

## 硒预防顺铂肾毒性的临床观察

周际昌 周立强 唐 谨 李 青  
张 频 王 采 冯奉仪 赵卫强

动物实验提示, 亚硒酸能降低顺铂(DDP)所致肾毒性, 而不影响其抗癌活性, 具有临床实际意义。为此, 我们对硒力口服液预防肿瘤患者应用 DDP 治疗引起肾毒性的作用进行了临床观察, 现报道如下。

### 一、临床资料和方法

从 1991 年 11 月开始, 我们选择用 DDP 联合化疗方案治疗的 49 例肿瘤患者为观察对象。男性 10 例, 女性 39 例, 年龄 31~51 岁, 其中乳腺癌 36 例, 肺癌 5 例, 睾丸癌 3 例, 其他癌 5 例。化疗方案中 DDP 的剂量和用法分三组: (1)60mg/m<sup>2</sup>, 静滴, 第 1 天, 18 例对; (2)50mg/m<sup>2</sup>, 静滴, 连用 2 天(第 1、2 天), 16 例对; (3)50mg/次, 静滴, 连用 3 天(第 1~3 天), 19 例对。(1)(2)组病人用 DDP 当日及之后 2 天给常规水化利尿, (3)组病人给适当水化, 其他化疗药于第 4 天应用。硒力口服液由北京现代医学交流中心专有技术生产, 1ml 含硒 10μg。硒的剂量和用法分二组: (1)每次 10ml, 一日三次, 于用 DDP 前 1 天开始至结束后 1 天, 共服 3~5 天, 15 例对; (2)每次 20ml, 一日 3~4 次, 于 DDP 前 1 天开始至结束后 2 天, 连服 4~6 天, 38 例对。入组病人肾功能检查正常。随机分为研究组(DDP 加硒周期)和对照组(单用 DDP 周期, DDP 剂量和用法同研究组), 两组形成自身对照, 共作 106 个周期。主要观察指标为尿 β<sub>2</sub>-微球蛋白(β<sub>2</sub>-MG)和血 β<sub>2</sub>-MG, 于 DDP 用药前和用药后 24 小时各检查一次, 此时间为 DDP 引起肾损伤(以 β<sub>2</sub>-MG 为指标)的高峰期。采用放射免疫法检测 β<sub>2</sub>-MG。硒对降低 DDP 肾毒性的疗效评定标准为: (1)显著有效: 加硒组病人用 DDP 后尿或血 β<sub>2</sub>-MG 比单用 DDP 后的 β<sub>2</sub>-MG 检测值下降 50% 以上; (2)有效: β<sub>2</sub>-MG 值下降不足 50%, 但超过 20% 者; (3)无效: 检测值下降不足 20% 或增加者。对有效病例同时计算加硒与不加硒病人用 DDP 后 β<sub>2</sub>-MG 的  $\bar{x} \pm s_x$ , 并作统计学处理。

### 二、结果

1. 降低 DDP 肾毒性的疗效: 尿 β<sub>2</sub>-MG 检测 51 例, 显著有效 28 例(54.9%), 有效 4 例(7.8%), 总有效率为 62.7%。加硒与不加硒用 DDP 后 β<sub>2</sub>-MG

值的  $\bar{x} \pm s_x$  为 297 ± 114ng/ml 和 1 654 ± 447ng/ml, 两者有非常显著差异(P < 0.01)(尿 β<sub>2</sub>-MG 正常值为 82 ± 72ng/ml)。血 β<sub>2</sub>-MG 检测 53 例, 显著有效 18 例(34.0%), 有效 14 例(26.4%), 总有效率为 60.4%。加硒与不加硒血 β<sub>2</sub>-MG 值的  $\bar{x} \pm s_x$  为 853 ± 131ng/ml 和 2 090 ± 287ng/ml, 两者有非常显著差异(P < 0.001)(血 β<sub>2</sub>-MG 正常值为 1 731 ± 287ng/ml)。说明硒预防 DDP 肾毒性有效, 用 DDP 后加硒组病人的 β<sub>2</sub>-MG 值明显下降。

2. 不同剂量硒的疗效: (1)一日 30ml 组: 尿和血 β<sub>2</sub>-MG 的有效率为 42.9% (6/14) 和 46.7% (7/15), 其中显著有效为 35.7% (5/14) 和 20.0% (3/15)。(2)一日 60~80ml 组: 尿和血 β<sub>2</sub>-MG 的有效率为 70.3% (26/37) 和 65.8% (25/38), 其中显著有效为 62.2% (23/37) 和 39.5% (15/38)。说明硒加量后其疗效也随之增加。

本组患者服硒量增至 1 140~1 520μg/日, 连服 3~6 天, 均未见不良反应。

### 三、讨论

顺铂是近年来临床广泛应用的有效抗癌药物, 其主要副作用为肾毒性和胃肠道反应, 其中肾毒性成为临床剂量限制性毒性。随着各种保护肾功能方法的应用如水化利尿等, DDP 对肾损伤有所减轻。临床上反映肾功能的常用检查方法, 如血非蛋白氮、肌酐和内生肌酐清除率等指标已不能完全准确反映 DDP 对肾损伤的状况。研究表明, 尿、血 β<sub>2</sub>-MG 是一种反映 DDP 对肾损伤的敏感指标, 且损伤程度与尿、血 β<sub>2</sub>-MG 值呈正相关。使用特殊药物减轻 DDP 肾毒性是当前临床研究 DDP 毒性的一个重要方面。我们首次将硒引入临床应用的初步结果表明, 硒力口服液可预防和减轻顺铂引起的肾毒性, 且无副作用, 适合与 DDP 合用治疗癌症。硒的临床应用为提高 DDP 的治疗效果创造了有利条件。

(收稿: 1993-05-12 修回: 1993-07-12)

(本文编辑: 徐弘道)

作者单位: 100021 北京, 中国医学科学院肿瘤医院