

# 健脾排毒丸治疗腺嘌呤诱导大鼠慢性 肾功能衰竭的实验研究

王学美<sup>1</sup>, 富 宏<sup>1</sup>, 刘庚信<sup>1</sup>, 王素霞<sup>2</sup>, 李蜀平<sup>3</sup>

(1 北京大学第一医院中西医结合研究所, 北京 100034; 2 北京大学第一医院, 北京 100034;  
3 北京市卫生局临床药学研究所, 北京 100012)

**摘要:**目的: 观察健脾排毒丸对腺嘌呤诱导大鼠慢性肾衰大鼠的保护作用。方法: 腺嘌呤诱导大鼠慢性肾衰模型, 用健脾排毒丸干预 30d, 以肾功能及肾脏病理为观察指标。结果: 健脾排毒丸可降低慢性肾功能衰竭模型大鼠的尿量、尿蛋白, 并明显降低血中肌酐、尿素氮及胆固醇含量, 病理学显示可减轻模型鼠肾组织的损害。结论: 健脾排毒丸对腺嘌呤诱导大鼠慢性肾功能衰竭有较好的治疗作用。

**关键词:** 健脾排毒丸; 慢性肾功能衰竭; 腺嘌呤

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2005)06-0036-03

## Experimental Study on Effect of Jianpi Paidu Pill in Chronic Renal Failure of Rats

WANG Xue-mei<sup>1</sup>, FU Hong<sup>1</sup>, LIU Geng-xin<sup>1</sup>, WANG Su-xia<sup>2</sup>, LI Shu-ping<sup>3</sup>

(1. Institute of Integrated of Traditional Chinese and Western Medicine, Peking University, Beijing 100034, China;  
2. First Hospital, Peking University, Beijing 100034, China; 3. Clinical Pharmacy Institute of Beijing, Beijing 100012, China)

**Abstract:** Objective: To observe the effect of Jianpi Paidu Pill on adenine-induced chronic renal failure. Methods: Rats were fed with adenine to induce chronic renal failure. After Jianpi Paidu Pill was given for 30 days, rats were killed for renal pathology, blood and biochemistry assay. Results: The Jianpi Paidu Pill could not only reduce the amount of urine, urinary protein, but also reduce the levels of blood urea nitrogen, serum creatinine and cholesterol. The renal pathological changes induced by adenine were ameliorated. Conclusion: Jianpi Paidu Pill could significantly improve the renal function and inhibit the progression of chronic renal failure.

**Key words:** Jianpi Paidu Pill; chronic renal failure; adenine

健脾排毒丸是临床的经验方, 由黄芪 30g、茯苓 15g、大黄 9g、白茅根 10g、连翘 9g、泽泻 10g、车前草 6g、甘草 5g 组成, 采用水丸剂型, 提取浓缩为 12g。该方具有健脾益气、清热排毒的功效, 临床上对慢性肾功能衰竭患者有一定的疗效。本研究采用腺嘌呤诱导大鼠慢性肾衰动物模型, 以肾功能及肾脏病理等为观察指标, 观察了该方对慢性肾衰的治疗作用, 现报道如下。

## 1 材料

**1.1 动物** Wistar 系雄性大鼠 88 只, 体重在 180g~220g。购自中国科学院动物中心, 许可证编号: SCK(京)2002-0006 号。

**1.2 药品和试剂** 健脾排毒丸由北京市卫生局临

床药学研究所提供。阳性对照药物肾炎康复片由天津同仁堂制药厂生产。腺嘌呤, 分子量 135.13, 上海丽珠东风生物技术有限公司产品, 批号 Q/AKF78-8-93。生化检测试剂盒均购自北京中生北控生物科技有限公司。

**1.3 仪器** 采用 U.S.A Beckman 公司 Cx5 全自动生化分析仪。

## 2 方法

**2.1 模型制作**<sup>[1-3]</sup> wistar 系雄性大鼠 88 只, 随机分为正常对照组 18 只、模型组 70 只。正常对照组自由饮食, 模型组大鼠食用含有 0.5% 腺嘌呤饲料, 每只大鼠(约 200g 重)按 1 天食入 20g 料块计算, 每天摄入腺嘌呤量约为 100mg, 每 2 只大鼠 1 笼, 每笼大鼠每天称取 40g 0.5% 腺嘌呤饲料, 连续三周后, 随机抽测 10 只模型组大鼠和 6 只正常对照组大鼠, 检测其体重、血、尿生化指标, 并进行病理检测, 以证明

收稿日期: 2004-06-28

通讯作者: 王学美, Tel: (010) 66551122-3053, E-mail: wangxueimei64

@sohu.com

模型成功。

**2.2 分组及给药** 在模型制作成功后,所有大鼠均停止食用含有腺嘌呤的饲料,食用常规饲料。模型组大鼠 60 只随机分为模型对照组、阳性对照组、健脾排毒丸低、中、高剂组,每组均为 12 只。低、中、高剂量分别设计为  $1.17\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $2.34\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $4.68\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,相当于临床日服剂量(每日 2 次,每次 9g)的 3.5、7、14 倍。肾炎康复片口服剂量为 24 片/60kg,0.3g/片,试验时给药剂量为  $0.84\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , (相当于临床日服剂量的 7 倍)。正常对照组和模型对照组均灌等量生理盐水;阳性对照组灌喂肾炎康复片。低、中、高组均分别灌喂不同浓度的健脾排毒丸,连续灌胃 30d,于末次给药 24h 后,收集每只大鼠 24h 尿液,其后称取体重、取血,摘取肾脏称重,并制作病理切片。

**2.3 检测指标** 尿液测定:尿蛋白定量用丽春红-S 法定量测定,尿中尿素氮(UREA)用尿酶法(又称两点速率法),尿肌酐(CREA)用苦味酸法。

血清生化指标测定:血清尿素氮(UREA)用尿酶法(又称两点速率法),血清肌酐(CREA)用苦味酸法,血清胆固醇(CHOL)用酶法。

肾脏病理学检查<sup>[4]</sup>:取肾组织称重计算肾脏指数(肾重量 g/100g 体重)。其后将肾组织用 10% 福尔马林固定,常规脱水包埋,制成 24 $\mu\text{m}$  切片,进行 HE 染色。在光镜下进行观察并半定量打分(腺嘌呤主要损害肾小管-间质)具体评分标准:肾小管上皮坏死及萎缩分为 5 级(0、< 25%、25%~50%、50%~75%、> 75%,分别记为 0、1、2、3、4 分)、肾小管内结晶数目分为 4 级(无、少、中、多,分别记为 0、1、2、3 分)、肾间质炎性细胞浸润及纤维化分为 5 级(0、< 25%、25%~50%、50%~75%、> 75%,分别记为 0、1、2、3、4 分)。

**2.4 统计方法** 采用 SPSS 软件分析。

### 3 结果

#### 3.1 造模 3 周后大鼠血、尿生化及病理学检测结果

造模 3 周后,模型组大鼠的尿蛋白、尿尿素氮,血中肌酐、尿素氮、胆固醇,及肾重、肾指数均较正常组明显升高,而体重和尿肌酐较正常组明显降低,  $P < 0.01$ 。见表 1~3。

#### 3.2 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠的治疗作用

##### 3.2.1 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠尿液指标的影响

表 1 造模 3 周后模型组与正常组尿液指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 尿                            |                            |                           |
|-----|----|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|     |    | 尿蛋白<br>(mg/24h)              | 尿素氮<br>(mmol/L)            | 尿肌酐<br>(mmol/L)           |
| 正常组 | 6  | 3.04 ± 0.69                  | 26.86 ± 1.67               | 7.93 ± 2.15               |
| 模型组 | 10 | 185.14 ± 30.22 <sup>1)</sup> | 36.74 ± 5.31 <sup>1)</sup> | 3.09 ± 1.16 <sup>1)</sup> |

<sup>1)</sup>与正常组比较  $P < 0.01$ (下同)

表 2 造模 3 周后模型组与正常组血液指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 血                            |                            |                           |
|-----|----|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|     |    | 血肌酐<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | 尿素氮<br>(mmol/L)            | 胆固醇<br>(mmol/L)           |
| 正常组 | 6  | 50.70 ± 5.43                 | 6.97 ± 0.81                | 1.85 ± 0.18               |
| 模型组 | 12 | 121.87 ± 21.34 <sup>1)</sup> | 29.74 ± 6.68 <sup>1)</sup> | 2.76 ± 0.33 <sup>1)</sup> |

表 3 造模 3 周后模型组与正常组病理学指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | 例数 | 体重(g)                        | 肾重(g)                     | 肾指数(%)                        |
|-----|----|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| 正常组 | 6  | 480.00 ± 34.06               | 3.07 ± 0.14               | 0.6409 ± 0.0421               |
| 模型组 | 10 | 393.00 ± 27.10 <sup>1)</sup> | 4.43 ± 0.48 <sup>1)</sup> | 1.1303 ± 0.1273 <sup>1)</sup> |

性药物组其 24h 尿量及尿蛋白、尿尿素氮均较模型组明显降低,而尿肌酐较模型组明显升高  $P < 0.01$ 。低剂量组其 24h 尿量及尿蛋白、尿尿素氮也较模型组明显降低( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),而尿肌酐与模型组比较无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 4。

**3.2.2 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠血液指标的影响** 服用药物 30d 后,低、中、高剂量组及阳性药物组其血肌酐、尿素氮及胆固醇均较模型组明显降低( $P < 0.01$ )。见表 5。

**3.2.3 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠肾脏病理学指标的影响** 服用药物 30d 后,中、高剂量组及阳性药物组大鼠的体重较模型组明显升高,而肾指数及肾损害的半定量分值较模型组明显降低( $P < 0.01$ )。低剂量组其肾指数及肾损害的半定量分值也较模型组明显降低,但大鼠的体重与模型组比较无明显差异( $P > 0.05$ )。见表 6。

光镜下显示模型组大鼠肾小管上皮细胞多灶状弥漫性萎缩,伴有上皮坏死、脱落,管腔扩张,腔内可见大量草绿色结晶,肾间质多灶状呈弥漫性淋巴单核细胞浸润伴有纤维化,并可见草绿色结晶沉积伴多核巨细胞形成。见图(2)。上述病理变化在 3 个给药组及阳性药组均显示有不同程度的减轻。其中以中、高剂量及阳性药组病变最轻,低剂量组病变改善较差。中、高剂量组及阳性药组病变表现为:肾小管上皮细胞灶状萎缩,部分上皮细胞坏死、脱落,肾小管腔内偶见草绿色结晶,肾间质灶状淋巴单核细胞

浸润, 见图(3)。低剂组显示肾小管上皮细胞多灶状萎缩, 伴有上皮细胞坏死、脱落, 肾小管腔内可见较多的草绿色结晶, 肾间质多灶状淋巴单核细胞浸润伴纤维化。

表 4 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠尿液指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

| 组别   | 剂量/kg | 尿                          |                              |                            |                           |
|------|-------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|      |       | 尿量(mL/24h)                 | 尿蛋白(mg/24h)                  | 尿素氮(mmol/L)                | 尿肌酐(mmol/L)               |
| 正常组  | —     | 23.33 ± 3.47               | 3.78 ± 1.28                  | 26.55 ± 1.50               | 7.59 ± 1.87               |
| 模型组  | —     | 47.92 ± 3.58 <sup>1)</sup> | 207.92 ± 28.89 <sup>1)</sup> | 39.16 ± 6.21 <sup>1)</sup> | 2.94 ± 1.03 <sup>1)</sup> |
| 阳性药物 | 0.84g | 32.83 ± 4.88 <sup>2)</sup> | 41.02 ± 12.91 <sup>2)</sup>  | 31.63 ± 4.79 <sup>2)</sup> | 4.48 ± 0.36 <sup>2)</sup> |
| 低剂量组 | 1.17g | 41.58 ± 5.58 <sup>3)</sup> | 115.76 ± 28.62 <sup>2)</sup> | 34.30 ± 3.47 <sup>2)</sup> | 3.12 ± 0.54               |
| 中剂量组 | 2.34g | 30.75 ± 4.09 <sup>2)</sup> | 37.08 ± 5.57 <sup>2)</sup>   | 31.82 ± 2.65 <sup>2)</sup> | 4.56 ± 0.44 <sup>2)</sup> |
| 高剂量组 | 4.68g | 29.75 ± 4.63 <sup>2)</sup> | 38.25 ± 7.46 <sup>2)</sup>   | 33.95 ± 2.66 <sup>2)</sup> | 4.49 ± 0.37 <sup>2)</sup> |

<sup>1)</sup>与正常组比较  $P < 0.01$ , <sup>2)</sup>与模型组比较  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>与模型组比较  $P < 0.05$ , (下同)

表 5 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠血液指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

| 组别   | 剂量/kg | 血                            |                            |                           |
|------|-------|------------------------------|----------------------------|---------------------------|
|      |       | 肌酐(umol/L)                   | 尿素氮(mmol/L)                | 胆固醇(mmol/L)               |
| 正常组  | —     | 40.10 ± 10.50                | 6.81 ± 1.11                | 1.58 ± 0.27               |
| 模型组  | —     | 134.53 ± 32.47 <sup>1)</sup> | 30.70 ± 9.96 <sup>1)</sup> | 2.48 ± 0.26 <sup>1)</sup> |
| 阳性药物 | 0.84g | 59.20 ± 8.72 <sup>2)</sup>   | 10.62 ± 1.62 <sup>2)</sup> | 1.94 ± 0.17 <sup>2)</sup> |
| 低剂量组 | 1.17g | 88.90 ± 11.73 <sup>2)</sup>  | 14.49 ± 2.05 <sup>2)</sup> | 2.14 ± 0.38 <sup>2)</sup> |
| 中剂量组 | 2.34g | 55.58 ± 7.77 <sup>2)</sup>   | 11.08 ± 1.04 <sup>2)</sup> | 1.94 ± 0.24 <sup>2)</sup> |
| 高剂量组 | 4.68g | 59.38 ± 8.23 <sup>2)</sup>   | 11.80 ± 1.71 <sup>2)</sup> | 1.89 ± 0.30 <sup>2)</sup> |

表 6 健脾排毒丸对腺嘌呤所致慢性肾衰大鼠病理学指标的影响( $\bar{x} \pm s, n = 12$ )

| 组别   | 剂量/kg | 体重(g)                        | 肾重(g)                     | 肾指数(%)                        | 半定量评分                      |
|------|-------|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| 正常组  | —     | 515.83 ± 33.15               | 3.48 ± 0.34               | 0.6728 ± 0.0328               | 0.42 ± 0.51                |
| 模型组  | —     | 393.33 ± 31.43 <sup>1)</sup> | 4.33 ± 0.48 <sup>1)</sup> | 1.1042 ± 0.1082 <sup>1)</sup> | 10.50 ± 0.52 <sup>1)</sup> |
| 阳性药物 | 0.84g | 481.67 ± 37.38 <sup>2)</sup> | 3.92 ± 0.33               | 0.8134 ± 0.0337 <sup>2)</sup> | 5.25 ± 1.06 <sup>2)</sup>  |
| 低剂量组 | 1.17g | 413.33 ± 39.62               | 4.13 ± 0.37               | 0.9994 ± 0.0390 <sup>2)</sup> | 8.75 ± 1.29 <sup>2)</sup>  |
| 中剂量组 | 2.34g | 474.17 ± 30.88 <sup>2)</sup> | 4.00 ± 0.35               | 0.8432 ± 0.0425 <sup>2)</sup> | 5.17 ± 1.95 <sup>2)</sup>  |
| 高剂量组 | 4.68g | 475.00 ± 37.29 <sup>2)</sup> | 4.05 ± 0.46               | 0.8540 ± 0.0493 <sup>2)</sup> | 5.17 ± 1.03 <sup>2)</sup>  |

#### 4 讨论

慢性肾功能衰竭是临床常见重症, 其终末期患者的治疗需依赖于透析和肾移植, 因此寻找有效的非透析疗法尤为重要。祖国医学认为慢性肾功能衰竭的病机为本虚标实, 治疗应标本兼顾, 扶正与祛邪并用。方中重用黄芪、茯苓等以健脾益气化湿, 配以大黄、白茅根、连翘、泽泻、车前草清热排毒。研究表明黄芪可提高机体免疫力, 有促进蛋白合成减少尿蛋白排泄的作用, 大黄可明显降低血中尿素氮和肌酐含量, 并促进尿素和肌酐的排泄<sup>[5]</sup>。本研究结果表明健脾排毒丸可降低慢性肾功能衰竭模型大鼠的尿量、尿蛋白、尿素氮及血中尿素氮、肌酐及胆固醇含量。病理学显示可减轻模型鼠肾组织的损害, 使肾指数降低、肾损害的半定量分值降低, 表现为肾小管上皮细胞多灶状弥漫性萎缩, 及上皮坏死、脱落减少, 管腔内草绿色结晶明显减少, 肾间质多灶状呈弥

漫性淋巴单核细胞浸润伴有纤维化减轻, 提示健脾排毒丸对慢性肾功能衰竭有较好的治疗作用。

#### 参考文献:

- [1] 郑平东, 朱燕俐, 丁名城, 等. 用腺嘌呤制作慢性肾功能衰竭动物模型[J]. 中华肾病杂志, 1989, 5: 342-344.
- [2] Yokozawa T. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats[J]. Nephron, 1986, 44: 230-236.
- [3] Rivas CL, Rodriguez BA, Arevalo M, et al. Effect of NG-nitro-L-arginine methylester on nephrotoxicity induced by gentamycin in rats[J]. Nephron, 1995, 71: 203-210.
- [4] 廖昌龙, 李启运, 李雄根. 海藻酸联合福欣普利对腺嘌呤诱导大鼠慢性肾衰的影响[J]. 广东医学, 2002, 23(2): 130-132.
- [5] 高学敏. 中药学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2000. 600, 1583.