

加味实脾饮治疗肾病综合征的实验研究

赵军宁 王晓东 彭龙玲 温志坚 王文烈 雷玉兰

(四川省中药研究所 重庆 630065)

摘要 加味实脾饮可明显改善阿霉素所致大鼠肾病模型的一般症状,消除水肿、尿蛋白,改善低白蛋白血症,降低肾组织脂质过氧化物含量,对肾小球病理形态改变及电荷屏障障碍有显著治疗作用。

关键词 加味实脾饮 肾病综合征 实验研究

Effects of Jiawei Shipiyin Decoction (JS) on Adriamycin-induced Nephrotic Syndrome in Rats

Zhao Junning, Wang Xiaodong, Peng Longling, Wen Zhijian,

Wang Wenlie, Lei Yulan

(Sichuan Institute of Chinese Materia Medica, Chongqing, 630065)

Abstract: An experimental nephrotic syndrome in rats was established by a single intravenous injection of adriamycin 7.5mg/kg. It was characterized by heavy albuminuria, hypoproteinemia, swelling of glomerulus, lesion of glomerular polyanion and high concentration of LPO in kidney tissue. JS at a dose of 5 or 10 g/kg po daily could attenuate these pathological changes significantly.

Key words: jiawei shipiyin, nephrotic syndrome, experimental study

实脾饮系《济生方》温肾健脾、行气利水名方。临床每用实脾饮加减治疗慢性肾炎、肾病综合征,证见脾肾阳虚、水湿泛滥者^[1,2]。为探讨其作用机理,我们系统观察了临床验方加味实脾饮对阿霉素所致大鼠肾病综合征模型的影响。

1 实验材料

1.1 药物 加味实脾饮:生黄芪 30g、党参 15g、茯苓 15g、白术 12g、炮附片 12g、厚朴 9g、大腹皮 9g、肉豆寇 9g、干姜 9g、陈皮 9g、芡实 15g、车前子 30g,由本所化学室张全梁副研究员制成 80%水煎剂(每毫升含原生药

0.8g)供实验用。雷公藤多甙片:10mg/片,湖南株洲制药厂产品,批号910301。阿霉素粉针剂(ADR):10mg/安瓿,意大利 Farmilia 公司产品,批号9005A。

1.2 动物 Wistar 大鼠,雄性,体重250~300g,封闭群>30代,一级合格(川实动管第60号),本所动物室提供。

1.3 仪器 重庆大学 MAS- I 型自动图象分析系统、JEM-100SX 透射电镜、光学显微镜、大鼠代谢笼、组织匀浆器等。

2 实验方法

2.1 实验分组与造型 大鼠30只,随机分成5组:正常对照组、模型对照组、加味实脾饮小剂量组(5g 原生药/kg)、加味实脾饮大剂量组(10g 原生药/kg)和阳性药对照组(雷公藤多甙片2mg/kg)。大鼠置于代谢笼中饲养,同前文方法^[3]造型,给大鼠尾静脉一次性注射 ADR 7.5mg/kg,药物治疗在造型当日开始灌胃,每天一次,连续28天,末次给药后次日处死动物,分别观察下列各项指标。

2.2 评价指标 实验前及实验后每周测定一次24hr 尿蛋白含量(磺基水杨酸比浊法),

定时记录动物体重、一般状况、水肿等情况。实验结束时,拔眼球取血测定血清总蛋白(TP,双缩脲法)、白蛋白(ALB,溴甲酚氯法)、胆固醇(Cho,硫磷钨法)、尿素氮(BUN,二乙酰一肟法),测定肾脏系数(双肾重 mg/体重 g)。取少量左肾组织(约100mg)制成匀浆,测定肾组织内脂质过氧化物含量(LPO,硫代巴比妥酸分光光度法^[4])。另取右肾固定,按常规制作石蜡包切片和超薄切片,在光镜和电镜下观察肾脏病理改变。按文献^[5]在光镜下测量肾小球断面最大直径和最小直径,据此算出肾小球真实平均直径及平均体积。另外制作肾组织胶状铁染色切片,用自动定量图象分析系统对肾小球电荷屏障多聚阴离子进行定量分析^[3]。

2.3 统计学处理 用华西医大编制的统计软件 PEMS 2.0 在微机上进行。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 t 或 t' 检验进行组间比较。本文图表中统计表达方法为:与正常对照组比较,* P<0.05, ** P<0.01;与模型对照组比较,# P<0.05;## P<0.01。

表1 加味实脾饮对肾病大鼠尿蛋白排出的影响

组别	剂量(g/kg)	尿蛋白含量(mg/24hr)				
		0d	7d	14d	21d	28d
正常对照组		27.7±1.4	24.3±10.9	34.3±12.8	33.3±8.8	26.4±5.8
模型对照组		23.2±4.3	72.4±16.5*	216.0±69.9**	399.6±100.1**	588.1±184.5**
加味实脾饮	5	25.0±2.7	56.7±22.9	162.0±137.4	291.1±75.6	316.2±97.7**
加味实脾饮	10	25.4±4.4	41.8±10.7#	143.5±61.9	234.1±66.5**	245.0±69.5**
雷公藤多甙	0.002	26.8±2.0	41.6±26.7	139.6±73.9	215.6±55.8**	290.4±48.1**

3 实验结果

3.1 对肾病大鼠尿蛋白排出的影响 由表1可见,模型对照组大鼠尿蛋白排出量在实验第七天即明显增加,并进行性升高。加味实脾饮对尿蛋白排出有显著抑制作用。

3.2 对肾病大鼠体重、胸腹水及一般状况的影响 模型动物进食量明显减少,倦伏少动,形寒肢冷,伴有严重便溏、腹泻,体重减轻。第

28天解剖时模型对照组胸腹水量达5.2±3.4ml,加味实脾饮5g/kg组有一只见腹水2.1ml,其余动物均未见胸腹水。

3.3 对肾病大鼠血清生化指标的影响 由表2可知,模型对照组大鼠具有显著低白蛋白血症和高胆固醇血症,血清尿素氮也明显升高。加味实脾饮有显著的升高血清蛋白作用。

表 2 加味实脾饮对肾病大鼠血清生化影响

组 别	剂量 (g/kg)	TP (g/L)	ALB (g/L)	Cho (mmol/L)	BUN (mmol/L)
正常对照组		70.8±4.6	34.6±4.0	2.71±0.39	5.46±0.86
模型对照组		69.3±2.8	15.5±4.8**	15.22±3.18**	15.73±2.32**
加味实脾饮	5	68.0±11.5	23.5±8.3	13.27±8.02	13.93±7.35
加味实脾饮	10	73.2±8.2	27.6±6.3#	15.22±7.78	10.49±4.68
雷公藤多甙	0.002	64.6±12.3	20.2±5.6	14.01±4.60	10.48±4.68

3.4 对肾病大鼠肾组织脂质过氧化物、肾脏重量及肾小球体积的影响 由表 3 可知,加味实脾饮能显著抑制肾病大鼠肾组织脂质过

氧化物的形成,具有抗氧化作用。另外,模型组大鼠肾脏系数及肾小球体积明显增大,加味实脾饮对此有明显对抗作用。

表 3 加味实脾饮对肾病大鼠肾组织 LPO、肾脏重量及肾小球体积的影响

组 别	剂量 (g/kg)	肾组织 LPO (nmol 丙二醛/L)	肾脏系数 (mg/kg)	肾小球直径 (μm)	肾小球体积 (μm ³ , ×10 ⁻⁵)
正常对照组		53.8±5.2	5.45±0.60	124.2±5.9	10.0±1.5
模型对照组		72.1±7.1**	9.03±1.29**	135.0±4.2**	12.9±1.2**
加味实脾饮	5	69.8±11.3	8.58±2.59	128.4±4.6#	11.1±1.2##
加味实脾饮	10	55.6±10.4#	8.57±2.43	124.3±7.3#	10.1±1.7##
雷公藤多甙	0.002	56.7±13.5	8.15±1.11	128.9±6.4	11.3±1.7

3.5 对肾病大鼠肾脏病理改变的影响 肉眼观察,模型组大鼠肾脏颜色由正常的红褐色变成黄褐色,包膜紧张,水肿明显。光镜观察,模型大鼠肾小球细胞肿胀明显,胞质空泡变性,肾小管内可见嗜伊红均质状蛋白管型。电镜观察,见模型大鼠肾小球上皮细胞显著

肿胀,上皮足突广泛增宽、融合,内质网扩张、形成大空泡,上皮细胞膜微绒毛样变,基底灶性增厚,系膜细胞轻度增生,未见电子致密物沉淀。加味实脾饮两个剂量组上述病变均有不同程度的减轻。

表 4 加味实脾饮对肾病大鼠肾小球胶状铁染色反应的影响

组 别	剂量 (g/kg)	平均灰度值	胶状铁染色百分面积(%)
正常对照组		118.7±1.9	60.17±2.87
模型对照组		135.8±2.5**	39.11±2.33**
加味实脾饮	5	131.2±2.2#	42.77±2.08
加味实脾饮	10	127.0±2.6##	49.58±1.98##
雷公藤多甙	0.002	122.4±2.6##	52.97±1.96##

3.6 对肾病大鼠肾小球胶状铁染色反应的影响 由表 4 可知,加味实脾饮可降低病鼠肾小球胶状铁染色平均灰度值,增加胶状铁

染色百分面积,表明该方具有保护肾小球电荷屏障的作用。

4 讨论

肾病综合征临床上以大量蛋白尿、浮肿、低蛋白血症和高胆固醇血症为特征,属祖国医学水肿证范畴,“脾”、“湿”在其发病中起主要作用。实脾饮为中医传统治疗阴水的代表方,加味实脾饮突出其温阳健脾、行气利水之功效。本研究发现,加味实脾饮可明显改善肾病动物模型的一般症状,消除水肿、尿蛋白,改善低白蛋白血症,降低肾组织脂质过氧化物含量,对肾小球病理形态改变及电荷屏障障碍有显著对抗作用。加味实脾饮治疗肾病的机理是通过直接保护作用,抑或是通过抗氧化作用来实现的,尚待进一步

研究。

参考文献

- [1]时振声,刘宏伟.中华肾脏病杂志 1991;7(2): 126
- [2]钟念文,何立群.中华肾脏病杂志 1992;8(1): 45
- [3]赵军宁,彭龙玲,温志坚等.中国药理学通讯 1992;9(4): 28
- [4]向荣,王鼎年.生物化学与生物物理进展 1990; 17(3): 241
- [5]赵军宁,谭永淑,姚先莹.数理医药学杂志 1994;7(4): 300

(收稿:1996—03—25)