

嘉伦尿毒清胶囊对慢性肾功能衰竭大鼠的影响

魏领地, 周建平, 王志斌, 马豹山
(北京市药检所, 北京 100035)

摘要: 用 0.5% 腺嘌呤饲料喂养大鼠, 或将大鼠 5/6 肾切除, 可引起慢性肾功能衰竭, 有血清尿素氮、肌酐升高现象, 经服用 15g、7.5g、3.75 生药/g/kg (相当于人用剂量的 20、10、5 倍) 嘉伦尿毒清胶囊, 可使血清尿素氮、肌酐降低, 可使家鸽呕吐次数减少, 提示此药有降逆止呕作用。对大鼠注射肾上腺素加冰水游泳造成的血瘀症有明显的改善作用。

关键词: 嘉伦尿毒清胶囊; 慢性肾功能衰竭; 降逆止呕; 血液流变

中图分类号: R285.5 **文献标识码:** B **文章编号:** 1005-9903(2004)06-0048-05

嘉伦尿毒清胶囊有通腑泻浊, 益气补肾, 清利湿热, 活血化瘀, 降逆止呕作用, 临床用于慢性肾功能衰竭、尿毒症, 为了验证本品的药理作用, 以尿毒清颗粒剂为阳性对照药, 观察了本品对慢性肾功能衰竭的改善作用, 对家鸽呕吐的抑制作用及对血液流变学的改善作用等试验。

1 试验材料

1.1 动物 大鼠: Wistar 品系, 体重 180~200g, 雌雄皆用, 由军事医学科学院动物中心提供, 合格证号: 京动管质字(1994)第 046 号; 家鸽体重 300~400g。

1.2 药品 嘉伦尿毒清胶囊, 批号: 990503, 由嘉伦药业有限公司提供; 尿毒清颗粒剂批号: 000107, 由广州康臣药业有限公司生产; 胃复安(灭吐灵), 样品配制: 临用前用 0.5% 羧甲基纤维素钠配制成所需浓度混悬液。

1.3 仪器与试剂 LG-R-80 型血液粘度仪, 由中勤世帝科学仪器有限公司生产; Lisa300 生化仪, 法国

制造; F-800 血细胞仪, 日本制造; UV2201 紫外分光光度计, 日本制造。

2 试验方法与结果

2.1 嘉伦尿毒清胶囊对腺嘌呤诱发的大鼠慢性肾衰的治疗作用 取 Wistar 雄性大鼠 72 只, 除 12 只作为空白对照组外, 其余大鼠用含 0.5% 腺嘌呤的饲料喂养 20d 后, 出现血清尿素氮、肌酐升高肾衰竭现象, 将肾衰大鼠随机分为 5 组, (另设空白对照组), 分别为嘉伦尿毒清胶囊高中低剂量组, 给药量为: 15g 生药/kg、7.5g 生药/kg 及 3.75g 生药/kg, 用尿毒清颗粒剂 4.2g/kg 做阳性对照药, 空白对照组和模型对照组给 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液, 各组给药体积均为 1mL/100g 体重, 每日口服灌胃一次, 连续给药 8 周, 于末次给药 24h 后, 各组收集每只 24h 尿, 取血, 测试血液学各项指标, 解剖各组大鼠取肾称肾重及作病理学检查等指标, 结果见表 1~5。

表 1 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠腺嘌呤所致慢性肾衰血清尿素氮等水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组别	剂量 (g/kg)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)	胆固醇 (mmol/L)
空白对照组		7.58 \pm 0.49	52.77 \pm 5.53	151.09 \pm 35.0	2.83 \pm 0.25
模型组		13.38 \pm 4.00 ¹⁾	67.22 \pm 12.0 ¹⁾	196.04 \pm 54.9 ¹⁾	3.19 \pm 0.28 ¹⁾
阳性药组	4.2	10.75 \pm 2.48 ³⁾	52.77 \pm 3.58 ⁴⁾	163.05 \pm 60.0	3.05 \pm 0.21
高剂量组	15	9.97 \pm 1.18 ³⁾	51.39 \pm 5.28 ⁴⁾	165.97 \pm 44.9	3.14 \pm 0.34
中剂量组	7.5	10.09 \pm 1.43 ³⁾	57.18 \pm 5.11 ³⁾	168.23 \pm 27.8	3.05 \pm 0.40
低剂量组	3.75	10.65 \pm 1.47 ³⁾	57.41 \pm 5.51 ³⁾	165.20 \pm 40.2	3.01 \pm 0.33

注: 与空白对照组比较: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较: ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (下同)。

试验结果表明: 大鼠随进食嘌呤饲料时间延长,

明显表现生长抑制, 大鼠有多饮、多尿、毛干枯、畏寒、拱背、少动以及鼻眼、尾和耳廓苍白等现象, 随给药时间延长, 上述症状明显好转。经测试血尿等指

表 2 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠腺嘌呤所致肾衰血清钾钠等离子影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量 (g/kg)	钾 (mmol/L)	钠 (μ mol/L)	钙 (μ mol/L)	磷 (mmol/L)
空白对照组		8.53 \pm 0.64	152.07 \pm 19.0	4.29 \pm 0.15	2.57 \pm 0.40
模型组		8.56 \pm 0.64	147.88 \pm 17.3	4.41 \pm 0.13	3.06 \pm 0.92
阳性药组	4.2	8.83 \pm 0.60	145.11 \pm 13.2	4.32 \pm 0.07	2.64 \pm 0.42
高剂量组	15	9.02 \pm 0.52	141.89 \pm 14.0	4.30 \pm 0.15	2.41 \pm 0.28
中剂量组	7.5	8.66 \pm 0.82	141.18 \pm 11.2	3.76 \pm 0.22	2.43 \pm 0.34
低剂量组	3.75	8.37 \pm 0.41	148.08 \pm 10.0	3.87 \pm 0.11	3.01 \pm 1.30

表 3 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠腺嘌呤所致肾衰血液学水平的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量 (g/kg)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	MCV (μ m ³)
空白对照组		8.87 \pm 0.35	166.15 \pm 6.7	49.00 \pm 2.3	55.40 \pm 2.09
模型组		7.97 \pm 0.49 ²⁾	142.7 \pm 52.2 ¹⁾	45.5 \pm 2.9 ²⁾	57.25 \pm 2.09
阳性药组	4.2	8.41 \pm 0.41 ³⁾	157.75 \pm 7.5	49.3 \pm 3.5 ⁴⁾	56.17 \pm 1.40
高剂量组	15	8.87 \pm 0.44 ⁴⁾	159.54 \pm 9.3	49.9 \pm 3.1 ⁴⁾	57.61 \pm 2.14
中剂量组	7.5	8.07 \pm 0.67	154.08 \pm 11.7	46.7 \pm 2.5	56.79 \pm 1.27
低剂量组	3.75	7.95 \pm 0.49	152.00 \pm 8.7	45.5 \pm 2.9	57.70 \pm 2.35

表 4 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠腺嘌呤所致肾衰各组肾重与肾指数的影响($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	剂量 (g/kg)	肾重 (g)	肾指数 (%)
空白对照组		1.60 \pm 0.18	0.67 \pm 0.21
模型组		2.00 \pm 0.28 ²⁾	0.98 \pm 0.08 ²⁾
阳性药组	4.2	1.74 \pm 0.25	0.89 \pm 0.08 ³⁾
高剂量组	15	1.69 \pm 0.16	0.89 \pm 0.06 ³⁾
中剂量组	7.5	1.70 \pm 0.13	0.95 \pm 0.07
低剂量组	3.75	1.83 \pm 0.27	0.93 \pm 0.07

表 5 嘉伦尿毒清胶囊对腺嘌呤所致大鼠慢性肾衰尿液的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g/kg)	尿量 (ml)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)
空白对照组		14.6 \pm 7.4	167.5 \pm 14.7	3595.0 \pm 1178.0
模型组		30.9 \pm 10.9 ²⁾	132.6 \pm 20.2 ²⁾	2012.0 \pm 937.0 ²⁾
阳性药组	4.2	25.4 \pm 8.1	137.4 \pm 21.1	2828.0 \pm 1437.0 ³⁾
高剂量组	15	20.3 \pm 6.7	149.8 \pm 22.2	3373.0 \pm 1561.0 ³⁾
中剂量组	7.5	19.4 \pm 8.1	146.0 \pm 18.6	2888.0 \pm 1665.0 ³⁾
低剂量组	3.75	17.3 \pm 5.0	135.3 \pm 28.6	2369.0 \pm 717.0

标,表明嘉伦尿毒清胶囊能有效地降低肾衰模型大

鼠的血清尿素氮、肌酐水平,提高血红蛋白,红细胞计数。连续给药 8 周后处死大鼠,可见给药组肾脏明显小于模型组,病理组织学检查显示模型组肾组织破坏,与模型组比较,大、中剂量组肾小管上皮变性坏死有明显好转,肾间质增生减轻,炎症细胞明显减少,(见表 6)说明嘉伦尿毒清胶囊对腺嘌呤所致大鼠肾衰有明显保护作用。

2.2 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠肾切除所致慢性肾衰的治疗作用 用 Wistar 雄性大鼠,体重 210 \pm 10g,用戊巴比妥钠 40mg/kg 麻醉,暴露左肾,剥离包膜,将肾的上下极(三分之一肾)切除(一期手术),术后 7d,在同样麻醉条件下进行二期手术,摘除右肾,另设假手术组为空白对照组,术后 8 周,有血清尿素氮、肌酐异常升高现象,将大鼠随机分为 5 组,分别为:嘉伦尿毒清胶囊高中低剂量组,用尿毒清颗粒剂做阳性对照药,空白对照组和模型组给 0.5% 羧甲基纤维素钠,各组给药剂量及给药途径、期限均同上,于末次给药 24h 后,收集各组 24h 尿,取血,测试血液学各项指标,血清尿素氮、肌酐、钾、钠、钙、磷、胆固醇等指标,结果见表 7~ 10。

试验结果表明:大鼠经过肾切除手术 8 周,经检测,有血清尿素氮、肌酐升高,大鼠有干枯、畏寒、拱背、少动以及鼻眼、尾和耳廓苍白等现象,随给药时

表 6 嘉伦尿毒清对腺嘌呤所致大鼠慢性肾衰的病理检查结果的影响

	肾组织 结构	肾小球	肾小管上 皮肿胀	肾小管上 皮坏死	肾小管上 皮增生	肾小管 扩张	肾间质 增生	小血管 壁增厚	炎细胞 浸润
空白对照组	—	—	—	—	—	—	—	—	—
模型组	紊乱	偶见壁层 上皮增生	‡	‡	+	—	‡	+	‡
大剂量组	尚清	—	+	—	+	+	+	+	‡
中剂量组	尚清	—	+	—	+	—	‡	—	‡
小剂量组	尚清	—	+	+	—	‡	+	+	‡
阳性组	尚清	—	+	—	+	+	+	+	+

注“—”为正常“+”为轻度“‡”为中度“‡”为重度

表 7 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠手术所致慢性肾衰血清尿素氮等水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)	胆固醇 (mmol/L)
空白对照组	12		7.75 ± 0.75	57.18 ± 7.74	98.16 ± 25.40	3.21 ± 1.06
模型组	18		13.60 ± 1.83 ¹⁾	74.96 ± 11.0 ¹⁾	141.7 ± 39.4 ²⁾	4.38 ± 0.41 ²⁾
阳性药组	18	4.2	10.25 ± 0.92 ⁴⁾	63.72 ± 5.79 ⁴⁾	112.08 ± 44.6	3.52 ± 0.82 ⁴⁾
高剂量组	18	15	9.64 ± 1.47 ⁴⁾	61.94 ± 11.17 ⁴⁾	117.91 ± 56.1	3.26 ± 0.39 ⁴⁾
中剂量组	18	7.5	10.96 ± 1.65 ⁴⁾	67.22 ± 10.09 ³⁾	130.08 ± 39.1	3.67 ± 0.47 ⁴⁾
低剂量组	18	3.75	10.52 ± 1.27 ⁴⁾	72.32 ± 6.82	121.87 ± 47.6	4.00 ± 0.62 ³⁾

表 8 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠手术所致慢性肾衰血清钾钠等离子浓度的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	钾 (mmol/L)	钠 (mmol/L)	钙 (mmol/L)	磷 (mmol/L)
空白对照组	12		7.95 ± 0.66	148.36 ± 6.9	3.49 ± 1.10	2.31 ± 0.22
模型组	18		7.91 ± 0.62	140.44 ± 11.3	3.74 ± 0.16	2.56 ± 0.46
阳性药组	18	4.2	7.92 ± 0.49	146.93 ± 7.1	3.62 ± 0.62	2.59 ± 0.64
高剂量组	18	15	7.95 ± 1.07	144.93 ± 9.3	3.41 ± 0.30	2.50 ± 0.82
中剂量组	18	7.5	7.55 ± 0.83	149.50 ± 5.5	3.72 ± 1.52	2.81 ± 0.75
低剂量组	18	3.75	7.65 ± 0.87	147.00 ± 8.0	3.35 ± 0.64	2.68 ± 0.75

表 9 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠手术所致慢性肾衰血液学水平的影响($\bar{x} \pm s$)

组 别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	HGB (g/L)	HCT (%)	MCV (μ m ³)
空白对照组	12		9.11 ± 0.36	167.83 ± 7.83	49.67 ± 2.39	54.52 ± 1.572
模型组	18		8.07 ± 0.95 ²⁾	153.8 ± 16.2 ¹⁾	46.50 ± 7.62 ¹⁾	55.33 ± 3.04
阳性药组	18	4.2	8.56 ± 0.76 ³⁾	162.44 ± 8.08 ³⁾	46.77 ± 3.96	53.91 ± 1.63
高剂量组	18	15	8.80 ± 0.58 ³⁾	165.94 ± 9.71 ³⁾	48.36 ± 3.18	54.28 ± 1.98
中剂量组	18	7.5	8.69 ± 0.50 ³⁾	166.61 ± 7.94 ³⁾	47.28 ± 2.32	54.45 ± 1.42
低剂量组	18	3.75	8.32 ± 0.56	163.94 ± 8.56 ³⁾	46.88 ± 3.71	54.63 ± 1.66

表 10 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠手术所致慢性肾衰尿液的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	尿量 (ml)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)
空白对照组		10.9 \pm 6.4	130.7 \pm 32.0	2795.0 \pm 1359.4
模型组		21.3 \pm 4.4 ²⁾	68.9 \pm 21.9 ²⁾	1989.4 \pm 834.1 ²⁾
阳性药组	4.2	17.2 \pm 5.6	97.2 \pm 24.7 ³⁾	2522.2 \pm 1255.0 ³⁾
高剂量组	15	17.6 \pm 7.9	105.7 \pm 17.4 ³⁾	2721.4 \pm 1278.3 ³⁾
中剂量组	7.5	14.4 \pm 9.7	109.5 \pm 18.3 ³⁾	2331.0 \pm 1238.8
低剂量组	3.75	18.1 \pm 10.9	86.6 \pm 24.5	2357.4 \pm 1167.6

间延长,上述症状明显好转。经测试血尿等指标,表明嘉伦尿毒清胶囊能有效地降低肾衰模型大鼠的血清尿素氮、肌酐水平,提高血红蛋白,红细胞计数,说明嘉伦尿毒清胶囊对手术所致大鼠肾衰有明显改善作用。

2.3 嘉伦尿毒清胶囊的降逆止呕作用 用家鸽 48 只,体重 250~350g,随机分为 6 组,分别为:嘉伦尿毒清胶囊高中低剂量组,给药量同上,用尿毒清颗粒剂 4.2g/kg 及甲氧氯普胺片 2.5mg/kg 做阳性对照药,空白对照组和模型组给 0.5% 羧甲基纤维素钠 1mL/100g 体重,每日口服灌胃一次,连续给药 3d,试验前禁食给水 16h,试验当日各组给药 1h 后,口服灌胃 2% 硫酸铜溶液 200mg/kg,记录给硫酸铜后 1h 内鸽的呕吐次数及只数,以家鸽两翼稍抬,头部向前,

上下伸脖,继后抬头,恢复平静记为呕吐一次,做组间统计学处理,结果见表 11。

表 11 嘉伦尿毒清胶囊对硫酸铜致吐家鸽的保护作用($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	剂量 (g/kg)	呕吐动物数 (只)	呕吐次数 (次)
空白对照组	8		8	12.75 \pm 3.57
阳性药组 1	8	4.2	4	1.00 \pm 1.41 ²⁾
阳性药组 2	8	2.5mg	8	4.37 \pm 1.85 ²⁾
高剂量组	8	15	8	5.50 \pm 2.56 ²⁾
中剂量组	8	7.5	8	6.87 \pm 3.04 ²⁾
低剂量组	8	3.75	8	5.50 \pm 3.25 ²⁾

试验结果表明:家鸽灌服硫酸铜溶液可引起呕吐反应,嘉伦尿毒清胶囊对硫酸铜引起的家鸽呕吐有抑制作用。

2.4 嘉伦尿毒清胶囊对大鼠血液流变学的改善作用 将大鼠随机分成 6 组,每组 10 只,雌雄各半,分别为:嘉伦尿毒清胶囊高中低剂量组,用尿毒清颗粒剂做阳性对照药,剂量均同上,空白对照组和模型组给 0.5% 羧甲基纤维素钠 1mL/100g 体重,每日口服灌胃一次,连续给药 20d,试验前一天,除空白对照组外,各组用皮下注射肾上腺素 120mg/kg 及冰水游泳法造成大鼠血瘀症模型,试验当日各组末次给药后 1h 取血测试,测试全血及血浆粘度,结果见表 12。

表 12 嘉伦尿毒清胶囊对血瘀大鼠血液流变学各项指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	全血黏度 (mpas)				血浆黏度 (mpas)
		200S ⁻¹	30S ⁻¹	5S ⁻¹	1S ⁻¹	
空白对照组		4.39 \pm 0.26	4.88 \pm 0.31	6.14 \pm 0.46	9.23 \pm 0.89	1.64 \pm 0.13
模型组		5.06 \pm 0.42 ²⁾	5.73 \pm 0.55 ²⁾	7.48 \pm 0.93 ²⁾	11.71 \pm 2.3 ²⁾	2.29 \pm 0.43 ²⁾
阳性药组	4.2	4.62 \pm 0.51 ³⁾	5.14 \pm 0.59 ³⁾	6.48 \pm 0.80 ³⁾	9.80 \pm 1.38 ³⁾	1.85 \pm 0.22 ⁴⁾
高剂量组	15	4.81 \pm 0.65 ³⁾	5.51 \pm 0.80 ³⁾	7.13 \pm 1.20 ³⁾	10.75 \pm 1.95 ³⁾	1.82 \pm 0.23 ⁴⁾
中剂量组	7.5	5.12 \pm 0.45	5.76 \pm 0.57	7.43 \pm 0.95	11.61 \pm 2.11	2.24 \pm 0.45
低剂量组	3.75	4.92 \pm 0.42	5.50 \pm 0.49	7.01 \pm 0.72	10.75 \pm 1.39	1.79 \pm 0.42

试验结果表明:用皮下注射肾上腺素及冰水游泳的方法造成大鼠血瘀症模型,使全血粘度及血浆粘度增加,与空白对照组比较差异有显著意义,血瘀症大鼠经服用嘉伦尿毒清胶囊,高剂量组可使全血粘度及血浆粘度明显下降。

3 小结

嘉伦尿毒清胶囊内含大黄、黄芪、党参、土茯苓

等成分,有通腑泻浊、益气补肾、清利湿热、活血化瘀、降逆止呕作用,用于慢性肾功能衰竭尿毒症。

动物试验表明:用 0.5% 腺嘌呤饲料喂养大鼠可引起动物慢性肾功能衰竭,血清尿素氮升至 13.38mmol/L,肌酐升至 67.22 μ mol/L,经服用嘉伦尿毒清胶囊可使血清尿素氮与肌酐水平明显下降,并可改善肾衰大鼠的肾性贫血,肾脏称重及病理组织

学检查表明:给药组肾脏重量明显小于模型组,并且肾小管上皮变性及坏死有明显好转,肾间质增生减轻,炎症细胞明显减少,与模型组比较差异有显著性意义。

将 5/6 肾切除可引起大鼠慢性肾功能衰竭,经给予嘉伦尿毒清胶囊可使升高的血清尿素氮与肌酐明显下降,改善肾衰大鼠的肾性贫血,与模型组比较差异有显著性意义。

给家鸽灌服硫酸铜溶液可引起呕吐,口服嘉伦尿毒清胶囊可抑制家鸽的呕吐反射,使呕吐次数减少,证实此药有降逆止呕作用。

根据中医暴怒寒邪致瘀理论复制急性血瘀症模型,使其血液流变呈粘、浓、凝状态,以便考察药物作

用,证实嘉伦尿毒清胶囊可改善血瘀症模型大鼠的血液流变性,可使大鼠全血粘度及血浆粘度明显下降。

以上所述,通过动物试验证实了嘉伦尿毒清胶囊的通腑泻浊、益气补肾等作用,与临床疗效取得一致的结果。

参考文献:

- [1] 吴淑荣. 化瘀丸的活血化瘀作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 1998, 4(3): 19-22.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993. 395-396.