

麻黄干浸膏及其单宁成份治疗慢性肾功能衰竭的实验研究

王国柱¹ 大浦彦吉²

内容提要 经口投入麻黄干浸膏及其单宁成分, 探讨对 Adenine 法诱发的慢性肾功能衰竭(肾衰)大鼠的治疗作用及其机制。结果发现: 同期投药及诱发后投药, 麻黄干浸膏能使肾衰大鼠血中尿素氮下降 37%、肌酐下降 35%、甲基胍下降 76%、胍基琥珀酸下降 83%、血磷下降 39%、血钙升高 28%, 尿中甲基胍排泄量平均降低 49%~65%。表明麻黄干浸膏可明显改善慢性肾衰大鼠的肾功能, 纠正高磷低钙血症, 特别是明显抑制甲基胍的产生, 其作用机制: (1)抑制了肌酐的产生。(2)抑制了羟自由基($\cdot\text{OH}$)的产生, 从而使甲基胍的产生量减少。提示麻黄有抑制氧自由基的作用。但是, 麻黄的单宁成分 Fraction 2 和 Fraction 3 则无改善慢性肾衰的作用。

关键词 麻黄 慢性肾功能衰竭 氧自由基 甲基胍 单宁

Experimental Study in treating Chronic Renal Failure with Dry Extract and Tannins of *Herba Ephedra* Wang Guo-zhu, Hikokichi OURA Postgraduate Dept., China Academy of TCM, Beijing (100091)

The effects of dry extract and tannin of *Herba Ephedra* on adenine-induced chronic renal failure in rats and their mechanisms of action have been studied. Dry extract of *Herba Ephedra* in dose of 10 mg, 20 mg and 30 mg/d with adenine (for 24 days) were administered to rats. After inducing renal failure (34 days), it reduced toxins in blood significantly. The action of 30 mg-dose was highly significant, BUN decreased by 37%, creatinine (Cr) 35%, methylguanidine (MG) 76%, guanidinosuccinic acid 83%, blood phosphate 39%, while blood calcium raised for 28%. But in 25mg and 45mg-dose, MG in urine decreased by 49%~65%. The mechanisms of action might be including (1) Inhibiting the production of Cr; (2) Inhibiting the production of hydroxyl free radical, blocking the conversion of Cr into creatol, thereby reducing, the production of MG from creatol. In conclusion, dry extract of *Herba ephedra* could improve renal function in adenine-induced chronic renal failure in rats, correct Ca and P disorder, and especially inhibit the production of MG. Fraction 2 and fraction 3 of *Ephedra* tannin had no effect on this renal failure model.

Key words *Herba Ephedra*, chronic renal failure, hydroxyl free radical, methyl guanidine, tannin

有报道说明, 麻黄干浸膏对正常大鼠的血中尿素氮(BUN)及总胆固醇有明显的降低作用⁽¹⁾。本实验采用经口投入麻黄干浸膏及其单宁成分, 观察其对实验性慢性肾功能衰竭(肾衰)大鼠的治疗作用及其机制。现将研究方法和结果报告如下。

材料和方法

1 动物 实验动物用 6 周龄 Wistar 系雄性大鼠(体重 200 g, 日本三协实验动物中心购入)。在每天 12 h 明暗各半(早晨 6 点点灯, 下午 6 点灭灯, 自动调节), 恒温恒湿(22℃, 60%)的动物室内饲养。

2 慢性肾功能衰竭动物模型的制作 自制 18% 酪蛋白普通饲料: 酪蛋白 18%, 玉米淀粉 57.9%,

¹中国中医研究院研究生部(北京 100091)

²日本富山医科药科大学和汉药研究所

蔗糖 15%，混合盐类 4%，混合维生素 1%，植物纤维素粉末 2%，胆碱钠 0.1%，大豆油肝油混合物 2%。每 100 g 普通饲料中加 0.75 g 腺嘌呤调匀制成 0.75%腺嘌呤实验饲料。大鼠先用普通饲料预备饲养 3 天，再随机分为对照组和治疗组，每组 6 只。每日定时供给药液和实验饲料(腺嘌呤摄入量约 350~400 mg/kg·d)，自由摄入。逐渐诱发慢性肾衰。饲养第 20 天时血中 BUN 约为 100 mg/dl，肌酐(SCr)约为 3.5 mg/dl，第 24 天时 BUN 约为 110 mg/dl，SCr 约为 5 mg/dl。

3 麻黄干浸膏的制作 将麻黄 100 g 放入 1000 ml 自来水的容器中(玻璃器皿)，按照中医的传统煎法，在 100℃煎煮 30 min 后，过滤减压浓缩(50℃)，滤液作冰冻干燥处理，获取褐色干粉末，回收率是 4.08%(1 g 粉末约相当于生药 25 g)。

4 麻黄干浸膏及其单宁成分的投入法
实验 1 麻黄干浸膏粉溶解于自来水，作为治疗组的饮料，在给予实验饲料的同时由大鼠自由饮用，3 组摄入量分别是 10、20、30 mg/只·d，连续 24 天后断头处死。对照组则单饮自来水。

实验 2 首先全部实验大鼠均给予实验饲料连续 24 天，再改换成普通饲料喂至第 34 天断头处死。在饲养到第 20 天时，尾静脉采血测 BUN，并以 BUN 值为标准分为对照组和治疗组。从第 20 天至第 34 天治疗组给予麻黄干浸膏水溶液，摄入量分别是 25 mg/只·d、45 mg/只·d。对照组仍单独以自来水作饮料。

实验 3 实验方法同实验 2。所不同的是改投麻黄的两种单宁成分 Fraction 2、Fraction 3(日本九州大学药学部生药学教研室提供)，用自来水溶解，治疗组的摄入量分别是 0.5、1、2、4 mg/只·d。

实验 2 和 3 只观察尿中甲基胍(MG)排泄量的动态变化，探讨麻黄干浸膏及其单宁成分对 MG 代谢的影响以及对氧自由基抑制作用。

上述 3 个实验每组均 6 只。每 2 天测 1 次麻黄饮料、饮水量和摄食量，每 4 天测 1 次体重。实验 2 和

3 分别自投药第 1 天(实验第 20 天)起，测 24 h 尿量(每只大鼠置于一个代谢笼内饲养)，直至断头处死。

5 血清和尿液中各种生化成分的测定

5.1 尿素氮 根据 urea indophenol 法用市售测定盒“DR-1900 BUN 试药”，580 nm 比色法定量。

5.2 血中肌酐、甲基胍、胍基琥珀酸(GSA) 取血清 500 μl 加 30%三氯醋酸(TCA)水溶液 250 μl 除蛋白，离心(3000 r/min, 15 min)，取上清液，用 pore size 0.22 μm 的滤纸过滤，其滤液用日本分光社制的 Jasco U-P 200 型高压液相色谱仪测定⁽²⁾。

5.3 尿中甲基胍 将原尿离心(3000 r/min, 10 min)，取上清液 0.5 ml，加 15%TCA 水溶液 2 ml，混匀。余下过程同血中 MG 测定法。胍类化合物混合标准液是用日本和光纯药工业株式会社制的标准液。

5.4 磷 根据 molybdenum 法用市售测定盒“Phosphor B-Test Wako”(日本和光纯药工业株式会社制)，690 nm 比色法定量。

5.5 钙 根据 orthocrenol-phthalein complex 法用市售测定盒“Calcinm C-Test Wako”(日本和光纯药工业株式会社制)，570 nm 比色法定量。

6 统计学处理 用 Student's t-test 法。

结 果

1 麻黄干浸膏对血中成分的影响 见附表。30 mg 治疗组与对照组相比各项指标均有明显改善，BUN 降低 37%，SCr 降低 35%，MG 降低 76%，GSA 降低 83%，血 P 降低 39%，血 Ca 则明显升高 28%，均有统计学意义。

10 mg 和 20 mg 治疗组也有显著的治疗作用，BUN 分别降低 22%、30%，SCr 17%、22%，MG 35%、47%，GSA 49%、44%，P 24%、16%。但血 Ca 改善不明显。表明麻黄干浸膏对改善尿毒症的高氮质血症、血中电解质及胍类化合物有显著效果。

2 麻黄干浸膏对尿中 MG 排泄量的影响 图 1、

附表 不同剂量麻黄干浸膏对血中成分的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	n	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	MG (μg/dl)	GSA (μg/dl)	P (mg/dl)	Ca (mg/dl)
对照	6	111.10±15.92	4.93±0.56	14.94±4.04	212.80±5.05	22.00±2.66	7.08±0.63
治疗 1	6	86.66±4.87 *	4.09±0.28*	9.71±0.89**	108.53±2.31**	16.72±0.17***	6.94±0.59
治疗 2	6	77.77±2.58**	3.85±0.34*	7.92±0.66**	119.17±3.85**	18.48±1.87*	7.72±0.82
治疗 3	6	69.90±6.57*	3.19±0.04*	3.65±0.27***	36.40±3.70***	13.30±0.24***	9.09±0.23***

注：治疗 1、2、3 组分别为麻黄干浸膏 10、20、30 mg/d·只；与对照组比，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ，*** $P < 0.001$

图2反映实验2麻黄干浸膏25 mg和45 mg治疗组(投药后第1~14天)尿中MG(u-MG)排泄量的动态变化。

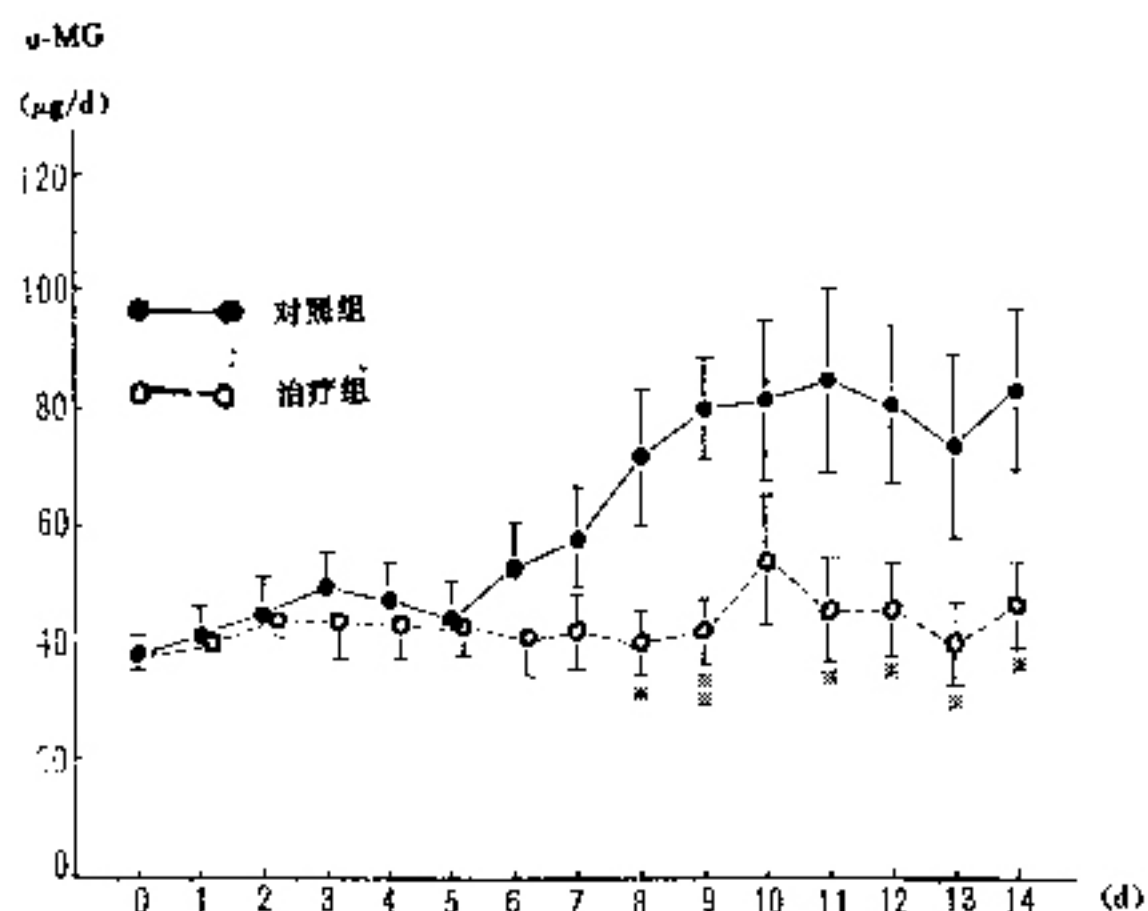


图1 麻黄干浸膏25 mg/d·只治疗组投药14天尿中MG排泄量动态变化与对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

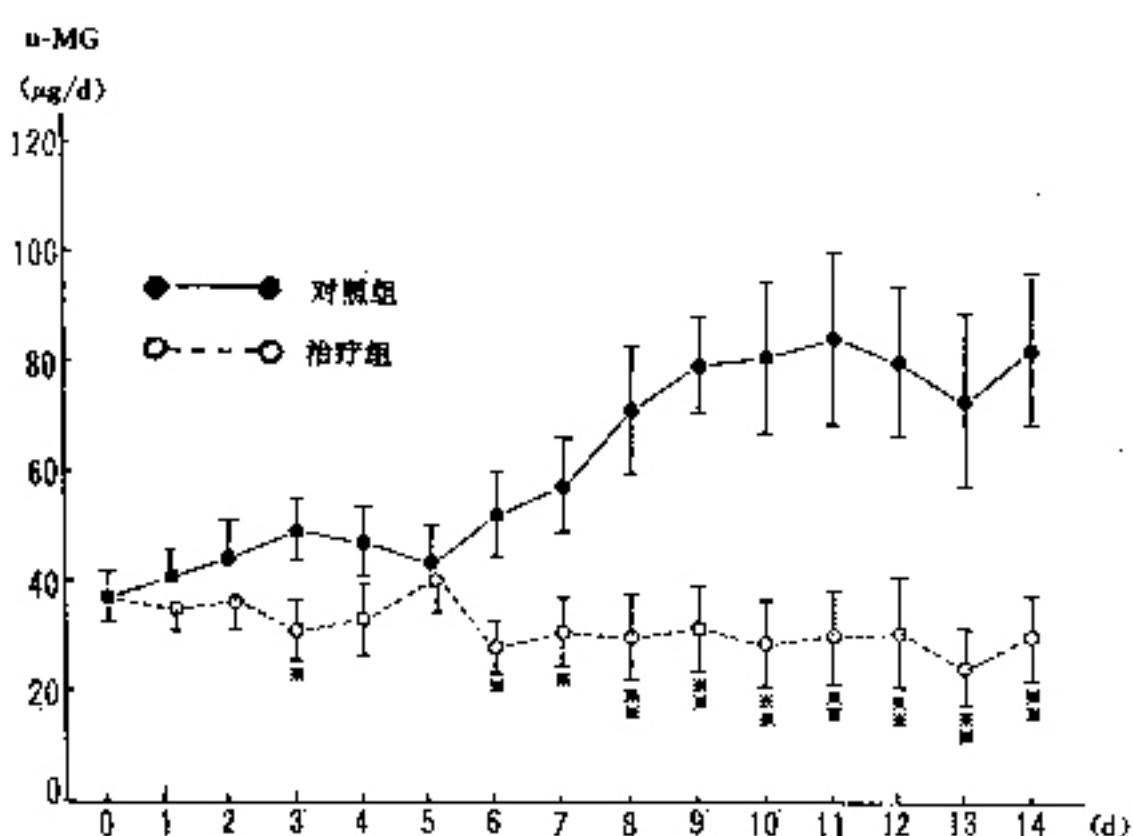


图2 麻黄干浸膏45 mg/d·只治疗组投药14天尿中MG排泄量动态变化与对照组比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

如图所示, 25 mg治疗组与对照组相比, 从投药第6天开始尿中排泄量有下降的趋势, 第8~14天呈有统计学意义的降低, 降低幅度为45%~50%。45 mg治疗组下降幅度更为明显。与对照组相比, 从投药的第1天起就呈下降趋势, 第6~14天显著降低。

实验1的30 mg治疗组从第14天开始, 尿中MG的排泄量也明显降低: 第14、16、18、20、22、24天分别降低45%、47%、32%、57%、59%和53%, 均有统计学意义。

实验3的麻黄单宁成份Fraction 2和Fraction 3的各治疗组, 尿中MG排泄量与对照组相对比, Fraction 3几乎没有变化, Fraction 2的0.5、1

mg/只·d 2组从投药后4天开始呈上升趋势, 第14天增加了23%。

讨 论

大黄、人参干浸膏对实验性慢性肾功能衰竭大鼠有明显的抑制作用⁽³⁾。尤其大黄显著降低血中BUN、SCr、MG、GSA, 改善高磷低钙血症, 促进尿中MG的排泄, 延长存活期, 全面改善尿毒症状况。但是, 大黄长期用于临床易使患者出现腹泻、腹痛、食欲不振、恶心、乏力加重, 畏寒等自觉症状, 不易坚持。故我们经过筛选十数种单味生药, 发现麻黄有类似大黄对尿毒症有明显的抑制效果。本次实验结果也证实了这一点。中医学认为麻黄性味辛微苦温, 入肺膀胱经, 功效发汗解表, 宣肺平喘利水。如本实验所示, 麻黄干浸膏对慢性肾衰大鼠的血中主要毒素BUN、SCr和MG, 磷和游离钙均有明显的抑制作用。此结果与大黄的作用一致。

在肾功能衰竭进展时, 毒性最强的MG大量产生, 由于肾脏受到严重的损害, 又不能排出体外, 致使MG大量蓄积, 加重尿毒症病情, 形成恶性循环。因此可以把MG作为比BUN和SCr更为重要的尿毒症代谢异常和判断病情的指标。MG的大量产生与体内(主要在肝肾)⁽⁴⁾缺氧、瘀血的状态下产生过量的氧自由基有关。MG的前驱物质是Cr, Cr主要与羟自由基($\cdot OH$)起反应, 产生Creatol, 再转变成MG。本实验证明麻黄对慢性肾衰大鼠体内的MG的产生有抑制作用。其机制可能是: (1)抑制了Cr的产生。(2)有清除氧自由基的作用, 抑制了Cr至Creatol的转变, 进而使Creatol到MG的产生量减少, 因为麻黄可显著提高SOD活性⁽⁵⁾。

本实验研究还证明, 麻黄的单宁成分Fraction 2和Fraction 3对尿中MG的排泄量无影响。提示麻黄对慢性肾衰大鼠的治疗作用不是这两种单宁成分, 而是一种综合效果及其他有效成分。

关于麻黄的副作用。由于麻黄含有麻黄碱, 对心血管系统有升高血压、兴奋心脏, 易引起心律失常、头晕、出汗等副作用, 成为在应用麻黄时必须考虑的问题。15年前日本学者报告过麻黄干浸膏对正常大鼠血中尿素氮有明显的抑制作用, 但25 mg/d·只腹腔投入量时, 5只实验大鼠全部死亡⁽¹⁾, 认为是麻黄碱的药理作用所致。本次实验则进行顺利, 各治疗组的大鼠无非正常死亡。是否说明在慢性肾衰的状态下, 机体的心血管系统对麻黄碱的耐受性明显增强, 或经口投入浓度稀释胃酸破坏, 使麻黄碱的效价降

低?有待进一步研究。

关于麻黄的煎服法。麻黄的临床应用首推汉代的著名医家张仲景。在《伤寒论》和《金匱要略》中,全部含有麻黄的方剂如麻黄汤、葛根汤、小青龙汤、麻黄连翘赤小豆汤、麻黄杏子甘草石膏汤等,麻黄都是先煎^[6]。现代由于考虑麻黄含有挥发油,又多用于发汗解表平喘,故常常改为后下。本实验表明,麻黄先煎(即久煎 30 min),仍可充分发挥其药效,佐证了仲景的麻黄煎服法。

(本实验在日本富山医科药科大学和汉药研究所进行)

参 考 文 献

1. 长泽哲郎, 涉谷真也, 大浦彦吉. ラット血清成分に及ぼす和汉药の影響. 日本药理学杂志 1979; 99(1): 71.

2. 东馆荣, 前庭哲也, 斎藤宗雄, 等. 体液中のグアニジン化合物の高感度迅速定量法. BUNSKI KAGAKU 1984; 1(33): 366.
3. 大浦彦吉, 郑海泳, 横泽隆子, 等. 实验的腎不全ラットに対する温脾汤構成和汉药の效果. 日本和汉医药学会志 1985; 2(2): 351.
4. Nakamura K, Lenaga K, Yokozana T, et al. Production of methylguanidine from creatinine via creatol by active oxygen species: Analyses of the catabolism in vitro. Nephron 1991; (58): 42.
5. 清水寛, 土屋浩一郎, 櫻井弘, 等. 镇痛、消炎作用を有する汉方方剂のスーパーオキシドジスムターゼ様活性. 日本和汉医药学会志 1990; 7(1): 54.
6. 汉·张仲景. 伤寒论. 上海: 上海科学技术出版社, 1983: 35、31、40、262、64.

(收稿: 1992—02—21 修回: 1994—04—29)

复方丹参注射液治疗咽异感症疗效观察

伍启刚 戴熙善 李全胜

我们采用复方丹参注射液咽后壁粘膜下注射治疗咽异感症 33 例, 经对照观察, 疗效满意。

临床资料 66 例患者均有咽部异物感、浮球感或干燥感, 病程 3 个月~4 年, 平均 5.3 个月。全部病例经过详细病史询问、耳鼻咽喉科检查、X 线检查、纤维胃镜及体检, 均无阳性体征, 符合咽异感症诊断标准(李宝实主编. 中国医学百科全书·耳鼻咽喉科学, 第 1 版. 上海: 上海科学技术出版社, 1980; 141)。随机分成两组: 治疗组 33 例, 男 10 例, 女 23 例, 年龄 29~54 岁, 平均 42.7 岁, 平均病程 5.4 月。对照组 33 例, 男 12 例, 女 21 例, 年龄 30~55 岁, 平均年龄 43.2 岁, 平均病程 4.9 个月。两组具有可比性。

治疗方法 用 1% 地卡因溶液行口咽部粘膜表面麻醉, 2% 红汞溶液涂拭咽后壁粘膜。治疗组取复方丹参注射液 2 ml (上海第一制药厂生产, 每 2 ml 相当于丹参、降香各 2 g), 用 5 ml 注射器及 5 号针头抽取, 行咽后壁正中粘膜下注射 1 ml 至皮丘状隆起。对照组同法行咽后壁粘膜下注射生理盐水 1 ml (江苏吴江县制药厂生产, 每 ml 内含氯化钠 9 mg)。行咽

后壁粘膜下注射时不宜太深, 以防误入咽后隙。4 天注射 1 次, 注射 4 次为 1 疗程, 治疗组和对照组均注射 2 个疗程。

结 果 疗效标准: 显效: 自觉咽部异感症状消失, 半年内不复发者; 有效: 自觉咽部异感症状明显减轻者; 无效: 自觉咽部异感症状无明显变化者。结果: 治疗组 33 例中, 显效 18 例, 有效 11 例, 无效 4 例, 总有效率 87.88%。对照组 33 例中, 显效 5 例, 有效 13 例, 无效 15 例, 总有效率 54.55%。两组比较, 治疗组总疗效明显优于对照组, $\chi^2=7.39$, $P<0.01$, 差异有非常显著意义。未发现副作用。

讨 论 西医学认为咽异感症与植物神经功能失调、高粘血症、精神因素等有关。中医学认为, 咽异感症与气滞血瘀、痰气凝结等有关。很多研究表明, 丹参具有扩张微血管口径, 降低血液粘度, 改善血液流变性, 具有改善微循环的作用。复方丹参注射液咽后壁粘膜下注射治疗本组咽异感症, 发挥了丹参活血化瘀, 改善咽部粘膜微循环的作用, 且局部用药, 药效增加, 疗效提高, 临床显示出较好的疗效。

(收稿: 1994—02—16 修回: 1994—05—16)