

文章编号: 1005-0957 (2022) 03-0238-05

· 临床研究 ·

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

李镜¹, 戎姣², 杨玉平¹, 李海玲¹

(1. 潍坊市中医院, 潍坊 261000; 2. 山东中医药大学, 济南 250014)

【摘要】 目的 观察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临床疗效。**方法** 将100例脾胃虚弱型非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻患者随机分为治疗组和对照组, 每组50例。治疗组采用艾炷灸足三里治疗, 对照组采用口服蒙脱石散治疗。观察两组治疗前后中医证候积分的变化, 并比较两组的临床疗效。**结果** 治疗组总有效率为88.0%, 对照组总有效率为70.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组治疗后中医证候积分与同组治疗前比较, 差异均具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组治疗后腹胀腹痛、肠鸣、脘腹痞满积分与对照组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 大便泄泻、食欲不振、倦怠乏力、神疲懒言及症状总积分与对照组比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 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具有较好的疗效。

【关键词】 灸法; 艾炷灸; 穴, 足三里; 腹泻; 癌, 非小细胞肺; 药物相关的副作用及不良反应

【中图分类号】 R246.5 **【文献标志码】** A

DOI:10.13460/j.issn.1005-0957.2022.03.0238

Efficacy Observation of Moxa-cone Moxibustion at Zusanli (ST36) for Diarrhea of Spleen-stomach Deficiency Pattern Associated with Targeted Drugs in Treating Non-small-cell Lung Cancer LI Jing¹, RONG Jiao², YANG Yuping¹, LI Hailing¹. 1. Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261000, China; 2. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

[Abstract] Objective To observe the clinical efficacy of moxa-cone moxibustion at Zusanli (ST36) in treating diarrhea of spleen-stomach deficiency pattern due to targeted drugs for non-small-cell lung cancer (NSCLC). **Method** One hundred patients with diarrhea of spleen-stomach deficiency pattern due to targeted drugs for NSCLC were randomized into a treatment group and a control group, with 50 cases in each group. The treatment group was given moxa-cone moxibustion at Zusanli. The control group was treated with Montmorillonite powder. Before and after the treatment, the traditional Chinese medicine (TCM) symptom score was observed for both groups. The clinical efficacy was also compared. **Result** The total effective rate was 88.0% in the treatment group versus 70.0% in the control group, and the between-group difference was statistically significant ($P<0.05$). The TCM symptom score markedly changed after the intervention in both groups ($P<0.05$). After the treatment, there were no significant differences in the scores of abdominal bloating and pain, bowel sounds, or stomach fullness between the two groups ($P>0.05$), while the between-group differences in the scores of loose stools, poor appetite, lassitude, and low spirit and the total symptom score were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** Moxa-cone moxibustion at Zusanli can produce satisfactory efficacy in treating diarrhea of spleen-stomach deficiency pattern caused by targeted drugs for NSCLC.

[Key words] Moxibustion; Moxa-cone moxibustion; Point, Zusanli (ST36); Diarrhea; Cancer, non-small-cell lung; Drug-related side effects and adverse reactions

基金项目: 齐鲁医派中医药特色技术整理推广项目; 潍坊市中医药科学技术研究项目 (N0. 084)

作者简介: 李镜 (1992—), 男, 住院医师, 硕士, Email: wfljzt@163.com

非小细胞肺癌是临床常见的肺癌疾病之一,约占肺癌患者的 80%^[1]。随着现代医学对基因分子领域研究的日渐深入,靶向药物治疗非小细胞肺癌因个体化趋向和确切的疗效已经成为一种新途径^[2],但它的毒副作用和耐药性始终是亟待解决的难题,其中靶向药物相关性腹泻约占 40%~60%,仅次于皮疹不良反应^[3]。目前,靶向药物治疗非小细胞肺癌引发的相关性腹泻的发病机制尚未明了,但多数学者认为与肠道菌群失调、肠道蠕动变化和结肠隐窝损害等多种因素相关。腹泻病位在肠,但病机当责之于脾,非小细胞肺癌患者因癌毒攻伐,正气多虚,故临床中又以脾胃虚弱型偏多^[4-5]。多项研究报道表明,中医药的“减毒增效”与靶向药物治疗具有一定的互补性^[6-7],故笔者采用足三

表 1 两组一般资料比较

组别	例数	性别(例)		平均年龄($\bar{x} \pm s$, 分)	ECOG 体力状态评分(例)		
		男	女		0~1 分	2 分	3 分
治疗组	50	26	24	60±6	18	31	1
对照组	50	28	22	61±6	15	33	2

1.2 诊断标准

1.2.1 西医诊断标准

参照中华医学会《临床诊疗指南·肿瘤分册》^[8]中非小细胞肺癌的诊断标准和美国癌症联合委员会(ACJ)的第 8 版肿瘤分期系统制定非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的诊断标准。①有病理细胞学诊断为非小细胞肺癌,且 TNM 分期均为 IV 期;②有 EGFR 基因突变检测,支持口服 EGFR-TKI 类靶向治疗药物;③服用 EGFR-TKI 期间出现 1~2 级腹泻;④粪便镜检示正常范围。

1.2.2 中医诊断标准

参照国家中医药管理局发布的《中医内科病证诊断疗效标准》^[9]泄泻病的中医诊断标准。①大便次数增多,每日 3 次以上,便质稀溏或呈水样便,大便量增加;②症状持续 1 d 以上。

1.2.3 中医证候诊断标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]脾胃虚弱型泄泻的诊断标准。主症为大便时溏时泻,饮食稍有不慎即发或加重,舌质淡;次症为食后腹胀,食欲不振,倦怠乏力,神疲懒言,苔薄白,脉细弱。

1.3 纳入标准

①符合西医诊断标准;②符合中医疾病及证候诊断标准;③年龄 35~70 岁;④病程 1 周以内;⑤自愿签

署知情同意书。

1 临床资料

1.1 一般资料

全部病例均来自 2019 年 8 月至 2020 年 9 月潍坊市肿瘤医院肿瘤科确诊的应用 EGFR-TKI 类靶向药物治疗的非小细胞肺癌住院患者,按照随机对照的原则分为治疗组和对照组,每组 50 例。两组患者在性别、年龄和美国东部肿瘤协作组(ECOG)体力状态评分基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表 1。

1.4 排除标准

①经检查证实为痢疾、霍乱以及全身性疾病、中毒、寄生虫感染等引起的腹泻;②合并心脑血管、肝、肾、内分泌和造血系统严重原发性疾病,以及患有其他正在用药治疗影响试验药物观察的腹泻以外的疾病、精神病者;③局部皮肤有破损、感染、出血等情况及其他不宜使用艾灸治疗者。

1.5 剔除标准

①符合入选标准,并且已经分组,但因各种原因未能实施治疗者;②自行加服影响疗效药物者。

1.6 脱落标准

①观察中自然脱落、失访者;②治疗过程中依从性差,发生严重不良反应,不宜继续接受试验者;③自行退出者。

2 治疗方法

2.1 治疗组

按照中华人民共和国国家标准《经穴部位》^[11]定穴方法选取足三里穴,腧穴局部常规消毒,涂擦少量凡士林,将艾绒搓成直径约 5 mm,高约 5 mm 的圆锥状小艾炷,置于足三里穴上,用线香将艾炷点燃,燃至底部患者感觉皮肤灼痛时立即移除艾炷,更换新艾炷,每次

取单侧施灸 9 壮。每日 1 次,左右侧足三里交替施灸,连续治疗 2 周。施灸期间保持施灸处皮肤干燥、清洁,忌食辛辣刺激之品。

2.2 对照组

口服蒙脱石散(国药准字 H20093089,湖南华纳大药厂股份有限公司),每次 1 袋(3 g),每日 3 次,连续治疗 2 周。

3 治疗效果

3.1 观察指标

观察两组治疗前后中医证候积分的变化情况。参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]制定脾胃虚弱型的泄泻症状积分量化表,通过评估大便泄泻、腹胀腹痛、肠鸣、脘腹痞满、食欲不振、倦怠乏力和神疲懒言 7 个主要相关症状,按照症状的轻、中、重程度的不同分别赋予 1 分、2 分和 3 分。

3.2 疗效标准

参照《中药新药临床研究指导原则(试行)》^[10]中的疗效判定标准。采用尼莫地平法计算证候积分减少百分率,具体为[(治疗前积分-治疗后积分)/治疗前积分]×100%。

临床痊愈:症状、体征消失或基本消失,证候积分减少≥95%。

显效:症状、体征明显改善,证候积分减少≥70%且<95%。

有效:症状、体征均有好转,证候积分减少≥30%且<70%。

无效:症状、体征均无明显改善,甚或加重,证候积分减少<30%。

3.3 统计学方法

采用 SPSS22.0 软件对所得数据进行统计学处理。符合正态分布的计量资料以均数±标准差表示,比较采用 *t* 检验,不符合正态分布的计量资料比较采用秩和检验。计数资料比较采用卡方检验,等级资料比较采用秩和检验。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3.4 治疗结果

3.4.1 两组临床疗效比较

由表 2 可见,治疗组总有效率为 88.0%,对照组为 70.0%,两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。

表 2 两组临床疗效比较

(例)

组别	例数	临床痊愈	显效	有效	无效	总有效率/%
治疗组	50	10	25	9	6	88.0 ¹⁾
对照组	50	8	19	8	15	70.0

注:与对照组比较 ¹⁾ $P<0.05$

3.4.2 两组治疗前后中医证候积分比较

由表 3 可见,两组治疗前在大便泄泻、腹胀腹痛、肠鸣、脘腹痞满、食欲不振、倦怠乏力、神疲懒言 7 个主要症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组治疗后主要症状积分均显著提高($P<0.05$),两组治疗后腹胀腹痛、肠鸣、脘腹痞满积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗组大便泄泻、食欲不振、倦怠乏力、神疲懒言及症状总积分显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。说明两组均能有效改善非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的临床症状,而足三里无瘢痕灸在改善大便泄泻、食欲不振、倦怠乏力、神疲懒言主要相关症状和整体方面,具备明显优势。

表 3 两组治疗前后中医证候积分比较

($\bar{x} \pm s$, 分)

主要症状因子	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
大便泄泻	1.08±0.32	2.67±0.21 ¹⁾²⁾	1.05±0.28	2.01±0.19 ¹⁾
腹胀腹痛	1.12±0.13	2.32±0.10 ¹⁾	1.15±0.10	2.12±0.13 ¹⁾
肠鸣	1.56±0.11	2.70±0.08 ¹⁾	1.45±0.13	2.65±0.11 ¹⁾
脘腹痞满	1.28±0.23	2.55±0.21 ¹⁾	1.29±0.20	2.02±0.16 ¹⁾
食欲不振	1.00±0.15	2.98±0.02 ¹⁾²⁾	1.03±0.13	2.12±0.10 ¹⁾
倦怠乏力	1.19±0.22	2.80±0.16 ¹⁾²⁾	1.11±0.25	2.00±0.09 ¹⁾
神疲懒言	1.20±0.10	2.78±0.15 ¹⁾²⁾	1.23±0.08	2.01±0.17 ¹⁾
症状总积分	8.43±1.26	18.8±0.93 ¹⁾²⁾	8.31±1.17	14.93±0.95 ¹⁾

注:与同组治疗前比较 ¹⁾ $P<0.05$;与对照组比较 ²⁾ $P<0.05$

4 讨论

近年来,随着现代医学对基因分子领域研究的不断深入,EGFR-TKI 类靶向药物已成为 EGFR 突变阳性的晚期非小细胞肺癌的首选治疗药物^[5]。EGFR-TKI 类靶向药物治疗非小细胞肺癌过程中出现的最常见的消化系统不良反应主要包括腹泻和肝损伤,其中腹泻的发生率占居首位^[5]。这不仅影响患者的生活质量和药物依从性,严重时还会导致电解质和酸碱失衡,甚至危及生命^[12]。因此,积极探寻应对非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的防治方案迫在眉睫。

非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻归属中医学“泄泻”“洞泄”“飧泻”等范畴。多数中医医家认为,靶向药物相关性腹泻多为虚证,或脾胃虚弱,或肾阳虚衰。《景岳全书·泄泻》载:“泄泻之本,无不由于脾胃。”“药毒”之靶向药物又多峻猛攻伐,故此类腹泻的发生多责之于体虚与药毒二因,多是因虚则泻,因泻愈虚^[5]。当前,针对靶向药物相关性腹泻的中医药临床研究颇多^[13],相对于西药对症干预治疗,中医其优势在于缓解泄泻症状的同时,还可兼顾通调胃肠,能够增进患者的食欲,甚至可以预防泄泻的再次发生。

《扁鹊心书》:“保命之法,灸艾第一。”艾灸在治疗防病、养生保健等方面发挥着重要作用。无瘢痕灸即非化脓灸,是直接灸的一种,源自于《千金要方》中的“着肤灸”,因灸时痛苦小、灸后不留痕、治疗时间短等优点易被患者接受,对慢性虚弱性疾病或风、寒、湿邪为患的疾病尤为适宜^[14]。《本草从新》:“艾叶……以之灸火,能透诸经而除百病。”无瘢痕灸借助灸火对腧穴持续的温热刺激,能够温经补虚、扶阳固脱、调和气血。非小细胞肺癌患者由于长期癌毒攻伐,加之口服的 EGFR-TKI 类靶向药物性多偏凉,脾胃易损,身体愈虚。而有研究^[15-16]表明,艾灸对增强患者体质以改善虚弱状态、提高机体的免疫力和调节肠道菌群失调大有裨益。此外,不论是否因用药所致的肠道运动改变,它都可以抑制肠道内容物的机械推进速度而治疗相关性腹泻类疾病^[17]。足三里穴是足阳明胃经的合穴和胃的下合穴,“合治内府”,其经脉循行又“起于胃下口,下循腹里”与脾胃及腹部相关,故足三里穴向来是治疗胃肠疾病的首选穴,从四总穴歌中的“肚腹三里留”便能很好表明足三里穴与肚腹之间的主治关系和密切联系^[18]。有研究^[19-21]表明,足三里穴之所以能够治疗靶向药物相关性腹泻等胃肠系统疾病,是因为它对

胃肠的特异性调节作用与其神经节段支配密切相关。针灸信息可以从局部解剖中的相应神经丛传到下胸、腰及骶段神经根,再与胃肠传入神经纤维相交换与整合从而发生调节胃肠功能的特异性效应。总之,足三里无瘢痕灸是集艾灸和腧穴的双重作用,具有健脾和胃、补虚止泻的功效,能够有效改善非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的临床症状,且能帮助提高患者的免疫水平,为提高相关靶向药物应用的依从性和实施下一步的系统治疗方案奠定良好的基础。

通过临床观察研究发现,足三里无瘢痕灸治疗脾胃虚弱型非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻安全有效,在改善腹泻相关症状和增强患者体质方面明显优于西药治疗。但值得注意的是,在临床实施足三里无瘢痕灸时要严格按照施灸操作规范,防止艾火掉落烫伤患者。未来可增加随访和安全性评价、扩大中医证型研究以及进一步开展相关的动物实验和临床机制研究,为足三里无瘢痕灸治疗脾胃虚弱型非小细胞肺癌靶向药物相关性腹泻的临床应用提供科学的实验依据。

参考文献

- [1] 谭晓红,杨晓.非小细胞肺癌靶向治疗的临床前研究进展[J].生命科学,2011,23(4):353-358.
- [2] 李慧,李朝锋.非小细胞肺癌靶向治疗现状及未来展望[J].当代医学,2020,26(19):191-194.
- [3] 李晶,方灿途,孟金成,等.基于“肺与大肠相表里”理论探讨肺癌靶向药物相关性腹泻与肠道菌群关系的研究进展[J].癌症进展,2018,16(8):944-947.
- [4] 曹静文,翟笑枫.中医药改善靶向药不良反应的研究进展[J].中国中医药现代远程教育,2021,19(1):201-203.
- [5] 中国抗癌协会肺癌专业委员会. EGFR-TKI 不良反应管理专家共识[J]. 中国肺癌杂志,2019,22(2):57-81.
- [6] 周珍,张莹雯. 中医中药在肺癌靶向治疗中研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2018,20(9):167-170.
- [7] CHEN K L, LIN C C, CHO Y T, *et al.* Comparison of Skin Toxic Effects Associated With Gefitinib, Erlotinib, or Afatinib Treatment for Non-Small Cell Lung Cancer[J]. *JAMA Dermatol*, 2016, 152(3):340-342.
- [8] 中华医学会. 临床诊疗指南·肿瘤分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:99-107.
- [9] 泄泻的诊断依据、证候分类、疗效评定——中华人民

- 共和国中医药行业标准《中医内科病证诊断疗效标准》(ZY/T001.1-94)[J]. 辽宁中医药大学学报, 2017, 19(7):72.
- [10] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:139-143.
- [11] 国家中医药管理局. 经穴部位:GB12456-90[S]. 北京: 中国标准出版社, 1990:12-15.
- [12] 王栋, 高宇, 朱潇雨, 等. 中医药治疗非小细胞肺癌靶向治疗后不良反应的研究进展[J]. 中医肿瘤学杂志, 2019, 1(1):76-81.
- [13] 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):24-26.
- [14] 蒲艳, 袁秀丽, 姜全敏, 等. 麦粒灸治疗泄泻的研究概况[J]. 湖南中医杂志, 2018, 34(4):191-193.
- [15] 范亚男, 李素云, 王明航. 艾灸对机体免疫系统调节的研究与进展[J]. 中医研究, 2015, 28(11):78-80.
- [16] 成泽东, 陈以国, 张涛. 温和灸对慢性疲劳大鼠肠道菌群的影响[J]. 中国中医药信息杂志, 2013, 20(1):45-46, 63.
- [17] 李倩, 蔡小丽. 艾灸防治化疗相关性腹泻的临床观察[J]. 辽宁中医杂志, 2014, 41(2):331-332.
- [18] 陆凤燕, 王圆圆, 辛娟娟, 等. 从“肚腹三里留”论经穴效应的特异性[J]. 中国针灸, 2016, 36(8):840-844.
- [19] 陶之理, 张祖萍, 王良培, 等. 足三里穴区感觉神经元的节段性分布(HRP 法的研究)[J]. 针刺研究, 1983, 3(2):136-140, 158.
- [20] 逯波, 晋志高, 蔡虹, 等. 新生大鼠足三里穴区感觉神经元的节段性分布[J]. 中国中医基础医学杂志, 2002, 8(9):61-62.
- [21] 张家驹, 蒋冬成, 岑江心. 家兔足三里穴区与盲肠传入神经元的节段性分布—HRP 法研究[J]. 针刺研究, 1992, 17(2):123-125.

收稿日期 2021-07-21



《上海针灸杂志》网站简介

《上海针灸杂志》在谨守办刊宗旨, 继承优良传统的基础上, 不断开拓创新, 建成并开通杂志网站。目前网站已顺利运行, 内容包括杂志介绍、历史回顾、作者投稿须知、稿件体例说明、专家审稿说明、期刊订阅、广告刊登须知、动态信息和会议安排等, 为各位作者、专家和广大读者提供及时有效的信息。

同时, 欢迎各位读者、作者将宝贵的意见建议通过网站留言功能反馈给我们, 从而建立起互相沟通的桥梁, 共同创建《上海针灸杂志》更好的明天。