

益肾降脂汤对慢性肾功能衰竭的实验研究

西安医科大学第二附属医院中医科(西安 710004) 周建雯* 刘 锐 杨世兴 乔成林 周清发

内容提要 用腺嘌呤灌胃造成大白鼠慢性肾功能衰竭动物模型,然后观察益肾降脂汤的疗效。结果治疗组动物精神和体重恢复良好,多尿情况好转,尿蛋白减少,血清尿素氮、肌酐下降,均优于恢复组。在肾脏病理检查方面,肾脏实质性损害虽未逆转,但代偿情况良好,未受损的肾单位代偿性肥大,病损部位以多核巨细胞和异物肉芽肿反应为主,间质淋巴细胞浸润,纤维化不明显。而恢复组病损严重,纤维化,说明益肾降脂汤可增强机体代偿适应能力,提高机体免疫力,促进蛋白合成,改善肾功能。对于从内科保守疗法着手治疗慢性肾功能衰竭是一有益的探索。

关键词 益肾降脂汤 慢性肾功能衰竭 腺嘌呤 代偿 异物肉芽肿

我科以往的工作表明,运用自拟益肾降脂汤治疗慢性肾功能衰竭(简称慢性肾衰)高脂血症,疗效满意,肾功能得到改善,血脂得以降低^{〔1〕}。为了探究其作用机理,笔者参考大浦彦吉^{〔2〕}、郑平东^{〔3〕}等方法,用腺嘌呤灌胃制造了大白鼠慢性肾衰模型,然后观察了益肾降脂汤的疗效。现将实验方法和结果报告如下。

材料与方法

一、实验材料

1.动物:SD系大白鼠,本校动物实验中心提供,体重170g左右,雌雄各半。饲料为市售固体饲料,饮用水均为自来水,自由摄食及进水。

2.试剂及药物:腺嘌呤:分子量135.13,中国科学院生物化学研究所上海东风制药厂产品,批号8910871。益肾降脂汤:其配方组成为:黄芪10g 冬虫夏草3g 绞股蓝总皂甙0.2g 葛根15g。由本校药厂制成散剂,每克含生药2.56g,用时将粉末溶于自来水(浓度为0.112g/ml)中。治疗组每只大鼠每天2ml灌胃。

二、实验方法

1.制作慢性肾衰动物模型:随机将大鼠分成造型组和对照组。造型组大鼠给予腺嘌呤共18天,按每日400mg/kg计算,将腺嘌呤加入自来水中成混悬液,约2ml/只灌胃;对照组则以等量自来水灌胃。

2.治疗方法:第20天开始将造型组大鼠再次随机分成治疗组(益肾降脂汤组)、恢复组(病理对照组)。并从第20天开始治疗组以益肾降脂汤灌胃,恢复组则

以等量自来水灌胃,每天灌胃1次,定时进行,共50天。

3.标本采集:灌药第19天将大鼠随机抽样,摘眼球采血法处死,分离血清,同时摘取肾脏作光镜、电镜分析,实验第70天(即治疗50天后)则将大鼠全部行乙醚麻醉,腹主动脉采血法处死,分离血清,同时摘取肾脏作光镜、电镜及生化测定。尿液采集方法是从上午9:00至次日上午9:00,以代谢笼收集24h尿液作各种生化测定。

4.观察项目:血清尿素氮、肌酐、钙、磷、脂质过氧化物、乳酸脱氢酶、谷胱甘肽过氧化物酶、碱性核糖核酸酶、维生素E含量,24h尿蛋白定量,尿中尿素氮、尿碱性核糖核酸酶,肾脏细胞色素C氧化酶,肾脏光镜、电镜观察。

结 果

一、一般情况

1.投予腺嘌呤1周后,大鼠明显消瘦,多饮多尿,精神萎靡,畏寒,体毛蓬松,干枯易脱,摄食亦减,第13天开始有大鼠陆续死亡,死亡前肌肉震颤、抽搐,尸检见肾脏肿大,呈白色,表面不平。

2.实验前大鼠体重均值为173.6g,投予腺嘌呤18天后体重均值为148.3g($t=9.67$, $P<0.001$),而对照组生长良好,体重均值为210.8g。

3.投以益肾降脂汤治疗1周后,该组大鼠精神明显振作,2周后体重渐恢复,而恢复组恢复较慢。治疗50天后治疗组体重均值为258.8g,恢复组为190.9g,对照组为354g。三者间差异均具显著性意义(P 均 <0.01)。

二、血清各种生化测定结果

1. 血清尿素氮、肌酐: 造型组投予腺嘌呤18天后大鼠血清尿素氮高达 $33.82 \pm 4.59 \text{ mmol/L}$, 对照组为 $5.68 \pm 0.54 \text{ mmol/L}$ ($t = 13.62, P < 0.001$); 肌酐值高达 $805.75 \pm 88.91 \mu\text{mol/L}$, 对照组为 $64.45 \pm 17.59 \mu\text{mol/L}$ ($t = 18.28, P < 0.001$)。投以益肾降脂汤治疗50天后尿素氮、肌酐均得以下降, 而恢复组略差, 见附表。

2. 血清钙、磷含量: 治疗后各组血清钙、磷含量均无明显差异。

3. 血清乳酸脱氢酶、维生素 E、谷胱甘肽过氧化物酶、脂质过氧化物、碱性核糖核酸酶测定结果, 经统

计各组间差异均无显著性意义。

三、尿量与尿液各种生化测定

投予腺嘌呤18天后大鼠尿量明显增加, 尿量为 $56.4 \pm 8.7 \text{ ml/24h}$, 对照组为 $21.8 \pm 2 \text{ ml/24h}$ ($t = 8.629, P < 0.001$); 尿素氮排泄增加, 为 $10.64 \pm 1.17 \text{ mmol/24h}$, 对照组为 7.78 mmol/24h ($t = 4.169, P < 0.01$); 而尿蛋白排泄则无显著性差异。治疗后, 治疗组尿量明显减少, 但仍高于对照组, 尿素氮排泄量也较多, 而尿蛋白排泄最少。恢复组尿量仍很多, 而尿素氮排泄量低于对照组, 见附表。

四、肾脏重量

附表 各组治疗50天后血清BUN、Cr及尿检比较 ($\bar{x} \pm S$)

组别	血清		尿		
	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	尿量(ml/24h)	BUN(mmol/24h)	尿蛋白(mg/24h)
治疗	$11.30 \pm 1.73^{**}$ (13)	132.42 ± 19.70 (13)	$32.0 \pm 5.61^{**}$ (5)	$11.30 \pm 2.87^{**}$ (5)	$20.88 \pm 3.41^{*}$ (5)
恢复	$16.53 \pm 3.30^{\Delta\Delta}$ (10)	$136.81 \pm 16.37^{\Delta}$ (10)	$54.6 \pm 3.97^{\Delta\Delta}$ (5)	$3.2 \pm 1.15^{\Delta\Delta}$ (5)	31.64 ± 7.74 (5)
对照	5.17 ± 1.26 (5)	118.53 ± 21.79 (5)	20.0 ± 1.41 (5)	8.0 ± 0.42 (5)	33.65 ± 8.56 (5)

注: () 内为动物数; 方差分析, 与对照组比较, $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$, 与恢复组比较, $*P < 0.05, **P < 0.01$

治疗后病理大鼠肾脏均呈白色, 表面不平, 体积较大。而正常大鼠肾脏体积小, 呈褐色, 表面光滑; 肾脏重量则各组间差异无显著性意义 ($F = 1.094, P > 0.05$)。但若以肾脏重量与体重之比的数据来比较, 治疗组为 $4.52 \times 10^{-3} \pm 1.13 \times 10^{-3}$, 恢复组为 $6.63 \times 10^{-3} \pm 1.17 \times 10^{-3}$, 对照组为 $2.84 \times 10^{-3} \pm 0.51 \times 10^{-3}$, 各组间差异有非常显著性意义 ($F = 12.196, P < 0.01$), 以恢复组高。

五、肾脏病理切片光镜、电镜观察

投予腺嘌呤18天后大鼠肾脏光镜检查见肾被膜下增厚, 肾小球结构基本正常。多数肾小管腔内可见草绿色团块状结晶物沉着, 尤以远曲小管明显, 部分肾小管上皮细胞肿胀、坏死、脱落, 间质散在炎症细胞浸润。电镜下见多数肾小管腔内有大量白色针状结晶物, 部分肾小管上皮细胞有空泡样变性, 细胞核肿胀、变形。

实验第70天的大鼠肾组织光镜下见未经治疗的情况下(恢复组), 病变呈灶状分布, 可见异物巨细胞(花环状排列的多核巨细胞)及异物肉芽肿, 有慢性炎细胞(淋巴细胞)浸润, 纤维化, 结缔组织增生, 病灶内的肾小管萎缩、变性; 邻近的部分肾单位则代偿性肥大、扩张。

治疗组也可见以上反应, 但萎缩变性病变较轻,

主要为异物巨细胞和异物肉芽肿反应, 慢性炎细胞浸润较多, 纤维化不明显。

讨 论

用腺嘌呤灌胃制造慢性肾衰大鼠模型, 投予腺嘌呤18天, 大鼠明显消瘦, 精神萎靡, 多饮多尿, 尿素氮、肌酐高值, 肾实质受损, 并出现部分大鼠因衰竭而死亡, 表明模型已确立。用益肾降脂汤治疗后尿素氮、肌酐下降, 同时改善了肾脏的浓缩功能, 减少了尿量, 增加尿素氮的排泄而减少尿蛋白的排泄, 增加了体重, 减少了大鼠死亡, 优于恢复组。说明其对肾功能改善的同时对整体机能的调节也是有效的。益肾降脂汤可能系一方面促进肾毒性物质的排泄, 另一方面促进蛋白质的合成, 减少尿素的产生, 促进尿素的循环利用从而起效的。

慢性肾功能衰竭的实质在于肾单位大量被破坏。尽管病因不一, 但末期病变均基本一致。大鼠投予腺嘌呤后, 因腺嘌呤通过黄嘌呤氧化酶的作用而形成极难溶于水的2, 8-二羟基腺嘌呤结晶沉积于肾小管中, 致肾小管堵塞, 上皮细胞坏死、脱落, 进而肾小管、肾小球萎缩, 变性。停用腺嘌呤后肾组织逐渐代偿, 恢复组可见异物巨细胞和异物肉芽肿反应, 其中吞噬的异物即腺嘌呤结晶, 纤维化, 未受累的肾小

球则代偿性肥大。而治疗组则以异物巨细胞和异物肉芽肿形成为主, 间质大量淋巴细胞浸润, 纤维化不明显, 且肾单位毁损情况较轻, 代偿良好。可见益肾降脂汤增强机体的代偿适应能力, 增强机体免疫特别是细胞免疫机能, 并抑制纤维组织的形成, 减缓了肾衰的过程。

益肾降脂汤由冬虫夏草、黄芪、绞股蓝、葛根组成。冬虫夏草为补肺肾名药, 能明显提高机体免疫机能。已有人报道用本品治疗慢性肾衰, 能有效地改善肾功能⁽⁴⁾。黄芪为补气名药, 能提高机体免疫机能, 并能利尿降压, 促进蛋白质的合成, 减少尿蛋白的排泄。绞股蓝为近年开发之中草药, 含多种人参皂甙, 具有提高机体免疫机能、抗肿瘤、降血脂等作用。葛根升清阳, 则清升而浊降, 且葛根含异黄酮成分, 能扩张血管, 改善血液循环。四药合用, 药性平补, 无

燥热寒凉之偏颇。能提高机体免疫力, 促进蛋白合成, 增强机体代偿适应能力, 改善肾功能。

(本实验曾得到我科雷小兵, 我校中西医结合研究所李广元教授, 杜晓阳研究员及全所同志, 电镜室陈明霞等同志, 病理科于林华讲师, 一附院生化室王刚, 刘红莉等同志的热情帮助, 谨谢)

参 考 文 献

1. 刘一志, 等. 益肾降脂片治疗慢性肾衰高脂血症30例. 陕西中医 1990; 11(6):247.
2. 大浦彦吉, 等. アデニン誘発慢性腎不全モデルラットの作製. 医学のありみ 1984; 130:729.
3. 郑平东, 等. 用腺嘌呤制作慢性肾功能衰竭动物模型. 中华肾脏病杂志 1989; (5)6:342.
4. 陈以平, 等. 冬虫夏草为主治疗慢性肾功能衰竭28例初步观察. 上海中医药杂志 1984; 2:11.

烟叶贴敷治疗鼓膜穿孔68例

海军职工医院五官科(安徽安庆市 246003) 张子孟

笔者于1986~1991年应用烟叶贴敷治疗鼓膜穿孔75耳, 疗效甚佳。

临床资料 本组68例(75耳), 男48例, 女20例。10岁以下1例, 11~30岁36例, 31~50岁22例, 51岁以上9例。其主要临床症状均为患耳听力差, 有时污水入耳易感染流脓。大穿孔(鼓膜穿孔直径>4mm)2耳, 中穿孔(鼓膜穿孔直径3~4mm)39耳, 小穿孔(鼓膜穿孔直径<3mm)22耳。

治疗方法 烟叶贴片制作: (1)取烟草稍嫩之叶片夹放在书中阴干, 然后剪成所需之大小圆片状浸泡在配制的中药酊剂中备用。(2)中药酊剂配制: 取黄芩、黄柏、黄连、乳香、没药、血竭、露蜂房各10g, 冰片6g, 浸泡在75%酒精500ml中, 1~2周后取滤液即成。

用法: (1)患者取坐位, 75%酒精棉球消毒外耳道皮肤, 再用1~2%地卡因小棉片贴敷在鼓膜表面进行表面麻醉, 约3~5min后取出棉片, 用50%三氯醋酸烧灼穿孔边缘上皮使成白色环状, 再用自制锄头状刮匙搔刮穿孔边缘及穿孔边缘内层粘膜约1mm, 形成新鲜创面。(2)滴抗菌药液1~2滴入中耳腔, 而后取备用之烟叶药片贴敷在鼓膜穿孔上使之封闭穿孔, 此时患者即感听力明显提高, 否则药片贴敷不妥, 需重新贴敷。疗程为2周贴敷1次。一般贴敷1

~3次穿孔闭合, 少数病耳贴敷5~6次。(3)如果鼓膜穿孔过大, 贴片易内陷不能封闭穿孔, 可先在中耳腔内放置适量含抗生素之明胶海绵内托, 再贴敷烟叶药片。

注意事项: 手术后预防感冒, 防止不正确之擤鼻; 隔日耳内点药1次, 保持药片湿润; 防止污水入耳; 1周后复诊检查药片在位情况, 如不在位, 可重新换贴药片, 在位良好者可在2周后再进行检查穿孔愈合情况, 此时可能穿孔闭合药片自行脱离或者穿孔缩小未闭合, 可继续贴敷药片。

结 果 本组75耳经治疗, 穿孔愈合63耳, 占84%, 无效者12耳, 占16%(包括大穿孔2耳, 中穿孔10耳)。

体 会 本法适应于中耳腔无肉芽、无胆脂瘤, 穿孔边缘残余鼓膜不能小于1mm; 听骨链完整, 功能良好, 试贴时听力提高; 咽鼓管功能良好。

烟叶药片的愈合机制与其它贴片一样, 能起支架搭桥作用, 并且能刺激新生鼓膜生长, 促使穿孔闭合, 但其药理作用尚待探讨。

如贴后感染, 贴片可自行脱离穿孔不影响中耳腔引流, 应暂停贴敷, 给予抗感染治疗, 待炎症消退后仍可再次贴敷。本法操作方便, 材料易取, 患者无痛苦, 值得推广应用。

showed that proteinuria in the treated group was decreased significantly, as compared to the control group ($P < 0.01$). Under light and electron microscope, although glomerular basement membrane was irregularly thickened and subepithelial dense electron deposits were found in both groups, but histopathologic damage in the treated group less than that of control one. In the treated group micro-thrombus, erythrocytes and platelets aggregation, leukocytes impaction were not seen within glomerular capillary. Also in the treated group mesangial cell proliferation and granulocyte infiltration were decreased significantly ($P < 0.01$) and there was no apparent glomerular fibrosis in former group.

Key words Immune complex in situ type, glomerulonephritis, Mai-Luo-Tong

(Original article on page 30)

Effects of Dachengqi Decoction (大承气汤) and Rhubarb on Cellular Electrical Activities in Smooth Muscle of Guinea-pig's Taenia Coli

Yang Wen-xiu(杨文修), Jin Zheng-gen(金正根), Tian Zai-shan (田在善)*, et al

Division of Biophysics, Nankai University, Tianjin (300071)

* *Tianjin Institute of Acute Abdomen with Integrated Traditional and Western Medicine, Tianjin*

The effects of Dachengqi decoction (DCQ) and Rhubarb (Rb) on spontaneous cellular electrical activities of guinea-pig's taenia coli has been studied by intracellular microelectrode technique. DCQ and Rb could both improve depolarization of cell membrane, speed up the burst of slow wave potential (when drug concentration was 1%, $P > 0.05$; 10% or 20%, $P < 0.05$), which was dose dependent. At the same concentration, the effects of Rb were more significant than that of DCQ. These results suggested that DCQ and Rb enhanced directly the cellular electrical excitability so as to strengthen the contraction of colon, is one of the mechanisms of these drugs in cellular level on diarrhea action. The ionic basis of the effects might be that DCQ and Rb reduced the K^+ conductance of cell membrane in rest state.

Key words Dachengqi decoction, Rhubarb, smooth muscle, microelectrodes, intracellular recording, slow wave potential, spike potential

(Original article on page 33)

Experimental Study on Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction —Yishen Jiangzhi Tang (益肾降脂汤) in Treating Chronic Renal Failure

Zhou Jian-xie (周建燮), Liu Rui (刘锐), Yang Shi-xing (杨世兴), et al

The Second Affiliated Hospital, Xi'an Medical University (710004)

In exploring the effect of treatment of supporting the body resistance on chronic renal failure, a chronic renal failure model of rat was created by gastropfusion of adenine and evaluation was made on the therapeutic effect of Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction (KILRD). The mental state and body weight of the treated group have recovered well with polyuria and proteinurea improving, BUN and Creatinine decreasing, which appeared to be superior to the naturally recovered group. Renal pathological examination showed that: although the renal parenchymal damage was not reversed but its compensation was satisfactory with compensatory hypertrophy appearing in unaffected nephron. The dominant reaction in the affected area was polynucleomacrocystosis, foreign body granulomatosis, and interstitial lymphocytic infiltration, the fibrosis was inevident, while the above-mentioned condition in the naturally recovered group was relatively more serious, with fibrosis being observed. It was indicated that KILRD could increase the compensatory capacity and immunity, promote protein synthetization and improve renal function. The study on KILRD proved to be a significant conservative medical treatment for chronic renal failure.

Key words Kidney Invigorating and Lipid Reducing Decoction, chronic renal failure, adenine, foreign body granuloma

(Original article on page 36)