

肾康颗粒治疗慢性肾小球肾炎的主要药效学研究

岳 南¹,只德广,赵益桂,苏 雅

(天津药物研究院新药评价中心,天津 300193)

摘要:目的 观察肾康颗粒对慢性肾小球肾炎的治疗作用。方法 采用家兔 C-BSA 肾炎、大鼠 Heymann 肾炎、大鼠高黏滞血症及大鼠利尿等实验模型,观察、测定相应的实验指标。结果 肾康颗粒明显降低 24 h 尿蛋白的量、血清肌酐及尿素氮水平;抑制肾小球直径和肾小球细胞数的增加;抑制高分子右旋糖酐所致大鼠全血黏度及血浆比黏度的升高;具有明显的利尿作用。结论 肾康颗粒对动物慢性肾炎有明显的治疗作用。

关键词:肾康颗粒;C-BSA 肾炎;Heymann 肾炎;高黏滞血症;利尿

中图分类号:R285.5; R983 文献标识码:A 文章编号:1674-5515(2009)03-0155-05

Pharmacodynamic study of therapeutic effects of Shenkang Particles on chronic glomerulo-nephritis

YUE Nan, ZHI De-guang, ZHAO Yi-gui, SU Ya

(Center for Drug Evaluation and Research in Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: Objective To evaluate the therapeutic effects of Shenkang Particles on chronic glomerulo-nephritis. **Methods** C-BSA induced nephritis in rabbits, Heymann nephritis in rats, hyperviscosity in rats, and diuretic test in rats were used to investigate the effect of Shenkang Particles on the experimental indicators. **Results** Shenkang Particles could significantly decrease urinary protein in 24 h, serum creatinine and blood urea nitrogen, and inhibited the increasing of diameter and cells of glomerulus, increasing of whole blood viscosity and plasma viscosity induced by high molecular dextran. Shenkang Particles showed also diuretic effect significantly. **Conclusion** Shenkang Particles has obvious therapeutic effect on animals with chronic nephritis.

Key words: Shenkang particles; C-BSA nephritis; heymann nephritis; hyperviscosity; diuresis

慢性肾小球肾炎(简称慢性肾炎)是一种由多种原因、多种病理类型组成的原发于肾小球的一组疾病,治疗困难,预后较差。临床研究显示,中药的多靶点、多途径的作用对慢性肾小球肾炎有独特的治疗优势,具广阔的临床应用前景。肾康颗粒由黄芪、川芎等多味中药组成,具有补肾益气、活血化瘀、清热利湿等功效,临床用于治疗慢性肾小球肾炎。根据该药功能主治,对其进行主要药效学研究,并初步研究了其作用机制。

1 材料

1.1 动物

家兔,大耳白种,体质量 2~2.5 kg,雌雄兼用;Wistar 大鼠,雌雄兼用,均由天津药物研究院动物室提供,合格证号:津动质字第 001 号。

1.2 药品

肾康颗粒由天津药物研究院提供,每克干粉含

3.7 g 生药,批号 SK1101,用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC)配成合适浓度的混悬液使用;醋酸地塞米松片,天津力生制药厂生产,批号 991208。复方丹参片,石家庄市华龙药业股份有限公司生产,批号 201001。双氢氯噻嗪片,天津力生制药厂提供,批号 000821。

1.3 仪器

BRL-500 E 型锥板黏度计,日本产;TU-1800/1800S 紫外-可见分光光度计,北京普析通用仪器有限责任公司产品;Olympus Au640 全自动生化分析仪,日本产。

2 方法

2.1 肾康颗粒对 C-BSA 所致家兔慢性肾小球肾炎的影响^[1-2]

选用大耳白家兔 70 只,雌雄兼用,体质量 2~2.5 kg,观察 2 周后取血测定造模前血清肌酐、尿素

氮,收集24 h尿液进行尿蛋白定量,然后开始造模。除正常组外,每只家兔每日耳iv 10 mg的C-BSA(C-BSA的制备参照文献[2]方法,等电点为8.4,用前以pH为7.4的磷酸缓冲液配成合适浓度供iv用),连给5周,第6周剂量加倍。造模结束后,取血测定肌酐、尿素氮,收集24 h尿液进行尿蛋白定量。按尿蛋白定量、血清肌酐及尿素氮水平分为模型对照组,肾康颗粒3、1.5、0.75 g(生药)/kg(以下简称g/kg)剂量组,阳性对照药醋酸地塞米松0.05 mg/kg剂量组,另设正常对照组,共6组。动物ig给药,每次5 mL/kg,每天1次,连给5周,模型组给予等容量0.5%CMC。评价指标:1)24 h尿蛋白的量:造模前定量检测1次,造模开始后每周定性检查1次,造模结束时定量检测1次,去除造模不理想的家兔,给药后每周定量检测1~2次。2)血清肌酐及尿素氮水平:分别于造模前、造模后及给药结束时采用贝克曼42型自动生化分析仪测定。3)病理学检查:实验结束后,处死动物,取肾脏,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,HE染色,光镜检查,每例各选5个最大切面的肾小球,计量肾小球直径和细胞数。

2.2 肾康颗粒对大鼠 Heymann 肾炎的影响^[3-4]

选用Wistar大鼠,雌雄兼用,体质量170~200 g,ip同种免疫复合物(同种免疫复合物的制备,选用Wistar大鼠,雌雄兼用,体质量150~200 g,击昏后打开腹腔,自肾动脉插入针头,用生理盐水反复冲洗至肾色转白后,摘下肾脏,取肾皮质5 g研成匀浆,与弗氏完全佐剂混匀成10 mL,加生理盐水20 mL制成),两周1次,每次2 mL,直至出现蛋白尿,表明造模成功。将造模成功的大鼠按24 h尿蛋白的量、血清肌酐及尿素氮水平分为模型对照组,阳性对照药醋酸地塞米松0.07 mg/kg剂量组,肾康颗粒6、3、1.5、1 g/kg 4个剂量组,另设正常对照组,共7组。动物ig给药,每次1 mL/100 g,每天1次,连给4周,模型对照组给予等容量1%CMC。评价指标:1)将大鼠放入代谢笼中取尿,测定24 h尿蛋白的量。造模前检测1次,并去除不正常动物;造模过程中,每周检测1次;给药后,每周检测1~2次。2)血清肌酐及尿素氮水平:分别于造模前、造模后及给药结束时采用贝克曼42型自动生化分析仪测定。3)病理学检查:实验结束时,处死动物,取肾脏,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,HE染色,光镜检查,每例各选5个最大切面的肾小球,计量肾小球直径和肾小球细胞数。

2.3 肾康颗粒对高分子右旋糖酐所致大鼠高黏滞血症模型的影响^[5]

选用雄性Wistar大鼠,体质量220~250 g。将大鼠随机分为6组(每组10只):给药组分别ig肾康颗粒6、3、1.5 g/kg,阳性药组ig复方丹参(药丸)2 g/kg,给药容积均为1 mL/100 g,模型组给予等容量0.5%CMC,另设正常对照组。每天给药1次,连给2周。于末次给药后1 h,除正常对照组外,其余各组均iv 10%高分子右旋糖酐(相对分子质量 3×10^5)注射液1 mL/kg,造成高黏滞血症模型。10 min后,腹主动脉取血,以3.8%枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与全血的比为1:9),在BRL-500 E型锥板黏度计上测定全血黏度,在HDN-A红外多切变率黏度计上测血浆比黏度。

2.4 肾康颗粒对大鼠利尿作用的影响^[6]

选用预选合格的雄性Wistar大鼠(2 h内的排尿量超过所给水负荷的40%),体质量180~200 g。将动物随机分为5组(每组10只):给药组分别ig肾康颗粒6、3、1.5 g/kg,连给5 d;阳性对照药组于实验前ig双氢氯噻嗪8 mg/kg一次,给药容积均为1 mL/100 g;正常对照组给予等容量0.5%CMC。实验前1天,禁食不禁水15 h后,按2 mL/100 g给大鼠ip生理盐水,并轻压下腹使膀胱排空,然后各组ig相应物质。放大鼠于代谢笼中,收集不同时间的尿液。

3 结果

3.1 肾康颗粒对C-BSA所致家兔慢性肾小球肾炎的作用

3.1.1 对24 h尿蛋白的影响

造模前绝大部分动物尿蛋白检测为(-),个别处于(±)水平,24 h尿蛋白的量各组之间无明显差异。造模3周后,各组尿蛋白均不同程度地处于(+)~(++)水平,并随造模时间的增加,尿蛋白逐渐增强,至造模结束的时候,尿蛋白均处于(++)~(+++)水平,正常对照组始终为(-),个别为(±)。定量检测结果显示,造模结束后24 h,尿蛋白的量明显高于正常对照组,表明造模成功;给药后3周,与模型对照组比较,肾康颗粒3、1.5 g/kg明显降低24 h尿蛋白的量,给药后5周,肾康颗粒3、1.5、0.75 g/kg,均明显降低24 h尿蛋白的量,醋酸地塞米松0.05 mg/kg亦有相似作用,见表1。

3.1.2 对肌酐水平的影响

造模前,各组肌酐均正常,且无明显差异;造模

结束后,与正常对照组比较,各给药组肌酐均明显增加;给药后5周,与模型对照组比较,肾康颗粒3 g/kg、醋酸地塞米松0.05 mg/kg组肌酐明显下降,其余各组肌酐未受明显影响,见表2。

3.1.3 对尿素氮的影响

表1 肾康颗粒对C-BSA肾炎家兔24 h尿蛋白的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前尿蛋白的量/(mg·L ⁻¹)		给药后不同时间点24 h尿蛋白的量/(mg·L ⁻¹)				
		造模前	造模后	1周	2周	3周	4周	5周
正常	-	67.7±25.5(10)	75.2±22.3(10)	79.2±21.8(10) ◇4.0±24.0	99.0±26.3(10) ◇23.8±26.4▲	119±40.8(10) ◇44.4±43.4▲	98.8±32.4(10) ◇23.5±28.2▲	102.6±28.3(10) ◇27.4±40.8
模型	-	67.8±38.9(10)	1662±614△△△(10)	1463±461(10) ◇-198±322	1428±404(10) ◇-234±425	1229±395(10) ◇-433±659	975±364(10) ◇-760±652▲▲	796±247(9) ◇-940±601▲▲
肾康颗粒	3	81.2±18.3(10)	1771±619△△△(10)	1461±625(10) ◇-310±317▲	1273±338(10) ◇-497±519▲	895±268*(10) ◇-876±439▲▲▲	564±207***(10) ◇-1207±598▲▲▲	401±154****(9) ◇-1373±750▲▲▲
	1.5	77.8±41.4(10)	1744±686△△△(10)	1608±774(10) ◇-136±409	1206±578(10) ◇-538±515▲▲	855±318*(10) ◇-889±763▲▲	609±293*(10) ◇-1136±829▲▲	475±220***(10) ◇-1269±680▲▲▲
	0.75	68.7±29.3(10)	1606±585△△△(10)	1468±572(10) ◇-138±342	1337±538(10) ◇-270±522	1107±613(10) ◇-499±775	718±541(9) ◇-820±695▲▲	511±284*(9) ◇-1027±581▲▲▲
地塞米松	5×10 ⁻⁵	78.0±26.8(10)	1744±845△△△(10)	1688±585(10) ◇-56±463	1475±806(10) ◇-269±543	829±331*(9) ◇-809±582▲▲	534±211***(8) ◇-988±709▲▲	411±766***(8) ◇-1111±802▲▲

1)与正常组比较:△△△P<0.001;与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01 ***P<0.001; 与造模后比较:▲P<0.05 ▲▲P<0.01

▲▲▲P<0.001

2)括号内为动物数(治疗过程中有部分动物死亡),◇表示给药后与造模后(给药前)的差值,下表同。

表2 肾康颗粒对C-BSA肾炎家兔血清肌酐、尿素氮的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)			血清尿素氮/(mmol·L ⁻¹)		
		造模前	造模后	给药后	造模前	造模后	给药后
正常	-	1077±160(10)	1134±82.6(10)	1104±64.5(10) ◇-29.6±109	62.7±7.5(10)	64.7±11.7(10)	63.6±10.5(10) ◇-1.1±18.6
模型	-	1096±130(10)	1315±128△△△(10)	1334±159(9) ◇3.1±173	64.2±19.4(10)	71.6±15.2(10)	95.0±33.2(9) ◇24.4±43.8
肾康颗粒	3	1115±122(10)	1471±141△△(10)	1134±211*(9) ◇-352±298▲▲	61.1±10.3(10)	77.3±19.7(10)	63.3±9.5(9)* ◇-14.2±21.4
	1.5	1088±167(10)	1357±207△△(10)	1245±129(10) ◇-113±199	664±12.3(10)	71.0±15.6(10)	77.6±15.8(10) ◇6.6±18.9
	0.75	1076±171(10)	1360±188△△(10)	1236±96.0(9) ◇-123±201	74.8±26.5(10)	76.1±10.6(10)	76.0±13.4(9) ◇1.9±20.5
地塞米松	5×10 ⁻⁵	1030±233(10)	1348±168△△(10)	1089±138(8)** ◇-234±243▲	63.9±14.9(10)	74.3±16.3(10)	103±23.3(8) ◇35.4±23.0▲▲

与正常组比较:△△P<0.01 △△△P<0.001; 与模型组比较: *P<0.05 **P<0.01; 与造模后比较:▲P<0.05 ▲▲P<0.01

3.1.4 病理组织学检查

正常对照组肾脏基本正常;模型组肾病变明显,肾小球肿胀,直径加大,内皮细胞和系膜细胞增殖、肿胀,部分可见以分叶核为主的白细胞浸润,肾小管浊肿及脂肪变性;与模型组比较,醋酸地塞米松组、肾康颗粒组肾病变较轻,肾小球直径加大及肾小球细胞数的升高受到明显抑制,见表3。

3.2 肾康颗粒对大鼠 Heymann 肾炎的影响

3.2.1 对24 h尿蛋白量的影响

造模前各剂量组大鼠24 h尿蛋白的量无明显

造模前,各剂量组尿素氮均正常,且无明显差异;造模结束后,与正常对照组比较,各给药组尿素氮有增加的趋势,但无明显差异;给药后5周,与模型对照组比较,肾康颗粒3 g/kg剂量组尿素氮明显下降,其他各剂量组均未受到明显影响,见表2。

表3 肾康颗粒对C-BSA肾炎家兔肾小球直径及细胞数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	肾小球直径/ μm		肾小球细 胞数/个
			正常	模型	
正常	-	10	80.6±3.17		41.26±1.65
模型	-	9	139.9±8.95△△△		96.62±12.34△△△
肾康颗粒	3	9	106.8±10.37***		59.37±14.17***
	1.5	10	108.1±13.78***		63.08±13.71***
	0.75	9	126.4±12.07*		73.33±15.14**
地塞米松	5×10 ⁻⁵	8	101.9±12.70***		52.0±9.80***

与正常组比较:△△△P<0.01; 与模型组比较: *P<0.05

P<0.01 *P<0.001

差异;造模后与正常组相比,模型组、各剂量组尿蛋白均明显增加,并持续4周以上。给药后2周与模型组比较,肾康颗粒6、3、1.5 g/kg组24 h尿蛋白的量明显降低,肾康颗粒1 g/kg组大鼠24 h尿蛋白也于给药后3周明显降低,地塞米松0.075 mg/kg亦有相似作用,见表4。

3.2.2 对肌酐的影响

造模前、造模后及给药后,各剂量组的肌酐均无

明显改变,见表5。

3.2.3 对尿素氮的影响

造模前,各剂量组尿素氮均正常,无明显差异;造模后,与正常组比较,各给药组尿素氮明显增加;给药4周后,与模型组比较,肾康颗粒各剂量组尿素氮无明显差异,地塞米松0.075 mg/kg能明显降低尿素氮水平,见表5。

3.2.4 病理组织学检查

表4 肾康颗粒对大鼠 Heymman 肾炎24 h尿蛋白量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	给药前尿蛋白的量/(mg·L ⁻¹)		给药后不同时间内24 h尿蛋白的量/(mg·L ⁻¹)			
		造模前	造模后	1周	2周	3周	4周
正常	-	27.7±10.7(12)	29.8±8.8(12)	30.5±14.4(12) ◇0.8±13.6	32.7±14.4(12) ◇3.0±15.8	31.1±10.1(12) ◇1.3±14.1	36.4±11.4(12) ◇6.6±12.3
模型	-	33.5±15.3(12)	149±43.4△△△(12)	140±41.3(12) ◇-8.6±40.6	159±33.0(12) ◇10.3±49.2	160±45.9(11) ◇13.2±60.4	150±45.4(11) ◇3.7±68.3
肾康颗粒	6	32.9±10.9(12)	145±31.0△△△(12)	118±42.5(12) ◇-26.1±29.3▲	121±29.4** (12) ◇-23.4±12.1▲▲▲	104±29.7** (12) ◇-40.2±28.5▲▲▲	96.2±32.4** (12) ◇-48.4±24.2▲▲▲
	3	34.3±12.2(12)	145±39.1△△△(12)	124.6±40.9(12) ◇-20.7±25.1▲	122±36.1*(11) ◇-25.9±19.9▲▲▲	111±29.7** (10) ◇-37.0±38.8▲▲	95.7±20.2** (10) ◇-48.1±35.7▲▲▲
	1.5	30.0±12.8(12)	149±48.0△△△(12)	124±30.2(12) ◇-25.3±30.1▲	127±30.3*(11) ◇-26.7±43.2	118±27.8*(11) ◇-35.1±48.9▲	107±24.6** (10) ◇-49.8±44.2▲▲
	1	28.7±9.2(12)	147±38.8△△△(12)	131±57.6(12) ◇-15.3±51.3	137±45.4(11) ◇-10.4±43.7	120±40.4*(11) ◇-27.9±43.4	114±18.5*(11) ◇-34.2±45.4▲
地塞米松	7.5×10 ⁻⁵	29.5±9.5(12)	140±37.2△△△(12)	137±60.1(12) ◇-6.8±48.4	125±43.8*(12) ◇-19.2±43.8	105±27.1** (11) ◇-42.9±37.8▲▲	95.5±19.0** (10) ◇-61.0±46.2▲▲▲

与正常组比较:△△△ $P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ * $P < 0.01$; 与造模后比较: ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ ▲▲▲ $P < 0.001$

表5 肾康颗粒对 Heymman 肾炎大鼠血清肌酐、尿素氮的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血清肌酐/(μmol·L ⁻¹)			血清尿素氮/(mmol·L ⁻¹)		
		造模前	造模后	给药后	造模前	造模后	给药后
正常	-	499±67.4(12)	602±91.4(12)	620±71.7(12) ◇17.6±155.1	66.8±7.3(12)	63.3±13.0(12)	54.1±12.3(12) ◇-9.2±19.7
模型	-	565±66.1(12)	643±55.9(12)	655±42.3(11) ◇6.6±73.8	70.6±14.3(12)	90.1±15.9△△△(12)	89.9±10.8(11) ◇0±16.0
肾康颗粒	6	517±54.0(12)	647±48.6(12)	633±47.8(12) ◇-13.1±64.1	65.9±21.1(12)	81.2±15.9△△△(12)	85.3±9.2(12) ◇4.1±11.3
	3	505±79.4(12)	648±62.4(12)	616±89.5(10) ◇-37.2±110.7	61.4±13.6(12)	95.6±0.1△△△(12)	83.2±28.4(10) ◇-3.6±28.1
	1.5	521±54.2(12)	631±76.1(12)	672±42.7(10) ◇28.4±73.5	66.6±12.0(12)	84.9±19.6△△△(12)	82.0±11.7(10) ◇0.6±14.9
	1	546±65.1(12)	641±69.9(12)	648±65.7(11) ◇38.8±66.1	59.5±17.0(12)	99.9±29.5△△△(12)	80.7±14.7(11) ◇0.2±31.4
地塞米松	7.5×10 ⁻⁵	528±76.4(12)	674±55.0(12)	669±47.8(10) ◇-10.9±68.5	69.8±11.7(12)	89.1±17.9△△△(12)	67.6±11.5(10)** ◇-17.4±20.1▲

与正常组比较:△△ $P < 0.01$ △△△ $P < 0.001$; 与模型组比较: *** $P < 0.001$; 与造模后比较: ▲ $P < 0.05$

正常组肾脏基本正常;模型组肾脏病变明显,肾小球肿胀,直径加大,内皮细胞和系膜细胞增殖、肿胀,部分可见以分叶核为主的白细胞浸润,肾小管浊肿及脂肪变性;与模型组比较,醋酸地塞米松组、肾康颗粒给药组肾脏病变较轻,肾小球直径加大及肾小球细胞数的升高得到明显抑制,见表6。

3.3 肾康颗粒对高分子右旋糖酐所致高黏滞血症大鼠全血黏度及血浆比黏度的影响

与正常组比较,模型组各切速的全血黏度、血浆比黏度明显升高,表明造模成功。肾康颗粒6、3 g/kg 明显抑制各切速下的全血黏度、血浆比黏度的升高,1.5 g/kg 能降低低切速下的全血黏度,表明肾

康颗粒具有明显的抗高黏滞血症作用,见表7。

表6 肾康颗粒对Heymann肾炎大鼠肾小球直径及细胞数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	肾小球直径/ μm	肾小球细胞数/个
正常	—	12	90.4±3.90	52.4±6.04
模型	—	11	133.0±13.2△△△	100.2±15.6△△△
肾康颗粒	6	12	107.2±8.09***	76.7±12.5***
	3	10	107.7±7.89***	62.2±9.04***
	1.5	10	108.5±6.65***	59.0±13.0***
	1	11	113.5±4.18***	76.9±13.0**
地塞米松	7.5×10 ⁻⁵	10	99.3±5.62***	55.4±8.02***

与正常组比较:△△△ $P<0.01$;与模型组比较:*** $P<0.01$

*** $P<0.001$

表7 肾康颗粒对高黏滞血症大鼠全血黏度及血浆比黏度的影响($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	全血黏度/(mPa·s)				血浆比黏度
		7.5 s ⁻¹	18.8 s ⁻¹	37.5 s ⁻¹	75 s ⁻¹	
正常	—	7.2±0.89	4.23±0.92	3.6±0.73	3.32±0.54	1.36±0.25
模型	—	14.1±3.73△△△	8.57±2.10△△△	6.89±1.48△△△	5.79±0.94△△△	2.86±0.33△△△
肾康颗粒	6	8.76±0.90**	5.11±0.60***	4.66±0.34***	4.15±0.24***	2.00±0.42***
	3	9.40±1.44**	5.83±0.69**	5.02±0.61**	4.29±0.56***	2.18±0.44**
	1.5	10.26±1.84*	6.7±1.09*	5.82±0.78	5.12±0.67	2.61±0.51
复方丹参	2	10.02±1.42**	6.74±0.62*	5.65±0.57*	4.88±0.38*	2.46±0.41*

与正常组比较:△△△ $P<0.001$;与模型组比较:/* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$

表8 肾康颗粒对大鼠的利尿作用($\bar{x} \pm s$, n=10)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	不同时间尿量/mL				
		0~1 h	1~2 h	2~3 h	3~4 h	4~5 h
正常	—	0.91±0.31	0.78±0.32	0.63±0.27	0.52±0.26	0.56±0.26
肾康颗粒	6	1.90±0.86△△	2.54±0.60△△△	1.24±0.53△△	0.89±0.46△	0.65±0.19
	3	1.55±0.58△△	1.98±0.96△△	1.07±0.41△	0.77±0.23△	0.62±0.18
	1.5	1.30±0.44△	1.65±0.49△△△	0.94±0.23△	0.67±0.22	0.59±0.31
双氢氯噻嗪	8×10 ⁻³	2.03±0.93△△	3.08±0.80△△△	2.14±0.52△△△	1.51±0.49△△△	0.95±0.37△

与正常组比较:△ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ △△△ $P<0.001$

细血管壁上的窗孔与网眼被破坏,导致尿中出现蛋白,尿蛋白的量反映了肾小球的病变程度。Heymann肾炎是被动性自身免疫肾小球肾炎,此模型发病迅速,重现性好,症状及临床病理学变化与人的膜性肾炎很相似。

血液的高凝状态在慢性肾小球肾炎的发病中起重要作用,它破坏了正常的血液循环,不利于病变肾脏的修复。同时,肾内毛细血管的阻塞、塌陷也促使肾小球逐渐纤维化,进一步加重血瘀的程度,导致更严重的微循环障碍,加速肾功能的恶化。本实验结果显示,肾康颗粒明显抑制高分子右旋糖酐所致大鼠全血黏度及血浆比黏度的升高,表明具有明显的活血化瘀作用,推测肾康颗粒治疗慢性肾小球肾炎与改善动物血液高凝状态有关,可能是试药减少了CIC的形成,抑制已形成的CIC在基底膜等的沉积。慢性肾小球肾炎动物的肾脏滤过功能较差,影响有毒物质的排出,导致血清肌酐、尿素氮升高,进

3.4 肾康颗粒对大鼠的利尿作用

与正常组比较,肾康颗粒6、3、1.5 g/kg均有明显的利尿作用,并持续至4 h,且随剂量增加,作用增强,见表8。

4 讨论

家兔C-BSA肾炎模型是异种血清免疫复合物性肾小球肾炎模型,为目前研究治疗慢性肾小球肾炎药物的首选模型。慢性肾小球肾炎是一种与免疫介导有关的炎性病变,血液循环中免疫复合物(CIC)在肾小球基底膜的沉积,引起炎性增生,使毛

一步加重肾脏病变。肾康颗粒明显的利尿作用能促使有毒物质的排出,改善肾功能。

肾康颗粒上述药效的综合作用,使其明显降低24 h尿蛋白的量、血清肌酐及尿素氮水平;抑制肾小球直径和肾小球细胞数的增加,对实验性慢性肾小球肾炎有明显的治疗作用。本试验的结果与功能主治基本相符,深入的作用机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] 章友康,王叔咸,杜学海,等.用阳离子化牛血清白蛋白制作原位免疫复合物型肾炎模型[J].中华肾病杂志,1985,1(1):7-9.
- [2] 中华人民共和国卫生部药政管理局.中药新药研究指南:药学、药理学、毒理学[M].北京:人民卫生出版社,1994.
- [3] 徐淑云.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1991.
- [4] 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:药学、药理学、毒理学[M].北京:人民卫生出版社,1993.
- [5] 毛腾敏.以活血化瘀的预防性治疗检测大白鼠急性血瘀模型[J].北京医科大学学报,1987,19(4):234-236.
- [6] 陈奇.中医药理研究方法学[M].北京:人民卫生出版社,1993.

(收稿日期 2008-11-21)