

# 肾康宁对家兔 C-BSA 肾炎模型治疗作用研究

杨解人<sup>1</sup>, 丁伯平<sup>1</sup>, 陈国祥<sup>1</sup>, 洪宗元<sup>1</sup>, 黄家伦<sup>2</sup>, 陈 斌<sup>2</sup>, 毛德法<sup>2</sup>

(1. 安徽皖南医学院, 芜湖 241001; 2. 安徽芜湖凤凰松药业有限公司, 芜湖 241001)

**摘要:** 观察肾康宁对家兔 C-BSA 肾炎模型的治疗作用。结果表明肾康宁能明显降低 C-BSA 肾炎模型兔的尿蛋白、血清肌酐及血清尿素氮; 减轻肾小球肿胀、细胞增生、血栓形成及白细胞浸润、修复肾小球病理改变, 呈明显剂量依赖关系。

**关键词:** 肾康宁; C-BSA 肾炎模型; 家兔

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)06-0027-03

## The Effect of Shenkangning on Experimental C-BSA Glomerulonephritis Model in Rabbits

YANG Jie-ren, DING Bo-ping, CHEN Guo-xian, HONG Zong-yun,

HUANG Jia-luang, CHEN Bin, MAO De-fa

(1. Department of pharmacology, Wanan Medical College, Anhui Wuhu, 241001;

2. Fenghuangsong pharmaceutical co., Ltd, Anhui Wuhu, 241001)

**Abstract:** To study the effect of Shenkangning (SKN) on experimental C-BSA glomerulonephritis model on rabbits. Results indicate SKN could significantly decrease urine proteins, serum urinary nitrogen and serum creatinine, and could attenuate swelling of the glomerulus, hyperpiesia, thrombosis, leukocyte infiltration, recovering the function in the glomerulus, and was significant dose-dependent relationship.

**Key words:** Shenkangning; C-BSA glomerulonephritis model; Rabbits

肾康宁由黄芪、丹参、茯苓、泽泻、益母草、淡附片、锁阳、山药经加工制成复方片剂。具有温肾、益气、和血、渗湿等功效, 用于慢性肾炎、肾气亏损、肾功能不全所致腰酸、疲乏、畏寒及夜尿增多, 实验证明肾康宁对大鼠自身免疫性肾小球肾炎和阿霉素所致的大鼠实验性肾损伤有明显治疗效果<sup>[1]</sup>。本研究采用家兔 C-BSA 肾炎模型观察肾康宁的治疗作用, 其结果报告如下。

### 1 材料

**1.1 动物** 新西兰种大耳白兔, 9 周龄, 体重(2.3±0.3) kg, 雌雄各 24 只, 上海松江车墩镇实验动物良种场提供, 沪动合格证字 113 号。

**1.2 药物** 肾康宁片, 每粒 0.3g(2.02g 生药), 批号: 980719, 由芜湖第二制药厂制备和提供。地塞米松磷酸钠注射液(5mg/支), 批号: 960625, 江苏扬州制药厂。

**1.3 试剂** 天然牛血清白蛋白(第五部分, N-BSA), 含量 96~99%, 批号: 980601, 上海华美生物工程公司。1-乙基-3-(3-二甲胺丙基)碳化二亚胺盐酸盐, 批号: 9803042, 上海丽珠东风生物技术有限公司。无水乙二胺(EDA), 批号: 960810, 中国上海远东化学试剂厂。血清肌酐、血清尿素氮和总蛋白测定试剂盒由上海长征医学科学有限公司生产。

**1.4 剂量设置** 肾康宁片成人日用量为 0.064g/kg, 按动物系数折算, 家兔的有效量为 0.25g/kg, 以此为低剂量, 3 倍递增设置高(2.3g/kg)、中剂量(0.75g/kg)。

## 2 方法

**2.1 家兔 C-BSA 肾炎模型制备<sup>[2,3]</sup>** 家兔 40 只,耳缘静脉注射 C-BSA 10mg, 1 次/d, 共 5 周,第 6 周剂量加倍。测定 5、6 周的尿蛋白、血清肌酐、尿素氮、观察家兔 C-BSA 肾炎模型是否形成,在确定已形成后,根据肾炎严重程度均衡随机分成 6 组。每组 8 只。肾康宁 (SKN) 高、中、低组 (2.3、0.75、0.25g/kg), 阳性药地塞米松组 (0.1mg/kg), 模型对照组及正常对照组给等容量生理盐水, 各组均灌胃给药, 容量为 5ml/kg, 每日一次, 连续 1 个月。

**2.2 观察指标** 生物化学指标: 24h 尿蛋白定量 (双缩脲法)、血清肌酐 (苦味酸法) 及血清尿素氮 (二乙酰乙脲法)<sup>[4]</sup>, 模型形成前测 1 次, 确认模型形成后 (给药前) 及实验结束时

(给药 30d 后) 各测一次。每次均将家兔置代谢笼中收集 24h 尿量, 测 24h 尿蛋白含量; 耳缘静脉取血 1ml, 测血清肌酐及血清尿素氮。

**2.3 病理学检查** 实验结束时, 称家兔体重并处死, 取双侧肾脏, 称湿重, 求算肾脏系数; 并将两侧肾脏固定于 10% 甲醛中、HE 染色、行光镜检查。每例各选 5 个最大切面的肾小球, 计算直径和细胞数, 求均值和标准差。

**2.4 统计方法** 采用 EDST<sup>[5]</sup>, 以 *t* 检验比较各组间的显著性。

## 3 结果

**3.1 对尿蛋白的影响** 肾康宁各剂量组及地塞米松组家兔 24h 尿蛋白量均明显低于模型组。高、低剂量组间差异显著, 有明显的剂量相关性; 表明肾康宁口服 30d 对 24h 尿蛋白排出有明显的保护作用 (见表 1)。

表 1 肾康宁对 C-BSA 肾炎模型兔尿蛋白、血清尿素氮、血清肌酐的影响 (n=8,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量	项目	尿蛋白	尿素氮	肌酐
(g/kg)	(g/kg)		(mg/24h)	(mmol/L)	( $\mu$ mol/L)
正常组		药前	37.5 $\pm$ 11.0	7.82 $\pm$ 2.00	82.4 $\pm$ 13.61
		药后	26.6 $\pm$ 12.8	7.10 $\pm$ 1.95	79.8 $\pm$ 9.34
		变化值	10.9 $\pm$ 8.7*	0.72 $\pm$ 0.99	2.6 $\pm$ 6.48
模型组		药前	289.8 $\pm$ 105.4	14.30 $\pm$ 4.60	157.9 $\pm$ 21.26
		药后	310.2 $\pm$ 83.8	13.26 $\pm$ 2.33	160.2 $\pm$ 31.81
		变化值	-20.4 $\pm$ 29.9	1.04 $\pm$ 1.02	-2.30 $\pm$ 16.82
肾康宁	2.3	药前	297.9 $\pm$ 76.9	13.80 $\pm$ 3.20	160.0 $\pm$ 22.70
		药后	95.6 $\pm$ 32.5	7.98 $\pm$ 1.88	99.8 $\pm$ 16.48
		变化值	202.3 $\pm$ 46.1**##	5.82 $\pm$ 1.25**## $\Delta$	60.2 $\pm$ 15.51**## $\Delta$
肾康宁	0.75	药前	317.9 $\pm$ 68.4	14.26 $\pm$ 3.60	152.4 $\pm$ 27.32
		药后	128.0 $\pm$ 56.5	9.16 $\pm$ 2.31	111.6 $\pm$ 31.21
		变化值	189.9 $\pm$ 41.5**#	5.10 $\pm$ 1.17**#	40.8 $\pm$ 11.08**##
肾康宁	0.25	药前	278.5 $\pm$ 89.7	13.69 $\pm$ 2.85	149.2 $\pm$ 30.16
		药后	143.5 $\pm$ 25.8	10.10 $\pm$ 1.83	125.6 $\pm$ 14.92
		变化值	135.0 $\pm$ 37.3**	3.59 $\pm$ 1.46**	23.6 $\pm$ 10.36**
地塞米松	0.1mg	药前	311.4 $\pm$ 68.2	14.00 $\pm$ 4.02	154.0 $\pm$ 29.53
		药后	130.0 $\pm$ 33.8	10.18 $\pm$ 2.44	119.1 $\pm$ 15.42
		变化值	181.4 $\pm$ 50.8**	3.82 $\pm$ 1.50**	34.9 $\pm$ 11.23**

注: 与模型组相比\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; 与肾康宁低剂量组相比#  $P < 0.05$ , ##  $P < 0.01$ ; 与地塞米松相比 $\Delta P < 0.01$ 。(下同)

**3.2 对血清肌酐 (Cr) 及尿素氮 (BUN) 的影响** 肾康宁各剂量组及地塞米松组家兔血清肌酐及尿素氮明显低于模型组; 肾康宁高剂量组作用优于地塞米松; 高、低剂量组间差异显著, 亦呈现剂量依赖性。表明肾康宁对肾功

能有较好的保护作用 (见表 1)。

## 3.3 病理变化

**3.3.1 肾脏系数 (肾湿重/体重)** 肾康宁各剂量组及地塞米松组肾脏系数均小于模型组, 高、低剂量组间差异显著 (见表 2)。

表2 肾康宁对C-BSA 肾炎模型兔肾小球直径、细胞数及肾脏系数的影响( $n=8, \bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	肾小球直径( $\mu\text{m}$ )	细胞数 (个/肾小球)	肾脏系数 (g/kg)
正常组	等容量 NS	86.3 $\pm$ 13.0**	71.5 $\pm$ 14.7**	5.92 $\pm$ 1.12**
模型组	等容量 NS	134.2 $\pm$ 18.1	128.6 $\pm$ 16.5	12.21 $\pm$ 2.16
肾康宁	2.30	96.9 $\pm$ 11.4**## $\Delta$	75.3 $\pm$ 9.8**## $\Delta\Delta$	6.40 $\pm$ 1.93**##
	0.75	104.2 $\pm$ 16.1**#	89.1 $\pm$ 18.2**#	7.81 $\pm$ 1.98**#
	0.25	126.7 $\pm$ 15.2 $\Delta$	113.1 $\pm$ 14.6 $\Delta$	9.98 $\pm$ 1.62*
地塞米松	0.1mg	109.1 $\pm$ 14.1**#	95.1 $\pm$ 12.8**#	8.14 $\pm$ 2.18**

**3.3.2 肾小球直径及细胞数** 模型组肾小球肿胀明显,细胞增生、细胞数增加,肾康宁、地塞米松能明显减轻肾小球肿胀及细胞增生,高、低剂量间差异显著;且有明显剂量相关性;与地塞米松相比,肾康宁高剂量组作用优于地塞米松,中剂量组作用类似地塞米松,低剂量组弱于地塞米松(见表2)。

**3.3.1 病理组织学检查** 模型组肾皮质区大部分肾小球体积明显变大,肾小球内细胞数量增多,可见大量中性粒细胞浸润,近曲小管颗粒变性明显。小管上皮肿胀,部分肾小管可见蛋白管型,肾间质明显充血、水肿及炎症细胞浸润。其中部分肾小球内出现明显的胶原化,呈典型慢性肾小球肾炎变化;肾康宁高、中剂量及地塞米松组大部分肾脏内肾小球体积较模型组小,肾小球内毛细血管结构清晰,中性粒细胞浸润较少或缺如,肾小管颗粒变性较轻或无,肾间质部分轻度充血,仅有少量淋巴细胞浸润;肾康宁低剂量组大部分肾小球内病变与模型组比较有所好转,但远不如地塞米松组及高、中剂量组显著,个别肾脏炎细胞反应仍明显,部分肾脏病变好转与阳性组相似。表明肾康宁对C-BSA所致家兔肾实质损伤有较好的保护作用。

#### 4 讨论

慢性肾炎及肾病综合征主要表现为高蛋白尿、高度水肿、高脂血症及低蛋白血症。以脾肾两虚尤以阳虚为病变之本,以水湿、湿

热、瘀血阻滞为病变之标,故治疗上采用温肾补阳、益气固表、配以活血化瘀、清热利湿等法。肾康宁以黄芪益气固表、消蛋白尿为君药,锁阳、淡附片温肾补阳,丹参活血祛瘀共为臣药,泽泻、益母草、茯苓利水渗湿为佐药。诸药相须,共奏温肾、益气、和血、渗湿之功效。本研究选用家兔C-BSA肾炎模型为典型免疫复合物型肾炎,与人类免疫复合物型肾炎病理特征较相似。肾康宁能使C-BSA肾炎家兔的蛋白尿显著降低,水肿消退,升高血清白蛋白含量,降低血清肌酐和血尿素氮含量,消除肾小球肿胀,减少肾小球内细胞增生,恢复肾功能,该结果进一步证明肾康宁对C-BSA慢性肾炎具有明显治疗作用,其机理有待进一步研究。

#### 参考文献:

- [1] 谢强敏,吴希美,王砚,等. 肾康宁片对大鼠实验性慢性肾炎的作用[J]. 中药药理与临床, 1998, 14(4): 33.
- [2] 徐叔云,卞如濂,陈修. 药理实验方法学[M]. 第2版,北京:人民卫生出版社,1991. 1072.
- [3] 中华人民共和国卫生部药政管理局. 新药(西药)临床前研究指导原则汇编[S]. 1993, 96.
- [4] 朱忠勇. 实验医学检查学[M]. 北京:人民军医出版社,1991. 244, 259, 261.
- [5] 程能能,孙瑞元. 新药数据的统计处理及NDST程序[J]. 皖南医学院学报,1994, 13(增刊): 28~30.