

# 丹参注射液在肾移植术后早期的应用

田晓辉 薛武军 丁小明 潘晓鸣 侯 军 冯新顺 项和立 田普训

**摘要** 目的 探讨丹参对肾移植术后移植肾功能恢复的影响。方法 对 112 例肾移植受者除常规治疗外,术后每天给予丹参注射液 60 ml,共用 10 天,同期 109 例肾移植受者常规治疗而未使用丹参注射液为对照组,比较两组术后尿量、血肌酐、内生肌酐清除率、两组肾功能恢复延迟和急性排斥反应的发生率、血液黏度、血小板聚集率以及彩色超声多普勒下移植肾血流阻力指数。结果 应用丹参注射液的患者术后尿量及内生肌酐清除率均明显高于对照组 ( $P < 0.05$ ),而血肌酐、肾功能恢复延迟发生率、血液黏度、血小板聚集率和血流阻力指数则明显低于对照组 ( $P < 0.05$ ),两组急性排斥反应发生率比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。结论 丹参可以改善血液微循环,降低肾功能恢复延迟发生率,有利于肾移植术后移植肾功能的恢复。

**关键词** 肾移植;丹参注射液;肾功能

**Application of Danshen Injection on Early Stage of Renal Transplantation** TIAN Xiao-hui, XUE Wu-jun, DING Xiao-ming, et al *Center of Renal Transplantation, The First Hospital Affiliated to Xi'an Jiaotong University, Xi'an (710061)*

**Abstract Objective** To investigate the effect of Danshen injection (DSI) on early stage of renal transplantation. **Methods** One hundred and twelve patients in early stage after renal transplantation were allocated in the treated group, they were treated by conventional treatment with DSI 60 ml given additionally once a day for 10 days. And 109 patients who received conventional treatment alone after renal transplantation at the corresponding period were allocated in the control group. Indexes in the two groups, including volume of urine, serum creatinine (SCr), endogenous creatinine clearance rate, incidence of delayed graft function and acute rejection reaction, blood viscosity (BV), platelet aggregation rate (PAR) as well as the blood flow resistance in graft measured by color Doppler ultrasonography. **Results** The urinary volume and endogenous creatinine clearance rate in the treated group were significantly higher, but levels of SCr, incidence of renal function recovery retardation, BV, PAR and blood flow resistance in graft were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The difference of incidence of acute rejection reaction between the two groups was insignificant ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** DSI can improve blood microcirculation, decrease the incidence of renal function recovery retardation, these effects are helpful for recovery of renal function after renal transplantation.

**Key words** renal transplantation; Danshen injection; renal function

在同种肾异体移植术后,移植肾功能能否顺利恢复与缺血再灌注损伤的程度、术后移植肾微循环情况和免疫抑制剂的应用等情况有密切关系。传统活血化瘀中药丹参对重要脏器的缺血再灌注损伤有保护作用<sup>[1]</sup>并且具有抑制血小板聚集、改善微循环的作用<sup>[2]</sup>。因此,本研究对肾移植受者术后应用丹参注射液,探讨其是否有助于术后移植肾功能的恢复。

## 资料与方法

1 研究对象 2002 年 11 月—2004 年 4 月在我

院行首次肾移植受者 221 例,按就诊顺序随机分为两组:A 组 112 例,男性 67 例,女性 45 例,年龄 18~67 岁,平均  $(38.2 \pm 12.7)$  岁。B 组 109 例,男性 61 例,女性 48 例,年龄 20~59 岁,平均  $(40.0 \pm 10.5)$  岁。

2 处理方法 A 组在常规治疗的基础上加用丹参注射液;B 组除不使用丹参注射液外,余治疗与 A 组完全相同。

2.1 免疫抑制剂应用方法 冲击方案:术中及术后共 5 天给予甲基泼尼松龙 (MP) 和环磷酰胺 (CTX) 冲击,MP 总量 3 g,CTX 总量 0.7 g。维持方案:A 组患者使用环孢素 A (CsA)+ 霉酚酸酯 (MMF)+ 泼尼松 (Pred) 三联免疫抑制方案者 89 例 (79.5%),使用它可莫司 (FK506)+ MMF + Pred 三联免疫抑制方案者 23

作者单位 西安交通大学第一医院肾脏移植中心(西安 710061)

通讯作者 薛武军, Tel: 029-85324033, E-mail: xuewj@163.com

例(20.5%)。B组使用CsA+MMF+Pred方案者87例(79.8%),FK506+MMF+Pred方案者22例(20.2%),两组比较差异无显著性。肾功能基本正常后使用CsA(起始量 $4.5\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )或FK506(起始量 $0.1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ )并逐渐减量,使CsA和FK506血药浓度峰值在术后前3个月内分别维持在 $150\sim 250\text{ }\mu\text{g/L}$ 和 $8\sim 12\text{ }\mu\text{g/L}$ 左右;MMF用量为 $1.5\text{ g/d}$ ;Pred维持量在CsA方案为 $20\text{ mg/d}$ ,FK506方案为 $10\text{ mg/d}$ 。

2.2 丹参注射液应用方法 患者于术后第1天开始,每天使用丹参注射液(正大青春宝出品,10 ml/支,每10 ml相当于原药材15 g)60 ml,加入5%葡萄糖注射液中静脉滴注,连续应用10天。

### 3 观察项目

3.1 术后1周内每天记录24 h尿量、血肌酐(SCr)及内生肌酐清除率(CCr)。

3.2 术后第5天和第10天分别测定低切变率( $3.84\text{ s}^{-1}$ )和高切变率( $384\text{ s}^{-1}$ )时的全血黏度(采用成都仪器厂生产的NXE-1型锥板式黏度计)和血小板聚集率(北京普利生仪器公司的血小板聚集率测定仪)。

3.3 术后第5天和第10天采用彩色超声多普勒血流检查,测定移植肾段动脉和叶间动脉血流阻力指数(RI)。

3.4 以术后1周内血肌酐较术前升高、不下降或者每天下降 $< 10\%$ 为移植肾功能恢复延迟(delayed graft function, DGF)诊断标准,记录其在两组中的发生率,但这些患者不作为上述指标的观察对象;临床怀疑急性排斥反应时行移植肾穿刺活检,以病理结果为诊断标准,记录术后3个月内急性排斥反应的发生率。

4 统计学处理 计量资料采用 $t$ 检验,计数资料采用 $\chi^2$ 检验。

## 结 果

1 两组患者术后1周内24 h尿量、SCr及CCr测定结果比较 见表1。术后前6天A组24 h尿量明显大于B组( $P<0.05$ );术后前5天A组血SCr明显低于B组( $P<0.05$ );术后7天内A组CCr均明显高于B组( $P<0.05$ )。

2 A组与B组术后分别有6例(5.35%)及13例(11.93%)发生移植肾功能恢复延迟,两组比较,差异有显著性( $P<0.05$ )。术后3个月内,A组发生急性排斥反应8例(7.14%),B组有9例(8.26%),两者比较,差异无显著性( $P>0.05$ )。

3 两组全血黏度和血小板聚集率测定结果比较

表1 两组术后早期尿量、SCr及CCr测定结果比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | 例数  | 术后时间(d) | 尿量(L/24h)      | SCr( $\mu\text{mol/L}$ ) | CCr(ml/min)  |
|----|-----|---------|----------------|--------------------------|--------------|
| A  | 106 | 1       | $9.5\pm 1.7^*$ | $579\pm 77^*$            | $71\pm 15^*$ |
|    |     | 2       | $8.3\pm 1.5^*$ | $305\pm 42^*$            | $72\pm 18^*$ |
|    |     | 3       | $6.5\pm 1.4^*$ | $156\pm 36^*$            | $74\pm 15^*$ |
|    |     | 4       | $6.1\pm 1.7^*$ | $130\pm 19^*$            | $73\pm 14^*$ |
|    |     | 5       | $4.7\pm 1.3^*$ | $130\pm 14^*$            | $75\pm 13^*$ |
|    |     | 6       | $4.5\pm 1.5^*$ | $124\pm 14$              | $74\pm 12^*$ |
|    |     | 7       | $3.8\pm 1.3$   | $123\pm 14$              | $71\pm 12^*$ |
| B  | 96  | 1       | $7.6\pm 1.6$   | $665\pm 69$              | $56\pm 14$   |
|    |     | 2       | $6.4\pm 1.7$   | $382\pm 58$              | $54\pm 16$   |
|    |     | 3       | $5.2\pm 1.8$   | $183\pm 48$              | $56\pm 16$   |
|    |     | 4       | $4.1\pm 1.3$   | $150\pm 23$              | $57\pm 16$   |
|    |     | 5       | $3.6\pm 1.6$   | $140\pm 15$              | $63\pm 18$   |
|    |     | 6       | $3.4\pm 1.2$   | $128\pm 16$              | $66\pm 16$   |
|    |     | 7       | $3.8\pm 1.1$   | $125\pm 14$              | $65\pm 15$   |

注:与B组同时间比较,\* $P<0.05$

见表2。术后第5天和第10天,无论是低切变率或者高切变率下,A组的全血黏度均较B组低,血小板聚集率A组亦较B组明显减低( $P<0.05$ )。

表2 两组全血黏度和血小板聚集率比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别例数  | 测定时间   | 全血黏度              |                  | 血小板聚集率(%)          |
|-------|--------|-------------------|------------------|--------------------|
|       |        | 低切                | 高切               |                    |
| A 106 | 术后第5天  | $20.57\pm 6.82^*$ | $7.56\pm 1.45^*$ | $65.00\pm 16.77^*$ |
|       | 术后第10天 | $16.56\pm 5.87^*$ | $5.76\pm 1.24^*$ | $59.00\pm 15.63^*$ |
| B 96  | 术后第5天  | $29.87\pm 2.45$   | $13.44\pm 2.43$  | $73.00\pm 17.87$   |
|       | 术后第10天 | $21.76\pm 1.44$   | $9.88\pm 1.65$   | $62.00\pm 13.45$   |

注:与B组同时间比较,\* $P<0.05$

4 术后第5天和第10天移植肾段动脉、叶间动脉血流阻力指数 见表3。两次检查A组移植肾段动脉、叶间动脉血流阻力指数均明显低于B组( $P<0.05$ )。

表3 两组术后移植肾血流阻力指数比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

| 组别 | 例数  | 测定时间   | 血流指数             |                  |
|----|-----|--------|------------------|------------------|
|    |     |        | 移植肾段动脉           | 叶间动脉             |
| A  | 106 | 术后第5天  | $0.63\pm 0.04^*$ | $0.57\pm 0.03^*$ |
|    |     | 术后第10天 | $0.61\pm 0.04^*$ | $0.55\pm 0.04^*$ |
| B  | 96  | 术后第5天  | $0.66\pm 0.04$   | $0.60\pm 0.03$   |
|    |     | 术后第10天 | $0.63\pm 0.04$   | $0.57\pm 0.03$   |

注:与B组同时间比较,\* $P<0.05$

## 讨 论

同种肾异体移植术后移植肾功能的恢复是一个复杂的病理生理过程。缺血再灌注损伤是一个非常重要的因素。损伤较重则会引起急性肾小管坏死,而后者是DGF发生的最主要原因。氧自由基的生成和钙超载是引起缺血再灌注损伤的两个重要因素。如何减少或者防止这两个因素的发生是移植术后处理的一个重要问题。另外,移植肾血流的微循环情况也是影响移

植肾功的重要因素。移植术后,移植肾血管内皮细胞受到攻击后激活,释放血栓素、血小板激活因子等,使血小板聚集,血液黏度增高,在移植肾微循环内形成微血栓。由于免疫抑制剂的应用,使这种微血栓的形成较为局限。但在发生急性血管性排斥反应时,机体呈高凝和纤溶亢进状态,就会在移植肾内广泛形成微血栓,严重影响移植肾功能的恢复。因此,移植术后降低血液黏度和抑制血小板聚集进而改善移植肾的微循环有助于移植肾功能的恢复。

CsA 是目前临床上广泛应用的免疫抑制剂,其最显著的副反应即为肾毒性(特别在移植后早期剂量较大时),有报道术后用药者 75% 以上可有血肌酐升高。肾毒性的发生主要与 CsA 导致的肾血管痉挛收缩,使肾血流减少、肾小球滤过率下降有关<sup>[3]</sup>。有报道应用血管扩张剂前列腺素 E<sub>1</sub> 可以减轻术后早期大剂量 CsA 所产生的肾毒性<sup>[4]</sup>。所以改善移植肾血管张力的药物可以用来对抗术后早期大剂量 CsA 的肾毒性。

传统的活血化瘀药丹参,其主要成分为丹参素。近年来对其药理作用有比较深入的研究。一是丹参对重要脏器的缺血再灌注损伤有保护作用。主要的机理在于减轻氧自由基及脂质过氧化自由基膜损伤作用,有效的清除氧自由基,防止细胞缺血再灌注期的钙超载、增加 ATP 含量、保护细胞膜等<sup>[5-7]</sup>;二是具有抑制血小板聚集、降低血液黏度调节纤溶活性、抗凝、扩张血管和改善微循环的作用<sup>[8,9]</sup>;三是对 IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  等多种参与损伤机制的细胞因子有明显的剂量依赖性抑制作用<sup>[10]</sup>。目前也有丹参用于移植肾急性血管性排斥反应的报道<sup>[11]</sup>。

考虑到上述影响移植肾功能恢复的因素,丹参的药理作用和已有的临床报道,我们推测,肾移植术后应用丹参可能通过对上述因素的影响从不同方面促进移植肾功能的恢复。在我们的观察中也证实了这一点。术后 DGF 患者早期少尿甚至无尿,需要透析来渡过少尿期。为了排除透析对观察结果的影响,只对未发生 DGF 的患者(A 组 106 例、B 组 96 例)进行临床指标观察和统计分析。从临床观察结果来看,A 组术后尿量及内生肌酐清除率均明显高于对照组,而血肌酐、DGF 发生率则明显低于 B 组。从血液流变学指标和反映移植肾血流和微循环的指标(移植肾段动脉和叶间动脉血流阻力指数)来看,丹参显著降低了血液黏度、血小板聚集率和移植肾两级血管的阻力指数。由此可以看出,丹参对术后移植肾功能的恢复有着显著的促进作用。

本试验中 A 组与 B 组的急性排斥发生率无明显

差异,而有文献报道:有丹参组方的具有清热解毒、活血化瘀功效的中药狼疮方具有免疫抑制作用,可抑制 T 细胞和 B 细胞活化,减少 Th2 细胞因子 IL-6 和 IL-10 的形成及自身抗体的产生<sup>[12]</sup>,在大鼠异种心脏移植模型中应用丹参可以抑制超急性排斥反应<sup>[13]</sup>。我们分析,上述文献都是联合用药,而未对丹参与排斥反应的关系作单一因素分析。所以丹参是否具有免疫抑制作用尚需进一步研究。

综上所述,丹参可以减轻移植肾缺血再灌注损伤,改善移植肾微循环和 CsA 的肾毒性,从而减少 DGF 发生率,有利于移植肾功能的恢复,是肾移植术后早期理想的辅助用药。

### 参 考 文 献

- 1 陈向荣,陆京伯,石汉平,等.丹参的药理作用研究新进展.中国医院药学杂志 2001;21(1):44-45.  
Chen XR, Lu JB, Shi HP, et al. Progress on pharmacological action of Radix salviae miltiorrhiza. Chin Hosp Pharm J 2001;21(1):44-45.
- 2 杨佳,秦采玲,刘婷,等.丹参、三七的有效部位对血瘀证大鼠血小板黏聚性及 TXA<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 的影响.中国实验方剂学杂志 2004;10(6):35-38.  
Yang J, Qin CL, Liu T, et al. Effects of active fractions of Danshen or Sanqi on platelet adhesion, aggregation and TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> in rat model of blood stasis syndrome. Chin J Exp Tradit Med Formulae 2004;10(6):35-38.
- 3 夏穗生主编.临床移植医学.杭州:浙江科学技术出版社,1999:156.  
Xia SS, editor. Clinical transplantaion. Hangzhou: Zhejiang Science and Technology Publishing House, 1999:156.
- 4 王平贤,张良甫,黄赤兵,等.前列腺素 E<sub>1</sub> 在肾移植中的应用.中华器官移植杂志 2002;23(1):48-50.  
Wang PX, Zhang GP, Huang CB, et al. Application of prostaglandin E<sub>1</sub> in renal transplantation. Chin J Organ Transplant 2002;23(1):48-50.
- 5 卢绮萍,史陈让,吴在德,等.丹参防治肝缺血再灌注期肝细胞内钙超载的实验与临床研究.中华外科杂志 1996;34(2):98-101.  
Lu QP, Shi CR, Wu ZD, et al. An experimental and clinical study on Radix salviae miltiorrhiza in the treatment of hepatocellular Ca<sup>2+</sup> overload during hepatic ischemia reperfusion injury. Chin J Surg 1996;34(2):98-101.
- 6 张志伟,吴在德,官阳.丹参对鼠缺血后残肝细胞超微结构的影响.中华实验外科杂志 1995;13(6):366-367.  
Zhang ZW, Wu ZD, Guan Y. The influence of labiatae on the hepatocytes ultrastructue of remnant liver following ischemia in rats. Chin J Exp Surg 1995;13(6):366-367.

- 7 李幼生,黎介寿,李 宁,等.丹参对低温保存小肠的保护作用.中华实验外科杂志 1997 ;14(3):177—178.  
Li YS, Li JS, Li N, et al. The protective effect of salvia miltiorrhiza on small bowel autograft preserved by cold storage. Chin J Exp Surg 1997 ;14(3):177—178.
- 8 何桂英,刘新宏,王亚丽.复方丹参滴丸对冠心病患者血液流变学的影响.中草药 1999 ;30(3):211—212.  
He GY, Liu XH, Wang YL, et al. The effect of compound Danshen droplet-pill on the hemorheology in patients with coronary heart disease. Chin Tradit Herbal Drugs 1999 ;30(3):211—212.
- 9 Ji XY, Tan BK, Zhu YZ. Salvia miltiorrhiza and ischemic diseases. Acta Pharmacol Sin 2000 21(12):1089—1094.
- 10 许 锋,陆伯刚,姚 智.丹参及丹参素对内毒素刺激下肝巨噬细胞分泌细胞因子影响的动态观察.中国危重病急救医学 1996 ;8(5):262—265.  
Xu F, Lu BG, Yao Z. Effects of red sage root and Danshensu on the kinetics of cytokines secreted by hepatic macrophages and the possible mechanism. Chin Critical Care Med 1996 ;8(5):262—265.
- 11 伍 锟,张金彦,朱利军.丹参在肾移植急性血管排斥反应治疗中的应用.医学临床研究 2003 ;20(8):578—580.  
Wu K, Zhang JY, Zhu LJ. Clinical application of Salvia miltiorrhiza infusion for the treatment of acute vascular rejection after renal transplantation. J Clin Res 2003 ;20(8):578—580.
- 12 梁 鸣,李幼姬,阳 晓,等.中药狼疮方对狼疮样小鼠脾细胞体外分泌白细胞介素 6 和白细胞介素 10 的影响.中国中西医结合杂志 2002 ;22(5):372—375.  
Liang M, Li YJ, Yang X, et al. Effect of lupus recipe on IL-6 and IL-10 secretion of splenic cells in vitro in lupoid mice. Chin J Integr Tradit West Med 2002 ;22(5):372—375.
- 13 戚 峰,王鹏志,朱理玮,等.中华眼镜蛇蛇毒及复方丹参抑制异种移植免疫排斥的实验研究.中草药 2001 ;32(12):1106—1108.  
Qi F, Wang PZ, Zhu LW, et al. Studies on effects of Chinese Cobra Venom and composite salvia miltiorrhiza injection on hyperacute rejection of xenotransplantation. Chin Tradit Herbal Drugs 2001 ;32(12):1106—1108.  
(收稿 2005-01-04 修回 2005-02-06)

## 山豆根醋浸液治疗非酒精性脂肪性肝炎疗效初步观察

戴兆云 顾翔宇 吴一新

2001—2002 年,我们采用自制山豆根醋浸液治疗非酒精性脂肪性肝炎 20 例,获得了较好疗效,现报告如下。

### 资料与方法

1 病例选择 按 2001 年中华肝脏病学会公布的《非酒精性脂肪肝诊断标准》,选取甲、乙、丙、戊型肝炎病毒标记均阴性, B 超至少两次诊断为脂肪肝,且谷氨酸氨基转移酶(ALT) > 60 IU/L 的脂肪性肝炎患者 20 例。年龄 18~60 岁,其中,男 12 例,女 8 例,病程 6 个月~10 年。总胆红素(TB) < 50  $\mu$ mol/L,无心、肺、肾、胃及严重高血压、糖尿病、甲状腺机能亢进等疾病,并排除药物性、酒精性肝病,女性排除妊娠。

2 治疗方法 山豆根醋浸液制备方法:山豆根 1 kg 加 6% 白醋 3 L 浸泡 1 个月。用药方法:每次 14 ml,每日 3 次口服,服用 2 个月。

3 观察指标 观察乏力、腹胀、肝痛、恶心、呕吐等症状。每 4 周检查生化,包括 ALT、TB、门冬氨酸氨基转移酶(AST)及血清三酸甘油酯(TG)等指标。在用药期间,观察其不良反应。

### 结 果

1 症状改善情况 20 例中, 6 例有乏力。经 2 个月治疗后乏力减少至 3 例。

2 血生化改善情况 20 例 ALT 增高, 2 个月治疗后 17 例转正常, 16 例 TG 增高, 10 例转正常, 而 AST 降低了(28.42  $\pm$  10.27) IU/L。20 例中 4 例 TB 轻度升高, 2 例转正常, 无效 2 例。

3 不良反应 均未见发热、皮疹、关节酸痛、瘙痒等不良反应。山豆根醋浸液酸苦难咽, 但仍坚持服完。

### 讨 论

肝炎灵是由山豆根制成的注射制剂, 十余年来的临床实践证明, 其治疗肝功能异常疗效较好(沙静妹, 毛兴奎. 山豆根注射液(肝炎灵注射液). 药学通报 1983 (10):18:37)。特别是大剂量(4ml/次, 2 次/日)治疗时尤为明显(陈凯红, 包永敏. 大剂量肝炎灵治疗病毒性肝炎. 新医学 1994 ;26(6):51)。考虑到酒可伤肝, 作者自制山豆根醋浸液。本结果提示山豆根醋浸液治疗脂肪性肝炎, 在降低 ALT、AST 及降低 TG 方面, 有一定的初步疗效。尽管还需进一步的随机、双盲、对照研究加以证实。以山豆根治疗脂肪性肝炎, 目前尚未见报道。与传统中药水煎法比较, 醋浸法可避免高热及蒸发等引起的药物损失。山豆根化学成分复杂, 虽含苦参碱、苦参素, 有一定的保肝作用, 但也难以完全解释其具体降酶及降脂物质, 值得进一步研究。由于山豆根醋浸液酸苦难咽, 建议制成口服制剂, 因其价廉物美, 更适合长期治疗, 可作为治疗脂肪性肝炎的首选药物。

(收稿 2004-03-01 修回 2004-06-29)