

• 实验研究 •

健脾益气利水汤对顺铂所致大鼠
肾毒性的预防治疗作用

江西省肿瘤医院(南昌 330029) 程剑华

内容提要 本实验对中药健脾益气利水汤预防治疗顺铂(PDD)所致大鼠肾毒性的作用机理进行了研究。结果表明:对PDD所致的肾毒性,中药复方能显著降低大鼠血清中尿素氮(BUN)、氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -mG)的含量($P < 0.05$),并能减轻PDD对大鼠肾脏 Na^+ - K^+ -ATP酶活性的抑制($P < 0.05$),病理切片也证实中药对大鼠肾脏有保护作用。提示中药健脾益气利水汤对顺铂所致大鼠肾毒性有明显的预防和治疗作用,其机理之一可能是通过调节机体的能量代谢来实现的。

关键词 中药 健脾益气利水汤 顺铂 肾毒性

顺铂(PDD)是一种广谱抗癌药,临床运用广泛。但顺铂对肾脏的毒性作用是临床应用受限制的主要因素^①。国内外学者致力于探讨顺铂的肾毒性机理及防治方法,取得了一定的进展^②。我们在临床上观察到中药复方在防治高剂量顺铂肾毒性方面有明显作用,疗效优于目前常用的水化利尿脱水方法^③。为进一步研究其对肾脏保护作用的效果并探讨其机理,我们以大白鼠进行实验研究,观察中药健脾益气利水汤治疗过程中大鼠体重、肾脏形态学、肾脏 Na^+ - K^+ -ATP酶活性及血清中BUN、Cr、NAG、 β_2 -mG的变化。现总结报告如下。

材料与方

一、试剂

1.对硝基苯-N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷(NAG测定物) 上海科技大学生物工程系研制,浙江省玉环精细化工厂生产。

2. β_2 -mG测定物 中国北方同位素公司提供。

3. Na^+ - K^+ -ATP酶活性测定试剂 ATP- Na_2 、L-组氨酸由上海生化制药厂提供。哇巴因由E·marck公司提供。标准蛋白、考马斯亮蓝G-250、其他试剂为分析纯。

二、药物制备

1.中药煎剂 健脾益气利水方由黄芪、白术、茯苓、泽泻、猪苓等组成,在江西省肿瘤医院中药房取药。将中药加60%乙醇浸48h再过滤,收集滤液,药物再加水煮沸20min,再次过滤,收集滤液,弃去残

渣。将两次滤液于45℃水浴上浓缩成每毫升含生药2g。

2.顺铂 由齐鲁制药厂生产,取PDD 100mg加0.9%生理盐水稀释成每毫升含PDD 1mg,备用。

三、实验方法

选择Wistar大鼠,从江西动物饲养中心购买。体重为85~120g,雌雄各半,在一般条件下饲养。随机分成正常组(空白对照)、造模1组、预防治疗组(预防组)、造模2组和减毒治疗组(减毒组)。造模1组和预防治疗组在第4~6天每天皮下注射顺铂0.3mg。造模2组和减毒治疗组在第1~3天每天皮下注射顺铂0.3mg。预防治疗组从第1~7天、减毒治疗组从第4~6天按体重计算每只大鼠为成人用量的25倍给药,每天用中药健脾益气利水汤1ml灌胃,造模组在同样时间内用等量的葡萄糖盐水灌胃。其他饲养条件相同。第8天将所有大鼠用乙醚麻醉后称体重,再分离颈总动脉取血测BUN、Cr、NAG、 β_2 -mG,最后解剖取出肾脏,右肾用10%福尔马林溶液固定制作病理切片,左肾配制成匀浆测定 Na^+ - K^+ -ATP酶活性。

1.肾脏 Na^+ - K^+ -ATP酶活性测定 由江西省医学院中心实验室参照胡维新法^④测定。将左肾去掉皮质及肾门结缔组织得到髓质,剪碎取100mg,加匀浆介质900ml,制成1:10匀浆,高速离心收集上清,再离心得到微粒体,然后将微粒体悬浮于上述介质中,保存在低温冰箱内,当日测定 Na^+ - K^+ -ATP酶活性,以 $\mu\text{mol}\cdot\text{pi}/\text{mg蛋白}\cdot\text{h}$ 为活性单位。

2.血BUN、Cr测定 由本院检验科按尿酶法测定。

3. 血NAG测定 由本院检验科用对硝基苯-N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷测定物检测。

4. 血 β_2 -mG 由本院核医学科用放射免疫法测定。

结 果

一、动物表现 大鼠注射PDD后当天或第2天开始出现摄食量明显减退, 行动迟缓, 蹒跚不动, 毛色失泽, 竖毛拱背, 形体消瘦。正常组无此现象, 预防治疗组基本无此现象。正常组、预防治疗组、造模1组均无死亡。造模2组从第6天起开始有大鼠死亡, 共计8只, 存活率42.86%(6/14); 减毒治疗组从第8天开始死亡, 共5只, 存活率64.29%(9/14), 减毒治疗组优于造模2组, 但无统计学意义($P>0.05$)。

二、各组大鼠体重及肾脏形态学变化 各组大鼠体重及平均增加值见表1。

表1 各组大鼠治疗前后体重比较 ($\bar{x} \pm S, g$)

组 别	鼠 数	平 均 体 重		增加平均值	P值 $\Delta\Delta$
		第1天	第8天		
正 常	8	89.1 ± 10.83	106.8 ± 18.76	17.7 ± 11.29	<0.01
预 防	10	98.2 $\pm 11.27^*\Delta$	109.1 $\pm 10.93^{**}\Delta$	10.9 ± 7.61	<0.01
造模1	9	96.8 $\pm 12.2\Delta$	98.9 $\pm 7.13^{\circ}$	2.1 ± 8.70	>0.05
减 毒	8	101.38 $\pm 12.73\Delta$	95.56 $\pm 9.08\Delta$	-5.8 ± 4.90	>0.05
造模2	6	106.67 $\pm 8.06\Delta$	98.0 $\pm 5.40^{\circ}$	-8.7 ± 9.29	<0.05

注: 与正常组相比 $\Delta P>0.05$, $^{\circ}P<0.05$, $\Delta P<0.01$; 与造模1组相比 $^*P>0.05$, $^{**}P<0.05$; $\Delta\Delta$ 为第1天和第8天相比

从表中可见第8天和第1天相比, 正常组、预防治疗组有非常显著性差异($P<0.01$)。造模2组体重减轻有显著差异($P<0.05$)。预防治疗组和造模1组疗前无差异, 疗后有显著差异($P<0.05$)。减毒治疗组和造模2组无显著差异。

各组大鼠病理切片比较: 正常组(空白对照)肾脏切片显示肾小管、肾小球结构正常。造模组病理改变表现为肾脏肾小管显著肿胀, 肾皮质浊肿, 部分上皮细胞气球样变, 有蛋白和红细胞管形, 并有细胞损伤坏死。这与人体肾脏病理检查表现相似⁽⁵⁾。预防治疗组肾小管病变明显轻微, 仅有部分上皮细胞脱落, 蛋白管形较少, 偶有气球样变。减毒治疗组病理变化介于上述两者之间。

三、各组大鼠血清BUN、Cr、NAG、 β_2 -mG含量

比较 结果见表2。从表中可见, 预防治疗组的BUN、NAG、 β_2 -mG与造模1组有显著差异($P<0.05$); 减毒治疗组的BUN、 β_2 -mG与造模2组有显著差异($P<0.05$); 各组间Cr均无显著差异($P>0.05$)。

表2 各组大鼠生化指标比较 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	鼠 数	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	NAG (u)	β_2 -mG (μ g/ml)
正 常	8	6.84 ± 4.49	175.3 ± 56.10	26.9 ± 2.46	0.301 ± 0.271
预 防	10	13.04 $\pm 5.21\Delta\Delta^*$	242.8 ± 175.10	40.16 $\pm 6.77\Delta^*$	0.371 $\pm 0.214\Delta\Delta$
造模1	9	27.3 $\pm 17.19^*$	344.9 ± 223.80	77.16 $\pm 7.49^*$	0.683 $\pm 0.232^*$
减 毒	7	22.8 $\pm 8.68^{**}$	286.3 ± 151.10	41.16 $\pm 11.71^*$	0.640 $\pm 0.154^{**}$
造模2	6	34.6 $\pm 10.14^*$	387.4 ± 254.54	42.3 $\pm 4.12^*$	0.958 $\pm 0.286^*$

注: 与正常组相比, $^*P<0.01$, 其余 $P>0.05$; 预防治疗组和造模1组相比, $\Delta P<0.01$, $\Delta\Delta P<0.05$; 减毒治疗组和造模2组相比, $^{**}P<0.05$

四、各组大鼠肾脏 Na^+ - K^+ -ATP酶活性(见表3)

表3 各组大鼠肾脏 Na^+ - K^+ -ATP酶活性比较 ($\bar{x} \pm S$)

组 别	鼠 数	Na^+ - K^+ -ATP 酶 (μ mol·pi/mg蛋白·h)
正 常	4	10.2 $\pm$ 2.30
预 防	10	6.54 $\pm$ 4.32 $^{\circ}\Delta$
造模1	6	2.4 $\pm$ 1.27 *
减 毒	6	6.70 $\pm$ 2.19 $\Delta\Delta$
造模2	5	4.64 $\pm$ 1.62 *

注: 与正常组相比 $\Delta P>0.05$, $^*P<0.01$; 与造模1组相比 $^{\circ}P<0.05$; 与造模2组相比 $\Delta P>0.05$

从表3可见正常组与造模组有非常显著性差异($P<0.01$)。预防治疗组与造模1组有显著性差异($P<0.05$)。

讨 论

本实验结果表明中药健脾益气利水汤对PDD所致大鼠肾毒性有明显的预防治疗作用, 这与我们临床使用结果是一致的。

预防治疗组共灌服中药7天, 减毒治疗组共灌服中药3天。减毒组在第8天(停服中药的第2天)出现大鼠死亡, 而预防治疗组无大鼠死亡。说明PDD在体内有蓄积和缓慢排泄过程, 服中药时间长短与预防治疗作用呈正相关, 这和国外研究认为中药是用量依赖性防止PDD所致BUN、Cr上升的观点一致⁽⁶⁾。

减毒治疗组由于服中药时间短,难以显示出治疗减毒作用。减毒治疗组成活率高于造模2组,而BUN、 β_2 -mG明显低于造模2组($P<0.05$),血 β_2 -mG主要反映肾小球滤过率,说明中药对肾小球滤过率有一定保护作用,对肾损害有一定的治疗减毒作用。中药茯苓、猪苓、泽泻等有通过抑制肾小管对钠的再吸收而起到利尿的作用^[7],黄芪对实验动物和人体有明显利尿作用^[8],整方合用有健脾益气利水之功效,通过利尿预防和减轻肾毒性。

国外研究认为PDD所致肾毒性主要是抑制Na⁺-K⁺-ATP酶活性^[9]。本实验也证明PDD能显著抑制大鼠肾脏生物膜Na⁺-K⁺-ATP酶活性($P<0.01$),中药健脾益气利水汤可降低PDD对Na⁺-K⁺-ATP酶活性的抑制($P<0.05$)。可以认为中药预防和治疗PDD所致大鼠肾毒性有效机理之一可能是通过调节机体的能量代谢实现的。

我们认为,中药健脾益气利水汤是预防和治疗PDD肾毒性的有效药物。

(本实验得到江西中医学院余运初教授、吴举安主任技师、周楚华副教授、本院曾广寅副主任医师、黄作美副主任、徐正副主任以及吴秋保、袁水斌、王启伟、赵华、涂侃、孟

慧琴等同志大力协助和帮助,特此致谢!)

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. 汪明明,等。顺铂的肾毒性作用及其防治。癌症 1990; 9(3):259。
3. 程剑华。中药预防和治疗化疗药所致肾毒性的临床和实验研究。第10届亚太地区肿瘤学术会议论文集(英文版) 北京, 1991: 8。
4. 胡维新,等。蒺藜皂甙原对Na⁺-K⁺-ATP酶抑制的动力学研究。生物化学与生物物理学报 1984; (2):119。
5. 肖振森,等。Cisplatin的毒副作用。国外医学·肿瘤学分册 1986; 13(2):138。
6. 池田善明,等。汉方方剂对顺铂肾毒性的减轻效果。国外医学·中医中药分册 1987; 9(2):48。
7. 王筠默,等。中药药理学。第1版。上海:上海科学技术出版社, 1985:51。
8. 王筠默,等。中药药理学。第1版。上海:上海科学技术出版社, 1985:111。
9. Nechay BR, et al. Characteristics of inhibition of human renal adenosine triphosphatases by cisplatin and chloro-platinic acid. Cancer Treat Rep 1984; 68(9):1135。

复方五倍子麻辛液治疗鼻衄

解放军第十五中心医院五官科(新疆 833000) 段安明 李 胜 刘丁兰

我们采用复方五倍子麻辛液治疗鼻衄42例,均为鼻中隔粘膜出血,经临床观察作用迅速,效果满意。

临床资料 本组42例,男性30例,女性12例。最大年龄72岁,最小4岁。均为鼻中隔粘膜局灶性出血。出血原因有:鼻中隔粘膜干燥19例,糜烂14例,外伤性3例,高血压病4例,白血病2例。

治疗方法 药物配制及使用方法:五倍子、诃子、明矾、白及、麻黄各100g,细辛50g,加水5000ml煎至100ml,过滤装入喉头喷雾器备用。将出血灶处血液拭干或以呋麻合剂棉片拭净血液,找到出血点,迅速将药液喷洒于出血灶,即可见出血灶表面有褐色牙膏样粘稠物粘附而止血。若仍有渗血,还可喷洒第2次至血止,也可将棉片蘸药贴于出血灶压迫止血,勿将出血灶表面粘附物拭去,以免导致重新出血。

适应症: (1)鼻中隔粘膜糜烂、干燥所致的小动、静脉破裂出血。(2)鼻外伤及手术后鼻粘膜损伤性出血;(3)高血压、白血病引起的出血。

结 果 32例喷洒1次血止,占76.2%; 7例喷洒2次血止,占16.7%; 3例为搏动性出血,喷洒3次无效,改行蘸药贴于出血灶压迫血止,占7.1%;总有效率为92.9%。

讨 论 鼻出血常规以填塞、栓塞、电烙烧灼等方法止血。因上述方法常出现不适和痛苦,患者不乐意接受。五倍子液为黑褐色, pH<5.0,喷洒于出血灶表面很快出现褐色牙膏样粘稠物粘附于创面而止血。使出血量、出血时间显著减少。五倍子味酸,主要成分为鞣酸,为植物性收敛剂,其止血机理与所含鞣酸接触出血灶后,其组织蛋白质即被凝固,形成一层膜,同时小血管也被压迫收缩,血液凝结而奏止血功效。再配以诃子、明矾、白及、麻黄及细辛对局灶区粘膜有麻醉、促进血管收缩、硬化、生肌及消炎作用,协同止血的效果更佳。本液还可引起局部的纤维组织增生,粘连和瘢痕收缩等慢性炎症反应,促进静脉闭塞,起到硬化作用,达到止血目的。

Hou Jun(侯 浚), Yan Fu-rong(阎付荣), et al
Hebei Cancer Institute, Shijiazhuang (050011)

In this report, 648 cases of marked epithelium hyperplasia diagnosed with esophageal exfoliative cytology were studied clinically in the high incidence areas (Cixian and Shexian) of esophageal cancer. All these cases were randomly divided into the treated group and the control group. For two years, the former group had been given Cang Dou Pill (苍豆丸) and the latter the placebo. The results reexamined by the cyto-smears showed that the incidence of the esophageal cancer in therapeutic and control group were 1.5% and 4.2% respectively. A significant difference existed between the two groups ($P < 0.005$). And the reverse rate of marked hyperplasia in the treated and control group were 79.5% and 50.2% respectively. There was significant difference between the two groups ($P < 0.01$). These results showed that Cang Dou Pill, to some extent, has anti-cancer activity.

Key Words esophageal cancer, precancerous lesion, Chinese herbal treatment

(Original article on page 604)

Immunological and Hematopoietic Effect of Codonopsis Pilosula on Cancer Patients during Radiotherapy

Zeng Xiao-lan(曾小澜), Li Xin-ai(李心爱), Zhang Bi-yu(章碧玉), et al
Shanxi Tumour Institute, Taiyuan (030013)

Codonopsis pilosula was used as an adjuvant in 76 cancer patients during radiotherapy and its protective effect on hematopoietic and immunologic function was studied. Results: (1) No influence on Hb and WBC of the patients with radiotherapy. (2) It could reduce the immunosuppressive effect of radiotherapy on delayed hypersensitive reaction, the lymphocyte response to PHA and IL-2. (3) No difference between treated and control groups in most humoral immune indices such as IgG, IgA and C₃, but had slight increase in IgM in treated patients, while significant decrease in control.

Key Words Codonopsis pilosula, immunological function, cancer, radiotherapy

(Original article on page 607)

Combined Therapy of Brain Metastasis in Lung Cancer

Wang Zhi-quan(王志全), et al

The 3rd Hospital affiliated to Shanghai Textile Industry Bureau (200052)

68 cases of brain metastasis in lung cancer were treated from June 1987 to Dec. 1990. They were randomly divided into 2 groups. The first group was solely treated by radiotherapy and the second one, by radiotherapy adding with the intravenous injection of the 10% *Brucea javanica* emulsion. The results showed that the living quality and the prolonged median survival of the patients in the second group (15 months) were much better than those in the first group (10 months). The 10% *Brucea javanica* emulsion has synergetic with radiotherapy in treating brain metastasis in lung cancer.

Key Words brain metastasis in lung cancer, *Brucea javanica* emulsion, synergetic action

(Original article on page 609)

Effect of Preventive and Therapeutical Function of Jian-Pi Yi-Qi Li-shui Decoction (健脾益气利水汤) on Cisplatinic Nephrotoxicity of Rats

Cheng Jian-hua(程剑华)

The Jiangxi Provincial Tumor Hospital, Nan-chang (330029)

The effect of preventive and therapeutical function of Chinese herbs compound prescription Jian-Pi Yi-qi Li-Shui decoction (JPYQLSD) on cisplatinic (DDP) and nephrotoxicity of rat. It was carried out that the prescription JPYQLSD had notable result in reducing content of serum urea nitrogen, glucosaminidase, β_2 -microglobulin of the rats ($P < 0.05$). JPYQLSD also could alleviate inhibition on activity of adenosine triphosphatase (ATP-ase). Pathological examination revealed the protective effect of the JPYQLSD on kidneys of rats. It suggested that JPYQLSD has a good effect on preventive and therapeutical function of Cisplatinic (DDP) nephrotoxicity. The mechanism of