

# 益肾法对自发性高血压大鼠肾保护作用的研究

岳竹君, 李冬华\*, 邹志东

(首都医科大学中医药学院, 北京 100069)

[摘要] 目的: 观察益肾法对自发性高血压大鼠(SHR)肾保护作用。方法: 将 60 只 SHR 随机分为模型对照组、杞菊地黄丸组、二仙汤组、杞菊地黄丸与二仙汤合方组、合方小剂量组和苯那普利组。分别观测血压动态变化情况和肾血流情况。结果: 苯那普利组、杞菊地黄丸组、杞菊地黄丸与二仙汤合方组和合方小剂量组的收缩压均有显著性降低( $P < 0.05$ ), 其中前 3 组的收缩压降低得更为明显( $P < 0.01$ )。各治疗组的肾血流高于模型对照组( $P < 0.01$ )。结论: 杞菊地黄丸、杞菊地黄丸与二仙汤合方均可以降低 SHR 血压。杞菊地黄丸、二仙汤和杞菊地黄丸与二仙汤合方均可以提高 SHR 的肾血流量。

[关键词] 益肾法; 自发性高血压大鼠; 血压; 肾血流

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2009)08-0063-03

## The Research on the Protection of Kidney of Spontaneous Hypertension Rat by Kidney Improvement

YUE Zhu-jun, LI Dong-hua\*, ZOU Zhi-dong

(Capital Medical University School of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100069, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of benifying the kidney on the blood pressure and blood flow in

[收稿日期] 2008-10-28

[基金项目] 北京市教育委员会科技发展计划项目(KM200810025027)

[通讯作者] \* 李冬华, Tel: (010) 83911629; E-mail: dududocor@yahoo.com.cn

spontaneous hypertension rat(SHR). **Methods:** Sixty SHR were randomly divided in groups: model control, Qiju Dihuang Wan, Erxian Tang, prescription combination, small dose prescription combination, and benazepril. The dynamic changes in blood pressure and kidney blood flow were observed. **Results:** The systolic pressure of benazepril, Qiju Dihuang Wan, prescription combination and small dose prescription combination was dropped significantly ( $P < 0.05$ ), among which, the change in systolic pressure of the former three groups was more significant ( $P < 0.01$ ). The kidney blood flow of each treatment group was higher than that in the model control( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Prescription combination and Qiju Dihuang Wan can decrease blood pressure in SHR. Qiju Dihuang Wan, Erxian Tang and prescription combination can promote the kidney blood flow.

[ **Key words** ] benifying the kidney; spontaneous hypertension rat; blood pressure; kidney blood flow

高血压病引起的靶器官损害,其损害程度与血压水平的高低有密切关系。高血压肾损害已严重威胁人们的健康,因此,防治高血压肾损害已经逐渐成为研究的焦点之一。目前研究认为,恢复肾血流,可望在一定程度上改善肾功能,从而干预高血压肾损害。中医学普遍认为高血压的病机为肝肾阴虚,肝阳上亢,而肝肾阴虚为本病发病的根本所在,根据中医治病求本的原则,治疗应采用补益肝肾,然而对于高血压肾损害,病位主要在肾,所以本课题探讨用益肾法干预高血压肾损害。二仙汤是名医张伯讷教授 50 年代创制的方剂,辛温与苦寒共用、壮阳与滋阴并举、温补与寒泻同施之特征,尤其以温肾阳、补肾精、泻相火、滋肾阴、调理冲任、平衡阴阳见长<sup>[1]</sup>。全方由仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归、知母、黄柏组成。杞菊地黄丸乃祖国传统名方,滋肾养肝,育阴潜阳,全方由枸杞、杭菊花、山药、山茱萸、熟地黄、茯苓、丹皮、泽泻组成。二仙汤和杞菊地黄丸分别是温补肾阳和滋补肾阴的良方,充分体现了中医“异病同治”的治疗法则。本研究旨在研究益肾法对自发性高血压大鼠血压和肾血流的影响,分别从滋补肾阴、温补肾阳、阴阳双补三个方面分别研究其疗效,阐明益肾法对高血压肾损害的干预作用,为临床治疗提供实验依据。

## 1 材料

**1.1 动物及动物实验技术条件** SHR 60 只、Wistar 大鼠 10 只,雌雄各半,鼠龄 18 周,购自首都医科大学实验动物科学部,饲养在首都医科大学 SPF 级动物房,正常光照条件,食、水可自由摄取,室温控制在 18~22℃之间。

**1.2 主要仪器** 智能无创血压计 BP-98A(北京软隆科技有限责任公司生产),激光多普勒血流监测仪 Periflux 5000 系统(瑞典 perimed 公司生产),探头

Probe 407-1(瑞典 perimed 公司生产)。

**1.3 药物** 苯那普利,北京诺华制药有限公司产品,批号:0418,将药片碾碎后溶于蒸馏水中,配制成  $0.31 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液。二仙汤药材于军事医学科学院煎制,全方由仙茅、淫羊藿、巴戟天、当归、知母、黄柏组成,各药物比例分别为 4:4:3:3:3:3,分别水提两次。第 1 次加药材 6 倍量水浸泡半小时后,煎煮 1 h;第 2 次加药材的 4 倍量水煎煮 1 h。合并煎液,过滤,浓缩,配制成浓缩液,浓度为含生药量  $1.875 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 。杞菊地黄丸,芜湖张恒春药业有限公司产品,批号:360701042,由枸杞、菊花、茯苓、丹皮、泽泻、熟地、山药、山茱萸组成,将药丸碾碎后溶于蒸馏水中,配制成含生药量  $0.28 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液。合方组药材于军事医学科学院煎制,二仙汤部分配制方法同二仙汤组药材,浓缩成  $3.75 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的浓缩液。杞菊地黄丸部分配制方法同杞菊地黄丸组,配制成  $0.56 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液。两种药液等体积混合而成为合方小剂量组药液。以上 5 种药液制备后,分别在 4℃冰箱中保存备用。

## 2 方法

**2.1 分组与给药** 60 只 SHR 随机分为 6 组,模型对照组、苯那普利组、杞菊地黄丸组、二仙汤组、合方组、合方小剂量组,每组大鼠收缩压平均值均在 170 mmHg~180 mmHg 之间,每组 10 只,另设 Wistar 大鼠 10 只作正常对照组。各组大鼠每日灌胃 1 次,各组给药量为苯那普利组  $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,杞菊地黄丸组含生药量  $4.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,二仙汤组含生药量  $15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,合方组含生药量  $19.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,合方小剂量组含生药量  $9.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ,连续灌胃 8 周,模型对照组及正常对照组大鼠每日灌以等量蒸馏水。

**2.2 智能无创血压计测量血压的变化** 5 组大鼠于给药前、给药后 2 周、4 周、6 周和 8 周在清醒安静状

态下采用智能无创血压计测量尾动脉血压, 血压值为 3 次测量所取平均值, 给药后血压的测量在当天给药前。

**2.3 激光多普勒血流仪测量肾血流的流量** 采用激光多普勒血流仪, 于第 8 周末次药后 1 h 将大鼠用 10% 水合氯醛  $4 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$  腹腔麻醉, 仰卧位固定, 暴露左侧肾脏, 把血流仪探头座黏附在肾脏表面, 待稳定后测量血流量, 以 PU 作为单位, PU 是表示组织血流量的相对单位, 它的变化值直接反映微循环血流量的改变,  $1 \text{ PU} = 10 \text{ mV}$  电压。

**2.4 统计学方法** 各组计量数据采用均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。资料的统计分析采用 SPSS 11.0 统计软件完成, 显著性水平设定  $P < 0.05$ 。

### 3 结果

表 1 各组大鼠收缩压的比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	收缩压(mmHg)				
		0 周	2 周	4 周	6 周	8 周
正常对照组	-	125.7 $\pm$ 8.9 <sup>1,2)</sup>	130.1 $\pm$ 12.0 <sup>1,2)</sup>	120.1 $\pm$ 7.84 <sup>1,2)</sup>	124.1 $\pm$ 16.2 <sup>1,2)</sup>	123.2 $\pm$ 16.9 <sup>1,2)</sup>
模型对照组	-	170.2 $\pm$ 19.5	179.1 $\pm$ 16.3	181.7 $\pm$ 17.22	186.5 $\pm$ 18.0	189.7 $\pm$ 30.0
杞菊地黄丸组	4.5	170.6 $\pm$ 18.9	173.2 $\pm$ 30.3	168.2 $\pm$ 22.31	165.9 $\pm$ 29.41 <sup>1)</sup>	165.4 $\pm$ 17.6 <sup>1,2)</sup>
二仙汤组	15	170.3 $\pm$ 16.4	183.6 $\pm$ 18.4	181.6 $\pm$ 11.46	178.1 $\pm$ 13.1	172.5 $\pm$ 13.3
合方组	19.5	170.3 $\pm$ 12.8	181.9 $\pm$ 14.9	176.5 $\pm$ 35.05	168.7 $\pm$ 33.1	163.6 $\pm$ 25.0 <sup>1,2)</sup>
合方小剂量	9.75	170.4 $\pm$ 11.0	175.8 $\pm$ 15.9	172.2 $\pm$ 22.6	172.0 $\pm$ 9.5	171.5 $\pm$ 11.1 <sup>1)</sup>
苯那普利组	2.5	170.0 $\pm$ 18.3	168.3 $\pm$ 17.4	157.2 $\pm$ 17.6 <sup>1)</sup>	162.4 $\pm$ 22.7 <sup>1)</sup>	160.7 $\pm$ 15.7 <sup>1,2)</sup>

注: 与模型对照组相比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$  (下同)

表 2 各组大鼠肾血流量的比较( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量 ( $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	血流量(PU)
		8 周
正常对照组	-	423.16 $\pm$ 82.11 <sup>1)</sup>
模型对照组	-	314.18 $\pm$ 144.35
杞菊地黄丸组	4.5	435.48 $\pm$ 65.76 <sup>1,2)</sup>
二仙汤组	15	512.88 $\pm$ 79.11 <sup>1,2)</sup>
合方组	19.5	504.26 $\pm$ 92.43 <sup>1,2)</sup>
合方小剂量组	9.75	460.61 $\pm$ 105.30 <sup>1,2)</sup>
苯那普利组	2.5	442.21 $\pm$ 53.80 <sup>1,2)</sup>

### 4 讨论

各组大鼠收缩压的结果显示, 8 周时除二仙汤组外, 其余各治疗组的收缩压均有显著性降低。各组收缩压从高到低排列依次为: 苯那普利组、合方组、杞菊地黄丸组、合方小剂量组、二仙汤组。结果说明滋阴温阳双补对于降低 SHR 收缩压的作用更为明显, 其次是滋补肾阴法, 而温补肾阳法对于降低 SHR 的收缩压作用不明显。此结果验证了肝肾阴虚

**3.1 各组大鼠收缩压的比较** 表 1 显示的是各组大鼠 0 周、2 周、4 周、6 周和 8 周的收缩压的情况。每次测量结果均显示, 空白对照组的收缩压显著低于模型对照组( $P < 0.01$ )。4 周的结果显示, 与模型对照组相比, 苯那普利组的收缩压显著降低( $P < 0.05$ )。而 6 周时, 苯那普利组和杞菊地黄丸组的收缩压均有显著性降低( $P < 0.05$ )。8 周时, 苯那普利组、杞菊地黄丸组、合方组、合方小剂量组均有显著性降低( $P < 0.05$ ), 其中前 3 组的收缩压降低得更为明显( $P < 0.01$ )。

**3.2 各组大鼠肾血流量的比较** 表 2 显示的是各组大鼠 8 周后肾血流值的情况。空白对照组与模型对照组相比具有显著性差异( $P < 0.05$ )。其余各组的肾血流量与模型对照组相比均有显著性差异( $P < 0.01$ )。

为高血压病发病的主要病机。

各组大鼠肾血流值的结果显示, 8 周时各组血流从高到低排列依次为: 二仙汤组、合方组、合方小剂量组、苯那普利组、杞菊地黄丸组、正常对照组、模型对照组。结果说明温补肾阳法可以恢复肾脏的血流量, 而阴阳双补法其次, 再次是滋补肾阴法。通过温阳使其肾阳得以温煦, 血行得以通畅, 从而达到提高肾脏血流量的作用。

通过比较可以发现, 阴阳双补和滋补肾阴的降压作用更为明显而温补肾阳的恢复肾血流作用更为明显。此结论为临床治疗提供依据, 即高血压病初期仅以血压增高为主时的治疗应以阴阳双补和滋补肾阴为主, 到了后期出现肾脏靶器官损害时, 治疗应以温补肾阳为主要的治疗方法。

### [参考文献]

[1] 李荣群, 郑小伟, 庄爱文. 浅析二仙汤与肾阳虚证[J]. 浙江中医学院学报, 2004, 28(4): 12-13.