

## 中药活血利湿方对酒精性肾损害的干预作用

邱皓<sup>1</sup>, 吕晓云<sup>2\*</sup>, 刘文<sup>1</sup>, 滕玉莲<sup>2</sup>, 刘明龙<sup>3</sup>, 陶小红<sup>1</sup>

(1. 甘肃省第二人民医院, 兰州 730000; 2. 兰州大学, 兰州 730000;

3. 兰州大学第一医院, 兰州 730000)

[摘要] 目的: 研究复方中药活血利湿方(HLP)对酒精灌胃大鼠肾损害的干预作用。方法: Wistar大鼠乙醇灌胃造模, HLP灌胃处理, 分别于第4, 8, 12周末检测大鼠血尿素氮、肌酐水平, 以HE染色、透射电镜观察肾脏组织病理改变。结果: 随着造模时间的延长, HLP组大鼠血尿素氮、肌酐水平较模型组明显降低( $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ ); 肾小球系膜增殖、间质炎性细胞浸润、肾小管上皮变性、肾小管扩张等病理改变亦较模型组明显减轻。结论: 中药活血利湿方对大鼠酒精性肾损害具有良好的干预作用。

[关键词] 酒精性肾损害; 中药; 活血利湿方

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)18-0187-03

## Intervention of Huoxue Lishi Prescription in Rats Alcoholic Kidney Damage

QIU Hao<sup>1</sup>, LV Xiao-yun<sup>2\*</sup>, LIU Wen<sup>1</sup>, TENG Yu-lian<sup>2</sup>, LIU Ming-long<sup>3</sup>, TAO Xiao-hong<sup>1</sup>

(1. Second People's Hospital of Gansu Province, Lanzhou 730000 China; 2. Lanzhou University,

Lanzhou 730000, China; 3. First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China)

**[Abstract] Objective:** To study the effect of Huoxue Lishi prescription(HLP) on rats renal injury induced by alcohol. **Method:** The animal model of alcoholic renal injury was established with the method of direct intragastric infusion of ethanol and HLP. At the end of 4, 8, 12 weeks, the blood ureanitrogen(BUN), and creatinine(Scr) were measured and the renal pathological changes were observed by HE staining and transmission electron microscope, respectively. **Result:** In HLP group, BUN and Cr were all decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ) and some pathological changes, such as hyperplasia of mesangium, interstitial infiltration of inflammatory cell, the degeneration of renal tubularepithelial cell and the dilatation of tubule appeared late and were attenuated as time progressed, compared with that of alcohol group( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Huoxue Lishi prescription could inhibit rats renal injury induced by alcohol.

**[Key words]** alcoholic kidney damage; traditional Chinese medicine; Huoxue Lishi prescription

过量饮酒是世界范围内的一个重要的公共卫生问题。过量饮酒会导致多系统脏器官损害。目前, 国内外有关酒精性肝损害的研究已较为深入<sup>[1]</sup>, 但对酒精性肾损害及其防治方面的研究报道较少。业

已证实, 乙醇可导致以肾小管-间质损害为主的病理改变, 其结果可进展至肾间质纤维化、慢性肾功衰竭<sup>[2-3]</sup>。国内已有以活血化瘀类中药为主防治酒精性肾损害尤其肾间质纤维化的少量研究报道<sup>[4]</sup>。本研究在建立动物模型的同时, 以复方中药活血利湿方(Huoxue Lishi prescription, HLP)灌胃处理, 观察HLP对酒精性肾损害大鼠的保护作用, 旨在为酒精性肾损害寻求一种理想的中医药防治措施。

### 1 材料与方法

**1.1 材料** 清洁级 Wista 大鼠 66 只, 雄性, 体质量

[收稿日期] 20100818(003)

[基金项目] 2010年甘肃省中医药科研立项课题(GZK-2010-27)

[第一作者] 邱皓, 副主任医师, 研究方向: 中西医结合肾内科

[通讯作者] \* 吕晓云, 医学博士, 副教授, 研究方向: 中医药防治重金属毒性, E-mail: lvxy@lzu.edu.cn

(178 ±18) g, 由兰州大学医学实验动物中心提供(甘动准 14-006)。无水乙醇(分析纯, 沈阳化学试剂厂); 尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)试剂盒(南京建成生物工程研究所); 光学显微镜及照相装置(日本奥林帕斯公司); JEM-1200EM 透射电镜(日本岛津公司)。HLP(主要成分为黄芪、当归、红花、连翘、白茅根、薏苡仁等)水煎剂, 由兰州大学药学院生药研究所监制。

**1.2 动物分组及模型复制** 参照文献[2]方法, 66 只大鼠随机分为正常组、酒精组、中药组, 经 1 周的喂养适应期后, 正常组给予生理盐水, 每日 3 次 20 mL 灌胃, 共 12 周; 酒精组给予乙醇每日 3 次灌胃, 共 12 周, 其中 1~4 周每日 400 mL·L<sup>-1</sup> 乙醇 8 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 5~8 周每日 500 mL·L<sup>-1</sup> 乙醇 9 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 9~12 周每日 500 mL·L<sup>-1</sup> 乙醇 10 g·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>; 中药组在给予同酒精组等量乙醇基础上, 1 周后加用活血利湿方水煎剂每日 4 mL·kg<sup>-1</sup>, 日 2 次灌胃, 共 12 周。

**1.3 一般指标观察** 观察各组大鼠活动状态, 毛发光泽度, 进食, 饮水, 体质量变化及呼吸情况。

**1.4 血尿素氮、肌酐检测** 于 4, 8, 12 周末大鼠眼底静脉丛采集血样, 分离血清, 按试剂盒说明进行 BUN(脲酶-波氏比色法)、Scr(苦味酸法)测定。

**1.5 肾脏组织病理学观察** 分别取 4, 8, 12 周末正常组大鼠 6, 6, 6 只、酒精组 8, 8, 8 只和中药组 8, 8, 8 只, 断头处死, 完整分离双侧肾脏, 用预冷却的生理盐水仔细冲洗后滤纸吸干, 称肾湿重, 同时剥去包膜, 肾门纵切。每只大鼠留取肾组织标本各 2 小块, 其中 1 块以 4% 多聚甲醛溶液固定、包埋、切片, HE 染色, 光镜下常规肾脏病理观察; 另 1 块用 2.5% 戊二醛固定、脱水, 环氧树脂包埋, 制成成 60 nm 薄片, 先后以醋酸双氧铀、柠檬酸盐染色, 行透射电镜肾脏超微病理观察。

**1.6 统计学分析** 实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 13.0 软件进行单因素方差(ANOVA)分析, 2 组间比较用 *Q* 检验(Newman-Kenls), *P* < 0.05 为有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般观察** 正常组大鼠无异常表现。酒精组大鼠大多表现为毛色晦暗, 被毛松软, 食欲不佳, 行动、反应迟钝, 呼吸节律不整, 少数出现抽搐、癫痫样发作, 且随着灌胃时间的延长, 上述表现愈加明显。

中药组大鼠被毛较细腻、柔顺、有光泽, 行动、反应较活跃, 呼吸较平稳, 进食及饮水量较正常组略减少, 少数表现为运动平衡能力下降、四肢无力。12 周末酒精组与中药组大鼠体质量分别为(206 ±22), (223 ±24) g, 均小于正常组(265 ±28) g(*P* < 0.05)。

**2.2 肾功能检测** 见表 1~2。与正常组组比较, 酒精组 BUN, Scr 明显升高(*P* < 0.01), 与酒精组比较, HLP 组 BUN, Scr 显著降低, 接近正常组(*P* < 0.05 和 *P* < 0.01)。

表 1 HLP 对大鼠 BUN 变化的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n	BUN/mmol·L <sup>-1</sup>		
		4 周	8 周	12 周
正常	18	5.64 ±0.82	5.72 ±0.79	5.69 ±0.81
酒精	24	8.574 ±1.73 <sup>1)</sup>	14.85 ±3.42 <sup>1)</sup>	19.27 ±4.68 <sup>1)</sup>
中药	24	8.16 ±1.43 <sup>2)</sup>	9.36 ±2.15 <sup>3)</sup>	6.81 ±1.27 <sup>3)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup> *P* < 0.01; 与酒精组比较<sup>2)</sup> *P* < 0.05, <sup>3)</sup> *P* < 0.01(表 2 同)。

表 2 HLP 对大鼠 Scr 变化的影响(  $\bar{x} \pm s$  )

组别	n	Scr/μmol·L <sup>-1</sup>		
		4 周	8 周	12 周
正常	18	38.45 ±7.62	39.64 ±6.81	38.23 ±8.35
酒精	24	68.64 ±14.37 <sup>1)</sup>	86.34 ±19.42 <sup>1)</sup>	102.58 ±21.42 <sup>1)</sup>
中药	24	57.36 ±10.93 <sup>2)</sup>	64.57 ±14.83 <sup>3)</sup>	42.36 ±9.93 <sup>3)</sup>

**2.3 光镜观察** 正常组 HE 染色标本可见正常的肾小球及肾小管, 未见特殊变化。酒精组 4 周末少数可见间质局灶性炎性细胞浸润, 肾间质增宽, 轻度肾小管上皮细胞空泡变性; 8 周末上述病理改变逐渐加重; 12 周末多数出现肾小管萎缩、上皮扁平化、小管扩张、小管基膜增厚或肾间质中纤维组织增多等病理改变。中药组 8 周末少数出现间质局灶性炎性细胞浸润及小管上皮细胞空泡变性; 12 周末上述病理改变明显减轻, 接近正常组。

**2.4 电镜观察** 正常组肾小球上皮细胞、内皮细胞、基底膜结构均正常, 上皮细胞足突结构清晰近曲小管刷状缘排列整齐。酒精组 12 周末约半数大鼠肾小管上皮细胞内溶酶体增多, 间质内可见大量胶原纤维沉积, 肾小球脏层上皮细胞足突广泛融合, 足突间隙消失, 上皮细胞肿胀, 胞浆内空泡化。中药组 12 周末未见明显间质内胶原纤维沉积及肾小球脏层上皮细胞足突融合。

## 3 讨论

肾脏参与 5%~10% 乙醇的氧化与排泄, 过量

饮酒超过肝脏代谢能力时,肾脏的负荷亦明显增加<sup>[4]</sup>。循环中的乙醇、乙醛在肾脏的细胞和间质组织内积聚、浓缩,对肾脏可能产生一定的损害。国内外研究表明,酒精性肾损害以肾小管-间质的改变最为显著,尚可见肾小球轻度系膜增殖以及电镜下肾小球系膜细胞外基质增多、胶原纤维沉积等改变,从而构成慢性肾功衰竭的病理基础<sup>[5]</sup>。本研究结果显示,随着酒精刺激时间的延长和剂量的不断加大,酒精组大鼠精神、活动等状况明显较正常组差,肾功能损害逐渐加重,同时伴随显著的肾组织病理学异常改变,与文献报道一致<sup>[4]</sup>。经中药活血利湿方灌胃干预处理,上述异常改变均明显得以修复,接近正常组。

中医学认为,酒辛而温热,少则鼓舞气血,通畅经络,有助气机,多则酿湿生痰,久而导致气滞血瘀。湿瘀互结,久羁体内,必伤气血,变证百出,表现为正虚(气、血)邪实(瘀、湿)之病机。活血利湿方中黄芪、当归、枸杞益气养血,当归、红花活血化瘀,连翘、白茅根、薏苡仁清利湿热,合奏扶正祛邪之功。国内研究证实,黄芪、当归等补益药为主组成的复方以及化瘀解毒类中药复方具有明显的抗肾纤维化作用<sup>[6-10]</sup>。本研究证实,活血利湿方对酒精性肾损害具有较好的干预作用,显示出其良好的抗酒精性肾纤维化潜能。有关活血利湿方干预酒精性肾损害的机制尤其分子机制尚需进一步深入研究。

#### [参考文献]

[1] 王炳元,孔琪,傅宝玉,等.血清转铁蛋白微小变异的测定及其临床意义[J].中华肝脏病杂志,1995,3(4)

214.  
[2] 曹艳雪,王炳元,傅宝玉.酒精性肝肾损害及肾层粘连蛋白、Ⅲ型胶原的表达[J].世界华人消化杂志,2001,9(10):1134.  
[3] 张健,鞠晓华,王炳元,等.酒精性肾损害时核转录因子B的表达及复方中药的干预作用[J].中国医科大学学报,2005,34(6):509.  
[4] Vanvakas S, Teschner M, Bahner U, et al. Alcohol abuse: potential role in electrolyte disturbances and kidney diseases[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(4):205.  
[5] Ma LJ, Yang HC, Gaspert A, et al. Transforming growth factor-dependent and independent pathways of induction of tubulointerstitial fibrosis in 6-/-Mice [J]. Am J Pathol, 2003, 163(4):1261.  
[6] 赵建荣,屈磊,李晓玫.黄芪当归合剂对梗阻性肾病大鼠肾间质纤维化的防治作用[J].北京大学学报:医学版,2004,36(2):119.  
[7] 黄海长,阎业丽,土海燕,等.黄芪当归合剂及依那普利对CTGF在肾间质纤维化中表达的比较研究[J].中华肾脏病杂志,2003,19(3):133.  
[8] 朱辟疆,韦先进,周逊,等.肾衰康抗肾间质纤维化的实验研究[J].中国中西医结合急救杂志,2003,10(6):346.  
[9] 郭志坚,郑有顺,吕瑞和,等.补阳还五汤对单侧输尿管结扎大鼠肾皮质PDGF-β表达的影响[J].中药药理与临床,1999,15(3):10.  
[10] 晏子友,皮持衡,高书亮,等.化瘀解毒汤抗肾间质纤维化的实验研究[J].中国中医基础医学杂志,2001,7(9):35.

[责任编辑 邹晓翠]