

顺铂毒性损伤机制及中药防治机制的研究进展

闫潇, 邓毅*, 马骏, 李鹏杰, 杨志军, 杨秀娟, 周燕
(甘肃中医药大学, 兰州 730000)

[摘要] 顺铂作为临床常用的广谱抗肿瘤药物之一,用于治疗睾丸癌、卵巢癌、头颈癌、膀胱癌、肺癌、宫颈癌等多种实体癌,疗效显著但毒副作用较强,易对机体产生极大的损害,毒性反应可涉及不同脏器造成严重的损伤,诱导机体出现肾损伤、肝损伤、耳损伤、心脏损伤、神经损伤及其他损伤等。动物实验研究发现,顺铂诱导的损伤是由多种因素共同参与的结果,呈时间、剂量依赖性。而在临床使用过程中,顺铂的治疗剂量也因损伤作用受到极大限制,严重影响患者的生存质量。因此,寻找合适的治疗方案或药物与顺铂联合用药实现减毒增效成为目前研究的主要方向。随着中医药在临床参与度的逐渐增加,中医药在治疗疾病方面显示出其特有的优势,可通过改善机体氧化应激状态、抑制正常细胞凋亡及炎症损伤、激活细胞自噬、调节药物转运蛋白的异常表达等途径有效降低顺铂化疗引起的毒性反应,协同顺铂提高化疗疗效。该文通过对顺铂引起机体各脏器的损伤机制及中药防治顺铂损伤的机制2个方面进行详细的概述,其中包括顺铂诱导不同脏器的损伤剂量与机制,中药与顺铂联合应用降低损伤的有效治疗剂量、联合用药方式、防治机制等,以期对中药联合顺铂等化疗药物增效减毒的合理应用及临床用药提供依据。

[关键词] 中药; 顺铂; 防治; 毒性反应; 扶正祛邪

[中图分类号] R22;R242;R2-031;R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2021)05-0233-10

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20202460

[网络出版地址] <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20201015.1118.002.html>

[网络出版日期] 2020-10-15 12:00

Research Advance in Mechanism of Cisplatin Toxic Injury and Its Prevention and Treatment by Traditional Chinese Medicine

YAN Xiao, DENG Yi*, MA Jun, LI Peng-jie, YANG Zhi-jun, YANG Xiu-juan, ZHOU Yan
(Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, China)

[Abstract] Cisplatin, as one of the commonly used broad-spectrum anti-tumor drugs in clinical practice, is used to treat testicular cancer, ovarian cancer, head and neck cancer, bladder cancer, lung cancer, cervical cancer and other solid cancers. It has obvious curative effect but strong toxic and side effect, and is easy to cause great damage to the body. The toxic reaction may involve serious toxic damages to different organs, and induce nephrotoxicity, hepatotoxicity, ototoxicity, cardiotoxicity, neurotoxicity and other toxicity. Animal experiments have shown that the toxic damage induced by cisplatin is the result of many factors in a time-and dose-dependent manner. In the course of clinical use, the therapeutic dose of cisplatin is also greatly limited due to toxic damage, which seriously affects the quality of life in patients. Therefore, it is the main research direction to find a suitable treatment plan or to use drugs in combination with cisplatin to reduce toxicity and increase efficiency. With the increasing clinical participation of traditional Chinese medicine (TCM), TCM has shown its unique advantages in treating diseases, and can effectively reduce the cisplatin chemotherapy-induced toxic reaction by improving the oxidative stress state of the body, inhibiting normal apoptosis and inflammatory injury, activating autophagy, regulating the abnormal expression of drug transporters, etc. In this paper, the mechanism of

[收稿日期] 20200722(011)

[基金项目] 国家自然科学基金地区基金项目(81360633);兰州市科技局项目(2018-4-63);甘肃省中药药理与毒理重点实验室开放基金项目(ZDSYS-KJ-2018-009)

[第一作者] 闫潇,在读硕士,从事中药及复方的应用研究,E-mail:1556172649@qq.com

[通信作者] * 邓毅,博士生导师,教授,从事中药及复方应用基础研究,E-mail:dengyi@gszy.edu.cn

cisplatin-induced toxic damage to various organs and the mechanism of TCM in prevention and treatment of cisplatin-induced toxic damage were summarized in detail, including the dose and mechanism of cisplatin-induced toxic damage to different organs, the effective treatment dose, combined medication mode and prevention and treatment mechanism of combined application of TCM and cisplatin, in order to provide a basis for rational application and clinical medication of TCM combined with chemotherapy drugs such as cisplatin.

[Key words] traditional Chinese medicine; cisplatin; prevention and control; toxic damage; strengthening body resistance and eliminating pathogenic factors

顺铂(CP)是美国食品药品监督管理局(FDA)批准的首个铂类抗肿瘤药物,其抗菌谱广、抑癌作用强,抗肿瘤活性可达60%以上,为一线化疗药物^[1]。CP的抗癌活性源于其细胞毒性作用^[2],但CP在抗肿瘤细胞的同时,可明显降低机体免疫功能,其毒性反应可诱导多个脏器组织产生损伤。临床研究及动物实验研究发现如果长期使用CP可引起肾损伤^[3]、肝损伤^[4]、耳损伤^[5]、心脏损伤^[6]、神经损伤^[7]及其他毒性^[8-11]。此类损伤作用均是由多种因素共同参与的结果,具有时间和剂量依赖性。在化疗过程中,CP损伤的时间剂量依赖性严重制约其治疗剂量,在一定程度上影响化疗患者的生存质量。因而,如何能够有效降低CP毒副作用成为扩大CP临床用药剂量的首要问题,寻找合适的治疗方案或药物协同CP减毒增效成为目前研究的主要方向。

近年来,随着中医药的发展,通过联合中药实现增效减毒的方式成为一大研究热点。中药具有扶正祛邪,消除病因,恢复脏腑经络功能,甚至减轻或消除相关药物毒性反应的作用^[12]。在现代研究中,中药归经理论与靶点治疗成为中药协同其他药物增效减毒的手段之一^[13]。近年来,中药扶正祛邪治疗肿瘤,并有效预防或缓解CP化疗引起损伤的动物实验研究多有报道。本文主要针对CP引起机体脏器的损伤与中药防治CP损伤的机制2个方面进行概述,其中包括各脏器的损伤机制,中药联合CP用药的给药方式、剂量、作用效果及机制,以期为中药联合CP等化疗药物增效减毒的合理应用及临床应用提供依据。

1 顺铂引起机体脏器的损伤机制

CP通过与脱氧核糖核酸(DNA)上的碱基对形成双链或单链交叉联结,破坏固有的DNA结构和功能,阻止有丝分裂、抑制核糖核酸(RNA)及蛋白质的合成导致肿瘤细胞周期停止^[2],也能作用于正常细胞,通过动物实验研究发现CP诱导氧化应激反应、脏器组织细胞凋亡、炎症损伤等机制对机体脏器组织产生损伤,临床多见CP肾损伤、肝损伤、耳损伤、心脏损伤、神经损伤等。

1.1 肾损伤机制 CP主要通过肾脏排泄,易在肾脏形成高浓度、长时间蓄积状态,进而产生损伤。CP通过诱导机体活性氧自由基(ROS)大量生成,进一步介导氧化应激反应、脏器组织细胞凋亡、炎症损伤等途径对机体脏器组织造成损伤。PARK等^[14]实验发现CP(20 mg·kg⁻¹)化疗后ROS含量升高,肾脏抗氧化防御系统的超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)含量降低,抗氧化系统失衡因而导致肾脏细胞损伤。李佳等^[15]离体实验发现CP(100 mg·L⁻¹)通过增加人胚肾细胞HEK-293中ROS的生成并抑制其代谢酶降解,造成ROS在体内的大量蓄积,进而诱导细胞凋亡。单娟萍等^[16]实验发现CP(20 mg·kg⁻¹)诱导ROS产生,进一步激活核转录因子- κ B(NF- κ B)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α),通过上调细胞炎性因子白细胞介素-1 β (IL-1 β),白细胞介素-6(IL-6)表达,引发肾小管及间质损伤。此外,CP细胞毒性作用于线粒体DNA,引起线粒体功能障碍^[17-18],激活细胞色素C调控的细胞凋亡途径,或直接参与肾脏组织细胞凋亡,引起CP肾损伤。KIM等^[19]实验发现CP(20 mg·kg⁻¹)处理后的细胞表现出线粒体到胞浆的细胞色素C释放增加,Bcl-2相关X蛋白(Bax)和半胱氨酸蛋白酶-3(Caspase-3)增加,出现肾脏组织细胞凋亡。杨玲云等^[20]离体实验发现CP(10 mg·L⁻¹)通过诱导线粒体膜电位降低引起线粒体损伤,进而导致肾小管细胞凋亡。药物转运体蛋白也是CP毒性的参与者。高欢等^[21]实验发现摄入转运体有机阳离子转运体(OCT₂)和外排转运体细胞P-糖蛋白(P-gp)共同调控CP在肾脏的转运与蓄积。除此之外,当机体外排转运体多药耐药相关蛋白2(MRP2)及多药毒素外排蛋白1(MATE1)缺失或蛋白表达量降低,肾组织铂含量也会随之升高,引起肾脏损伤^[22-23]。

1.2 肝损伤机制 CP经肝脏代谢,在肝脏的蓄积量仅次于肾脏组织。其损伤作用主要是通过诱导肝脏氧化应激损伤、细胞凋亡及炎症损伤等途径引起的。CP诱导ROS生成或诱导细胞色素P450 2E1(CYP2E1)异常表达引起的ROS堆积造成机体肝脏

氧化应激损伤。李革新等^[24]实验发现CP(2 mg·kg⁻¹)能抑制肝组织抗氧化系统并诱发自由基生成,导致肝脏抗氧化功能下降;刘应柯等^[25]离体实验发现CP(5 mg·L⁻¹)能诱导机体产生大量自由基导致机体脂质过氧化损伤,抗氧化酶系及抗氧化能力降低,进而引起肝脏细胞过氧化损伤。CYP2E1是一种能够产生ROS的代谢酶,也参与CP诱导的肝脏氧化损伤。卢永科^[26]实验发现CP(45 mg·kg⁻¹)化疗小鼠体内CYP2E1基因的高表达诱导ROS生成损伤肝脏,而CYP2E1基因敲除小鼠的肝损伤则得到明显的改善。此外,CP能引起机体的凋亡蛋白及炎症因子表达异常,诱导肝脏组织细胞凋亡及炎症损伤。杨琨等^[27]实验发现CP(0.8 mg·kg⁻¹)通过升高Caspase蛋白表达,诱导肝细胞凋亡,引发肝损伤。刘东芳等^[28]实验发现CP(2 mg·kg⁻¹)能引起大鼠肝脏组织中炎症介质TNF- α , IL-1 β , IL-6蛋白含量明显升高,凋亡基因Caspase-3,半胱氨酸蛋白酶-8(Caspase-8),半胱氨酸蛋白酶-9(Caspase-9)mRNA的表达上调,出现明显的肝损伤。

1.3 耳损伤机制 CP可以通过对耳蜗毛细胞、螺旋神经节和血管纹造成不可逆性的损伤而引发耳损伤^[29],其毒性机制与ROS介导氧化应激引起的细胞凋亡,TNF- α 诱导的炎症损伤,激活细胞自噬及药物转运体蛋白的异常表达存在一定联系。周炫辰^[30]实验发现CP(7.5 mg·kg⁻¹)通过促进ROS的大量生成,引起耳蜗细胞膜脂质过氧化并抑制抗氧化酶活性,进而诱导耳蜗细胞凋亡和坏死。其次,CP也能通过激活耳蜗组织中TNF- α 的mRNA表达升高,升高细胞炎性因子IL-1 β ,IL-6含量,引起耳蜗炎症损伤。罗盼^[31]离体实验发现CP(10 μ mol·L⁻¹)通过诱导细胞自噬增强,降低线粒体去乙酰化酶Sirtuin-3(SIRT3)表达,并抑制SIRT3在mRNA水平的表达,降低泛素化相关蛋白p62蛋白表达率,升高微管相关蛋白1轻链3-II/胞浆型LC3(LC3-II/LC3-I),使得细胞凋亡比例升高,出现CP耳损伤。铜离子转运蛋白(CTR1)在大鼠螺旋神经节、血管纹及其周围组织均有表达,主要参与机体对CP的摄取,但过度表达易对机体产生损伤。李俐华等^[32]实验发现CP低浓度组(0.5 mg·kg⁻¹)的CTR1表达量升高,机体对CP的摄入量随之增加,出现明显的毛细胞损伤;MORE等^[33]实验发现CP(20 mg·kg⁻¹)与CTR1抑制剂硫酸铜(0.025 mg·kg⁻¹)联合治疗能显

著改善CP引起的耳损伤。

1.4 心脏损伤机制 CP心脏损伤在国内外文献提及甚少,经“休克蛋白”实验证实CP在高浓度时具有潜在的心脏损伤^[34]。CP通过诱导ROS生成,引起机体氧化应激反应,而ROS含量的升高进一步激活心肌细胞自噬^[35],造成心脏功能异常、心肌细胞凋亡,或激活炎症因子表达诱导心脏组织异常。XING等^[36]实验发现CP(3 mg·kg⁻¹)通过诱导ROS生成,降低心脏组织谷胱甘肽过氧化物酶(GSH),SOD水平,对心脏产生损伤作用。仇炜等^[37]通过离体实验发现CP(2 mg·L⁻¹)能升高LC3-II的表达水平,降低p62表达水平,诱导心肌细胞自噬活化过度,引起心肌细胞凋亡。EL-HAWWARY等^[38]实验发现CP(2 mg·kg⁻¹)通过激活TNF- α ,花生四烯酸级联,IL-1 β 和巨噬细胞趋化蛋白1表达,升高血清乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)含量,引起心脏组织学和超微结构异常,进而诱导CP心脏损伤。

1.5 神经损伤机制 CP对神经系统的损伤主要表现为外周感觉神经病变^[7,39],其损伤是CP通过引起机体脂质过氧化诱导机体出现氧化损伤、炎症损伤、细胞凋亡,及线粒体功能障碍等引起的。ABDELSAMEEA等^[40]实验发现CP(2 mg·kg⁻¹)化疗后机体GSH含量降低,丙二醛(MDA),TNF- α 及Caspase-3含量升高,诱导神经纤维出现萎缩和断裂,髓鞘中髓鞘碱性蛋白表达降低,并引起脂质过氧化、炎症损伤和细胞凋亡。CHIOU等^[41]实验发现CP(2.3 mg·kg⁻¹)通过诱导细胞溶质和线粒体自由基形成,使得线粒体膜电位下降,线粒体促凋亡因子的释放减少,从而产生神经损伤。

1.6 其他 CP诱导的生殖系统损伤包括卵巢早衰(POF),精原细胞染色体畸变率升高及睾丸脏器系数增加,其损伤主要是CP引起的机体氧化应激反应导致的。AZAB等^[9]实验发现CP(3 mg·kg⁻¹)引起机体GSH含量降低,MDA水平升高,出现明显的生殖系统损伤。朱雪娇等^[10]实验发现重复给予CP(0.50~1.00 mg·kg⁻¹)可引起DNA损伤、基因突变、染色体断裂形成的遗传损伤。CP除上述损伤外,还具有与其他铂类化疗药物相似的骨髓抑制作用。郭书英等^[11]通过对照研究发现CP注射液(15 mg·m⁻²)所致骨髓抑制与谷胱甘肽硫转移酶P1(GSTP1)基因多态性具有相关性,且GSTP1 313G等位基因携带者相比之下更容易出现骨髓抑制。

顺铂引起机体脏器的损伤机制见表1。

表 1 顺铂诱导机体不同脏器的损伤机制

Table 1 Mechanism of toxic injury induced by cisplatin in different organs of body

损伤类别	细胞系	CP 给药方案	损伤机制	参考文献
肾损伤	-	20 mg·kg ⁻¹ , 1 d	通过升高 ROS 含量,降低 CAT 和 GSH-Px 水平;增强 MAPK p-p38 蛋白表达;升高炎症相关蛋白如 NF-κB, p65, 环氧合酶-2(COX-2)和诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的表达,引起肾小管坏死脱皮、近端和远端小管变性	[14]
	人胚肾细胞 HEK-293	100 mg·L ⁻¹ , 1 d	通过增加人胚肾细胞 HEK-293 中 ROS 的生成并抑制其代谢酶降解,造成 ROS 在体内的大量蓄积,进而诱导细胞凋亡	[15]
	-	20 mg·kg ⁻¹ , 1 d	通过诱导 ROS 产生,进一步激活 NF-κB 及 TNF-α,通过上调 IL-1β, IL-6 表达,引发肾小管及间质损伤	[16]
	-	20 mg·kg ⁻¹ , 1 d	通过增加线粒体到胞浆的细胞色素 C 释放,增加 Bax 和 Caspase-3 表达,引起肾脏组织细胞凋亡	[19]
	小鼠肾近端小管上皮细胞株 (mPTECs)	10 mg·L ⁻¹ , 1 d	通过诱导线粒体膜电位降低引起线粒体损伤,进而导致肾小管细胞凋亡	[20]
肝损伤	-	2.0 mg·kg ⁻¹ , 连续 5 d	通过抑制肝组织抗氧化系统,诱发自由基生成,导致肝脏抗氧化功能下降	[24]
	大鼠肝 BRL 细胞	5 mg·L ⁻¹	通过诱导机体产生大量自由基导致机体脂质过氧化损伤,抗氧化酶系及抗氧化能力降低,引起肝脏细胞过氧化损伤	[25]
	-	45 mg·kg ⁻¹ , 1 d	通过诱导 CYP2E1 基因的高表达促进 ROS 生成损伤肝脏	[26]
	-	0.8 mg·kg ⁻¹	通过促进 Caspase 蛋白表达,诱导肝细胞凋亡,引发肝损伤	[27]
	-	2 mg·kg ⁻¹ , 连续 4 d	通过升高大鼠肝脏炎症介质 TNF-α, IL-1β, IL-6 蛋白含量,上调凋亡基因 Caspase-3, Caspase-8, Caspase-9 mRNA 的表达,引起明显的肝脏损伤	[28]
耳损伤	-	7.5 mg·kg ⁻¹ , 连续 4 d	通过促进 ROS 的大量生成,引起耳蜗细胞膜脂质过氧化并抑制抗氧化酶活性,进而诱导耳蜗细胞凋亡和坏死	[30]
	HEI-OC1 细胞	10 μmol·L ⁻¹	通过诱导细胞自噬增强,降低线粒体 SIRT 表达,并抑制 SIRT3 在 mRNA 水平的表达,降低 p62 蛋白表达率,升高 LC3-II/LC3-I,诱导 CP 耳损伤	[31]
	-	0.5 mg·kg ⁻¹	通过升高 CTR1 表达量,增加机体对 CP 的摄入量,损伤毛细胞	[32]
心脏损伤	-	3 mg·kg ⁻¹ , 4 次/周	通过诱导 ROS 生成,降低心脏组织 GSH, SOD 含量,对心脏产生毒性作用	[36]
	原代新生大鼠心肌细胞和 H9c2 细胞系	2 mg·L ⁻¹	通过升高 LC3-II 的表达水平,降低 p62 表达水平,诱导心肌细胞过度自噬活化引起心肌细胞凋亡	[37]
	-	2 mg·kg ⁻¹ , 连续 7 d	通过激活 TNF-α, 花生四烯酸级联, IL-1β 和巨噬细胞趋化蛋白 1 表达,升高 LDH 和 CK 含量,引起心脏组织学和超微结构异常,进而诱导 CP 心脏损伤	[38]
神经损伤	-	2 mg·kg ⁻¹ , 2 次/周, 连续 5 周	通过降低机体 GSH 水平,升高 MDA, TNF-α 及 Caspase-3 水平,使得神经纤维出现萎缩和断裂,髓鞘中髓鞘碱性蛋白表达降低,出现脂质过氧化、炎症损伤和细胞凋亡	[41]
	-	2.3 mg·kg ⁻¹ , 连续 5 d	通过诱导细胞溶质和线粒体自由基形成,使得线粒体膜电位下降,线粒体促凋亡因子的释放减少,引起 CP 神经损伤	[42]
生殖损伤与遗传毒性	-	3 mg·kg ⁻¹ , 3 次/d, 隔天给药	通过降低机体 GSH 水平,升高 MDA 水平,引起明显的生殖系统损伤	[9]
	-	0.50~1.00 mg·kg ⁻¹	通过引起 DNA 损伤、基因突变、染色体断裂而形成遗传损伤	[10]

2 中药对CP毒性的防治机制

中药具有扶正祛邪、整体调节的功能,以多组分、多途径、多靶点的方式协同CP改善机体氧化应激状态、抑制正常的细胞凋亡、抑制机体炎症损伤、激活细胞自噬及调节药物转运蛋白异常表达等途径恢复机体正常生理功能,提高机体免疫,有效降低或防治CP对机体脏器的损伤作用。

2.1 改善机体氧化应激状态 中药具有抗氧化、清除自由基、提高机体免疫的药理作用,通过减少自由基生成、促进抗氧化物生成,有效改善氧化应激引起的机体损伤。ZHANG等^[42]通过连续5 d腹腔注射(*ip*) CP(3 mg·kg⁻¹)建立小鼠损伤模型,且造模前后均灌胃(*ig*)六味地黄丸,结果表明六味地黄丸高、中剂量(3.6, 1.2 g·kg⁻¹)均能降低血清MDA含量,升高总超氧化物歧化酶(T-SOD), GSH-Px及CAT损伤,改善氧化应激状态,对CP所致遗传毒性和生殖损伤具有保护作用。赵华叶等^[43]通过*ip* CP(10 mg·kg⁻¹)建立大鼠肾损伤模型,且造模前后均持续*ig*艾迪注射液(由斑蝥、人参、黄芪、刺五加组成),结果表明艾迪注射液中、低剂量(10, 5 mL·kg⁻¹)均能显著提高CP引起的大鼠血清SOD, GSH-Px的活性降低,有效降低MDA含量,保护肾脏免受CP损伤。核转录因子(Nrf2)作为对抗机体氧化应激反应的重要调节因子,中药通过激活Nrf2通路启动其下游抗氧化酶基因表达,改善机体氧化应激状态。ADEOYE等^[44]通过预先*ig*穿心莲乙醇叶提取物,随后*ip* CP(10 mg·kg⁻¹)建立大鼠肾损伤模型,结果表明穿心莲乙醇叶提取物(200, 400 mg·kg⁻¹)均能激活Nrf2蛋白表达,增加抗氧化酶含量,降低CP引起的尿素氮(BUN),血肌酐(SCr)含量升高,改善肾小球变性和炎性细胞浸润,减轻CP肾损伤。MICHEL等^[45]通过*ip* CP(7 mg·kg⁻¹)建立大鼠肾脏损伤模型,且造模前后均连续*ip*川芎嗪,结果表明川芎嗪(100 mL·kg⁻¹)治疗效果更佳,通过激活Nrf2表达,升高CP引起的肾脏血红素氧合酶(HO-1),醌氧化还原酶(NQO1)和腺苷三磷酸(ATP)含量降低,改善CP引起的肾脏氧化应激损伤。

2.2 抑制正常细胞凋亡 中药通过调控引起机体细胞凋亡的外源性途径、内源性途径及内质网途径,抑制相关凋亡通路减少凋亡因子表达,改善CP因细胞凋亡产生的组织损伤。单娟萍等^[46]通过预先*ig*冬虫夏草,后*ip* CP(20 mg·kg⁻¹)建立肾损伤模型,结果表明冬虫夏草(600, 1200 mg·kg⁻¹)均能有

效降低CP引起的BUN, SCr水平升高,减少Caspase-3表达,从而改善CP小鼠肾功能病变,抑制肾小管上皮细胞凋亡,减轻肾小管及间质损伤。李佳等^[15]通过离体实验给予CP(100 mg·L⁻¹)诱导人胚肾HEK-293细胞氧化损伤,结果表明蜂王浆高、中、低剂量(100, 50, 25 mg·L⁻¹)均能提高细胞内SOD, CAT和GSH-Px的活性,降低ROS含量,减少细胞凋亡,从而减轻损伤。MICHEL等^[45]实验发现,川芎嗪通过升高CP引起的B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)表达降低,抑制Bax, Caspase-3表达,改善细胞凋亡引起的肾损伤。

2.3 抑制机体炎症损伤 中药通过激活NF-κB通路,抑制炎症因子表达,改善CP介导的机体炎症损伤。MICHEL等^[45]实验发现,川芎嗪通过促进NF-κB活化,减少CP引起的COX-2, iNOS, TNF-α及IL-1β的含量增加,增强过氧化物酶体增殖活化受体-γ(PPAR-γ)的表达从而阻断血清Toll样受体4(TLR4)通路抑制下游炎症介质的释放,改善炎症损伤。EL-HAWWARY等^[38]通过连续7 d *ip* CP(2 mg·kg⁻¹)诱导大鼠产生心脏损伤,且在造模前后均*ig*生姜。结果表明生姜(500 mg·kg⁻¹)通过降低CP引起的TNF-α,花生四烯酸级联,IL-1β和巨噬细胞趋化蛋白1表达升高,降低LDH和CK含量,改善心脏组织学和超微结构,下调肿瘤抑制蛋白p53表达,通过抗炎作用有效降低CP心脏损伤。

2.4 激活细胞自噬 中药通过诱导肿瘤细胞的自噬性细胞死亡、抑制其保护性自噬^[47],减轻CP损伤并逆转机体对CP的耐药性。LIANG等^[48]通过*ip* CP(5 mg·kg⁻¹)诱导CP肾损伤,随后给予三七总皂治疗,结果表明三七总皂苷(31.35 mg·kg⁻¹)通过增强低氧诱导因子-1α/腺病毒E1B19kDa结合蛋白3/自噬相关蛋白(HIF-1α/BNIP3/Becclin-1)信号通路,促进线粒体自噬减轻CP诱导的大鼠肾损伤。SUN等^[49]通过建立肺癌异种移植小鼠模型,以CP与灯盏花乙素联合用药(CP 5 mg·kg⁻¹;灯盏花乙素60 mg·kg⁻¹),结果表明联合用药增加LC3-II, p53, 磷酸化细胞外信号调节激酶(p-ERK1/2)的表达,降低磷酸化Akt和细胞间质上皮转换因子(c-Met),通过抑制c-Met/Akt信号通路增强CP诱导的自噬及抑瘤作用,并降低CP对荷瘤小鼠的毒性作用。YUWEN等^[50]通过建立小鼠肺癌模型,以CP与穿心莲内酯联合用药(CP 0.75 mg·kg⁻¹;穿心莲内酯20 mg·kg⁻¹),结果表明联合用药减少微管相关蛋白1轻链3(LC3蛋白)及自噬相关基因-5(Atg5)表达,

降低 LC3B- I 到 LC3B- II 的转化率,增加聚腺苷二磷酸-核糖聚合酶(PARP)分裂,抑制细胞自噬,从而增强 CP 介导的细胞凋亡,进而减轻肾脏组织中肾小管的损伤。

2.5 调节药物转运蛋白的异常表达 CP在体内的摄入及外排与药物转运体密不可分,通过上调摄入转运体表达,下调外排转运体表达降低组织铂含量,进而改善 CP 损伤,有效逆转机体对 CP 的耐药性。曹思思等^[23]通过 *ip* CP(20 mg·kg⁻¹)建立动物模型,且造模前后均 *ig* 肾复舒颗粒(大黄、丹参、土茯苓、枳壳、生牡蛎和甘草),结果表明肾复舒颗粒(1 g·kg⁻¹)通过上调小鼠肾组织 Nrf2 通路及 MRP2, MATE1 蛋白表达,降低肾组织铂含量,从而防治 CP

肾损伤。滕之颖^[51]通过 *ip* CP(20 mg·kg⁻¹)建立动物模型,且造模前后均 *ig* 琼玉膏(人参、生地黄、茯苓、蜂蜜),结果表明琼玉膏(14 g·kg⁻¹)可缓解 CP 引起的肾脏组织损伤,降低 BUN, Cr 及铂含量,并通过下调 OCT₂ 表达量,减少肾小管细胞凋亡。吴智春等^[52]通过建立人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 裸鼠移植瘤模型,以 CP 与温下肠腑方(人参、大黄、附子、当归)联合治疗(CP 8 g·L⁻¹;温下肠腑方 [0.2 mL·(10 g)⁻¹]),结果表明联合治疗能有效调节转运蛋白多药耐药基因(MDR1)和多药耐药相关蛋白基因(MRP)mRNA 及其蛋白的异常表达,进而抑制肺癌多药耐药裸鼠皮下移植瘤的生长。

中药对 CP 毒性的防治机制见表 2。

表 2 中药对顺铂损伤的作用及作用机制

Table 2 Effect and mechanism of traditional Chinese medicines on cisplatin-induced toxicity

药物名称	损伤类别	给药方式	作用机制	参考文献
六味地黄丸	遗传与生殖损伤	预先 <i>ig</i> 六味地黄丸(0.4, 1.2, 3.6 g·kg ⁻¹), 13 d。第 5 天开始, <i>ip</i> CP(3 mg·kg ⁻¹), 1 次/d, 5 d	六味地黄丸通过降低血清 MDA 水平, 升高 T-SOD, GSH-Px 和 CAT 水平, 对 CP 所致遗传毒性和生殖损伤具有保护作用	[42]
艾迪注射液	肾损伤 肝损伤	预先 <i>ig</i> 艾迪注射液(5, 10, 15 mL·kg ⁻¹ , 7 d。第 3 天, 给药 4 h 后 <i>ip</i> CP(10 mg·kg ⁻¹)	艾迪注射液通过降低 MDA 含量, 升高血清 SOD, GSH-Px 的活, 保护肾脏免受 CP 损伤 增加 SOD 和 GSH-Px 活性, 降低 MDA 含量, 改善肝脏病理组织变化, 抑制血清丙氨酸氨基转移酶(ALT), 天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平升高, 拮抗 CP 肝损伤	[43] [53]
穿心莲乙醇叶提取物	肾损伤	预先 <i>ig</i> 穿心莲乙醇叶提取物(200, 400 mL·kg ⁻¹ , 7 d。第 8 天, <i>ip</i> CP(10 mg·kg ⁻¹)	穿心莲乙醇叶提取物通过激活 Nrf2 蛋白表达, 增加抗氧化酶含量, 降低 BUN, SCr 含量, 改善肾小球变性和炎性细胞浸润, 减轻 CP 肾损伤	[44]
川芎嗪	肾损伤	预先 <i>ip</i> 川芎嗪(50, 100 mg·kg ⁻¹) 14 d。第 7 天, <i>ip</i> CP(7 mg·kg ⁻¹)	川芎嗪激活 Nrf2 表达, 升高 HO-1, NQO1 和 ATP 含量, 改善肾脏氧化应激损伤 川芎嗪降低 Bcl-2 表达, 抑制 Bax, Caspase-3 表达; 改善细胞凋亡引起的损伤作用 川芎嗪通过促进 NF-κB 活化, 减少 COX-2, iNOS, TNF-α 及 IL-1β 的含量, 增强 PPAR-γ 表达, 阻断 TLR4 通路抑制下游炎症介质的释放, 改善炎症损伤	[45]
冬虫夏草	肾损伤	预先 <i>ig</i> 冬虫夏草(600, 1 200 mg·kg ⁻¹), 1 d 后 <i>ip</i> CP(20 mg·kg ⁻¹)	冬虫夏草降低 BUN, SCr 水平, 减少 Caspase-3 表达, 改善肾功能病变, 抑制肾小管上皮细胞凋亡, 减轻肾小管及间质损伤	[46]
蜂王浆	肾损伤	离体实验给予 HEK-293 细胞 CP(100 mg·L ⁻¹) 后加入蜂王浆高、中、低剂量(100, 50, 25 mg·L ⁻¹)	蜂王浆能明显提高细胞内 SOD, CAT 和 GSH-Px 的活性, 降低 ROS 含量, 减少细胞凋亡, 减轻损伤	[15]
生姜	心脏损伤	<i>ig</i> 生姜(500 mg·kg ⁻¹), 12 d。第 5 天, <i>ip</i> CP(2 mg·kg ⁻¹), 1 次/d, 7 d	生姜通过减少 TNF-α, 花生四烯酸级联, IL-1β 和巨噬细胞趋化蛋白 1 的表达, 降低 LDH 和 CK 含量, 改善心脏组织学和超微结构, 下调肿瘤抑制蛋白 p53 表达, 通过抗炎作用有效降低 CP 心脏损伤	[38]
三七总皂苷	肾损伤	第 1 天, <i>ip</i> CP(5 mg·kg ⁻¹), 第 1~3 天, 给予三七总皂苷(31.35 mg·kg ⁻¹)	三七总皂苷通过增加 HIF-1α/BNIP3/Beclin-1 信号通路, 促进大鼠肾组织中的 BNIP 3 mRNA, LC3-II, BNIP3 和 Beclin-1 蛋白以及 LC3-II/LC3-I 增加促进线粒体自噬, 减轻 CP 诱导的大鼠肾损伤	[48]

续表 2

药物名称	损伤类别	给药方式	作用机制	参考文献
灯盏花乙素	-	建立肺癌裸鼠模型, <i>ip</i> CP(5 mg·kg ⁻¹), 1次/3 d; <i>ig</i> 灯盏花乙素(60 mg·kg ⁻¹), 1次/d, 21 d	联合给药通过增加 LC3-II, p53, p-ERK1/2 的表达, 降低磷酸化 Akt 和 c-Met, 抑制 c-Met/Akt 信号通路增强 CP 诱导的自噬及抑瘤作用, 并降低 CP 对荷瘤小鼠的毒性作用	[49]
穿心莲内酯	肾损伤	建立肺癌模型(皮下接种 LLC 模型和原位 LLC 植入模型), <i>ip</i> CP(0.75 mg·kg ⁻¹)联合穿心莲内酯(20 mg·kg ⁻¹), 1次/d, 32 d	CP 与穿心莲内酯联合用药减少 LC3 蛋白及 ATG5 表达, 降低 LC3B-I 到 LC3B-II 转化率, 增加 PARP 分裂, 抑制细胞自噬而增强 CP 介导的细胞凋亡, 进而减轻肾小管损伤	[50]
肾复舒颗粒	肾损伤	<i>ig</i> 肾复舒颗粒(1 mg·kg ⁻¹), 9 d。第 7 天, <i>ip</i> CP(20 mg·kg ⁻¹)	肾复舒颗粒通过上调 Nrf2 通路及 MRP2, MATE1 蛋白表达, 降低肾组织铂含量, 防治 CP 肾损伤。	[23]
琼玉膏	肾损伤	<i>ip</i> 琼玉膏(14 g·kg ⁻¹), 10 d。第 7 天, <i>ip</i> CP(20 mg·kg ⁻¹)	琼玉膏通过降低 BUN, SCr 及铂含量, 下调 OCT ₂ 表达量, 减少肾小管细胞凋亡	[51]
温下肠腑方	-	建立人肺腺癌耐药细胞株 A549/DDP 裸鼠移植瘤模型, <i>ip</i> CP(8 g·L ⁻¹), 2次/周, <i>ig</i> 温下肠腑方 0.2 mL·(10 g) ⁻¹ , 1次/d, 25 d	温下肠腑方通过调节 MDR1 和 MRP mRNA 及其蛋白的异常表达, 抑制肺癌多药耐药裸鼠皮下移植瘤生长	[52]
丹参	肝损伤	<i>ip</i> 丹参(3 g·kg ⁻¹), 7 d。第 5 天, <i>ip</i> CP(20 mg·kg ⁻¹)	丹参通过上调 HO-1 表达, 降低血清转氨酶, 促进抗氧化物生成, 减少脂质过氧化物生成, 拮抗 CP 所致的肝脏氧化损伤	[54]
	胃肠道反应损伤	<i>ip</i> 丹参(3 g·kg ⁻¹), 7 d。自第 3 天给药 30 min 后 <i>ip</i> CP(20 mL·kg ⁻¹)	丹参通过改善 CP 引起的体重质量变化且在胃肠组织中发现大量能够吞噬细菌分泌的酶和毒素的吞噬体, 从而缓解病菌对胃肠道的破坏	[55]
	耳损伤	第 1, 2 天, <i>ip</i> CP(8 mL·kg ⁻¹), 第 3~7 天, <i>ip</i> CP(2 mg·kg ⁻¹) 1 h 后 <i>ip</i> 丹参注射液(8 mL·kg ⁻¹)	丹参通过抑制耳蜗 iNOS 高表达, 减少 NO 大量生成, 使过氧亚硝基阴离子(ONOO ⁻), 羟基(-OH)和超氧阴离子(O ²⁻)等毒性产物的生成减少, 从而减轻其神经和细胞毒性, 实现对耳蜗的保护作用	[56]
黄芪	耳损伤	<i>ip</i> 黄芪(5 g·kg ⁻¹), 4 h 后 <i>ip</i> CP(4 mg·kg ⁻¹), 共 6 d	黄芪通过升高畸变产物耳声发射幅值减轻毛细胞受损, 减少凋亡细胞数量, 有效保护耳蜗免受 CP 的耳损伤	[57]
	肾损伤	预先 <i>ip</i> 黄芪注射液(12, 8, 4 g·kg ⁻¹), 第 5 天给药后再 <i>ip</i> CP(3.5 mg·kg ⁻¹), 共 10 d	黄芪通过提高 CP 抑瘤率, 降低凋亡细胞数及 Bcl-2; 改善肾功能损害及肾组织病理变化, 防护 CP 肾损伤	[58]
归芪白术方	肝损伤	<i>ip</i> CP(2 mg·kg ⁻¹), 1次/7 d, 共 4 次, 建立肝损伤模型。每日 <i>ig</i> 归芪白术方(4.1, 8.2, 16.4 g·kg ⁻¹)	归芪白术方通过降低 ALT, AST, MDA 水平, 增加 SOD 水平, 改善肝组织病理变化	[59]
	肾损伤	<i>ip</i> CP(2 mg·kg ⁻¹), 1次/7 d, 共 4 次。并每日 <i>ig</i> 归芪白术方高中低剂量进行干预	归芪白术方通过升高白细胞计数, 血小板计数, 降低 BUN, SCr 水平, 下调 Caspase-3, Caspase-9 表达量, 减少肾脏组织细胞的凋亡, 减轻 CP 对肾脏组织的损伤	[60]

3 讨论

CP 为金属铂类络合物, 通过细胞膜时无需载体转运, 能非特异性地与细胞内的 DNA 结合, 破坏肿瘤细胞周期, 抑制肿瘤细胞生长, 且抑癌作用广泛。然而, 这种非特异性对正常细胞也具备损伤作用, 可导致机体脏器出现损伤。近年来的动物实验研究发现, CP 引起的机体脏器损伤都与机体氧化应激反应, 炎症损伤, 细胞凋亡等密切相关。此外, CP 通过诱导线粒体功能障碍激活细胞凋亡途径, 引起细胞凋亡而产生肾损伤、神经损伤; 激活细胞自噬诱导耳蜗、心脏细胞凋亡, 参与耳损伤、心脏损伤的发生; 在肾脏、耳蜗蓄积, 致使铂含量升高出现损伤。中药具有抗肿瘤、清除自由基、抗氧化、抗炎、增强机体免疫等药理作用, 其药效成分非单一性, 能多途径、多靶点治疗疾病。其次, 中药的双向调作用

在治疗肿瘤方面具有独特的优势, 能诱导肿瘤细胞的自噬性细胞死亡并抑制其保护性自噬, 降低损伤并改善机体耐药性。中药与 CP 联合用药通过改善机体氧化应激状态、抑制正常细胞凋亡及机体炎症损伤等降低药物毒性反应, 还能提高抑瘤活性, 逆转肿瘤细胞对 CP 的耐药性^[61-64]。

但目前关于中药防治 CP 损伤的作用及机制方面还有待进一步研究。首先, CP 引起各脏器组织的损伤机制之间可能存在相关性^[65-67], 然而各机制间的相互作用关系尚未被系统阐明。其次, 中药丹参^[54-56]、黄芪^[57-58]、归芪白术方(黄芪、当归、白术、大黄、白芍、陈皮、炙甘草)^[59-60]、艾迪注射液^[43, 53]等对 CP 多个不同损伤均具有防治作用, 但其毒性防治范围还有待深入研究。目前, 针对 CP 生殖与遗传毒性、骨髓抑制及消化道反应毒性等的研究甚少, 虽

然此类毒性发生率较低,但其损伤作用对人体危害极大甚至威胁生命,因此,也应给予足够的重视。

在今后的研究中,可以从中药调节药物转运体蛋白方面进行深入研究。CP具有时间剂量依赖性,通过细胞膜时的非特异性成为其损伤作用的关键,可以药物转运体为依托,通过中药归经与靶点治疗相结合的方式^[12],根据归经的受体学说,寻找中药中能与细胞膜或细胞内受体相结合的有效成分或有效部位,特异性地降低CP在体内的蓄积量,改善损伤,提高CP治疗剂量。

[参考文献]

[1] 朱珊珊,陈鑫,颜巧妍,等. 抗肿瘤药物的临床应用进展[J]. 中国现代医生,2019,57(9):164-168.

[2] 胡皓夫. 儿科学辞典[M]. 北京:北京科学技术出版社,2003:457.

[3] 据皇进,杨柱,唐东昕,等. 国医大师刘尚义教授经验方龙膏干预肿瘤患者化疗后肾毒性临床研究[J]. 亚太传统医药,2019,15(7):122-124.

[4] 韩琳琳. 背向散射积分技术评价紫杉醇+顺铂联合化疗对肝肾毒性的临床研究[D]. 大连:大连医科大学,2008.

[5] 胡超,邹焱,谭天宝,等. 顺铂对小儿高危神经母细胞瘤耳毒性的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2019,13(15):126-127.

[6] KUCHARZ J, MICHALOWSKA-KACZMARCZYK A, ZYGULSKA A L, et al. Bradycardia as a rare symptom of cisplatin cardiotoxicity: a case report[J]. *Oncol Lett*, 2016, 11(3):2297-2299.

[7] SASTRY J, KELLIE S J. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine[J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22(5):441-445.

[8] 聂宁陵. 顺铂联合国产多西他赛治疗晚期非小细胞肺癌的临床疗效及其毒性反应观察[J]. 大家健康:学术版,2014,8(7):192.

[9] AZAB S S, KAMEL I, ISMAIL N N, et al. The defensive role of taurine against gonadotoxicity and testicular apoptosis effects induced by cisplatin in rats[J]. *J Infect Chemother*, 2020, 26(1):51-57.

[10] 朱雪娇,霍娇,曾珠,等. 使用体内遗传毒性综合测试体系评价顺铂的遗传毒性[J]. 现代预防医学,2020,47(10):1856-1860.

[11] 郭书英,吴传亮,孙慧,等. GSTP1、GSTM1基因多态性与顺铂导致骨髓抑制的相关性研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(9):2165-2168.

[12] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,

2012:25-44.

[13] 李珍,颜艳艳,许潜,等. 中药归经于脾胃与精准医学靶向治疗理念相关性思考[J]. 中国现代医生,2019,57(36):116-119.

[14] PARK C H, LEE A Y, KIM J H, et al. Protective effect of safflower seed on cisplatin-induced renal damage in mice via oxidative stress and apoptosis-mediated pathways [J]. *Am J Chin Med*, 2018, 46(1): 157-174.

[15] 李佳,喻凯,何雨轩,等. 蜂王浆对顺铂诱导HEK-293细胞损伤的保护作用及其机制研究[J]. 毒理学杂志,2020,34(3):241-245.

[16] 单娟萍,官继超,董志超,等. 冬虫夏草通过抗氧化抗炎抑制细胞凋亡改善顺铂肾损伤[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2019,20(6):474-477,565.

[17] SAHU B D, MAHESH KUMAR J, SISTLA R. Baicalein, a bioflavonoid, prevents cisplatin-induced acute kidney injury by up-regulating antioxidant defenses and down-regulating the MAPKs and NF- κ B pathways[J]. *PLoS One*, 2015, 10(7):e0134139.

[18] 赵艳萌,赵江燕,高丽萍. 葡萄籽原花青素对顺铂所致大鼠肾脏氧化损伤和线粒体损伤的防护作用[J]. 现代食品科技,2015,31(1):6-10,106.

[19] KIM I H, KWON M J, JUNG J H, et al. Protein extracted from *Porphyra yezoensis* prevents cisplatin-induced nephrotoxicity by downregulating the MAPK and NF- κ B pathways[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(1):511-520.

[20] 杨玲云,郭燕,倪佳佳,等. miR-30e*在顺铂诱导的肾近端小管上皮细胞凋亡和线粒体损伤中的作用[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2015,35(8):1060-1065.

[21] 高欢,曲晓宇,宋燕青,等. 奥美拉唑调控肾脏转运体OCT₂和P-gp保护顺铂诱导的急性肾损伤[J]. 中国医院药学杂志,2019,39(9):945-949.

[22] WEN X, BUCKLEY B, MCCANDLISH E, et al. Transgenic expression of the human MRP2 transporter reduces cisplatin accumulation and nephrotoxicity in MRP2-null mice [J]. *Am J Pathol*, 2014, 184(5): 1299-1308.

[23] 曹思思,龚双,颜苗,等. 肾复舒颗粒对顺铂肾毒性小鼠的保护作用研究[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(6):535-538.

[24] 李革新,金亚平,陆春伟,等. 顺铂肝毒性的实验研究[J]. 中国工业医学杂志,2005,18(6):352-353.

[25] 刘应柯,宫璀璨,刘尚岭. 加味小柴胡汤对顺铂诱导大鼠肝BRL细胞过氧化损伤的保护作用[J]. 中医研究,2006,19(12):17-18.

- [26] 卢永科. 细胞色素 P450 2E1 增强顺铂肝毒性的机理研究[D]. 大连:大连医科大学, 2008.
- [27] 杨琨, 丁大连, 付勇, 等. 应用 FLIVO 探测顺铂引起的多器官细胞凋亡[J]. 中华耳科学杂志, 2016, 14(1): 104-110.
- [28] 刘东芳, 赵晓亮, 张宝琴, 等. 天晴甘平对化疗药物致肝损伤大鼠肝功能的保护作用[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(12): 1601-1603, 1607.
- [29] 仲浩源. 浅析耳毒性药物的毒性机理[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(70): 13841, 13844.
- [30] 周炫辰. 顺铂导致听力下降的预测模型和姜油酮对顺铂耳毒性预防的实验研究[D]. 济南:山东大学, 2019.
- [31] 罗盼. 二甲双胍通过上调 SIRT3 介导的自噬拮抗顺铂耳毒性的体外研究[D]. 武汉:华中科技大学, 2019.
- [32] 李俐华, 刘伟, 任基浩, 等. 硫酸铜及顺铂鼓室内给药对大鼠内耳铜离子转运蛋白表达的影响[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2015, 23(6): 617-621.
- [33] MORE S S, AKIL O, IANCULESCU A G, et al. Role of the copper transporter, CTR1, in platinum-induced ototoxicity[J]. J Neurosci, 2010, 30(28): 9500-9509.
- [34] LÖW-FRIEDRICH I, VON BREDOW F, SCHOEPPPE W. *In vitro* studies on the cardiotoxicity of chemotherapeutics [J]. Chemotherapy, 1990, 36(6): 416-421.
- [35] XUE D F, PAN S T, HUANG G, et al. ROS enhances the cytotoxicity of cisplatin by inducing apoptosis and autophagy in tongue squamous cell carcinoma cells[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2020, doi:10.1016/j.biocel.2020.105732
- [36] XING J J, HOU J G, LIU Y, et al. Supplementation of saponins from leaves of *Panax quinquefolius* mitigates cisplatin-evoked cardiotoxicity via inhibiting oxidative stress-associated inflammation and apoptosis in mice[J]. Antioxidants (Basel), 2019, 8(9): 347.
- [37] 仇炜, 林俊, 张磊, 等. 自噬在顺铂诱导的心肌细胞凋亡中的调控作用[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2017, 17(2): 2044-2046.
- [38] EL-HAWWARY A A, OMAR N M. The influence of ginger administration on cisplatin-induced cardiotoxicity in rat: light and electron microscopic study[J]. Acta Histochem, 2019, 121(5): 553-562.
- [39] QI L, LUO Q, ZHANG Y, et al. Advances in toxicological research of the anticancer drug cisplatin [J]. Chem Res Toxicol, 2019, 32(8): 1469-1486.
- [40] ABDELSAMEEA A A, KABIL S L. Mitigation of cisplatin-induced peripheral neuropathy by canagliflozin in rats[J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2018, 391(9): 945-952.
- [41] CHIOU C T, WANG K C, YANG Y C, et al. Liu Jun Zi Tang-a potential, multi-herbal complementary therapy for chemotherapy-induced neurotoxicity [J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(4): 1258.
- [42] ZHANG K, WENG H, YANG J, et al. Protective effect of Liuwei Dihuang pill on cisplatin-induced reproductive toxicity and genotoxicity in male mice [J]. J Ethnopharmacol, 2020, doi: 10.1016/j.jep.2019.112269
- [43] 赵华叶, 戚姝娅, 李朝峰, 等. 艾迪注射液对顺铂所致大鼠肾毒性的保护作用研究[J]. 中国药理学杂志, 2016, 51(22): 1947-1952.
- [44] ADEOYE B O, OYAGBEMI A A, ASENUGA E R, et al. The ethanol leaf extract of *Andrographis paniculata* blunts acute renal failure in cisplatin-induced injury in rats through inhibition of Kim-1 and upregulation of Nrf2 pathway[J]. J Basic Clin Physiol Pharmacol, 2018, 30(2): 205-217.
- [45] MICHEL H E, MENZE E T. Tetramethylpyrazine guards against cisplatin-induced nephrotoxicity in rats through inhibiting HMGB1/TLR4/NF- κ B and activating Nrf2 and PPAR- γ signaling pathways [J]. Eur J Pharmacol, 2019, doi: 10.1016/j.ejphar.2019.172422
- [46] 单娟萍, 沈水娟, 官继超, 等. 冬虫夏草对顺铂肾损伤小鼠模型肾组织 Caspase-3 表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 2014-2016, 2085-2086.
- [47] 李黎, 季漪, 李文婷, 等. 基于细胞自噬的中医药抗肿瘤作用研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2019, 34(1): 223-225.
- [48] LIANG X, YANG Y, HHUANG Z, et al. *Panax notoginseng* saponins mitigate cisplatin induced nephrotoxicity by inducing mitophagy via HIF-1 α [J]. Oncotarget, 2017, 8(61): 102989-103003.
- [49] SUN C Y, ZHU Y, LI X F, et al. Scutellarin increases cisplatin-induced apoptosis and autophagy to overcome cisplatin resistance in non-small cell lung cancer via ERK/p53 and c-met/Akt signaling pathways [J]. Front Pharmacol, 2018, doi: 10.3389/fphar.2018.00092.
- [50] YUWEN D, MI S, MA Y, et al. Andrographolide enhances cisplatin-mediated anticancer effects in lung cancer cells through blockade of autophagy [J]. Anticancer Drugs, 2017, 28(9): 967-976.
- [51] 滕之颖. 琼玉膏降低顺铂肾毒性的作用及可能机制

- 的研究[D]. 南京:南京中医药大学,2015.
- [52] 吴智春,于华芸,季旭明,等. 温下方联合顺铂对A549/DDP裸鼠移植瘤的抑制作用及对药物转运蛋白表达的影响[J]. 中华临床医师杂志:电子版, 2011,5(20):5884-5888.
- [53] 赵华叶. 艾迪注射液对顺铂的药代动力学及顺铂所致肝肾毒性的影响研究[D]. 北京:北京中医药大学, 2016.
- [54] 曹思思,龚双,颜苗,等. 丹参防治顺铂肝毒性的实验研究[J]. 中国药理学通报,2017,33(1):144-145.
- [55] 石丽娟,马兰兰,官捷. 丹参拮抗顺铂消化系统毒性损伤投射电镜观察[J]. 山西医药杂志,2013,42(8): 854-856.
- [56] 张再兴,付兴华. 丹参注射液对顺铂中毒豚鼠耳蜗iNOS表达的影响[J]. 时珍国医国药,2013,24(3): 634-636.
- [57] 田颖,于刚,姜学钧. 黄芪对顺铂耳毒性保护作用的实验研究[J]. 听力学及言语疾病杂志,2009,17(3): 261-264.
- [58] 刘玲,张娟娟,何蕊玲,等. 黄芪注射液对顺铂所致小鼠肾损害的保护作用[J]. 中国中药杂志,2010,35(20):2736-2740.
- [59] 张丽昕,王磊,张苡铭,等. 归芪白术方对顺铂所致肝毒性小鼠的保护作用[J]. 中国临床药理学杂志, 2019,35(8):788-790,794.
- [60] 王磊,许小敏,张艳辉,等. 归芪白术方对顺铂所致小鼠肾脏损伤的减毒作用[J]. 解放军医学杂志,2018, 43(11):917-923.
- [61] 丁芮,王翔,周鹏,等. 小陷胸汤中抗肿瘤作用有效成分及其机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(22):186-192.
- [62] 裴可,冯慧超,郑文利,等. 纳米雄黄抗肿瘤的药理毒理研究及临床应用[J]. 中国实验方剂学杂志,2019,25(5):214-219.
- [63] 徐立群,张荣华,邹莹,等. 参慈胶囊联合顺铂通过PI3K/Akt/mTOR信号通路逆转人肺腺癌顺铂耐药的机制研究[J]. 中国病理生理杂志,2017,33(3): 500-504.
- [64] 吕秀玮,孔庆志,袁昌劲,等. 艾迪注射液对Lewis肺癌荷瘤裸鼠的放射增敏作用及机制研究[J]. 华中科技大学学报:医学版,2018,47(1):16-19.
- [65] 范修琦,陈玉龙,吴耀松. 中医药调控自噬防治肿瘤[J]. 中医学报,2019,34(12):2542-2548.
- [66] 皇甫冰,高继萍,杨霞,等. 氧化应激与肾脏细胞凋亡[J]. 中国比较医学杂志,2015,25(2):54-60.
- [67] PERROTTA I, AQUILA S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis [J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, doi:10.1155/2015/130315.

[责任编辑 张丰丰]