。

2.2 治疗前后肠道菌群多样性及结构变化

治疗前,两组患者肠道菌群多样性(Shannon 指数)及 *Firmicutes*(厚壁菌门)、*Bacteroidetes*(拟杆菌门)、*Proteobacteria*(变形菌门)等主要菌门的相对丰度差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组患者肠道菌群多样性显著提高($P<0.05$),*Firmicutes* 丰度明显升高,*Bacteroidetes* 和 *Proteobacteria* 丰度显著下降($P<0.05$);对照组上述指标变化差异无统计学意义($P>0.05$)。组间比较结果显示,试验组在菌群多样性恢复及优势菌门结构改善方面显著优于对照组($P<0.05$),提示半夏泻心汤可能通过调节肠道微生态、重塑菌群结构发挥止泻作用(表3)。属/科水平分析(插页Ⅻ图2)进一步显示,治疗后试验组 *Lactobacillaceae*、*Ruminococcaceae*、*Akkermansiaceae* 等有益菌丰度上升,*Enterobacteriaceae*、Staphylococcaceae 等条件致病菌丰度下降。上述菌群变化经 Wilcoxon 秩和检验分析具有统计学显著性($P<0.05$),尽管部分属科的相对丰度变动幅度有限,但仍提示微生态重建过程中功能性菌群趋于恢复,可能为止泻及抗炎效果的基础机制之一。

2.3 治疗前后血清炎症因子水平比较

治疗前,两组患者血清炎症因子 TNF－α、IL－6 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组和对照组患者的 TNF－α 和 IL－6 水平均显著下降($P<0.05$),但试验组的下降幅度显著大于对照组($P<0.05$)。具体数据见表4。

2.4 KPS 评分改善

治疗前,两组患者的KPS评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,试验组和对照组患者的 KPS 评分均显著提高($P<0.05$),但试验组的改善幅度显著优于对照组($P<0.05$),提示试验组患者的生活质量提升更为明显。见表5。

2.5 临床疗效比较

试验组治疗在显效率和总有效率方面显著优于对照组($P=0.012$),表明半夏泻心汤能显著提高 CPT－11 化疗相关迟发性腹泻的临床疗效。总有效率的显著差异为(94.1% vs. 73.1%),说明试验组在缓解患者腹泻症状、改善生活质量方面更具有优势。试验组的显效率为 54.9%,高于对照组的 26.9% 近一倍。显效指患者腹泻症状完全缓解(如 NCI CTCAE 评分降至0级),并伴随患者生活质量(KPS 评分)显著提高。详见表6。

2.6 治疗安全性评价

试验期间,两组患者均未出现严重不良反应。少数患者在治疗初期出现轻微恶心或口干等轻度症状,均无需特殊处理后自行缓解。试验组和对照组的治疗耐受性良好,未见药物相关的严重不良事件,安全性评估结果良好。

3 讨论

化疗相关迟发性腹泻(Chemotherapy－induced late－onset diarrhea,CID)是 CPT－11 治疗晚期结直肠癌的常见不良反应,其发生率高,严重影响患者的治疗依从性和生活质量,甚至导致化疗中断而影响疗效[16－17]。本研究从中医理论与现代药理结合的角度,探讨半夏泻心汤对 CPT－11 化疗相关迟发性腹泻的疗效及其机制,为中西医结合治疗该类腹泻提供了理论与实践依据。

3.1 组方药理机制与作用路径

半夏泻心汤出自《伤寒论》,具有寒热平调、消痞散结之功效,方中半夏燥湿化痰、降逆止呕,黄连清热燥湿,黄芩清热泻火,干姜温中散寒,人参益气健脾,大枣养胃调中,炙甘草调和诸药。现代药理研究表明,该方中黄芩和黄连中的黄酮类化合物具有抗炎和抗氧化作用,可通过调节 NF－κB 信号通路,抑制炎症因子(如 TNF－α、IL－6)的释放,从而减轻肠道炎症[18－21]。干姜和半夏中的挥发油成分则可调节胃肠道的蠕动,促进肠道屏障功能恢复,减少水分丢失。人参和大枣中的多糖类化合物有助于增强肠道免疫屏障,促进肠道微生态平衡[22－23]。针对 CPT－11 化疗所致的迟发性腹泻,肠道菌群的参与被认为是关键机制[24]。CPT－11 代谢后产生的 SN－38(活性代谢物)通过 β－葡萄糖醛酸酶的作用重新激活,对肠道上皮细胞造成毒性损伤[25－27]。我们的研究结果显示,半夏泻心汤联合治疗后,患者肠道菌群多样性显著提升,优势菌门 *Firmicutes* 丰度增加,*Bacteroidetes* 与 *Proteobacteria* 显著下降,提示肠道微生态整体稳态改善。属/科水平进一步发现,益生菌

表3 两组迟发性腹泻患者治疗前后肠道菌群多样性及结构变化($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Shannon 指数		*Firmicutes*		*Bacteroidetes*		*Proteobacteria*	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	51	3.12±0.42	4.81±0.36*	43.2±6.1	50.3±5.4	35.3±4.8	27.9±5.1	12.8±3.5	10.1±3.1
对照组	52	3.14±0.45	3.95±0.41*	39.7±5.9	40.2±6.4	38.2±4.5	33.7±5.2	14.3±4.2	13.9±3.8
t/P		0.233/0.816	11.304/0.000	2.960/0.004	8.664/0.000	3.162/0.002	5.716/0.000	1.967/0.052	5.568/0.000

注:菌门丰度为相对丰度(%);t 检验用于组间比较;*与治疗前比较,$P<0.05$;$P<0.001$ 标记为0.000。

表4 两组迟发性腹泻患者治疗前后炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

单位:pg/mL

组别	例数	TNF-α		IL-6	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	51	42.5±6.7	24.2±4.9*	36.1±5.8	18.3±4.4*
对照组	52	43.1±6.4	30.5±5.3*	35.9±6.2	25.7±5.1*
t/P		0.465/0.643	6.261/0.000	0.169/0.866	7.878/0.000

注:*与治疗前比较,$P<0.05$。

表5 两组迟发性腹泻患者KPS评分比较($\bar{x}\pm s$) 单位:分

组别	例数	治疗前	治疗后
试验组	51	72.4±5.6	85.1±6.4*
对照组	52	73.1±5.4	79.2±5.8*
t/P值		0.646/0.520	4.904/0.000

注:*与治疗前比较,$P<0.05$。

表6 两组迟发性腹泻患者的临床疗效相比较

单位:例(%)

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
试验组	51	28(54.9)	20(39.2)	3(5.9)	48(94.1)
对照组	52	14(26.9)	24(46.2)	14(26.9)	38(73.1)
χ^2/P值		-	-	-	6.241/0.012

如 *Lactobacillaceae*、*Ruminococcaceae* 增多,条件致病菌 *Enterobacteriaceae*、*Staphylococcaceae* 显著减少,虽部分菌群丰度变化幅度有限,但在统计学上具有显著性,提示其在缓解化疗相关腹泻、修复屏障功能方面可能发挥了协同作用[28-30]。

3.2 临床疗效与机制探讨

本研究显示,试验组患者的腹泻分级和中医证候积分显著优于对照组,同时试验组患者的血清炎症因子TNF-α、IL-6水平显著降低,提示半夏泻心汤在缓解化疗相关迟发性腹泻和改善全身炎症状态方面具有显著优势。炎症因子在化疗相关迟发性腹泻中发挥重要作用。研究表明,TNF-α通过诱导肠道上皮细胞凋亡、破坏紧密连接蛋白(如Claudin-1),导致肠道屏障功能障碍[31-32]。半夏泻心汤可能通过抑制NF-κB信号通路的激活,从而降低TNF-α和IL-6的表达,减轻肠道炎症反应,改善患者症状[33]。此外,试验组患者的肠道菌群多样性和优势菌群比例明显改善,厚壁菌门的丰度增加可能有助于产生短链脂肪酸(SCFAs),如丁酸盐,增强肠上皮屏障功能;而拟杆菌门和条件致病菌的减少可能抑制毒性代谢产物的生成,减轻肠道损伤[34-36]。本研究结果显示试验组(半夏泻心汤联合常规治疗)患者的总有效率为94.1%,显著高于对照组(常规治疗)的73.1%。同时,试验组的显效率(54.9%)远高于对照组(26.9%),无效率仅为5.9%,明显优于对照组的26.9%。这些数据进一步验证了半夏泻心汤在改善CPT-11化疗相关迟发性腹泻中的显著疗效。

3.3 与现有研究的比较

目前,针对CPT-11化疗相关迟发性腹泻的治疗多以对症处理为主,如蒙脱石散、洛哌丁胺等,但存在疗效有限和不良反应的问题[37]。半夏泻心汤作为经典中药方剂,在本研究中显示出显著的临床疗效,特别是在调节肠道菌群和抑制炎症方面体现了其独特的优势,与现有研究结果一致[38-41]。相比对照组患者,试验组在生活质量评分(KPS)和炎症因子水平的改善方面也表现出明显优势,提示其可能通过多靶点、多途径调节实现综合疗效。

3.4 小结

本研究为中医药治疗CPT-11化疗相关迟发性腹泻提供了新的理论依据和临床证据。半夏泻心汤通过抗炎、调节肠道菌群、修复肠道屏障等多重机制,不仅能够显著缓解腹泻症状,还能提高患者的生活质量,增强化疗耐受性,体现了中医药"整体调节"的优势,为缓解化疗相关不良反应、提高患者治疗依从性和生活质量提供了潜在的解决方案。但仍存在一些不足之处,患者来源单一,可能存在统计学偏倚;肠道菌群的动态变化和具体作用机制尚需进一步深入探讨;未对方剂的具体活性成分进行分离和研究,药理机制的阐述仍需进一步基础实验支持。未来研究可进行多中心研究,以及深入探讨半夏泻心汤的活性成分及其分子机制,进一步验证其对CPT-11化疗相关迟发性腹泻的疗效和机制。通过结合肠道微生态学与中药药理学,为中西医结合治疗化疗相关腹泻提供更全面的科学依据。

参考文献

[1] IWASA S, WANG Z X, MURO K, et al. Impact of prior chemotherapy with two different fluoropyrimidines on the efficacy of capecitabine plus irinotecan or FOLFIRI with or without bevacizumab in metastatic colorectal cancer: a post hoc analysis of the AXEPT study[J]. Cancer Commun (Lond), 2023, 43(4): 519-522.

[2] OHTA H, MIYAKE T, UEKI T, et al. Predictors and clinical impact of postoperative diarrhea after colorectal cancer surgery: a prospective, multicenter, observational study (SHISA-1602)[J]. Int J Colorectal Dis, 2022, 37(3): 657-664.

[3] 张庄宜,曹宝山,段丽萍. 结直肠癌患者接受含伊立替康方案化疗后出现迟发性腹泻的临床特征及相关因素分析[J]. 中华医学杂志,2024,104(19):1680-1687.

[4] 刘卫霞,倪鹏,宋岩,等. 357例胃肠癌手术后相关性腹泻的临床研究[J]. 中国医科大学学报,2018,47(4):364-367.

[5] ZHENG Z C, ŠAPONJAC V T, SINGH R, et al. Fecal SN-38 content as a surrogate predictor of intestinal SN-38 exposure and associated irinotecan-induced severe delayed-onset diarrhea by a novel use of the spectrofluorimetric method[J]. Pharm Res, 2024, 41(9): 1855-1867.

[6] KAILASS K, CASALENA D, JENANE L, et al. Tight-binding small-molecule carboxylesterase 2 inhibitors reduce intracellular irinotecan activation[J]. J Med Chem, 2024, 67(3): 2019-2030.

[7] 乔翠霞,张新峰,程旭锋,等. 扶正固本方对化疗相关性腹泻裸鼠T细胞亚群及相关促炎因子的影响[J]. 中华中医药学刊,2017,35(7):1716-1718.

[8] 陈健,张梁坤,谷文超,等. 半夏泻心汤对DSS诱导的溃疡性结肠炎小鼠肠道微生态及Th17/Treg细胞平衡的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2022,24(7):2695-2709.

[9] LUO Y T, FU S, LIU Y L, et al. Banxia Xiexin decoction modulates gut microbiota and gut microbiota metabolism to alleviate DSS-induced ulcerative colitis[J]. J Ethnopharmacol, 2024, 326: 117990.

[10] WANG Y, ZHAO T, HUANG C Y, et al. Effect and mechanism of

Banxia Xiexin decoction in colorectal cancer: a network pharmacology approach[J]. Phytomedicine,2024,123: 155174.

[11] 董雪莲. 经典名方半夏泻心汤治疗炎性结肠癌的药效物质及作用机制研究[D]. 长春: 长春中医药大学,2024.

[12] JIANG Y F,HUANG Y Q,HU Y E,et al. Banxia Xiexin Decoction delays colitis - to - cancer transition by inhibiting E - cadherin/β - catenin pathway *via* Fusobacterium nucleatum FadA[J]. J Ethnopharmacol,2024,328: 117932.

[13] PICCININ C,BOTTOMLEY A,VELIKOVA G,et al. Coverage of symptomatic toxicities from the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) framework within the European organization for research and treatment of cancer (EORTC) item library[J]. J Clin Oncol,2021,39(15_suppl): e24117.

[14] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社,2002.

[15] 周世海. 复方苦参注射液联合化疗对结直肠癌患者临床疗效及安全性的影响[J]. 辽宁中医杂志,2024,51(12):89 - 92.

[16] 张云飞,骆惠玉,朱虹玉,等. 进展期结直肠癌患者化疗相关性腹泻发生状况及影响因素研究[J]. 中华护理教育,2022,19(5): 462 - 467.

[17] 冯妍琪. 基于真实世界研究霍介格教授中医药治疗对结直肠癌患者生存质量的影响[D]. 南京: 南京中医药大学,2024.

[18] PEI J B,ZOU Y Y,ZHOU W Y,et al. Baicalein,a component of Banxia Xiexin decoction,alleviates CPT - 11 - induced gastrointestinal dysfunction by inhibiting ALOX15 - mediated ferroptosis[J]. Chem Biol Drug Des,2023,102(6): 1568 - 1577.

[19] 刘朋良,许二平,张楠,等. 黄芩汤在消化系统疾病中的临床应用及其抗炎机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2025,43(5):139 - 143.

[20] YAN Y G,LI L H,WU K N,et al. A combination of baicalin and berberine hydrochloride ameliorates dextran sulfate sodium - induced colitis by modulating colon gut microbiota[J]. J Med Food,2022,25(8): 853 - 862.

[21] 罗玉婷. 基于"肠道菌群—代谢—炎症"探索半夏泻心汤治疗溃疡性结肠炎的作用机制[D]. 北京: 中国中医科学院,2024.

[22] SHEN H,GAO X J,LI T,et al. Ginseng polysaccharides enhanced ginsenoside Rb1 and microbial metabolites exposure through enhancing intestinal absorption and affecting gut microbial metabolism[J]. J Ethnopharmacol,2018,216: 47 - 56.

[23] YANG Y J,KIM M J,LEE H J,et al. *Ziziphus jujuba* miller ethanol extract restores disrupted intestinal barrier function *via* tight junction recovery and reduces inflammation[J]. Antioxidants (Basel),2024,13(5): 575.

[24] CAO Z J,WANG W X,YANG Z C,et al. Discovery of the FXR/CES2 dual modulator LE - 77 for the treatment of irinotecan - induced delayed diarrhea[J]. Bioorg Chem,2024,153: 107852.

[25] CHENG K W,TSENG C H,TZENG C C,et al. Pharmacological inhibition of bacterial β - glucuronidase prevents irinotecan - induced diarrhea without impairing its antitumor efficacy *in vivo*[J]. Pharmacol Res,2019,139: 41 - 49.

[26] YOKOKAWA A,KANEKO S,ENDO S,et al. Effect of *UGT1A1* *CYP3A* and *CES* activities on the pharmacokinetics of irinotecan and its metabolites in patients with *UGT1A1* gene polymorphisms[J]. Eur J Drug Metab Pharmacokinet,2021,46(2): 317 - 324.

[27] XIAO L,DOU W D,WANG Y J,et al. Treatment with S - adenosylmethionine ameliorates irinotecan - induced intestinal barrier dysfunction and intestinal microbial disorder in mice[J]. Biochem Pharmacol,2023,216: 115752.

[28] 刘蕾蕾,梁书志,刘西建. 基于p38 MAPK/NF - κB/MLCK信号通路探讨半夏泻心汤修复肠黏膜屏障的作用机制[J]. 中医药信息,2024,41(9): 1 - 6,17.

[29] 何文广,刘小梨,刘其龙,等. 半夏泻心汤联合谷氨酰胺治疗化疗相关性腹泻及调节肠道菌群的实验研究[J]. 广东医学,2023,44(1): 25 - 32.

[30] ZOU Y Y,WANG Y K,ZHOU W Y,et al. Banxia Xiexin decoction combined with 5 - ASA protects against CPT - 11 - induced intestinal dysfunction in rats *via* inhibiting TLR4/NF - κB signaling pathway[J]. Immun Inflamm Dis,2024,12(6): e1208.

[31] HUANG X Y,OSHIMA T,TOMITA T,et al. Butyrate alleviates cytokine - induced barrier dysfunction by modifying claudin - 2 levels[J]. Biology,2021,10(3): 205.

[32] 巩家慧,孔令斌,张帆. 肠道微生物介导的色氨酸代谢与肠粘膜屏障研究进展[J]. 中国病原生物学杂志,2023,18(9): 1110 - 1113.

[33] 牟永旭,闵冬雨,李室箕,等. 半夏泻心汤对溃疡性结肠炎大鼠PI3K/Akt信号通路及炎症因子表达的影响与分子机制[J]. 辽宁中医药大学学报,2023,25(9): 29 - 32.

[34] ELAHI Z,SHARIATI A,BOSTANGHADIRI N,et al. Association of *Lactobacillus*, *Firmicutes*, *Bifidobacterium*, *Clostridium*, and *Enterococcus* with colorectal cancer in Iranian patients[J]. Heliyon,2023,9(12): e22602.

[35] LIU J C,XIANG K X,HE H,et al. Endoscopic brush sampling identifies mucosa associated microbiota in colorectal adenomas[J]. Heliyon,2024,10(20): e38901.

[36] LEE D H,SEOL M,LEE Y R,et al. Difference of colorectal cancer microbial community by metagenomics and culture - based methods[J]. J Clin Oncol,2019,37(4suppl): 489.

[37] 代忠,姚克青,田立霞,等. 奥曲肽联合丙氨酰谷氨酰胺预防伊立替康迟发性腹泻的临床观察[J]. 肿瘤代谢与营养电子杂志,2018,5(1): 69 - 72.

[38] YANG Y,XIAO G,CHENG P,et al. Protective application of Chinese herbal compounds and formulae in intestinal inflammation in humans and animals[J]. Molecules,2023,28(19): 6811.

[39] 蒋义芳. 半夏泻心汤干预口腔具核梭杆菌异位定植肠道阻延炎症相关性结肠癌的效应及机制研究[D]. 成都: 成都中医药大学,2024.

[40] 蒋义芳,黄渝清,胡艳娥,等. 半夏泻心汤调控Wnt/β - catenin通路抑制具核梭杆菌感染的炎症相关性结肠癌研究[J]. 中国中药杂志,2024,49(5): 1266 - 1274.

[41] JI W L,LIU W,HUO Y,et al. Banxia Xiexin decoction ameliorates dextran sulfate sodium (DSS) - induced ulcerative colitis *via* inhibiting serine - threonine protein kinase (Akt)/mitogen - activated protein kinase (MAPK) signaling pathway[J]. Biotechnol Appl Biochem,2023,70(4): 1530 - 1542.

半夏泻心汤治疗晚期结直肠癌伊立替康化疗相关迟发性腹泻的疗效及机制

（正文见 105－110 页）

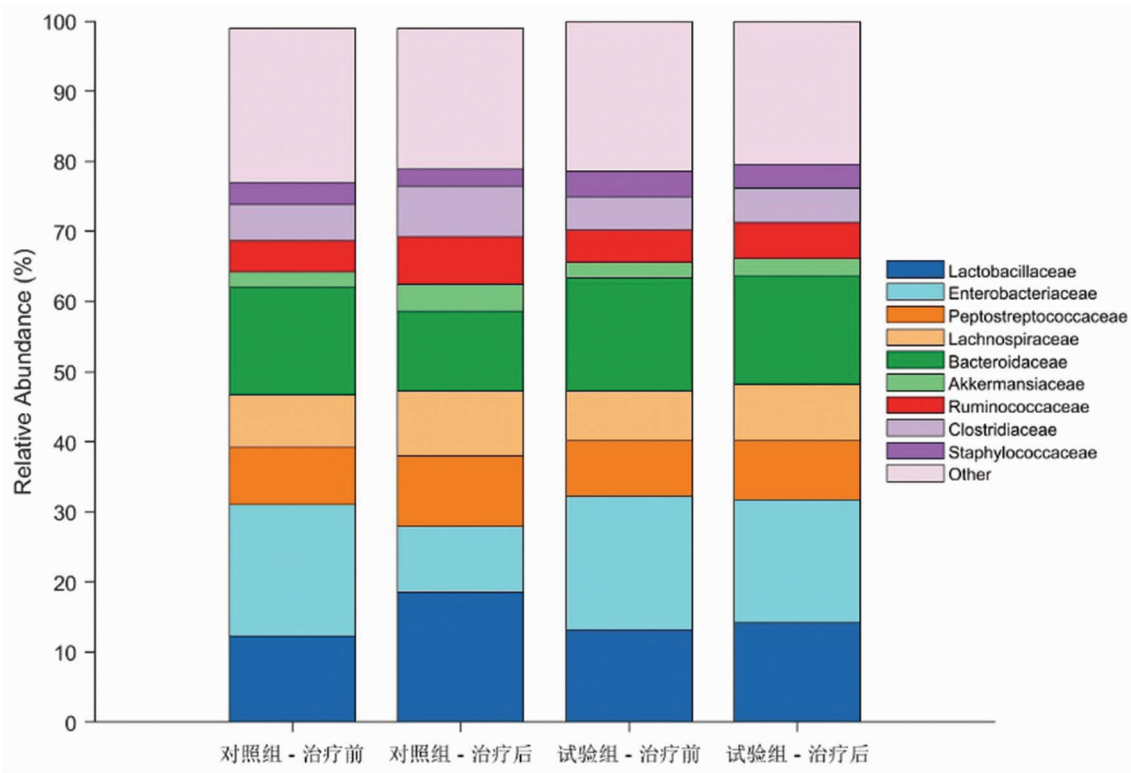


图 2　半夏泻心汤干预下肠道微生态属/科水平变化堆叠图

地黄鲜用、生用、熟用研究进展及其质量标志物（Q－Marker）的预测分析

（正文见 177－180 页）

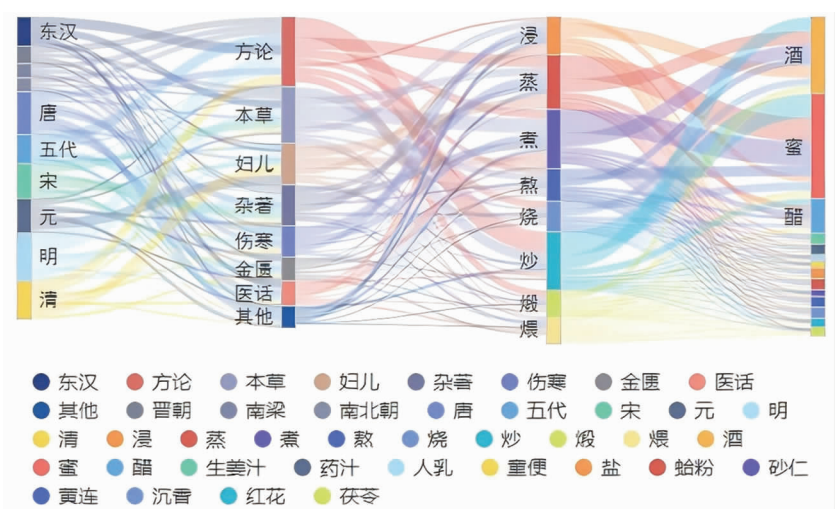


图 1　历代本草收载熟地黄炮制可视化图