

# 改良桂枝加大黄汤对慢性肾衰的试验

董选\*, 杨桂明, 吴俊荣

(黑龙江中医药大学佳木斯学院, 黑龙江 佳木斯 154007)

**[摘要]** 目的: 观察改良桂枝加大黄汤对慢性肾衰大鼠的治疗作用。方法: 用腺嘌呤诱发大鼠慢性肾衰竭模型, 再用改良桂枝加大黄汤煎剂灌服4周。结果: 血清尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)降低, 肾脏病理也有改善, 使肾小管及间质内结晶沉积物明显减少。结论: 该方能延缓慢性肾衰, 可作为辨证加减治疗慢性肾衰的基础方剂。

**[关键词]** 腺嘌呤; 慢性肾衰; 桂枝加大黄汤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2006)01-0059-03

对慢性肾功能衰竭(chronic renal failure CRF), 目前国内外仍缺乏理想的治疗方法, 西医多采用透析方法来维持CRF晚期病人生命, 但价格昂贵, 难以普及。与之比较, 中医治疗本病不仅经济, 而且奏效。资料表明“用大黄及其复方治疗本病已取得较为肯定的疗效”<sup>[1]</sup>。我们在临床中用《伤寒论》的桂枝加大黄汤可以减轻氮质血症延缓CRF的进展。本实验就是通过该方对CRF大鼠的治疗, 检测BUN Scr及观察肾脏形态学变化, 现报告如下。

## 1 材料

**1.1 动物** 雄性Wistar大鼠40只, 体重220g±20g, 由黑龙江中医药大学实验动物中心提供, 合格证号: 医动字第09-3-3。

**1.2 药品** 腺嘌呤, 江苏省金坛市茂盛助剂厂产品CAS号73-24-5; 注射用硫喷妥钠, 上海新亚药业有限公司提供, 生产批号: 020702; 受试中药: 桂枝加大黄汤煎剂, 出自《伤寒论》太阴篇, 本实验用方为桂枝60g 大黄50g 赤芍50g 生姜30g 甘草30g 大枣30g 加丹参、水蛭等饮片煎成含生药1g/mL和3g/mL的汤剂。

**1.3 仪器** (Olympus) AU400大型全自动生化分析仪及Olympus光镜等。

## 2 方法

**2.1 建立模型** 采用郑平东<sup>[2]</sup>法。将大鼠随机分成A、B、C、D4组, 每组10只。普通固体饲料(佳木斯大学实验动物中心提供)喂养一周后, A为空白对

照组继续普饲。B为模型对照组和C、D为中药试验组, 3组均用含0.75%腺嘌呤加工饲料喂养, 腺嘌呤添加量约300mg/(kg·d)。经过3周, B、C、D组大鼠体重减轻, 出现多尿, 多饮, 躁动。然后将B组处死3只, 采血、取肾, 检测BUN为22.57mmol/L, Scr为175.60umol/L, 镜下肾脏组织有大量结晶, 为造模依据。B组余下7只改为普通饲料继续喂养, 以便与C、D组对照。

**2.2 中药灌服** 从分组第5周开始给C、D组灌服中药汤剂1g/mL和3g/mL, 10mL/kg, 每天1次。B模型对照组灌等量生理盐水。给药4周。

**2.3 测定指标** 第9周灌药结束后, 将大鼠全部处死, 从心脏取血, 测定BUN(用尿素酶法)、Scr(用肌氨酸氧化酶-PAT法)。

**2.4 形态学观察** 用常规病理切片(HE)法, 4组大鼠在采血的同时, 取左肾, 10%甲醛固定, HE染色, 石蜡包埋制成切片, 用光镜观察肾脏形态学的改变。

**2.5 统计学处理** 所得数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 以t检验及方差分析和q检验进行比较。

## 3 结果

**3.1 对BUN Scr的影响** A组正常, B组两项指标明显升高, C、D组指标明显下降, 且D组低于C组( $P < 0.05$ ), 说明中药煎剂高浓度效果更明显, 结果见附表。

**3.2 形态学的变化** A组肾脏组织结构正常(见图1)。B组肾小球、肾小管变性, 组织内可见黄褐色结晶, 部分肾小管萎缩或扩张, 间质淋巴细胞浸润(见图2)。C组肾内结晶沉积物明显减少, 但肾小球、肾小管及间质尚未完全恢复(见图3)。D组肾内结晶

[收稿日期] 2004-12-13

[通讯作者] 董选, (0454) 8679383

消失, 肾小球、肾小管上皮细胞恢复正常。(见图 4)。

附表 各组大鼠血清 BUN、Scr 的变化( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g/mL)	尿素氮(BUN) (mol/L)	血肌酐(Scr) ( $\mu$ mol/L)
空白组	—	6.81 $\pm$ 0.33 <sup>2)</sup>	47.91 $\pm$ 2.50 <sup>2)</sup>
模型组	—	21.25 $\pm$ 0.99	152.57 $\pm$ 2.81
桂枝加大黄汤 煎剂组	1g/mL	15.42 $\pm$ 0.46 <sup>1)</sup>	136.00 $\pm$ 4.35 <sup>1)</sup>
桂枝加大黄汤 煎剂组	3g/mL	9.18 $\pm$ 0.38 <sup>1)</sup>	121.91 $\pm$ 3.84 <sup>1)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ 。

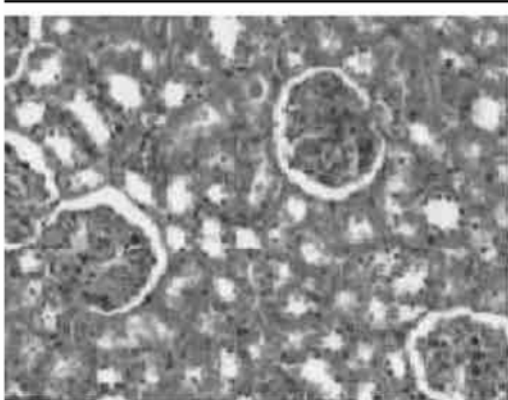


图 1 空白组肾组织结构正常

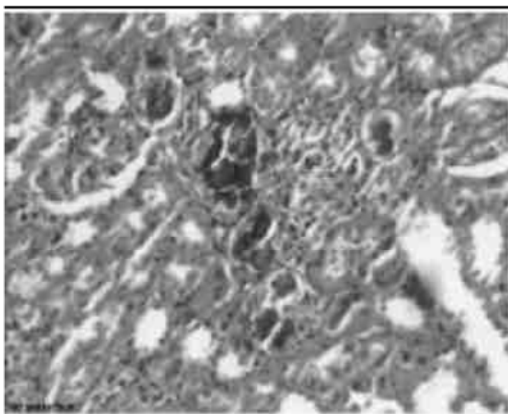


图 2 模型组可见黄褐色结晶沉积,  
肾小球、肾小管变性

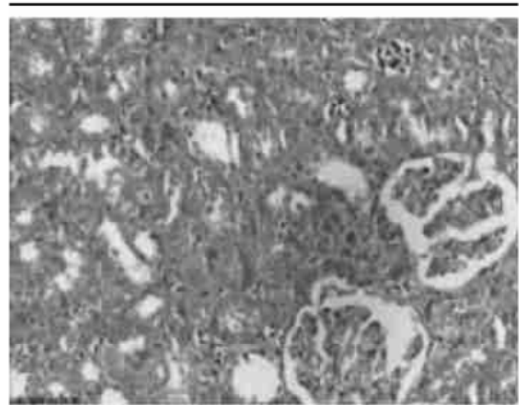


图 3 中药低浓度组结晶减少,  
肾小球、肾小管尚未完全恢复

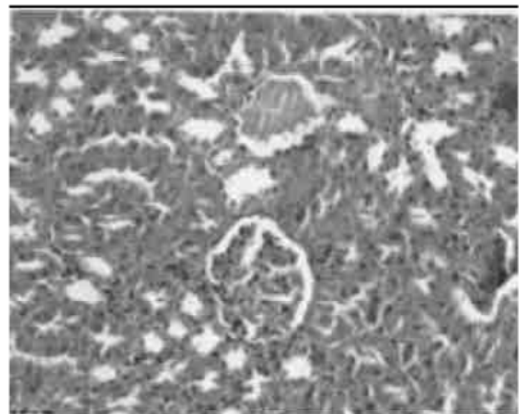


图 4 中药高浓度组结晶消失,  
肾小球、肾小管恢复正常

#### 4 讨论

目前认为腺嘌呤可以使尿酸合成加速, 在血中呈过饱和状态而形成结晶, 并沉积于肾小管及肾间质, 刺激局部引起化学炎症反应, 进一步损伤肾实质, 使疾病的发展形成恶性循环<sup>[3]</sup>。模型组 BUN、Scr 及肾脏组织学都有改变。

本实验表明, 改良桂枝加大黄汤确有降低血清 BUN、Scr 指标和改善肾脏病变的作用。

从中医角度来分析, 本方所含的桂枝汤, 《伤寒

论》注释非解表专剂, 况且又倍用芍药成为桂枝加芍药汤再加大黄之剂, 治疗大法由发汗解表转为温阳泻实。桂枝仍不失发汗解肌; 芍药清热凉血以减诸药温性, 并协同大黄祛瘀; 生姜、大枣、甘草益气和中。共同配伍温阳发汗, 散瘀通腑, 即“开鬼门, 洁净腑”, 且汗不伤正, 敛不留邪, 散中有补, 和中有泻, 既有降浊祛瘀之功, 又无夺津耗气之弊。

从现代医学研究看, 复方桂枝汤对汗腺分泌作用的实验研究证明它具有调节体温, 参与排泄废物的作用<sup>[4]</sup>, 对体温和肠蠕动双相调节作用<sup>[5]</sup>。方中桂枝含挥发油, 能刺激汗腺神经, 扩张血管, 促进血液循环, 因为血尿素氮比血肌酐的分子量小容易从汗腺排出; 大黄含大黄酸、大黄素等, 能刺激大肠, 增加肠的张力和蠕动分泌增多而产生泻下作用, 能抑制体内蛋白质分解, 从而降低体内尿素和肌酐的来源, 并促进尿素和肌酐从肾脏排出<sup>[6]</sup>。慢性肾功能不全都有不同程度的瘀血状态, 制大黄有良好的活血作用<sup>[7]</sup>。抑制肾小管上皮细胞肥大和增殖, 降低细胞的高代谢状态, 这可能也是大黄治疗慢性肾功能衰竭的主要机制之一<sup>[8]</sup>。能明显抑制系膜细胞

(MsC) 的增殖<sup>[9]</sup>。延缓肾功能恶化的机制可能与减少肾细胞凋亡有关<sup>[10]</sup>；赤芍有改善循环及抑制细菌作用；生姜能促进汗腺分泌；大枣含蛋白质，糖类，维生素 A、B<sub>2</sub>、C，钙，磷、铁等；甘草有解毒、抗炎等作用。

本试验为临床用药提供了一定的依据，说明此汤可以作为辨证加减治疗 CRF 的基础方剂。

#### 〔参考文献〕

- [ 1 ] 林嫦娥, 赵强, 黄文政. 大黄及其复方治疗慢性肾功能衰竭的临床研究进展[ J ]. 天津中医药, 2003, 20( 5 ): 79-80.
- [ 2 ] 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 ]. 中华肾脏病杂志, 1989, 5( 6 ): 342-344.
- [ 3 ] 周蓓, 朱晓明. 化浊解毒汤对慢性肾功能衰竭大鼠的实验研究[ J ]. 沈阳药科大学学报, 2002, 19( 4 ): 281-283.
- [ 4 ] 富杭育, 贺玉琢, 李晓芹, 等. 桂枝汤对汗腺分泌作用

的实验研究[ J ]. 中西医结合杂志, 1991, 11( 1 ): 34-36.

- [ 5 ] 富杭育, 贺玉琢, 李晓芹, 等. 桂枝汤对体温和肠蠕动双向调节作用的实验研究[ J ]. 中国医药学报, 1990, 5( 2 ): 114.
- [ 6 ] 廖圣宝, 张景湖, 汪远金, 等. 中药灌肠方对慢性肾衰大鼠 MMS SOD 的影响[ J ]. 安徽中医学院学报, 1996, 15( 3 ): 54.
- [ 7 ] 周筱静, 张天. 大黄灵脾汤治疗慢性肾功能不全的实验研究[ J ]. 上海中医药杂志, 1996, ( 4 ): 12-15.
- [ 8 ] 郑丰, 黎磊石. 大黄对体外肾小管细胞增殖的影响[ J ]. 中华医学杂志, 1993, 73( 6 ): 34.
- [ 9 ] 孙阳, 王玉霞, 陈琼华. 中药大黄的生化学研究——大黄素甲醚在大鼠体内的吸收分布和排泄[ J ]. 中国药科大学学报, 1988, 19( 3 ): 179.
- [ 10 ] 徐丹, 魏文石, 吴志英. 益肾泻浊方对慢性肾衰竭大鼠肾细胞凋亡的影响[ J ]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, ( 2 ): 79-81.