维普资讯 http://www.cqvip.com

中国局解手术学杂志 2002年第11卷第3期
Chin J Regional Anat & Operative Surg,2002,Vol.11,No.3

丹参和川芎嗪对庆大霉素肾毒性的保护作用

王景霞* 邓文伟** 齐亚灵* 李 文* 刘晓梅* 王淑英* 原得新*

【摘 要】 目的 研究中药丹参、川芎嗪防治庆大霉素引起的肾毒性。方法 给大鼠腹腔注射庆大霉素制成中毒模型,分别注射丹参、川芎嗪预防肾毒性,用药前、后检测大鼠的肾功能、尿酶等指标,并进行肾组织光镜、电镜检查。结果 发现各组尿NAG酶均比正常组增高,其中模型组明显增高。各组血清中超氧化物歧化酶(SOD)活性均比正常组降低,而模型组下降更明显,血中的尿素氮及肌酐含量均比正常组增高,模型组增高更明显,形态学检查可见模型组肾近曲小管上皮细胞广泛性坏死,各预防组可见片状变性。结论 丹参、川芎嗪对庆大霉素的肾毒性有预防作用。

【关键词】 庆大霉素;肾毒性;丹参;川芎嗪

Protective effects of Salvia miltiorrhiza and ligustrazine on the damage of rat kidney induced by gentamicin *Wang Jingxia, Deng Wenwei, Qi Yaling, et al. Dpartment of Histology and Embryology, College of Basic Medicine, Jiamusi University, Jiamusi* 154002

【**Abstract**】 **Objective** To study the effects of Salvia miltiorrhiza and ligustrazine on the nephrotoxicity caused by gentamicin. **Methods** Rats were divided into 1. normal group, 2. toxic model group, 3. Salvia miltiorrhiza group, 4. ligustrazine treated group. The toxic model was made by intraperitoneal injection of gentamicin. Renal function, vorkinase and morphological changes were detected at different interuals. **Results** Urine NAG and serum Scr、BUN were significantly higher in group 2 ~ 4 than that in group 1 and group 2 much higher than other groups. Serum SOD activity decreased singnificantly in 2 ~ 4 groups than normal group and in model group it decreased more prominently. Light microscopy showed extensive degeneration and necrosis in proximal tubular epithelial cells and vacuolization in distal tubules in model group but only focal to patch degenration in ligustrazine and Salvia miltiorrhiza groups and necrosis was seldom. **Conclusion** Salvia miltiorrhiza and ligustrazine may play a role in the protection of nephrotoxicity induced by gentamicin.

【**Key words**】 Gentamicin; Nephrotoxicity; Salvia miltiorrhiza; Chuangxiongqin

庆大为一种抗生效果好、抗菌谱广、价格低廉且应用广泛的抗生素,文献指出庆大霉素在使用过程中肾毒性的发病率达10%－20%,限制了庆大霉素的使用范围。因此,对庆大霉素肾毒性的机制及防治方法的研究具有重要的临床意义。具有活血化瘀作用的中药丹参、川芎嗪在防治庆大肾毒性方面有一定疗效,有清除反应性代谢产物和抗脂质过氧化损伤的作用,具体机制及效果报道较少,本文采用丹参及川芎防治庆大霉素肾毒性,进一步探索出有效的毒副作用小的预防庆大肾毒性药物。

资料与方法

一、实验药物

硫酸庆大霉素注射液(佳木斯大学药厂)、丹参注射液(常熟制药厂,每毫升含生药1.5克)、20%川芎嗪注射液每安瓶2 ml含40 mg(常州制药厂产品)。

二、动物及分组

大白鼠40只,体重200 g,随机分为4组,每组10只,Ⅰ组为对照组(腹腔注射生理盐水3 $ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,连续7 d),Ⅱ组模型组(腹腔注射庆大霉素140 $ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,连续7 d),Ⅲ组丹参预防组(丹参6 $ml \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$,连续7 d,尾静脉注射,同时腹腔注射庆大霉素剂量和时间与模型组相同)。Ⅳ组川芎嗪预防组(20%盐酸川芎注射液4 ml/kg腹腔注射7 d,同时腹腔注射庆大霉素剂量和时间与模型组相同)。

三、检测指标

各组动物在实验前及实验第7天分别放入代谢笼中取尿,测N-乙酰-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)在最后一次注射庆大24 h后,大白鼠经巴比妥钠麻醉后将左侧肾组织分别固定于10%甲醛及2%戊二醛中,进行光镜及电镜检查,并断尾取血测定下列指标:1、尿NAG(U/g·Cr)的测定:参照大连金港制药有限公司NAG试剂盒。2、血清肌酐测定:方法参照北京化工厂肌酐测定试剂盒。3、血及尿中BUN值测定:二乙酰肟显色

* 作者单位:154002 黑龙江省佳木斯大学基础医学院组胚教研室
** 佳木斯大学口腔医学院

维普资讯 http://www.cqvip.com

法。4、血清SOD值活性变化：方法参照江苏金盾生化试剂盒。5、血MDA值测定：参照大连金港制药有限公司试剂盒。

结　果

一、尿NAG变化：实验结束后模型组及各预防组尿NAG值升高，模型组与对照组相比有显著性差异，模型组比对照组高5倍，而各用药组中NAG略有升高但比模型组明显降低（$P<0.001$）。

二、血清Cr的变化：实验第8天各预防组血清肌酐较正常对照组有显著性升高，模型组血清肌酐比预防组有显著性差异（$P<0.01$）。

三、血BUN值变化：实验第8天各预防组血清BUN值较对照组升高，模型组较对照组显著升高（$P<0.01$）。

四、血清中SOD值活性改变：实验结束7 d各组血清中SOD活性较正常对照组有非常显著性下降，且模型组较各预防组下降更明显（$P<0.01$）。

五、血清中MDA模型组均较其他各组有显著增高，其他各组间比较无显著意义。

六、组织形态学改变

光镜：空白对照组肾小管无明显病变，模型组近曲小管上皮细胞刷状缘脱落，细胞肿胀，广泛的颗粒和空泡变性，细胞核固缩、破裂和溶解，近曲小管基底膜断裂、间质水肿，有少量炎性细胞浸润，丹参及川芎嗪预防组中近曲小管上皮细胞呈灶状至小片状变性，偶见坏死。

电镜：肾小球无明显异常，光镜下观察近曲小管上皮细胞空泡变性电镜下为扩张的内质网，模型组近曲小管上皮细胞内可见溶酶体增多增大溶酶体膜有破裂和内容物溢出，线粒体明显肿胀，部分细胞空泡化，并可见髓样小体形成，细胞核有轻度变性，丹参及川芎嗪预防组近曲小管上皮细胞内溶酶体均较模型组明显减少和减小，溶酶体膜结构完整，线粒体轻度水肿，嵴存在，细胞核无固缩。

表1　用药后大鼠血中Cr、SOD、BUN、MDA的变化（$\bar{x}\pm s$）

	血Cr	血SOD	血BUN	血MDA
Ⅰ组	107.11±26.37	41.12±4.76	5.31±0.89	2.27±0.33
Ⅱ组	569.13±89.62*	14.30±5.69*	7.42±1.54*	3.09±0.33*
Ⅲ组	293.02±24.59**	26.41±6.89**	6.38±1.09**	2.23±0.29**
Ⅳ组	294.79±22.98**	27.14±6.34**	6.89±1.13**	2.33±0.37**

注：与Ⅰ组比较，* $P<0.01$，** $P<0.01$；Cr为μmol/L，MDA为μmol/L，SOD为μU/L，BUN为mmol/L。

表2　用药前后UNAG（U/g.Cr）值（$\bar{x}\pm s$）

	前	后
Ⅰ组	11.65±2.36	14.79±4.69
Ⅱ组	12.34±2.43	80.63±28.87△
Ⅲ组	12.79±4.13	25.29±5.10△△
Ⅳ组	11.23±2.57	25.11±6.12△△

注：与Ⅰ组比较，* $P<0.001$，与Ⅱ组比较，△△ $P<0.001$

讨　论

庆大导致肾损害的详细机制尚未研究清楚，目前有线粒体损伤、溶酶体损伤、Na-KATPsea受抑制和自由基损伤学说，其中自由基损伤学说能较好解释庆大肾毒性的发病过程。庆大经肾小球滤过后在近曲小管内积聚并与近曲小管刷状缘泡状结构上的酸性磷脂受体结合。庆大绝大多数被膜上富含酸性磷脂的初级溶酶体吞饮摄取，它能抑制溶酶体内磷脂A和C的活性[1]，使磷脂降解障碍，导致磷脂堆积，使膜结构改变，造成溶酶体通透性增高，膜破裂和多种水解酶溢出并引起细胞的继发性损伤。电镜检查还发现模型组中近曲小管上皮细胞内溶酶体增多增大、破裂和内容物溢出并引起细胞的继发性损伤，部分细胞空泡化，游离面微绒毛减少，并可见少量髓样小体形成，而各预防组中近曲小管上皮细胞内溶酶体数量和体积均较模型组减少和减小溶酶体膜完整，.提示丹参具有稳定溶酶体膜延缓其破裂的作用。其作用机制可能与丹参、能清除或抑制细胞内庆大与细胞内线粒体作用产生的自由基，减少自由基对溶酶体和细胞膜的损伤有关。有实验证明丹参、川芎嗪有清除自由基和抗脂质过氧化损伤的作用[2]。有文献报导尿NAG的测定能评价庆大引起的肾毒性作用[3]。本实验证实丹参和川芎嗪能减轻庆大导致的尿NAG增高幅度，使已增高的尿NAG值较快地恢复至基线，从而间接推测丹参和川芎能减轻庆大导致的肾毒性。有学者证实庆大霉素引起的猪肾小管上皮细胞株细胞凋亡的发生与细胞内钙离子浓度的增加有关。随着庆大霉素浓度的增加，细胞凋亡发生的比例也增加，同时，细胞内钙离子水平也增加[4]。丹参、川芎嗪具有钙离子拮抗剂的作用[5,6]，这也可能是丹参、川芎嗪减轻庆大导致的肾毒性的作用机制之一。因为庆大引起肾损害伴有细胞内钙离子的增加，钙内流参与细胞损害[6]。

本实验发现腹腔注射庆大一周后，模型组血肌酐和血清MDA（脂质过氧化物的降解产物）含量较正常

维普资讯 http://www.cqvip.com

对照组和各预防组有显著性增高，血清SOD活性较正常对照组和各预防组有非常显著性下降。MDA为脂质过氧化指标之一，SOD能清除O_2^-，在清除O_2^-过程中SOD被消耗，模型组MDA升高和SOD下降提示庆大所致的肾损伤有脂质过氧化和氧自由基的参与，丹参和川芎嗪预防组血肌酐和MDA升高不明显，SOD活性下降明显好转，提示丹参和川芎嗪可能有清除氧自由基和抗脂质过氧化损伤有关。此研究结果与报导川芎嗪具有扩张外周血管，减少自由基等作用相一致[7]，以上结果显示丹参和川芎嗪具有预防庆大肾毒性的作用。

参 考 文 献

1. Hostetler K Y, Jellison E J. Inhibition of kidney lysosomal phospholipases AI by aminoglycoside is a novel variant of substrate depletion inhibition. J Pharmacol Exp Ther, 1990, 254(1): 188 - 191.
2. 杨卫东. 丹参的氧自由基清除作用. 中国药理学通报, 1990, 6; 118.
3. 王永均, 徐琳, 朱彩风, 等. 黄芪、川芎嗪防治庆大肾毒性的临床研究. 中华肾脏病杂志, 1992, 4: 223.
4. 李雪梅, 郑法雷, 刘彦信, 等. 庆大霉素对猪肾小管上皮细胞凋亡与细胞内钙浓度的影响. 中华内科杂志, 1998, 10: 669.
5. 江岩, 钟国赣, 邵春杰, 等. 人参二醇组皂甙与人参三醇组皂甙对培养心肌细胞钙通道的阻滞作用. 中国中药杂志, 1992, 17: 172.
6. 杨达胜, 刘俊举, 任学花, 川芎嗪对庆大肾毒性保护作用的观察. 中国中西医结合杂志, 1994, 10: 621.
7. 肖静. 川芎嗪研究的新近展. 华西药学杂志, 1993, 8: 170 - 172.

(收稿日期: 2002-02-11)

·个案与短篇·

采用穿针及夹板内外固定法治疗22例盖氏骨折

马殿忠*

盖氏骨折，即桡骨下1/3骨折伴下尺桡关节脱位，是一种不稳定的骨关节损伤，临床时有发生。我科近年来在电视X线下采用穿针、夹板内外固定法治疗成人盖氏骨折22例，结果疗效满意，现报告如下。

一、资料与方法

1. 一般资料：本组男性16例，女性6例，年龄最小19岁，最大65岁，受伤距固定时间4～72 h不等，平均住院12.5 d。

2. 致伤原因及分类：(1)直接暴力伤5例，(铁器砸伤3例，扭挫伤2例)。(2)间接暴力伤17例，(坠落伤4例，交通伤8例，挤压伤5例)。根据黄庆森分型法，本组均属于不稳定骨折，其中左侧10例，右侧12例。

3. 治疗方法：(1)术前备皮，臂丛麻醉，消毒铺巾。(2)根据X线片所示患者桡骨骨髓腔大小选取合适的2.0～3.0 mm骨圆针一枚，从患者手第2与第3掌骨背侧中线与桡骨腕关节面交点做进针点，垂腕尺偏位，将骨圆针由进针点钻入桡骨骨折远端髓腔。(3)在电视透视下整复骨折和脱位，骨折对位线满意时再将骨圆针穿过骨折线进入桡骨骨折近端髓腔10 cm以上。患者取伤肢外展屈肘90°前臂中立位进行整复，针尾露于皮外。(4)外用4块夹板固定。3 d后可以进行腕关节活动。

二、结果

根据《骨折疗效标准草案》，本组22例，优级20例(占90%)，良级2例，无骨不愈合及感染等并发症发生。

三、讨论

盖氏骨折发生后，由于下尺桡关节的损伤使骨折不稳定，不易复位，国内外一些学者多主张手术治疗，但手术也有弊端，如病人不仅遭受手术的痛苦，而且还会因手术的创伤而并发关节炎等，作者体会采用穿针，夹板内外固定法较为安全可靠。首先桡骨远端骨折用骨圆针固定避免了骨折移位，其次，外用夹板固定使腕关节克服了下尺桡关节移位的动力，从而使盖氏骨折得到有效的治疗。再者，夹板外固定还可根据伤肢肿胀的程度而随时进行松、紧，病人的手指及腕关节可以早期活动，有利于血液循环，尽快消肿，促进骨折愈合，所有这些优点都是手术或石膏托固定所不能比拟的。本组资料表明总治愈率高达90%，也说明了这一点。总之，该方法创伤小，操作简便，容易掌握，病人也易于接受，故可在基层医院开展。

(收稿日期: 2002-04-01)

* 作者单位：111300 辽宁省灯塔市中心医院骨科