

## 依达拉奉辅助治疗对体外冲击波治疗肾结石所致肾损伤的保护作用研究

黄震<sup>1</sup>, 林升汉<sup>2</sup>

(1. 宝鸡市中心医院, 陕西 宝鸡 721008; 2. 海南西部中心医院, 海南 571700)

**【摘要】目的:** 探讨依达拉奉辅助治疗对体外冲击波 (extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL) 治疗肾结石所致肾损伤的保护作用, 为防止 ESWL 碎石对肾脏的损害提供一定依据。**方法:** 119 例肾结石患者按治疗方法分为对照组 ( $n=53$ ) 和观察组 ( $n=66$ )。对照组服用常规排石药物并给予 ESWL 治疗, 观察组在对照组的基础上联合应用依达拉奉治疗。观察比较两组患者肾功能、自由基水平、ET-1、NO 及炎症因子水平。**结果:** ESWL 治疗 24 h 后, 两组患者 Scr、BUN 及尿蛋白均显著升高, 观察组患者 Scr、BUN 及尿蛋白等肾功能指标均显著低于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组患者 SOD 水平均显著降低, MDA 水平均显著升高, 观察组患者 SOD 水平显著高于对照组患者, MDA 水平显著低于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组患者 ET-1 水平均显著升高, NO 水平均显著降低, 观察组患者 ET-1 水平显著低于对照组患者, NO 水平显著高于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P<0.05$ )。两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 Hs-CRP 水平均显著升高, 观察组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 Hs-CRP 水平均显著低于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P<0.05$ )。**结论:** 依达拉奉辅助治疗对 ESWL 治疗肾结石所致肾损伤具有明显保护作用, 临床应用需要进一步研究。

**【关键词】** 依达拉奉; 体外冲击波; 肾结石; 肾损伤

**【中图分类号】** R965.3

**【文献标志码】** A

**【文章编号】** 1672-3384(2015)06-0034-04

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.06.008

## Study of protective effect of edaravone in treating renal injury caused by extracorporeal shock wave lithotripsy in renal calculi

HUANG Zhen<sup>1</sup>, LIN Sheng-han<sup>2</sup>

(1. Central Hospital of Baoji, Baoji 721008, China; 2. West Central Hospital of Hainan Province, Hainan 571700, China)

**【Abstract】 Objective:** To Study protective effect of edaravone in treating renal injury caused by extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) in renal calculi. **Methods:** 119 cases of renal calculi were divided into control group ( $n=53$ ) and observation group ( $n=66$ ). The control group was treated with lithagogue drugs and ESWL treatments, while the observation group was treated with edaravone, lithagogue drugs and ESWL treatments. Then, the renal function, levels of free radical, ET-1, NO and inflammation factors were compared. **Results:** 24 hours after ESWL treatments, levels of serum creatinin (Scr), blood urea nitrogen (BUN), and urine protein (UP) were significantly elevated. Levels of Scr, BUN, and UP of the observation group were significantly lower than those of the control group ( $P>0.05$ ). 24 hours after ESWL treatments, level of superoxide dismutase (SOD) was significantly decreased and level of malondialde-hyde (MDA) was significantly increased. Compared to the control group, level of SOD was significantly higher and level of MDA was significantly lower in the observation group ( $P>0.05$ ). 24 hours after ESWL treatments, level of endothelin-1 (ET-1) was significantly increased and level of nitric oxide (NO) was significantly decreased. Compared to the control group, level of ET-1 was significantly lower and level of NO was significantly higher in the observation group ( $P>0.05$ ). 24 hours after ESWL treatments, levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and high-sensitivity c-reactive protein (Hs-CRP) were significantly elevated. Levels of TNF- $\alpha$ , IL-6 and Hs-CRP of the observation group were significantly lower than those of the control group ( $P>0.05$ ). **Conclusion:** Adjuvant therapy of edaravone in treating renal injury caused by ESWL in renal calculi is effective for protecting renal, which is worthy of further study in future.

**【Keywords】** edaravone; eszopiclone; extracorporeal shock wave lithotripsy; renal calculi; renal injury

[收稿日期] 2015-09-22

[作者简介] 黄震, 男, 本科, 主治医师, 研究方向: 内科疾病的治疗, Tel:13289171510, E-mail:Huangzhen0604@126.com

肾结石是泌尿系统较为常见的疾病之一,随着生活环境、生活方式及饮食习惯等众多因素的改变,相关数据显示该病发病率有逐年升高的趋势<sup>[1]</sup>。体外冲击波碎石术(extracorporeal shock wave lithotripsy, ESWL)对于肾结石治疗而言,是一种简单无创、可行而有效的手段,曾经一度成为临床首选。然而,近年来有研究表明,高能冲击波往往会对患者肾脏造成肾小球滤过膜损伤,尤其是反复多次的ESWL对肾脏损伤更大,引起医学界的高度重视,同时也限制了其在肾结石治疗中的应用<sup>[2]</sup>。因此,如何降低ESWL治疗肾结石所致肾损伤成为目前临床关注的热点问题之一。目前,关于ESWL对肾脏造成损伤的作用机制十分复杂,尚不完全清楚,但有研究表明,自由基、缺血再灌注及炎症反应均参与了这一过程<sup>[3]</sup>。依达拉奉是一种新型的自由基清除剂,临床广泛应用于脑梗死治疗。然而,关于依达拉奉对肾脏的保护作用研究较少。本试验应用依达拉奉辅助治疗ESWL碎石术所致肾脏损伤,发现对患者的肾脏功能具有明显保护作用,现报道如下。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

取2011年1月至2014年12月于海南西部中心医院收治的119肾结石患者作为研究对象,所有患者均符合《吴阶平泌尿外科学》<sup>[4]</sup>中肾结石相关诊断标准。入选标准:①X线或CT检查均证实患者为肾结石,B超检查结果显示患者肾结石直径均小于2.5 cm;②肾结石首次发病,临床表现以腰部不适为主;③均经保守治疗促进自排无效;④均无肾积水,均未发生肾绞痛;⑤年龄介于18~65岁。排除标准:严重心、肺、肝肾功能不全;精神障碍或者恶性肿瘤。按治疗方法不同分为对照组53例与观察组66例,其中,对照组男29例,女24例,年龄22~62岁,平均 $(41.0 \pm 17.2)$ 岁,病程2~25 d,平均 $(13.4 \pm 7.5)$  d,结石直径0.4~2.1 cm,平均 $(1.7 \pm 0.5)$  cm。观察组男36例,女30例,年龄20~64岁,平均 $(39.7 \pm 18.3)$ 岁,病程2~27 d,平均 $(14.1 \pm 8.1)$  d,结石直径0.3~2.2 cm,平均 $(1.8 \pm 0.6)$  cm。两组患者在性别、年龄、病程及结石直径大小等一般资料方面差异无统计学意义

( $P>0.05$ ),具有可比性。患者均签订知情同意书,自愿参加研究。

### 1.2 研究方法

**1.2.1 治疗方法** 对照组患者行ESWL术前均服用排石颗粒(安徽华源医药股份有限公司,批号20101102),1袋/次,tid;肾石通颗粒(湖南三九南开制药有限公司,批号10101202)1袋/次,bid,术前5 d与术后5 d用药,疗程为10 d。观察组患者在对照组基础上给予依达拉奉注射液静脉滴注治疗,30 mg/次,bid,术前5 d与术后5 d用药,疗程为10 d。

两组患者均给予ESWL手术治疗肾结石,使用仪器为深圳惠康公司体外冲击波碎石机,使用X线进行定位,患者取仰卧位,进行2000次的冲击治疗。患者术后给予环丙沙星(延边大学草仙药业有限公司,批号20101201)抗炎治疗,静脉滴注,150 mg/次,bid,疗程为3 d。

**1.2.1 疗效评价及观察指标** 两组患者ESWL术前与术后24 h取患者血尿标本,并冻存于 $-20^{\circ}\text{C}$ 。全自动生化仪检测血肌酐(serum creatinin, Scr)、血液尿素氮(blood urea nitroge, BUN)及尿蛋白等肾脏功能指标。血浆超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialde-hyde, MDA)与一氧化氮(Nitric Oxide, NO)均采用生化分光光度计检测,试剂盒购自上海金标生物科技有限公司。血浆内皮素-1(endothelin-1, ET-1)采用放射免疫法测定,试剂盒购自上海金标生物科技有限公司。肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素-6(interleukin-6, IL-6)及超敏C反应蛋白(high-sensitivity c-reactive protein, Hs-CRP)均采用ELISA法检测,试剂盒均购于深圳市科润达生物科技工程有限公司。

**1.2.4 统计分析** 采用统计学软件SPSS 16.0对数据进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 $t$ 检验比较分析,以 $P<0.05$ 为标准,具有统计学差异。

## 2 结果

### 2.1 两组患者ESWL治疗前后肾功能比较

ESWL治疗24h后,两组患者Scr、BUN及尿蛋白等肾功能指标均显著升高,观察组患者Scr、BUN及尿蛋白等肾功能指标均显著低于对照组患

者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P$  均  $<0.05$ )。见表 1。

## 2.2 两组患者 ESWL 治疗前后自由基水平比较

ESWL 治疗 24 h 后, 两组患者 SOD 水平均显著降低, 观察组 SOD 水平显著高于对照组患者; 两组患者 MDA 水平均显著升高, 观察组患者 MDA 水平显著低于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

## 2.3 两组患者 ESWL 治疗前后血浆 ET-1 与 NO 水平比较

ESWL 治疗 24 h 后, 两组患者 ET-1 水平均显著升高, 观察组 ET-1 水平显著低于对照组患者; 两组患者 NO 水平均显著降低, 观察组患者 NO 水平显著高于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

## 2.4 两组患者 ESWL 治疗前后炎症因子比较

ESWL 治疗 24 h 后, 两组患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 Hs-CRP 水平均显著升高, 观察组 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 Hs-CRP 水平均显著低于对照组患者, 差异均具有显著统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

表 1 两组患者 ESWL 治疗前后肾功能比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	Scr(umol/L)	BUN(mmol/L)	尿蛋白(g/d)
对照组 ( $n=53$ )	治疗前	89.2 $\pm$ 11.9	5.1 $\pm$ 1.7	1.1 $\pm$ 0.4
	治疗后	141.6 $\pm$ 10.6 <sup>1)</sup>	8.1 $\pm$ 1.1 <sup>1)</sup>	2.5 $\pm$ 0.3 <sup>1)</sup>
观察组 ( $n=66$ )	治疗前	87.7 $\pm$ 13.2	5.4 $\pm$ 2.0	1.2 $\pm$ 0.5
	治疗后	110.2 $\pm$ 8.7 <sup>12)</sup>	6.3 $\pm$ 1.2 <sup>12)</sup>	1.8 $\pm$ 0.3 <sup>12)</sup>

注: 组内治疗前后比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 组间治疗前后比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

表 2 两组患者 ESWL 治疗前后自由基水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	SOD(mmol/L)	MDA(mmol/L)
对照组 ( $n=53$ )	治疗前	157.2 $\pm$ 21.9	4.13 $\pm$ 1.01
	治疗后	110.3 $\pm$ 19.6 <sup>1)</sup>	6.23 $\pm$ 0.94 <sup>1)</sup>
观察组 ( $n=66$ )	治疗前	155.7 $\pm$ 23.2	4.24 $\pm$ 0.97
	治疗后	139.2 $\pm$ 17.7 <sup>12)</sup>	4.97 $\pm$ 0.82 <sup>12)</sup>

注: 组内治疗前后比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 组间治疗前后比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

表 3 两组患者 ESWL 治疗前后血浆 ET-1 与 NO 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间	ET-1(ng/L)	NO( $\mu$ mol/L)
对照组 ( $n=53$ )	治疗前	51.2 $\pm$ 8.9	114.9 $\pm$ 18.2
	治疗后	69.2 $\pm$ 8.9 <sup>12)</sup>	78.2 $\pm$ 16.2 <sup>12)</sup>
观察组 ( $n=66$ )	治疗前	52.1 $\pm$ 9.7	115.3 $\pm$ 17.8
	治疗后	58.1 $\pm$ 7.6 <sup>1)</sup>	96.3 $\pm$ 15.9 <sup>1)</sup>

注: 组内治疗前后比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 组间治疗前后比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

表 4 两组患者 ESWL 治疗前后炎症因子比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	时间/h	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6(pg/mL)	Hs-CRP(mg/L)
对照组 ( $n=53$ )	入院时	1.3 $\pm$ 0.6	3.8 $\pm$ 1.9	5.8 $\pm$ 3.2
	术后 12	2.6 $\pm$ 0.7 <sup>1)</sup>	13.2 $\pm$ 4.3 <sup>1)</sup>	14.9 $\pm$ 4.0 <sup>1)</sup>
观察组 ( $n=66$ )	入院时	1.3 $\pm$ 0.5	3.9 $\pm$ 1.7	5.7 $\pm$ 3.3
	术后 12	1.9 $\pm$ 0.4 <sup>12)</sup>	9.8 $\pm$ 3.7 <sup>12)</sup>	8.9 $\pm$ 2.9 <sup>12)</sup>

注: 组内治疗前后比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 组间治疗前后比较, <sup>2)</sup>  $P < 0.05$

## 3 讨论

肾结石是泌尿系统较为常见的疾病, 与遗传因素、环境因素、年龄及生活习惯等众多因素都密切相关。随着社会进步与人们生活水平的提高, 人们的生活习惯发生了巨大变化, 尤其是高钠、高糖、高蛋白、高嘌呤等饮食习惯的进一步流行, 使肾结石发病率有逐年升高的趋势<sup>[5]</sup>。目前, 对于结石直径小于 2.5 cm 的患者, 临床上主要采取 ESWL 碎石术进行治疗, 因其操作简单、无创并且疗效好, 获得临床认可与推广应用<sup>[6]</sup>。然而, 近年来研究发现 ESWL 治疗时, 冲击波在结石与组织界面声阻抗发生巨大改变, 产生巨大脉冲性高压, 最终引起肾组织细胞损伤, 通过多种机制使肾功能受到危害<sup>[7]</sup>。而这也限制了 ESWL 的应用, 如何降低 ESWL 对患者所造成的肾损伤成为临床上关注的热点问题。

目前, 关于 ESWL 引起肾损伤的机制尚不完全清楚, 自由基的产生是 ESWL 引起肾损伤的重要原因, 其来源主要有以下两个方面。一方面, 冲击波治疗过程中会发生空化效应, 使肾组织中产生微气泡, 进而解离水分子并生成过氧化氢与氧自由基。另一方面, 高能冲击波还能使肾盂平滑肌收缩, 引起肾组织短暂缺血, 而冲击波停止则使肾组织发生再灌注, 这种交替重复过程使肾脏发生缺血再灌注, 这一状态的持续又可以引起肾组织细胞中的黄嘌呤脱氢酶由还原型转为氧化型, 由此产生大量氧化自由基<sup>[8]</sup>。氧化自由基可以使肾脏细胞的细胞膜、线粒体膜及溶酶体膜等生物膜系统中的脂质发生过氧化, 最终引起生物膜损伤<sup>[9]</sup>。过氧化脂可以分解为 MDA, 后者可以使细胞变性和坏死, 造成细胞损伤。为了迅速清除自由基, 机体可产生 SOD、过氧化氢酶及过氧化物酶等, 然而在缺血再灌注状态下, 这些酶活性受到显著抑制<sup>[9]</sup>。Scr、BUN 及尿蛋白均是机体肾功能损伤的重要指标, 其升高与患者肾功能损害增大密切相关<sup>[10]</sup>。本试验中应用 ESWL 碎石术治疗肾结石, 患者 Scr、BUN 及尿蛋白等肾



功能指标较治疗前均显著升高,表明 ESWL 对患者肾功能造成一定损伤,与文献报道较为一致<sup>[11]</sup>。因此,对于该病治疗,氧自由基清除剂的使用成为一种较为有效的治疗方法。依达拉奉是一种新型自由基清除剂,可以有效降低机体自由基水平,并机体组织免收自由基攻击而避免发生损伤。与对照组相比,观察组患者术后 Scr、BUN 及尿蛋白等肾功能指标显著降低,表明其对行 ESWL 术患者的肾功能具有显著保护作用。我们推测,这可能主要是依达拉奉具有较好的氧自由基清除作用有关。MDA 与 SOD 检测结果表明,依达拉奉治疗使患者 MDA 显著降低,SOD 显著升高,可以有效降低患者自由基水平。

除了氧自由基水平,研究表明 ESWL 术可以使患者肾脏细胞因为接受了冲击波刺激而使内皮原素的基因转录增强,患者体内 ET-1 释放增加,使患者肾脏血管发生强力收缩,加重了肾脏的缺血缺氧损伤<sup>[12]</sup>。NO 是一种舒血管活性物质,可以在一定程度上舒张肾脏血管,并缓解患者肾脏血管缺血状态<sup>[12]</sup>。本试验发现,应用 ESWL 碎石术治疗肾结石,患者 ET-1 水平较治疗前显著升高,NO 水平显著降低,表明 ESWL 使患者血管调节造成一定的失衡,与文献报道较为一致。而与对照组相比,依达拉奉则可使患者 ET-1 显著降低,NO 水平显著升高,表明其可能改善肾脏局部血流动力学,并对患者肾脏缺血具有一定的缓解作用。我们分析,这主要与依达拉奉抑制氧化自由基对内皮细胞的损伤有关。

ESWL 还可以引起机体产生大量免疫复合物并导致肾小球滤过膜损伤。目前,关于 ESWL 对患者术后炎症因子的报道较少。TNF- $\alpha$  是一种重要的炎症起始分子,可以通过复杂机制诱导免疫细胞发生反应,最终引起机体免疫反应,不但可以增加毛细血管通透性,还可以激活炎性细胞对细胞造成一定损伤<sup>[13-14]</sup>。IL-6 与 Hs-CRP 均是重要的炎症反应指标,在很大程度上反映了患者体内炎症反应的强度<sup>[15]</sup>。有研究报道,ESWL 术后患者 TNF- $\alpha$  水平显著升高,在患者肾功能损伤中发挥重要作用。本研究中发现,行 ESWL 患者除了 TNF- $\alpha$  升高以

外,IL-6 与 Hs-CRP 水平均显著升高,而应用依达拉奉治疗则使患者 TNF- $\alpha$ 、IL-6 与 Hs-CRP 水平均有一定程度降低,表明依达拉奉在一定程度上降低了 ESWL 术对患者造成的炎症反应,保护了患者肾脏免受损伤。

综上所述,依达拉奉辅助治疗 ESWL 术治疗肾结石所致肾损伤疗效可靠,能够显著提高患者肾功能,降低患者自由基水平,缓解患者缺血再灌注,减少不良反应,在很大程度上保护机体肾脏损伤,临床上值得进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] 车宪平,王乐华,徐磊,等.海南省农垦系统肾结石流行病学调查[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,(18):3307-3309.
- [2] 吴裕忠,张峻,徐宏,等.活血化瘀药对高能冲击波致肾损伤治疗作用的临床研究[J].山东中医杂志,2007,26(1):14-15.
- [3] 章璟,杨佳伟,顾燕,等.嗜中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白早期诊断冲击波碎石所致急性肾损伤的研究[J].中华临床医师杂志(电子版),2014,21:3818-3821.
- [4] 吴阶平.泌尿外科学[M].济南:山东科学技术出版社,2004:771-772.
- [5] 姜宁,章璟,王国增,等.上海市浦东新区肾结石流行病学调查报告[J].中华泌尿外科杂志,2008,29(10):687-690.
- [6] 阎应禄,孟宪锋.体外液电冲击波系统治疗结石引起肾绞痛疗效观察[J].长春中医药大学学报,2013,29(2):288-289.
- [7] 潘旭霞,王思齐.不同冲击波频率的 ESWL 碎石效果及对肾脏损伤的影响[J].中国现代医生,2014,(14):28-30.
- [8] 吕建林.肾脏的冲击波生物学效应[J].现代泌尿外科杂志,2010,15(5):395-398.
- [9] 刘永梅,李丁有,包政权,等.体外冲击波碎石并发肾损伤 1 例[J].中国误诊学杂志,2011,11(15):3703-3703.
- [10] 程跃,马建伟,余瑛瑛,等.输尿管软镜钬激光碎石术治疗肾结石对肾功能的影响[J].中华泌尿外科杂志,2012,33(10):774-777.
- [11] 孙庭,彭弼平.高能冲击波对肾脏生物学效应的实验研究[J].江西医学院学报,2000,40(4):59-61.
- [12] 李翔,贺大林,陈兴发,等.内皮素-1、一氧化氮在冲击波致肾损伤中的测定及意义[J].陕西医学杂志,2004,33(4):300-302.
- [13] 袁超英,潘琦,袁杰,等.ESWL 前、后肾结石患者尿 TNF 水平变化的临床意义[J].武警医学院学报,2003,12(4):263-264,267.
- [14] 王桂霞.米格列醇对糖尿病患者血浆 TNF- $\alpha$ 、IL-6 水平的影响及其肾脏保护机制[J].临床药物治疗杂志,2015,(1):42-45.
- [15] 刘毅,陈洁.未来有潜力的新型 TNF- $\alpha$  拮抗剂[J].临床药物治疗杂志,2008,6(5):39-41.