

芪苓汤预防高剂量顺铂肾毒性的 临床和实验研究

程剑华* 张所乐* 黄兆明* 龙浩*

竺家琍* 赵德慧** 王 晓* 朱力平* 刘伟新* 黎治平*

摘要 临床观察到芪苓汤与高剂量顺铂合用时,BUN、Cr 无一例异常,生化检测指标有改善,且有明显利尿作用,水化对照组效果较差。实验证实,芪苓汤可预防和减轻顺铂对大鼠的肾损害。

主题词 顺铂/毒性 肾疾病/化学诱导 @ 芪苓汤

化学治疗是治疗恶性肿瘤的主要方法之一。顺铂(Cisplatin,PDD)是70年代初进入临床的新型抗癌药。临床研究认为,高剂量顺铂的疗效更好^[1],但其对肾脏的毒性更大,是临床应用受限制的主要因素。我们自1989年起,采用多项指标综合观察中药复方预防高剂量顺铂所致肾毒性的临床和实验研究,现报告如下。

1 临床研究

1.1 临床资料:选择1990年8月~1991年11月在我院中西医结合科接受高剂量顺铂($60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$)治疗,疗前尿素氮、肌酐正常的各种肿瘤患者为观察对象,随机分为中药预防观察组(简称观察组)和水化治疗对照组(简称对照组)。观察组49例,其中男41例,女8例;年龄18~73岁,中位数为47岁;生存质量按卡氏分级标准估评,中位数为70分;观察病种有肺癌19例,鼻咽癌14例,食管癌2例,肠癌5例,乳腺癌2例,胃癌4例,其他癌3例。对照组46例,其中男43例,女3例;年龄23~73岁,中位数为48岁;生存质量卡氏分级中位数为70分;病种有肺癌14例,鼻咽癌18例,食管癌5例,肠癌4例,乳腺癌1例,胃癌2例,其他癌2例。

1.2 治疗方法:顺铂为齐鲁制药厂生产。所有方案均是以顺铂为主的联合化疗,3~4周为一周期,每周第1天或第3天使用顺铂,其剂量

为 $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ 。治疗过程中不用氨基甙类及头孢菌素类抗生素。观察组用顺铂,每天输液量为1000ml,连用2天。化疗前1天开始服芪苓汤,每日1剂,分2次服,连服5~7天。芪苓汤由黄芪、茯苓、白术、党参、甘草等组成。对照组采用国内各大医院常用的水化疗法,输液3天,第1天输液量约3500~4000ml,第2、3天输液量约1500~2000ml,同时给予利尿和止吐治疗。

1.3 观察指标:观察治疗前后的血尿素氮(BUN,正常值 $3.2\sim 7.0\text{mmol}/\text{L}$)、血肌酐(Cr,正常值 $88\sim 177\mu\text{mol}/\text{L}$)、血 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG,正常值 $1.71\sim 3.55\mu\text{g}/\text{ml}$)、血氨基葡萄糖苷酶(血NAG,正常值 $23\pm 4\text{U}$)、尿氨基葡萄糖苷酶(尿NAG,正常值 $14.8\pm 5\text{U}$)、尿蛋白(正常值 $0\sim 20\text{mg}/\text{dl}$)、24小时尿量(ml)、肾图(包括肾血流量、肾脏指数、分浓缩率、半排时间、尿残留率、峰时等)。于治疗前和每周期使用顺铂后对上述各指标进行检查。

1.4 观察结果:观察组49例和对照组46例各治疗73个周期。BUN、Cr两组各观察73个周期;血 β_2 -MG、血NAG、尿NAG、尿蛋白等两组各观察20~30个周期。治疗前后两组各项指标的检测结果见表1。

表1示,治疗前后比较,观察组的BUN、Cr、血 β_2 -MG、尿NAG均值治疗后均有所下降,血NAG稍有升高,但均无显著性差异,观察治疗后BUN、Cr均无1例异常;对照组治疗后BUN、Cr均值均略有上升,其中有4例轻度异常,血 β_2 -MG、血NAG和尿NAG值稍下降。治疗后两组比较,观察组的BUN、Cr均较对照组明显下降($P<0.05$ 、 $P<0.01$)。两组病后尿蛋白含量均较治疗前有明显降低。

* 江西省肿瘤医院,江西南昌市北京东路(330029)

** 江西省老干部局

收稿日期:1992-03-12;修回日期:1993-02-21

表1 治疗前后两组各项指标检查结果比较

	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	血 β_2 -MG (μ g/ml)	血 NAG (U)	尿 NAG (U)
对照组					
疗前	4.91 $\pm$ 1.16(73)	120.5 $\pm$ 24.5(73)	3.64 $\pm$ 1.22(24)	27.2 $\pm$ 11.3(29)	18.4 $\pm$ 10.9(26)
疗后	5.04 $\pm$ 1.37(73)	120.8 $\pm$ 27.6(73)	3.16 $\pm$ 1.19(28)	25.6 $\pm$ 9.84(29)	16.3 $\pm$ 9.84(29)
治疗组					
疗前	4.58 $\pm$ 1.13(73)	111.0 $\pm$ 22.6(73)	3.34 $\pm$ 2.05(28)	23.3 $\pm$ 11.6(29)	25.8 $\pm$ 21.1(25)
疗后	4.52 $\pm$ 1.10(73)*	109.0 $\pm$ 20.5(73) Δ	3.08 $\pm$ 1.79(28)	25.9 $\pm$ 11.2(29)	19.0 $\pm$ 14.6(28)

注:(1)表内数字为均值 $\pm$ 标准差(例数);(2)与对照组疗后比较:* $P<0.05$, $\Delta P<0.01$

观察组治疗前后肾图检查均正常者 11 例;治疗前肾图检查有肾损害 2 例,治疗后 1 例改善,1 例无变化;治疗前未检查,治疗后肾图检查有肾损害 3 例。观察组病例每日输液 1000ml,服中药煎剂 500ml,治疗后平均每日尿量为 2663ml;对照组每日输液 3250ml,治疗后平均每日尿量为 3592ml。表明中药芪苓汤有明显利尿作用。

2 实验研究

2.1 材料和方法:选 Wistar 大鼠,体重 85~120g,雌雄各半,在一般条件下饲养。芪苓汤由黄芪、茯苓、泽泻、白术、党参、甘草等组成,经煎沸浓缩制成,每毫升含生药 2g。取顺铂 100mg,加生理盐水稀释后使每毫升含顺铂 1mg。

将大白鼠随机分成三组:正常组、治疗组和造模组。造模组和治疗组均在第 4~6 天每天皮下注射顺铂 0.5mg/只以造成肾功能衰竭。治疗组第 1~7 天每天用芪苓汤 1ml/只灌胃,正常组和造模组每天给予等量葡萄糖盐水灌胃。所有大鼠均于第 8 天用乙醚麻醉,称体重后分离颈总动脉,取血测 BUN、Cr、NAG、 β_2 -MG,然后解剖,取出肾脏,左肾制成匀浆,测定 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶活性,右肾用 10%福尔马林溶液固定以制病理切片。

2.2 实验结果:造模组大鼠于注射顺铂后当天或第 2 天,开始出现摄食量减少,并出现倦缩不动、毛色失常、竖毛拱背、行动迟缓等症状。正常组动物无此现象,治疗组动物基本无此现象。

实验前各组体重均无显著性差异。实验第 8 天,正常组 8 只鼠体重平均增加 17.7 $\pm$ 3.99g(均差值 $\pm$ 标准误,下同),治疗组 10 只鼠体重

平均增加 10.9 $\pm$ 2.14g,造模组 9 只鼠平均增加 2.1 $\pm$ 2.9g。实验前后各组自身比较,正常组和治疗组动物体重增加显著(P 均 <0.01),造模组动物体重增加不明显($P>0.05$)。组间比较,治疗组与正常组比较,体重增加的差别不显著($P>0.05$),治疗组与造模组比较,体重增加的差别显著($P<0.05$)。

三组动物均于实验第 8 天,取血观察生化指标变化并进行组间比较。结果见表 2。治疗组与造模组的各项生化指标比较表明,治疗组的 BUN 明显降低($P<0.05$),Cr 虽有降低但不显著($P>0.05$),NAG 和 β_2 -MG 均较造模组明显下降(P 均 <0.01)。

表2 各组动物生化指标比较(M $\pm$ SD)

项 目	正常组 (8 只鼠)	造模组 (9 只鼠)	治疗组 (10 只鼠)
BUN(mmol/L)	6.84 $\pm$ 4.49	27.3 $\pm$ 17.2*	13.0 $\pm$ 5.21* Δ
Cr(μ mol/L)	175 $\pm$ 56.1	345 $\pm$ 224	243 $\pm$ 175
NAG(U)	26.7 $\pm$ 2.46	77.2 $\pm$ 7.49*	40.2 $\pm$ 6.77* Δ
β_2 -MG(μ g/ml)	0.30 $\pm$ 0.27	0.68 $\pm$ 0.23*	0.37 $\pm$ 0.21 Δ

与正常组比较:* $P<0.05$, $\star P<0.01$

与造模组比较: $\Delta P<0.05$, $\Delta P<0.01$

三组动物于实验第 8 天取出左肾,制成匀浆,测定 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶活性,其结果正常组 4 只鼠平均为 10.2 $\pm$ 2.30 μ mol/mg(均值 $\pm$ 标准差,下同)、造模组 6 只鼠平均为 2.40 $\pm$ 1.27 μ mol/mg、治疗组 10 只鼠平均为 6.54 $\pm$ 4.32 μ mol/mg。经统计学处理,治疗组明显高于造模组($P<0.05$)。同时取出右肾作活体切片检查。结果显示,正常组动物肾小管、肾小球均正常。造模组动物肾小管显著肿胀,肾皮质浊肿,

部分上皮细胞呈气球样变和损伤坏死,有蛋白和红细胞管型,治疗组肾小管和肾小球病变轻微,仅有部分上皮细胞呈气球样变,偶有上皮细胞脱落,蛋白管型较少。

3 讨论

肾毒性是顺铂的主要毒副作用之一。国内公认的是水化利尿脱水可基本解决高剂量顺铂的肾毒性^[2],但此方法需静点液体约4000ml。我们用中药芪苓汤预防高剂量顺铂的肾毒性,疗效优于水化利尿脱水,静点液体仅需1000ml,适应范围扩大,易为病人接受。

应用芪苓汤治疗的观察组,治疗后BUN、Cr无1例异常,且BUN、Cr、血 β_2 -MG、尿NAG均值均有所下降,而水化治疗的对照组治疗后BUN、Cr均值略有上升。说明芪苓汤有促进肾脏BUN、Cr等非蛋白氮的清除作用。

动物实验也证明,芪苓汤可以预防和减轻顺铂对大鼠的肾损害。本实验证明顺铂能显著抑制大鼠肾脏生物膜 Na^+ - K^+ ATP酶活性,而芪苓汤可以降低顺铂对 Na^+ - K^+ ATP酶活性

的抑制。芪苓汤预防顺铂所致肾毒性机理之一,可能是通过调节机体的能量代谢来实现。

芪苓汤有健脾益气利水之功效。方中黄芪有明显的利尿作用^[3],茯苓等有通过抑制肾小管对 Na^+ 的再吸收而产生利尿作用^[3]。临床观察表明芪苓汤有明显利尿作用,通过利尿以预防和减轻肾毒性。

本研究表明,芪苓汤是预防和治疗大剂量顺铂所致肾毒性的有效方法,疗效优于水化利尿脱水法,值得推广,其机理有待进一步研究。

4 参考文献

- 1 周际昌,等.高剂量顺铂为主联合化疗对恶性肿瘤的治疗评价.中华肿瘤杂志1987;9(2):136.
- 2 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.
- 3 王筠默,等.中药药理学.上海科技出版社,1985:111,51.

本研究为江西省卫生厅资助的科研课题。实验工作得到江西中医学院余运初教授、周楚华副教授、吴举安主任技师以及我院曾广寅副主任医师、黄作美副主任、徐正副主任和吴秋宝、袁水斌、王启伟、赵华、孟惠琴、涂侃等同志的大力帮助,特此致谢

消瘀止血法治疗肺结核咯血的体会

周喜财¹ 李立凯¹ 董良杰² 徐世龙²

清·唐容川《血证论》在“吐血篇”的治疗中提出了“止血、消瘀、宁血、补虚”四大原则,我们应用消瘀法治疗肺结核咯血收到了很好的效果。特介绍于下:

周××,57岁,于1990年5月23日住院。患肺结核20余年,3年前做右上叶切除术,近半年结核复发,合并咯血,量时多时少,呈暗红色,有时有血块。经用脑垂体后叶素、百合固金丸等中西药治疗,虽咯血量有所减,但始终痰血,呈暗红色,并伴有胸痛、气短、咯黄痰,经抗结核、消炎、止血治疗无效。口唇有轻度发绀,舌质绛,有瘀斑、微黄苔,脉沉涩。辨证为肺血离经,瘀血乘肺,阻塞肺道,血难归经,属血瘀型咯血。以消瘀止血法治疗。药用三七10g,当归15g,生地15g,牛膝15g,红花15g,桃仁15g,桔梗15g,麦冬25g,甘草10g,水煎服。5

剂后血止,去桃仁、红花,加阿胶、杏仁连服7剂止。随访2年,咯血未发。

按:咯血是肺结核常见合并症,滋阴清热止血是世医之常,但对长期反复小量咯血者虽有低热、盗汗等症状,治以滋阴止血疗效有时不佳,本例就是如此。本例病人反复咯血半年,血呈暗红色,时有血块,舌质绛有瘀斑,并有胸痛、口唇发绀,脉沉涩,这些均为长期咯血所致血瘀之征,实为离经之血瘀阻脉络,瘀血乘肺所致,并为再次咯血的主要因素,如不解决,咯血岂能自止。所以此时咳血是标,瘀血是本,消瘀才是止血的关键。但消瘀不能过猛,滋阴还须清热。此例我们重用了麦冬、生地、当归,既有润肺而清余热之功,又能护肺以防再受虚热所伤之效。消瘀我们选择了三七,取其止血而不留瘀,活血而不妄行的特性。同时配用桃仁、红花,又加桔梗之性升,牛膝之性降,使之气血升降条达,脉络疏通,达到祛瘀止血的目的。如瘀久化热,应加清热之品;如兼有气虚者,应酌加补气药物。

1 黑龙江省肇东市绥化地区第一医院,黑龙江肇东市(151100)

2 黑龙江省肇东市中医院

(收稿日期:1992-07-27;修回日期:1992-09-08)

ABSTRACTS OF ORIGINAL ARTICLES

Clinical Studies on Actions of Replenishing Kidney and Essence on Brain Function in the Elderly

Wang Xuemei Xie Zhufan

By using "Solution of Five Seeds for Reproduction" as the representative recipe administered for 6 weeks, it has been observed that there were improvements in instantaneous memory, segmental memory in logical stories, prolongation in the time of standing on a single foot with closed eyes amelioration in trembling of hands and degree of senility of deficient kidney. There was no significant difference between the results before and after the treatment.

Authors' Address: Institute of Integrated Chinese and Western Medicine, Beijing Medical University, 100034

Key Words: Replenishing Kidney Kidney Replenishing Pills of Five Seeds/therapeutic application senility/drug application

(Original article on page 347)

Toxicity of Large Dose of Cisplatin on Kidney Prevented by Decoction of Radix Astragali seu Hedysari and Poria

Chen Jianhua Zhang Suole Huang Zhaoming et. al.

Clinical observation revealed that combined use of Decoction of Radix Astragali seu Hedysari and Poria with large dose of Cisplatin, none of the cases showed abnormality in BUN, Cr. with improvement of biochemical indices, there was also diuretic actions observed. A hydration control group revealed worse result. The experiment proves that the Decoction is capable of preventing and ameliorating the harmful effect on kidney induced by Cisplatin in rats.

Authors' Address: Hospital of Oncology, Jiangxi Province, Nanchang, Jiangxi 330029

Key Words: Cisplatin/toxicity renal disease/chemical induction

(Original article on page 349)

Clinical and Experimental Studies on Biliary Stones in the Middle-aged and the Elderly Treated with Rongshiling

Wu Shengdong Wu Qiang Shao Pei et. al.

Average time of administering Rongshiling was 3.5 months and the total effective rate was 54.3%. It yielded rather satisfactory results in stones in biliary,

hepatic and common bile ducts. Lithogenic models of guinea pig showed the rate of lithogenesis in experimental group was 25%, while that of control group 70.6—86.9%. The remedy also elevated the T_3 level in serum, suggesting its probable relationship with the prevention of biliary stones.

Authors' Address: Second Clinical College, N. Bethune Medical University, Changchun, Jilin 130041

Key Words: biliary stone/TCM therapy @Rongshiling
(Original article on page 352)

Study on the Correlation Between Cold—Heat Warm—Cool Quality and Distribution of Inorganic Elements in Recipes

Li Enkuan Guan Jinghuan Jiang Baolin et. al.

By applying the methods of inter—element meter and mean line, decoction solution of 110 recipes were analysed for the characteristics of distribution of inorganic elements. In those recipes containing more warm—heat drugs, the contents of most elements were higher than the line of average value, while those with more cool—cold drugs, lower than the mean line, suggesting that the distribution value of inorganic elements may be a determining factor responsible for the cold—heat quality of a recipe.

Authors' Address: Institute of Intergration of Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430022

Key Words: Recipe/Chemical microelement/analysis Nature and taste of Chinese materia medica

(Original article on page 362)

Experimental study on AIDS Treated with Glyke

Guan Chongfen

Experimental study was made on Glyke preparation which revealed certain effect in 66 cases of AIDS treated in Tanzania. It has been proved that this preparation not only regulates the immunity of the organism, but also possesses anti—viral action, so it is a safe and effective Chinese traditional remedy for treating AIDS.

Authors' Address: Department of Immunity, Institute of Basic Theory, China Academy of TCM

Key Words: Acquired Immuno Deficiency Syndrome/TCM therapy Radix Glycyrrhiza/therapeutic application

(Original article on page 365)