

本研究初步分析了鱼腥草滴眼液的眼部用药安全性,后继需要进行一系列的研究,系统探讨鱼腥草滴眼液安全性,如检测不同浓度鱼腥草滴眼液对结膜上皮细胞和角膜上皮细胞的毒性作用,确定安全用药浓度区间;对鱼腥草滴眼液结膜下注射后的大鼠进行电生理检查,了解鱼腥草滴眼液是否对视网膜视神经功能产生影响;对鱼腥草滴眼液结膜下注射后的眼内组织进行病理学检查,了解鱼腥草滴眼液是否引起眼底组织的形态变化等。

### 参 考 文 献

- [1] 孙思邈. 银海精微[M]. 北京:人民卫生出版社,1955:17-18.
- [2] 杨磊. 鱼腥草滴眼液的制备及临床应用[J]. 中国药业,2006,15(11):47.
- [3] 王本祥. 现代中药药理学[M]. 天津:科技技术出版社,1997:

252-257.

- [4] 李翔,王明芳,肖放,等. 鱼腥草滴眼液治疗流行性角膜结膜炎[J]. 中国中医眼科杂志,2000,10(4):211-214.
- [5] 李翔,王明芳,谢学军,等. 鱼腥草滴眼液治疗急性卡他性结膜炎[J]. 眼科新进展,2001,21(6):417-419.
- [6] 赵海滨,彭清华,吴权龙,等. 鱼腥草滴眼液治疗单纯疱疹性角膜炎的实验研究[J]. 中国中医眼科杂志,2002,12(3):129-131.
- [7] NAS committee for the revision of NAS Publication. Principles and Procedures for Evaluating the Toxicity of House-hold Substances[M]. Washington. D. C., National Academy of sciences, 1977:41-54.
- [8] 石磊. 靶向 Bcl-2 小分子化合物纳米悬混液对碱烧伤诱导的大鼠角膜新生血管的抑制作用及其作用机制研究[D]. 北京:解放军医学院,2013:17-20.

(收稿日期:2014-06-08)

(本文编辑:蒲晓田)

## · 临床报道 ·

# 金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床研究

张彤 陈松 宫照伟 闫述钧 王志远

**【摘要】 目的** 探讨金水宝胶囊预防经皮冠状动脉介入治疗后对比剂肾病的临床效果。**方法** 选择 60 例择期行经皮冠状动脉介入治疗患者,按随机数字表法分为观察组和对照组,各 30 例。对照组采用水化预防,观察组在对照组基础上口服金水宝胶囊。观察两组患者在术前 2 小时、术后 24 小时及 48 小时的血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、血清丙二醛(methanedicarboxylic aldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD),以及对对比剂肾病的发病率与不良反应。**结果** 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。两组 BUN、Scr 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析无明显差异(BUN:  $F = 1.986, P = 0.167$ ; Scr:  $F = 1.959, P = 0.158$ )。两组 Cys C、MDA 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析具有明显差异(Cys C:  $F = 5.043, P = 0.019$ ; MDA:  $F = 5.410, P = 0.017$ ),且以术后 24 小时浓度最高,术后 48 小时浓度回落。两组 SOD 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析具有明显差异( $F = 5.039, P = 0.011$ ),术后 24 小时、48 小时浓度逐渐升高,至术后 48 小时浓度最高。**结论** 金水宝胶囊能减轻对比剂所致的急性肾损伤,其机制可能与抑制氧化应激反应有关。

**【关键词】** 金水宝胶囊; 经皮冠状动脉介入治疗; 对比剂肾病; 氧化应激反应

**【中图分类号】** R277.5 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1674-1749.2014.09.011

基金项目:黑龙江省中医药管理局资助项目(ZHY12-Z148);黑龙江省卫生厅资助科技项目(2011-170)

作者单位:150001 哈尔滨医科大学附属第四医院心内科

作者简介:张彤(1979-),硕士,主治医师。研究方向:冠心病的介入治疗。E-mail:zhangtongwt@126.com

经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)是心内科常用的治疗方法,对比剂广泛应用于 PCI 治疗的过程中。对比剂常用碘剂,药物最终从肾脏排出,因此具有一定的肾毒性,诱发急性肾损伤亦称对比剂肾病(contrast induced nephropathy, CIN),发病率达 0.3% ~ 14.5%<sup>[1]</sup>。因此,有必要对 CIN 实施有效的预防措施。目前

仅水化治疗被循证医学证实为预防 CIN 的有效措施<sup>[2]</sup>,其原理是稀释碘剂,促进排出。虽然 CIN 的发病机制尚未阐明,但氧化应激反应增强是 CIN 发病的重要环节。金水宝胶囊的主要成分为冬虫夏草发酵虫草菌粉 CS-4,具有增强机体免疫功能的作用。最近研究显示,其能够减少机体的氧化应激水平<sup>[3]</sup>。本次研究将金水宝胶囊引入到 CIN 的预防领域,以期为临床应用提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2012 年 5 月至 2013 年 8 月在哈尔滨医科大学附属第四医院内科住院择期行 PCI 治疗患者 60 例,按入院顺序分成观察组和对照组,各 30 例。排除标准:(1)未控制的严重高血压,糖尿病;(2)凝血功能异常;(3)近期应用肾毒性药物;(4)恶性肿瘤患者;(5)精神障碍患者。两组患者一般资料年龄、性别、体重指数、对比剂用量、心肌梗死数、利尿剂用量,以及血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素 II 受体拮抗剂(ACEI/ARB)联合用量具有可比性( $P > 0.05$ )。

1.2 方法

两组患者术前、术后均给予抗凝治疗,术中对比剂为等渗的碘克沙醇,并根据患者情况酌情使用  $\beta$  受体阻断剂、钙拮抗剂、利尿剂以及 ACEI/ARB 口服药物。对照组造影前 4 小时开始并持续至造影后 12 小时采取水化治疗,按  $1\text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$  的速度静脉滴注等渗盐水。观察组在水化治疗的基础上,于术前 3 天给予金水宝胶囊(江西济民可信有限公司,批号:100527,0.33 g/粒)3 粒,一天 3 次口服,共 5 天。治疗措施得到患者本人及家属知情,并经本院医学伦理委员会批准同意。两组患者均无脱落。

1.3 观察指标

观察两组患者 CIN 的发病率,CIN 的诊断标准:24 小时内血清肌酐升高大于基线的 25% 或者大于  $44.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。于术前 2 小时、术后 4 小时、术后 48 小时静脉采血检测两组患者血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum

creatinine, Scr)、血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)、血清丙二醛(methane dicarboxylic aldehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)。血生化仪检测 BUN、Scr,试剂操作盒检测 MDA、Cys C,黄嘌呤氧化酶法测定 SOD 活性。

1.4 统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析,本实验各组数据均为重复测量的计量资料,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,各组指标均符合正态分布且方差齐,故组内各时间点均数比较采用重复测量方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BUN、Scr、Cys C 的检测结果

两组 BUN、Scr 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析无明显差异(BUN:  $F = 1.986, P = 0.167$ ; Scr:  $F = 1.959, P = 0.158$ )。两组 Cys C、MDA 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析具有明显差异(Cys C:  $F = 5.043, P = 0.019$ ; MDA:  $F = 5.410, P = 0.017$ ),且以术后 24 小时浓度最高,术后 48 小时浓度回落。两组 SOD 各时间点浓度符合正态分布且方差齐(Bartlett 球形检验  $F = 0.000$ ),重复测量方差分析具有明显差异( $F = 5.039, P = 0.011$ ),术后 24 小时、48 小时浓度逐渐升高,至术后 48 小时浓度最高,见表 1。

2.2 CIN 发病率及不良反应

两组患者均未出现 CIN 和不良反应。

3 讨论

对比剂肾病是指发生于使用对比剂后的急性肾功能损伤,通常 24 小时内血清肌酐升高大于基线的 25% 或者大于  $44.2\text{ }\mu\text{mol/L}$ <sup>[4]</sup>。随着心血管疾病发病率的逐年升高,PCI 更广泛用于临床,对比剂的使用率也随之上升,临床上通常使用对比剂为水溶性碘对比剂,这种药物需以原形经肾脏排

表 1 两组患者 BUN、Scr、Cys C、MDA、SOD 结果比较( $n = 30, \bar{x} \pm s$ )

| 组别       | BUN(mmol/L)     | Scr( $\mu\text{mol/L}$ ) | Cys C (mg/L)    | MDA(nmol/mg · prot) | SOD(U/ml)          |
|----------|-----------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------------------|
| 观察组      |                 |                          |                 |                     |                    |
| 术前 2 小时  | $5.62 \pm 1.58$ | $85.81 \pm 16.51$        | $1.12 \pm 0.28$ | $20.65 \pm 3.01$    | $265.39 \pm 23.66$ |
| 术后 24 小时 | $5.79 \pm 1.49$ | $87.45 \pm 17.22$        | $1.81 \pm 0.30$ | $16.04 \pm 2.72$    | $312.96 \pm 23.12$ |
| 术后 48 小时 | $5.83 \pm 1.55$ | $87.15 \pm 16.97$        | $1.52 \pm 0.29$ | $12.67 \pm 2.06$    | $388.79 \pm 26.39$ |
| 对照组      |                 |                          |                 |                     |                    |
| 术前 2 小时  | $5.67 \pm 1.59$ | $85.87 \pm 24.31$        | $1.12 \pm 0.31$ | $20.45 \pm 2.96$    | $268.14 \pm 22.98$ |
| 术后 24 小时 | $5.75 \pm 1.36$ | $87.14 \pm 21.47$        | $2.01 \pm 0.29$ | $18.41 \pm 2.54$    | $285.64 \pm 24.35$ |
| 术后 48 小时 | $4.83 \pm 1.06$ | $88.63 \pm 22.45$        | $1.83 \pm 0.32$ | $16.10 \pm 2.68$    | $304.47 \pm 25.32$ |

出,从而导致 CIN 的发生。其发病机制包括肾血管收缩、血液黏稠导致的肾血流减慢,组织供氧减少;氧化应激反应增强及细胞炎性因子的形成;以及直接的细胞毒性,其中氧化应激反应增强占有重要地位<sup>[5]</sup>。CIN 的发生不仅延长了患者的住院时间,更增加了严重不良心脏事件的发生风险,因此,有必要对 CIN 实施有效的预防措施。目前,水化疗法是唯一被循证医学证实预防 CIN 的有效措施<sup>[2]</sup>,本次研究亦在水化治疗的基础上进行。

血清 Scr 为临床评估 CIN 的常用指标及诊断标准。但只有当肾小球滤过率下降大于 30% 以上时,血清 Scr 才会有显著变化,并且,血清 Scr 常受患者性别、饮食、肌肉量等因素的影响<sup>[6]</sup>。Cys C 是另一种能够反映肾小球滤过功能的标志物,血液中的 Cys C 经肾小球滤过,部分 Cys C 经近曲小管重吸收随后又被完全分解,不影响血液中的浓度;另外 Cys C 与 Scr 相比有不受性别、饮食、肌肉量因素影响的优点,当肾小球滤过率小于 70 ml/min 以下时,Cys C 即可有明显升高,因此对于 Scr 正常的肾功能损伤,Cys C 更具有特异性<sup>[7]</sup>。陈华茜等<sup>[8]</sup>研究显示,血清胱抑素 C 评价冠脉介入术后对比剂肾病更具有优越性。本组研究显示,两组患者术前、术后血清 BUN、Scr 无显著差异,而 Cys C 术前与术后变化明显,提示 Cys C 相对于 BUN、Scr 评价肾功能更敏感,与文献报道一致。

国内外研究显示,使用对比剂后能够增强机体的氧化应激,导致机体产生大量的自由基,进而损害内皮细胞。肾脏是机体氧化应激的靶器官,对比剂进入机体后,肾皮质抗过氧化氢酶和 SOD 的活性均减弱<sup>[9]</sup>。MDA 是脂质过氧化的终产物,其在体内自由基与细胞膜下不饱和脂肪酸反应下生成,引起组织损伤,因此 MDA 的水平能够反映机体的抗氧化应激反应能力。SOD 具有抗氧自由基的作用,其是以超氧阴离子为唯一底物的酶类清除剂。SOD 的水平与 MDA 的水平常呈反比关系。二者结合更能反应体内机体的氧化应激能力。

金水宝胶囊,是冬虫夏草中蝙蝠蛾拟青霉 Cs-4 菌株人工纯化的发酵产物,广泛应用于呼吸系统、心血管系统、泌尿生殖系统及免疫系统<sup>[10]</sup>,在泌尿系统中,金水宝主要应用于治疗糖尿病肾病及肾功能衰竭。近来研究发现,其具有抗氧化应激反应的功效。金水宝可通过清除氧自由基,而改善气道功能<sup>[3]</sup>。金水宝还可以通过升高肾组织的 SOD 含量改善肾功能<sup>[11]</sup>。本次研究首次将金水宝引入对比剂肾病的预防领域,结果显示,金水宝可以降低体内 MDA 水平以及升高 SOD 水平,其对对比剂引起的肾损伤起到了较好的预防作

用。金水宝通过减轻机体的氧化应激反应预防对比剂肾损伤可能是其机制之一,其是否通过其他途径改善肾组织功能仍需进一步研究。本次研究结果对于 CIN 的预防,以及扩大金水宝胶囊的应用范围都有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast induced nephropathy[J]. Am J Cardiol, 2006, 98(6A): 5K-13K.
- [2] Shemirani H, Pourmoghaddas M. A randomized trial of saline hydration to prevent contrast induced nephropathy in patients on regular captopril or furosemide therapy undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2012, 23(2): 280-285.
- [3] 王尧, 况九龙. 金水宝对哮喘大鼠气道重塑、气道炎症及氧化应激水平影响的研究[J]. 江西医学院学报 2009, 49(4): 27-31.
- [4] Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, et al. Contrast-induced nephropathy-a review of current literature and guidelines[J]. Med Sci Monit, 2011, 17(9): RA199-204.
- [5] Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, nonionic, monomeric and dimeric agents[J]. Invest Radiol, 2010, 45(8): 453-457.
- [6] 马雪平, 郝钦芳, 杨晓莉, 等. 肾脏疾病患者血清 Cystatin C 测定的临床价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2007, 17(7): 1253-1254.
- [7] Pöge U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, et al. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2003, 26(1): 55-60.
- [8] 陈华茜, 闵新文, 赵黎丙. 血清胱抑素 C 评价冠脉介入术后对比剂肾病的优越性[J]. 中国现代医学杂志, 2011, 21(33): 4165-4167.
- [9] Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast induced nephropathy[J]. Invest Radiol, 2010, 45(4): 188-195.
- [10] 钟丽萍. 金水宝的临床应用及作用机理探讨[J]. 实用临床医学, 2001, 2(4): 99-100.
- [11] 李贵明, 徐霞, 李素倩. 金水宝对肾病综合征超氧化物歧化酶及血脂的影响[J]. 泰山医学院学报, 1997, 18(4): 311-313.

(收稿日期:2014-01-07)

(本文编辑:黄凡)