

冬虫夏草对老年人氨基糖甙肾毒性损伤的保护作用

南京军区总医院老年一科(南京 210002)

包知达 吴振国 郑 丰*

内容提要 本研究观察了冬虫夏草对老年人氨基糖甙(AG)类肾毒性的影响。随机将 21 例患者分为冬虫夏草治疗组和对照组。两组同时用丁胺卡那霉素 0.4 g/d, 连续 6 天。虫草组用冬虫夏草口服, 连续 7 天。动态观察了尿 NAG 酶和 β_2 -微球蛋白(β_2 -m)变化, 治疗后虫草组与对照组尿 NAG 酶分别为 23.51 ± 10.84 mu/mg·Cr、 45.42 ± 26.97 mu/mg·Cr, $P < 0.05$ 。虫草组治疗后尿 β_2 -m > 1.0 mg/24 h 者 1 例(10%)与用药 1 天时 6 例(60%)比较, $P < 0.05$ 。对照组治疗后与用药 1 天时尿 β_2 -m 比较, 无统计学意义。结果证明虫草组肾毒性损伤要轻于对照组, 提示冬虫夏草对老年人 AG 肾毒性损伤有良好的保护作用。

关键词 冬虫夏草 氨基糖甙 肾毒性 N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶

近几年来研究证明, 冬虫夏草对机体的免疫和代谢有特殊的调节作用, 能促进肾小管上皮细胞 DNA、RNA 合成, 明显减轻急性肾小管损伤程度, 并可促进肾衰时肾功能损伤提早恢复⁽¹⁻³⁾。老年人氨基糖甙(Aminoglycoside, AG)肾毒性损伤是临床上经常遇到的问题, 往往较年轻人重。为了解冬虫夏草对老年人 AG 肾毒性损伤的保护作用, 选择临床上老年肾外疾患使用 AG 治疗, 以观察冬虫夏草的临床效果。

资料与方法

一、资料 选择住院老年前期及老年期患者 21 例, 男 20 例; 女 1 例, 平均年龄 62.00 ± 6.03 岁(53~73 岁), 其中慢性气管炎急性发作 12 例, 肺炎 3 例, 胸膜炎 1 例, 急性上呼吸道感染 3 例, 急性肠炎 2 例。所有病例既往均无高血压、无肾脏病史。入院第 1 天测血压正常, 查血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)均正常。

二、给药方法 入院第 1 天随机分为冬虫夏草组(虫草组)11 例, 对照组 10 例。两组均

用氨基糖甙类药物硫酸丁胺卡那霉素 0.2 g 每日 2 次, 肌肉注射或静脉滴注, 共 6 天。所有病例尽量避免合并用药, 并绝对排除同时应用钙剂、钙离子拮抗剂、解热镇痛药和头孢类抗生素等。临床上没有脱水表现。虫草组第 1 天给冬虫夏草胶囊(青海西宁正品冬虫夏草, 自制成胶囊, 0.1 g/粒)60 粒, 以后用丁胺卡那霉素的同时每天服 30 粒, 共 7 天。对照组第 1 天给葡萄糖粉胶囊 60 粒(0.1 g/粒), 以后用丁胺卡那霉素的同时, 每天服 30 粒, 共 7 天。

三、观察指标 血: BUN、Scr、肌酐清除率(Ccr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -m)。尿: 常规(包括嗜酸粒细胞计数)、溶菌酶、N-乙酰- β -氨基葡萄糖苷酶(NAG 酶)、肌酐、 β_2 -m。BUN、Scr: 日本 7501 自动生化仪测定; β_2 -m: 放射免疫竞争结合法; 溶菌酶: 激光比浊法; NAG 酶: 固定时间法, 留清晨第 2 次尿液, 先测定肌酐, 再取 1 ml 在低温下透析 4 h(透析膜最大截留分子量为 8000)后测 NAG 酶。

四、统计学处理 除 24 h 尿 β_2 -m 升高例数的比较用 χ^2 检验, 余均采用 t 检验。

* 全军肾脏病中心

结 果

一、两组用药前后 BUN、Scr 和 Ccr 的比较 见表 1。两组患者(对照组有 1 例用药 3 天出现耳毒性听力减退而停药)无 1 例出现肾功能不全, BUN、Scr 均无明显上升, 都在正常范围内。

表 1 两组用药前后 BUN、Scr 和 Ccr 比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	用药时间	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)	Ccr (ml/s)
虫草组 (11 例)	用药前	6.17 $\pm$ 0.73	94.71 $\pm$ 14.70	1.27 $\pm$ 0.42 Δ
	用药 3 天	6.61 $\pm$ 0.98	87.61 $\pm$ 13.39	1.60 $\pm$ 0.78
	用药 6 天	6.22 $\pm$ 1.15	83.04 $\pm$ 11.54	1.65 $\pm$ 0.42*
对照组 (10 例)	用药前	5.15 $\pm$ 1.30	78.25 $\pm$ 11.39	1.31 $\pm$ 0.33 Δ
	用药 3 天	5.41 $\pm$ 1.00	78.65 $\pm$ 11.63	1.59 $\pm$ 0.13
	用药 6 天	5.39 $\pm$ 1.29	78.85 $\pm$ 11.08	1.59 $\pm$ 0.48

注: Δ 为用药 1 天时测定值; *与用药 1 天时比较 $P < 0.01$

两组 Ccr 用药 1 天时, 均在正常低限, 但第 6 天两组均有回升。虫草组用药前后 Ccr 比较, 有显著差异($P < 0.01$)。

三、两组用药前后尿常规和溶菌酶比较 用药后第 6 天, 对照组 1 例出现镜下血尿(停药 1 周后恢复正常), 1 例嗜酸粒细胞计数升高, 其余病例尿常规检查均未见异常。所有病例用药后溶菌酶含量未见增加。

四、两组用药前后尿 NAG 酶的比较 见表 2。用药后对照组与虫草组各有 1 例尿 NAG 酶无明显改变(始终 $< 15 \mu\text{u}/\text{mg} \cdot \text{Cr}$, 本院实验室正常上限), 其余均明显增高, 尤其是对照组用药 1 天后即开始直线上升, 到第 6 天达 $45.42 \pm 26.97 \mu\text{u}/\text{mg} \cdot \text{Cr}$, 与虫草组 ($23.51 \pm 10.84 \mu\text{u}/\text{mg} \cdot \text{Cr}$) 相比, 差异显著 ($P < 0.05$)。

五、应用丁胺卡那霉素后尿 $\beta_2\text{-m}$ 排泄量动态变化 根据 Schentag 等人^[4]的统计, 正常人 24 h 尿 $\beta_2\text{-m}$ 排泄量 $< 1.0 \text{ mg}$, 以此为标准, 用药 1 天后, 虫草组 24 h 尿 $\beta_2\text{-m} > 1 \text{ mg}$ 者 6 例 (60%), 明显多于对照组

表 2 用药前后尿 NAG 酶变化 ($\bar{x} \pm S$)

组别	用药时间	尿 NAG 酶($\mu\text{u}/\text{mg} \cdot \text{Cr}$)
虫草组 (10 例)	用药前	11.15 $\pm$ 4.21
	用药 1 天	12.18 $\pm$ 5.16
	用药 3 天	16.81 $\pm$ 7.25
	用药 6 天	23.51 $\pm$ 10.84
对照组 (9 例)	用药前	11.83 $\pm$ 5.17
	用药 1 天	17.84 $\pm$ 10.19
	用药 3 天	28.56 $\pm$ 17.14
	用药 6 天	45.42 $\pm$ 26.97*

注: 与虫草组用药 6 天比较, * $P < 0.05$

(11.1%), $P < 0.05$ 。但此后虫草组超过 1 mg 者明显减少, 到第 6 天只有 1 例 (10%), 与第 1 天相比较明显减少 ($P < 0.05$)。而对照组随用药时间延长却有所增加, 无统计学差异。

讨 论

AG 是临床上应用广泛有效的抗生素之一, 在我国使用相当普遍, 但其肾毒性损伤日益受到重视, 又限制了 AG 的使用。所以寻找一种简单有效, 副作用小的药物, 以拮抗 AG 的肾毒性将具有重要的临床意义。

一、AG 肾毒性损伤的发生率 AG 肾毒性主要损伤近端肾小管, 对肾小球滤过率虽早期有影响, 但不足以引起 BUN、Scr 升高, 根据以往研究, 如以 BUN、Scr 升高为指标 (Scr 升高 $> 44.2 \mu\text{mol/L}$), AG 肾毒性损伤发生率约在 0.5%~37% 左右。当肾功能检查发现 BUN、Scr 升高时, 肾近端小管损伤已非常严重, 临床上可能出现严重的肾功能不全。所以, 不应机械地等待 BUN、Scr 上升才停药, 而应该采取更灵敏、可靠的指标进行早期监测。

NAG 酶位于肾近端小管溶酶体内。当 AG 进入肾小管细胞后, 被溶酶体大量吞噬、集聚, 结果首先损伤溶酶体, 使 NAG 酶在细胞损伤早期即释放增加。因 NAG 酶本身理化性质稳定, 基本不受小管腔环境的影响, 且分子量大 (13~14 万), 无严重肾小管损伤不会

从血中滤出。所以临床上测定尿 NAG 酶, 可早期灵敏地反应 AG 肾近端小管损伤。这一点目前已为国内外大量研究所公认。本组病例用卡那霉素 3 天后, 尿 NAG 酶即显著升高, 也支持这一点。

β_2 -m 经肾小球滤出后, 转运入肾近端小管细胞内直接代谢, 与此同时有一部分再分泌入小管腔。因近端肾小管细胞对 β_2 -m 有很宽范围的再吸收能力, 所以尿中 β_2 -m 一般被认为是反映近端肾小管细胞功能的一项指标。AG 肾毒性小管损伤早期, 尿 β_2 -m 排泄即明显增加。但由于 β_2 -m 本身在 AG 肾小管损伤时波动太大, 必须结合其他指标判断。

以尿 NAG 酶为指标, 结合尿 β_2 -m 对 21 例患者观察表明, AG 肾毒性损伤用常规 BUN、Scr 无法测出, 采用 NAG 酶、 β_2 -m 动态观察才能发现。

本研究两组用药后 Ccr 均上升, 对照组用药后与用药前比较, 无显著差异。而虫草组用药后 Ccr 与用药前比较, $P < 0.05$, 可能与虫草治疗有关, 其原理有待进一步探讨。

二、冬虫夏草对 AG 肾毒性损伤的保护作用 动物实验结果提示冬虫夏草可稳定肾小管细胞溶酶体膜, 延缓或减少溶酶体破裂, 从而保护肾小管。这方面从理论上提供了冬虫夏草对 AG 肾毒性损伤有保护作用的依据。我

们的研究结果表明, 冬虫夏草对老年人 AG 所致肾毒性损伤具有良好的保护作用, 它表明在(1)AG 应用的同时投予冬虫夏草可以明显延缓尿 NAG 酶升高的幅度。(2)冬虫夏草治疗可以减少尿 β_2 -m 排出。虫草治疗组尿 β_2 -m 虽然第 1 天就有 60% 患者大于 1 mg, 但以后则明显减少, 第 6 天只有 10% 患者大于 1 mg, 而对照组却随时间延长有所增加。

上述临床观察结果与我院以往的动物实验相符⁽⁵⁾。确实证明冬虫夏草对 AG 肾毒性损伤具有良好的疗效。冬虫夏草来源方便, 制剂简单且有独特的补益作用。我们建议今后在使用 AG 的同时, 特别是易发生肾毒性的老年患者, 服用冬虫夏草可以预防其肾毒性。

参 考 文 献

1. 郑 丰, 等. 冬虫夏草对肾毒性急性肾功能衰竭的疗效及机制探讨. 中国中西医结合杂志 1992; 12(5): 288.
2. 田 劲, 等. 冬虫夏草对减轻庆大霉素所致大鼠急性肾损伤的实验观察. 中华肾脏病杂志 1991; 7(3): 142.
3. 刘耕陶, 等. 冬虫夏草的免疫药理作用. 中西医结合杂志 1985; 5(10): 622.
4. Schentag JJ, et al. Early detection of aminoglycoside nephrotoxicity with urinary β_2 -microglobulin. J Med 1978; 9: 201.
5. 黎磊石, 等. 冬虫夏草防治肾毒性急性肾功能衰竭的实验研究. 解放军医学杂志 1991; 16(5): 323.

痔瘕病治疗技术短训班招生

由全国学雷锋先进代表、中国巨鹿国际肛肠病研究会会长、阿根廷中医公会顾问、河北省优秀知识分子刘恒均副主任医师创办的河北省巨鹿县痔瘕专科学校, 8 年来办班 58 期, 学员遍布全国 30 个省(包括台湾)市及加拿大、菲律宾、美国、德国、阿根廷、朝鲜、香港、澳门等国家和地区。该校曾多次受到嘉奖。《健康报》、《中国中医药报》和国外《世界日报》、《菲华时报》、《环球日报》等新闻单位对该校的事迹作了报道。痔瘕专科学校现继续招生。学习内容为: 内痔、外痔、混合痔、肛裂、肛周脓肿、肛瘘、直肠息肉、脱肛等病的治疗。所授治疗方法简便、安全, 患者痛苦少, 95% 以上的患者不需手术。凡工作 5 年以上的医生均可报名参加学习, 经校方批准后方可入学。校方将与学员签订教、学合同。联系地址: 河北省巨鹿县城内新市场小东街 5 号, 河北省巨鹿县痔瘕专科学校, 邮政编码: 055250; 电话: (03276)3842。联系人: 刘华格。

Abstract of Original Articles

Clinical Study on Baoyuan Dahuang Decoction (保元大黄汤) in Treating Chronic Renal Failure

Sheng Zhang-lei (沈壮雷), Li Nai-yin (李乃英)*, Ge Xiao-ping (葛小平)**, et al

Shangcheng District People's Hospital, Hangzhou (310001)

* The 2nd Hospital Affiliated to Zhejiang Medical University, Hangzhou

** Shangcheng District TCM Hospital, Hangzhou

The quality of life of 56 chronic renal failure (CRF) patients using two kinds of treatment has been observed. 36 of them were taken as Group A with BUN 21.62 ± 5.96 mmol/L, Cr 528.63 ± 176.3 μ mol/L and Hb 65 ± 13 g/L were treated with Baoyuan Dahuang Decoction consisted of *Panax ginseng*, *Astragalus membranaceus*, *Cassia cinnamomi*, *Glycyrrhiza uralensis* and *Rheum palmatum*. Result: Six symptoms were observed, that were: fatigue, lassitude in loin and legs, aversion of cold, anorexia, sexual dysfunction and mental depression. Five of them improved markedly, from 12.5 ± 2.91 before treatment to 5.58 ± 4.68 after treatment in terms of symptom scores, $P < 0.001$. Furthermore, dihydrothelin (E_2), testosterone (T) and pregnandione (P) were regulated significantly, the elevated level of creatine phosphokinase (CPK) before treatment lowered to near normal. The other 20 patients, BUN 20.24 ± 6.57 mmol/L, Cr 487.08 ± 238.68 μ mol/L and Hb 68 ± 13 g/L formed Group B using comprehensive treatment of Western medicine as control. The main drug was coated aldehyde oxystarch. After treatment, the symptoms didn't show marked improvement, symptom scores being 12.55 ± 2.0 compared with 10.05 ± 2.72 before treatment, $P > 0.05$. E_2 , T, P and CPK were of insignificant differences ($P > 0.05$); Hb remained almost unchanged, even though BUN and Cr lowered for 22% and 29% respectively. It is assumed that Baoyuan Dahuang decoction could improve CRF patients' quality of life, and the mechanism of which was not only to reduce the urea nitrogen, but also to adjust the anemia and regulate the membrane function.

Key words Baoyuan Dahuang Decoction, chronic renal failure, sex hormones, creatine phosphokinase

(Original article on page 268)

Amelioration of Aminoglycoside Nephrotoxicity by Cordyceps Sinensis in Old Patients

Bao Zhi-da (包知达), Wu Zhen-guo (吴振国), Zheng Feng (郑 丰)

Dept. of Geriatrics, Jinling Hospital, Nanjing (210002)

The protective effect on aminoglycoside nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in the old patient was observed. 21 old patients were randomly divided into two groups. Each group received amikacin sulfate for 6 days. In addition, group A was administered *Cordyceps sinensis* for 7 days and group B was given placebo. The results revealed that group A developed less prominent nephrotoxicity compared with group B as evidenced by less urinary nephro-aminoglycosidase (NAGase) and β -microglobulin in group A than those in Group B. These results suggested that *Cordyceps sinensis* exerted a protective effect on aminoglycoside nephrotoxicity in the old patients.

Key words *Cordyceps sinensis*, aminoglycoside nephrotoxicity, nephro-aminoglycosidase

(Original article on page 271)