

不同化疗方案对肺癌合并慢性肾衰竭患者肾功能的影响

赵燕仪 卜庆 李康慧 石援援

摘要 目的 观察 TC、DC、GC、PC 4 种化疗方案对非小细胞肺癌合并慢性肾衰竭(代偿期)患者肾功能的影响。方法 选择 67 例首次化疗的非小细胞肺癌患者,化疗前处于慢性肾衰竭(代偿期),患者年龄 41 ~ 70 岁,按所接受的方案分为 4 组:① TC 组:紫杉醇 $135\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + 卡铂 AUC 5, d1, 21 天重复;② DC 组:多西他赛 $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + 卡铂 AUC 5, d1, 21 天重复;③ GC 组:吉西他滨 $1000\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 8 + 卡铂 AUC 5, d1, 21 天重复;④ PC 组(只限于非鳞癌患者):培美曲塞 $500\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + 卡铂 AUC 5, d1, 21 天重复;以肾小球滤过率代表其肾功能,检测化疗前及 2 程化疗后肾小球滤过率,比较不同化疗方案前后患者肾功能的变化。结果 治疗前,4 组患者肾小球滤过率为 TC 组 $77.1 \pm 16.41\text{ml}/\text{min}$, DC 组 $71.82 \pm 12.41\text{ml}/\text{min}$, GC 组 $74.86 \pm 10.42\text{ml}/\text{min}$, PC 组 $59.45 \pm 9.07\text{ml}/\text{min}$;2 程化疗后肾小球滤过率为 TC 组 $69.76 \pm 8.89\text{ml}/\text{min}$, DC 组 $66.21 \pm 13.5\text{ml}/\text{min}$, GC 组 $70.71 \pm 9.4\text{ml}/\text{min}$, PC 组 $61.75 \pm 10.77\text{ml}/\text{min}$ 。TC 组化疗后肾小球滤过率较前下降 $7.33 \pm 2.46\text{ml}/\text{min}$, DC 组化疗后肾小球滤过率较前下降 $5.61 \pm 2.63\text{ml}/\text{min}$, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); GC 组及 PC 组化疗前后肾小球滤过率改变差异无统计学意义($P > 0.05$); TC 组化疗后肾小球滤过率下降程度高于 DC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对于非小细胞肺癌合并慢性肾衰竭(代偿期)患者,使用 GC、PC 方案化疗对肾功能无明显不良影响,而 TC、DC 方案可能引起肾功能下降,其中 TC 方案引起的肾功能不良反应程度高于 DC 方案。

关键词 非小细胞肺癌 慢性肾衰竭 培美曲塞 吉西他滨 多西他赛 紫杉醇

中图分类号 R730.53

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.038

Effect of Different Chemotherapy on the Renal Function of the Lung Cancer Patients Combined with Chronic Renal Failure. Zhao Yanyi, Bu Qing, Li Kanghui, et al. Department of Oncology, Affiliated Hospital of Guilin Medical University, Guangxi 541001, China

Abstract Objective To investigate the effect of different chemotherapy (TC, DC, GC, PC) on the renal function of the lung cancer patients combined with chronic renal failure (compensated stage). **Methods** Sixty seven cases of non-small cell lung cancer patients were selected for their first chemotherapy treatment, all of whom combined with the chronic renal failure (compensated stage) before chemotherapy. Their age ranged from 41 to 70. According to the chemotherapy scheme, they were divided into four groups: (1) TC group: taxol $135\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + carboplatin AUC 5, d1, 21 days repeat; (2) DC group: docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + carboplatin AUC 5, d1, 21 days repeat; (3) GC group: gemcitabine $1000\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 8 + carboplatin AUC 5, d1, 21 days repeat; (4) PC group (limited to non-squamous carcinoma): pemetrexed $500\text{mg}/\text{m}^2$, d1 + carboplatin AUC 5, d1, 21 days repeat. The glomerular filtration rate which representing the renal function was detected before as well as after the second cycles of chemotherapy, compared the change of renal function in patients involved different chemotherapy scheme. **Results** Before the treatment, the glomerular filtration rate of four groups were: TC group ($77.1 \pm 16.41\text{ml}/\text{min}$), DC group ($71.82 \pm 12.41\text{ml}/\text{min}$), GC group ($74.86 \pm 10.42\text{ml}/\text{min}$), PC group ($59.45 \pm 9.07\text{ml}/\text{min}$); after the second cycle chemotherapy, the glomerular filtration rate respectively were ($69.76 \pm 8.89\text{ml}/\text{min}$ (TC group), ($66.21 \pm 13.5\text{ml}/\text{min}$ (DC group), ($70.71 \pm 9.4\text{ml}/\text{min}$ (GC group), ($61.75 \pm 10.77\text{ml}/\text{min}$ (PC group). The glomerular filtration rate of TC group decreased by ($7.33 \pm 2.46\text{ml}/\text{min}$) after chemotherapy, as well as the glomerular filtration rate of DC group decreased by ($5.61 \pm 2.63\text{ml}/\text{min}$), and both of them were statistically significant ($P < 0.05$). The glomerular filtration rate changed in GC group and PC group had no statistical significance ($P > 0.05$). The glomerular filtration rate of TC group decreased more than that of DC group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** For non-small cell lung cancer patients who complicated with chronic renal failure (compensated stage), the use of GC, PC scheme has no significant adverse effect on their renal function, but TC, DC scheme

基金项目:广西医药卫生自筹经费计划课题资助项目(Z2014322)

作者单位:541001 桂林医学院附属医院肿瘤科(赵燕仪、卜庆、石援援),肾内科(李康慧)

通讯作者:赵燕仪,电子信箱:164005795@qq.com

may cause decline in renal function. The declining degree of TC scheme is higher than that of DC scheme.

Key words Non – small cell lung cancer; Chronic renal failure; Pemetrexed; Gemcitabine; Docetaxel; Paclitaxel

肺癌发生率高,居全部恶性肿瘤之首。近年来,随着我国慢性肾脏病的发生率增加,同时罹患肺癌及慢性肾衰竭的患者数量呈逐渐增多趋势。本研究选择 67 位初治非小细胞肺癌(NSCLC)合并慢性肾衰竭(代偿期)的患者,观察其化疗前后肾功能变化,化疗方案涵盖目前常用的 TC(紫杉醇+卡铂)、DC(多西他赛+卡铂)、GC(吉西他滨+卡铂)、PC(培美曲塞+卡铂),评价指标采用肾小球滤过率。根据患者化疗前后肾功能变化情况,讨论不同方案对非小细胞肺癌合并慢性肾衰竭(代偿期)患者肾功能的影响及程度,以此作为相关患者选择最佳化疗方案的参考。

资料与方法

1. 一般资料:收集笔者医院 2012 年 1 月~2014 年 6 月收治的 NSCLC 患者相关病历资料,入组标准:病理或细胞学检查证实为 NSCLC,多科会诊后确定为不可手术的ⅢA~Ⅳ期,肾功能处于慢性肾衰竭代偿期,拟行首次化疗,预计生存期大于 3 个月,ECOG 评分 0~2 级,血常规、肝肾功能、心电图均正常,无化疗禁忌证,签署知情同意书明确表示愿意参与临床医学研究。排除标准:在化疗过程中,一旦出现肾小球滤过率<50ml/min,立即停止化疗,不予入组评价,因其他原因不能顺利完成第 1、2 个疗程化疗者均不予入组评价。有 67 位患者顺利完成 2 个疗程化疗,其中,TC 组男性 9 例,女性 4 例;患者年龄 42~68 岁,平均年龄 52.5 岁;组织类型:鳞癌 8 例,腺癌 5 例;TNM 分期:ⅢB 期 3 例,Ⅳ期 10 例;DC 组男性 11 例,女性 6 例;患者年龄 48~70 岁,平均年龄 57.6 岁;组织类型:鳞癌 10 例,腺癌 7 例;TNM 分期:ⅢA 期 2 例;ⅢB 期 4 例,Ⅳ期 11 例;GC 组男性 14 例,女性 8 例;年龄 41~67 岁,平均年龄 53.1 岁;组织类型:鳞癌 12 例,腺癌 10 例;TNM 分期:ⅢA 期 1 例;ⅢB 期 4 例,Ⅳ期 17 例;PC 组男性 8 例,女性 7 例;年龄 45~70 岁,平均年龄 55 岁;组织类型:均为腺癌;TNM 分期:均为Ⅳ期。4 组病例一般资料及临床病理特征统计学分析差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2. 治疗方法:TC 组:紫杉醇 135mg/m²,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 500ml 中静脉滴注 4~6h,化疗前 6、12h 口服地塞米松、法莫替丁行预处理,用药前 30min 肌内注射苯海拉明 40mg、静脉滴注法莫替丁 20mg,卡铂 AUC 5,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注;DC 组:多西他赛 75mg/m²,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注 1h,使用前 1 天开始口服地塞米松预脱敏,7.5 毫克/次,2 次/天,连服 3 天,卡铂 AUC 5,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注;GC 组:吉西他滨 1000mg/m²,第 1、8 天加入 0.9% 氯化钠注射液 100ml 静脉滴注,卡铂 AUC 5,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注;PC 组:培美曲塞 500mg/m²,第 1 天加入

0.9% 氯化钠注射液 100ml 静脉滴注,培美曲塞用药前 1 周始,补充维生素 B₁₂ 1000μg,每 3 周 1 次,叶酸 400μg/d,卡铂 AUC 5,第 1 天加入 5% 葡萄糖注射液 250ml 静脉滴注;4 种方案均以 21 天为 1 个周期。

3. 肾功能状态评价:评估时间:首次化疗给药前 1 天,第 2 次化疗给药后第 15 天。观察指标:测定血清肌酐,用中国人群改良的 MDRD 公式 1 计算出肾小球滤过率,用肾小球滤过率代表患者肾功能,比较 4 组患者首次化疗前后肾功能的变化,肾小球滤过率下降提示具有肾毒性,下降程度与肾毒性大小呈正相关。相关标准及公式:肾衰竭代偿期评价标准:肾小球滤过率 50~80ml/min;中国人群改良的 MDRD 公式 1^[1]: $c-aGFR[ml/(min \cdot 1.73m^2)] = 186 \times (Scr)^{-1.154} \times (年龄)^{-0.203} \times (0.742 女性) \times (1.233 中国人)$ (GFR 为肾小球滤过率,Scr 为血清肌酐(mg/dl),年龄以岁为单位)。

4. 化疗时对肾功能的保护措施:化疗前充分评估肾脏损害情况及其他加重化疗药物肾毒性的因素,避免合用其他肾毒性大的药物,加用肾脏保护药物,补充液体,保证患者血容量,预防溶瘤综合征。化疗期间严密监测肾小管功能、尿蛋白和血清肌酐,以及尽早发现肾脏损害,一旦出现化疗药物肾毒性应暂停或终止化疗。

5. 统计学方法:采用 SPSS 13.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用 *F* 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1.4 组方案化疗前后患者肾小球滤过率变化情况:治疗后,TC 组肾小球滤过率较前下降 $7.33 \pm 2.46ml/min$,DC 组肾小球滤过率较前下降 $5.61 \pm 2.63ml/min$,差异均有统计学意义($P<0.05$);GC 组及 PC 组化疗前后肾小球滤过率改变差异均无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 4 组方案化疗前后肾小球滤过率的变化

分组	例次	肾小球滤过率 (ml/min)			<i>P</i>
		治疗前均值	治疗后均值	差值	
TC	13	77.1 ± 16.41	69.76 ± 8.89	7.33 ± 2.46	0.015
DC	17	71.82 ± 12.41	66.21 ± 13.5	5.61 ± 2.63	0.028
GC	22	74.86 ± 10.42	70.71 ± 9.4	4.14 ± 3.82	0.537
PC	15	59.45 ± 9.07	61.75 ± 10.77	2.3 ± 1.12	0.202

2. TC 组与 DC 组化疗前后肾小球滤过率变化的比较:TC 组化疗后肾小球滤过率下降程度高于 DC 组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 TC 组与 DC 组化疗前后肾小球滤过率变化程度的比较

分组	例次	肾小球滤过率 (ml/min)			P
		治疗前均值	治疗后均值	差值	
TC	13	77.1 ± 16.41	69.76 ± 8.89	7.33 ± 2.46	0.01
DC	17	71.82 ± 12.41	66.21 ± 13.5	5.61 ± 2.63	

讨 论

近年来我国肺癌发生率的大幅增长以及慢性肾脏病主要危险因素(年龄增加、高血压、血糖血脂异常、代谢综合征等)逐年增多,而同时罹患肺癌及慢性肾衰竭患者的数量呈不断增加趋势^[2,3]。如何对该类患者进行抗肿瘤治疗正成为研究、讨论的热点问题。

在临床上,当恶性肿瘤患者合并慢性肾衰竭时,由于担心化疗药物对肾功能的影响以及化疗的不良反应加重等问题,常使这些患者丧失化疗的机会。近年来,越来越多的文献开始报道对慢性肾衰竭(代偿期)肿瘤患者进行化疗的试验研究及临床经验。Ying 等^[4]观察到,对慢性肾衰竭(代偿期)的老年肿瘤患者使用包括紫杉类、吉西他滨、奥沙利铂、5-氟尿嘧啶、伊立替康、长春碱类和激素及靶向治疗药物如利妥昔单抗等在内的抗肿瘤药物时,经过适当的预防措施(如药物选择和剂量调整、补充血容量和加用肾脏保护药),取得了一定疗效。也有不少研究者报道,有的患者诊断恶性肿瘤时肾衰竭已处于终末期,根据所选药物的药代动力学特点和患者一般状况进行合理安排,在血透同时进行化疗,患者能够顺利完成化疗,部分患者化疗后疾病稳定或部分缓解^[4~6]。这些研究均提示,临床上只要充分做好对肾功能的评估,选择正确的化疗方案并采取有效的预防措施,很多存在慢性肾衰竭的恶性肿瘤患者是可以耐受化疗并取得较好疗效的。目前,此类研究最多见的观察病种为多发性骨髓瘤,少见乳腺癌、泌尿上皮癌^[7~12]。尚未发现国内病死率最高恶性肿瘤——非小细胞肺癌的相关报道。

在非小细胞肺癌的治疗中,NCCN 指南推荐的一线、二线化疗方案包括吉西他滨+铂类(GP/GC)、紫杉醇+铂类(TP/TC)、多西他赛+铂类(DP/DC)、培美曲塞+铂类(PP/PC)。其中涉及的几种抗肿瘤药物均有可能造成肾损伤,联合用药时肾脏毒性可增加。

有不少研究对类似的联合用药出现肾损伤情况进行过比较,如吉西他滨和多西他赛联合卡铂两组在治疗非小细胞肺癌时有效率较接近,但多西他赛联合

卡铂肾功能损伤发生率更高;吉西他滨联合顺铂方案和多西他赛联合顺铂方案治疗非小细胞肺癌时的肾损伤情况两组比较差异均无统计学意义;培美曲塞联合奥沙利铂方案与吉西他滨联合奥沙利铂方案治疗老年晚期肺腺癌的疗效相似,但培美曲塞联合奥沙利铂方案方案较吉西他滨联合奥沙利铂方案的肾损伤较轻^[13~15]。以上部分研究结果有差异的原因,可能是由一些研究中样本例数不足或者研究条件、设计方法的不同所致,但也可据此推断,3种药物与铂类联合用药时对肾功能不良影响的排序情况可能为,培美曲塞<吉西他滨≤多西他赛。但在非小细胞肺癌合并慢性肾衰竭(代偿期)患者中,是否仍有以上规律不得而知。

由于卡铂的肾脏毒性明显低于顺铂,大部分临床医生倾向于选择卡铂治疗恶性肿瘤且合并慢性肾衰竭的患者,笔者对常用的 TC、DC、GC、PC 方案进行了观察。结果显示,GC 组患者化疗后肾小球滤过率较前下降 $4.14 \pm 3.82 \text{ ml/min}$,PC 组患者化疗后肾小球滤过率较前上升 $2.3 \pm 1.12 \text{ ml/min}$,但两组肾小球滤过率变化差异均无统计学意义($P > 0.05$),提示该两种方案对肾功能无明显影响,而 TC 组患者化疗后肾小球滤过率较前下降 $7.33 \pm 2.46 \text{ ml/min}$,DC 组患者化疗后肾小球滤过率较前下降 $5.61 \pm 2.63 \text{ ml/min}$,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示该两种方案化疗有可能引起肾功能下降;进而对肾功能出现下降的两个组别(TC 组与 DC 组)进行了统计学比较,发现 TC 组化疗后肾小球滤过率下降程度高于 DC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 TC 组患者化疗后肾功能受到的不良影响要大于 DC 组。因此,笔者认为,对于非小细胞肺癌合并慢性肾衰竭(代偿期)患者,可推荐 GC、PC 方案作为一线化疗方案,若患者不能接受 GC、PC 方案化疗,可依次考虑予 DC、TC 方案化疗。

参考文献

- 1 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595
- 2 Chang S, Dai M, Ren JS, et al. Estimates and prediction on incidence, mortality and prevalence of lung cancer in China in 2008[J]. Chin J Epidemiol, 2012, (04): 391-394
- 3 Tang S. Research progress of epidemiological of chronic kidney disease[J]. Chinese Journal of New Medicine, 2011, 4(5): 478-481
- 4 Ying HY, Lin Y, Chen SC. Influence of chemotherapy on renal function in elder patients with neoplasms and renal insufficiency[J]. Oncology Progress, 2010, 8(6): 607-612
- 5 Boesler B, Czock D, Keller F, et al. Clinical of haemodialysis patients with malignancies and dose-adjusted chemotherapy [J]. Nephrol

- Dial Transplant, 2005, 20(6): 1187 - 1191
- 6 Feldman G, Natterman J, Gerhardt T, *et al.* Partial remission of a newly diagnosed diffuse large B - cell non - Hodgkin's lymphoma in a hemodialysis patient after administration of immune - chemotherapy with rituximab - CHOP [J]. *Int Jnl Lab Hem*, 2007, 29: 469
 - 7 程瑶, 李鹏, 胡毅. 肾康注射液对轻度肾功能不全化疗患者肾功能的影响[J]. *贵阳医学院学报*, 2013, 38(3): 318 - 320
 - 8 Li SQ, Pan Q, Lin YX, *et al.* Clinical study of dialysis to cancer patients with hypercalcemia and renal insufficiency before chemotherapy [J]. *Hebei Medicine*, 2011, 17(1): 26 - 28
 - 9 Li J, Zhou DB, Jiao L, *et al.* Efficacy and safety of high - dose dexamethasone - based regimens in the newly diagnosed multiple myeloma patients with renal impairment[J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2009, 31(5): 567 - 569
 - 10 Du M, Qu HY, Wang Y, *et al.* The chemotherapy of breast cancer in patients with renal dysfunction[J]. *Chinese Clinical Oncology*, 2010, 15(6): 549 - 551
 - 11 Zhang YZ, Hou J, Zhou F, *et al.* Comparison of the clinical efficacy of bortezomib and thalidomide - based chemotherapy for multiple myeloma patients with renal insufficiency[J]. *Journal of Clinical Hematology*, 2011, 24(7): 404 - 407
 - 12 傅槟槟, 万建新, 陈君敏, 等. 多发性骨髓瘤并发肾功能不全 48 例临床分析[J]. *中外医疗*, 2009, 36: 4 - 5
 - 13 赵光强. 吉西他滨与多西他赛联合卡铂治疗晚期非小细胞肺癌的疗效观察[J]. *云南医药*, 2010, 31(1): 22 - 25
 - 14 郝雁冰, 王丽. 顺铂联合吉西他滨与联合多西紫杉醇治疗晚期非小细胞肺癌疗效观察[J]. *河北医药*, 2011, 33(12): 1768 - 1770
 - 15 王义俊. 培美曲塞联合奥沙利铂与吉西他滨联合奥沙利铂治疗老年晚期肺腺癌[J]. *中国医药科学*, 2011, 1(24): 14 - 16
- (收稿日期: 2014 - 09 - 28)
(修回日期: 2014 - 10 - 16)

超高龄患者股骨头置换术后计划性转入 ICU 临床研究

卢法远 沈烨渠 张家毓 周小芳 张秋子

摘 要 **目的** 探讨超高龄患者股骨头置换术后计划性转入重症监护室(ICU)对预后的影响。**方法** 回顾性分析 54 例超高龄股骨头置换术后患者的临床资料,其中术后计划性转入 ICU 的患者 26 例为治疗组,术后非计划性转入 ICU 的患者 28 例为对照组。转入 ICU 后均采用心肺功能支持、控制感染、营养支持、预防深静脉血栓形成等综合 ICU 治疗。比较两组患者的住院时间、总费用、病死率 3 项指标。**结果** 对照组患者的住院时间、总费用两项指标均大于治疗组($P < 0.05$)。**结论** 超高龄患者股骨头置换术后计划性转入 ICU 综合治疗能够缩短住院时间,减少总费用,安全性较好。

关键词 超高龄 重症监护室 股骨头置换术

中图分类号 R592; R681.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.04.039

Clinical Research of Planned ICU Transfer after Artificial Femoral Head Replacement in the Super Elderly. Lu Fayuan, Shen Yequ, Zhang Jiayu, *et al.* *Intensive Care Unit, The 188th Hospital of People's Liberation Army, Guangdong 521000, China*

Abstract Objective To explore the influence of planned intensive care unit (ICU) transfer after artificial femoral head replacement in the super elderly on the prognosis. **Methods** The clinical data of 54 cases over super elderly patients after artificial femoral head replacement were reviewed retrospectively. A total of 26 cases planned transferred into ICU after operation were divided into treatment group; 28 cases unplanned ICU transfer were divided into control group. The patients who were transferred into ICU were given multimodality treatment such as cardiopulmonary support/infection control/nutritional support and deep vein thrombosis prevention. We compared the three indexes including the time of hospital stay/the total cost of hospitalization and the fatality rate. **Results** Both the time of hospital stay and the total cost of hospitalization in control group were obviously higher than those of treatment group ($P < 0.05$). **Conclusion** The programmed general treatment of intensive care unit (ICU) transfer after artificial femoral head replacement in the super elderly can shorten mean length of hospital stay of patients, reduce the total cost, and the security was better.

Key words Super elderly; Intensive care unit; Artificial femoral head replacement

作者单位: 521000 潮州, 中国人民解放军第 188 医院重症医学科(卢法远、沈烨渠、周小芳、张秋子); 510450 广州医科大学卫生职业技术学院(张家毓)

通讯作者: 张秋子, 主任医师, 电子信箱: zqzi_199@126.com