

· 基础研究 ·

毫米波辐射兔肾区对庆大霉素所致急性兔肾损伤的影响

韩永珍 倪朝民 秦蓉 陈广汉 刘玉萍

【摘要】目的 研究毫米波辐射对庆大霉素所致家兔急性肾损伤的影响,寻求防治药物诱发肾损伤的新方法。**方法** 将 16 只家兔分为治疗组(A 组,共 7 只),对照组(B 组,共 7 只)及正常组(C 组,共 2 只)。A、B 两组每天给予庆大霉素(GM)肌肉注射,连续注射 7 d;同时 A 组在实验第 2 天即采用毫米波辐射右肾区,频率 35.75 GHz,波长 8.4 mm,功率密度 3.5 mW/cm²。B 组则不予相应处理。分别于实验前、后测定各组家兔尿素氮(BUN),血肌酐(Scr),24 h 尿量及肌酐清除率(Ccr)等指标,实验结束后观察各组家兔双侧肾脏组织病理学改变。**结果** 与实验前比较:A 组 BUN 无明显改变,B 组在第 10 天时上升明显;组间比较发现 A、B 两组在第 10 天时差异有显著性意义。开始实验后,A 组 Scr 较实验前稍降低,在第 10 天时差异有显著性意义,B 组在第 10 天时上升明显;组间比较发现 A、B 两组在第 7 天时差异有显著性意义;第 10 天时差异有极显著性意义。A 组 24 h 尿量增加明显,在第 5 天、第 10 天较治疗前差异均有显著性意义,而 B 组 24 h 尿量于第 7 天时降至最低。A 组 Ccr 较实验前无明显改变,B 组在第 10 天时降低明显;组间比较发现两组间在各时间点均无显著性差异。病理学检查发现 A 组损伤程度较 B 组轻。**结论** 毫米波辐射可在一定程度上缓解庆大霉素对兔肾组织的损伤作用,促进肾受损功能恢复,为临床应用毫米波辐射治疗药物源性肾损伤提供实验依据。

【关键词】 毫米波; 辐射; 兔; 庆大霉素; 肾脏

Effect of millimeter wave irradiation on gentamycin-induced nephrotoxicity in rabbits HAN Yong-zhen*, NI Chao-min, QIN Rong, CHEN Guang-han, LIU Yu-ping. * Department of Rehabilitation, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

【Abstract】Objective To observe the effect of millimeter wave irradiation on experimental renal impairment in rabbits. **Methods** Sixteen rabbits were recruited and randomly divided into three groups (A, B, C). Group C served as control in the experiment. The renal impairment was induced by intramuscular injection of gentamycin with rats in groups A and B once daily for seven days consecutively. Simultaneously, the rabbits in group A were treated with millimeter wave at the 1st day after injection. Group B were given no other special treatment. BUN, Scr, Urine Volume/24h and Ccr were measured before experiment and at the 3rd, 5th, 7th, 10th days after injection. At the end of experiment, all rabbits were sacrificed for histopathologic examination. **Results** In group A the content of BUN was not significantly different when compared with that of pre-experiment. In group B, BUN was significantly higher at the 10th day than that of pre-experiment. There was significant difference between the groups A and B at the 10th day. At the 10th day Scr was lower than that of pre-experiment in group A, but significantly higher than that of pre-experiment in group B. There was significant difference between the groups A and B at the 7th and 10th days after experiment. Urine volume/24h was increased significantly at the 10th day in group A, but decreased significantly in group B at the 7th day. Ccr presented an obvious changes at the 10th day in group B. Histopathologic examination revealed a slighter structural changes in the group A than that of group B. **Conclusion** Millimeter wave could improve renal function and reduce gentamycin-induced nephrotoxicity in rabbits. It indicated that the millimeter wave irradiation had the therapeutic and preventive effect on the experimental acute renal impairment in rabbits.

【Key words】 Millimeter wave; Irradiation; Rabbits; Gentamycin; Kidney

毫米波(millimeter wave)是指频率为 30 ~ 300 GHz、波长为 1 ~ 10 mm 的极高频电磁波。近二十年来,国内、外关于毫米波疗法的生物学效应及临床应

用研究进展迅速,但涉及毫米波治疗肾脏疾病方面的研究报道较少。本实验通过肌肉注射庆大霉素(GM)制成家兔急性肾损伤模型并用毫米波辐射兔模型肾区,旨在研究毫米波辐射对药物源性肾脏功能损伤的影响及作用途径,以探讨毫米波辐射在防治药物源性肾衰方面的可能性。

作者单位:230022 合肥,安徽医科大学第一附属医院理疗科(韩永珍),康复科(倪朝民),病理科(秦蓉),动物室(陈广汉、刘玉萍)

材料与方法

一、实验动物及模型制作

共选取 16 只健康雄性家兔,体重 2.4~3.3 kg,平均 2.9 kg;兔龄 6~8 个月,平均 7.1 个月。将所有实验家兔分为 3 组:治疗组(A 组)7 只,对照组(B 组)7 只,正常组(C 组)2 只。正常组家兔仅在病理分析上作为正常对照。所有家兔均采用代谢笼饲养,室温控制在 18~20℃。家兔肾损伤模型参照文献[1,2]介绍的模型制作方法,即每天分别给予 A、B 两组家兔肌肉注射 GM (100 mg/kg 体重),连续注射 7 d,制成家兔肾损伤模型。

二、实验仪器及方法

采用福建产 FDH-1 型毫米波治疗仪,频率为 35.75 GHz,波长为 8.4 mm,辐射功率密度为 3.5 mW/cm²,圆柱状辐射头。实验前,首先将各实验组家兔右肾体表投影区备皮以裸露皮肤组织,裸露面积约为 6 cm×6 cm。A 组动物在开始接受 GM 肌注的第 2 天即采用毫米波进行辐射,将辐射头紧贴于 A 组家兔右肾体表投影区皮肤处,每次辐射 60 min,每日 1 次,共连续辐射 10 d;B 组家兔除肌注 GM 外,不给予其它任何特殊处理;C 组家兔则在同等环境条件下自由饲养,不作任何处理。

三、生化及病理检查

A、B 两组家兔分别于实验前及实验后第 3、5、7、10 天测定肾功能各项指标,如尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、24 h 尿量及肌酐清除率(Ccr)。当实验进行到第 11 天时,采用空气栓塞法将 3 组家兔全部处死,取各组家兔双侧肾组织给予福尔马林液固定、石蜡包埋并制成切片,然后行 HE 染色于光镜下观察。

四、统计学分析

实验所得数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异具有显著性意义。

结 果

一、肾功能检查结果分析

肾功能各项指标测定结果见表 1。从表中数据可以看出,B 组家兔 BUN 于实验后第 5 天开始上升,于第 7~10 天时仍在持续上升。第 10 天时 BUN 与实验前比较, $t = 2.765, P < 0.05$,差异有显著性意义;而 A 组 BUN 数据于实验前、后无明显变化;分别在各个时间点对 A、B 两组数据进行比较,发现在第 10 天时, $t = 2.941, P < 0.05$,两组间差异有显著性意义。A 组 Scr 于实验开始后总的变化趋势是缓慢下降,在第 10 天下降明显,与实验前比较, $t = 2.808, P < 0.05$,差异具有显著性意义;而 B 组 Scr 于实验后第 5 天开始逐步上升,于第 10 天时仍在上升,与实验前比较, $t = 2.927, P < 0.05$,差异具有显著性意义;分别在各个时间点对 A、B 两组进行比较,发现在第 7 天时, $t = 2.181, P < 0.05$;在第 10 天时, $t = 3.209, P < 0.01$,差异均有显著性意义。A 组 24 h 尿量于实验后第 3 天、第 5 天均有不同程度的增加,并于第 7 天下降,于第 10 天时重新回升;第 5 天及第 10 天 24 h 尿量与实验前比较,差异均有显著性意义;而 B 组 24 h 尿量于实验后开始逐步下降,于第 7 天时降至最低,与实验前相比, $t = 3.873, P < 0.01$,差异具有极显著性意义;分别比较两组各个时间点的 24 h 尿量数据,发现实验后第 5 天、第 7 天及第 10 天时,两组间差异均有显著性意义。A 组 Ccr 实验前、后均无显著变化;B 组 Ccr 于实验开始后下降,第 10 天时数据与实验前比较, $t = 3.078, P < 0.05$,差异有显著性意义。B 组于实验后第 8 天有 1 只家兔因肾功能不全而死亡;A 组家兔无死亡。

二、病理学检查结果比较

B 组:镜下可见大部分近曲小管上皮细胞严重水肿、胞浆疏松、存在空泡变性,部分近曲小管上皮细胞坏死,部分肾小管内可见蛋白管型。坏死的上皮细胞

表 1 A 组及 B 组家兔肾功能检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

检查项目	检测时间				
	实验前	实验第 3 天	实验第 5 天	实验第 7 天	实验第 10 天
BUN (mmol/L)					
A 组	5.707 ± 0.702	5.060 ± 0.401	5.563 ± 0.527	6.230 ± 0.789	5.311 ± 1.055
B 组	5.104 ± 0.935	5.084 ± 0.432	7.079 ± 3.608	18.330 ± 15.223	20.418 ± 13.645 * [△]
Scr (μmol/L)					
A 组	64.529 ± 11.126	60.857 ± 10.479	56.143 ± 7.904	61.286 ± 6.264	53.143 ± 11.978 *
B 组	61.057 ± 9.760	61.000 ± 6.110	73.857 ± 29.841	168.429 ± 129.947 [△]	222.333 ± 139.962 * ^{△△}
24 h 尿量 (ml/24 h)					
A 组	123.571 ± 53.752	136.429 ± 54.292	197.143 ± 55.592 * *	143.000 ± 44.755	201.429 ± 45.981 *
B 组	143.571 ± 17.491	125.714 ± 61.402	105.000 ± 63.311 [△]	79.286 ± 38.452 * * [△]	105.833 ± 57.482 ^{△△}
Ccr (ml/min)					
A 组	5.824 ± 4.792	5.121 ± 2.652	10.247 ± 5.053	5.906 ± 3.047	7.361 ± 4.399
B 组	7.874 ± 2.759	11.586 ± 7.456	5.777 ± 4.323	5.163 ± 4.892	4.082 ± 2.829 *

注:与实验前相比,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$;A、B 两组间相比,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

呈现为一片崩解、粉染的蛋白颗粒。远曲小管未见明显坏死,间质中可见炎性细胞浸润并伴有淤血。肾小球未见明显异常(图1)。A组与B组比较,其肾小管上皮细胞病理改变程度较轻,近曲小管上皮细胞轻度浊肿,未见明显坏死,管型少见(图2)。A、B两组左、右侧肾脏病理检查结果未见明显差异。C组:其肾组织、肾小球、肾小管及间质均未见明显异常改变(图3)。

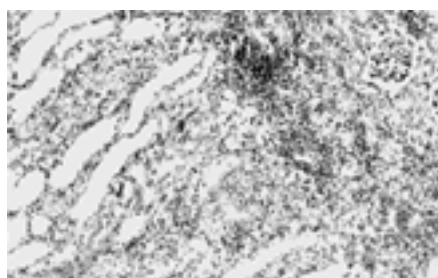


图1 B组(对照组)肾脏组织学改变(HE染色 ×100)

注:近曲小管上皮细胞严重水样变性,胞浆疏松,部分近曲小管上皮细胞坏死,坏死的上皮细胞呈现为一片崩解、粉染的蛋白颗粒;另外间质中可见淋巴细胞、浆细胞浸润;肾小球未见明显异常

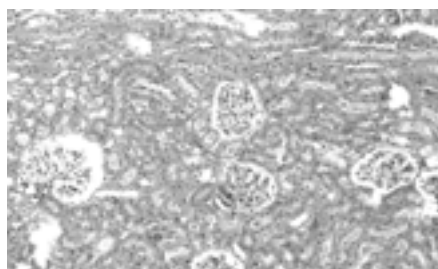


图2 A组(治疗组)肾脏组织学改变(HE染色 ×100)

注:A组与B组比较,其近曲小管上皮细胞轻度水样变性,未见明显坏死组织;管型少见

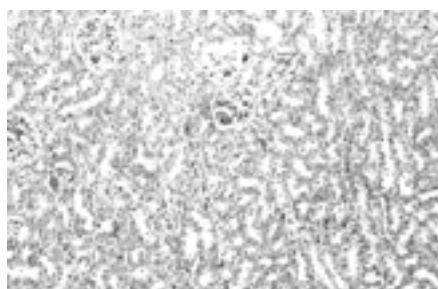


图3 C组(正常组)正常兔肾组织(HE染色 ×100)

讨 论

一、毫米波的作用机制

毫米波处于微波谱的高端部分,频率极高,易被含水份较多的组织吸收,对机体的穿透力很弱。低功率的毫米波可以产生全身反应,即间接生物学效应,而热效应则不明显^[3]。其主要机制是毫米波能作用于机体内外感受器,通过一系列条件反射与植物神经、内分泌功能变化而呈现局部直接效应、内脏效应、远隔效应

及间接效应等^[4]。

二、庆大霉素对肾脏的毒性作用

GM系氨基甙类抗生素,在临床使用过程中约有10%~15%的患者发生肾毒性副作用^[5,6]。严重者可导致急性肾功能衰竭而死亡^[7]。病理检查主要表现为近曲小管上皮细胞变性、坏死,管腔内出现细胞碎片及颗粒管型;远曲小管无明显坏死,间质内有淋巴细胞及白细胞浸润;肾小球无明显异常发现^[1]。有研究认为GM肾中毒早期其肾小球滤过率下降与血管紧张素Ⅱ有关^[8];管腔内存在的坏死、脱落上皮碎片及管型使肾小管堵塞,小管内压升高,也可影响肾小球滤过^[1]。

三、毫米波对兔庆大霉素肾损伤的影响

从本次实验可以看出,B组家兔随着注射GM次数的增加,其BUN、Scr逐渐增高,24h尿量及Ccr逐渐降低,尤以第7、10天时最为明显,病理检查发现B组肾脏病理损伤严重,可能是因兔肾小球滤过功能障碍所致。有人发现在GM肾毒性早期,即存在肾小球血浆流量降低现象^[8];而血容量下降、肾血流灌注不良则被认为是GM所致肾衰的主要诱因之一^[9]。A组家兔肌注GM后,其BUN、Scr及Ccr均无明显上升,24h尿量逐渐增加,肾脏病理损害较B组轻微。周逸平等^[10]通过实验发现,用低功率的毫米波照射家兔肾脏表面及其对侧肾俞穴,均可使其肾血流量明显增高。肾局部血流加快、微循环改善,改变了肾小球及肾小管的通透性,增加肾脏的排泄功能,从而达到利尿、促进毒物排泄等作用。另外,毫米波对机体还有非特异性免疫增强作用,其机制可能为毫米波可促进肾小管细胞增生,加强GM肾毒性损害后损伤、坏死肾小管细胞的再生及修复功能。本实验A组家兔因早期采用毫米波辐射干预,其肾功能改变及肾脏病理学改变均较B组轻微,可能是由于毫米波照射引起肾脏血流量明显增加、肾小球滤过率增高及肾脏排泄功能增强所致。以上实验说明毫米波辐射对治疗GM引起的肾脏损害具有一定程度的预防及治疗作用。我们在实验中仅用毫米波辐射A组家兔右肾体表投影区,但术后检查发现其左、右肾脏病理改变无明显差异。究其原因可能为毫米波辐射右肾区时未采用有效屏蔽措施,故辐射右肾区时左肾也同时受到影响;也可能为间接效应即远距效应所致,但具体途径及作用机理目前仍有争议^[11]。

本组实验试图探讨毫米波辐射对家兔GM所致肾毒性损伤的影响,仅对其肾功能及肾脏病理形态进行了观察。结果提示毫米波辐射在一定程度上可改善庆大霉素所致兔损伤肾的功能,缓解庆大霉素对肾脏的病理损害作用,即早期采用毫米波辐射可在一定程度上防治兔GM肾毒性急性肾功能衰竭。但本实验未能通过原位杂交、细胞凋亡等方法进一步研究毫米波辐

射防治药物源性肾损伤的具体途径及作用机理。必须指出的是,要将毫米波辐射防治药物源性肾损伤这种新的治疗手段应用于临床,还有待于进一步从细胞超微结构变化、细胞生理及生化功能等方面进行探讨,以便为临床应用提供可靠的理论依据。

致谢:衷心地感谢我院肾脏内科张伯科教授及理疗科马自清教授对本课题的指导!

参 考 文 献

- 1 周苏廉,周捷,陈琼芳,等. 实验性庆大霉素肾中毒的肾脏功能和形态学变化. 中华肾脏病杂志,1987,3:203-204.
- 2 韩玉芹,史永明,周庚寅,等. 正弦调制中频电流治疗肾衰的实验研究. 中华理疗杂志,1999,22:221-223.
- 3 Kolosova LI, Akoev GN, Avelve VD, et al. Effect of low intensity millimeter wave electromagnetic radiation on regeneration of the sciatic nerve in

rats. Bioelectromagnetics, 1996, 17:44-46.

- 4 谭维溢. 国外毫米波疗法新进展. 中华理疗杂志,1997,20:240-242.
- 5 黎磊石. 重视庆大霉素的肾毒性问题. 中华内科杂志,1986,25:193.
- 6 陈善富,骆光瑚,王开学,等. 庆大霉素对肾小球功能损害的观察. 中华肾脏病杂志,1989,5:138.
- 7 朱汉威. 氨基甙类抗生素的肾毒性机理和合理使用. 中华肾脏病杂志,1988,4:177-180.
- 8 Schor N, Ichikawa I, Rennke HG, et al. Pathophysiology of altered glomerular function in aminoglycoside-treated rats. Kidney Int, 1981, 19:288.
- 9 黄翠瑶,杨汉勤,李然喜,等. 抗生素致急性肾功能衰竭 22 例临床分析. 中华肾脏病杂志,1988,4:20-21.
- 10 周逸平,朱学斌,许冠荪,等. 毫米波对急性肾缺血兔肾血流量的影响. 中华理疗杂志,1992,15:4-5.
- 11 郭鹂,苏德争,李缉熙,等. 毫米波辐射的间接效应探讨. 中华理疗杂志,1990,13:16-17.

(收稿日期:2003-01-20)

(本文编辑:易 浩)

· 短篇论著 ·

微波配合阿昔洛韦治疗带状疱疹 20 例疗效观察

张晓冰

我科从 2003 年 1 月~2003 年 6 月采用微波配合阿昔洛韦治疗带状疱疹,疗效显著。报道如下。

一、资料与方法

选择临床上有典型带状疱疹症状和体征,发病 1 周内就诊,且发病后未服用或外用抗病毒药物的带状疱疹患者 40 例(排除肝肾功能不全、对阿昔洛韦过敏或不能耐受者、妊娠和哺乳期妇女、免疫功能低下或全身衰竭者)。所有患者分为两组,其中微波组 20 例,男 8 例,女 12 例;年龄 19~66 岁, <40 岁 5 例, ≥40 岁 15 例。对照组 20 例,男 14 例,女 6 例;年龄 23~70 岁, <40 岁 4 例, ≥40 岁 16 例。两组患者在性别、年龄上差异均无显著性意义。

对照组给予带状疱疹常规治疗(口服维生素 B₁、B₁₂、静滴阿昔洛韦 750 mg, 10 d 为 1 个疗程),微波组除给予带状疱疹常规治疗外,采用武汉产 YW-II C 型多功能微波治疗仪,直接照射局部病灶和痛点,具体操作:将筒状辐射器垂直对准患部,距离体表 3~5 cm,功率 20 W,以局部感觉温热为宜,分区照射,每个区照射 10~15 min,每日 1 次,10 次为 1 个疗程。

观察指标及痊愈标准:治疗期间观察每例患者疼痛开始减轻、消失和疱疹开始干涸的时间,疱疹消退结痂并自觉疼痛完全消失者判为痊愈。所有数据以($\bar{x} \pm s$)表示,统计学分析采用 *t* 检验。

二、结果

表 1 可见,经过治疗后,微波组与对照组症状减轻和消失的时间比较,微波配合阿昔洛韦治疗带状疱疹,其止痛、结痂和痊愈的时间均较单纯使用阿昔洛韦治疗短,差异有非常显著性意义($P < 0.01$)。微波组有 1 例发生带状疱疹后遗神经痛(5%),对照组有 5 例发生后遗神经痛(25%)。

表 1 两组带状疱疹患者治疗结果($\bar{x} \pm s$)

组 别	疼痛减轻	疼痛消失	水疱干涸	痊愈
微波组($n=20$)	2.95 ± 0.23	7.85 ± 0.25	5.35 ± 0.20	8.95 ± 1.15
对照组($n=20$)	3.95 ± 0.76	10.20 ± 0.52	7.45 ± 0.39	11.10 ± 2.22
<i>t</i> 值	5.65	4.19	4.88	5.46
<i>P</i> 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

三、讨论

带状疱疹是由水痘-带状疱疹病毒感染引起的一种沿周围神经分布的群集疱疹和以神经痛为特征的病毒性皮肤病。当人体细胞免疫功能减退时,潜伏在神经内的水痘-带状疱疹病毒被激活,引起该区疱疹和神经节炎并伴有神经痛,年长者尤为多见^[1]。本组 40 例患者中,40 岁以上的占 77.5%。微波是一种高频电磁波,具有生物物理作用,能有效地抑制病灶细菌,改善组织的血液循环,促进渗出物的吸收,加快组织的修复。低功率微波辐射作用于周围神经,可使神经肌肉的电兴奋性和生物活性增强,能促进周围神经再生,因而带状疱疹患者尤其是年长且疼痛明显者,早期及时采用微波局部治疗,能减轻神经节炎和神经炎,对后遗神经痛有一定的预防和治疗作用,并能缩短病程。本文微波组在 3~5 次局部微波治疗后,疼痛明显减轻。1 个疗程治疗后,微波组后遗神经痛发生率为 5%,而对照组为 25%,微波组明显低于对照组,同时止痛、水疱干涸和治愈的时间较对照组也明显缩短,可见微波配合阿昔洛韦是治疗带状疱疹、预防后遗神经痛的一种非常有效的治疗方法,值得推广。

参 考 文 献

- 1 陈洪铨,主编. 皮肤性病学. 第 4 版. 北京:人民卫生出版社,1999. 71-72.

(收稿日期:2003-07-25)

(本文编辑:阮仕衡)

作者单位:442012 十堰,湖北省十堰市东风汽车公司茅箭医院皮肤科