

· 基础研究 ·

超短波治疗庆大霉素所致急性肾损害大鼠的实验研究

李香云 黄兆民 张长杰 张石飞

【摘要】 目的 探讨超短波对庆大霉素造成的大鼠急性肾功能损害的治疗作用。**方法** 将 18 只 Sprague-Dawley 大鼠随机分为正常组、造模组和治疗组,每组 6 只。治疗组应用超短波治疗,每日 1 次,10 次为 1 个疗程,共治疗 2 个疗程。观察大鼠肾组织病理变化,检测大鼠尿液中 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)含量,以及血肌酐(SCr)和血尿素氮(BUN)含量。**结果** 治疗组大鼠肾组织病理损害轻微,仅见肾小管上皮轻度浊肿;大鼠尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 以及血 SCr 和 BUN 含量均较造模组低,差异有统计学意义($P < 0.05$),与正常组比较,除尿 RBP 和血 SCr 外,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 超短波治疗对庆大霉素造成的大鼠急性肾功能损害有一定的治疗作用。

【关键词】 庆大霉素; 急性肾损害; 肾衰竭; 超短波

An experimental study of the protective effects of the ultrashort wave diathermy on gentamycin-induced acute renal injury Li Xiang-yun, HUANG Zao-ming, ZHANG Chang-jie, ZHANG Shi-fei. Department of Rehabilitation, the Second Xiangya Hospital of Zhongnan University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective To observe the treatment effects of the ultrashort wave diathermy on gentamycin-induced acute renal injury of rats. **Methods** Eighteen Sprague-Dawley rats were randomly divided into a normal group (6 rats), a model group (6 rats) and a treatment group (6 rats), the treatment group was treated with ultrashort wave diathermy once a day for a total of 20 days. The observed indexes were NAG, RBP, α_1 -MG, β_2 -MG in the urine of rats; the SCr, BUN in the blood of rats were also tested and the pathological changes of the renal observed. **Results** The pathological injuries of those in the ultrashort wave treatment group was slighter than the control group; the NAG, RBP, α_1 -MG, β_2 -MG in the urine and the SCr, BUN in the blood of treatment group were lower than those of the model group ($P < 0.05$). **Conclusion** The ultrashort wave diathermy is of therapeutic value in the treatment of gentamycin-induced acute renal injury in rats.

【Key words】 Gentamycin; Acute renal injury; Renal failure; Ultrashort wave diathermy

药物是引起急性肾功能损害的常见原因之一。其中氨基糖甙类抗生素肾毒性的发病率可高达 10%~25%,居药物性急性肾功能损害的第 2 位^[1]。尽管目前对急性肾功能损害的防治取得了一定进展,但仍不能阻止药物性肾病的发生。超短波是一种无创性物理治疗,具有增强白细胞吞噬功能、消炎、改善局部血液循环的作用。本研究通过建立鼠庆大霉素致肾毒性损害模型,探讨超短波对鼠庆大霉素肾毒性损害的治疗作用,以期为临床治疗急性肾损害提供新的思路。

材料与方法

一、实验动物及分组

健康 Sprague-Dawley (SD) 大鼠 18 只,雄性,8~10 周龄,体重(200 ± 10) g,由中南大学湘雅二医院实验

动物中心提供。大鼠均分笼饲养,自由饮水及进食,适应 1 周后开始实验。将大鼠随机分为正常组、造模组和超短波治疗组(治疗组),每组 6 只。以代谢笼饲养,以便收集尿液标本。

二、仪器及试剂

仪器包括:721 型分光光度计(由上海医疗器械公司提供);DG5032 型酶联免疫检测仪(由南京华东电子集团医疗装备有限公司提供);7600-02 型全自动生化分析仪(由日本日立株式会社提供);LDT-CD3 型超短波治疗仪(由上海医疗器械公司提供)。试剂包括:10%福尔马林中性液(由湖南湘雅集团有限公司出产);硫酸庆大霉素液(由天津药物焦作有限公司出产)。

三、动物模型的建立

SD 大鼠饲养 1 周后,造模组、治疗组动物采用硫酸庆大霉素液以每天 200 mg/kg 体重的剂量进行腹腔内注射,每日 1 次,连续注射 7 d。1 周后收集尿液标

本,测定大鼠尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(β -N-acetylglucosaminidase, NAG)、尿视黄醇结合蛋白(retinol binding protein, RBP)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -microglobulin, α_1 -MG)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG),以上检测指标均有升高,且超过正常值 10%~20% 为造模成功^[2]。

四、治疗方法

大鼠肾损害模型建立后,将治疗组大鼠置于特制的木盒内,应用 LDT-CD3 型超短波治疗仪进行治疗,输出频率为 40.68 MHz,波长为 7.37 m,功率为 200 W。采用大小为 5 cm×5 cm 的方形电极于大鼠双肾区对置,间隙为 2 cm,治疗剂量为微热量。每天治疗 1 次,每次 20 min,10 次为 1 个疗程。治疗 1 个疗程后休息 3 d,继续下一个疗程的治疗,共治疗 2 个疗程。造模组及正常组不给予任何治疗。

五、标本的采集

在造模成功后及处死大鼠前,采集大鼠尿液标本 5 ml,存于 -20℃ 冰箱内,测定尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 含量。断头处死大鼠后,抽取颈内动脉血 2 ml,测定血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)含量。

六、检测方法

1. NAG 的检测:采用硝基苯比色法^[3],应用 721 型分光光度计进行检测。

2. RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 的检测:采用酶联免疫吸附法^[3],应用 DG5032 型酶联免疫检测仪进行检测。

3. SCr 和 BUN 的检测:应用 7600-02 型全自动生化分析仪进行检测。

4. 肾脏病理组织观察:实验动物处死后,取肾脏,用 10% 福尔马林中性液固定,石蜡包埋,常规切片,行 HE 染色,电镜下观察。

七、统计学分析

实验数据用($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用方差分析,多个样本之间两两比较采用 *t* 检验。

结 果

一、各组检测指标分析

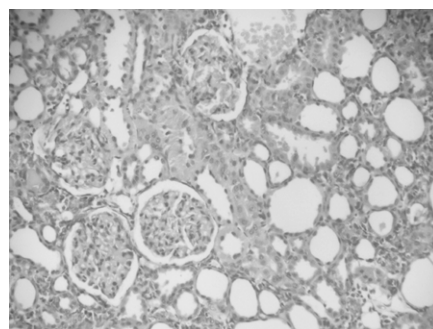
造模组大鼠尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 以及血 SCr 和 BUN 水平均明显高于正常组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

经过超短波治疗后,治疗组大鼠的尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 以及血 SCr 和 BUN 水平均明显低于造模组,差异有统计学意义($P < 0.05$),并不同程度的接近于正常组水平。其中尿 NAG、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 以及血 BUN 水平与正常组比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$);尿 RBP 和血 SCr 水平在超短波治疗后有所减低,但仍高于正常组($P < 0.05$)。具体数据见表 1。

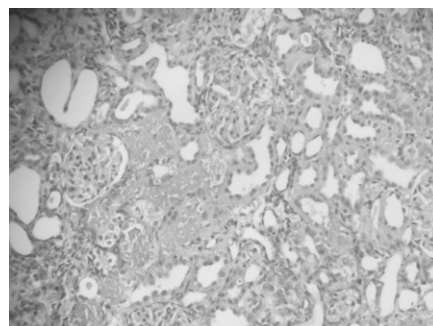
二、肾脏病理组织观察

病理组织检查发现,正常组大鼠肾组织形态结构正常(图 1)。造模组大鼠肾小球内皮细胞肿胀,出现灶性坏死;肾小管内皮细胞浊肿,有蛋白管型,部分管腔内有坏死、钙化区,间质有较多淋巴浆细胞浸润(图 2)。治疗组大鼠肾小球内皮细胞轻度混浊肿胀,未见坏死;肾小管腔内未见蛋白管型,未见坏死、钙化,无间质灶性坏死和淋巴细胞浸润(图 3)。



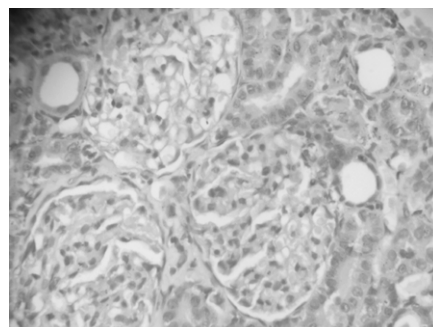
注:大鼠肾组织形态结构正常

图 1 正常组肾脏组织形态(HE 染色, ×100)



注:肾小球内皮细胞肿胀,灶性坏死,肾小管内皮细胞浊肿,管腔内有管型

图 2 造模组肾脏组织形态(HE 染色, ×100)



注:肾小球内皮细胞轻度浊肿,肾小管腔内未见管型

图 3 治疗组肾脏组织形态(HE 染色, ×100)

表 1 各组尿和血标本检测指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	n	尿液标本检测指标				血液标本检测指标	
		NAG (U/L)	RBP ($\mu\text{g/L}$)	α_1 -MG (mg/L)	β_2 -MG (mg/L)	SCr (mmol/L)	BUN (mmol/L)
正常组	6	12.58 $\pm$ 0.43	1.10 $\pm$ 0.13	0.23 $\pm$ 0.04	0.22 $\pm$ 0.04	40.12 $\pm$ 0.25	5.53 $\pm$ 0.86
造模组	6	40.13 $\pm$ 2.14 ^a	13.81 $\pm$ 1.34 ^a	0.42 $\pm$ 0.09 ^a	0.48 $\pm$ 0.12 ^a	79.53 $\pm$ 1.34 ^a	58.42 $\pm$ 1.25 ^a
治疗组	6	13.10 $\pm$ 0.78 ^b	6.63 $\pm$ 0.28 ^{ab}	0.15 $\pm$ 0.02 ^b	0.19 $\pm$ 0.03 ^b	45.31 $\pm$ 0.13 ^{ab}	6.64 $\pm$ 0.12 ^b

注:与正常组比较,^a $P < 0.05$;与造模组比较,^b $P < 0.05$

讨 论

氨基糖甙类药物引起的肾损害主要为急性肾小管-间质损害,是以肾小管坏死、变性为主的急性肾实质病变所引起的肾功能突然下降^[4]。庆大霉素是氨基糖甙类药物中最常见的肾毒性药物,可经药物的直接损害或以半抗原形式启动体内免疫机制,引起过敏性间质性肾炎。疾病的早期可仅有肾小管上皮细胞的变性、肿胀,严重时可出现肾小管坏死。肾损害最早的表现是尿 NAG 升高,该酶主要由肾小管上皮细胞分泌,细胞肿胀变性后,细胞膜的通透性增加,NAG 从细胞释放到尿中,使其含量增高。随着受损的肾小管上皮细胞增加,肾小管功能受损,特别是近曲肾小管上皮细胞,其主要功能是重吸收。 β_2 -MG、 α_1 -MG 及 RBP 是小分子蛋白,体内多种有核细胞都能分泌。此类蛋白进入血液系统后,因其分子量小而能自由通过滤过膜,在肾近曲小管处大部分被重吸收。因此,肾小管受损时,可表现为尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 的含量增高^[5]。其中,尿 RBP 的稳定性较高,是判断肾近端小管功能受损的理想指标之一^[6]。尿 NAG 则是急性肾小管损伤的敏感指标。当肾功能受损时,血中 BUN 水平也将会相应地增高。如出现肾脏严重损害,则出现血 BUN、SCr 升高,严重时出现少尿和无尿,即急性肾功能衰竭。本研究采用庆大霉素腹腔注射大鼠后,发现其尿 NAG、RBP、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 水平增高,并有血 SCr、BUN 水平上升,提示庆大霉素肾损害模型复制成功。

超短波具有热效应和非热效应,这两种作用常用于临床治疗中^[7,8]。有研究报道,应用超短波在双肾区行微热量治疗,产生的热效应、非热效应能起到消炎、调节神经体液平衡、促进机体新陈代谢和脏器功能恢复的作用^[9]。庆大霉素所致大鼠急性肾损害是以肾小管内皮细胞肿胀、变性及肾小管坏死为特点的急性肾实质损害,利用超短波行大鼠双肾区微热治疗可增强机体免疫防御能力,使炎症区吞噬细胞数增多,吞噬能力增强,同时能改善肾组织血液循环,促使氧和营养物质的输入以及炎性代谢产物的消散与吸

收,从而减轻肾小管上皮细胞的肿胀和灶性坏死,消除肾间质水肿^[10]。超短波治疗在改善肾脏血液循环的同时还可提高机体排除有害物质的能力^[4]。另外,超短波可以使上皮和结缔组织增生,有利于炎症组织的修复和再生^[10]。本研究结果显示,经超短波治疗后,大鼠尿 NAG、 α_1 -MG、 β_2 -MG 及血 BUN 水平与正常组比较,差异无统计学意义,提示其恢复正常水平。这可能与促进了肾小管的坏死细胞再生和修复,恢复了肾小球的滤过功能及肾小管近曲小管的重吸收功能有关。

综上所述,本实验结果显示,采用超短波治疗急性肾损害大鼠,其肾小管功能有恢复,肾脏病理损害减轻,提示超短波对庆大霉素致肾毒性有一定治疗作用,可望作为一种较廉价、易于操作的辅助治疗手段。

参 考 文 献

- [1] 林善钦. 当代肾脏病学. 上海: 上海科学技术教育出版社, 2001: 734.
- [2] 马树沛, 林梅, 牛兆山, 等. 中毒性急性肾小管坏死动物模型的建立与研究. 济宁医学院学报, 1999, 22: 17-19.
- [3] 叶应纪, 王酶三, 主编. 全国临床检验操作规程. 南京: 东南大学出版社, 1997: 239-240, 339-341.
- [4] 杨敏丽, 张桂芬. 急性肾功能衰竭少尿期的超短波治疗. 浙江预防医学, 1997, 1: 58-59.
- [5] Kabanda A, Jadoul M, Lauwerys R, et al. Low molecular weight proteinuria in Chinese herbs nephropathy. Kidney Int, 1995, 48: 1571-1576.
- [6] Bernard AM, Vyskocil AA, Mahleu P, et al. Assessment of urinary retinol binding protein as an index of proximal tubular injury. Clin Chem, 1987, 33: 775.
- [7] 乔志恒, 范维铭, 主编. 物理治疗学全书. 北京: 科学技术文献出版社, 2001: 484-486.
- [8] Goats GC. Continuous short-wave (radio-frequency) diathermy. Br J Sports Med, 1989, 23: 123-127.
- [9] 林建明. 超短波直流电中药穴位导入治疗肾病蛋白尿疗效观察. 贵州医药, 2001, 25: 764-765.
- [10] 林海庆, 李媛. 超短波理疗治疗小儿急性肾小球肾炎疗效观察. 皖南医学院学报, 1998, 17: 305.

(收稿日期: 2006-10-29)

(本文编辑: 吴 倩)