

# 猪苓汤对阿霉素肾病大鼠血清 AVP 及肾脏 $\gamma$ -ENaC 的影响

徐文峰, 何泽云\*, 唐群, 冯立, 郭志强, 徐琴  
(湖南中医药大学第一附属医院肾脏内科, 长沙 410007)

**[摘要]** **目的:**探讨猪苓汤对阿霉素肾病大鼠血清精氨酸加压素(AVP)及肾脏  $\gamma$  亚型上皮钠通道( $\gamma$ -ENaC)蛋白的影响。**方法:**110 只雄性 SD 大鼠随机分为空白组 30 只、假手术组 5 只、模型组 75 只,尾静脉注射阿霉素 14 d 后,再将模型复制成功的大鼠随机分为模型组 20 只、猪苓汤组 21 只、呋塞米组 20 只,分别于灌胃 2,4,6,8 周处死部分大鼠,半自动生化仪检测血清白蛋白、肝肾功能及尿蛋白等,HE 染色观察肾脏病理改变,ELISA 法检测血清 AVP,免疫组化法检测  $\gamma$ -ENaC。**结果:**①与空白组比较,模型组大鼠尿蛋白、肌酐、尿素氮、血脂、血  $\text{Na}^+$ 、AVP 逐渐增高( $P < 0.05$ ),血清白蛋白逐渐降低( $P < 0.05$ );与模型组比较,连续猪苓汤灌胃 8 周可增加大鼠尿量( $P < 0.05$ ),下调 AVP( $P < 0.05$ );②细胞形态学:空白组无异常,模型组、猪苓汤组、呋塞米组均可见肾小球局灶阶段性硬化,肾小管内蛋白管型明显,肾间质水肿、成纤维细胞及炎细胞浸润。③肾脏  $\gamma$ -ENaC:模型组大鼠肾脏  $\gamma$ -ENaC 呈现先增高后下降趋势,组内比较具有统计学差异( $P < 0.05$ ),连续猪苓汤灌胃 8 周,肾脏  $\gamma$ -ENaC 表达量低于模型组( $P < 0.05$ )。**结论:**猪苓汤的利尿作用可能与降低血清 AVP 含量和下调肾脏  $\gamma$ -ENaC 蛋白表达有关。

**[关键词]** 猪苓汤; 阿霉素肾病; 精氨酸加压素; 上皮钠通道

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)15-0280-05

**[doi]** 10.11653/syfj2013150280

## Effects of Zhuling Tang on Serum Arginine Vasopressin and $\gamma$ -ENaC in Adriamycin-induced Nephropathy Rats

XU Wen-feng, HE Ze-yun\*, TANG Qun, FENG Li, GUO Zhi-qiang, XU Qin  
(Department of Kidney Internal Medicine, First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410007, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effects of Zhuling Tang on serum arginine vasopressin and  $\gamma$ -ENaC in adriamycin-induced nephropathy rats. **Method:** One hundred and ten male SD rats were randomly divided into control group, sham operation group, model group, 14 days after tail vein injection of adriamycin, urine protein quantitation  $\geq 100 \text{ mg} \cdot (24 \text{ h})^{-1}$  prompt model copied successfully. The survival model group rats were again randomly divided into the model group, Zhuling Tang group, furosemide group. Respectively gavage two weeks, four weeks, six weeks, eight weeks, some rats were sacrificed and specimens of urine and kidney specimens, semi-automatic biochemical analyzer detect serum albumin, lipids, liver and kidney function, urine protein, ELISA method was used to detect the expression of the serum arginine (AVP),  $\gamma$ -ENaC protein expression was detected by immunohistochemical. **Result:** ① Compared with blank group, in model group rats urine protein, creatinine, blood urea nitrogen, serum lipids, serum  $\text{Na}^+$ , AVP gradually increased ( $P < 0.05$ ), serum albumin gradually decreased ( $P < 0.05$ ); compared with the model group, Zhuling Tang could increase rat urine

**[收稿日期]** 20130221(002)

**[基金项目]** 2009 年度湖南省自然科学基金(重点)项目;2009 年度湖南省高校创新平台(09K059);2011 年度湖南省研究生科研创新项目(CX2011B333)

**[第一作者]** 徐文峰,博士,从事中医药防治慢性肾脏病研究,Tel:0731-85369039,E-mail:yzmango@163.com

**[通讯作者]** \*何泽云,医学博士,教授,主任医师,从事中医药防治慢性肾脏病研究,Tel:0731-85369039,E-mail:HzywjL2003@yahoo.com.cn

output ( $P < 0.05$ ), lowered AVP ( $P < 0.05$ ); ② In terms of cell morphology: in the model group, group of Zhuling Tang and furosemide groups focal segmental glomerulosclerosis, tubular protein casts, renal interstitial edema, fibroblasts and inflammatory cell infiltration were found; ③ For kidney  $\gamma$ -ENaC: in the model rats kidney  $\gamma$ -ENaC show a trend of increase and then decrease, within the group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), in Zhuling Tang, kidney  $\gamma$ -ENaC expression was lower than the model group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The diuretic effect of Zhuling Tang may be related to downregulating the serum AVP and kidney  $\gamma$ -ENaC protein.

**[Key words]** Zhuling Tang; adriamycin-induced nephropathy; arginine vasopressin; epithelial sodium channel

水肿是肾病综合征常见的临床表现,持续、严重的水肿常导致胸水、腹水、继发性血压增高、诱发充血性心力衰竭等并发症,不仅影响疗效,更影响患者的预后。研究表明肾病综合征存在肾脏  $\text{Na}^+$  过度重吸收,与上皮钠通道(ENaC)的过度激活有关<sup>[1]</sup>, $\gamma$ 亚型 ENaC 在通道功能性表达方面比  $\alpha$ 、 $\beta$  亚型更为重要<sup>[2]</sup>,ENaC 受多种激素的调节,精氨酸加压素(AVP)便是其中之一<sup>[3]</sup>,临床观察发现肾病综合征患者血清 AVP 水平增高<sup>[4]</sup>;亦有学者发现阿霉素肾病大鼠下丘脑 AVP mRNA、血浆 AVP、肾脏 AVP V2 受体水平平均上调<sup>[5-6]</sup>,上述研究说明血清 AVP、肾脏 ENaC 的异常在肾病综合征水肿形成过程中具有一定的促进作用。猪苓汤是治疗水肿的有效方剂,本研究采用阿霉素肾病大鼠模型,从 AVP、 $\gamma$ -ENaC 角度探讨猪苓汤可能的利尿机制。

## 1 材料与方法

**1.1 动物** 110 只雄性 SPF 级 150 ~ 180 g SD 大鼠,由湖南中医药大学实验动物中心提供,合格证号 SCXK(湘)2010-21,饲养于湖南中医药大学第一附属医院中心实验室。

**1.2 药物** 干预药物参照人体表面积的服药量换算大鼠的服药量<sup>[7]</sup>。

阿霉素:注射用盐酸多柔比星(阿霉素,深圳万乐药业有限公司,10 mg/支,批号 1207E1)溶解于注射用水 5 mL 中,即每毫升药液中含 2 mg 阿霉素。

猪苓汤:猪苓 15 g,茯苓 15 g,泽泻 15 g,滑石 15 g(包煎)、阿胶 15 g(烊化),购自湖南中医药大学第一附属医院门诊中药房,将药材用相当于药材 5 倍自来水浸泡 20 min,煮沸后再微火煮 20 min,过滤后收集煎液,原药渣加少量水煎煮,得 2 煎液,两煎液混合,3 层纱布过滤后水浴恒温器浓缩至每毫升药液含生药 1 g,高压灭菌,分装后 4 °C 保存备用,灌胃量为 6.35  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

呋塞米:呋塞米购自湖南中医药大学第一附属医院门诊西药房(批号 1203031)。呋塞米 40 mg 溶

解于 40 mL 蒸馏水,药液质量浓度为 1  $\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,灌胃量为 0.003 4  $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$ 。

**1.3 试剂及仪器** 0.1 ~ 10  $\mu\text{L}$  吸头、10 ~ 200  $\mu\text{L}$  吸头、100 ~ 1 000  $\mu\text{L}$  吸头、载玻片、盖玻片等购自生物工程(上海)股份有限公司, Rabbit Anti- $\gamma$ ENaC 购自北京博奥森, SABC 免疫组化染色试剂盒购自武汉博士德,大鼠 AVP ELISA 试剂盒、DAB 显色液购自北京鼎国,德国贺默 Z 36HK 超高速冷冻离心机,德国 Motic BA410T 生物显微镜等。

**1.4 动物分组及干预方法** 大鼠适应性喂养 1 周后,弃去尿蛋白定性 > “+”的大鼠,随机分为空白组(30 只,不做处理)、假手术组(5 只,尾静脉注射生理盐水)、模型组(75 只,尾静脉注射阿霉素),2 周后,尿蛋白定量  $\geq 100 \text{ mg} \cdot 24 \text{ h}^{-1}$  提示模型复制成功,弃去假手术组及造模失败大鼠,将存活的模型组 61 只大鼠再次随机分为模型组(20 只,蒸馏水灌胃,灌胃剂量参照猪苓汤)、猪苓汤组(21 只,猪苓汤灌胃)、呋塞米组(20 只,呋塞米灌胃)。分别于注射前 1 d、注射后 14 d、灌胃 2, 4, 6, 8 周将部分大鼠放入代谢笼,收集 24 h 尿液,称重后麻醉,腹主动脉取血,留取肾脏。

**1.5 阿霉素肾病模型制备** 参照文献[8]复制阿霉素肾病模型。将大鼠装进布袋固定器,暴露尾巴,选定尾静脉后以 75% 乙醇反复擦拭注射部位,消毒并使尾静脉充盈,按 6  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  剂量单次注射阿霉素<sup>[9]</sup>。

## 1.6 指标检测及方法

**1.6.1 生化指标检测** 采用 RT-1904C 型半自动生化仪检测 24 h 尿蛋白定量、血清白蛋白、血清肌酐、尿素氮,ELISA 试剂盒检测血清 AVP。

**1.6.2 肾脏病理学检查** 所有标本经 4% 多聚甲醛固定、梯度乙醇脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片(厚为 3 ~ 5  $\mu\text{m}$ )后经行 HE 染色, Motic BA410T 生物显微镜拍照。

**1.6.3 免疫组化法检测** 肾组织作石蜡切片(3 ~

5 μm), 微波炉加热法进行抗原修复, 一抗按说明书 1:100 稀释, 其余按 SABC 免疫组化染色试剂盒使用说明书进行, 每张切片观察 5 个互不重叠的视野, 以 Image-Pro Plus 6.0 软件计算选择区域内的吸光度平均值(A/area)。

**1.7 统计学方法** 采用 SPSS 17.0 软件进行数据分析, 计量资料以表示, 多组比较采用单因素方差分析, 满足正态性、方差齐性多组比较采用 LSD 法, 两组比较采用独立样本 *t* 检验, 不满足正态性、方差齐性多组比较采用 Tamhane's T2 检验, 两组比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般情况比较** 注射阿霉素 3 d 后, 部分模型组大鼠即出现大便稀溏, 活动减少, 喜团缩, 此后腹泻大鼠逐渐增多, 饮食饮水减少, 背毛杂乱无光泽, 脱毛, 烂尾, 口唇及眼角附近出现血性分泌物, 约 9 d 后, 腹泻停止, 活动恢复正常, 空白组、假手术组大鼠生长良好, 无上述改变。注射 14 d 后模型组大鼠体

重增长低于空白组、假手术组 (*P* < 0.05), 药物干预期间, 各时间点模型组、猪苓汤组、呋塞米组大鼠平均体重均低于空白组 (*P* < 0.05); 且 3 组大鼠平均体重均呈现先增长后下降的趋势, 组内差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。

**2.2 生化指标比较** 注射阿霉素 14 d 后, 与假手术组、空白组相比, 模型组大鼠 24 h 尿蛋白明显增加 (*P* < 0.05), 说明模型复制成功, 但尿量比较, 差异无统计学意义, 见表 1; 灌胃 8 周后, 模型组、猪苓汤组、呋塞米组尿量均低于正常组 (*P* < 0.05), 猪苓汤组尿量高于模型组 (*P* < 0.05), 说明猪苓汤能够增加阿霉素肾病大鼠尿量; 与空白组比较, 模型组、猪苓汤组、呋塞米组 24 h 尿蛋白、肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯、血清 Na<sup>+</sup> 增高 (*P* < 0.05), 血清白蛋白降低 (*P* < 0.05), 与模型组相比, 猪苓汤对上述指标的改善作用不明显, 见表 2; 药物干预期间, 肝功能无明显改变, 见表 2。

表 1 注射阿霉素前后 24 h 尿量、尿蛋白定量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	24 h 尿量/mL		24 h 尿蛋白定量/mg	
		注射前 1 d	注射后 14 d	注射前 1 d	注射后 14 d
假手术	5	23.40 ± 10.36	22.80 ± 6.06	9.83 ± 3.37	10.28 ± 2.89
空白	25	24.68 ± 8.19	23.72 ± 8.29	9.17 ± 2.70	11.45 ± 3.69
模型	66	24.44 ± 8.74	20.10 ± 9.13	8.92 ± 2.63	129.09 ± 20.00 <sup>1,2,3)</sup>

注: 与假手术组相比<sup>1)</sup> *P* < 0.05; 与空白组相比<sup>2)</sup> *P* < 0.05; 与造模前 1 d 相比<sup>3)</sup> *P* < 0.05。

表 2 各组灌胃 8 周后部分生化指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	24 h 尿量/mL	24 h 尿蛋白定量/mg	白蛋白/g·L <sup>-1</sup>	肌酐/μmol·L <sup>-1</sup>	尿素氮/mmol·L <sup>-1</sup>
空白	25	39.80 ± 10.26	11.50 ± 2.47	40.43 ± 5.93	31.34 ± 7.50	5.86 ± 0.71
模型	20	5.75 ± 2.50 <sup>1)</sup>	408.38 ± 102.39 <sup>1)</sup>	20.49 ± 5.68 <sup>1)</sup>	62.89 ± 13.53 <sup>1)</sup>	9.85 ± 0.68 <sup>1)</sup>
猪苓汤	21	16.20 ± 4.87 <sup>1,2)</sup>	398.13 ± 94.81 <sup>1)</sup>	22.16 ± 3.81 <sup>1)</sup>	58.63 ± 10.11 <sup>1)</sup>	10.10 ± 0.70 <sup>1)</sup>
呋塞米	20	19.50 ± 8.23 <sup>1,2)</sup>	413.39 ± 109.98 <sup>1)</sup>	19.74 ± 3.30 <sup>1)</sup>	65.04 ± 14.62 <sup>1)</sup>	10.26 ± 0.91 <sup>1)</sup>

组别	<i>n</i>	总胆固醇/mmol·L <sup>-1</sup>	甘油三酯/mmol·L <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AST/U·L <sup>-1</sup>	血清 Na <sup>+</sup> /mmol·L <sup>-1</sup>
空白	25	2.63 ± 0.33	0.73 ± 0.15	34.37 ± 6.55	92.78 ± 6.26	94.09 ± 12.74
模型	20	4.11 ± 0.55 <sup>1)</sup>	2.45 ± 0.30 <sup>1)</sup>	35.84 ± 7.40	89.73 ± 11.40	124.55 ± 10.55 <sup>1)</sup>
猪苓汤	21	3.96 ± 0.37 <sup>1)</sup>	2.37 ± 0.33 <sup>1)</sup>	35.13 ± 8.83	92.49 ± 9.72	118.57 ± 15.07 <sup>1)</sup>
呋塞米	20	4.25 ± 0.36 <sup>1)</sup>	2.51 ± 0.25 <sup>1)</sup>	32.68 ± 6.20	94.40 ± 6.52	114.33 ± 13.03 <sup>1)</sup>

**2.3 血清 AVP 比较** 注射阿霉素 14 d 后, 各组大鼠血清 AVP 无统计学差异, 见表 3; 猪苓汤组自灌胃 4 周, 血清 AVP 高于空白组 (*P* < 0.05), 灌胃 8 周时, 血清 AVP 低于模型组, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05), 说明猪苓汤具有延缓 AVP 增长的作用, 见表 4; 自灌胃 2 周, 模型组、呋塞米组血清 AVP 含量高于空白组 (*P* < 0.05); 但两组间比较无统计学差异, 见表 4。

表 3 注射阿霉素前后血清 AVP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

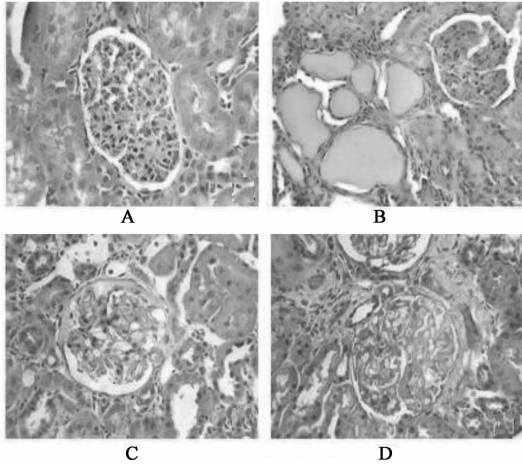
组别	<i>n</i>	血清 AVP/ng·L <sup>-1</sup>	
		注射前 1 d	注射后 14 d
假手术	5	23.40 ± 10.36	22.80 ± 6.06
空白	25	24.68 ± 8.19	23.72 ± 8.29
模型	66	24.44 ± 8.74	20.10 ± 9.13

表 4 药物干预后血清 AVP 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )ng · L<sup>-1</sup>

组别	n	灌胃 2 周	灌胃 4 周	灌胃 6 周	灌胃 8 周
空白	25	9.15 ± 1.58	8.87 ± 1.55	9.08 ± 2.00	10.08 ± 1.74
模型	20	13.10 ± 2.05 <sup>1)</sup>	17.20 ± 3.21 <sup>1,3)</sup>	21.74 ± 2.86 <sup>1,3,4)</sup>	23.69 ± 2.04 <sup>1,3)</sup>
猪苓汤	21	12.12 ± 2.39	15.78 ± 3.12 <sup>1)</sup>	17.03 ± 2.53 <sup>1,3)</sup>	16.62 ± 3.25 <sup>1,2,3)</sup>
呋塞米	20	13.71 ± 3.12 <sup>1)</sup>	18.61 ± 3.13 <sup>1,3)</sup>	20.13 ± 2.36 <sup>1,3)</sup>	20.87 ± 2.02 <sup>1,3)</sup>

注:与空白组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组相比<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与灌胃 2 周相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与灌胃 4 周相比<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ 。

**2.4 肾组织病理改变** 注射前 1 d 及灌胃 8 周,正常组大鼠肾小球、肾小管结构清晰正常,血管腔未见狭窄,间质未见明显炎细胞浸润,注射后 14 d,模型组大鼠肾脏仅见肾小管扩张及蛋白管型,余无明显改变,灌胃 8 周,模型组、猪苓汤组、呋塞米组均可见肾小球体积增大,肾小囊扩张,囊壁增厚及球囊粘连,肾小球局灶阶段性硬化,肾小管扩张,小管内蛋白管型明显,肾间质水肿、可见成纤维细胞及炎细胞浸润,见图 1。



A. 空白组; B. 模型组; C. 猪苓汤组; D. 呋塞米组(图 2 同)

图 1 灌胃 8 周大鼠肾组织病理组织学特征光镜(HE 染色, 10 × 40)

## 2.5 各组大鼠肾脏 $\gamma$ -ENaC 蛋白表达量比较 空

表 6 药物干预后肾脏  $\gamma$ -ENaC 蛋白表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	灌胃 2 周	灌胃 4 周	灌胃 6 周	灌胃 8 周
空白	25	18 375.30 ± 3 323.87	19 006.72 ± 5 186.74	20 357.10 ± 4 714.57	19 333.73 ± 4 428.00
模型	20	25 559.64 ± 4 807.36 <sup>1)</sup>	35 218.27 ± 6 505.66 <sup>1,4)</sup>	32 561.59 ± 3 601.76 <sup>1,4)</sup>	29 393.08 ± 5 772.07 <sup>1,5)</sup>
猪苓汤	21	26 405.00 ± 5 480.81 <sup>1)</sup>	33 345.48 ± 6 074.20 <sup>1,4)</sup>	29 411.96 ± 5 110.10 <sup>1)</sup>	24 500.13 ± 4 893.43 <sup>1,2,5,6)</sup>
呋塞米	20	28 725.94 ± 5 898.82 <sup>1)</sup>	36 667.54 ± 5 807.00 <sup>1,4)</sup>	33 047.81 ± 4 655.95 <sup>1,3)</sup>	30 752.46 ± 7 865.72 <sup>1,3,5)</sup>

注:与空白组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ;与模型组相比<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ;与猪苓汤组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ;与灌胃 2 周相比<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ ;与灌胃 4 周相比<sup>5)</sup>  $P < 0.05$ ;与灌胃 6 周相比<sup>6)</sup>  $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

上皮钠离子通道最初由 Cannessa 等从鼠结肠上皮细胞克隆,现已证实人类上皮细胞钠离子通道是由  $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  3 个亚单位组成,主要分布在远端肾单

位、血管内皮细胞、肺上皮细胞等。ENaC 通道属于非电压依赖性通道,对 Na<sup>+</sup> 选择性远高于 K<sup>+</sup>,可被阿米诺利阻断,开放和关闭均缓慢,其基本生理功能是对 Na<sup>+</sup> 进行定向跨膜转运,首先 Na<sup>+</sup> 顺着电化

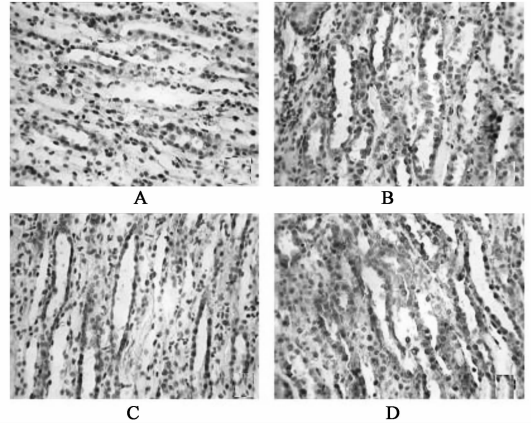


图 2 灌胃 8 周大鼠肾组织  $\gamma$ -ENaC 蛋白表达量的变化(免疫组化, 10 × 40)

表 5 注阿霉素射前后肾脏  $\gamma$ -ENaC 蛋白表达量比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	注射前 1 d	注射后 14 d
空白	25	16 859.38 ± 5 787.83	17 778.35 ± 4 753.64
模型	20	18 818.80 ± 6 705.45	20 182.15 ± 7 300.36

位、血管内皮细胞、肺上皮细胞等。ENaC 通道属于非电压依赖性通道,对 Na<sup>+</sup> 选择性远高于 K<sup>+</sup>,可被阿米诺利阻断,开放和关闭均缓慢,其基本生理功能是对 Na<sup>+</sup> 进行定向跨膜转运,首先 Na<sup>+</sup> 顺着电化

梯度通过极化膜上的 ENaC 通道进入细胞内,细胞内的  $\text{Na}^+$  再通过基侧膜上的  $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$  酶泵出细胞外。在肾脏,ENaC 主要分布在远端肾单位(包括远曲小管、集合管),生理状态下, $\text{Na}^+$  在远端肾单位的重吸收仅占滤过负荷的 5%,但已构成肾钠重吸收的限速步骤<sup>[10]</sup>。ENaC 主要受醛固酮调节,有研究证实 AVP 可激活 ENaC, $\text{Na}^+$  重吸收增加<sup>[11]</sup>,亦有研究证实,肾病综合征蛋白尿时,经受损肾小球滤过的纤溶酶原经尿激酶型纤溶酶原激活物激活后形成的纤溶酶,浓度较低时,与前列腺蛋白相互作用激活 ENaC,浓度较高时直接激活 ENaC<sup>[12]</sup>。本研究发现,注射阿霉素 28 d 后,模型组 AVP, $\gamma$ -ENaC 高于空白组( $P < 0.05$ ),连续灌胃 8 周,猪苓汤组 AVP, $\gamma$ -ENaC 低于模型组( $P < 0.05$ )。

猪苓汤出自《伤寒论》,由猪苓、茯苓、泽泻、滑石、阿胶 5 味药组成,开创滋阴利水的先河,临床多用于治疗肾系疾病,如急、慢性肾炎,泌尿系结石,尿路感染等。王永超等<sup>[13]</sup>在标准激素治疗的基础上加用猪苓汤治疗肾病综合征,4 周后,可降低尿蛋白、血清胆固醇,减轻水肿,提高血清白蛋白。何泽云教授<sup>[14]</sup>以猪苓汤治疗辨证属肾阴亏虚、湿热内蕴之尿道综合征、尿路感染、糖尿病肾脏,全小林教授<sup>[15]</sup>以猪苓汤治疗肾移植后高度水肿,均获疗效显著,此外亦有关猪苓汤治疗系膜增生性肾炎的实验研究<sup>[16]</sup>。

猪苓汤是治疗水肿的有效方剂,国内研究多集中于理论探讨、验案报道,有关利水机制的研究较少。本研究从 AVP, $\gamma$ -ENaC 角度,初步探讨猪苓汤可能的利尿机制,结果发现连续猪苓汤灌胃 8 周,可下调阿霉素肾病大鼠血清 AVP 的含量及肾脏  $\gamma$ -ENaC 蛋白的表达,且尿量多于模型组( $P < 0.05$ ),推测猪苓汤的利尿作用与其调控上述因素有关,而猪苓汤的利尿机制是否与减少尿中纤溶酶有关?提高猪苓汤灌胃浓度,是否受益会更大?这些都有待进一步的研究与探讨。

#### [参考文献]

[1] Svenningsen P, Friis U G, Versland J B, et al. Mechanisms of renal NaCl retention in proteinuric disease[J]. Acta Physiol (Oxf), 2013, 207(3):536.  
[2] Konstas A A, Korbmacher C. The gamma-subunit of

ENaC is more important for channel surface expression than the beta-subunit [J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2003, 284(2):C447.  
[3] Ecelbarger C A, Kim G H, Terris J, et al. Vasopressin-mediated regulation of epithelial sodium channel abundance in rat kidney [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2000, 279:F46.  
[4] 宋霞,高海红,柳继兴. 肾病综合征患者血浆 AVP 及尿液 AQP2 含量变化的研究[J]. 河北医药, 2010, 32(2):153.  
[5] Fernández P, Peter A, Søren N, et al. Impaired aquaporin and urea transporter expression in rats with adriamycin-induced nephritic syndrome [J]. Kidney Int, 1998, 53:1244.  
[6] Ma J, Fan S, Chen J, et al. Messenger rna expression of vasopressin system and aquaporin-2 in adriamycin-induced nephritic rats and effects of astragalus membranaceus [J]. Chin Med J (Engl), 1999, 112(12):1068.  
[7] 徐平. 实验动物管理与使用操作技术规范[M]. 上海:上海科学技术出版社, 2007:201.  
[8] Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events [J]. Lab Invest, 1982, 46(1):16.  
[9] 周光兴,高诚,徐平,等. 人类疾病动物模型复制方法学[M]. 上海:上海科学技术文献出版社, 2008:136.  
[10] 张丽,李南方. 上皮细胞钠离子通道 ENaC 及其基因研究现状[J]. 国际遗传学杂志, 2007, 30(1):29.  
[11] Stockand J D. The role of the epithelial  $\text{Na}^+$  channel (enac) in high avp but low aldosterone states [J]. Front Physiol, 2012, 3:304:1.  
[12] Svenningsen P, Friis U G, Bistrup C, et al. Physiological regulation of epithelial sodium channel by proteolysis [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(5):529.  
[13] 王永超,相昌娥,张宪忠. 猪苓汤治疗肾病综合征 30 例[J]. 现代中医药, 2009, 29(6):17.  
[14] 符杨滢,何泽云. 何泽云教授运用猪苓汤治疗肾系疾病举隅[J]. 中医药导报, 2012, 18(5):28.  
[15] 周强,逢冰,彭智平,等. 全小林教授应用猪苓汤治疗肾移植后高度水肿验案 [J]. 中国中医急症, 2012, 21(10):1580.  
[16] 陈志展. 猪苓汤合滋阴益肾药治疗系膜增生性肾炎的实验研究[D]. 福州:福建中医药大学, 2010.

[责任编辑 邹晓翠]