

# 加味乌梅丸联合胰酶制剂等治疗胰腺癌术后顽固性胰源性腹泻1例分析

张政委, 李世杰\*

成都中医药大学附属医院, 四川 成都

收稿日期: 2024年3月13日; 录用日期: 2024年4月7日; 发布日期: 2024年4月17日

## 摘要

本文介绍1例经新辅助化疗、免疫治疗、手术治疗后的胰腺癌患者的临床资料, 通过中医药联合胰酶肠溶片、复方消化酶胶囊、双歧杆菌四联活菌等治疗胰腺癌术后相关性腹泻, 分别于治疗1周、2周后进行前后对比及疗效评价, 结果表明患者腹泻情况明显改善, 且疗程结束后未再复发, 病情稳定。本案例中, 患者曾采用多种治疗方法均未有效缓解腹泻情况, 而联合中医药治疗后患者临床症状得到了明显缓解, 为胰腺癌术后相关性腹泻的相关治疗提供参考。

## 关键词

胰腺癌术后, 腹泻, 胰源性, 乌梅丸

# Analysis of a Case of Intractable Pancreatogenic Diarrhoea after Pancreatic Cancer Surgery Treated with Jiawei Wumei Pill Combined with Pancreatic Enzyme Preparation and Other Agents

Zhengwei Zhang, Shijie Li\*

Hospital of Chengdu University of TCM, Chengdu Sichuan

Received: Mar. 13<sup>th</sup>, 2024; accepted: Apr. 7<sup>th</sup>, 2024; published: Apr. 17<sup>th</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 张政委, 李世杰. 加味乌梅丸联合胰酶制剂等治疗胰腺癌术后顽固性胰源性腹泻 1 例分析[J]. 中医学, 2024, 13(4): 697-701. DOI: 10.12677/tcm.2024.134108

## Abstract

This paper presents the clinical data of a case of pancreatic cancer patients after neoadjuvant chemotherapy, immunotherapy and surgery, and the treatment of postoperative associated diarrhoea of pancreatic cancer by traditional Chinese medicine combined with pancreatic enzyme enteric coated tablets, compound digestive enzyme capsule and bifidobacterium quadruple vivax was carried out before and after the treatment for 1 week and 2 weeks, respectively, and the results showed that the diarrhoea of patients was significantly improved, and there was no relapse of diarrhoea after the end of the treatment course, and the condition of the patients was stable. In this case, the patient's diarrhoea was not effectively relieved by various treatments, and the clinical symptoms of the patient were significantly relieved after combined with Chinese medicine, which provides reference for the treatment of postoperative diarrhoea associated with pancreatic cancer.

## Keywords

After Pancreatic Cancer Surgery, Diarrhoea, Pancreatogenic, Wumei Pill

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胰腺癌[1]是消化系统常见的恶性肿瘤之一,起病隐匿,恶性程度高,早期诊断困难,具有转移早,预后差等特点。根治性手术治疗仍是能够治愈胰腺癌的唯一手段,且肿瘤能否完全切除是决定预后的关键因素。随着生物医学工程的不断发展,多学科综合治疗[2]胰腺癌的治疗模式广泛应用于临床,为病人制定了更加全面、系统的治疗方案,取得了不错的临床疗效。2019年第三版的美国国家综合癌症网络(NCCN)指南提出,关于胰腺癌的术前诊断和可切除性的判定应该在经验丰富且跨学科合作的医疗中心进行,这突出了多学科团队(MDT)在确定肿瘤可切除性方面的重要作用。术前通过放化疗等新辅助治疗[3]可控制病情进展,又能降低不良反应,提高手术根治率,改善预后情况。胰源性腹泻[4]是指由于胰腺外分泌[5]不足或缺乏,而引起消化和吸收不良所致的腹泻,常表现为脂肪泻[6],多见于慢性胰腺炎、胰腺癌、囊性纤维化和胰腺广泛切除术后。通过结合病史、查体以及相关的实验性检查,基本可以明确诊断。主要包括:①粪便镜检有较多脂肪颗粒和未消化的横纹肌纤维;②十二指肠引流液中缺乏胰淀粉酶、胰蛋白酶与胰脂肪酶;③胰泌素兴奋试验时,胰腺无消化酶分泌或正常的分泌;④<sup>131</sup>碘-油酸试验正常,而<sup>131</sup>碘-三油酸醋试验粪便放射性排量增加;⑤给予多酶或胰酶治疗,能改善脂肪、蛋白质与淀粉的消化和吸收不良。其中,粪便弹性蛋白酶[7]及粪便脂肪检查是评估胰腺外分泌功能不全的重要参数。就治疗而言,控制饮食和应用胰酶制剂[8]为内科治疗的主要内容,因胰酶功能不足,胰酶分泌减少,故必需采用各种胰酶制剂作为替代疗法。外科治疗[9]应牢固把握指征①总胆管受压阻塞时,作总胆管空肠吻合术;②胰腺癌尽可能切除;③巨大的胰腺囊肿、胰腺管结石等。由胰腺疾患所产生的腹泻原因多,病情复杂,以综合治疗为主,恶性情况治愈率低。本案例分析探索中医药联合胰酶制剂等对胰腺癌术后相关性腹泻的疗效,以期临床提供参考。

## 2. 案例分析

### 2.1. 病情介绍

患者刘某, 男, 54 岁。因“确诊胰腺癌 9 月余, 根治术后 1 月, 末次化疗联合免疫治疗 13 天”入院。腹部增强 CT 提示胰腺颈部见  $3.5 \times 2.6$  cm 的不规则软组织肿块影, 局部与胃壁分界欠清, 考虑: 胰腺癌? 2022 年 11 月行胰腺活检术、腹腔恶性肿瘤特殊治疗, 病理提示: 腺癌。排除禁忌症后于 2022 年 12 月至 2023 年 5 月行 8 个周期 d1、d8 化疗联合免疫治疗控制肿瘤, 具体方案吉西他滨 1.6 g, d1+紫杉醇(白蛋白结合型) 200 mg, d1+ 斯鲁利单抗注射液 200 mg, d1。2023 年 6 月 14 日患者全麻下行根治性胰腺大部分切除 + 大网膜病损切除 + 脾切除 + 肠粘连松解 + 小肠修补术, 手术 1 周后患者出现反复腹泻, 6~8 次/日, 于 2023 年 7 月入住我科。治疗上 2023 年 7 月 7 日至 2023 年 7 月 18 日予以生长抑素 3 mg + NS48 ml 以 4 ml/h 泵入抑制胰液分泌, 腹泻较前减轻, 2023 年 7 月 19 日至 2023 年 7 月 24 日调整为皮下注射醋酸奥曲肽注射液 0.1 mg q12h 抑制胰液分泌, 2023 年 7 月 25 日至 2023 年 8 月 2 日调整剂量为 0.1 mg qd, 配合口服复方消化酶、胰酶肠溶片、蒙脱石散、双歧杆菌四联活菌等治疗后出院, 腹泻仍反复发作, 迁延不愈。2023 年 8 月 11 日于外院行术后第一周期化疗, 现患者为求下一步抗肿瘤治疗入院。

### 2.2. 专科检查

KPS 评分: 90 分, NRS 评分: 4 分。

### 2.3. 辅助检查

术区引流管分泌物淀粉酶: 阳性。

粪便常规+隐血: 隐血阳性。

大便菌群比例涂片: 杆菌 70%、球菌 30%, 未查见真菌。

### 2.4. 本次入院诊疗经过

中医诊断: 胰癌-中气虚弱、寒热错杂证。

西医诊断: 1) 胰颈体中低分化腺癌新辅助化疗后术后; 2) 胰源性腹泻。

患者于 2023 年 8 月 30 日至 9 月 10 日于我科住院, 期间共服用中药免煎颗粒 11 剂。

中医方案: 治以缓急调中, 清上温下, 涩肠止泻为法, 予以乌梅丸加减, 具体方药如下: 乌梅 30 g, 白附片 30 g, 干姜 20 g, 桂枝 20 g, 人参 9 g, 花椒 5 g, 细辛 10 g, 当归 10 g, 黄连片 10 g, 黄柏 10 g, 五味子 10 g, 竹叶柴胡 10 g, 炒白术 30 g。水冲服, 日一剂, 每次一格, 每日三次, 饭后半小时服用。

西医方案: 患者入院后拟行第二周期术后辅助化疗, 具体方案为吉西他滨 1.6 g, d1、d8+ 白蛋白紫杉醇 200 mg, d1、d8+ 斯鲁利单抗注射液 200 mg, d1, q3w, 辅以保肝护胃止呕等支持治疗。长期口服胰酶肠溶片、复方消化酶促消化, 双歧杆菌四联活菌调节肠道菌群, 蒙脱石散止泻治疗。

### 2.5. 复查情况

粪便常规 + 隐血: 未见明显异常。

### 2.6. 疗效评价

按照《中药新药临床研究指导原则》[10]中的评分标准, 评估治疗前后中医证候积分, 主要包括腹胀、腹痛、粪便性状、排便次数、上腹烧灼感, 项目计分 0~3 分, 分数越高提示症状越严重。其中大便性状

评分方法: 水便样计 3 分、糊状便计 2 分、团块样软便计 1 分、正常计 0 分。患者入院症见腹胀, 稍腹痛, 水样便, 日均 4~6 次, 无腹部烧灼感, 共计 9 分; 服用中药 4 天后, 患者腹胀明显减轻, 仍感腹痛, 糊状便, 日均 2~4 次, 共计 5 分; 服用中药一周后, 患者腹胀明显减轻, 腹痛好转, 团块样软便, 日均 1~3 次, 共计 3 分; 服用中药 10 天后, 患者偶有腹胀, 腹痛减轻, 便质基本正常, 日均 1~2 次, 共计 1 分。经上述治疗后, 患者腹泻等相关症状均得到明显缓解, 疗效评价为治愈。

### 3. 讨论

研究表明胰腺癌根治术中, 对肠系膜上动脉周围神经丛清扫会使腹泻频率增加, 但局部复发率明显降低, 从长期结局分析, 积极清扫神经从对局部疾病控制是合理的。但慢性腹泻迁延不愈, 如不能即时控制, 易造成水电解质代谢紊乱, 酸碱平衡失调, 甚则危及生命等结局[11]。胰源性腹泻发病率虽低, 但不可忽视其在临床中的意义, 患者在没有明确诊断的情况下盲目用药, 容易造成肠道菌群紊乱等严重的并发症, 加大治疗难度[12]。

因胰腺外分泌不足或缺乏, 十二指肠引流液中缺乏胰淀粉酶、胰蛋白酶等, 可予胰酶、消化酶等替代治疗, 促进脂肪、蛋白质的消化和吸收; 同时对症使用止泻药物, 如盐酸洛哌丁胺胶囊、蒙脱石散等; 肠道菌群紊乱者添加使用益生菌, 如双歧杆菌等; 腹泻严重者[13]积极纠正水、电解质、酸碱平衡, 酌情补液。严重营养不良者, 予营养支持治疗, 谷氨酰胺是肠粘膜修复的重要营养物质, 可联合肠内营养粉剂等作为辅助治疗[14]。

胰腺癌属于中医“瘤积”、“黄疸”等范畴[15], 其病因病机多由于七情郁结、饮食不节、正气亏虚, 久而肝郁脾虚, 脏腑失和, 湿热内蕴, 瘀毒互结所致。结合本例患者分析, 患者久居湿地, 平素偏嗜辛辣, 湿热蕴结中焦, 脾失运化, 湿热毒邪互结, 久留不去, 聚而发为癌毒。患者经化疗等毒物攻伐, 外科手术等治疗, 损耗正气更甚, 致中气亏虚, 阴阳平衡失调, 形成寒热错杂之证。患者腹泻, 肢软乏力, 饥不欲食, 舌淡红, 苔白微腻, 脉弦细等证, 均为中气虚弱, 寒热错杂[16]之象。中医治以缓急调中, 清上温下, 涩肠止泻为主要治法, 予以乌梅丸加味。

乌梅丸[17]最早见于《伤寒论·辨厥阴病脉证并治》, 书中记载“蛔厥者, 乌梅丸主之”, 即本方最早用于治疗蛔厥。《医宗金鉴》中提出乌梅丸可调节寒热, 主治寒热错杂之久痢。导师李世杰教授基于中医异病同治理念, 守其法而不拘于其药, 在临床中广泛运用此方。方中以乌梅为君药, 酸涩而温, 因其收涩之性, 而使下脱上逆者皆治, 以达收敛生津, 涩肠止痢之功用; 现代药理学[18]研究表明, 不同剂量的乌梅能够调节调节乳酸杆菌属等肠道益生菌的丰度, 改善微环境; 臣以附片、桂枝、干姜、细辛、花椒等[19]辛温热之品合用以助其阳, 温脏祛寒。白附片温补阳气、散寒止痛, 为大热之品, 尤擅补益肾阳, 性走而不守, 用于治疗寒邪入侵之胃脘疼痛、腹泻等; 干姜功效温中散寒、温肺化饮, 临床中经常与附子同用治疗脾肾阳虚所致阴寒内盛之证; 细辛、桂枝散寒通脉, 又能温化水湿, 花椒温中散寒, 用于腹内虚冷, 久冷下痢, 三药合用共奏温脏祛寒之功效。黄连、黄柏清泻胆胃郁热, 苦能下蛔, 寒能清热, 二药又为止痢要药, 既可清在上之热, 又能制以附、姜、椒之辛散, 可使火去不复伤阴, 起到以泻为补的功效。诸多研究[20][21]发现黄连可以增加肠道菌群的多样性及丰富度, 还能调节代谢产物、改善肠道症状效。腹泻经久不愈, 津随血脱, 气血大伤, 故佐以人参、当归气血双补, 人参大补元气, 生津养血, 当归力专补血活血, 二药合用行中有补, 补中有动。在乌梅丸原方基础上加以酸甘之五味子, 节流增援, 助人参益气生津, 助乌梅涩肠止泻; 柴胡升举脾胃清阳之气, 治疗因中气不足而致的脘腹胀胀, 久泻脱肛等; 炒白术健脾益气, 适用于脾虚食少, 腹胀泄泻, 水肿等病症。

本案例中患者术后腹泻病程久, 运用多种西医治疗, 症状未得到明显缓解, 且反复发作, 体现出胰源性腹泻的反复性、顽固性的特点, 也表明了目前西医疗法针对此病具有一定的局限性。目前国内关于

胰源性腹泻报道案例较为少见, 治疗上仍以内科为主。朱亮等[22]综述并分析近年来乌梅丸在临床应用及动物实验、网络药理学方面的文献, 反应乌梅丸遵循“异病同治”治则治疗多种疾病的优点。乌梅丸通过其含有的多种化合物, 如甾醇、黄酮与生物碱, 对多个器官产生影响, 从而精准作用于治疗的关键靶点, 适用于包括慢性腹泻、肠易激综合征、肿瘤、糖尿病等多种疾病。其作用机制可能与对多个癌症相关信号通路的调节有关, 如 HIF-1、TNF、JAK-STAT、PI3K-Akt 等, 从而诱导肿瘤细胞凋亡, 激活免疫应答, 抑制炎症反应, 发挥药物间的协同效应。此外, 中医药在抗肿瘤治疗中具有独特优势, 既能与西药共同发挥抑制肿瘤生长的功效, 又可减轻化、放疗, 靶向免疫等治疗毒副作用, 极大提高了患者的生活质量。

## 参考文献

- [1] Klein, A.P. (2021) Pancreatic Cancer Epidemiology: Understanding the Role of Lifestyle and Inherited Risk Factors. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **18**, 493-502. <https://doi.org/10.1038/s41575-021-00457-x>
- [2] 杨永君, 郭诗翔, 王槐志. 胰腺癌多学科综合治疗体会与思考[J]. *腹部外科*, 2022, 35(5): 305-308.
- [3] 李治锋. 新辅助治疗对胰腺癌术后并发症的影响观察[J]. *临床研究*, 2020, 28(12): 197-198.
- [4] Brelian, D. and Tenner, S. (2012) Diarrhoea Due to Pancreatic Diseases. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*, **26**, 623-631. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2012.11.010>
- [5] Patel, H.K., Makker, J., Alemam, A. and Chilimuri, S. (2021) Diarrhea Due to SARS-CoV-2-Related Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Case Reports in Gastrointestinal Medicine*, **2021**, Article ID: 9920981. <https://doi.org/10.1155/2021/9920981>
- [6] Vege, S.S. and Chari, S.T. (2022) Chronic Pancreatitis. *The New England Journal of Medicine*, **386**, 869-878. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl809396>
- [7] Altay, M. (2019) Which Factors Determine Exocrine Pancreatic Dysfunction in Diabetes Mellitus? *World Journal of Gastroenterology*, **25**, 2699-2705. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i22.2699>
- [8] 熊伟, 古春, 杨勇. 胰酶替代治疗胰十二指肠切除术术后外分泌功能不全的疗效分析[J]. *药品评价*, 2019, 16(14): 1-3.
- [9] 胰腺外分泌功能不全诊治规范(2018, 广州) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2): 294-298.
- [10] 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.
- [11] 曹艳菊, 许连壮, 张豫生. 抗生素相关性腹泻死亡 6 例分析[J]. *胃肠病学和肝病学杂志*, 2009, 18(10): 965, 967.
- [12] 俞惠萍, 方小萍, 苏旺, 等. 胰腺外分泌功能不全患者胰酶替代治疗依从性量表编制及信效度检验[J]. *实用临床医药杂志*, 2023, 27(9): 99-105.
- [13] 陈启仪, 田宏亮, 杨波, 等. 菌群移植联合肠内营养治疗顽固性腹泻伴重度营养不良 71 例疗效分析[J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39(11): 1199-1202, 1215.
- [14] 苏晋簇, 廖成术. 益生菌联合谷氨酰胺强化肠内营养支持治疗重症急性胰腺炎患者的效果[J]. *中国民康医学*, 2023, 35(13): 50-52.
- [15] 蒋里, 简婕, 王世东, 等. 胰腺疾病中医病名考辨[J]. *北京中医药*, 2020, 39(8): 777-781.
- [16] 葛巍, 袁望圆, 艾梓黎, 等. 寒热错杂病机实质初探[J]. *中华中医药杂志*, 2023, 38(4): 1744-1748.
- [17] 熊曼琪. *伤寒学*[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 344-345.
- [18] 李逸飞, 马婉婷, 曹园, 等. 乌梅对抗生素所致小鼠肠道菌群失调的改善作用[J]. *天然产物研究与开发*, 2021, 33(5): 717-726.
- [19] 钟赣生. *中药学*[M]. 第 4 版. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [20] 胡钰, 尤焱南, 赵霞, 等. 基于 16S rDNA 和 GC-MS 技术研究胡黄连治疗便秘小鼠的作用机制[J]. *中国中药杂志*, 2022, 47(13): 3569-3580.
- [21] 段学清, 陈瑞, 朱晨, 等. 黄连对大鼠肠道菌群的影响[J]. *时珍国医国药*, 2021, 32(5): 1065-1070.
- [22] 朱亮. 乌梅丸的临床应用与实验研究进展[J]. *康颐*, 2022(3): 284-286.