

中医药治疗抗肿瘤分子靶向药物相关腹泻的 Meta 分析

俞仪萱^{1,2} 李嘉^{1,2} 张旭^{1,2} 薛崇祥^{1,2} 董慧静^{1,2} 胡紫馨^{1,2} 鲁星妤^{1,2} 崔慧娟²

1.北京中医药大学 北京 100029 2.中日友好医院中西医结合肿瘤内科

摘要: [目的] 系统评价中医药治疗抗肿瘤分子靶向药物(以下简称靶向药物)相关腹泻的有效性和安全性,为临床治疗提供循证依据。[方法] 检索中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据平台(Wanfang Data)、中国科技期刊数据库(China Science and Technology Journal Database, VIP)、中国生物医学文献服务系统(China Biomedical Literature Database, SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science 等数据库,获取中医药治疗靶向药物相关腹泻的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。使用 Cochrane 风险偏倚评估工具对研究进行质量评价,使用 Stata 15.0 和 TSA 0.9 软件进行 Meta 分析和试验序贯分析,依据推荐等级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)标准进行证据质量评价。[结果] 最终纳入 9 项研究,共 484 例患者。Meta 分析显示,在常规西药治疗的基础上加用或单用中医药,可以明显提高治疗的总有效率[相对危险度(relative risk, RR)=1.347, 95%可信区间(confidence interval, CI)(1.212, 1.497), P=0.000],降低腹泻症状积分[RR=1.527, 95%CI(1.287, 1.812), P=0.000]与分级[RR=1.218, 95%CI(1.064, 1.393), P=0.004],改善患者生活质量(Karnofsky physical status, KPS)评分[RR=1.116, 95%CI(1.039, 1.198), P=0.003],并能改善腹痛[标准化均数差(standardized mean difference, SMD)=-1.050, 95%CI(-2.016, -0.083), P=0.033]、腹胀[SMD=-0.942, 95%CI(-1.865, -0.018), P=0.046]、食欲不振[SMD=-1.534, 95%CI(-2.682, -0.385), P=0.009]等症状,且未增加不良反应。试验序贯分析进一步说明,中医药治疗靶向药物相关腹泻具有确切疗效。但根据 GRADE 标准,提高有效率的证据为低质量,改善生活质量及降低中医症状积分为极低质量。[结论] 中医药能提高靶向药物相关腹泻的临床疗效,且安全性良好。但由于样本量小及文献质量低,相关证据有赖于更多高质量的临床试验。

关键词: 中医药;恶性肿瘤;靶向药物;靶向药物相关腹泻;随机对照试验;系统评价;Meta 分析;GRADE 评价

中图分类号:R273 文献标志码:A 文章编号:1005-5509(2022)07-0805-11

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.07.020

Traditional Chinese Medicine in Treating Molecular Targeted Drug-induced Diarrhea: a Meta-analysis YU Yixuan, LI Jia, ZHANG Xu, et al 1. Beijing University of Chinese Medicine, Beijing(100029), China; 2. Oncology Department of Integrative Medicine, China-Japan Friendship Hospital

Abstract: [Objective] To systematically evaluate the effectiveness and safety of traditional Chinese medicine(TCM) in the treatment of molecular targeted drug(hereinafter referred to as targeted drug)-induced diarrhea, so as to provide evidence-based for clinical practice. [Methods] The randomized controlled trials(RCTs) of TCM for targeted drug(hereinafter referred to as targeted drug)-induced diarrhea were acquired from China National Knowledge Infrastructure(CNKI), Wanfang Data, China Science and Technology Journal Database(VIP), Chinese Biomedical Literature Database(SinoMed), PubMed, Cochrane Library and Web of Science. The quality of literature was evaluated by the Cochrane Collaboration's risk assessment tool. Stata 15.0 software was used for Meta-analysis, TSA 0.9 software was used for trial sequential analysis, and the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation(GRADE) system was used to evaluate the evidence level of the analysis results. [Results] A total of 9 RCTs and 484 patients were included in the study. Meta-analysis results showed that the addition of TCM or TCM alone can improve the total effective rate[relative risk(RR)=1.347, 95% confidence interval(CI)(1.212, 1.497), P=0.000], decrease diarrhea symptom scores[RR=1.527, 95%CI(1.287, 1.812), P=0.000] and Common Terminology Criteria for Adverse Events(CTCAE) grades[RR=1.218, 95%CI(1.064, 1.393), P=0.004], improve patients' Karnofsky performance status(KPS) score [RR=1.116, 95%CI(1.039, 1.198), P=0.003] and relieve the syndromes such as stomachache [standardized mean difference(SMD)=-1.050, 95%CI(-2.016, -0.083), P=0.033], abdominal distention[SMD=-0.942, 95%CI(-1.865, -0.018), P=0.046] and inappetence [SMD=-1.534, 95%CI(-2.682, -0.385), P=0.009]. There was no increase in adverse reactions. The TSA results further indicated that TCM showed a definite effect on treating the targeted drug-induced diarrhea. However, according to the GRADE system, the evidence level of effective rate was low quality, and the level of improving patients' quality of life and the reduction of Chinese medicine syndrome score were extremely low quality. [Conclusion] The use of TCM can effectively improve the efficacy of targeted drug-induced diarrhea with the safety profile. However, due to the small sample size and poor literature quality, reliable evidence depends on more high-quality clinical trials.

Key words: traditional Chinese medicine; malignancy; targeted drug; targeted drug-induced diarrhea; randomized controlled trial; systematic review; Meta-analysis; GRADE evaluation

基金项目:国家自然科学基金项目(81873396)

Fund project: National Natural Science Foundation Project(81873396)

通信作者:崔慧娟, E-mail: cuihj1963@sina.com

抗肿瘤分子靶向药物(以下简称靶向药物)通过与肿瘤细胞上的致癌位点特异性结合,发挥对肿瘤的精准杀伤作用,与化疗、放疗等治疗手段相比,对周围正常的组织细胞影响较小。因其选择性高、疗效可靠,目前众多靶向药物如伊马替尼、吉非替尼等已应用于多种肿瘤的一线治疗。腹泻为多种靶向药物的主要不良反应之一,发生率高达50%^[1],3级以上腹泻的发生率为1%~14.4%^[2-3]。靶向药物相关腹泻降低了患者的生活质量,并可导致脱水、肾功能不全、电解质及酸碱平衡紊乱等不良事件,重则危及生命,中重度腹泻的患者面临着减量甚至停药的问题,影响了后续治疗。目前指南及专家共识推荐通过补液,口服洛哌丁胺、益生菌或蒙脱石散等药物进行治疗^[4],但治疗缺乏针对性,有效率低,当腹泻时间较长或程度较重时仍需停用靶向药物。

中医药对“泄泻”认识深刻,临床治疗囊括内治、外治,手段丰富,疗效显著。近年来,越来越多的研究证实了中医药治疗靶向药物相关腹泻的临床疗效,但仍然缺乏全面、严谨的整合分析。本研究旨在通过Meta分析,系统评价中医药治疗靶向药物相关腹泻的有效性,为临床治疗提供参考。本研究已在注册系统评价和Meta分析研究计划的国际平台(international platform of registered systematic review and Meta-analysis protocols, INPLASY)注册(注册号:INPLASY202170039)。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

(1)研究类型:随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)。(2)研究对象:根据美国卫生及公共服务部常见不良事件评价(Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) 5.0标准,将具有明确诊断的靶向药物相关腹泻的患者纳入分析,在使用靶向药物前已有腹泻症状及因罹患神经内分泌肿瘤而出现腹泻的患者应予以鉴别^[5]。纳入患者的年龄、性别、种族、地域、民族不限。(3)干预措施:试验组在常规治疗基础上联合中医药疗法或仅使用中医药疗法,对照组接受指南推荐的常规治疗。(4)结局指标:主要结局指标为治疗有效率,次要结局指标为生活质量(Karnofsky physical status, KPS)评分和治疗安全性,安全性通过不良事件发生率和严重程度进行评估。依据CTCAE 5.0标准,将腹泻分为5级,1级:与治疗前相比,每天大便次数增加<4次;2级:与

治疗前相比,每天大便次数增加4~6次;3级:与治疗前相比,每天大便次数增加≥7次;4级:危及生命,需要紧急治疗;5级:死亡。腹泻症状参照《中药新药临床指导原则》^[6]中泄泻的分级量化标准,根据症状的严重程度计分:0分:无症状;1分:轻度;2分:中度;3分:重度。

1.2 排除标准

(1)非随机对照试验,如动物研究、综述、案例报道等;(2)纳入试验的患者临床诊断不明确;(3)试验没有明确的结局指标,或试验数据不完整;(4)未能获取全文的研究;(5)相同研究重复发表的文献。

1.3 文献检索

计算机检索以下数据库:中国期刊全文数据库(China National Knowledge Infrastructure, CNKI)、万方数据平台(Wanfang Data)、中国科技期刊数据库(China Science and Technology Journal Database, VIP)、中国生物医学文献服务系统(China Biomedical Literature Database, SinoMed)、PubMed、Cochrane Library、Web of Science(WOS)。检索时限为建库至2021年7月1日,检索所得文献无语言限制。检索采用主题词与自由词相结合的方式,其中中文检索词为:“靶向治疗”“腹泻”“恶性肿瘤”“表皮生长因子受体抑制剂”“中医”“中药”“针灸”“贴敷”等;英文检索词为:“molecular targeted therapy”“EGFRIs”“diarrhea”“traditional Chinese medicine”“acupuncture”等。此外,根据不同数据库单独或联合使用检索词,辅助手工检索以避免遗漏。

1.4 文献筛选及资料提取

所有文献均由两名研究员独立筛选并进行资料提取,如意见不统一,则与第三方专家讨论协商后裁定。资料提取的内容包括:第一作者、出版年份、样本量、基线特征(年龄和性别等)、疗程和干预措施结局指标。

1.5 纳入文献的质量评价

使用Cochrane风险偏倚评估工具对纳入文献的质量进行评价。评价内容包括:选择性偏倚(随机分配方法和分配隐藏)、实施和测量偏倚(盲法的使用)、随访偏倚(结局数据的完整度)、报告偏倚(选择性报告)以及其他偏倚(利益冲突、意向性处理分析等)。每个条目将被评价为“低偏倚”“高偏倚”或“偏倚风险不确定”。

1.6 统计学分析

采用Stata 15.0软件进行Meta分析。计数资料及等级资料采用相对危险度(relative risk, RR)及95%可信区间(confidence interval, CI)描述,计

量资料采用标准化均数差(standardized mean difference, *SMD*)及95%*CI*描述。潜在异质性通过 χ^2 检验和异质性指数*I*²进行评估,当异质性较小($I^2 \leq 50\%$ 或 $P \geq 0.05$)时采用固定效应模型;当异质性较大($I^2 > 50\%$ 或 $P < 0.05$)时,通过敏感性分析等方法判断异质性的来源,判断是否由于基线资料差别大,导致异质性明显,或存在数据缺失、试验方法不合格等的文献,若两者皆非,则采用随机效应模型对指标进行分析。使用TSA 0.9软件对总有效率进行分析。

1.7 证据质量评价 由两名研究员独立使用推荐等级的评估、制定与评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE)标准对本研究结局指标的证据质量进行评价,如出现意见分歧,则与第三方专家讨论后裁定。评价内容包括偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和其他考虑因素,结局指标的证据质量分为高质量、中质量、低质量和极低质量4个等级。

2 结果

2.1 文献检索结果 共检索到文献710篇,去重后得到文献523篇,通过阅读文题和摘要进行初筛得到文献50篇。下载全文后参照纳入及排除标准进行筛选,最终纳入符合标准的文献9篇,均为中文文献,总计484例患者,其中试验组243例,对照组241例。文献筛选过程见图1,所纳入文献的基本信息见表1。

2.2 文献质量评价 通过邮件联系了所纳入研究的作者,希望能够获取关于研究的更多信息,但仅收到张帆研究员的回复。纳入的9项研究^[7-15]均采用随机分配法,其中4项研究^[7-8,12-13]采用了随机数字表法的序列产生方式,其余4项研究^[9-11,14]仅有“随机”字样。1项研究^[15]以就诊顺序进行随机分配,但随机方式不正确;1项研究^[7]按照就诊顺序实施分配方案隐藏,分组隐匿方法不正确,其余8项研究^[8-15]均未提及分配方案隐藏。同时,所纳入的研究均未提及盲法,张帆等^[13]补充说明研究未实施盲法,同时考虑到其他研究所采用的治疗方式难以实施盲法,“测量偏倚”条目判断所有研究均为“高偏倚”。4项研究^[10-12,14]报告了样本脱落的情况,均说明了脱落的原因。未发现研究选择性报告结局。所有研究组间基线可比,有明确、可行的纳入和排除标准,资金支持未见相关利益冲突,其他偏倚风险不明。文献质量评价结果见图2。

2.3 Meta分析结果

2.3.1 总有效率 9项研究^[7-15]均依据《中药新药临床研究指导原则》^[6]和《中医病证诊断疗效标准》^[16]报告了治疗的有效率。总有效率的计算主要基于腹泻症状积分和CTCAE分级的改变。各研究间异质性较小($I^2=0.0\%$, $P=0.531$),采用固定效应模型对结果进行合并分析。结果显示,试验组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义[$RR=1.347, 95\%CI(1.212, 1.497), P=$

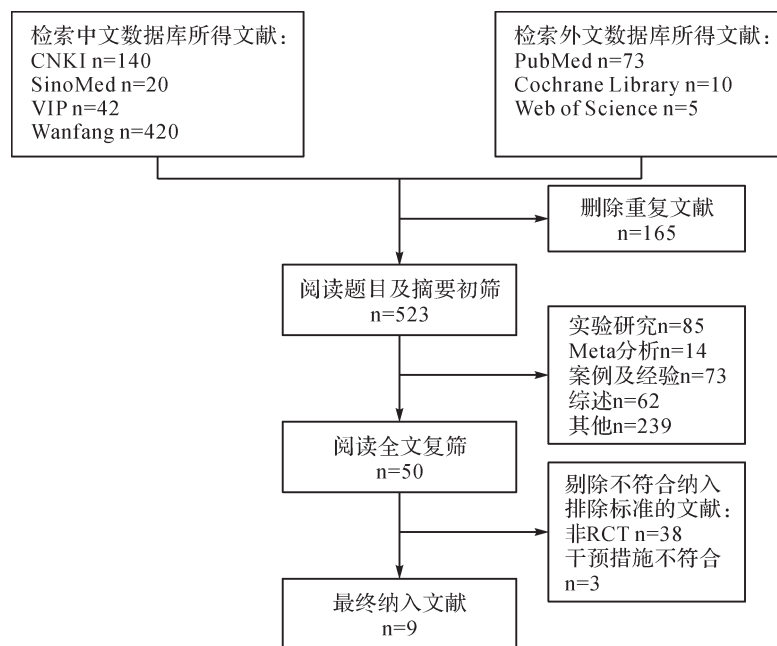


图1 文献筛选过程

表1 纳入文献的基本信息

纳入研究	例数		性别(男/女)		年龄		干预措施		疗程	结局指标
	C	T	C	T	C	T	C	T		
石红 2016 ^[7]	33	33	19/14	15/18	59.52±10.20	54.78±10.47	盐酸洛哌丁胺胶囊	自拟腹泻方	2 周	①②③⑥
陈碧茵等 2017 ^[8]	33	34	24/9	23/11	55.41±5.47	54.23±6.25	蒙脱石散、双歧杆菌三联活菌胶囊	参苓白术散合柴胡疏肝散加味	2 周	①③
潘晓晓 2018 ^[9]	30	30	14/16	18/12	30~50 岁:7; 50~70 岁:18; >70 岁:5	30~50 岁:6; 50~70 岁:20; >70 岁:4	蒙脱石散	蒙脱石散+艾盐包热敷	1 周	①
王祎 2019 ^[10]	25	25	16/9	16/9	57.40±9.37	58.00±8.49	蒙脱石散	桂附理中汤加减	10 d	①②③⑤⑥
王彧 2019 ^[11]	27	27	15/12	11/16	63.80±6.09	62.04±5.83	蒙脱石散	养阴止泻方+外敷贴方	2 周	①②③⑥
陈茂 2019 ^[12]	24	24	10/14	9/15	54.7±5.65	55.07±4.74	枯草杆菌二联活菌肠溶胶囊	加味黄连方外敷	1 周	①②③⑤⑥
张帆等 2019 ^[13]	15	15	7/8	8/7	47.83±4.15	48.13±5.23	蒙脱石散+地衣芽孢杆菌活菌胶囊	黄芩汤	4 周	①③④⑥
刘姣林等 2020 ^[14]	30	30	14/16	13/17	63.94±7.47	63.13±6.91	蒙脱石散+双歧杆菌	蒙脱石散+双歧杆菌+益气温阳中药	2 周	①②③④⑥
卢舜等 2020 ^[15]	23	24	13/10	15/9	54.73±7.26	56.81±8.55	蒙脱石散	温肾健脾经验方	2 周	①②⑥

注:T:试验组;C:对照组;①有效率;②KPS评分;③中医症状积分;④腹泻分级;⑤腹泻次数;⑥不良反应。

0.000]。见图3。

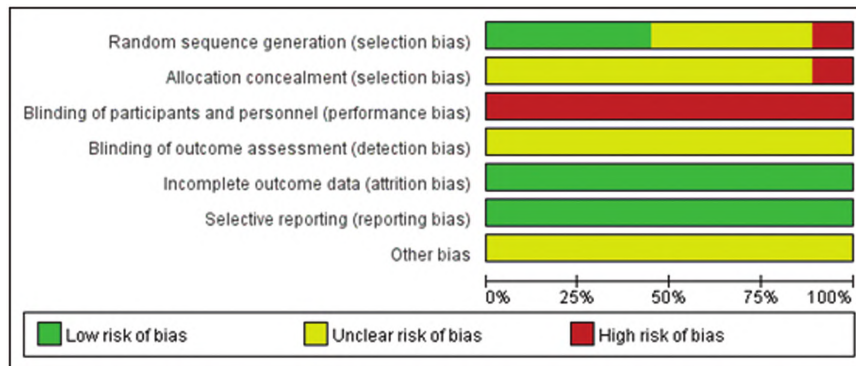
2.3.1.1 基于腹泻症状积分计算的有效率 共有5项研究^[8,10-11,13-14]基于腹泻症状积分计算了有效率,各研究间的异质性较大($I^2=69.2%, P=0.011$)。对这5项研究进行了敏感性分析。见图4。结果发现,研究^[11]是主要的异质性来源,可能与该研究的脱落率较高(10%)有关,故合并效应量时剔除了该研究。

合并效应量后最终纳入4项研究^[8,10,13-14],共207例患者。各研究间异质性较小($I^2=0.0%, P=0.857$)。固定效应模型合并分析后发现,试验组较对照组能更好地改善腹泻的症状积分,差异具有统计学意义[$RR=1.527, 95%CI(1.287, 1.812), P=0.000$]。见图5。

2.3.1.2 基于腹泻分级计算的有效率 共有5项研究^[7,11-12,14-15]基于治疗前后腹泻CTCAE分级的变化,对治疗的有效率进行了计算,共纳入275例患者。各研究间异质性较小($I^2=0.0%, P=0.686$),选择固定效应模型对结果进行合并分析。结果显示,试验组对腹泻分级改善的有效率优于对照组,差异具有统计学意义[$RR=1.218, 95%CI(1.064, 1.393), P=0.004$]。见图6。

2.3.2 KPS评分 共有6项研究^[7,10-12,14-15]报告了KPS评分,共325例患者。各研究间异质性较小($I^2=36.9%, P=0.161$),选择固定效应模型对结果进行合并分析。结果显示,试验组KPS评分改善情况优于对照组,差异具有统计学意义[$RR=1.116, 95%CI(1.039, 1.198), P=0.003$]。见图7。

2.3.3 中医症状积分 靶向药物相关腹泻多伴随着多种症状,症状积分可在一定程度上量化伴随症状的严重程度。对“腹痛”“腹胀”“食欲不振”和“倦怠乏力”4项中医症状积分进行分析,5项研究^[7-8,11-12,14]纳入了“腹痛”“腹胀”“食欲不振”3项中医症状,4项研究^[7,11-12,14]纳入了“倦怠乏力”的中医症状,对4项中医症状的研究分别纳入了295、295、295及228例患者。结果显示,各研究的中医症状积分异质性均较大,腹痛($I^2=93.1%, P=0.000$)、腹胀($I^2=92.6%, P=0.000$)、食欲不振($I^2=94.5%, P=0.000$)、倦怠乏力($I^2=95.8%, P=0.000$)。对纳入的研究进行敏感性分析,结果发现就“腹痛”“腹胀”和“食欲不振”三项中医症状积分而言,陈碧茵等^[8]的研究对异质性影响较大;而刘姣林等^[14]的研究对“倦怠乏力”一项的异质性影响较大。



Study	Random sequence generation(selection bias)	Allocation concealment(selection bias)	Blinding of participants and personnel(performance bias)	Blinding of outcome assessment(detection bias)	Incomplete outcome data(attrition bias)	Selective reporting(attrition bias)	Other bias
刘姣林2020	?	?	-	?	+	+	?
卢舜2020	-	?	-	?	+	+	?
张帆2019	+	?	-	?	+	+	?
潘晓晓2018	?	?	-	?	+	+	?
王彧2019	?	?	-	?	+	+	?
王祎2019	?	?	-	?	+	+	?
石红2016	+	-	-	?	+	+	?
陈碧茵2017	+	?	-	?	+	+	?
陈茂2019	+	?	-	?	+	+	?

图2 纳入研究的质量评价

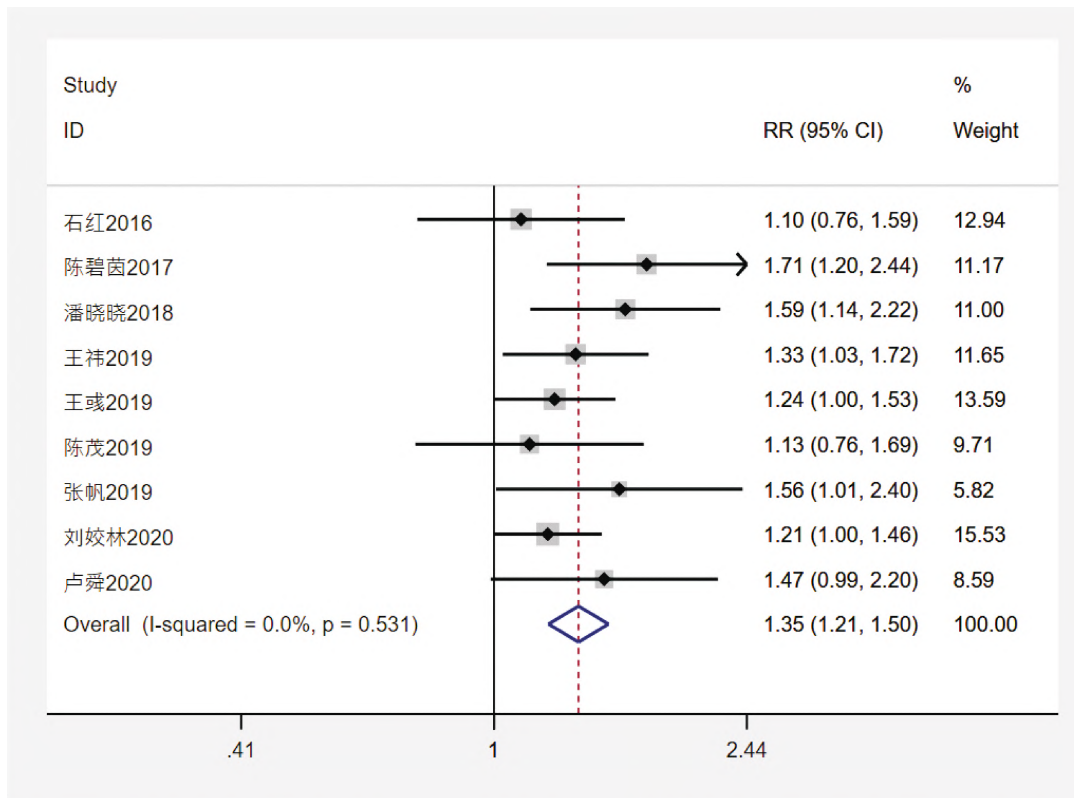


图3 总有效率的森林图

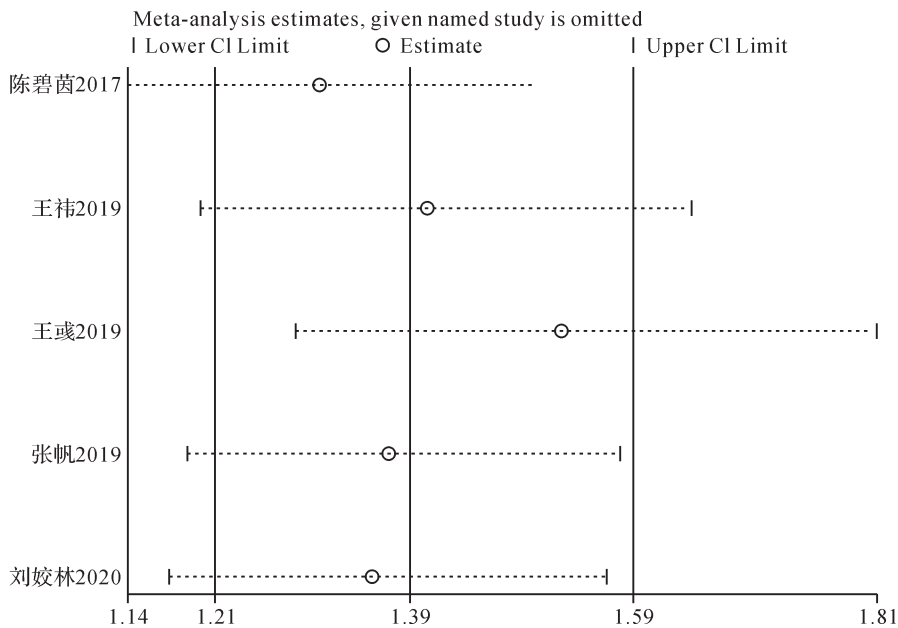


图4 基于腹泻症状积分计算有效率的敏感性分析

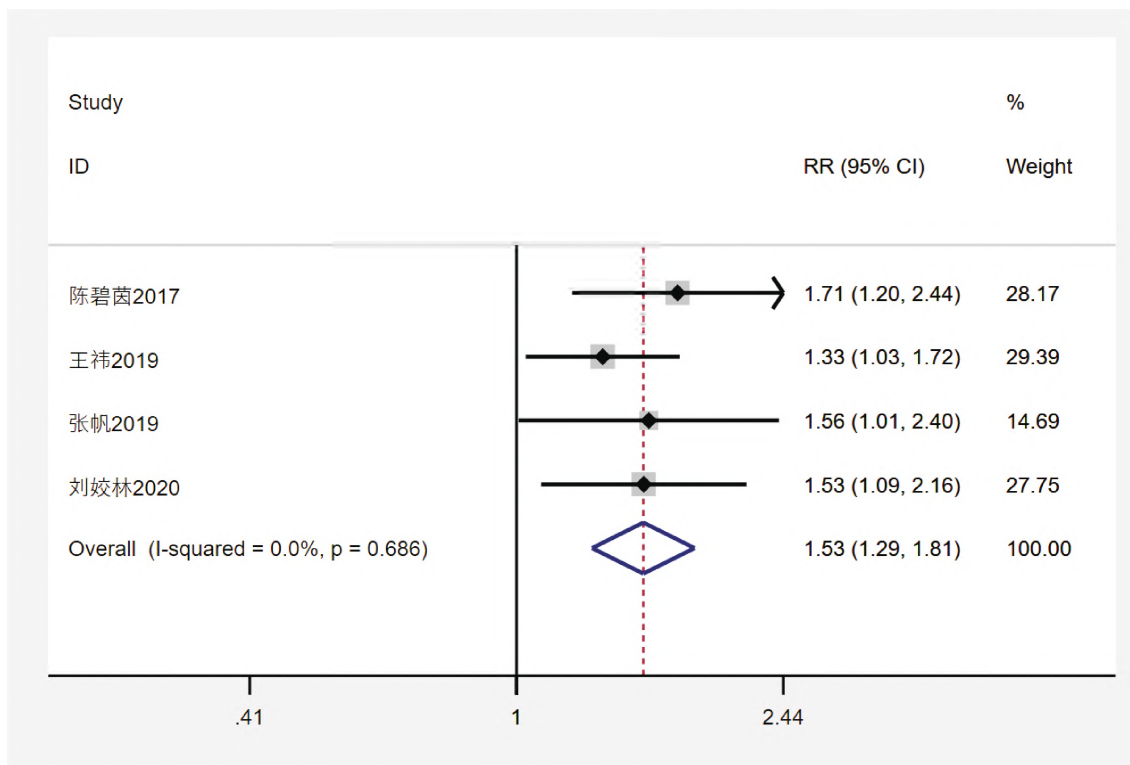


图5 基于腹泻症状积分计算有效率的森林图

症状积分是由患者及医生主观评定所得,受个人影响较大,有可能导致研究间异质性增大。因此采用随机效应模型对以上4项中医症状积分进行分析,结果表明试验组较对照组能更好地减轻腹痛[SMD=-1.050,95%CI(-2.016,-0.083),P=0.033]、腹胀[SMD=-0.942,95%CI(-1.865,-0.018),P=0.046]、食欲

不振[SMD=-1.534,95%CI(-2.682,-0.385),P=0.009]的症状,差异均具有统计学意义。而“倦怠乏力”一项,两组间差异无统计学意义[SMD=-1.425,95%CI(-2.903,0.052),P=0.059]。见图8。

2.3.4 不良反应 共有3项研究^[7,11,15]报告了治疗期间的不良反应。其中卢舜等^[15]研究中试验组出现3例

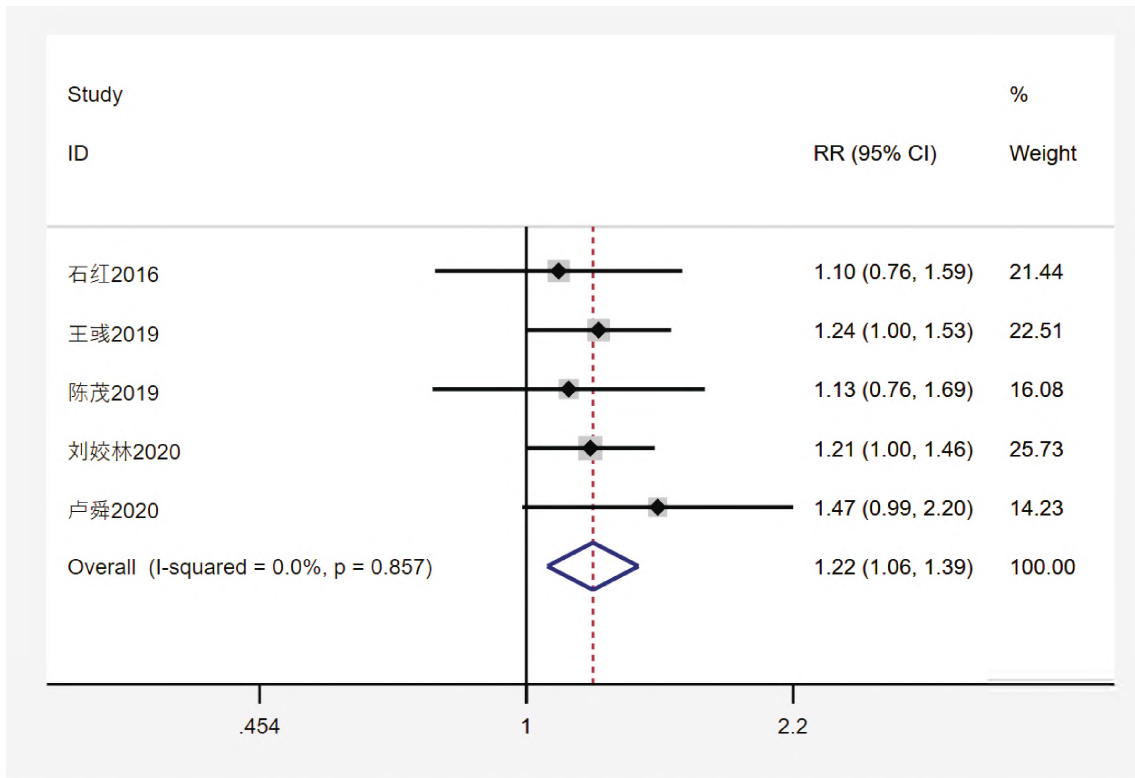


图6 基于腹泻分级计算有效率的森林图

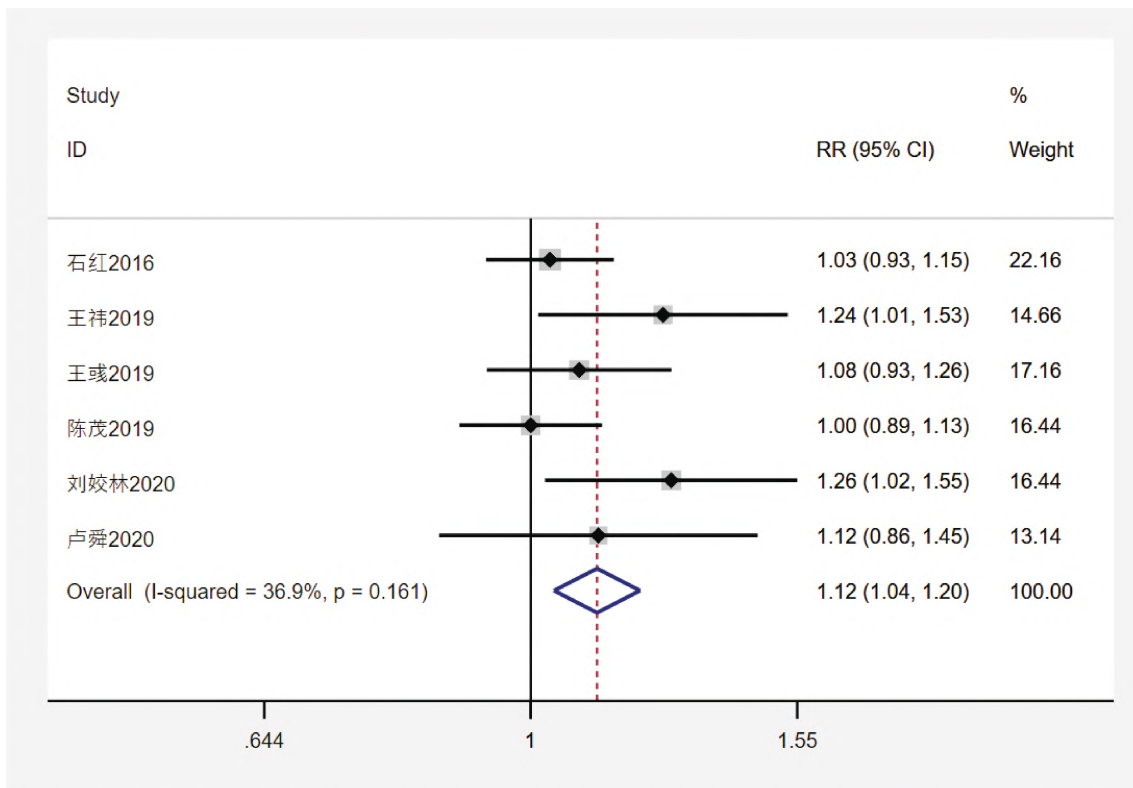


图7 KPS评分的森林图

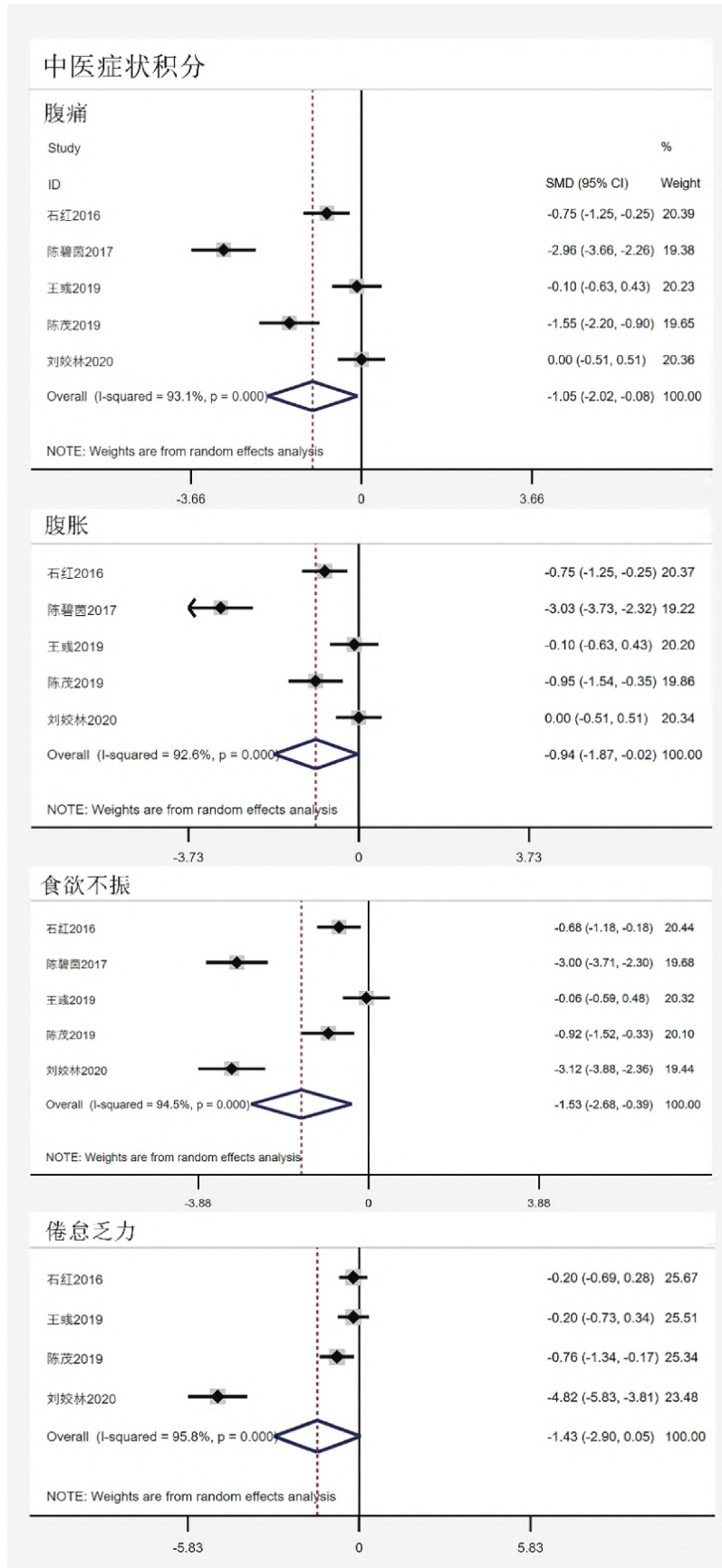


图8 中医症状积分的森林图

便秘,对照组出现2例便秘,经治疗后均好转。王彧^[1]研究中试验组1例患者在第1天使用外敷药后出现了过敏反应,具体表现为皮肤红疹、瘙痒,停药1 d后症状消失。石红^[7]研究中对照组出现了2例便秘、2例恶心,停药后均自行缓解。其他研究均未报告明显的不良事件。

2.4 发表偏倚分析 采用Egger法对总有效率、KPS评分、中医症状积分等8项指标进行发表偏倚检验,采用线性回归,根据比值比的自然对数值来测量倒漏斗图的对称性,即使当纳入的研究数量较少时,检验结果仍较稳定^[17]。结果显示“总有效率”指标、“基于腹泻症状积分计算的有效率”和“基于腹泻分级计算的有效率”发表偏倚较小(均 $P>0.05$),而其余5项指标均存在一定的发表偏倚。见表2。

2.5 试验序贯分析结果 通过TSA 0.9软件,设定 I 类错误率 $\alpha=0.05$, II 类错误率 $\beta=0.2$,传统界值 $Z=1.96$,

设定样本量期望值(required information size, RIS),对“总有效率”进行试验序贯分析。得到的累计的Z值(曲线B)同时穿过了传统界值(直线C)和试验序贯分析界值(曲线A),但尚未穿过样本量期望值,即在尚未达到样本量期望值之前已经可以证明,中医药或中医药联合常规治疗治疗靶向药物相关腹泻的有效率优于常规治疗。见图9。

2.6 GRADE证据分级 通过GRADE证据等级评价工具,对中医药治疗靶向药物相关腹泻的指标进行证据等级评价,显示总有效率、基于腹泻症状积分计算的有效率和基于腹泻分级计算的有效率的证据质量为低,KPS评分及中医症状积分的证据质量为极低。见表3。

3 讨论

靶向药物导致腹泻的机制尚不明确,目前认为与多种途径,如刺激小肠黏膜^[18]、增加氯化物分泌、激活

表2 各结局指标的Egger's检验结果

结局指标	系数	标准误	t 值	P> t	95%CI
总有效率	1.383	1.005	1.37	0.212	-0.995 3.760
基于腹泻症状积分计算的有效率	0.892	0.932	0.10	0.930	-2.876 3.055
基于腹泻分级计算的有效率	2.399	1.399	1.72	0.228	-3.619 8.416
KPS 评分症状积分	2.707	0.945	2.86	0.046	0.082 5.332
腹痛	-23.144	6.768	-3.42	0.042	-44.683 -1.606
腹胀	-23.901	7.264	-3.29	0.046	-47.024 -7.889
食欲不振	-22.286	5.503	-4.05	0.027	-39.801 -4.772
倦怠乏力	-17.429	2.003	-8.70	0.013	-26.049 -8.810

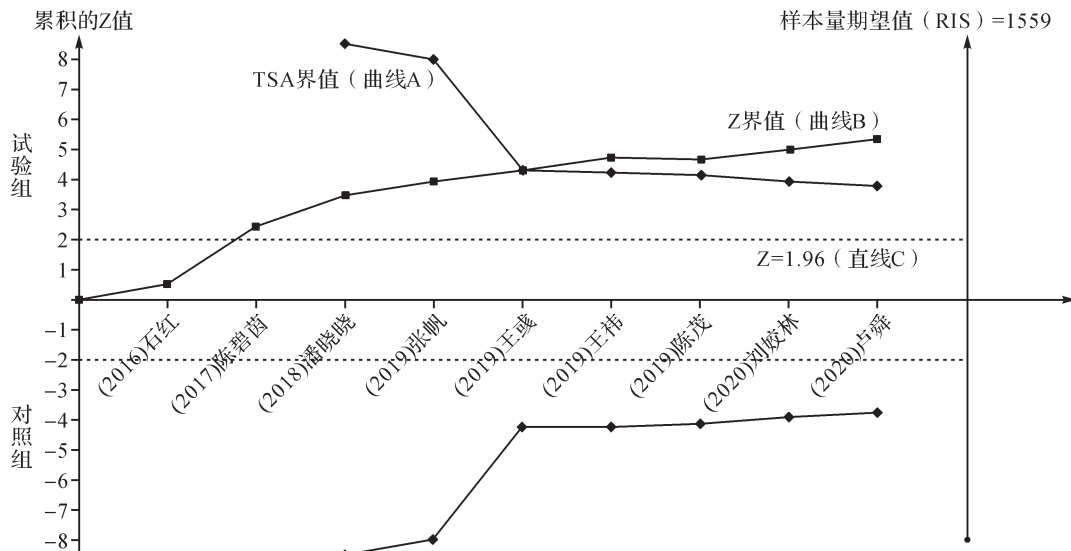


图9 有效率试验序贯分析结果

俞仪莹,等:中医药治疗抗肿瘤分子靶向药物相关腹泻的 Meta 分析

表3 GRADE证据分级概要

结局指标 (研究数)	研究 设计	证据质量评价					质量	重要性
		偏倚风险	不一致性	间接性	不精确性	其他考虑因素		
总有效率(9)	RCT	严重 ^a	不严重	不严重	严重 ^c	无	低	关键结局
基于腹泻症状积分计算的有效率(4)	RCT	严重 ^a	不严重	不严重	严重 ^b	无	低	关键结局
基于腹泻分级计算的有效率(5)	RCT	严重 ^a	不严重	不严重	严重 ^c	无	低	关键结局
KPS 评分(6)	RCT	严重 ^a	不严重	不严重	严重 ^c	存在发表偏倚	极低	重要结局
中医症状积分(4/5)	RCT	严重 ^a	严重 ^b	不严重	严重 ^c	存在发表偏倚	极低	重要结局

注:a.分配隐藏缺失,盲法缺失;b.结局指标较主观,异质性强;c.样本量少于计算所得。

钙离子通道^[19]、抑制上皮修复^[20]等有关。现行的止泻西药疗效有限,而且尚无个体化或针对病因的治疗手段。中医理论将靶向药物相关腹泻归之于“泄泻”范畴,盖由药毒、久病伤脾,无以运化湿邪,脾虚湿盛,水谷不分而成。临床势缓,绵绵不断者为“泄”,治疗重在健脾;势急而如水倾注者为“泻”,治疗重在祛湿,又可根据肾虚、肝郁、夹食、夹热等不同随证而治,或求之“治泄九法”^[21],或“通补结合”^[22],或结合外敷神阙等穴位^[23],临床具有法随证出、内外合治等特点。研究提示,中医药的治疗机制包括调整脑肠肽的异常状态^[24]、正向调节肠道菌群^[25]、减少异常的胃肠蠕动^[26]等。

Meta分析结果提示,中医药或中西医结合疗法对比常规治疗能获得更好的临床疗效,改善腹泻积分,降低腹泻分级,并能提高生活质量,减轻腹痛、腹胀、食欲不振、倦怠乏力等症状。针对总有效率的序贯分析结果提示,在尚未达到期望样本量之前,中医药已显示出了确切的临床疗效。

检索发现,多项Meta分析肯定了中医药在防治化疗^[27-28]、放疗^[29-30]等治疗相关腹泻中所发挥的作用,但此前尚未见评估中医药治疗靶向药物相关腹泻的Meta分析。这有可能是因为靶向药物进入我国临床的时间较短,使用人群相对有限,靶向药相关腹泻尚未引起足够重视。腹泻是新老靶向药物均无法回避的不良反应,虽“小病”而动之全身,随着精准化医疗时代的到来,靶向药物相关腹泻的严重性和多样性应受到更多关注^[31]。

纳入的研究中,有两项研究^[9,14]的试验组采用了常规西药联合中医药治疗,3项研究^[9,11-12]应用了外敷法。不同的治疗方式可能针对靶向药物相关腹泻的不同机制及不同腹泻的特点,发挥更具针对性的治疗

作用。但目前相关研究的数量少,无法评价内治、外治、单纯中医药或中西医结合治疗临床疗效的优劣,因此标准化的中医治疗方案尚未形成。

同时,本研究存在以下局限性:(1)研究质量低:纳入的文献均为单中心、小样本的中文文献,所有文献均未提及分配隐藏、盲法实施等,症状积分等受主观影响大。大部分研究对疗效的判定较为简单,缺少对于粪便性状、腹泻持续时间等数据的具体分析,无法全面了解中医药对靶向药物相关腹泻的治疗作用。(2)异质性大,存在发表性偏倚:纳入人群、试验组干预措施、疗程等存在差异,且5项指标经Egger检验存在发表性偏倚,GRADE证据以低、极低质量为主,可信度低。(3)缺少辨证:仅有4项研究的纳入标准包含证型,分别为:脾虚气滞证、脾肾阳虚证、阴虚热盛证和湿热证^[8,10-11,13]。1项研究^[7]对患者的证型进行了事后分析,提示气虚证者居多。其余研究由于无辨证,故而缺乏针对性及规范性,临床适用性低。(4)疗程短,缺少随访:靶向药物使用期间,腹泻多为反复发作,但研究均未对患者后续的排便情况进行随访,无法评估治疗的后续效果。

本研究证实,中医药能有效治疗靶向药物相关腹泻,且未增加不良反应。目前,中医药可以个体化地防治本病,但众多治疗方法各行其是,缺乏系统的整合与优劣比较,且忽视了对靶向药物减量、停药率的影响,诊疗标准亟待完善。为了制定更加规范、精准的临床治疗决策,还需要更多大样本、高质量、辨证明确的临床研究。

参考文献:

- [1] SMITH P, LAVERY A, TURKINGTON R C. An overview of acute gastrointestinal side effects of systemic anti-cancer therapy and their management[J]. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2020, 48-49:101691.

- [2] WU Y L, ZHOU C, LIAM C K, et al. First-line Erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer: Analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study[J]. *Ann Oncol*, 2015, 26 (9):1883-1889.
- [3] SHI Y K, WANG L, HAN B H, et al. First-line icotinib versus cisplatin/pemetrexed plus pemetrexed maintenance therapy for patients with advanced EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (CONVINCE): A phase 3, open-label, randomized study[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(10): 2443-2450.
- [4] CALIFANO R, TARIQ N, COMPTON S, et al. Expert consensus on the management of adverse events from EGFR tyrosine kinase inhibitors in the UK [J]. *Drugs*, 2015, 75(12):1335-1348.
- [5] ANTHONY L B. Practical guide to supportive care of patients with functional neuroendocrine tumors[J]. *Semin Oncol*, 2013, 40(1):45-55.
- [6] 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, 2002:60-66.
- [7] 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, 2016:25-38.
- [8] 陈碧茵, 李一璟, 陈樟树. 参苓白术散合柴胡疏肝散加味治疗索拉非尼相关性腹泻34例[J]. *福建中医药*, 2017, 48(6): 57-58.
- [9] 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.
- [10] 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, 2019:14-27.
- [11] 王彧. 自拟养阴止泻方联合脐疗治疗EGFR-TKIs相关性腹泻的临床观察[D]. 北京:北京中医药大学, 2019:27-38.
- [12] 陈茂. 加味黄连方外敷治疗IV期非小细胞肺癌EGFR-TKIs相关性腹泻的临床研究[D]. 长沙:湖南中医药大学, 2019: 3-13.
- [13] 张帆, 陈斌, 伍玉南, 等. 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.
- [14] 刘姣林, 闫磊, 郭雨春, 等. 益气温阳法治疗非小细胞肺癌口服EGFR-TKI所致腹泻的临床观察[J]. *内蒙古中医药*, 2020, 39(10):5-8.
- [15] 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.
- [16] 国家中医药管理局. 中医病症诊断疗效标准[M]. 南京:南京大学出版社, 1994:203-204.
- [17] 徐同成, 李霞, 王文亮, 等. 分类变量Meta分析中偏倚的检测——Egger法和Begg法[J]. *循证医学*, 2009, 9(3):181-184.
- [18] 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, 2012:40-50.
- [19] HARADA Y, SEKINE H, KUBOTA K, et al. Calcium-activated chloride channel is involved in the onset of diarrhea triggered by EGFR tyrosine kinase inhibitor treatment in rats[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 141:111860.
- [20] ANDREYEV J, ROSS P, DONNELLAN C, et al. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15: e447-e460.
- [21] 高红霞, 郭君, 陈晓杨, 等. 《医宗必读》治泄九法临床应用经验总结[J]. *辽宁中医杂志*, 2006, 4(4):395.
- [22] 楼毅杰, 崔宇胜, 吴夏俊, 等. 《寓意草》治痢法对临证久泻辨治启示[J]. *浙江中医药大学学报*, 2021, 45(9):1047-1050.
- [23] 雷会霞, 白明, 苗明三. 基于数据挖掘的中药外治腹泻特点分析[J]. *世界中医药*, 2020, 15(3):377-380, 384.
- [24] 王亭晔. 肝郁脾虚证模型大鼠血管活性肠肽及其受体变化及逍遥散的调节作用[D]. 北京:北京中医药大学, 2018:56-73.
- [25] 杜珊, 周月, 陈斌. 中医药与肠道微生态相关性研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2019, 25(18):182-188.
- [26] 郑淑霞, 许金森, 潘晓华, 等. 胃肠功能偏态时胃经穴位温度变化规律及电针对其的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2017, 32(12):5518-5520.
- [27] 卢冬雪, 陈昂仔, 丁品品, 等. 中医药治疗化疗性腹泻临床疗效的Meta分析[J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2020, 28(8): 600-606.
- [28] 覃婉婷. 中医药防治化疗相关性腹泻的Meta分析[D]. 成都:成都中医药大学, 2020:17-53.
- [29] 周英南. 中西医结合治疗放射性直肠炎的疗效的Meta分析[D]. 杭州:浙江中医药大学, 2019:22-25.
- [30] 李霞林. 加味槐花散联合亮菌混合液保留灌肠治疗放射性肠炎的临床观察[D]. 合肥:安徽中医药大学, 2016:28-43.
- [31] 王施元, 王致红, 李春雨, 等. 抗肿瘤分子靶向药物相关性腹泻研究进展[J]. *药学报*, 2020, 56(7):1-17.

(收稿日期:2021-11-07)