

中医治疗肾癌临床研究进展

陈晓婷¹, 应栩华², 吴雪君²

1. 浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012

[摘要] 肾细胞癌 (Renal cell carcinoma, RCC) 是泌尿系统最常见的肿瘤。由于 RCC 尚没有可靠的生物标志物, 且 RCC 早期无明显的临床症状, 其中约 25% 的患者在首诊时已发生转移。现代医家对 RCC 治疗各有宝贵的经验体会; 中医治疗 RCC 是重要方法, 可以较显著的改善患者的术后肾功能, 降低生物抑制剂和靶向治疗的毒副作用、延长生命周期。作者就中医治疗 RCC 临床研究进展进行综述。

[关键词] 肾癌 (RCC); 临床研究; 综述

[中图分类号] R737.11 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0033-04

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.010

Clinical Research Progress of Traditional Chinese Medicine for Renal Cell Carcinoma

CHEN Xiaoting, YING Xuhua, WU Xuejun

Abstract: Renal cell carcinoma(RCC) is one of the most common tumors of the urinary system. Since there are no reliable biomarkers of RCC, and there are no obvious clinical symptoms in the early stage of RCC, about 25% of the patients have metastasis at the first diagnosis. Modern physicians have their own valuable experience in the treatment for RCC. The Chinese medicine is an important method of treating RCC, which can significantly improve the kidney function of patients after operation, reduce toxic and side effect of biological inhibitors and targeted therapy as well as prolong the life cycle. The author reviewed the clinical research progress of traditional Chinese medicine for RCC.

Keywords: Renal cell carcinoma(RCC); Clinical research; Review

肾细胞癌(Renal cell carcinoma, RCC)是泌尿系统最常见的肿瘤。手术是 RCC 的首选治疗手段, 但大部分患者在确诊时就已经错失了最佳手术机会。RCC 对放化疗和激素治疗均不敏感^[1], 临床上使用干扰素- α (IFN- α)、白细胞介素-2 (IL-2)等生物免疫治疗 RCC, 细胞毒性大, 不良反应多, 中位生存期不高^[2]。目前, 对于 RCC 的免疫治疗已经由 IL-2 等非特异性免疫治疗向程序性死亡受体-1(PD-1)和程序性死亡受体配体-1(PD-L1)抑制剂为主的特异性靶向免疫治疗转变^[3]。虽然分子靶向药物在 RCC 的临床应用中取得较好疗效, 但不良反应亦很明显。中医药可治疗或缓解靶向药物和生物免疫治疗的毒副作用, 可以提高中晚期 RCC 患者的生活质量、延长其生存期。作者就中医治疗 RCC 的临床研究进展进行综述。

1 中医认识

古代中医文献中虽无 RCC 的记载, 却记录了 RCC 相关症状的辨证论治内容, 如《素问》中记载: “少阴……涩则病积, 洩血。”《医学入门》记载: “溺血纯血全不痛, 暴热实

热利之宜, 虚损房劳兼日久, 滋阴补肾更无疑”。《诸病源候论》中云: “癥瘕者, 皆由寒温不调, 饮食不化, 与脏器相搏结所生也……其病不动者为癥, 若病虽有结瘕而推移者, 名为瘕。”再如《医宗必读》曰: “积之成者, 正气不足, 而后邪气踞之。”可知其多属于中医学“尿血”“虚劳”“癥瘕”“肾积”等范畴。

目前 RCC 发病原因不明, 除了遗传因素, 生活方式在该病的发生发展中也起着很重要的作用。吸烟、肥胖、高血压是公认的 3 大危险因素^[4], 还与其它危险因素如芳香族碳氢化合物、放射线、黄曲霉素、病毒相关。现代研究尚不能完全阐明 RCC 具体的发病机制, 但与缺氧、炎症、内分泌环境改变、肿瘤抑制基因失活^[5]等密切相关^[5-10]。

现代医家根据临证经验对 RCC 的病机有各自的认识。孙桂芝认为, 肾虚是其病机的关键, RCC 是以正虚为本, 湿、毒、瘀等邪实为标^[11]。刘沈林^[12]认为 RCC 的发病以正气亏虚、脾肾亏虚为本, 湿热瘀毒互结于肾为标。周维顺^[13]认为 RCC

[收稿日期] 2018-09-13

[基金项目] 浙江省医药卫生科技计划项目 (2016KYB052)

[作者简介] 陈晓婷 (1992-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中医药防治肿瘤疾病。

[通信作者] 应栩华, E-mail: yingxh@163.com。

为湿、热毒、气血互结于肾而成，病机虚实夹杂，但以本虚为主，在疾病初始阶段，邪气亢盛明显，以湿热、气滞、血瘀为主，中晚期则以脾肾气血阴阳虚为主。马红珍^[14]认为 RCC 的证候非常复杂，与多脏腑相关，其发病之本是肾元亏虚，病机之关键为阴阳失调，脾肾阳虚，肝血肾阴不足，最终导致痰瘀毒互结。宋立群^[15]结合自身诊治经验认为 RCC 的发病是以脾肾亏虚为本，以湿热瘀血毒互结为标。周恩超^[16]认为 RCC 的病位主要在肾，可涉及膀胱、脾、肺、肝、心等脏腑，其病理性质为本虚标实，基本病机为气血俱伤，肾之阴阳失调，湿浊毒邪内蕴。郁仁存^[17]认为 RCC 的发生是因素体肾气不足，水湿不能化，湿毒内生，或外受湿热邪毒，结于腰府日久终成。刘苓霜^[18]也认为其病机是以正虚、脏腑功能失调为本，以湿热毒瘀互结为标，为虚实夹杂之证。RCC 发病是由肾气不足，湿毒内生，结于腰府；或感受外邪，湿热毒蕴结水道，导致气滞血瘀，日久形成有形之块，与脾胃、肺、肝、心等多个脏腑相关。综上，现代多数医家认为肾虚是 RCC 发生的关键，RCC 以正虚为本，湿、热毒、瘀等邪实为标，病位在肾，与多脏器相关。

2 辨证论治

孙桂芝等认为在 RCC 的辨证中要以辨虚实为主线，以肾为中心，从与脏腑相关的角度明确具体相关的脏腑证候，辨证论治^[19]。将 RCC 分为脾肾阳虚、阴虚毒蕴、湿热下结、血瘀内阻、气血亏虚 5 型，分别治以温补脾胃、滋阴降火、清利湿热、益气和血活血、平补气血。常以四君子汤合右归丸、知柏地黄丸加减、八正散加减、黄芪建中汤合身痛逐瘀汤加减、八珍汤加减治疗上述证型。刘沈林主张分期论治、分型论治，即在 RCC 的各期中都应以中医药治疗，根据辨证论治的原则，将 RCC 分 4 型^[20]。脾肾两虚证，温补脾肾或健脾滋肾，若偏阳虚用制附片、杜仲、肉桂、补骨脂、炒党参等温补脾肾药；偏阴虚则用生地、熟地、枸杞子、山药等滋阴药；脾胃失调证，以调补脾胃为主，常用生黄芪、炒党参、炒白术、山药、陈皮、煨木香等健脾理气药；湿热下注证，治以清热利湿，常用生薏苡仁、红藤、败酱草、地锦草、马齿苋等清热利湿药；瘀毒内结证，治疗当化瘀解毒，常用炙乳香、莪术、土鳖虫、炙没药、半枝莲、蜈蚣等。周维顺^[21]将 RCC 分为以下 4 型：湿热蕴毒型治以清热利湿解毒，方以二妙散加减；气滞血瘀型治以疏肝理气，化瘀散结，方以逍遥散合失笑散加减；脾肾虚衰型治以温补脾肾，扶正祛邪，方以金匱肾气丸合四君子汤加减；气血亏虚型治以补益气血，扶正抗癌，方以八珍汤加减。郁仁存^[17]结合自身多年的临床经验和中医辨证论治的原则，将 RCC 分为以下 3 型：脾肾不足，余毒未尽型，治以健脾补肾、解毒通淋，方选六味地黄汤、四君子汤加减；湿热瘀毒型，治以清热利湿、活血解毒，方选蛇羊泉汤加减；气血双亏、毒热瘀结型，治以补气养血，解毒散瘀，方选八珍汤加减。刘苓霜^[18]认为在 RCC 的诊治过程中需先分清标本缓急。

大致上遵循扶正为主、祛邪为辅、扶正与祛邪有机结合的原则。RCC 术后常见分型：湿热内蕴型治以清热祛湿，予以八正散加减；脾肾两虚型治以温肾健脾，清热解毒，予以右归丸加减；阴虚内热型治以养阴清热，凉血止血，予以知柏地黄汤加减。目前 RCC 的证型尚未明确，但多数医家认为脾肾两虚证、湿热蕴结证、瘀毒内结证是 RCC 的常见证型。

3 中医药治疗 RCC 术后并发症

外科手术是早期 RCC 尤其是局限性 RCC 患者的首选治疗手段，术后仍存在高并发症发生率的问题。RCC 术后，肾之气血俱伤，肾之阴阳失司，肾之气化功能失司，浊气不降，湿浊毒邪内蕴。脾肾衰败，气血亏虚，余毒未清，浊毒瘀血互结于体内，为本虚标实之证。RCC 术后常表现为肾功能减退，尿素氮、血肌酐、尿酸等毒素的升高，故治以益肾泄浊解毒为主^[6]。陈莹莹^[19]对比应用益肾泄浊汤治疗 RCC 术后合并慢性肾脏病(CKD 2~3 期)脾肾两虚、浊毒内蕴证患者治疗前后症状、肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率、CEA 和 D-二聚体发现，治疗后临床症状明显缓解；治疗中与治疗结束后肌酐、尿素氮 CEA 及 D-二聚体较治疗前均降低，内生肌酐清除率升高($P < 0.05$)。吴红群^[20]应用益肾泄浊解毒方(生黄芪、半枝莲各 30 g，炒白术、醋鳖甲、菟丝子、六月雪、白花蛇舌草、龙葵各 15 g，积雪草、枸杞子各 20 g，醋莪术 12 g、熟大黄 6 g)治疗 RCC 术后肾功能不全(2~4 期)患者，亦发现益肾泄浊解毒法可以改善肾功能、降低中医证候积分。RCC 术后应用中医药有利于改善患者肾功能，促进机体康复，从而提高患者生存质量。

4 结合其它疗法

4.1 中医药与生物免疫联合治疗 RCC 目前临床上仍以 IFN- α 和 IL-2 为主的生物抑制剂治疗 RCC，其常规方案为 IFN- α 、IL-2 单独或联合使用^[21]。然而，其细胞毒性大，常见的不良反应有恶心、呕吐、关节痛等，若患者不能耐受不良反应，最终会不得以而暂停治疗。如何治疗或缓解不良反应是生物抑制剂在临床应用过程中必须面对和解决的问题。中医学认为生物治疗中发生的不良反应，病机为脾肾两虚，兼有痰瘀夹热，属于本虚标实之证。故治疗应以补肾健脾为主，兼顾化痰祛瘀、清热，还要兼顾中焦气机的升降。张辰岑等^[22]运用微调五号方(生地、白术、山茱萸、茯苓、山药、泽泻、姜半夏、桑寄生、茯神各 10 g，薏苡仁、半枝莲各 15 g，三七粉 5 g，炙甘草 3 g)加生物反应调节剂在缓解临床症状、减轻生物反应调节剂的不良反应、降低肿瘤标志物水平、提高细胞免疫功能、提高卡氏评分以及提高患者生存质量方面明显优于单纯使用生物反应调节剂。彭晓峰^[23]运用利化法汤(凤尾草、麦芽、太子参各 15 g，山药、丹参各 30 g，生地榆、白茅根、甘草各 10 g，大黄 3 g，蒲黄 20 g)联合生物反应调节剂治疗下焦湿热型 RCC 和单纯生物治疗对比发现，治疗组在减轻生物制剂的不良反应、中医证候评分、卡氏评分、升高 CD3⁺、CD4⁺ 值以及降低 CDB⁺ 值方面明显优于对照组($P < 0.05$)。可见，中医药

对缓解生物反应调节剂的不良反应、提高患者的细胞免疫力、改善患者的生存质量具有重大的意义。

4.2 中医药与靶向治疗 随着靶向药物的继续深入研究和应用,晚期 RCC 的治疗进入了靶向治疗的新时代。根据 NCCN RCC 指南对于复发或 IV 期和不可手术的透明细胞癌患者,帕唑帕尼、舒尼替尼为首选的一线治疗方案^[24]。靶向药物主要的不良反应有腹泻、皮疹、手足皮肤反应、周围神经病变等,严重的不良反应使患者不能耐受治疗,而导致靶向治疗药物减量或中断,降低疗效,中医药在防治靶向治疗相关皮疹、腹泻、手足皮肤反应等方面均有良好疗效和安全性^[25]。赵宏波等^[26]认为 RCC 靶向药物治疗后出现的皮疹,可予疏风透疹、凉血解毒、补气养血、透脓之法。轻度皮疹常用防风、薄荷、荆芥、升麻、葛根等药物疏风透疹;中度皮疹常予五味消毒饮化裁;重度皮疹常有皮疹破溃、流脓,在清热凉血、解毒基础上,加用鹿角胶、黄芪等补益药。而靶向药物所致的腹泻,多用健脾化湿、温补脾肾、固肠止泻的方剂;常用参苓白术散、六君子丸健脾化湿、补脾益气;四神丸、金匱肾气丸、麦味地黄丸补脾益肾,固肠止泻。

5 问题与展望

目前中医药治疗 RCC 仍存在诸多不足,以个人经验为主,缺乏大规模、多中心、随机双盲对照试验研究,使得许多疗效观察结果难以让人信服。分子靶向的治疗和研发将成为未来 RCC 治疗的重要研究方向,提升了侵袭性 RCC 患者的总生存率,但大部分患者在用药的初始阶段便出现了耐药,RCC 靶向治疗的原发性和获得性耐药问题成为了急需解决的难题。目前许多临床研究均证明中医药可以有效的治疗或缓解靶向药物的副作用,并且可以延缓靶向药物耐药出现的时间甚至逆转其耐药性^[27-28]。而中医药结合 RCC 的靶向治疗临床观察相关文献尚缺乏,中医药治疗 RCC 的相关作用机制尚缺乏动物模型的支持。相信随着中西医结合治疗 RCC 研究的不断深入,中医药必将在 RCC 的综合治疗中发挥更大的作用。

[参考文献]

- [1] Buti S, Bersanelli M, Sikokis A, et al. Chemotherapy in metastatic renal cell carcinoma today? A systematic review[J]. *Anti-cancer Drugs*, 2013, 24(6): 535-554.
- [2] Kasenda B, Larkin J, Gore M. Immunotherapies in Early and Advanced Renal Cell Cancer [J]. *Prog Tumor Res*, 2015, 42(1): 1-10.
- [3] 陈旭,李伟. 肾癌免疫治疗的研究进展[J]. *生命的化学*, 2018(3): 438-444.
- [4] Reena K, Zachary K, Terris M K. Renal cell carcinoma: links and risks[J]. *International Journal of Nephrology & Renovascular Disease*, 2016, 9(Issue 1): 45-52.
- [5] 邹俊遐,陈科. 缺氧诱导因子(HIFs)在肾癌发生中的作用及其分子机制[J]. *遗传*, 2018, 40(5): 341-356.
- [6] Chevez AR, Finke J, Bukowski R. The Role of Inflammation in Kidney Cancer[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2014, 816: 197-234.
- [7] Moyad MA. Obesity, interrelated mechanisms, and exposures and kidney cancer[J]. *Semin Urol Oncol*, 2001, 19(4): 270-279.
- [8] Molokwu JC, Prizment AE, Folsom AR. Reproductive characteristics and risk of kidney cancer: Iowa Women's Health Study[J]. *Maturitas*, 2007, 58(2): 156-163.
- [9] Zhu J, Tu H, Matin SF, et al. Glycemic Index, Glycemic Load, and Carbohydrate Intake in Association with Risk of Renal Cell Carcinoma[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(11): 1129-1135.
- [10] Kuo CY, Lin CH, Hsu T. VHL inactivation in precancerous kidney cells induces an inflammatory response via ER stress-activated IRE1 α signaling[J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13): 3406-3416.
- [11] 王辉,孙桂芝. 孙桂芝教授治疗肾癌经验[J]. *吉林中医药*, 2011, 31(11): 1066-1067.
- [12] 邹玺,张力,刘沈林. 刘沈林教授治疗肾癌经验[J]. *新中医*, 2014, 46(1): 14-16.
- [13] 周微红,奚颖. 周维顺治疗肾癌经验[J]. *江西中医药*, 2012, 43(2): 12.
- [14] 方莉,马红珍. 马红珍治疗肾癌术后验案三则[J]. *浙江中医杂志*, 2016, 51(4): 299-300.
- [15] 刘爽,宋业旭,俞捷,等. 宋立群教授治疗肾癌术后并发慢性肾衰竭临床经验举隅[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(9): 761-762.
- [16] 吴红群,周恩超. 周恩超教授治疗肾癌术后肾衰竭的临床经验[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(4): 341-342.
- [17] 马云飞,孙旭,念家云,等. 郁仁存教授辨治肾癌经验探析[J]. *四川中医*, 2018, 36(1): 14-16.
- [18] 毕向雁,刘苓霜. 刘苓霜辨证治疗肾癌经验[J]. *湖南中医药大学学报*, 2018, 38(5): 531-534.
- [19] 陈莹莹. 益肾泄浊汤治疗肾癌术后合并慢性肾脏病(2-3期)临床观察[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [20] 吴红群. 益肾泄浊解毒法干预肾癌术后肾功能不全(2-4期)临床疗效观察[D]. 南京:南京中医药大学,2018.
- [21] 吕香君,张旭. 转移性肾细胞癌药物治疗方法的研究[J]. *安徽医药*, 2014, 18(5): 793-796.
- [22] 张辰岑,尤建良. 微调五号方或联合生物反应调节剂对 III、IV 期肾癌患者生存质量影响的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2016, 34(2): 447-450.

- [23] 彭晓峰. 利肾化浊汤联合生物制剂治疗下焦湿热型晚期肾癌的临床疗效观察[D]. 长沙: 湖南中医药大学, 2014.
- [24] Motzer RJ, Agarwal N, Beard C, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: kidney cancer[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2009, 7(6): 618-630.
- [25] 邓博, 贾立群, 邓超, 等. 中医药防治分子靶向治疗药物相关不良反应的研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(7): 1580-1583.
- [26] 赵宏波, 刘浩. 肾癌中医辨治思路探析[J]. 江苏中医药, 2018, 50(2): 42-45.
- [27] 高瑞珂. 中医药联合 EGFR-TKIs 延缓晚期 NSCLC 耐药时间的优势人群特征的回顾性研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [28] 许征国, 孙建立. 中医药联合 EGFR-TKIs 治疗晚期非小细胞肺癌及逆转获得性耐药研究进展[J]. 亚太传统医药, 2018, 14(9): 55-58.

(责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

叶天士药用气味理论治病思想探蕴

郭永胜, 渠景连, 张震, 黄书婷

贵阳中医学院, 贵州 贵阳 550025

[摘要] 叶天士辨病疗疾注重气味理论, 用药精简效宏。通过研读叶天士著述, 探寻叶天士对于气味理论治病的思想认识。指出叶天士根据中医学天人相应的理念, 用药当参天地四时生气的变迁; 依于阴阳偏离致病理论, 指出攻病必藉药气之偏, 以转偏就和, 并谨仿昔贤制方理法, 认为阳伤取药之气, 阴伤取药之味; 阐释《黄帝内经》药用气味配伍之意, 指出药用气味遵循五行生克之理, 攻病克制取药以偏胜, 补虚益体须气味相生等。把握叶天士药用气味理论治病思想, 方可更好地研读和理解叶天士医案原意。

[关键词] 叶天士; 气味理论; 《黄帝内经》; 阴阳; 五行

[中图分类号] R226 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0036-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.011

Discussion on Ye Tianshi's Thought in Treating Diseases by Medicinal Nature and Flavor Theory

GUO Yongsheng, QU Jinglian, ZHANG Zhen, HUANG Shuting

Abstract: To differentiate and treat diseases, Ye Tianshi focused on nature and flavor theory and used simple and effective medicine. Having studying writings of Ye Tianshi, the authors explored his thoughts in treating diseases by nature and flavor theory. It is pointed out that according to the corresponding concept of human beings and the universe in Chinese medicine, Ye Tianshi used medicine by observing the changes of the four seasons; according to the theory of yin and yang deviating from the disease, it is pointed out that the attack to diseases must be based on the bias of medicine, thus achieving a state of harmony, and he rigorously imitated the principles of the past sages making prescriptions, in which it was believed that the yang injury should be given the qi of medicine, while the yin injury should be treated by the taste of medicine. He explained the meaning of the compatibility of medicinal nature and flavor in *Huangdi Neijing*, pointing out that the medicinal nature and flavor follows the principle of mutual generation and control relationships among the five elements; the disease is successfully restrained due to the application of the bias of medicine; and to tonify and benefit the body requires the mutual generation of different nature and flavor. By grasping the theory of medicinal nature and flavor theory of Ye

[收稿日期] 2018-10-08

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81660789); 贵阳中医学院院内青年博士基金项目

[作者简介] 郭永胜 (1988-), 男, 讲师, 研究方向: 温病治法与温病原著学术思想研究。