

## 右归饮对慢性肾功能衰竭肾阳虚大鼠保护作用的研究

孙景波, 徐大基, 华 荣

(广东省中医院, 广东 广州 510120)

**【摘要】** 目的: 观察右归饮对慢性肾功能衰竭(肾衰)肾阳虚大鼠保护作用的机制。方法: 采用大鼠 5/6 肾皮质切除加丙硫嘧啶(PTU)灌胃造成慢性肾衰肾阳虚模型; 将模型大鼠按随机数字表法分为慢性肾衰模型组、右归饮组和假手术对照组。右归饮组大鼠制模的同时灌胃右归饮, 模型组和假手术对照组制模的同时灌胃等量凉开水, 每日 1 次, 连续 28 d。实验结束时测定各组大鼠血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)和血脂水平。结果: 右归饮能明显降低模型大鼠血清 BUN 和 Cr 水平 [BUN(13.65±1.37) mmol/L 比 (15.88±1.16) mmol/L, Cr(67.27±11.80) μmol/L 比 (85.92±13.93) μmol/L,  $P$  均 < 0.01]; 升高降低的甘油三酯 [TG(0.64±0.25) mmol/L 比 (0.40±0.10) mmol/L,  $P$  < 0.05]。结论: 右归饮对慢性肾衰大鼠模型有显著的保护作用。

**【关键词】** 动物模型; 肾功能衰竭, 慢性; 右归饮中药复方

中图分类号: R285.5; R256.5 文献标识码: A 文章编号: 1008-9691(2006)03-0139-03

**Study on protective effects of Yougui drink (右归饮) on rats with chronic renal failure and insufficiency of kidney-Yang (肾阳虚)** SUN Jing-bo, XU Da-ji, HUA Rong. Guangdong Traditional Chinese Medical Hospital, Guangzhou 510120, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective:** To observe the protective effects of Yougui drink (右归饮) on chronic renal failure rats with insufficiency of kidney-Yang (肾阳虚) and investigate its mechanisms. **Methods:** Chronic renal failure model with insufficiency of kidney-Yang was replicated by nephrectomy (5/6 renal cortex) and propylthiouracil (PTU) infused into the stomach. The model rats were randomly divided into three groups: model group, Yougui drink group and sham-operated group. Yougui drink group was given Yougui drink infused into stomach daily, while the other two groups were given equivalent water daily for 28 days. The pathological study of the kidney tissue was performed and the serum blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr) and lipid levels were determined after the experiment. **Results:** Yougui drink significantly decreased serum BUN and Cr levels and increased the reduced triglycerides (TG) in the rats compared to model group [BUN: (13.65±1.37) mmol/L vs. (15.88±1.16) mmol/L,  $P$  < 0.01; Cr: (67.27±11.80) μmol/L vs. (85.92±13.93) μmol/L,  $P$  < 0.01; TG: (0.64±0.25) mmol/L vs. (0.40±0.10) mmol/L,  $P$  < 0.01]. The difference was not significant in total cholesterol (TC), low density lipoprotein (LDL) and high density lipoprotein (HDL). **Conclusion:** Yougui drink shows significant protective effects on rats with nephrectomy-PTU-induced chronic renal failure.

**【Key words】** animal model; chronic renal failure; Yougui drink

大鼠 5/6 肾皮质切除致慢性肾功能衰竭(肾衰)模型是最常用的模型,丙硫嘧啶(PTU)是复制中医肾阳虚模型的主要方法,我们将上述两种方法结合复制慢性肾衰肾阳虚大鼠模型,并观察了温补肾阳的代表方药右归饮对该模型的保护作用,报告如下。

### 1 材料与方法

**1.1 材料:** 雄性 SD 大鼠 45 只, 平均体重(200±20)g, 购于广州中医药大学实验动物中心, 合格证号(粤检证字)第 2003A001。PTU 为广州市市桥药业

有限公司生产, 批号: 030801。右归饮药液由广东省中医院中药制剂实验室制备, 含生药 3.85 kg/L。血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)和血脂均使用全自动生化分析仪检测, 由广东省中医院检验科检测。

**1.2 动物分组、制模及给药:** 45 只动物按随机数字表法分成慢性肾衰肾阳虚模型组(20 只)、右归饮组(15 只)和假手术对照组(10 只)。采用大鼠 5/6 肾皮质切除加 PTU 制成慢性肾衰肾阳虚模型。方法: 大鼠以体积分数为 10% 的水合氯醛 300 mg/kg 腹腔麻醉, 仰卧位固定于无菌手术台上, 腹部正中切口 3 cm, 暴露右肾, 结扎肾动、静脉, 摘除右肾; 暴露左肾, 用眼科手术剪小心剪除肾皮质, 面积达整个肾皮

基金项目: 广东省自然科学基金资助项目(020769)

作者简介: 孙景波(1962-), 男(汉族), 河南洛阳人, 副研究员, 医学博士 (Email: sunjingbo@21cn.com)。

质的 5/6, 明胶海绵止血, 缝合切口。术后 2 d 开始对慢性肾衰肾阳虚模型大鼠加用右归饮 10 g/kg 灌胃, 每日 1 次, 连续 28 d。假手术对照组只做腹部正中切口, 暴露肾脏, 不进行肾摘除和肾皮质切除; 术后 2 d 开始灌胃凉开水 10 ml/kg, 每日 1 次, 连续 28 d。

**1.3 观察指标:** 实验结束时, 所有动物称重, 10% 水合氯醛 300 mg/kg 麻醉, 心脏采血 3 ml, 不抗凝, 全自动生化分析仪检测血清 BUN、Cr、血脂〔包括总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)〕。

**1.4 统计学处理:** 使用 PEMS 3.0《中国医学百科全书·医学统计学》统计软件包第 3 版, 用方差分析检验及非参数统计进行统计学分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 大体观察:** 整个实验过程中, 模型组共 8 只大鼠死亡, 动物表现出少动, 畏寒卷缩, 松毛, 毛无光泽。右归饮组 4 只大鼠死亡, 死亡动物眼圈和口鼻有血迹, 解剖见左肾萎缩、色黑。假手术对照组 1 只大鼠死亡, 死亡原因不明。

**2.2 大鼠血清 BUN 和 Cr 水平比较(表 1):** 慢性肾衰肾阳虚模型组血清 BUN 和 Cr 水平明显升高, 与假手术对照组比较差异均有显著性( $P$  均  $< 0.01$ )。与慢性肾衰肾阳虚模型组比较, 右归饮组血清 BUN 和 Cr 水平显著降低( $P$  均  $< 0.01$ )。

表 1 各组大鼠血清 BUN 和 Cr 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of serum BUN and Cr among groups( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数(只)	BUN(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)
假手术对照组	9	10.12 $\pm$ 0.71	52.00 $\pm$ 20.06
模型组	12	15.88 $\pm$ 1.16 $\Delta\Delta$	85.92 $\pm$ 13.93 $\Delta\Delta$
右归饮组	11	13.65 $\pm$ 1.37 $\Delta\Delta$	67.27 $\pm$ 11.80 $\Delta\Delta$

注: BUN 方差齐性检验, 各组方差齐 ( $\chi^2 = 3.352$ , 自由度  $\nu = 2$ ,  $P = 0.1871$ ); Cr 方差齐性检验, 各组方差齐 ( $\chi^2 = 2.618$ , 自由度  $\nu = 2$ ,  $P = 0.2701$ ); 与假手术对照组比较:  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与模型组比较:  $\Delta\Delta P < 0.01$

**2.3 大鼠血脂水平比较(表 2):** 慢性肾衰肾阳虚模型组血清 TC 和 HDL-C 水平明显升高, 血清 TG 水平明显降低, 与假手术对照组比较差异有显著性( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 血清 LDL-C 水平 3 组比较差异无显著性。右归饮组血清 TC 和 HDL-C 水平与模型组变化趋势相似, 两组比较差异无显著性( $P > 0.05$ ), 与假手术对照组比较显著升高( $P$  均  $< 0.01$ )。右归饮组血清 TG 水平与模型组比较显著升

高( $P < 0.05$ ), 与假手术对照组比较差异无显著性( $P > 0.05$ )。

表 2 各组大鼠血脂水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Comparison of blood lipid levels

组别	动物数(只)	among groups( $\bar{x} \pm s$ )				mmol/L
		TC	TG	LDL-C	HDL-C	
假手术对照组	9	1.23 $\pm$ 0.23	0.77 $\pm$ 0.19	0.60 $\pm$ 0.22	0.28 $\pm$ 0.08	
模型组	12	1.58 $\pm$ 0.40 $\Delta$	0.40 $\pm$ 0.10 $\Delta$	0.69 $\pm$ 0.12	0.97 $\pm$ 0.18 $\Delta\Delta$	
右归饮组	11	1.67 $\pm$ 0.20 $\Delta\Delta$	0.64 $\pm$ 0.25 $\Delta$	0.69 $\pm$ 0.07	0.99 $\pm$ 0.17 $\Delta\Delta$	

注: TC、HDL-C 方差齐性检验, 各组方差齐 ( $\chi^2 = 5.4992$ , 自由度  $\nu = 2$ ,  $P = 0.0640$ ); TG 方差齐性检验, 各组方差不齐 ( $\chi^2 = 7.2905$ , 自由度  $\nu = 2$ ,  $P = 0.0261$ ), 经秩和检验,  $P < 0.01$ ; 与假手术对照组比较:  $\Delta P < 0.05$ ,  $\Delta\Delta P < 0.01$ ; 与模型组比较:  $\Delta P < 0.05$

## 3 讨论

目前中医药防治慢性肾衰研究所采用的动物模型多是疾病模型, 未能结合中医证候特征进行研究。临床上多数慢性肾衰患者属于肾阳虚证候, 因此在慢性肾衰动物模型基础上建立慢性肾衰肾阳虚动物模型对中医药研究有重要意义, 为此我们进行了本研究。我们既往的研究显示, 益气补肾壮阳方药对腺嘌呤慢性肾衰大鼠模型有较好的改善作用, 间接说明该模型属于肾阳虚证候模型<sup>[1]</sup>。为了进一步验证温补肾阳法对慢性肾衰肾阳虚模型的改善作用, 我们参照文献[2,3]方法将大鼠 5/6 肾皮质切除慢性肾衰模型和 PTU 肾阳虚模型结合复制了慢性肾衰肾阳虚大鼠模型, 观察温补肾阳代表方药右归饮对该模型大鼠的保护作用。

中医认为, 慢性肾衰长期大量蛋白尿, 精微物质大量随小便排出, 不能正常滋养五脏, 导致脾肾虚损, 饮食不能化生精微, 反而酿为水湿痰浊, 故可见低蛋白血症、高脂血症。水湿痰浊之邪滞留, 浊阴之邪与脏腑功能受损互为因果, 恶性循环, 出现氮质血症<sup>[4]</sup>。本实验模型组大鼠血清 BUN 和 Cr 水平明显升高, 说明慢性肾衰模型是成功的, 大鼠表现为少动, 畏寒卷缩, 松毛, 毛无光泽, 证明为肾阳虚表现。右归饮组血清 BUN 和 Cr 水平较模型组显著降低, 说明右归饮对慢性肾衰肾阳虚模型大鼠有明显改善作用。慢性肾衰往往伴有血脂升高, 本实验中发现, 模型组血清 TC 水平明显升高, 但 LDL-C 水平无变化, HDL-C 水平显著升高, 说明血清 TC 水平明显升高主要是 HDL-C 水平升高形成的, 右归饮对该模型血清 TC 水平无明显影响; 与假手术对照组比较, 模型组血清 TG 水平显著降低, 与文献报道结果不一致<sup>[5]</sup>; 而右归饮组血清 TG 水平较模型组显

著升高,与假手术对照组比较差异无显著性。

综上所述,补肾壮阳治疗对不同方法复制的慢性肾衰模型均有较好的改善作用,反映出慢性肾衰与中医肾阳(气)虚有密切联系。对实验中血脂变化的不一致性,我们将进行进一步的研究。

#### 参考文献:

- [1]孙景波,华荣,曾星,等.用以药测证原理研究慢性肾衰大鼠模型的中医证候属性[J].现代中医药,2004,25:61.  
[2]何泽云,尤昭玲,谭元生.参麦注射液对肾 5/6 切除大鼠腹膜间皮

细胞的保护作用研究[J].中国中西医结合急救杂志,2001,8:134-136.

- [3]周瑾,涂晋文,邵朝弟.肾衰剂对急性肾功能衰竭大鼠保护及加速修复作用的动态研究[J].中国中医急症,2005,14:56-58.  
[4]孙元莹,郭茂松,张万祥,等.肾衰 3 号颗粒剂对阿霉素肾病大鼠转化生长因子- $\beta 1$  表达的影响[J].中国中西医结合急救杂志,2004,11:345-348.  
[5]赵玉庸,常风云,甄彦君,等.肾毒清对慢性肾功能衰竭大鼠血脂及内皮素影响的研究[J].中国中医基础医学杂志,2002,8:23.

(收稿日期:2006-02-21)

(本文编辑:李银平)

#### • 经验交流 •

## 马来酸桂哌奇特注射液治疗急性脑梗死 40 例

毛丽君

(中国中医研究院西苑医院神经内科,北京 100091)

【关键词】 克林澳;脑梗死,急性;血液流变学

中图分类号:R277.7 文献标识码:B 文章编号:1008-9691(2006)03-0141-01

用马来酸桂哌奇特注射液(克林澳)治疗急性脑梗死,报告如下。

### 1 病例和方法

1.1 病例:选择 2004 年 4--10 月本院住院的急性脑梗死患者 60 例,符合以下条件:①在高血压、动脉硬化基础上发生的急性脑梗死;②起病 72 h 以内;③首次发病;④均经 CT 或 MRI 确诊;⑤排除合并严重心脏病,严重肝、肾功能障碍,严重糖尿病,有精神病史或严重精神症状患者,严重失语或重度痴呆不能配合检查者。随机分为两组。治疗组 40 例中男 30 例,女 10 例;年龄 39~76 岁,平均 57.5 岁;对照组 20 例中男 15 例,女 5 例;年龄 45~78 岁,平均 62.0 岁。

1.2 治疗方法:两组基础治疗方法相同,并对患者进行对症处理。同时,治疗组给予克林澳 160 mg 加质量分数为 5% 的葡萄糖注射液 250 ml,每日 1 次静脉滴注(静滴);对照组给予血塞通注射液 20 ml 加 5% 葡萄糖注射液 250 ml,每日 1 次静滴。14 d 为 1 个疗程。

1.3 疗效判定:于治疗前及治疗后 1、7 和 14 d 按照中风病临床神经功能缺损程度评分标准及病残程度进行评分,治疗结束后用尼莫地平法进行疗效评分,分为基本痊愈(神经功能缺损程度评分

作者简介:毛丽君(1962-),女(汉族),北京人,副主任医师。

表 1 两组用药 14 d 后临床疗效比较

组别	例数(例)	基本痊愈	显效	有效	无效	总有效率
治疗组	40	2(5.0)	28(70.0)*	5(12.5)	5(12.5)	35(87.5)*
对照组	20	2(10.0)	5(25.0)	7(35.0)	6(30.0)	14(70.0)

注:与对照组比较:\* $P < 0.05$

表 2 治疗组治疗前后血液流变学指标变化( $\bar{x} \pm s$ )

时间	例数(例)	血黏度(mPa·s)	血浆黏度(mPa·s)	血小板聚集率(%)
治疗前	40	7.36 $\pm$ 3.86	3.85 $\pm$ 2.63	64.01 $\pm$ 19.99
治疗后	40	6.61 $\pm$ 2.96*	1.21 $\pm$ 2.65*	53.10 $\pm$ 18.90*

注:与治疗前比较:\* $P < 0.05$

减少 $>85\%$ ,病残程度 0 级)、显效(神经功能缺损程度评分减少 $>50\%$ ,病残程度 1~3 级)、有效(神经功能缺损程度评分减少 $>20\%$ )、无效(神经功能缺损评分减少 $<20\%$ )。

1.4 实验指标观察:治疗前及治疗后 14 d 查血常规、凝血 4 项、粪常规、心电图、血液流变学指标。

### 2 结果

2.1 两组临床疗效比较(表 1):治疗组显效率和总有效率均明显优于对照组( $P$  均 $<0.05$ )。

2.2 治疗组治疗前后血液流变学指标变化(表 2):治疗组用药后血黏度、血浆黏度和血小板聚集率指标差异均有显著性( $P < 0.05$ )。

2.3 不良反应:治疗组未出现白细胞减少、肝肾功能变化,也未见皮疹及过敏反应及其他不良反应出现。

### 3 讨论

克林澳是一种新型的神经保护剂,具有内源性腺苷增效和温和的钙通道阻滞双重作用,其中腺苷增效在该药中占主导地位,作用机制包括:①松弛血管平滑肌,加强血管扩张时效;②抑制中性粒细胞黏附,减轻炎症发生,改善微循环;③增加脑组织葡萄糖摄取能力,保护神经元;④提高神经元耐缺氧能力;⑤拮抗钙超载,提高脑细胞的抗缺血、缺氧能力;⑥增加红细胞的柔韧性和变能力,抑制血小板聚集,降低血液黏度。本组结果表明,克林澳治疗急性脑梗死的总有效率、显效率均明显优于对照组;治疗后血液流变学指标明显下降,表明克林澳对治疗急性脑梗死有明显作用,对神经功能恢复有很好的疗效,且无不良反应。

(收稿日期:2006-04-04)

(本文编辑:李银平)