

● 临床研究 ●

益肾解毒合剂防治顺铂所致急性肾损害的临床研究

蒋太生 张晓春 蒋茂剑
(江苏省高邮市中医院 高邮 225600)

摘要:目的:观察益肾解毒合剂对顺铂所致急性肾损害的防治作用。方法:82 例恶性肿瘤患者随机分为化疗加益肾解毒合剂组(A 组)和单纯化疗组(B 组),A 组 45 例,B 组 37 例。2 组患者于疗前和疗后不同时期分别测定其尿微量白蛋白与肌酐的比值(mALB/Cr)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶与肌酐比值(NAG/Cr)、尿 β₂微球蛋白与肌酐(β₂-MG/Cr)的比值、血尿素氮(BUN)和血清肌酐(SCr)。结果:A 组 2 个疗程的第 4、8、15 天的尿 mALB/Cr、NAG/Cr 和 β₂-MG/Cr 的均值明显低于 B 组各对应点的值(P<0.01)。A 组 2 个疗程的第 4 天,BUN 和 SCr 的均值低于 B 组(P<0.05),但其变化未超出正常值范围,第 8、15 天,2 组两项指标与化疗前比较及相互比较,差异无显著性(P 值均>0.05)。结论:益肾解毒合剂对顺铂所致急性肾损害有较好的防治作用。

关键词:益肾解毒合剂;顺铂;急性肾损害;中医药疗法;防治作用

Abstract: Objective:To evaluate protective effect of Yishen Jiedu mixture (YSJD) on the cisplatin (DDP)-induced acute renal damage. Methods:82 patients with malignancy were divided into two groups randomly: 45 in group A (treatment group) and 37 in group B (control group). The group A is treated by DDP-containing combination chemotherapy and YSJD. The group B is treated only by DDP-containing combination chemotherapy. The ratio of urinary micro-albumin and creatine (mALB/Cr), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase and creatine (NAG/Cr), β₂-microglobulin and creatine (β₂-MG/Cr), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were monitored at different intervals before and after treatment. The study took 2 cycles,4 weeks each cycle. Results:In the 2 cycles of treatment in both groups, the values of urinary mALB/Cr, NAG/Cr and β₂-MG/Cr on d4,d8 and d15 in group A were obviously lower than those in group B(P<0.01). On d4 the values of BUN and SCr in group A were lower than those in group B(P<0.05) and no obvious difference of BUN and SCr was found on the other corresponding day between 2 groups. Conclusion:YSJD has protective effect on the (DDP)-induced acute renal damage.

Key words: Yishen Jiedu mixture;Cisplatin;Acute Renal Damage;TCM therapy;Protective effect

中图分类号:R 692.3 文献标识码:B 文献编号: 1671-4040(2007)02-0007-03

顺铂(cisplatin,DDP)是临床运用广泛、疗效可靠的抗肿瘤药物之一,其主要毒副作用为剂量依赖的肾损害,此毒副作用常常导致化疗不能顺利进行。目前常采用大剂量水化来避免这一毒性,但老年人及原有心肺疾患者不能耐受大量液体,使顺铂的应用受到限制。因此,如何减轻其肾损害是当前的研究热点^[1-3]。从 2003 年 2 月~2006 年 2 月,作者根据中医学理论,采用自行研制的益肾解毒合剂防治顺铂引起急性肾损害,取得了较好的效果。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 临床资料 82 例均为我院住院患者,均经临床影像学、病理学检查确诊为恶性肿瘤。其中男 43 例,女 39 例;年龄 33~67 岁,平均 54.5 岁;病程 20d~3 年,平均 1.5 年;病种属食管癌 26 例,胃癌 22 例,非小细胞肺癌 18 例,小细胞肺癌 4 例,卵巢癌 9 例,乳腺癌 3 例;Karnofsky 评分均≥70 分。按随机平行的原则分为 A 组和 B 组,A 组 45 例,B 组 37 例。2 组年龄比较,无显著差异(P>0.05)。所有患者排除原发及继发的急、慢性肾脏疾患,化疗前血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)均正常,尿蛋白阴性。

1.2 方法 A 组与 B 组均为第一次使用含有顺铂 100mg/m²(每一周期总量)的方案化疗,第 1 天同样常规水化、利尿。A 组在化疗前 3d 开始服用益肾解毒合剂(由生黄芪、冬虫夏草、生大黄、白花蛇舌草等按一定比例组合而成,由我院制剂室按 GMP 标准生产),每日 2 次,每次 50mL,连续 14d。

1.3 观察指标 (1)于化疗前和化疗疗程的第 4、8、15 天各检查一次尿微量白蛋白(mALB)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 Cr 和尿 β₂-微球蛋白(β₂-MG)。mALB 采

用免疫比浊法测定;NAG 采用以 CNP-NAG(2-氯-4-硝基苯-N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷)为底物的比色法测定;尿 Cr 采用碱性苦味酸法测定;尿 β₂-MG 采用放射免疫法测定。(2)化疗前及化疗后每周查一次血尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、血清总胆固醇、甘油三酯及血钠等。

1.4 统计学分析 尿 mALB、NAG 和 β₂-MG 均用尿 Cr 含量来进行换算,以蛋白/肌酐比值表示,资料均以均数±标准差($\bar{X} \pm S$)表示。所有数据采用 SPSS 11.0 统计软件处理。差异的显著性检验均采用 t 检验进行分析。

2 结果

2.1 化疗前后尿 mALB/Cr、NAG/Cr 及 β₂-MG/Cr 的变化见表 1、表 2。2 组化疗前 mALB/Cr、NAG/Cr 及 β₂-MG/Cr 三项指标相比,差异无显著性(P>0.05)。A 组第 4 天三项指标稍有升高,未出现高峰;B 组化疗后第 4 天三项指标均有升高,并达高峰,第 8 天下降,第 15 天进一步下降;2 组化疗后第 4、8、15 天三项指标相比,A 组均低于 B 组,差异有非常显著性(P<0.01)。第 1 个疗程和第 2 个疗程结果基本一致。

表 1 2 组患者第 1 个疗程前后的尿 mALB/Cr、NAG/Cr 及

		β ₂ -MG/Cr 水平比较 ($\bar{X} \pm S$)			
时间	组别	n	mALB/Cr	NAG/Cr	β ₂ -MG/Cr
治疗前	A	45	5.4± 4.4	1.2± 0.8	0.12± 0.21
	B	37	5.9± 5.1	1.4± 1.2	0.10± 0.14
第 4 天	A	44	20.4± 19.5	1.9± 1.1	1.10± 0.89
	B	37	74.5± 24.7 [△]	3.4± 2.9 [△]	2.20± 2.43 [△]
第 8 天	A	43	18.6± 16.3	1.7± 1.6	0.56± 0.48
	B	36	60.2± 45.9 [△]	3.0± 2.8 [△]	1.79± 1.88 [△]
第 15 天	A	43	16.8± 20.8	1.1± 0.9	0.20± 0.31
	B	36	46.3± 38.8 [△]	2.1± 1.9 [△]	0.41± 0.54 [△]

注: B 组与 A 组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

表 2 2 组患者第 2 个疗程前后的尿 mALB/Cr、NAG/Cr 及 β_2 -MG/Cr 水平比较 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	mALB/Cr	NAG/Cr	β_2 -MG/Cr
治疗前	A	43	6.7± 5.6	1.3± 1.2	0.14± 0.16
	B	36	7.1± 6.5	1.5± 1.5	0.18± 0.20
第 4 天	A	43	29.5± 20.9	2.6± 2.3	1.30± 0.27
	B	35	85.6± 35.8 Δ	3.5± 3.1 Δ	2.30± 2.61 Δ
第 8 天	A	43	24.6± 21.3	2.1± 0.9	1.11± 0.71
	B	35	70.1± 62.0 Δ	2.8± 2.6 Δ	2.00± 1.88 Δ
第 15 天	A	42	18.1± 24.9	1.4± 0.8	0.32± 0.42
	B	33	52.3± 49.6 Δ	2.6± 2.0 Δ	0.90± 0.90 Δ

注: 2 组比较, $\Delta P < 0.01$ 。

2.2 化疗前后 BUN、SCr 的变化 见表 3、表 4。2 组化疗前 BUN、SCr 两项指标相比, 差异无显著性 (P 值均 > 0.05)。A 组化疗后第 4 天, BUN 和 SCr 的均值低于 B 组 ($P < 0.05$), 但其变化未超出正常值范围, 第 8、15 天, 2 组两项指标与化疗前比较及相互比较, 差异无显著性 (P 值均 > 0.05)。第 1 个疗程和第 2 个疗程结果基本一致。

表 3 2 组患者第 1 个疗程前后的 BUN、SCr 的变化 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	BUN/mmol · L ⁻¹	SCr/μmol · L ⁻¹
治疗前	A	45	10.50± 3.11	0.73± 0.19
	B	37	10.45± 3.26	0.68± 0.24
第 4 天	A	44	11.01± 3.42	0.79± 0.38
	B	37	12.12± 3.70* Δ	1.04± 0.49* Δ
第 8 天	A	43	9.94± 2.49	0.70± 0.50
	B	36	10.11± 3.65	0.82± 0.23
第 15 天	A	43	10.32± 3.90	0.77± 0.50
	B	36	9.84± 2.96	0.76± 0.20

注: 与疗前比较, * $P < 0.05$; B 组与 A 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

表 4 2 组患者第 2 个疗程前后的 BUN、SCr 的变化 ($\bar{X} \pm S$)

时间	组别	n	BUN/mmol · L ⁻¹	SCr/μmol · L ⁻¹
治疗前	A	43	10.49± 3.29	0.68± 0.32
	B	36	9.98± 3.90	0.70± 0.26
第 4 天	A	43	10.11± 3.28	0.76± 0.30
	B	35	12.88± 3.81* Δ	1.08± 0.31* Δ
第 8 天	A	43	10.94± 2.78	0.74± 0.26
	B	35	9.97± 3.45	0.81± 0.23
第 15 天	A	42	9.97± 3.08	0.76± 0.29
	B	33	10.23± 2.79	0.71± 0.34

注: 与疗前比较, * $P < 0.05$; B 组与 A 组比较, $\Delta P < 0.05$ 。

3 讨论

顺铂所致急性肾损害的病理机制有两种: (1) 顺铂可引起肾血管收缩, 使肾血流量及肾小球滤过率下降; (2) 顺铂可引起近端肾小管上皮细胞缺血、缺氧, 表现为肾小管上皮细胞急性坏死、变性、间质水肿、肾小管扩张, 严重时引起肾功能衰竭^[4-5]。

我们认为, 根据中医理论, 顺铂所致急性肾损害属中医“药毒”范畴, 据我们观察似属中医热毒。一般肿瘤患者大多为正虚邪盛, 顺铂之药毒作用一方面可以驱邪, 另一方面又易耗气伤阴, 损伤肾气, 而致邪未去, 正愈虚, 形成恶性循环, 使化疗不能顺利进行。针对此病机, 我们采用益肾解毒的方法, 主要使用中药来解顺铂的肾毒性, 用益肾的方法扶助正

气, 增加人体对药毒的抵抗能力, 我们研制的益肾解毒合剂在临床运用中取得了较好的效果。方中生大黄可解血分之毒, 清血分之热, 为君药; 辅以白花蛇舌草清热解毒作用更著; 生黄芪有益气补肾、利尿脱毒、扶正祛邪之功效; 冬虫夏草是我国名贵中药材, 有保肺益肾、秘精益气等作用; 全方组合, 具有益气补肾、清热解毒之效。我们的研究结果初步显示该方可有效防治顺铂急性肾损害, 使大部分患者得以顺利完成化疗。

现代药理及临床研究证明, 大黄主要有效成分为大黄素, 能保护肾脏, 改善肾功能^[6,7], 还能减轻正常细胞对顺铂所致 DNA 的损伤^[8]。黄芪富含的黄芪皂甙、黄芪多糖、异黄酮类化合物及硒元素等, 能清除氧自由基及脂质过氧化物, 减轻细胞膜损害, 并可减少血浆蛋白 - 顺铂复合物在肾内沉积, 还有显著利尿作用, 能增加氯化物的排泄, 达到改善肾功能的目的^[9,10], 其防护顺铂所致肾毒性的功效已得到许多临床研究的肯定^[11,12]。冬虫夏草可促进肾小管上皮细胞的修复、再生, 提高菊粉清除率, 促进滤过钠重吸收, 恢复肾小管浓缩尿能力^[13], 临床观察其对顺铂引起的肾损害亦有明显的改善作用^[14]。

为了评价益肾解毒合剂防治顺铂所致急性肾损害作用的疗效, 我们选用了尿 mALB、NAG 及 β_2 -MG 等观察指标。mALB 由于分子量较大且带负电荷, 绝大部分不能通过肾小球滤过膜, 如能在尿中发现较多的 mALB, 是反映早期肾小球受损的客观指标^[15]。尿 NAG 主要来源于肾近端小管上皮细胞, 是一种存在于溶酶体内的酸性水解酶, 由于药物损伤, 导致肾小管上皮细胞脱落、破坏, 释放到尿液中增多, 其升高能最早反映近端肾小管的损伤^[16,17]。 β_2 -MG 来源于血浆, 其异常能早期反映肾小管重吸收功能障碍^[18]。所有尿标本均同时测定尿 Cr, 计算尿 mALB/Cr、NAG/Cr 及 β_2 -MG/Cr 比值, 以消除尿量的影响^[19]。从本研究的结果可以看出, A 组尿 mALB/Cr、NAG/Cr 及 β_2 -MG/Cr 水平在治疗后各对应点与 B 组相比, 均有显著差异, 说明用益肾解毒合剂防治顺铂所致早期肾损害是有效的。

临床上反映肾功能的经典监测指标为 SCr 和 BUN, 当 SCr 和 BUN 出现异常时, 常反映肾功能损害已达到相当严重的程度^[20]。本试验 2 组 SCr 和 BUN 的疗后均值变化均未超过正常值上限, 化疗后第 4 天 B 组虽有升高, 但第 8 天恢复到化疗前水平, 与 Soejima 报道一致^[21], 化疗后第 4 天 A 组的均值显著低于 B 组, 仍能说明益肾解毒合剂的疗效。

参考文献

[1]严颖,徐兆发. 顺铂肾毒性防治方法的研究进展[J].日本医学介绍, 2003,24(8): 379
[2]Santoso JT,Lucci JA 3rd,Coleman RL,et al.Saline, mannitol, and furosemide hydration in acute cisplatin nephrotoxicity: a randomized trial[J].Cancer Chemotherapy and Pharmacology, 2003, 52(1): 13~18
[3]Arany I,Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity [J].Seminars in Nephrology, 2003,23(5): 460~464
[4]周栋,孙伟.顺铂肾毒性发病机制及其防治的研究近况[J].中国中西医结合肾病杂志,2004,5(10): 617
[5]谢立平,C Skrzek,H Wand.顺铂肾毒性早期发病机理的初步研究[J].实用肿瘤杂志,1996,11(6): 268~270
[6]张燕平.大黄治疗慢性肾功能衰竭的研究进展[J].中国中西医结合

卒中散对脑出血大鼠抓握能力的改善及血清 S100B 水平的影响

范录平¹ 叶华¹ 郭蕾² 张有超¹

(1 浙江省温州市第三人民医院 温州 325000; 2 温州医学院附属第二医院 浙江温州 325000)

摘要:目的:探讨卒中散对脑出血大鼠抓握能力的改善及血清 S100B 水平的影响,为其临床应用提供理论依据。方法:40 只 SD 大鼠随机分成假手术组、手术组、卒中散组、脑复康组,参照 Rosenberg 法制作大鼠脑出血模型,造模第 2 天测定大鼠抓握能力,用 ELISA 法检测造模后 24h 及 48h 血清 S100B 水平。结果:(1)卒中散组大鼠抓握能力明显好于手术组,两者比较有显著差异($P<0.05$)。(2)卒中散组大鼠血清 S100B 水平明显低于手术组,两者比较有显著差异($P<0.05$)。结论:卒中散能明显改善脑出血大鼠抓握能力,降低血清 S100B 水平,具有神经保护作用。

关键词:卒中散;脑出血;大鼠;动物模型;S100B;实验研究

Abstract: Objective: to investigate the Improvement of Hold-abilities of Zuzhong-powder on the intracerebral hemorrhage(ICH) rats and its effect on the serum levels of S100B protien.to provide theory basis for its clinical application. Methods: 40 SD rats were randomly divided into sham-operation group,operation group,Zuzhong-powder group,Piracetam group,The ICH model of rats were made by Rosenberg method, S100B protien was detected by ELISA method at24h、48h. to examine the Hold-abilities of rats at the second day. Results: (1) Zuzhong-powder could significantly improve the Hold-abilities of ICH rats ,comparing to the operation group ($P<0.05$). (2) The serum levels of S100B protein of Zuzhong-powder was significantly lower compared to the operation group ($P<0.05$).Conclusion: Zuzhong-powder can significantly improve the Hold-abilities of ICH rats,to decrease the serum levels of S100B protein,and protect the intracerebral nerves.

Key Words: zuzhong-powder; intracerebral hemorrhage;S100B;SD rat;rat model;experimental study

中图分类号: R 743.34

文献标识码: B

文献编号: 1671-4040(2007)02-0009-02

脑出血是中老年人的常见脑血管病,占全部脑卒中的 20%~30%,具有高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、低治愈率的特点,以往临床治疗多主张止血为主,而国内近年在对脑出血的临床与实验研究中取得很大进展。中医学在“瘀血不去,出血不止,新血不生”理论指导下,大胆引入中药活血化瘀法治疗脑出血,取得了令人瞩目的成绩。S100B 是 Moore^[1]于 1965 年首先从牛脑中提取的一种酸性蛋白,因其中性饱和硫酸铵中可完全溶解而得名,由 α 和 β 2 个亚单位组成,相对分子量是 20~25KD,属钙组合蛋白,具有重要的生物活性。它广泛分布于神经系统胶质细胞,血清含量少较难检出,而在血脑屏障破坏时血清水平可大量提高,可作为神经损伤的标志。卒中散由水蛭、大黄、地龙等组成,具有活血化瘀、利尿消肿的功效,是在中医治疗中风的理论指导下

下,经临床实践总结出的一个有效方剂。本实验旨在为其临床应用提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物分组及给药方法 健康雄性 SD 大鼠 40 只,体重(320 $\pm$ 30)g,随机分成假手术组、手术组、卒中散治疗组及脑复康对照组,卒中散治疗组按生药 1g/100g 体重灌胃,脑复康按 1g/kg 体重灌胃,假手术组及手术组每天以生理盐水灌胃,3mL/次,连续灌胃 10d 后建立动物模型,造模后第 2 天观察大鼠抓握能力,并检测手术后 24h 及 48h 血清 S100B 水平。

1.2 动物模型的建立 参照 Rosenberg 法^[2]制作大鼠脑出血模型,用 10%水合氯醛腹腔注射(3mL/kg 体重),麻醉后固定于脑立体定向仪,切开额顶部中线皮肤,暴露颅骨,以前囟为

- 杂志,1996,16(10):639
- [7]张喜平.大黄素的药理作用研究概况[J].中国药理学通报,2003,19(8):851~854
- [8]Chang LC,Sheu HM,Huang YS,et al.A novel function of emodin : enhancement of the nucleotide excision repair of UV- and cisplatin-induced DNA damage in human cells [J].Biochem Pharmacol, 1999,58(1): 49
- [9]黄涛,卢宏达,费雁,等.黄芪防护高剂量顺铂所致肾毒性的动物实验[J].中国医院药学杂志,1999,19(11):647
- [10]刘文,陈军,贾彦焱,等.黄芪注射液对顺铂化疗肾毒性减毒增效作用的临床观察[J].天津中医学院学报,2001,20(4):12~14
- [11]孔庆志,黄涛,费雁,等.黄芪对大剂量顺铂所致肾毒性防护的临床研究[J].中国肿瘤临床与康复,1999,6(3):9~10
- [12]刘美彦,侯凤英,王军芬,等.黄芪注射液对预防顺铂致早期肾损害的临床观察[J].中成药,2001,23(4):367
- [13]郑丰,杨俊伟,黎磊石.冬虫夏草治疗肾毒性急性肾功能衰竭[J].中国病理生理杂志,1994,10(3):314~318
- [14]陈妍,何伟民.冬虫夏草对顺铂所致肾损害保护的临床观察 - 附 42 例临床数据[J].江苏中医药,2003,24(12):15~16
- [15]黄穗,陈福雄,陈涛.尿微量蛋白联合尿酶检测对早期肾损害诊断初步探讨[J].广州医学院学报,2002,30(1):68~69
- [16]欧阳涓,姜悦.肾脏的损伤性诊断[J].中华检验医学杂志,2005,28(8):877~878
- [17]朱新兴,王永文,郑红英,等.肾小管损害各种早期诊断指标的评价[J].检验医学,2005,20(3):271~273
- [18]徐琴,徐笑红,范云,等.肺癌患者大剂量顺铂疗法前后血尿 β_2 微球蛋白变化观察[J].肿瘤研究与临床,2002,14(1):31~32
- [19]林青,阮诗玮,许少锋,等.尿微量蛋白联合尿酶诊断肾脏早期损伤[J].中华医学检验杂志,1999,22(1):23~25
- [20]任莉,周清华,邱萌,等.顺铂肾毒性的早期诊断[J].癌症,2000,19(8):789~791
- [21]Soejima A,Inoue t,Suzuki M, et al. Clinical investigation of cis-platinum nephrotoxicity in 249 case of primary lung cancer [J]. The Japanese Journal of Nephrology,1992,34(7):801

(收稿日期: 2006-10-30)