



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 103285106 A

(43) 申请公布日 2013. 09. 11

(21) 申请号 201210046275. X

(22) 申请日 2012. 02. 27

(71) 申请人 上海中医药大学附属曙光医院

地址 200021 上海市卢湾区普安路 185 号

(72) 发明人 王文海 付晓伶 周荣耀 朱惠蓉

(74) 专利代理机构 上海浦一知识产权代理有限公司 31211

代理人 王函

(51) Int. Cl.

A61K 36/718 (2006. 01)

A61P 1/04 (2006. 01)

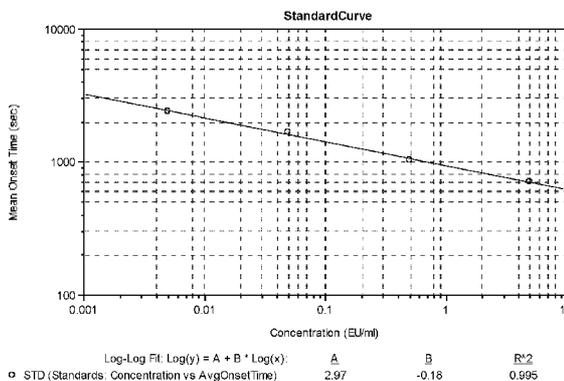
权利要求书1页 说明书19页 附图2页

(54) 发明名称

一种治疗肠黏膜损伤的中药组合物及其制备方法和用途

(57) 摘要

本发明属于中药领域,涉及一种治疗结直肠癌手术后和(或)化疗后肠黏膜损伤的中药组合物及其制备方法。本发明按中医“上工治未病”的思路,采用健脾清热解毒原则采用中药材党参 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,煨葛根 10-20 份,黄芩 5-15 份,黄连 3-15 份,黄芪 10-20 份制成治疗肠黏膜损伤的中药组合物,可长期用于结直肠癌手术后和(或)化疗后肠黏膜损伤的辅助治疗以及结直肠癌脾虚湿热证候的治疗,该中药组合物能明显减少手术后和(或)化疗后腹痛腹泻等临床症状,修复肠黏膜损伤的作用,从而提高患者生活质量,延长结直肠癌无病生存期;具有很强的增效减毒作用。



1. 一种治疗肠黏膜损伤的中药组合物,其特征在于,由下述重量份的药材制成:党参 10~20 份,白术 10~20 份,茯苓 10~20 份,煨葛根 10-20 份,黄芩 5-15 份,黄连 3-15 份,黄芪 10-20 份。

2. 按权利要求 1 所述的治疗肠黏膜损伤的中药组合物,其特征在于,所述药材的重量份是:党参 12~18 份,白术 12~18 份,茯苓 12~18 份,煨葛根 12-18 份,黄芩 8-12 份,黄连 5-12 份,黄芪 12-18 份。

3. 按权利要求 1 所述的治疗肠黏膜损伤的中药组合物,其特征在于,所述药材的重量份是:党参 15~17 份,白术 15~17 份,茯苓 15~17 份,煨葛根 15-17 份,黄芩 7-10 份,黄连 6-10 份,黄芪 15-17 份。

4. 按权利要求 1 所述的治疗肠黏膜损伤的中药组合物,其特征在于,所述药材的重量份是:党参 16 份,白术 16 份,茯苓 16 份,煨葛根 16 份,黄芩 8 份,黄连 8 份,黄芪 16 份。

5. 按权利要求 1-4 任一项所述的中药组合物,其特征在于,所述的中药组合物制成中药内服制剂。

6. 按权利要求 5 所述的中药组合物,其特征在于,所述中药内服制剂为水煎剂、口服液、颗粒剂、胶囊剂、或片剂。

7. 一种按权利要求 1-6 任一项所述的治疗肠黏膜损伤的中药组合物的制备方法,其特征在于,包括如下步骤:

称取所述重量份的原料药,加水 8~15 倍量,加热回流提取 1~2 次,每次 1~2 小时,过滤、合并提取液,浓缩,干燥得干浸膏,粉碎成细粉,加入常规制剂赋形剂,混合均匀后制粒,该颗粒可进一步制成压制成片剂、装胶囊或直接包装成颗粒剂。

8. 按权利要求 1-6 任一项所述的中药组合物在制备治疗肠黏膜损伤药物中的用途。

9. 按权利要求 9 所述的用途,其特征在于,所述肠黏膜损伤为结直肠癌术后和/或化疗后出现的肠黏膜损伤。

一种治疗肠黏膜损伤的中药组合物及其制备方法和用途

技术领域：

[0001] 本发明属于中药领域，涉及中药复方制剂，具体涉及一种治疗肠黏膜损伤的中药组合物及其制备方法和用途。

背景技术：

[0002] 近年我国结直肠癌的发病率已位居恶性肿瘤第三位，目前手术切除为结直肠癌的根治性治疗措施，对于 IIB 期以上或具有高危因素的 II 期术后患者化疗和 / 或放疗是术后常规治疗，但仍有约 50% 的结直肠癌患者于手术根治后二年内可出现复发或转移，其中 70% 的结直肠癌患者可出现肝肺转移。结直肠癌的转移是临床治疗的难点，也是导致结直肠癌患者死亡的主要原因之一，结直肠癌的高转移率、高致死率严重威胁人类健康，新近制订的《中国癌症预防与控制规划纲要》已将结直肠癌列为我国现阶段重点防治的 8 大癌症之一。

[0003] 肠屏障包括肠黏膜屏障、化学屏障、生物屏障和免疫屏障，其主要功能是抵御肠腔内细菌及毒素进入体内。黏膜屏障由肠黏膜细胞和细胞间的连接构成，肠黏膜细胞萎缩、凋亡、细胞连接的松弛可致肠道通透性增加，为肠内细菌及毒素提供通道；化学屏障（肠 - 肝轴）指肠上皮细胞分泌的黏液及肠内存在的消化液和消化酶等物质及其发挥的化学作用。通过在肠黏膜上形成黏液凝胶层、促进肠道运动和诱导肠上皮细胞迁移等作用增强肠道屏障的防御能力，促进肠黏膜损伤的修复；免疫屏障由黏膜和黏膜下淋巴细胞、集合淋巴小结和肠腔内的分泌型 IgA (sIgA) 等构成，不仅可防止有害微生物入侵，且能防止异源性抗原引起的变态反应，亦参与全身性免疫调节；生物屏障以厌氧菌为主的肠道生理性细菌与肠黏膜紧密黏附，产生定植抵抗力。总之，肠道生物屏障借助于固有的肠黏膜屏障、肠道菌群产生的抑菌物质及其肠道免疫系统共同防止病原菌的黏附和定植，维持肠道内微生态环境平衡。

[0004] 手术和化疗在恶性肿瘤治疗中具有重要作用，结直肠癌患者手术后、接受反复化疗后，化疗药物对肠屏障具有破坏作用，一方面引起肠通透性增加，肠腔内菌群移位；另一方面减少肠黏膜有效吸收面积引起营养物质吸收障碍和不同程度的腹泻。研究证实^[3]，化疗时肠屏障功能障碍的发生与化疗药物、剂量及化疗方式有关，亦与化疗前患者体质相关。

[0005] 临床表现类似中医的“泄泻”，“腹痛”，“便血”等证候，大量文献报导显示此类患者多见脾虚湿热内蕴之证。手术或放化疗使患者正气虚，脾胃功能不健，对于水谷、水湿运化失常，湿浊内生，久而化热而致病，故脾虚为本，湿热内阻为标。

[0006] 我们检索近十年有关结直肠癌转移机理研究的相关文献，总体认为结直肠癌转移受多种基因调控，主要涉及两个方面：(1) 相关原癌 / 抑癌基因的改变、血管生成、淋巴系统与结直肠癌转移密切相关。(2) 肠黏膜损伤与结直肠癌发生、发展、浸润、转移密切相关。因此，探寻有效修复肠黏膜损伤药物，进而预防结直肠癌转移的研究意义重大。

[0007] 目前治疗肠黏膜损伤疾病的药物较多，其治疗作用也各有差异。而目前未见有与本发明组配相同制成的治疗结直肠癌术后和 / 或化疗后出现肠黏膜损伤的药物。

发明内容：

[0008] 本发明要解决的技术问题是提供一种治疗肠黏膜损伤的中药组合物,尤其涉及一种治疗结直肠癌患者手术、反复化疗后出现肠黏膜损伤的中药组合物。为此,本发明还提供该中药组合物的制备方法和用途。

[0009] 该中药组合物可长期用于临床结直肠癌手术后和 / 或反复化疗的患者,能修复肠黏膜,明显减轻肠黏膜损伤,改善患者腹痛、腹泻等肠屏障功能障碍的临床症状;该中药组合物用于结直肠癌手术后和化疗后的辅助治疗,具有很强的修复作用,能明显缓解结直肠癌患者的临床症状,提高其生活质量。

[0010] 本发明为达到修复肠黏膜损伤,从而延缓结直肠癌复发转移,按中医“上工治未病”的思路,采用健脾清热祛邪原则治疗 II-III 期结直肠癌患者,以达到“扶正固本以驱邪”的目的。

[0011] 具体而言,本发明采用中药材党参,黄芪,白术,茯苓,煨葛根,黄芩,黄连,将这些药材组合使得各药物功效产生协同作用,从而制成本发明治疗结直肠癌手术后和或化疗后出现肠黏膜损伤的中药组合物(以下简称:固肠方)。

[0012] 本发明所涉及的中药材党参,黄芪,白术,茯苓,煨葛根,黄芩,黄连为《中国药典》所收载中药,并符合药典质量要求。

[0013] 本发明的治疗结直肠癌手术后和或化疗后出现肠黏膜损伤的药物组合物(固肠方),由下述重量份的原料药制成:党参 10 ~ 20 份,白术 10 ~ 20 份,茯苓 10 ~ 20 份,煨葛根 10-20 份,黄芩 5-15 份,黄连 3-15 份,黄芪 10-20 份。

[0014] 本发明中,优选原料药的重量份是:党参 12 ~ 18 份,白术 12 ~ 18 份,茯苓 12 ~ 18 份,煨葛根 12-18 份,黄芩 8-12 份,黄连 5-12 份,黄芪 12-18 份

[0015] 本发明中,另一优选原料药的重量份是:党参 15 ~ 17 份,白术 15 ~ 17 份,茯苓 15 ~ 17 份,煨葛根 15-17 份,黄芩 7-10 份,黄连 6-10 份,黄芪 15-17 份。

[0016] 本发明中,最优选原料药的重量份是:党参 16 份,白术 16 份,茯苓 16 份,煨葛根 16 份,黄芩 8 份,黄连 8 份,黄芪 16 份。

[0017] 本发明的中药组合物可以采用中药制剂的常规方法制备成任何一种中药内服制剂,所述的中药内服制剂包括水煎剂、颗粒剂、片剂、胶囊剂或口服液等。

[0018] 此外,本发明还提供一种该中药组合物的制备方法,主要包括如下步骤:采用水加热回流提取法提取所述重量份的原料药材中有效成分,可加水 8 ~ 15 倍量,加热回流提取 1 ~ 2 次,每次 1 ~ 2 小时,过滤、合并提取液,浓缩干燥后得到干浸膏,粉碎成细粉,过 80 目筛后与本领域常规制剂辅料(常规制剂赋形剂)混合制粒,将颗粒装胶囊或压制成片剂或直接包装成颗粒剂。

[0019] 另外,本发明还提供该中药组合物在制备治疗肠黏膜损伤药物中的用途,尤其在制备治疗结直肠癌术后和 / 或化疗后出现的肠黏膜损伤药物中的用途。

[0020] 本发明中药组合物经动物实验,结果表明,中、高剂量药物对化疗药物氟尿嘧啶致肠黏膜屏障有显著的保护作用,其可能机制与下调 TNF- α 、IL-6 的表达、减少化疗药物致肠道的炎症反应,从而减轻肠黏膜损伤有关。临床研究采用内毒素,尿乳果糖 / 甘露醇、中医证候疗效指标观察,结果显示,能明显减少腹痛腹泻的临床症状,修复肠黏膜损伤,用于

化疗后的副反应的辅助治疗,具有较强的修复肠黏膜损伤,协助化疗药物的增效作用;能明显延长结直肠癌患者复发转移的无病生存期;延长患者的总生存期、提高其生活质量。

[0021] 本发明中药组合物及复方制剂具有如下优势和特点:

[0022] 1、经临床应用,可长期用于结直肠癌手术后和(或)化疗后肠黏膜损伤的辅助治疗以及结直肠癌脾虚湿热证候的治疗,能明显延长结直肠癌患者无病生存期,提高患者的生存质量。

[0023] 2、能明显改善患者手术后和(或)化疗后腹痛腹泻等临床症状,配合西医的手术和(或)化疗治疗具有显著的减毒增效作用。

[0024] 3、应用于健脾扶正中医治疗结直肠癌手术和(或)化疗后患者,能明显提高结直肠癌患者的生存质量,配合清热解毒的药物能显著减少肠黏膜损伤的临床症状。

[0025] 4、适用于经手术和(或)化疗后肠黏膜损伤的治疗、临床多见脾虚湿热兼瘀毒证候的 III 期结直肠癌患者。

[0026] 为了便于理解,以下将通过具体实施例对本发明的药物组合物及复方制剂进行详细描述。需要特别指出的是,具体实例仅是为了说明,显然本领域的普通技术人员可以根据本文说明,在本发明的范围内对本发明做出各种各样的修正和改变,这些修正和改变也纳入本发明的范围内。

附图说明:

[0027] 图 1 是试验例 2 中血浆内毒素标准曲线示意图;

[0028] 图 2 是试验例 2 中正常人尿液样品的色谱图(甘露醇、乳糖以及乳果糖标准溶液色谱图),其中,1 代表甘露醇(mannitol),2 代表乳糖(lactose),3 代表乳果糖(lactulose);

[0029] 图 3 是试验例 2 中结直肠癌术后患者肠粘膜屏障损伤尿液样品的色谱图,其中,1 代表甘露醇(mannitol),2 代表乳糖(lactose),3 代表乳果糖(lactulose)。

具体实施方式:

[0030] 以下通过制备实施例对本发明作进一步的阐述:

[0031] 实施例 1 颗粒剂

[0032] 称取原料药:党参 100g,白术 200g,茯苓 100g,煨葛根 200g,黄芩 50g,黄连 150g,黄芪 100g。

[0033] 将上述原料药加水 8 倍量,加热回流提取 1 次,每次 2 小时,过滤、合并提取液,浓缩,干燥得干浸膏 180g,粉碎成细粉,加入常规制剂赋形剂,混合均匀后制粒,包装成颗粒剂 100 包。每包含中药组合物 1800mg。用法:每次 1 包,每日 3 次,每周用药 7 天,4 周为一疗程。

[0034] 实施例 2 片剂

[0035] 称取原料药:党参 200g,白术 100g,茯苓 200g,煨葛根 100g,黄芩 150g,黄连 30g,黄芪 200g。

[0036] 将上述原料药加水 15 倍量,加热回流提取 2 次,每次 1 小时,过滤、合并提取液,浓缩,干燥得干浸膏 182g,粉碎成细粉,加入常规制剂赋形剂,混合均匀后制粒,压制成片剂,

片重 600mg。每片含中药组合物 440mg。用法：每次 4 片，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0037] 实施例 3 胶囊剂

[0038] 称取原料药：党参 160g，白术 160g，茯苓 160g，煨葛根 160g，黄芩 80g，黄连 80g，黄芪 160g。

[0039] 将上述原料药加水 10 倍量，加热回流提取 2 次，每次 1 小时，过滤、合并提取液，浓缩，干燥得干浸膏 185g，粉碎成细粉，加入常规制剂赋形剂，混合均匀后制粒，装 0 号胶囊，每粒 500mg。每粒含中药组合物 450mg。用法：每次 4 粒，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0040] 实施例 4 胶囊剂

[0041] 称取原料药：党参 120g，白术 180g，茯苓 120g，煨葛根 180g，黄芩 80g，黄连 120g，黄芪 120g。

[0042] 将上述原料药加水 12 倍量，加热回流提取 1 次，每次 2 小时，过滤、合并提取液，浓缩，干燥得干浸膏 176g，粉碎成细粉，加入常规制剂赋形剂，混合均匀后制粒，装 0 号胶囊，每粒 500mg。每粒含中药组合物 440mg。用法：每次 4 粒，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0043] 实施例 5 胶囊剂

[0044] 称取原料药：党参 180g，白术 120g，茯苓 180g，煨葛根 120g，黄芩 120g，黄连 50g，黄芪 180g。

[0045] 将上述原料药加水 13 倍量，加热回流提取 1 次，每次 2 小时，过滤、合并提取液，浓缩，干燥得干浸膏 187g，粉碎成细粉，加入常规制剂赋形剂，混合均匀后制粒，装 0 号胶囊，每粒 500mg。每粒含中药组合物 450mg。用法：每次 4 粒，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0046] 实施例 6 片剂

[0047] 称取原料药：党参 150g，白术 170g，茯苓 150g，煨葛根 170g，黄芩 70g，黄连 100g，黄芪 150g。

[0048] 将上述原料药加水 13 倍量，加热回流提取 1 次，每次 2 小时，过滤、合并提取液，浓缩，干燥得干浸膏 181g，粉碎成细粉，加入常规制剂赋形剂，混合均匀后制粒，压制成片剂，片重 600mg。每片含中药组合物 440mg。用法：每次 4 片，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0049] 实施例 7 胶囊剂

[0050] 称取原料药：党参 170g，白术 150g，茯苓 170g，煨葛根 150g，黄芩 100g，黄连 60g，黄芪 170g。

[0051] 将上述原料药加水 13 倍量，加热回流提取 1 次，每次 2 小时，过滤、合并提取液，浓缩，干燥得干浸膏 178g，粉碎成细粉，加入常规制剂赋形剂，混合均匀后制粒，装 0 号胶囊，每粒 500mg。每粒含中药组合物 450mg。用法：每次 4 粒，每日 3 次，每周用药 7 天，4 周为一疗程。

[0052] 实施例 8 水煎剂

[0053] 称取原料药：党参 16g，白术 16g，茯苓 16g，煨葛根 16g，黄芩 8g，黄连 8g，黄芪 16g。

[0054] 将上述原料药用水煎煮提取2次,第一次煎煮加水1500ml,煎煮时间为60分钟,取剩余汁液150ml,第二次煎煮加水1000ml,煎煮时间为45分钟,取剩余汁液150ml,二次汁液混合,每日口服二次,每次150ml。

[0055] 下面进一步通过试验例对本发明中药组合物的药效试验做进一步阐述:

[0056] 试验例1:动物肠黏膜修复实验

[0057] 药物:以黄连素为阳性对照药(上海信谊天平药业有限公司委托上海信谊九福药业有限公司生产。批号:110304。配制:用生理盐水稀释至8mg/ml),按药效学研究有关动物剂量折算方法,将本发明中药组合物配制成三种浓度,中剂量为临床常用剂量浓度,低剂量为中剂量浓度稀释后四倍,高剂量为中剂量浓度浓缩后四倍,分别记做低、中、高剂量组(以下称为:低剂量固肠方组、中剂量固肠方组、高剂量固肠方组),作为肠黏膜损伤小鼠试验供试品。

[0058] 试验动物品系:昆明种小鼠(上海实验动物中心,动物合格证号2008001605063),体重:23-25克,性别:雄性,每组动物数:10只。上海中医药大学试验动物房饲养。

[0059] 试验方法:根据氟尿嘧啶小鼠的半数致死量和中毒剂量,确定腹腔给药剂量为5FU 75mg/kg,造模二天。

[0060] 随机分组,设正常组、模型组、西药对照组、低剂量固肠方组、中剂量固肠方组、高剂量固肠方组六组。正常组10只,予腹腔注射0.9%NS 20ml/只,每日一次,造模二天。模型组、西药组、低剂量固肠方组、中剂量固肠方组、高剂量固肠方组将氟尿嘧啶按浓度5.0mg/ml,给予腹腔注射,每日一次,造模二天。六组均予正常饮食。

[0061] 六组小鼠均于造模后第二天给予药物干预,正常组、模型组给予适量灌胃0.9%的生理盐水,西药对照组给予适量灌胃黄连素溶液,低剂量固肠方组、中剂量固肠方组、高剂量固肠方组给予相应浓度的固肠方药物,连续灌胃二周。

[0062] 试验结果如表1-5所示。

[0063] 表1 肠黏膜损伤评分标准

[0064]

分级	程度表示	病变描述
0度		正常肠黏膜绒毛结构
一度	±	轻微异常肠黏膜绒毛顶端上皮间隙增宽;
二度	+	轻度异常绒毛上皮间隙进一步扩大,绒毛尖端上皮抬高与固有膜剥离;
三度	++	中度异常为绒毛两侧上皮成块脱落;
四度	+++	显著异常为上皮完全脱落,仅存固有膜结构;
五度	++++	严重异常黏膜固有膜崩解,出现出血,溃疡。

[0065] 表2 各组回肠、结肠出现病理改变的样本数量、严重程度统计简表 (n = 60)

组别	例数	回肠				结肠			
		-	+	++	+++	-	+	++	+++
[0066] 正常组	10	10	0	0	0	10	0	0	0
模型组	10	0	0	8	2	1	2	4	3
西药对照组	10	6	0	3	1	4	2	4	0
低剂量固肠方组	10	5	4	1	0	5	2	3	0
中剂量固肠方组	10	9	1	0	0	9	1	0	0
高剂量固肠方组	10	10	0	0	0	10	0	0	0

[0067]

[0068] 表 3 各组回肠病理改变两两组间 P 值统计简表

[0069]

组别/P 值/组别	正常组	模型组	西药组	低剂量固肠方组	中剂量固肠方组	高剂量固肠方组
正常组	-	0.000※	0.143	0.063	0.739	1.000
模型组	0.000	-	0.029	0.000★	0.000★	0.000★
西药对照组	0.143	0.029★	-	0.796	0.218	0.143
低剂量固肠方组	0.063	0.000★	0.796	-	0.123	0.063
中剂量固肠方组	0.739	0.000★	0.218	0.123	-	0.739
高剂量固肠方组	1.000	0.000★	0.143	0.063	0.739	-

[0070] ※ 与正常组比较有显著性差异 ($P < 0.003$) ; ★ 与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.003$) ;

[0071] 表 4 各组结肠病理改变两两组间 P 值统计简表

[0072]

组别/P 值/组别	正常组	模型组	西药组	低剂量固肠方 组	中剂量固肠方 组	高剂量固肠方组
正常组	-	0.000※	0.005	0.013	0.317	1.000
模型组	0.000※	-	0.057	0.025	0.000★	0.000★
西药对照组	0.005	0.057	-	0.625	0.016	0.005
低剂量固肠方 组	0.013	0.025	0.625	-	0.044	0.013
中剂量固肠方 组	0.317	0.000★	0.016	0.044	-	0.317
高剂量固肠方 组	1.000	0.000★	0.005	0.013	0.317	-

[0073] ※ 与正常组比较有显著性差异 ($P < 0.003$) ; ★ 与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.003$) ;

[0074] 表 5 各组回肠肠绒毛长度统计比较 ($X \pm SD$, $n = 60$, 单位: μm)

组别	例数	$X \pm S$
正常组	10	265.602±39.826
模型组	10	205.082±62.253※
[0075] 西药对照组	10	331.435±31.823
低剂量固肠方组	10	353.109±55.400
中剂量固肠方组	10	296.216±85.400
高剂量固肠方组	10	376.523±38.881※★

[0076] 注:每个样本测量 10 根肠绒毛,测得后取均值。※ 与正常组比较有显著性差异 ($P < 0.05$) ; ★ 与模型组比较有显著性差异 ($P < 0.05$) ;

[0077] 以上试验结果表明,中、高剂量固肠方组对化疗药物氟尿嘧啶致肠黏膜屏障有显著的保护作用,其可能机制与下调 $TNF-\alpha$ 、 $IL-6$ 的表达、减少化疗药物致肠道的炎症反应,从而减轻肠黏膜损伤有关。可见,本发明的中药组合物具有健脾扶正、清热解毒功效、可用于治疗结直肠癌术后和或化疗后肠黏膜损伤的作用,其治疗效果显著,制备方法能够保持处方的药效,产品质量的稳定。

[0078] 试验例 2 临床试验

[0079] 临床观察严格按照 2003 年卫生部发布的《中药新药临床研究指导原则》规定的内容,侧重观察该复方对治疗手术后和或化疗后致肠黏膜损伤的疗效及改善中医腹痛、腹泻等中医证候及生活质量的疗效,并进行如下研究和分析:

[0080] 观察对象为:选择上海中医药大学附属曙光医院普外科、肿瘤科 2010 年 1 月~2011 年 6 月期间收治的结直肠癌(均经手术病理确诊)手术后和或接受二次以上化疗患者 87 例,剔除脱落病例 7 例,实际观察患者 80 例,信封法分成空白对照组 25 例,西药对照组

25 例,本发明中药组合物治疗组(以下简称中药治疗组)30 例,其中男 46 例,女 34 例;年龄 47 ~ 80 岁,中位年龄 53.8 ± 1.19 岁。手术及化疗期间出现的不良反应予以对症处理。

[0081] 一、诊断标准和纳入标准

[0082] 1. 西医诊断标准:

[0083] 1.1 大肠癌诊断:采用 Dukes', TNM 分期(美国肿瘤联合会 AJCC 制定 2002 年版),对大肠癌进行准确诊断和分期;

[0084] 1.2 肠屏障功能障碍诊断依据:目前尚缺乏较为客观的临床诊断标准与统一的治疗方案。根据中华医学会消化病学分会制定的诊断依据如下(中华医学会消化病学分会 2006 年 9 月第 26 卷第 9 期:P620):

[0085] ①患者存在可能导致肠屏障功能障碍的危重疾病。

[0086] ②在原发病基础上出现腹痛、腹胀、腹泻或便秘或消化道出血,不能耐受食物等症状以及肠鸣音减弱或消失等体征(需要排除麻醉和药物引起的肠鸣音变化)。

[0087] ③血浆内毒素水平增高(ELISA 法 $> 55.34\text{EU/L}$)。

[0088] ④通透性增加(高效液相色谱分析 $L/M > 0.178$)或肠低灌注(尿液 24h IFABP ELISA 法 $> 17\text{ng}$)。

[0089] ⑤血腹水培养细菌阳性而无其它明确的感染病灶。

[0090] ① + ②为诊断所必须条件;① + ② + ③ + ④或① + ② + ⑤项可基本确诊,具备① + ② + ③可作为拟诊病例。

[0091] 2. 中医证候诊断标准:

[0092] 中医大肠癌脾虚湿热证:按照 2002 年国家药品监督管理局制定的(《中药新药临床研究指导原则》中国医药科技出版社 2002. P218) 相关诊断标准:

[0093] 主症:脘腹胀闷,口渴少饮,食少纳呆,大便溏泄,体倦乏力,神疲懒言,舌质淡,舌体胖或有齿印,舌苔黄腻,脉细弱。

[0094] 次症:肢体困重,身热不扬,或汗出不解,腹胀满,恶心欲呕,身目发黄,色鲜明,脉濡数。凡具备主症 3 项;或主症 2 项加次症 2 项以上,结合舌脉即可诊断。大肠癌中医临床症状体征评分标准表见表 7;

[0095] 3. 纳入标准:

[0096] 3.1 全部病例均经纤维结肠镜检查及病理检查确诊为大肠癌患者,经手术后(无瘤),且行四次以上化疗或放疗 28 次以上治疗。

[0097] 3.2 临床症状为腹泻、腹痛、便秘等,诊断符合肠屏障功能障碍的患者,性别不限,年龄 18-75 岁。

[0098] 3.3 患者一般情况好, Karnofsky 评分 > 60 分,预计生存期 > 3 个月。

[0099] 3.4 中医证候量表,辨证为脾虚湿热证型。

[0100] 3.5 所有研究对象 2 周内未使用过微生态活菌制剂。

[0101] 3.6 自愿接受本研究计划观察,能随访,依从性好。

[0102] 4. 排除标准和脱落标准:

[0103] 4.1 有用药禁忌者如:胃肠梗阻患者,患者禁食中;

[0104] 4.2 观察期间病情进展,危及生命。

[0105] 4.3 药物过敏,用药不足 1 个疗程者。

[0106] 4.4 治疗组患者合并使用有调整肠道菌群功效的药物, 抗生素药物, 不作有效病例统计。

[0107] 4.5 孕妇和哺乳妇女除外。精神异常, 癫痫患者除外。

[0108] 4.6 诊断不明的不纳入观察范围。

[0109] 4.7 未曾用药, 未行检测者。患者失访, 自行放弃治疗;

[0110] 5. 病例选择:(按照结直肠癌患者手术方式、病理类型及疾病分期)

[0111] 结直肠癌患者手术前发现严重心、肝、肾功能不全, 合并急性肠梗阻、穿孔、出血及术中发现肿瘤腹腔广泛转移、严重浸润、无法切除者不纳入本研究, 故 7 例在研究过程中被剔除(空白对照组、西药对照组各有 2 例、中药治疗组 3 例)。患者入院后接受常规检查, 包括腹部 CT、肠镜等, 治疗前均经病理检查明确诊断。年龄 > 60 岁的患者接受心动超声、24h 动态心电图、动脉血气分析及肺功能检测, 确定其对手术的耐受性。

[0112] 空白对照组 25 例, 其中男 14 例, 女 11 例, 年龄 55.3 ± 7.8 岁, 直肠癌根治术 13 例, 乙状结肠癌根治术 5 例, 右半结肠切除术 2 例, 左半结肠切除术 4 例; 横结肠癌根治术 1 例, 病理类型: 管状腺癌 12 例, 乳头状癌 4 例, 黏液腺癌 6 例, 未分化癌 3 例; Dukes 分期: A 期 4 例, B 期 14 例, C 期 7 例。

[0113] 西药对照组 25 例, 其中男 15 例, 女 10 例, 年龄 53.6 ± 9.1 岁, 直肠癌根治术 12 例, 乙状结肠癌根治术 4 例, 右半结肠切除术 2 例, 左半结肠切除术 4 例, 横结肠癌根治术 3 例; 病理类型: 管状腺癌 13 例, 乳头状癌 5 例, 黏液腺癌 5 例, 未分化癌 2 例; Dukes 分期: A 期 3 例, B 期 15 例, C 期 7 例。

[0114] 中药治疗组 30 例, 其中男 17 例, 女 13 例, 年龄 52.4 ± 8.3 岁, 直肠癌根治术 30 例, 乙状结肠癌根治术 5 例, 右半结肠切除术 3 例, 左半结肠切除术 5 例, 横结肠癌根治术 3 例; 病理类型: 管状腺癌 15 例, 乳头状癌 6 例, 黏液腺癌 6 例, 未分化癌 3 例; Dukes 分期: A 期 4 例, B 期 18 例, C 期 8 例。见表 6, 两组资料具有可比性。

[0115] 表 6: 各组结直肠癌患者治疗前一般资料数据统计表($\bar{x} \pm s$)

[0116]

项目	临床资料	空白对照组	西药对照组 (25 例)	中药治疗组 (30 例)
性别	男	14	15	17
	女	11	10	13
	年龄	55.3 ± 7.8	53.6 ± 9.1	52.4 ± 8.3
病种分布	结肠癌	12	13	16
	直肠癌	13	12	14

[0117]

手术方法	右半结肠	2	2	3
	癌根治术			
	左半结肠	4	4	5
	癌根治术			
	乙状结肠	5	4	5
	癌根治术			
	横结肠癌	1	3	3
	根治术			
	Mile 手		6	7
	术			
	Dixon 手		6	9
	术			
血内毒素		0.0237±0.0013	0.0164±0.0036	0.0150±0.0045
尿乳果糖/甘露醇		0.4078±0.0668	0.3892±0.0800	0.4072±0.0714
比值				

[0118] 三组病例的性别、年龄、治疗前肿瘤部位、手术方式、病理类型及 Dukes 分期的分布比较,经统计学分析差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

[0119] 化疗方案:

[0120] 采用氟尿嘧啶 (5-FU)、四氢叶酸 (CF) 及奥沙利铂。CF (江苏恒瑞医药股份有限公司) 0.2g 加入 5% 葡萄糖液 250mL 中,静脉滴注,2h 内滴完,1 次/d;继之再滴注 5-FU (江苏南通精华制药有限公司) 450mg/m² 加入 5% 葡萄糖液 500mL,6 ~ 8h 内完成,1 次/d;均连续 5d。奥沙利铂 500mg/m² 加入 5% 葡萄糖液 500mL,2 ~ 3h 内滴完,仅每个化疗开始的第 1 天应用。每组患者均接受二次化疗。

[0121] 二、疗效评价标准:

[0122] 1、中医证候疗效评定 (见表 7)

[0123] 按照治疗前后临床证候积分值的变化评定疗效。

[0124] 显著改善:治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 70\%$ 。

[0125] 部分改善:治疗后积分值比治疗前积分值下降 $\geq 30\%$ 。

[0126] 无改善:治疗前后积分无变化或治疗后积分值比治疗前积分值下降 $< 30\%$ 。

[0127] 表 7:结直肠癌中医临床症状体征评分标准表

[0128]

症状描述	评分
腹部疼痛	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：（1—3 级） <input type="checkbox"/> 中度 2 分：（4—7 级） <input type="checkbox"/> 重度 3 分：（8—10 级）
腹胀	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：进食后脘腹胀满，但影响进食不明显 <input type="checkbox"/> 中度 2 分：脘腹胀满，影响进食 <input type="checkbox"/> 重度 3 分：脘腹胀满，不能进食
大便黏液脓血	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：大便隐血阳性 <input type="checkbox"/> 中度 2 分：大便发黑，甚或如柏油 <input type="checkbox"/> 重度 3 分：便暗红色血液
腹块拒按	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：拒按，胁下未及痞块但特殊检查见占位性病变 <input type="checkbox"/> 中度 2 分：拒按，胁下及痞块，在 3cm 以内，质较硬，表面可不平 <input type="checkbox"/> 重度 3 分：拒按，胁下及痞块，在 3cm 以上，质坚硬，表面可及结节
肛门灼热，里急后重	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：偶有 <input type="checkbox"/> 中度 2 分：常有 <input type="checkbox"/> 重度 3 分：每次大便均有
发热	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：发热 $T < 38.1$ <input type="checkbox"/> 中度 2 分：发热 $38.1 < T < 39.0$ <input type="checkbox"/> 重度 3 分：发热 $T \geq 39.0$
纳呆	<input type="checkbox"/> 正常 0 分：饮食同病前 <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：食量较病前减少 1/3 <input type="checkbox"/> 中度 2 分：食量较病前减少 1/2 <input type="checkbox"/> 重度 3 分：食量较病前减少 2/3 以上

[0129]

-
- | | |
|------|--|
| 胸闷不舒 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：偶尔胸闷不舒 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：时常胸闷不舒 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：每日都有胸闷不舒发作，甚至伴有窒息感 |
| 肠鸣 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：肠鸣音 3—5 次/分 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：肠鸣音 6—10 次/分 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：肠鸣音 10—15 次/分 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：肠鸣音 >15 次/分 |
| 口苦 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：晨起口苦 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：除晨起外，别的时间段也有口苦 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：终日口苦 |
| 大便溏泻 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：大便正常 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：便溏，<3 次/日 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：便溏，3—4 次/日 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：便溏， ≥ 5 次/日 |
| 小便黄 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：浅黄 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：深黄 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：如茶水色 |
| 倦怠乏力 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：(1—3 级) |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：(4—7 级) |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：(8—10 级) |
| 面色萎黄 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：血胆红素 $\leq 17.1\mu\text{mol/L}$ |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：血胆红素 17.1—34.2 $\mu\text{mol/L}$ |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：血胆红素 >34.2 $\mu\text{mol/L}$ |
| 畏寒肢冷 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：安静时有轻微怕冷的感觉，日常活动时消失 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：日常活动时也有发冷的感觉，添加衣服后能够得以缓解 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：怕冷加盖厚重衣被，甚至拥炉偎火才觉缓解 |
-

[0130]

-
- | | |
|------|--|
| 腰膝酸软 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：腰痛或腰腿酸软，注意始觉，时轻时重，或为偶发，活动仍可正常 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：腰痛或腰腿酸软，不意亦觉，病多缠绵，或时轻时重，活动颇受影响 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：腰痛或腰腿酸软甚剧，不能多战多行，病情缠绵，或时轻时重，令人难受，不能参加劳动 |
| 面色苍白 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：面色较正常人略白，细查方觉 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：面色苍白明显， HGB\geq95g/L |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：面色苍白明显， HGB\leq80g/L |
| 头晕目眩 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：轻度眩晕，不影响工作 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：眩晕不能坚持工作 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：眩晕影响日常生活 |
| 耳鸣 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：偶有耳鸣 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：经常耳鸣 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：终日耳鸣 |
| 低热盗汗 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：偶有 后皮肤潮湿 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：常有 后皮肤潮湿 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：常有 后汗湿衣被 |
| 五心烦热 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：偶有心中微烦，手足心微热，安静时才觉 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：日常即觉心烦，手足心热明显 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：常有或每日有明显心烦，手足心热的感觉，且喜手足裸，于外或喜触冷物 |
| 咽干 | <input type="checkbox"/> 正常 0 分：无 |
| | <input type="checkbox"/> 轻度 1 分：口干唇燥 |
| | <input type="checkbox"/> 中度 2 分：口干咽燥，无烟熏火燎感 |
| | <input type="checkbox"/> 重度 3 分：口干咽燥，如烟熏火燎 |
-

[0131]

- 大便燥结 正常 0 分：无
- 轻度 1 分：大便干燥，排便间隔不到 3 天
- 中度 2 分：大便干燥，排便间隔在 3 至 5 天之间
- 重度 3 分：大便干燥，排便间隔超过 5 天
-
- 脱肛下坠 正常 0 分：无
- 轻度 1 分：重坠感，但无脱肛
- 中度 2 分：脱肛，能自行回复
- 重度 3 分：脱肛，不能自行回复

[0132] 表 8 :身体状况评分

[0133]

KPS 评分标准		ECOG 评分标准	
评分	体力状况	级别	体力状况
100	正常，无症状及体征	0	正常活动
90	能进行正常活动，有轻微症状及体征	1	有症状，但几乎完全可自由活动
80	勉强可进行正常活动，有一些症状或体征		
70	生活可自理，但不能维持正常生活或工作	2	有时卧床，但白天卧床时间
60	生活能大部分自理，但偶尔需要别人帮助		<50%。
50	常需人照料	3	需要卧床，卧床时间白天超过
40	生活不能自理，需要特别照顾和帮助		50%
30	生活严重不能自理	4	卧床不起
20	病重，需要住院和积极的支持治疗		
10	垂危，临近死亡		
0	死亡	5	死亡

[0134] 2、肠道内毒素含量评定

[0135] 按治疗前后血内毒素实际数值的变化评定疗效。

[0136] 3、尿乳果糖 / 甘露醇比值

[0137] 按治疗前后尿乳果糖 / 甘露醇比值实际数值的变化评定疗效。

[0138] 4、C 反应蛋白、肿瘤标志物十一项数值

[0139] 按治疗前后 C 反应蛋白、肿瘤指标十一项实际数值的变化评定疗效。

[0140] 5、胸腹部 CT, 肠镜, 疾病进展时间

[0141] 按治疗前后 CT 片的病灶的大小变化评定疗效, 记录疾病进展的时间。

[0142] 按治疗前后肠镜下病灶的大小有无评定疗效, 记录疾病进展的时间。

[0143] 三、治疗用药：

[0144] 1、培菲康：

[0145] 空白对照组给予生理盐水、维生素 C、维生素 B6 等对症处理；

[0146] 西药对照组患者化疗当天，开始口服培菲康谷氨酰胺颗粒（上海信谊制药有限责任公司），420mg/次，每 12h 一次，温开水溶解后口服，28 天为一个疗程，共计二个疗程。

[0147] 2、固肠方：

[0148] 中药治疗组给予固肠方，每日两次，28 天为一个疗程，共计二个疗程。功效：健脾益气化湿清热；固肠方方药组成：党参 9 黄芪 15 白术 9 茯苓 9 煨葛根 15 黄芩 9 黄连 9 以上中药由曙光医院中药房提供并按标准流程煎煮制备，每日一剂，水煎液封装为 2 袋，160ml/袋，分早晚二次口服，每次口服一袋，连续服用二个疗程。

[0149] 3、合并用药：

[0150] 治疗期间禁止使用其它影响与治疗组和对照组药物疗效相同或相近的中药和西药。

[0151] 四、. 检测方法：

[0152] 1、血浆中细菌内毒素含量测定

[0153] 1.1 血浆标本采集方法

[0154] 分别于治疗前 d0 和治疗后 d60，取外周静脉血，以无内毒素、肝素钠抗凝管采血，高速离心 2500 转 / 分，离心 10 分钟，分离血浆，离心吸取上层血浆适量，以内毒素检查用水 5 倍稀释并混合，加热后得到得样本稀释去蛋白血浆溶液备用。

[0155] 1.2 细菌内毒素工作标准品血浆溶液

[0156] 抽取内毒素血取正常人 1 → 5 稀释去蛋白血浆溶液，再以内毒素用水稀释至 1 → 10 血浆溶液作为供试品介质。以 1 → 10 血浆溶液作为溶剂，分别配制浓度为 5EU/ml、0.5EU/ml、0.05EU/ml 和 0.005EU/ml 的内毒素标准品溶液。

[0157] 1.3 测定方法

[0158] 按中国药典 2010 年版二部附录 XI E “细菌内毒素检查法”方法 2 光度测定法中动态浊度法规定进行。

[0159] 2、尿乳果糖 / 甘露醇测定

[0160] 2.1 尿液采集方法

[0161] 肠通透性指标，治疗前 d0 和治疗后 d60，进行尿 L/M 比值测定（高压液相色谱示差检测 HPLC-RID）。测试前晚 10 时起禁食，测试日晨 8 时排空膀胱后，口服 50mL 测试液（含 10g 乳果糖和 5g 甘露醇），30min 后可自由饮水，2h 后可进食，收集 6h 尿液，混匀后取其中 10mL，在 -20℃ 冰箱中保存待测。

[0162] 2.2 样品稀释及测定方法

[0163] 样品经稀释、净化、过滤后进行色谱分析，以氢氧化钠 - 乙酸钠梯度淋洗液为流动相，流速 1.0mL/min，采用 CarboPac PA1 (250×4mm) 阴离子交换柱分离，脉冲积分安培检测器 (PAD) 检测，外标法定量。

[0164] 五、统计学处理

[0165] 数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示；两组间的比较以重复测量双因素方差分析，采用 SPSS11.5 统计软件系统处理。

[0166] 六、观察结果

[0167] 1、中医证候疗效变化

[0168] 观察指标包括：患者临床中医证候疗效，生活质量，生存期；安全性观察。

[0169] 患者治疗前的症状以腹痛、腹胀、腹泻或便秘、肛门灼热，里急后重、纳呆、倦怠乏力等症状为主，经本发明药物组合物治疗后，多项症状的频数分布较前明显下降，具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 9。

[0170] 表 9 本发明中药组合物治疗前后临床症状出现积分累积分布情况 $n = 80$ 例 (%)。

	临床症状	治疗前 (分)	治疗后 (分)
	腹部疼痛 (VAS 法)	66	30
	腹胀	44	16
	大便黏液脓血	21	11
	腹块拒按	26	10
	肛门灼热，里急后重	37	17
[0171]	发热	16	10
	纳呆	42	22
	胸闷不舒	33	15
	肠鸣	41	17
	口苦	39	20
	大便溏泻	63	15
	小便黄	28	12
	倦怠乏力 (卡尺法)	72	24
	面色萎黄	33	21
	畏寒肢冷	14	10
	腰膝酸软	35	20
	面色苍白	14	10
	头晕目眩	32	34
	耳鸣	31	30
	低热盗汗	37	12
	五心烦热	24	10
	咽干	21	20
	大便燥结	27	0
	脱肛下坠	33	13

[0172]

[0173] 观察期间 80 例患者中治疗组 55 例获得随访，4 例失访，对照组 25 例获得随访，3 例失访，总失访率 8.04% (7/87 例)。

[0174] 结果显示：

[0175] 中医证候的临床疗效:30 例患者经肝癌一方治疗后,显效 10 例,有效 15 例,总有效率为 83.33%。

[0176] 生活质量 KPS 评分:

[0177] 患者治疗前生活质量 KPS 评分为 (66.53 ± 4.37) 分,治疗后为 (83.12 ± 7.26) 分,治疗后较治疗前有明显改善,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。

[0178] 2、血浆内毒素含量变化

[0179] 正常人的血浆内毒素标准曲线: $\text{Log}(y) = 2.97 - 0.18 \times \log(x)$ $R^2 = 0.995$ 。见图 1;正常人血浆内毒素 $(0.001 - 0.004)$ 。

[0180] 结直肠癌患者治疗前后中药治疗组、西药对照组同空白对照组相比,前二组血浆内毒素水平变化明显高于空白对照组,有显著性统计学意义, $P < 0.05$;中药治疗组和西药对照组相比,两者内毒素水平变化相近,两者无显著性统计学差异, $P > 0.05$ 见表 10。

[0181] 表 10 各组结直肠癌患者治疗后血浆内毒素含量变化($\bar{x} \pm s$)单位:EU/ml

[0182]

组别	例数	血浆内毒素治疗前	血浆内毒素治疗后	血浆内毒素变化	P 值
空白对照组	25	0.0237±0.0013	0.0184±0.0011	0.0053±0.0049	
西药对照组	25	0.0164±0.0036	0.0031±0.0012	0.0133±0.0033*	P<0.05;
中药治疗组	30	0.0150±0.0045	0.0039±0.0012	0.0111±0.0051*	P<0.05;
P 值		P<0.05;			

[0183] 注:与空白对照组比较,西药对照组、中药治疗组治疗前后内毒素有显著性变化,有统计学差异, $P < 0.05$;西药对照组与中药治疗组两组治疗疗效相近,无显著性变化,无统计学差异, $P > 0.05$;

[0184] 3、尿乳果糖 / 甘露醇比值测定结果

[0185] 正常人尿 L/M (0.026 ± 0.006) ,甘露醇、乳果糖标准溶液色谱图;见图 2;结直肠癌患者肠屏障损伤甘露醇、乳果糖标准溶液色谱图;见图 3。

[0186] 结直肠癌患者治疗前后中药治疗组、西药对照组同空白对照组相比,前二组尿乳果糖 / 甘露醇比值变化明显高于空白对照组,有显著性统计学意义, $P < 0.05$;中药治疗组和西药对照组相比,尿乳果糖 / 甘露醇比值变化,无显著性差异, $P > 0.05$ 。见表 11;

[0187] 表 11:各组结直肠癌患者治疗后尿乳果糖 / 甘露醇比值变化($\bar{x} \pm s$)

[0188]

组别	例数	治疗前尿 L/M 比值	治疗后尿 L/M 比	尿 L/M 变化	P 值
空白对照组	25	0.4078±0.0668	0.3379±0.0701	0.0426±0.0332	P<0.05;
西药对照组	25	0.3892±0.0800	0.2404±0.0566	0.1488±0.0613*	P<0.05;
中药治疗组	30	0.4072±0.0714	0.2335±0.0918	0.1737±0.0753*	P<0.05;
P 值		P<0.05;			

[0189] 注：与空白对照组比较，西药对照组、中药治疗组治疗前后内毒素有显著性变化，有统计学差异， $P < 0.05$ ；西药对照组与中药治疗组两组治疗疗效相近，无显著性变化，无统计学差异， $P > 0.05$ ；

[0190] 不良反应观察结果：

[0191] 80 例患者服用该复方，有 5 例出现轻度腹泻，2 例出现轻度恶心，上述反应均属于正常。症状发作时，难以入睡，一旦奏效这些症状控制后，便缓缓入睡，不是药物作用，服用本制剂后，有轻度腹泻，是制剂本身具有的正常功能现象。因此，临床按规定剂量使用是安全的。

[0192] 结论：本组共观察病例 80 例，其中空白对照组 25 例，西药对照组 25 例，中药治疗组 30 例，中药治疗组和西药对照组血浆中内毒素浓度接近，且都明显低于空白对照组 $[(0.0111 \pm 0.0051) \text{ vs } (0.0133 \pm 0.0033) (P > 0.05) \text{ vs } (0.0053 \pm 0.0049)] \mu\text{mol/L}$ ($P < 0.05$)，中药治疗组和西药对照组尿中 L/M 比值接近，且也明显低于空白对照组 $[(0.1737 \pm 0.0753) \text{ vs } (0.1488 \pm 0.0613) (P > 0.05) \text{ vs } (0.0426 \pm 0.0332)] (P < 0.05)$ 。

[0193] 本发明中药组合与培菲康均能够显著降低结直肠癌术后化疗患者血内毒素含量，降低尿乳果糖 / 甘露醇比值 (L/M 比值)，从而减轻化疗药物对肠黏膜损伤程度，有效维护肠黏膜屏障功能。该中药组合与培菲康在减轻肠粘膜损伤程度方面，疗效相似。本发明临床实验结果还显示，本发明中药组合具有修复肠黏膜损伤的作用，本发明中药组合具有抗氧化、清除氧自由基的作用。临床用药中，没有观察到本制剂的毒副作用，说明本制剂按规定剂量用于临床是安全的。

[0194] 评价肠粘膜屏障损伤程度的指标主要有血内毒素，尿乳果糖 / 甘露醇比值，血浆 D- 乳酸水平等。其中，采用口服乳果糖和甘露醇后测定其从尿中的排泄率的比值 (L/M)，是最常用的测定肠黏膜通透性的方法。

[0195] 本研究发现治疗前结直肠癌患者经手术、化疗后血浆内毒素含量较正常人明显增高，提示手术、化疗等治疗可导致肠黏膜屏障损害，肠通透性增加，肠道内的内毒素得以大量进入血循环。治疗前结直肠癌患者经手术、化疗血浆内毒素水平高于正常人，说明此时肠黏膜明显受损，治疗后血浆内毒素水平较治疗前明显降低，说明此时受损的肠黏膜已部分修复。至于手术创伤、化疗后血浆内毒素升高的机制，可能与下列因素有关：手术创伤、化疗等使机体处于应激状态，通过由神经 - 内分泌介导的适应性反应导致选择性内脏血管痉挛，肠道处于缺血缺氧状态，产生氧自由基等炎症介质，进而损伤肠黏膜；加上手术及化疗后肠道菌群失调，大肠杆菌等过度繁殖，产生大量内毒素通过受损肠黏膜进入血循环。

[0196] 目前广泛应用培菲康（被称为微生态制剂生态制品或活菌制剂）调节肠道菌群失调。培菲康对肠屏障功能的保护作用机制：①定植拮抗作用，维持肠内菌群平衡，抑制致病菌繁殖；②促进肠紧密连接相关蛋白表达；③改善肠道免疫功能。④提高机体免疫功能；即通过磷壁酸与肠粘膜上皮细胞紧密结合形成天然的生物屏障，能改善肠道菌群失调。

[0197] 近年来，尤其随着分子生物学技术广泛应用，中医药治疗肠粘膜损伤优势明显，中医药治疗肠粘膜损伤的相关机理研究日益增多。

[0198] 众多临床文献显示以四君子汤为代表的健脾理气药物配合清热化湿之剂如葛根芩连汤类服用后能明显改善患者肠屏障功能障碍的症状如泄泻便秘交作、腹痛腹胀、便血、里急后重等。

[0199] 健脾是治本之治,脾胃为后天之本,文献显示服用四君子汤、葛根芩连汤有明确修复肠粘膜作用,葛根芩连汤有明确抗菌作用。如报导益气健脾药党参、黄芪、白术等能促进小肠上皮细胞增殖,从而促进粘膜修复。四君子汤加大黄能降低脓毒症大鼠肠粘膜通透性,防止肠道细菌易位,对肠屏障功能有明显的保护作用。肠固有膜的浆细胞分泌的分泌型IgA(sIgA)发挥着重要粘膜免疫作用。动物试验治疗组肠粘膜sIgA含量明显高于空白组及对照组($P < 0.01$),表明黄芪,黄连具有提高肠道免疫能力,保护肠粘膜的作用。葛根素具有抗炎、抗缺血引起的脂质过氧化反应和清除自由基的效应,可改善肠道炎症,保护小肠组织免受氧自由基损伤。动物实验发现应用党参、黄芪、白术等中药可明显改善化疗引起的肠屏障功能损伤。大黄、黄连可减轻肠屏障功能受损后菌群移位引起的内毒素血症。

[0200] 基于以上对手术、化疗导致肠屏障功能改变以及四君子汤、葛根芩连汤修复肠粘膜,改善肠通透性,多靶点保护肠屏障功能作用的认识。本研究应用了本发明的中药组合物固肠方进行临床研究。

[0201] 本研究发现结直肠癌手术及化疗后L/M比值较正常人显著增高,血浆内毒素含量明显增高,表明化疗后肠道通透性明显增加,肠屏障功能受损害,可能与5-FU抑制正常肠道黏膜细胞胸腺嘧啶核苷酸生成、导致肠道嘌呤核苷酸代谢紊乱、减少细胞和细胞基质的交互作用、促成氧化氮过分表达而引起肠壁黏膜损伤有关。本研究治疗前,两组患者尿L/M较正常人尿L/M(0.026 ± 0.006)增高^[2],血内毒素水平较正常人($0.001-0.004$)增高,可能与手术创伤及前3次化疗导致肠黏膜损伤,血管通透性增加,黏膜上皮水肿,上皮细胞膜及细胞间连接断裂,细胞坏死或凋亡,上皮从绒毛顶端开始脱落甚至黏膜全层脱落而形成溃疡,导致肠通透性增加。

[0202] 本研究发现治疗后西药对照组和中药治疗组治疗后血浆内毒素水平较治疗前显著下降,同时尿L/M比值较化疗前明显降低,与空白对照组比较差异有统计学意义。这一结果表明,手术、化疗等损伤可导致血浆内毒素水平增高,而口服培菲康和中药固肠方能经肠道吸收,降低血浆中内毒素浓度和尿乳果糖/甘露醇比值,进而改善肠黏膜通透性,保护肠黏膜屏障功能。

[0203] 中药保护肠屏障功能损伤的作用机制:1、保护肠粘膜,修复组织损伤。2、调节免疫;3、调节肠道菌群,降低内毒素水平;4、及时清除肠道致癌物;促进抗癌物质释放;诱导肿瘤细胞凋亡。

[0204] 总之,临床上,本发明固肠方能降低血浆内毒素水平和尿乳果糖/甘露醇比值,降低肠道通透性,维持肠上皮细胞紧密连接。能有效地减轻结直肠癌患者术后化疗机体蛋白分解,有效地改善氮平衡,改善肠黏膜的屏障功能,从而改善患者营养状况,增强机体对手术及化疗的耐受性。

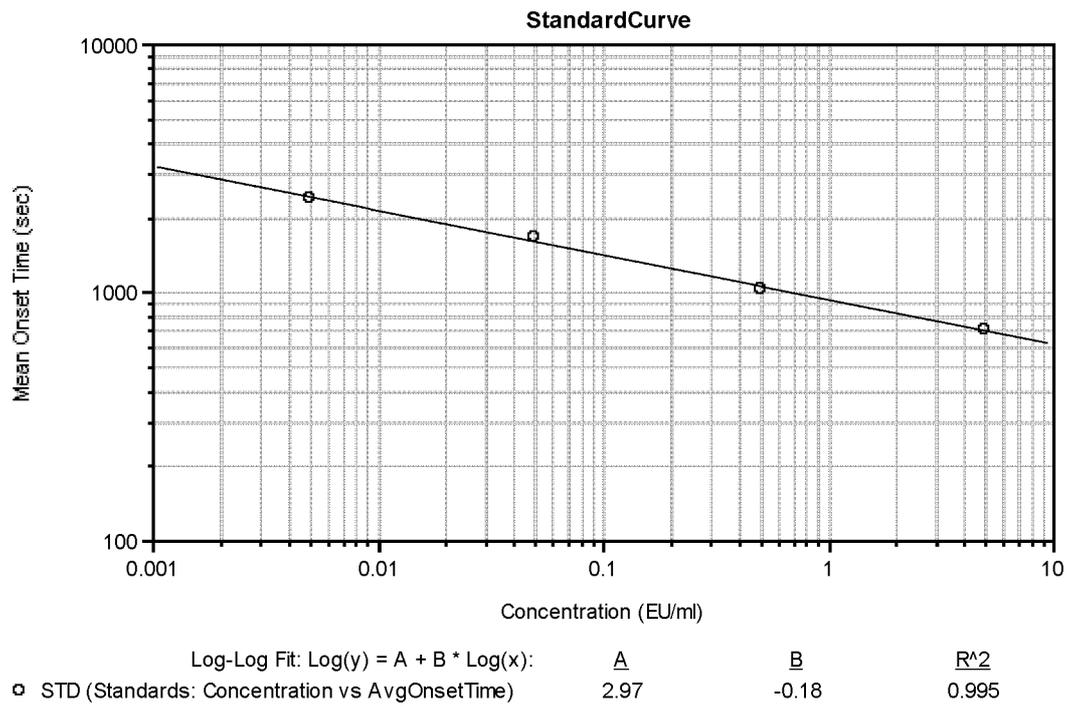


图 1

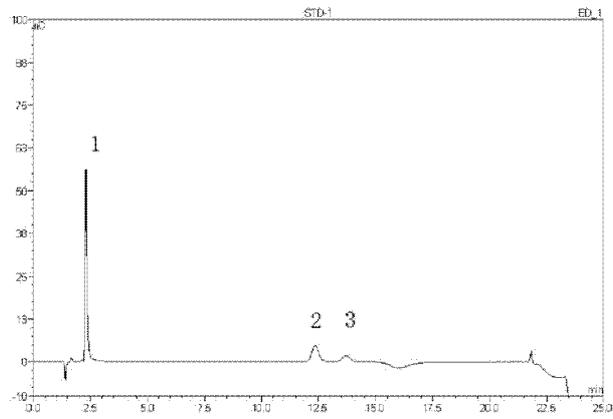


图 2

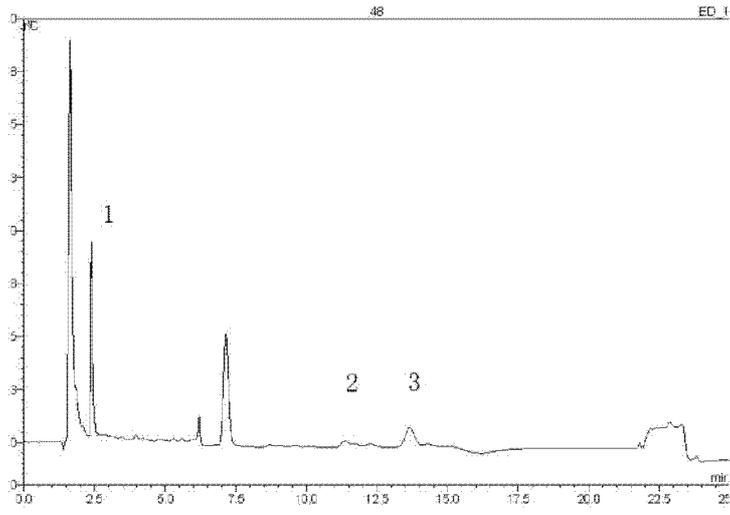


图 3