

真武汤对慢性肾衰竭大鼠肾功能影响的实验研究

姜岳¹, 邱模炎^{2*}, 孙慧², 李葆青²

(1. 北京市朝阳区太阳宫社区卫生服务中心, 北京 100028; 2. 中国中医科学院望京医院, 北京 100102)

[摘要] 目的: 观察真武汤对实验性慢性肾衰竭大鼠肾功能的影响。方法: 采用“单肾切除加腺嘌呤灌胃法”建立大鼠慢性肾衰竭模型。予真武汤灌胃治疗。每周测体重、24 h 尿量和 24 h 尿蛋白, 给药 4 周后处死取血测 SCr、BUN、血钙、血磷、红细胞计数、血红蛋白含量。结果: 真武汤在 24 h 尿蛋白量、SCr、BUN、血磷、血钙、血红蛋白方面的作用与模型组对比有改善。结论: 真武汤对单侧肾切除后腺嘌呤性慢性肾衰竭大鼠的肾功能具有一定的改善作用。

[关键词] 真武汤; 慢性肾衰竭; 大鼠; 肾功能

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2008)11-0042-03

Effect of Zhenwu Decoction on Renal Function in the Chronic Renal Failure Rats

JIANG Yue¹, QIU Mo-yan^{2*}, SUN Hui², LI Biao-qing²

(1. Sun Palace Community Health Service Center of Chaoyang District, Beijing 100028, China;

2. Wangjing Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective:** To observe effect of Zhenwu decoction on renal function in the chronic renal failure(CRF) rats. **Methods:** Rat model of Chronic renal failure was established by adenine administration after unilateral nephrectomy. Zhenwu decoction group gavaged by Zhenwu decoction for 28 days. Body weight, 24 h urine and 24 h urinary protein were measured in every seven days. After 4 weeks, blood samples were taken from the femoral artery. RBC, Hb, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum calcium and phosphorus were detected. **Results:** Zhenwu decoction group better than model group in 24h urinary protein, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum phosphorus, Serum Calcium. **Conclusions:** Zhenwu decoction has a protective effect on renal function in rats with chronic renal failure induced by adenine after unilateral nephrectomy.

[Key words] Zhenwu decoction; chronic renal failure; rat, renal function

真武汤是中医临床治疗脾肾阳虚型慢性肾衰竭的常用方剂之一, 但尚未见有真武汤原方防治慢性肾衰竭的整体动物实验研究的报道。本研究采用符合中医脾肾阳虚证候特征的慢性肾衰竭病证结合动物模型, 观察真武汤对实验性慢性肾衰竭大鼠肾功能的影响。

1 材料

[收稿日期] 2008-03-24

[基金项目] 国家人事部留学回国人员科技活动基金(2002年)

[通讯作者] * 邱模炎, Tel: (010) 84739181, tan2002419@163.com

1.1 动物: Wistar 雄性健康大鼠 65 只, 6 周龄, 清洁级, 体重(200±20)g, 由中国医学科学院实验动物研究所提供(合格证号: SCXR 京: 2005-0013)。

1.2 药物 腺嘌呤, 购自北京化学试剂公司, 用前加蒸馏水配成 20 mg·mL⁻¹ 的混悬液。真武汤参考全国高等医药院校教材《方剂学》(第 5 版)组方: 炮附片 9 g、茯苓 9 g、白芍 9 g、白术 6 g、生姜 9 g, 此为 60 kg 体重成人的 1 日剂量, 依此配制成含生药量为 0.245 g·mL⁻¹ 和 0.98 g·mL⁻¹ 浓度的浓缩液(相当于人剂量的 3.5 倍和 14 倍)。尿毒清颗粒(阳性对照)由广州康臣药业有限公司生产, 批号: 20060207, 以蒸馏水配制成含药量为 375 mg·mL⁻¹ 的溶液。

2 方法

2.1 造模 采用“单肾切除加腺嘌呤灌胃法”建立大鼠慢性肾衰竭模型^[1]。45 只大鼠行左肾切除术 1 周后,术中及术后 1 周死亡大鼠 5 只,以 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 剂量的腺嘌呤混悬液 ig 造模,连续 28 d。

2.2 分组与给药 术后 1 周,将存活的 40 只大鼠随机分为模型组、真武汤低剂量组 ($2.45 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、真武汤高剂量组 ($9.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、尿毒清组 ($3.75 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) 各 10 只。治疗各组于术后分组当天开始,连续 ig 给药 28 d。另设正常对照组和假手术组各 10 只。

2.3 观察指标

2.3.1 一般情况 体重、大便、体毛、精神状态、活动状况、摄食量、饮水量。

2.3.2 24 h 尿量及 24 h 尿蛋白量 给药后每隔 7 d 将大鼠分置于代谢笼内留取 24 h 尿液,记录 24 h 尿量,并用考马斯亮蓝法测 24 h 尿蛋白量。

2.3.3 血常规和血生化 给药 4 周后,从股动脉抽血测红细胞、血红蛋白;血肌酐、尿素氮、血钙、血磷。

2.4 统计学方法 应用 SPSS(V 15.0) 统计软件进行统计学处理分析。所有计量资料以均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$) 表示,不同组间差异采用单因素方差分析,组间两两比较用 LSD 检验法,方差不齐时采用秩和检验。

3 结果

3.1 一般情况 造模 1 周后,模型组大鼠开始出现体重下降,体毛干枯发黄不齐、易脱落,畏寒拱背,精神萎靡,活动减少,尾部及耳廓苍白,便秘等脾肾阳虚的症状^[2],各治疗组体重下降及脾肾阳虚的症状表现较模型组为轻。

3.2 体重 治疗后第 2 周开始,真武汤高剂量组的体重重于模型组,3 周时高、低剂量真武汤组体重高于模型组 ($P < 0.05$);治疗后第 4 周,各治疗组体重均重于模型组,但差异不显著 ($P > 0.05$)。结果见表 1。

3.3 24 h 尿量 真武汤高、低剂量组 24 h 尿量较模型组有增加,其中以真武汤高剂量组增加显著 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.4 24 h 尿蛋白量 真武汤高、低剂量组从 2 周开始 24 h 尿蛋白量较模型组显著减少 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结果见表 3。

表 1 真武汤对慢性肾衰竭大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	体重(g)				
		给药前	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	—	252.00 \pm 6.63	274.50 \pm 5.84 ¹⁾	316.50 \pm 7.68 ¹⁾	348.30 \pm 10.97 ¹⁾	357.10 \pm 10.54 ¹⁾
假手术组	—	243.97 \pm 14.63	271.50 \pm 9.48 ¹⁾	302.10 \pm 20.87 ¹⁾	345.60 \pm 20.16 ¹⁾	354.60 \pm 20.89 ¹⁾
模型组	—	243.92 \pm 21.58	253.46 \pm 12.18	247.54 \pm 21.99	231.45 \pm 24.95	247.17 \pm 36.13
尿毒清组	3.75	242.77 \pm 20.41	252.54 \pm 21.18	262.55 \pm 23.85	254.75 \pm 26.80	272.33 \pm 12.66
真武汤组	9.8	243.31 \pm 27.86	254.92 \pm 31.22	270.55 \pm 20.85 ¹⁾	252.88 \pm 17.28 ¹⁾	284.17 \pm 15.04
	2.45	242.08 \pm 23.31	264.68 \pm 19.19	262.70 \pm 27.94	258.63 \pm 23.24 ¹⁾	267.83 \pm 33.18

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (下同)

表 2 真武汤对慢性肾衰竭大鼠 24 h 尿量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 ($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)	尿量(mL)			
		1 周(n)	2 周(n)	3 周(n)	4 周(n)
正常组	—	26.80 \pm 13.35(10)	29.10 \pm 17.18(10)	31.20 \pm 12.00(10) ¹⁾	30.50 \pm 13.88(10)
假手术组	—	22.80 \pm 8.84(10)	28.60 \pm 7.66(10)	26.30 \pm 5.52(10)	25.90 \pm 6.06(10)
模型组	—	29.80 \pm 13.31(10)	21.30 \pm 3.68(10)	21.60 \pm 4.74(10)	23.78 \pm 10.40(6)
尿毒清组	3.75	22.80 \pm 8.85(10)	25.50 \pm 7.66(10)	27.80 \pm 7.70(10)	33.57 \pm 6.32(7) ¹⁾
真武汤组	9.8	29.87 \pm 13.31(10)	32.50 \pm 14.59(10) ¹⁾	30.60 \pm 11.85(10) ¹⁾	34.50 \pm 4.93(6) ¹⁾
	2.45	22.47 \pm 9.59(10)	26.20 \pm 9.16(10)	26.70 \pm 7.20(10)	31.14 \pm 9.92(7)

注:() 内为动物数(下同)

表 3 真武汤对慢性肾衰竭大鼠 24 h 尿蛋白量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	尿蛋白(mg)			
		1 周(n)	2 周(n)	3 周(n)	4 周(n)
正常组	—	73.88 ± 22.29(10)	57.02 ± 28.48(10) ¹⁾	58.62 ± 3.77(10) ²⁾	60.83 ± 18.87(10) ²⁾
假手术组	—	69.20 ± 21.32(10)	53.57 ± 11.94(10) ¹⁾	56.94 ± 17.93(10) ¹⁾	53.98 ± 4.53(10) ²⁾
模型组	—	88.47 ± 33.88(10)	112.37 ± 20.35(10)	100.16 ± 39.29(10)	134.37 ± 15.79(6)
尿毒清组	3.75	77.47 ± 23.83(10)	90.20 ± 27.02(10)	80.10 ± 23.60(10)	84.88 ± 13.41(7) ²⁾
真武汤组	9.8	84.83 ± 31.05(10)	57.38 ± 14.51(10) ²⁾	60.88 ± 5.42(10) ²⁾	82.23 ± 7.23(6) ²⁾
	2.45	78.08 ± 25.06(10)	60.57 ± 30.35(10) ²⁾	61.71 ± 12.47(10) ¹⁾	89.87 ± 10.61(7) ²⁾

3.5 红细胞数、血红蛋白量 真武汤各剂量组红细胞数比模型组升高但无显著差异($P > 0.05$), 治疗各组之间比较无显著差异; 治疗各组血红蛋白量比模型组显著升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。但治疗各组之间比较无显著差异。结果见表 4。

表 4 真武汤对慢性肾衰竭大鼠红细胞数、血红蛋白量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	n	RBC (10 ⁹ ·L)	HB (g·L)
正常组	—	10	6.19 ± 0.32 ²⁾	142.20 ± 14.70 ²⁾
假手术组	—	10	6.09 ± 0.19 ²⁾	149.40 ± 5.23 ²⁾
模型组	—	6	5.53 ± 0.31	93.17 ± 5.85
尿毒清组	3.75	6	6.05 ± 0.23 ¹⁾	109.33 ± 4.08 ²⁾
真武汤组	9.80	6	5.99 ± 0.40	117.17 ± 21.89 ¹⁾
	2.45	6	5.83 ± 0.37	113.50 ± 5.58 ²⁾

表 5 真武汤对慢性肾衰竭大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g·kg ⁻¹)	n	SCr(μmol·L ⁻¹)	BUN(mmol·L ⁻¹)	Ca ²⁺ (mmol·L ⁻¹)	P ³⁺ (mmol·L ⁻¹)
正常组	—	10	65.98 ± 11.02 ²⁾	6.71 ± 0.40 ²⁾	2.35 ± 0.12	1.34 ± 0.14 ¹⁾
假手术组	—	10	66.95 ± 11.39 ²⁾	7.64 ± 1.21 ²⁾	2.46 ± 0.30	1.32 ± 0.13 ¹⁾
模型组	—	6	251.33 ± 42.78	35.58 ± 12.90	2.16 ± 0.03	1.54 ± 0.11
尿毒清组	3.75	6	208.28 ± 38.70	26.19 ± 4.69	2.25 ± 0.01	1.39 ± 0.08 ¹⁾
真武汤组	9.80	6	203.12 ± 30.10	26.16 ± 3.19	2.45 ± 0.05 ²⁾	1.35 ± 0.11 ¹⁾
	2.45	6	209.98 ± 20.42	27.83 ± 4.58	2.43 ± 0.06 ²⁾	1.36 ± 0.12 ¹⁾

通过分析 57 年来运用真武汤防治慢性肾衰竭的临床研究文献发现真武汤药物的平均剂量为: 炮附子 13.1 g、茯苓 19.8 g、生姜 11.9 g、芍药 13.6 g、白术 14.4 g。对照第 5 版《方剂学》中真武汤的剂量是炮附子 9 g、茯苓 9 g、生姜 9 g、芍药 9 g、白术 6 g, 可见临床剂量大于《方剂学》中的剂量。可见真武汤治疗慢性肾衰竭的有效剂量范围和量效关系仍是值得进一步研究的课题。

真武汤的君药为附子, 为有毒中药, 今后应进一步开展真武汤的毒理学研究和安全性评价。

3.6 血清肌酐、尿素氮、钙、磷 治疗各组 SCr、BUN 较模型组降低, 但无统计学差异; 真武汤高、低剂量组血钙比模型组升高($P < 0.01$), 尿毒清组血钙与模型组无明显差异; 治疗各组血磷较模型组显著降低($P < 0.05$)。结果见表 5。

4 讨论

本实验结果表明, 真武汤能够改善大鼠整体状况, 具有利尿、降低 24 h 尿蛋白量、改善肾功能、改善肾性贫血、改善钙磷代谢等作用, 可见, 真武汤对单侧肾切除后腺嘌呤性慢性肾衰竭大鼠肾脏具有一定的保护作用。通过运用真武汤使肾阳能发挥温煦功能, 脾胃运化功能得以改善, 气血生化有源, 脏腑与四肢百骸得以濡养, 脾肾阳虚症状改善。与梁华龙等的研究结果一致¹⁵⁾。

[参考文献]

- [1] 赵宗江, 魏晨, 杨美娟, 等. 温脾汤对腺嘌呤性慢性肾衰竭大鼠肾功能的保护作用[J]. 山东中医药大学学报, 2005, 29(6): 461-464.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 1038.
- [3] 梁华龙, 李珊珊. 真武汤温阳机理的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2000, 6(3): 44-46.