

程氏分清饮对大鼠肾病综合征的作用

孟冬月¹, 申社林¹, 程根群¹, 李好蓉², 王锦¹, 李永刚¹, 崔彦岭¹

(1. 邢台医学高等专科学校, 河北 邢台 054000;

2. 邢台医学高等专科学校第二附属医院, 河北 邢台 054000)

[摘要] 目的:探讨程氏分清饮对大鼠肾病综合征的治疗作用。方法:选取雄性 SD 大鼠 50 只,随机分为正常对照组(A)、模型对照组(B)、程氏分清饮治疗组(C组)、激素治疗组(D组)、程氏分清饮加激素治疗组(E组)。采用一次性尾静脉注射阿霉素(5.5 mg·kg⁻¹)的方法建立大鼠肾病综合征模型。观察程氏分清饮对肾病大鼠尿蛋白、血清白蛋白(Alb)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)及肾脏组织病理形态学的影响。结果:各治疗组 24 h 尿蛋白明显低于 B 组($P < 0.05$, $P < 0.01$);各治疗组血清生化指标较 B 组明显改善($P < 0.05$);肾组织病理改变明显。结论:程氏分清饮可以明显改善肾病大鼠的尿蛋白及脂质代谢异常,保护肾功能,减轻肾损害,对大鼠肾病综合征具有良好的治疗作用。

[关键词] 程氏分清饮;大鼠;肾病综合征

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0183-04

Experimental Study on Effects of Cheng's Fenqingyin on Rats with Nephritic Syndrome

MENG Dong-yue¹, SHEN She-lin¹, CHENG Gen-qun¹, LI Yu-rong², WANG Jin¹, LI Yong-gang¹, CUI Yan-ling¹

(1. Xingtai Medical College, Xingtai 054056, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Xingtai Medical College, Xingtai 054056, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Cheng's Fenqingyin on the rats with nephritic syndrome. **Method:** Fifty male SD rats were randomly divided into five groups (ten for each group): the normal control group (A), model control group (B), Cheng's Fenqingyin group (C), hormone group (D) and Cheng's Fenqingyin + hormone group (E). Rats model with nephritic syndrome was established by one-time caudal vein injection of Adriamycin (5.5 mg·kg⁻¹). The effects of the Cheng's Fenqingyin on the rats with nephritic syndrome were observed in the urine protein, serum albumin (Alb), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr), serum triglyceride (TG) and pathological kidney. **Result:** The 24 h urine protein in the treatment groups was significantly lower than in group B ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Serum biochemical indicators in each treatment group significantly improved in contrast to group B. The kidney significantly changed. **Conclusion:** Cheng's Fenqingyin can effectively improve the urine protein and lipid metabolism of the nephritic rats, protect the renal function and reduce the renal injury, so Cheng's Fenqingyin is proved to have remedial effect for Rats with nephritic syndrome.

[Key words] Cheng's Fenqingyin; rat; nephritic syndrome; experimental study

程氏分清饮是我校程根群教授根据多年临床经

验研制而成的,其主要药物组成有黄芪、生地黄、当归、白芍、桃仁、红花、益母草、炒白术、茯苓、杜仲、制附子、桂枝等,经多年临床治疗观察,对肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)具有明显的疗效。阿霉素肾病(adriamycin nephropathy, AN)大鼠模型是经典的实验性肾病综合征模型之一,本实验采用此模型,观

[收稿日期] 20101227(007)

[基金项目] 河北省科技支撑计划项目(20071122003)

[第一作者] 孟冬月,教授,硕士,从事肿瘤病理学及肾脏病理学研究, Tel: 15030898660, E-mail: mdongyue@sina.com

察程氏分清饮对大鼠肾病尿、血生化指标及肾组织病理形态学的影响,旨在探讨程氏分清饮的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SD 健康大鼠,雄性,体重 180 ~ 220 g,购自河北省实验动物中心,生产许可证 Sexk(冀)2003-1003,质量合格证号 809042。

1.2 药品及试剂 注射用阿霉素(浙江海正药业股份有限公司,批号 080501A);强的松(浙江仙居制药有限公司,批号 970356);程氏分清饮由上述中药成分制成水煎剂。

2 方法

2.1 造模与分组 取健康 SD 大鼠 50 只,自由饮食适应性喂养 1 周后,随机分为正常对照组(A 组)10 只和模型组 40 只。模型组再随机分为 4 组,即模型对照组(B 组)、程氏分清饮治疗组(C 组)、激素治疗组(D 组)、程氏分清饮加激素治疗组(E 组),每组 10 只。所有大鼠在实验前尿蛋白定性均为阴性。模型组参照文献造模^[1],经大鼠尾静脉一次性注射阿霉素(5.5 mg·kg⁻¹),建立阿霉素肾病大鼠模型;A 组大鼠,则按上述方法经尾静脉注射等量生理盐水。造模成功后,各组大鼠于造模后第 15 天起开始灌胃,每日 2 次。其中 A 组和 B 组上午和下午经胃灌服蒸馏水各 1 mL;C 组上午经胃灌服程氏分清饮 1 mL,下午经胃灌服蒸馏水 1 mL;D 组上午经胃灌服强的松 1 mL,下午经胃灌服蒸馏水 1 mL;E 组上午经胃灌服程氏分清饮 1 mL,下午经胃灌服强的松 1 mL。程氏分清饮含生药 1.2 g·L⁻¹,强的松 2 g·L⁻¹,每组连续灌胃 30 d。

2.2 观察指标

2.2.1 24 h 尿蛋白定量 将大鼠单独喂养在代谢笼中,分别于注射阿霉素后第 7,14 天、治疗后第 10,20,30 天,收集 24 h 尿液,记录尿量,检测尿蛋白。

2.2.2 血液生化指标 于注射阿霉素后第 14 天随机取模型组、正常对照组大鼠各 5 只,以及治疗后第 30 天(即实验结束时)所有大鼠,全部眼眶放血,分离血清,-4℃冰箱中保存,采用全自动生化分析仪测定生化指标:血清白蛋白(Ab)、尿素氮(BUN)、血清肌酐(Cr)、甘油三酯(TG)。

2.3 肾组织病理形态学观察 治疗后第 30 天所有大鼠眼眶放血后,处死动物,取出肾脏。选取约 1 mm×1 mm×1 mm 大小肾皮质,用含 15% 戊二醇的二甲砷盐缓冲液固定 4 h 后,再固定于 1% 饿酸,Epon812 包埋,切片厚约 50 nm,铀铅双重染色,采用日立 H600 型透射电镜进行电镜观察;选取部分肾组织,用 10% 中性福尔马林缓冲液固定,石蜡包埋,切片厚约 3 μm,HE 染色,进行光镜观察。

2.4 统计学处理 所有数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.0 统计软件进行组间单因素方差分析,各组均数间的两两比较采用 LSD-*t* 检验, $P < 0.05$ 具有显著性差异。

3 结果

3.1 尿蛋白测定结果 见表 1。模型对照组大鼠与正常对照组相比,尿蛋白定量显著升高,且呈逐步递增趋势;与模型对照组相比,药物干预治疗后各组均可以降低蛋白尿,但仍显著高于正常对照组;E 组与 C 组、D 组相比,也有显著性差异。

表 1 各组大鼠 24 h 尿蛋白定量比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/g·L ⁻¹	7 d	14 d	治疗 10 d	治疗 20 d	治疗 30 d
A	-	10.20 ± 1.44	9.30 ± 1.34	9.50 ± 1.43	9.80 ± 1.45	9.70 ± 2.32
B	-	44.46 ± 2.25 ¹⁾	127.92 ± 10.44 ²⁾	196.31 ± 15.36 ²⁾	286.06 ± 21.13 ²⁾	322.24 ± 25.44 ²⁾
C	1.2	41.64 ± 2.58 ¹⁾	120.72 ± 12.56 ²⁾	134.54 ± 17.13 ^{2,3)}	68.55 ± 16.56 ^{1,4)}	60.05 ± 10.25 ^{1,4)}
D	2	50.14 ± 2.46 ¹⁾	122.13 ± 25.33 ²⁾	127.58 ± 15.62 ^{2,3)}	76.13 ± 12.41 ^{1,4)}	75.09 ± 13.12 ^{1,4)}
E	-	46.38 ± 2.68 ¹⁾	124.57 ± 21.82 ²⁾	98.79 ± 18.21 ^{2,3,5)}	48.91 ± 12.13 ^{1,4,5)}	44.08 ± 11.43 ^{1,4,6)}

注:与 A 组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与 B 组比较³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与 C 组、D 组比较⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ (表 3 同)。

3.2 血液生化指标结果 见表 2,3。表 2 表明:与正常鼠相比,造模 14 d 时,模型组大鼠 Alb 显著降低,TG 显著升高,而 BUN 和 Cr 无明显变化,提示造模成功且大鼠肾功能尚正常。表 3 表明:模型对照组大鼠 Alb 进一步降低,TG 进一步升高,同时 BUN, Cr 也显著升高,提示病情逐渐加重;与模型组对照

表 2 造模 14 d 大鼠血液生化指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Alb /g·L ⁻¹	TG /mmol·L ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹	Cr /mmol·L ⁻¹
对照	10	37.6 ± 1.46	0.59 ± 0.47	5.81 ± 0.20	130.61 ± 3.23
模型	40	24.76 ± 2.14 ¹⁾	1.31 ± 0.45 ¹⁾	6.16 ± 0.23	128.27 ± 1.36

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

表3 用药30 d 各组大鼠血生化指标比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot L^{-1}$	Alb/ $g \cdot L^{-1}$	TG/ $mmol \cdot L^{-1}$	BUN/ $mmol \cdot L^{-1}$	Cr/ $mmol \cdot L^{-1}$
A	-	37.8 ± 1.58	0.61 ± 0.46	6.11 ± 0.58	132.28 ± 2.68
B	-	19.48 ± 2.46 ²⁾	1.41 ± 0.36 ¹⁾	8.11 ± 0.42 ¹⁾	148.69 ± 3.35 ¹⁾
C	1.2	30.24 ± 2.34 ^{1,3)}	0.85 ± 0.42 ³⁾	7.12 ± 0.43 ³⁾	128.16 ± 2.42 ⁴⁾
D	2	29.62 ± 2.45 ^{1,3)}	0.91 ± 0.44 ³⁾	7.15 ± 0.41 ³⁾	127.14 ± 2.69 ⁴⁾
E	-	33.17 ± 2.56 ^{1,3,6)}	0.70 ± 0.45 ^{3,5)}	6.30 ± 0.32 ^{3,5)}	125.27 ± 2.36 ⁴⁾

组比较,治疗组药物干预治疗后可显著提高 Alb、降低 TG;E 组与 C 组、D 组比较,也有显著性差异。

3.3 形态学观察结果

3.3.1 光镜观察 模型对照组可见:肾小球体积增大,明显充血,上皮细胞肿胀,系膜区轻度增宽,系膜细胞增生,系膜基质增多,少数肾小球呈局灶节段性硬化;病变肾小球周围的近曲小管上皮细胞变性肿胀,管腔变小,部分小管腔内可见蛋白管型;肾间质有散在的纤维组织增生。程氏分清饮治疗组可见:肾小球轻度肿大,充血,系膜细胞及系膜基质增生较模型组轻,未见肾小球节段性硬化;病变肾小球周围少数近曲小管上皮细胞变性(图1)。

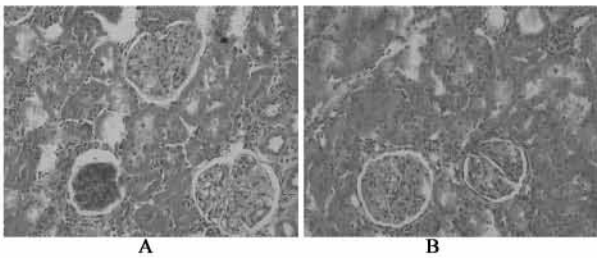


图1 两组大鼠肾小球组织形态学变化(HE, ×200)

A. 模型对照组;B. 程氏分清饮治疗组

3.3.2 电镜观察 模型对照组可见:肾小球上皮细胞足突广泛融合,足突间隙消失,上皮细胞肿胀,基底膜薄厚不均。程氏分清饮治疗组可见:肾小球上皮细胞足突有少量融合;内皮细胞窗孔排列基本整齐;基底膜基本正常(图2)。

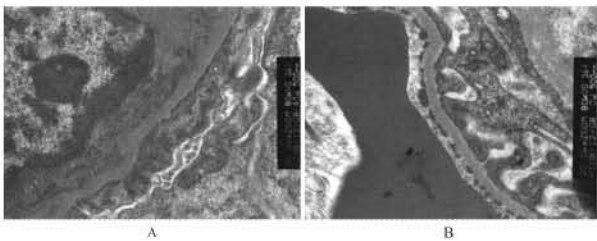


图2 两组大鼠肾小球组织形态学观察(TEM, ×2万)

A. 模型对照组;B. 程氏分清饮治疗组

4 讨论

阿霉素肾病综合征模型初期的病理改变类似于人的微小病变型肾病,进一步发展可形成局灶节段性肾小球硬化^[2]。临床上,以大量蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症为主要特征。蛋白尿和高脂血症不仅是 NS 的主要临床表现,还是肾脏疾病进一步恶化的重要因素。目前大量体外研究表明,蛋白尿具有潜在的肾毒性,即尿蛋白的系膜毒性和对近曲小管的毒性作用^[3]。系膜毒性主要造成系膜细胞的损伤,促进系膜细胞增生及系膜基质合成,导致肾小球硬化。对近曲小管的毒性主要使肾小管刷状缘脱落,直接损伤了肾小管上皮细胞结构的完整性^[4],因此蛋白尿是导致肾小管间质损伤以及加速肾功能恶化的重要因素^[5]。高脂血症也可刺激系膜细胞增生及系膜基质增生,促进肾小球硬化的发生^[6]。本实验结果表明:与模型对照组相比,各治疗组的蛋白尿显著降低,且程氏分清饮加激素治疗组疗效更佳,提示程氏分清饮可以使肾病大鼠的尿蛋白降低;实验结束时,与模型对照组比较,各治疗组可显著提高 Alb、降低 TG,且程氏分清饮加激素治疗组疗效更明显,提示程氏分清饮可改善肾病大鼠的脂质代谢紊乱,减轻脂质肾损伤;形态学观察结果表明:程氏分清饮可减轻肾组织损害,对肾病大鼠的肾功能具有保护作用。

现代药理学研究表明,本方剂主药黄芪具有消除尿蛋白,增强肾血流量,对机体有免疫调节作用,可提高非特异性免疫功能,是一类无毒的免疫促进剂^[7];同时可降低血小板的活化程度,改善高脂血症引起的高凝状态^[8]。益母草具有抑制血小板聚集和抗凝之作用^[9];炒白术、茯苓具有增强免疫、利尿之作用^[10],可改善低蛋白血症引起的水肿。杜仲、制附子、桂枝通过改善微循环,调节组织的修复与再生,增加肾血流量,提高肾小球滤过率,降低肾小球内压,从而改善肾功能,降低尿蛋白^[11]。方中诸药通补并用,标本兼治,共同达到治疗 NS 的目的。中

鼻渊息胶囊对小鼠急性鼻炎的作用

王欣, 宋亚娟, 张丹丹, 张树明, 张俊威, 王伟明*

(黑龙江省中医研究院, 哈尔滨 150036)

[摘要] 目的: 观察鼻渊息胶囊对急性鼻炎小鼠的疗效及其抗炎、镇痛作用。方法: 采用二甲苯鼻腔滴入方法制备急性鼻炎小鼠模型; 采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀、醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高, 大鼠棉球肉芽肿实验; 采用小鼠醋酸扭体实验。结果: 鼻渊息胶囊能够明显减少急性鼻炎小鼠鼻腔黏膜的炎细胞浸润, 减少分泌物及渗出物; 对二甲苯所致小鼠耳肿、醋酸致小鼠腹腔毛细血管通透性增高、大鼠棉球致肉芽组织增生均有显著的抑制作用; 对醋酸引起的小鼠扭体次数有明显减少。结论: 鼻渊息胶囊有明显的抗炎、镇痛作用, 是治疗鼻炎的有效药物。

[关键词] 鼻渊息胶囊; 急性鼻炎; 抗炎; 镇痛

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)10-0186-04

Effects of Biyuanxi Capsule on Acute Rhinitis Rat Models

WANG Xin, SONG Ya-juan, ZHANG Dan-dan, ZHANG Shu-ming, ZHANG Jun-wei, WANG Wei-ming*

(Heilongjiang Provincial Academy of Traditional Chinese Medicine, Haerbin 150036, China)

[收稿日期] 20101202(004)

[第一作者] 王欣, 硕士, 实习研究员, 从事中药的药效学及机制研究, Tel: 0451-55665478-6702, 15804635842, E-mail: keaidyuxi@163.com

[通讯作者] * 王伟明, 博士, 研究员, 从事中药新药的研究, Tel: 0451-55665478-6702, E-mail: zyyjy@163.com

西医联合用药对大鼠肾病综合征疗效更好, 在临床上应用有待于进一步研究。

[参考文献]

- [1] 郑健, 吴群励, 林青, 等. 肾康灵干预阿霉素肾病大鼠 NF2kB 的实验研究[J]. 福建中医学院学报, 2005, 15(2): 20.
- [2] 谭永淑, 王峥. 阿霉素诱发大鼠肾病的病理观察[J]. 临床与实验病理学杂志, 1992, 8(3): 224.
- [3] 董光富. 蛋白尿和慢性肾功能衰竭进展关系研究近况[J]. 国外医学·泌尿系统分册, 1998, 18(4): 165.
- [4] 牛建英. 蛋白尿损害肾脏的机制及其干预措施[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003, 12(1): 66.
- [5] Burton C, Harris K P. The role of proteinuria in the progression of chronic renal failure[J]. Am J Kidney Dis, 1996, 27(6): 765.
- [6] Wheeler D C, Bernard D B. Lipid abnormalities in the nephrotic syndrome: causes, consequences and treatment [J]. Am J Kidney Dis, 1994, 23(3): 331.
- [7] 王彩丽, 郭春林, 邓利荣, 等. 黄芪对肾病综合征治疗作用的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2001, 2(12): 697.
- [8] 徐巨海, 周蓉, 杜丽娟, 等. 黄芪注射液对肾病综合征患者血小板活化功能的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2002, 3(4): 225.
- [9] 骆和生, 罗鼎辉. 免疫中药学——中药免疫药理与临床[M]. 北京: 北京医科大学 中国协和医科大学联合出版社, 1999: 90.
- [10] 张秋林, 陈思源. 金锁固精丸加味方治疗大鼠阿霉素肾病的实验研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2006, 7(7): 409.
- [11] 徐巨海, 刘勇宏, 赵玉萍, 等. 黄金固肾冲剂对实验性肾病综合征大鼠的实验研究[J]. 深圳中西医结合杂志, 2005, 15(2): 65.

[责任编辑 邹晓翠]