

健脾益肾方剂治疗晚期胃癌术后 化疗毒副反应的疗效观察

中医研究院广安门医院肿瘤科 宁春红 王桂棉 赵田雍整理
指 导 余桂清 段凤舞

内容提要 本文报道了326例晚期胃癌术后用健脾益肾方剂有降低化疗毒副反应的功效,表现在提高完成化疗疗程率,改善全身状态、消化、造血以及部分免疫功能等方面。是一种降低化疗药物毒副反应的方剂,值得研究。

近年,临床上采用外科手术并用化疗药物以抑制或消灭残留的癌细胞,虽取得显著进展,可是由于抗癌药物毒性较大,部分患者难以耐受,因而不能顺利完成化疗疗程,直接影响治疗效果和贻误治疗时机,为了增强化疗疗效,降低药物对机体的毒性以及增加机体对化疗药物的耐受能力,我们根据脾肾为先后天之本的理论和结合临床实际组成健脾益肾方剂,作为降低晚期胃癌术后化疗药物毒性和提高治疗效果的方剂。本文报道了自1982年11月以来用健脾益肾方剂治疗晚期癌术后(326例)化疗毒性反应的效果。

临 床 资 料

一、病例选择:选择病理确诊的326例Ⅲ~Ⅳ期胃癌患者,无脑、肝、肾、骨组织脏器转移,肝肾功能与心电图正常,生活基本能自理者,中医辨证主要表现为脾肾两虚型者作为本方剂的观察对象。患者随机分为治疗(化疗加服健脾益肾方剂)和对照(化疗不加服健脾益肾方剂)二组。观察对象均收住院治疗。

二、性别和年龄:男性247例(治疗组139例,对照组108例),女性79例(治疗组41例,对照组38例),男女之比约3:1;年龄为27~77岁,平均为51岁。

三、肿瘤部位:以胃窦部多发,贲门和胃体次之,全胃少见,与胃癌一般的发病部位相

符。

四、手术方式:两组患者均以根治手术为主,治疗组180例中行根治手术115例,对照组146例中行根治手术89例,其余122例为姑息和剖腹探查(包括短路术患者)。

五、临床分期:均按全国协作组及国际胃癌TMN分期法进行,Ⅲ期胃癌患者治疗组114例、对照组102例,Ⅳ期胃癌患者治疗组66例、对照组44例。

六、病理类型:观察对象以腺癌最多(134例),其次为低分化腺癌(94例)和粘液腺癌(84例)。

治疗与观察方法

一、治疗方法:治疗与对照两组均按FMV方案治疗4~6周,化疗药物总剂量:丝裂霉素16~24mg,5-氟脲嘧啶4~6g,长春新碱4~6mg。在化疗基础上治疗组加服中药健脾益肾方剂(内含党参、白术、菟丝子、补骨脂、女贞子、枸杞子)。在上述化疗方案开始一周至化疗完成后一周每日服该方冲剂二包(每包量30g,相当原方中药汤剂一剂含量)和维生素C、B₁、B₆,对照组除不服健脾益肾方剂外,其他与治疗组相同。

二、观察指标:(1)化疗疗程完成情况;(2)全身反应;(3)消化道反应;(4)外周血象变化;(5)免疫指标(包括E玫瑰花结形成率,

巨噬细胞吞噬功能, NK 细胞活力以及体液免疫包括 IgG、IgA、IgM)。

结果及疗效分析

一、化疗疗程完成情况: 治疗组 180 例中有 171 例(95%)完成化疗疗程, 9 例化疗失败, 其中血象下降和全身消化道反应严重者 7 例, 肝功损害及腹泻各 1 例。对照组 146 例中完成化疗疗程 116 例(79%), 有 30 例由于血象下降或全身和消化道反应严重者而中止化疗。改用其他药物治疗。结果可见化疗疗程完成率治疗组明显高于对照组 ($X^2=17.0562$, P 值 <0.01)。表明健脾益肾方剂有降低化疗药物的毒性和提高机体对化疗药物的耐受能力。

二、全身反应: 以体重和乏力情况为评定标准。在治疗结束后凡体重增长多于 3 kg 者为增加, 体重减少大于 3 kg 者为下降, 增加或减少均未超过 3 kg 者为稳定。治疗组 180 例中体重增加者 42 例, 下降者 11 例, 稳定 127 例; 对照组 146 例中体重增加者 12 例, 下降 20 例, 稳定 114 例。两组相比差异显著 ($X^2=10.3392$, P 值 <0.01)。乏力情况在治疗组中加重者 8 例, 稳定 172 例; 对照组中有乏力加重者 33 例, 稳定 113 例。治疗组比对照组有改善 ($X^2=22.5516$, $P < 0.01$)。

表 1 晚期胃癌术后化疗患者应用健脾益肾方剂后消化道反应情况的观察

	食 欲		恶 心		呕 吐	
	减退	稳定	加重	稳定	有	无
治疗组(180例)	18	162	17	163	7	173
对照组(146例)	47	99	41	105	17	129
X^2	23.499		17.893		6.017	
P 值	<0.01		<0.01		<0.02	

三、消化道反应: 如表 1 所示, 在治疗过程中两组均出现程度不等的食欲减退、恶心呕吐, 对照组较治疗组患者明显增重, 如对照组患者于化疗后有 32%(47/146 例)食欲减退, 而治疗组仅有 10%(18/180 例)。对照组(17/146

表 2 晚期胃癌术后化疗患者应用健脾益肾方剂后外周血象变化情况

	白细胞个数		血小板个数	
	>4000	<4000	>8 万	<8 万
治疗组(180例)	156	24	176	4
对照组(146例)	94	52	127	19
X^2	21.1603		12.7180	
P 值	<0.01		<0.01	

例)呕吐比治疗组(7/180 例)增多, 恶心症状也相对增重。

四、血象变化: 从表 2 所示, 治疗组中白细胞数大于 4,000 个者占 87%(156/180 例), 对照组为 64%(94/146 例)。血小板数大于 8 万者, 治疗组多于对照组, 差别显著 (P 值 <0.01)。表明健脾益肾方剂有降低化疗药物对造血功能的抑制作用。

五、对免疫功能的影响: 在 326 例观察对象中有 105 例测定了 E 玫瑰花结形成率。从表 3 结果可见 E 玫瑰花结形成率治疗组明显高于对照组 ($P < 0.05$)。

表 3 晚期胃癌术后化疗患者应用健脾益肾方剂的 E 玫瑰花结形成率(%)

	疗 前	疗 后	t 值	P 值
	均值±标准误	均值±标准误		
治疗组(67例)	51.48±1.45	53.75±1.55	2.002	<0.05
对照组(38例)	55.89±2.15	56.47±2.24	0.025	>0.05

用皮肤发泡收集巨噬细胞, 用吞噬鸡红细胞方法测定胃癌患者的巨噬细胞吞噬功能。巨噬细胞吞噬率治疗组于疗后略高于疗前(42.60%→45.31%); 而对照组疗后略低于疗前(41.0%→40.65%)。两组差异不甚明显。

NK 细胞活力是本研究后期观察的指标, 由于观察时间短, 病例数亦少, 不过从初步结果分析, 亦显示治疗组的 NK 细胞活力明显高于对照组, P 值 <0.05 (见表 4)。

免疫球蛋白 IgG、IgA、IgM 含量, 仅见治疗组血清 IgG 比对照组略升高, 但无统计学

表4 晚期胃癌术后化疗患者应用健脾
益肾方剂后NK细胞活力的检测

	疗 前	疗 后	t值	P值
	均值±标准误	均值±标准误		
治疗组(6例)	32.2±6.23	62.3±9.45	3.0878	<0.05
对照组(5例)	54.4±34.2	52.6±10.8	0.1029	>0.05

意义。

上述结果提示,健脾益肾方剂有改善晚期胃癌患者某些免疫功能的作用。

讨 论

晚期胃癌患者多有免疫功能异常,特别是当受外科手术的侵袭尤为明显。我们在临床实践中发现晚期胃癌患者均有脾胃功能受阻,肾藏精受害,造成脾肾损伤。我们根据这一特点采用扶正培本的健脾益肾方剂以培补脾肾,促进免疫功能恢复,提高机体对化疗药物毒副反应的耐受能力,如治疗326例晚期胃癌术后化疗患者观察结果表明,用健脾益肾方剂比不用该

药能顺利完成化疗疗程,有利于化疗药物效能的发挥,收到较为满意的效果。从健脾益肾方剂的药味而论,党参甘平,益气补中;白术苦甘而温,健脾运湿;枸杞子甘平,滋阴补肾;女贞子甘苦微寒,滋阴益精;菟丝子甘平,补益肾气;补骨脂辛温,温补命门。全方在于既补先天,又补后天,补而不滞,温而不燥,突出健脾益肾。本文观察病例中医辨证为脾肾两虚型者,对阴虚内热较重者尚不适宜。总之本方剂是一种降低化疗药物毒副反应的方剂,值得研究。

(协作单位:中国医学科学院肿瘤医院日坛医院内科、北京中医院肿瘤科、北京市复兴医院内科、北京市肿瘤研究所、北京市铁路总医院肿瘤科、北京市中日友好医院中医肿瘤科、天津市第二中心医院肿瘤科、湖南省肿瘤医院、上海杨浦区肿瘤防治医院、上海瑞金医院、湖北省肿瘤医院中医科、河南省肿瘤医院中医科、河南医学院第一附属医院肿瘤科、山西省肿瘤医院中医科、山东省肿瘤防治研究所、解放军161医院、福建医学院附属协和医院肿瘤科、福建中医药研究所、福州市第一医院、福建省三明地区第一医院、解放军442医院、福建省龙溪地区中医院、内蒙古自治区医院肿瘤科、内蒙医学院附属医院肿瘤科、江西省南昌市第三医院)。

(上接649页)

其它检查:咽培养:甲类链球菌,X线胸片:双肺纹理增粗,心电图:窦性心动过速。

治疗经过:入院当天患儿体温高达39.5°C,烦躁有汗,便溏,皮疹明显,舌红无苔少津,中医辨证为热毒壅盛,充斥气营,治拟清气凉营,解毒救阴。方药:银花藤、生石膏各15g,连翘、黄芩、大青叶、丹皮、嫩青蒿、地骨皮各10g,薄荷6g(后下),生甘草3g,紫雪散1支冲服,配合静脉补液,入院第4天仍高热不退,舌绛无苔状如杨梅。复查血常规:白细胞16,600/mm³,中性70%,淋巴30%,血红蛋白10.8%,血小板45万/mm³。继服前方,第6天体温降至37.5°C,皮疹消退,双手背肿胀,手指关节红肿,查血小板100万/mm³。壮热渐退,低热未清,乃邪热留恋余热不净、阴液耗伤之证,拟养阴清热、佐以活血通络为治。方药:嫩青蒿、鳖甲、丹皮、知母、赤芍、桃仁、红花、银花、连翘各10g,芦根15g,黛蛤散、川芎各6g。服5剂后体温正常,手背、指关节消肿,双手指甲沟处出现膜样脱皮,复查血小板29万/mm³,白细胞5800/mm³,中性47%,淋巴

50%,酸性2%,单核1%,血红蛋白11.5g%,血沉11mm/h。出院一月后随访未见异常。

讨 论 川崎病以发热,皮疹,球结膜充血,唇红皸裂,杨梅舌,淋巴结肿大,手指足趾关节红肿,手足硬性浮肿,恢复期甲床皮肤交界处有膜样脱皮,白细胞增多、核左移,血沉增快, α_2 球蛋白增加等为其主要临床表现。好发于4岁以下的儿童。本文两例病情皆与之相符,故可确诊。根据本病的特点当属中医“温毒发疹”之范畴。其病理变化具有两个特点:其一,病势传变迅速,发病急,卫分证候阶段极短,瞬间即见气营两燔之证;其二,伤阴明显,发病后很快出现舌绛少津,口唇干红皸裂。这是因为小儿“纯阳之体”,腠理不密,一旦感受邪毒极易化燥化火迅速传变,使温热邪毒充斥气营,耗伤阴津,出现重险之局面。因此,清气凉营,解毒救阴是治疗本病的关键。此外,本病在发病2~3周内常有血小板增多及凝集性升高,形成血栓梗塞,是造成患儿发生猝死的原因之一。因而在治疗早期配合应用活血化瘀方法则是控制血小板异常增多及防止血小板凝集形成血栓梗塞的一种有效方法。但因病例尚少,须有待进一步观察研究。

A Study on Pathophysiologic Changes in Different Types of Patients with Essential Hypertension Based on Traditional Chinese Medical Classification

Wang Xianyan (王宪衍), et al
Shanghai Hypertension Institute, Shanghai

87 patients with essential hypertension of different types based on TCM classification were studied. The patients' responses to frusemide injection, including hypotensive effect and diuresis, and some biochemical parameters were observed. The results showed: (1) The mean value of PRA (under renin release stimulation) was found the lowest in patients of Qi Yin Liang Xu (气阴两虚, Deficiency in both Qi and Yin) type and the highest in patients of Yin Xu (阴虚, Deficiency of Yin) type. (2) The mean value of PRA (under renin release stimulation) in patients with pale plump tongue was found significantly higher than that in patients with red or reddish tongue. (3) The antihypertensive effect after frusemide injection in patients with red tongue was found greater in comparison with that observed in patients with pale plump tongue. (4) Diuresis response to frusemide injection was found more significant in patients with pale plump tongue than with red or reddish tongue, and diuresis response was found the least in patients of Yin Xu Yang Kang (阴虚阳亢, Exuberance of Yang due to deficiency of Yin) type.

According to above findings we believe that there are some pathophysiologic characteristics in hypertensive patients of different types based on TCM classification, which may be of use in typing and treating their illness.
(Original article on page 663)

Observation on 32 Cases of Advanced Carcinoma of Esophagus and Prepylorus Treated by MOF III Plan in Combination with Fu Zheng Kang Ai Tang (扶正抗癌汤)

Yang Chongjiang (杨崇江), Jin Shuwen (金树文)
Yancheng City First People's Hospital, Jiangsu Province

A MOF III plan was designed for administration of MMC, VCR and 5-Fu, which was applied in combination with Fu Zheng Kang Ai Tang (扶正抗癌汤, an anticarcinogenic decoction for strengthening body resistance, consisting of Radix Astragali seu Hedysari, Rhizoma Polygonati, Radix Trichosanthis, Pericarpium Citri Reticulatae, Endothelium Corneum Gigeriae Galli and Radix Glycyrrhizae) for treatment of 32 patients with carcinoma of esophagus and prepylorus. Two cases completely remitted; 11 cases partly remitted; 16 cases were stable; aggravation was found only in 3 cases. The total effective rate was 40.6%. The average survival time was 12.7 months, whereas the mean survival time after treatment was 7.2 months. The main toxic reactions include nausea, vomiting, dizziness, lassitude, leukocytopenia, thrombocytopenia, alopecia and darkening of nails. However, all of these are within bearable limit and treatment can be continued after corresponding symptoms are brought under control. It is held that the above therapy has revealed a relatively high effective rate, so that it is a recommendable method for treating carcinoma of esophagus and prepylorus, especially for the advanced cases of those patients who cannot receive operation and radiotherapy.
(Original article on page 666)

Observation on Therapeutical Effect of Jian Pi Yi Shen Prescription (健脾益肾方) on Postoperative Toxicity Reaction of Chemotherapeutics in Patients with Advanced Gastric Carcinoma

Ning Chunhong (宁春红), et al
Guang'anmen Hospital, Academy of TCM, Beijing

This paper reports 326 cases of patients with advanced gastric carcinoma removed and chemotherapeutics administered. They were treated with Jian Pi Yi Shen (invigorating the spleen and kidney) recipe so as to maintain normal functioning of the body, consolidate the constitution and reduce toxicity caused by chemotherapeutics. The results indicate that Jian Pi Yi Shen recipe can bring the course by chemotherapy to completion and increase its cure rate, improve general condition, promote digestion and hemogenesis and raise capacity of the body. Thus it serves as an effective recipe to reduce toxicity reaction of chemotherapy.
(Original article on page 668)