

· 临床论著 ·

健脾益气利水汤预防和治疗化疗 肾毒性的临床研究

江西省肿瘤医院(南昌 330029)

程剑华 张所乐 龙 浩 黄兆明 竺家珩 赵德慧* 王 晓 朱力平 刘伟新 黎治平

内容提要 将 95 例使用高剂量顺铂治疗肿瘤患者随机分为中药预防组和水化对照组,用多项指标观察不同药物对肾功能的影响。结果表明中药组治疗后血 BUN、血 Cr、血 β_2 -m、尿 NAG 下降,两组疗后的 BUN、Cr 差异有显著性,中药健脾益气利水汤预防高剂量顺铂肾毒性疗效优于水化组。用此方治疗化疗性肾衰 40 例(44 例次),总有效率为 93.18%,治疗前后 BUN、Cr 有非常显著差异。临床研究表明中药健脾益气利水汤具有预防和治疗化疗肾毒性的作用。

关键词 健脾益气利水汤 顺铂 肾功能衰竭

化学治疗是恶性肿瘤的主要治疗方法之一。近年来顺铂(Cisplatin, PDD)作为新型广谱抗癌药在临床使用取得了较好的疗效,但其肾毒性是临床应用受限制的主要因素^①。我们在临床实践中使用中药治疗化疗性肾功能衰竭(简称肾衰)取得了满意的效果。为此,我们自 1989 年起进一步采用多项指标综合观察中药健脾益气利水汤预防高剂量顺铂肾毒性和治疗化疗性肾功能衰竭的临床研究,现将结果报告如下。

临 床 资 料

一、一般资料

1. 预防组:选择 1990 年 10 月~1992 年 2 月在我院中西医结合科接受高剂量 PDD (60~100 mg/m²)为主方案治疗,疗前血尿素氮(BUN)和肌酐(SCr)正常的恶性肿瘤患者

95 例,随机分成中药预防组和水化预防对照组。中药组 49 例,男 41 例,女 8 例;年龄 18~73 岁,平均 47 岁;卡氏分级标准为 60~80,中位数为 70。水化组 46 例,男 43 例,女 3 例;年龄 23~73 岁,平均 48 岁;卡氏分级标准为 60~80,中位数为 70。

2. 治疗组:选择 1989 年 8 月~1992 年 11 月在我院住院经化疗后出现肾功能衰竭的恶性肿瘤患者 40 例(44 例次)为治疗对象。男 30 例,女 10 例;年龄 30~68 岁,平均 48 岁;卡氏分级标准为 40~80,中位数为 70。

二、诊断

1. 疾病诊断 所有病例均为经病理和(或)细胞学确诊的恶性肿瘤患者,三组病例的疾病种类及临床分期见表 1。两预防组资料有可比性。

表 1 各组病例的疾病种类及分期 (例)

组 别	例 数	疾 病 种 类								分 期		
		肺癌	鼻咽癌	肠癌	胃癌	乳癌	食道癌	卵巢癌	其他	II	III	IV
中药预防	49	19	14	5	4	2	2		3	3	24	22
水化预防对照	46	14	18	4	2	1	5		2	4	23	19
肾衰治疗	40	12	4	4	4	1	1	4	10	3	17	20

* 现在江西省老干部局

2. 肾衰诊断标准 按全国急性“三衰”工作会议制定的肾衰分级标准^②: 轻度 BUN 7.14 ~ 14.28 mmol/L; SCr 176.8 ~ 442.01 μ mol/L; 中度 BUN 14.28 ~ 24.99 mmol/L、SCr 442.01 ~ 884.02 μ mol/L; 重度 BUN > 24.99 mmol/L、SCr > 884.02 μ mol/L, 同时伴有尿少、呕恶、浮肿等症状。按此标准, 肾衰治疗组轻度 36 例, 中度 4 例, 无重度病例。

三、检测指标

1. 预防组观察指标 两预防组均观察治疗前后的血 BUN、血 Cr、血 β_2 -微球蛋白(β_2 -m)、血和尿氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肾图、尿蛋白以及疗后 24 h 尿量。各项指标于治疗前和每周期使用 PDD 后第 3 天进行检测。治疗前后差异用 t 检验, 两组有效率差异采用 U 检验。

2. 肾衰治疗组观察指标 观察每例治疗前后血 BUN、Cr 的变化, 采用 t 检验。

治疗方法

一、健脾益气利水汤由黄芪 15 g 白术 10 g 桂枝 6 g 茯苓 10 g 泽泻 10 g 猪苓 10 g 党参 10 g 甘草 3 g 组成。

二、预防组治疗 预防组所有患者均在每周期第 1 天或第 3 天使用 PDD, 治疗过程中不使用氨基甙类及头孢菌素类抗生素, 28 天内为 1 个周期, 每个周期使用 PDD 1 次。中药预防组静脉滴注 PDD 时不水化, 静脉滴注液体为 1000 ml, 使用 PDD 剂量平均为

88.46 mg/次, 同时服中药健脾益气利水汤, 每日 1 剂, 水煎服, 化疗前 1 日开始服用, 连服 5~7 剂, 鼓励多饮开水, 个别病例曾加用速尿 20 mg。水化预防对照组静脉滴注 PDD 时采用水化利尿脱水方法, 静脉滴注液体约为 3500 ml, 使用 PDD 剂量平均为 90.68 mg/次, 连续 3 天水化利尿脱水和止吐治疗。

三、肾衰治疗组治疗 凡化疗后出现尿少、浮肿, BUN > 7 mmol/L、SCr > 177 μ mol/L 者, 均用健脾益气利水汤治疗, 每日 1 剂, 一般病例服 5~7 剂, 病情严重者连续服药最长达 40 余剂, 平均服药 10.6 剂。个别病例有随证加味: 便秘加生大黄, 尿痛加车前草, 浮肿甚加桑白皮等, 加药不超过 2 种。

结 果

一、疗效标准

1. 预防组 治疗后 BUN、SCr 均正常为有效, BUN 和 SCr 高于正常值为无效。

2. 肾衰治疗组 临床缓解: 临床症状与体征消失, 实验室检测 BUN、SCr 正常。显效: 症状与体征改善, BUN、SCr 有 1 项恢复正常, 另 1 项降低 30% 以上。无效: 临床症状和体征无明显改善, BUN 和 SCr 无变化或升高。

二、各组治疗结果 中药预防组 49 例经过 73 个周期治疗, 水化预防对照组 46 例经过 73 个周期治疗, 两预防组治疗前后 BUN、SCr、血 β_2 -m、血 NAG、尿 NAG 正常率见表 2。

表中可见中药组预防肾衰有效率为

表 2 两预防组生化指标正常率比较 (%)

分组	BUN		SCr		血 β_2 -m		血 NAG		尿 NAG	
	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
中药预防	100(73/73)	100(73/73)	100(73/73)	100(73/73)	64.3(18/28)	67.9(19/28)	68.0(17/25)	65.5(19/29)	60(15/25)	78.6(22/28)
水化预防	100(73/73)	94.5(69/73)	100(73/73)	94.5(69/73)	45.8(11/24)	64.3(18/28)	40.7(11/27)	51.7(15/29)	73.1(19/26)	75.9(22/29)

注: 括号内斜线下为检测总例次, 斜线上为检测正常例次

100%, 血 β_2 -m、尿 NAG 正常率有提高, 血 NAG 正常率稍下降。水化对照组预防肾衰有效率为 94.5%, 血 β_2 -m、血尿 NAG 正常率有提高。两组预防肾衰有效率有显著性差异

($U=2.04$, $P<0.05$), 血 β_2 -m、血尿 NAG 均无显著性差异。

中药预防组统计 11 例尿蛋白, 疗前为 11 mg/dl, 疗后为 5.95 mg/dl, 明显降低; 观察

60例次疗后24h尿量平均为2663ml(疗前未测量);检查16例肾图,治疗前后均正常11例,肾损害较疗前有改善1例,治疗前后肾损害相似1例,疗前未检查、疗后肾图示肾损害3例。水化对照组统计20例尿蛋白,疗前为5.0mg/dl,疗后为0.75mg/dl,明显降低;观察57例次疗后24h尿量平均为3592ml(疗前未检测);肾图检查仅做4例,无法比较。

肾衰治疗组40例(44例次),临床缓解37例(40例次),占90.91%;显效1例,无效2例,总有效率为93.18%。服药7天内肾功能恢复正常26例,占65%。4例中度肾衰病例3例获临床缓解。各组病例治疗前后各项指标变化见表3。

表3示中药预防组治疗后BUN、SCr、血 β_2 -m、尿NAG均值较疗前下降,血NAG稍

表3 各组治疗前后生化指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	BUN(mmol/L)		SCr(μ mol/L)		血 β_2 -m(ng/ml)		血NAG(u)		尿NAG(u)	
	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后	疗前	疗后
水化对照	4.9 $\pm$ 1.2 (73)	5.0 $\pm$ 1.4 (73)	120.5 $\pm$ 24.5 (73)	120.8 $\pm$ 27.6 (73)	3.6 $\pm$ 1.2 (24)	3.2 $\pm$ 1.2 (28)	27.2 $\pm$ 11.3 (27)	25.6 $\pm$ 9.8 (29)	18.4 $\pm$ 10.9 (26)	16.3 $\pm$ 9.9 (29)
中药预防	4.6 $\pm$ 1.1 (73)	4.5 $\pm$ 1.1* (73)	111.1 $\pm$ 22.6* (73)	109.2 $\pm$ 20.5* (73)	3.3 $\pm$ 2.1 (28)	3.1 $\pm$ 1.8 (28)	23.3 $\pm$ 11.6 (25)	25.9 $\pm$ 11.2 (29)	25.8 $\pm$ 21.1 (25)	19.0 $\pm$ 14.6 (28)
肾衰治疗	9.3 $\pm$ 2.8 (44)	5.6 $\pm$ 2.3 Δ (44)	205.7 $\pm$ 44.7 (44)	133.4 $\pm$ 35.7 Δ (44)						

注: ()为检测例次数;与对照组比较,* $P < 0.05$,与疗前比较, $\Delta P < 0.01$

升高,但无显著性差异。水化对照组治疗后BUN、SCr稍增高,血 β_2 -m、血尿NAG有下降,均无显著差异。两组疗后BUN、SCr有显著性差异。肾衰治疗组治疗前后BUN、SCr均值有非常显著性差异,说明该方能显著提高肾脏清除血液BUN、SCr的能力,对化疗性肾功能衰竭有明显治疗作用。

讨 论

顺铂作为一种新型广谱抗癌药已广泛应用于肿瘤临床,其肾毒性是临床应用受限制的主要因素。单用顺铂时其肾毒性发生率为28%~36%^[3],顺铂所致肾衰竭死亡报道时有所见,高剂量顺铂疗效好,但其肾毒性更大。一般认为高剂量顺铂的肾毒性可用水化利尿脱水解决^[1],但国外有报道使用水化利尿仍有10%~20%的患者出现氮质血症^[4],且水化每日输液约4000ml,患者常难以忍耐。我们使用健脾益气利水汤预防高剂量顺铂肾毒性,治疗后BUN、SCr正常率优于水化组,有显著性差异;中药预防组治疗后BUN、SCr、血 β_2 -m、尿NAG均值下降,尿蛋白显著减少,说明健脾益气利水汤对肾小球滤过率和肾小管重吸收率有

一定保护作用。且中药组静脉滴注液体仅为水化组的1/3,消化道反应亦轻,易为患者接受。

健脾益气利水汤是五苓散加黄芪等中药组成。五苓散为张仲景针对气化不利、水蓄下焦病证而立,临床多用于治疗急慢性肾炎水肿证属水湿内停者。该方中的茯苓、泽泻、猪苓有通过抑制肾小管对钠的重吸收而利尿的作用;黄芪有益气利水作用,对正常人体及实验动物均有明显利尿作用;白术能健脾化湿;党参能健脾益气;桂枝能温阳化气,全方合用有健脾益气利水之效。此方为经方新用,对预防高剂量顺铂肾毒性和治疗化疗性肾功能衰竭有显著疗效,值得进一步深入研究。

参 考 文 献

1. 丁大成,等.国产大剂量顺铂肾毒性的临床研究.实用肿瘤杂志1990;5(3):143.
2. 翟凤鸣.中药结肠灌注1号与血液透析对照治疗急性肾衰19例.中西医结合杂志1986;6(4):198.
3. Williams PD,et al.Effect of cisplatin on organicion transport in membrane vesicles from rat kidney cortex. Cancer Treat Rep 1985;69(7~8):875.
4. Ampbell ABC,et al.Plasma platinum levels, relationship to cisplatin does and nephrotoxicity.Cancer Treat Rep 1983;67:169.

Abstract of Original Articles

Clinical Study on Prevention and Treatment to Chemotherapy Caused Nephrotoxicity with Jian-Pi Yi-Qi Li-Shui Decoction (健脾益气利水汤)

Cheng Jian-hua (程剑华), et al

The Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nanchang (330029)

95 cases of cancer patients were treated with large dose of Cisplatin. They were randomly divided into treated group with Chinese medicinal herbs (49 cases) and control group with hydration treatment (46 cases). Multiple indexes were selected to observe effect on renal function. The result showed that the level of blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), β_2 microglobulin (β_2 -MG), urea N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) of treated group lowered. After treatment the difference of BUN, Cr between the two groups was significant ($P < 0.05$). It suggested that Jian-Pi Yi-Qi Li-Shui Decoction (JPYQLSD) was superior to hydration group in preventing the large dose of Cisplatin induced nephrotoxicity. It was also used to treat 44 cases-times of chemotherapy caused renal failure. The total effect rate is 93.18%. The difference of the level of BUN, Cr between before and after treatment was very significant ($P < 0.01$). It is proved that JPYQLSD has good effect in treating chemotherapy caused renal failure.

Key words Jian-Pi Yi-Qi Li-Shui Decoction, Cisplatin, renal failure

(Original article on page 331)

Relationship between T Cell Subsets and TCM Type in Ovarian Tumor Patients

Qi Cong (齐 聪), et al

Shu-Guang Hospital, Shanghai College of TCM, Shanghai (200021)

In order to study the difference in TCM types as well as between Deficiency and Excess type in immunity in the patients with ovarian tumors, the profile of peripheral blood T lymphocyte subsets in 73 cases of ovarian tumors was determined by using flow cytometry and monoclonal antibody technique. The results showed that the total T cells (OKT₃) of peripheral blood were almost normal in 73 tumor cases. And 50 of them were malignant tumors in which T helper cell were progressively decreased and T suppresser cell gradually increased in accordance with the order of Qi-Deficiency, Yin-Deficiency, Qi-Yin Deficiency types. The T₄/T₈ ratio showed significant difference ($P < 0.01$) compared with the control group and the initial ovarian tumor group. These results indicated that the change in the T lymphocyte subset in tumor was correlated with TCM type and this serves as both clinically sensitive indexes of different TCM type and reflection of the patient's immunologic status.

Key words TCM type of ovarian tumor, flow cytometry, T lymphocyte subset

(Original article on page 334)

Clinical Study on Treatment of Endometriosis with TCM

Liu Jin-xing (刘金星), et al

Chengdu College of TCM, Chengdu (610075)

46 endometriotic patients were treated by the method of removing Blood Stasis and resolving Phlegm, softening and resolving the Lump (RBS-RP-SRL). The total effective rate was 91.3%. Among them, the effective rate of dysmenorrhea was 97.6%, that of anal tenesmic was 94.3%, that of intercourse pain 86.7%, and 86.7% diminished in size of mass or nodule, 6 of 10 infertility patients became pregnant. It was showed by the laboratory assay that the cases were in the abnormal condition of nail bed microcirculation and hemorheology, which could be significantly improved after treatment. The results revealed that it was effective in treating endometriosis with the method of