

## 分清化浊胶囊对阿霉素肾病大鼠的影响

周正国, 岳永花, 刘光珍\*

山西省中医药研究院, 山西 太原 030012

**摘要:** **目的** 观察分清化浊胶囊对阿霉素肾病大鼠的影响及其可能的作用机制。**方法** 将雄性 SD 大鼠随机分为 6 组 (对照组, 模型组, 阳性对照组, 分清化浊胶囊低、中、高剂量组), 除对照组外, 其余各组大鼠采用尾 iv 阿霉素法制成阿霉素肾病大鼠模型, 第一次尾 iv 阿霉素 (4 mg/kg) 1 周后, 第二次 iv 阿霉素 (3.5 mg/kg)。造模成功后, 对照组和模型组 ig 生理盐水, 阳性对照组 ig 黄葵胶囊混悬液; 其余治疗组 ig 分清化浊胶囊混悬液。每日一次, 疗程 4 周。观察大鼠一般情况, 在给药前、给药 7、14、21、28 d 测定 24 h 尿蛋白定量, 末次给药后, 测定大鼠血清总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr), 并观察大鼠肾脏病理变化。**结果** 治疗前, 与对照组比较, 各治疗组尿蛋白定量有显著差异 ( $P < 0.01$ ), 说明造模成功; 阳性组、分清化浊胶囊各剂量组均能显著降低尿蛋白 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较, 分清化浊胶囊高、中剂量能升高 TP、ALB 水平 ( $P < 0.01$ )。分清化浊胶囊高、中剂量对 TG 及 TC 有降低作用 ( $P < 0.01$ )。各治疗组对肾功能指标 BUN、Cr 无明显影响。各治疗组肾脏病变程度较模型组有明显减轻。**结论** 分清化浊胶囊可以显著降低阿霉素肾病大鼠尿蛋白、TC、TG; 明显升高阿霉素肾病大鼠 TP、ALB 水平, 减轻肾脏病理损害。

**关键词:** 分清化浊胶囊; 阿霉素; 肾病; 黄葵胶囊

中图分类号: R692 R983 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2012)06-0427-04

## Effects of Fenqing Huazhuo Capsule on Adriamycin-induced nephrosis rats

ZHOU Zheng-guo, YUE Yong-hua, LIU Guang-zhen

Shanxi Institute of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030012

**Abstract: Objective** To study the effect and the possible mechanism of Fenqing Huazhuo Capsule (FHC) on Adriamycin-induced nephrosis rats. **Methods** Sixty SD rats were randomly divided into six groups (control, model, positive control, low-, mid-, and high-dose FHC groups), all the rats except those in the control group were tail-intravenously injected with Adriamycin to establish the animal model, in 4 mg/kg for the first time and one week later in 3.5 mg/kg for the second time. After the model establishment, rats in the control and model groups were ig administered with physiological saline, rats in the positive control group were ig administered with Huangkui Capsule suspension, and rats in the other treatment groups were ig administered with FHC suspension, once daily for four weeks. The situation of the rats was observed, 24 h urinary protein was determined before administration; On the day 7, 14, 21, and 28 after the last administration, the total protein (TP), albumin (ALB), total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG), blood urea nitrogen (BUN), and creatinine (CR) in serum were determined after the last administration, and the pathological changes in kidney were observed. **Results** Before the treatment, the urine protein of each treatment group was significantly different ( $P < 0.01$ ) compared with the control group; the urinary protein could be significantly reduced ( $P < 0.01$ ) in the positive control and FHC treatment groups. Compared with the model group, the contents of TP and ALB in the high- and mid-dose FHC groups could be increased ( $P < 0.01$ ). The levels of TG and TC in the high- and mid-dose FHC groups could be reduced. There was little effect on the index of renal function in the treatment groups, which indicated that the pathological changes of kidney could be significantly reduced. **Conclusion** Each dosage of FHC could decrease the contents of the urinary protein, TC, and TG, increase the contents of TP and ALB in serum, and lighten the pathological lesion of kidney.

**Key words:** Fenqing Huazhuo Capsule (FHC); Adriamycin; nephrosis; Huangkui Capsule

慢性肾脏病 (CKD) 是由各种原发性或继发性肾脏病导致肾功能损害的一系列症状和代谢紊乱组成的临床综合征, 蛋白尿是各种肾脏疾病的一个主要临床表现和诊断指标。蛋白尿是肾实质损害的结

收稿日期: 2012-09-29

基金项目: 国际合作计划 (2009DFA31350)

作者简介: 周正国, 在读研究生, 从事中药药理研究。Tel: 13935116284 E-mail: 13935116284@163.com

\*通讯作者 刘光珍, 教授, 硕士研究生导师, 从事中药新药药理研究。Tel: (0351)4669005 E-mail: gzh4668933@163.com

果, 而其一旦出现又会进一步加重肾脏损害, 持续性大量蛋白尿可导致肾小球高滤过, 加重肾小管间质损伤, 促进肾小球硬化及肾间质纤维化, 因此如何有效减少尿蛋白是保护肾脏、延缓肾功能衰竭的关键之一。

分清化浊胶囊(FHC)是刘光珍教授通过传统中医药理论结合现代药理研究, 运用清热利湿、凉血化瘀法研制开发的中药制剂, 阿霉素所致实验性肾损伤模型, 其病理变化与临床表现符合人类的微小病变型肾病(MCN), 是一个国际公认的动物模型<sup>[1-3]</sup>。本实验以经典阿霉素肾病模型为研究对象, 通过测定24 h尿蛋白, 肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)等肾功能指标, 总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)等生化指标, 同时结合肾脏病理指标, 观察分清化浊胶囊对阿霉素肾病大鼠的影响, 并探讨其可能的作用机制, 为指导临床应用提供一定的实验依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

健康雄性SD大鼠60只, 体质量(180±20)g, 由中国医学科学院实验动物研究所提供, 许可证号SCXK(京)2009-0008。

### 1.2 药物与试剂

注射用盐酸多柔比星(阿霉素, ADR, 浙江海正药业股份有限公司, 10 mg/瓶, 批号110303), 用生理盐水配制成2 mg/mL溶液。

黄葵胶囊(阳性对照药, 江苏苏中药业集团股份有限公司, 批号10060902), 用蒸馏水配制成0.1 g/mL混悬液。分清化浊胶囊(组方: 白花蛇舌草、牛膝、鬼箭羽、萆薢、桑螵蛸、猪苓等, 由山西省中医药研究院药剂科提供, 批号20101209), 配制为高、中、低3种剂量溶液。

TC和TG试剂盒(批号分别为2011100025、201100010), 由浙江东瓯诊断产品有限公司提供。考马斯亮蓝试剂盒(批号20120220)、Cr试剂盒(批号20120215)、BUN试剂盒(批号20120113)和ALB试剂盒(批号20120216), 由南京建成生物工程研究所提供。

### 1.3 仪器

大鼠代谢笼, 721紫外-可见分光光度仪、净化工作台、离心机。

### 1.4 实验分组与模型制备

健康雄性SD大鼠60只, 适应性喂养5 d, 查

尿蛋白定性试纸阴性, 随机分为6组, 即对照组, 模型组, 阳性对照组, 分清化浊胶囊高、中、低剂量组, 每组10只。除对照组外, 其他组大鼠采用尾iv分两次给药造模, 第一次尾iv ADR 4 mg/kg, 1周后, 第二次注射ADR 3.5 mg/kg, 第二次注射ADR 1周后收集尿液, 用蛋白尿试纸检测出尿蛋白, 说明模型制备成功。对照组采用相同方法注射相同体积的生理盐水。

### 1.5 给药

造模成功后, 阳性对照组ig给予黄葵胶囊1 g/(kg·d)(按人用剂量的15倍确定), 分清化浊胶囊低、中、高剂量组分别ig给药0.5、1(按人用剂量的15倍确定)、2 g/(kg·d), 用蒸馏水配成混悬液ig给药, 剂量为10 mL/kg, 对照组、模型组给予等量生理盐水, 每日一次, 连续给药28 d。

### 1.6 观察指标

**1.6.1 一般情况** 观察大鼠的精神状态、体质量、体毛、进食量、饮水量、二便及活动情况。

**1.6.2 尿液指标测定** 于给药前、给药的第7、14、21、28天, 早晨8点分别置大鼠于代谢笼中, 留取24 h尿量, 测定各阶段尿液中24 h尿蛋白定量。

**1.6.3 血生化指标** 给药结束后第2天, 各组大鼠麻醉后经腹主动脉采血, 分离血清。血清TP、TG、TC、Cr、BUN、ALB等检测按试剂盒说明书操作。

**1.6.4 肾脏病理指标** 处死大鼠后, 每组随机选取3只大鼠左肾, 取肾皮质, 经10%福尔马林固定、乙醇脱水、石蜡包埋后, 制成4 μm厚的石蜡切片, 采用HE染色, 光镜下观察肾组织的变化情况。

### 1.7 统计学处理

实验数据 $\bar{x} \pm s$ 表示, 应用SPSS17.0统计软件进行统计学处理, 多组间数据采用方差分析, 两两比较采用LSD-*t*检验。

## 2 结果

### 2.1 一般情况

实验期间对照组大鼠活动自如, 反应灵活, 皮毛致密、光滑, 饮水进食正常, 二便及体质量均正常。自造模第4天起, 各组大鼠出现不同程度的精神萎靡, 活动迟缓, 皮毛无光泽, 进食及饮水量减少, 体质量下降。其中阳性对照组、分清化浊高、中、低剂量组在给药1周后进食饮水量逐渐增加, 体质量逐渐增加, 皮毛渐显光泽, 但较对照组仍有差异。

### 2.2 分清化浊胶囊对24 h尿蛋白定量的影响

结果显示, 治疗前, 各治疗组尿蛋白定量与对

照组比较有显著差异 ( $P < 0.01$ ), 提示造模成功; 在给药 7 d 时, 各治疗组尿蛋白定量低于模型组 ( $P < 0.05$ ), 在给药 14、21、28 d 后, 分清化浊胶囊各剂量组与模型组相比尿蛋白定量均明显降低 ( $P < 0.01$ )。表明分清化浊胶囊有降低尿蛋白的作用, 结果见表 1。

### 2.3 分清化浊胶囊对血清总蛋白、白蛋白的影响

结果显示, 给药后, 模型组大鼠 TP、ALB 明显低于对照组 ( $P < 0.01$ ), 分清化浊胶囊中、高剂量组

TP、ALB 显著高于模型组 ( $P < 0.01$ ), 低剂量组能升高 TP、ALB ( $P < 0.05$ ), 表明分清化浊胶囊有升高 TP 和 ALB 的作用, 见表 2。

### 2.4 分清化浊胶囊对 TG、TC 的影响

结果显示, 模型组 TC、TG 明显高于对照组 ( $P < 0.01$ ), 分清化浊胶囊中、高剂量组与模型组相比显著降低 ( $P < 0.01$ )。分清化浊胶囊低剂量能降低 TC、TG ( $P < 0.05$ ), 表明分清化浊胶囊有降低 TG、TC 的作用, 见表 3。

表 1 分清化浊胶囊对 24 h 尿蛋白定量的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Effect of FHC on 24 h urinary protein ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	给药前	给药 7 d	给药 14 d	给药 21 d	给药 28 d
对照	—	9.52±2.83	9.54±2.67	9.57±3.63	9.60±1.41	9.51±3.53
模型	—	34.77±3.02**	76.58±7.33**	92.30±6.54**	127.50±4.06**	131.61±5.49**
黄葵胶囊	1	32.70±2.83**	51.30±12.01 <sup>▲</sup>	72.80±8.22 <sup>▲</sup>	76.44±1.79 <sup>▲▲</sup>	75.78±3.81 <sup>▲▲</sup>
分清化浊胶囊	0.5	31.46±4.87**	62.92±6.05 <sup>▲</sup>	77.54±3.50 <sup>▲▲</sup>	82.60±8.16 <sup>▲▲</sup>	78.70±7.28 <sup>▲▲</sup>
	1	30.22±4.94**	57.54±1.59 <sup>▲</sup>	74.43±4.32 <sup>▲▲</sup>	74.98±7.88 <sup>▲▲</sup>	76.34±3.31 <sup>▲▲</sup>
	2	31.46±7.15**	55.89±6.00 <sup>▲</sup>	72.44±3.87 <sup>▲▲</sup>	75.14±6.96 <sup>▲▲</sup>	75.47±6.00 <sup>▲▲</sup>

与对照组比较: \* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: <sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$ , 下表同

\* $P < 0.05$  \*\* $P < 0.01$  vs control group; <sup>▲</sup> $P < 0.05$  <sup>▲▲</sup> $P < 0.01$  vs model group; same as below

表 2 分清化浊胶囊对血清 TP、ALB 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Effects of FHC on TP and ALB in serum

( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	TP/(g·L <sup>-1</sup> )	ALB/(g·L <sup>-1</sup> )
对照	—	61.92±11.96	34.00±3.29
模型	—	28.39±13.72**	12.26±3.76**
黄葵胶囊	1	57.42±14.35 <sup>▲▲</sup>	19.73±4.95 <sup>▲▲</sup>
分清化浊胶囊	0.5	41.91±22.68 <sup>▲</sup>	13.31±3.52 <sup>▲</sup>
	1	51.63±9.18 <sup>▲▲</sup>	22.02±5.32 <sup>▲▲</sup>
	2	57.86±12.54 <sup>▲▲</sup>	28.96±3.07 <sup>▲▲</sup>

表 3 分清化浊胶囊对 TG、TC 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 3 Effects of FHC on TC and TG in serum

( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	0.69±0.13	3.51±0.31
模型	—	2.16±0.38**	6.41±0.22**
黄葵胶囊	1	2.84±0.10 <sup>▲▲</sup>	4.06±0.51 <sup>▲▲</sup>
分清化浊胶囊	0.5	1.54±0.34 <sup>▲</sup>	5.97±0.56 <sup>▲</sup>
	1	1.53±0.14 <sup>▲▲</sup>	4.51±0.42 <sup>▲▲</sup>
	2	1.46±0.12 <sup>▲▲</sup>	4.08±0.40 <sup>▲▲</sup>

### 2.5 分清化浊胶囊对 BUN、Cr 的影响

给药后, 对照组、模型组、阳性对照组、分清

化浊胶囊低、中、高剂量组各组间 BUN、Cr 水平比较差异均无显著性 ( $P > 0.05$ ), 表明此时模型组肾功能未见异常, 各组阿霉素肾病大鼠在实验中肾功能保持正常水平, 见表 4。

表 4 分清化浊胶囊对 BUN、Cr 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 4 Effects of FHC on BUN and Cr in serum

( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/(g·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup> )	BUN/(mmol·L <sup>-1</sup> )	Cr/( $\mu$ mol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	5.78±0.35	59.38±10.24
模型	—	6.54±0.41	72.31±8.33
黄葵胶囊	1	5.81±0.40	68.43±5.43
分清化浊胶囊	0.5	6.69±0.52	72.43±4.35
	1	6.51±0.56	69.36±3.14
	2	5.93±0.64	70.30±8.41

### 2.6 分清化浊胶囊对阿霉素肾病大鼠肾组织的影响

光镜结果显示, 对照组大鼠肾小球基底膜平滑, 未见增厚, 系膜及基质未见增生, 肾小管间质正常, 皮髓质分界清晰。模型组大鼠肾皮质大量肾小管上皮嗜碱性变, 皮髓质交界处肾小管可见大量蛋白尿管型, 间质灶状炎细胞浸润, 肾小球内细胞数量增多, 细胞外基质增多。阳性对照组、分清化浊

胶囊低、中剂量组皮髓质较多肾小管上皮嗜碱性变，部分肾小球内细胞数目增加，部分肾小球内可见蛋白管型。分清化浊胶囊高剂量组皮髓质部

分肾小管上皮嗜碱性变，部分肾小球上皮空泡化，未见蛋白管型，与模型组相比病变程度明显较轻。见图 1。

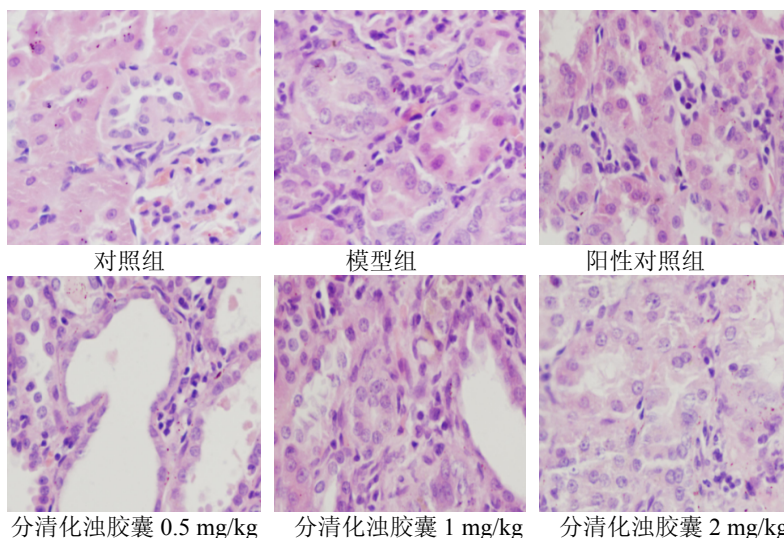


图 1 各组大鼠肾脏病理组织 HE 染色变化

Fig. 1 HE staining changes of kidney pathological tissue of rats in each group

### 3 讨论

慢性肾脏病在中医学属“水肿”、“尿浊”、“虚劳”、“癃闭”、“关格”等范畴，大多医家认为其病机多为本虚标实，瘀血、热毒、痰湿、水毒、风邪等多种病因相互作用，其中以血瘀为主。湿邪致病多缠绵难愈，风湿之邪内侵，久留不去，深入血分，形成血分伏邪，湿邪郁滞日久易化热灼伤脉络，临床多表现为蛋白尿、血尿，分清化浊胶囊就是基于凉血化瘀、清热利湿法研发。

阿霉素肾病是一种微小病变型肾病综合征模型，其早期病变为慢性肾小球肾炎，伴有大量的蛋白尿和显著的小管间质损害，它的建立对解释蛋白尿性肾疾病中小球、间质炎症和纤维化的发病机制方面很有意义<sup>[4]</sup>。

本实验中，在降尿蛋白方面，分清化浊胶囊低、中、高剂量组与阳性药黄葵胶囊效果相当，甚至优于黄葵胶囊（在给药 14 d 时， $P < 0.01$ ）；在升高血清 TP 和 ALB 方面，分清化浊胶囊中、高剂量组与黄葵胶囊效果相当（ $P < 0.01$ ）；在降低 TG 和 TC

方面，分清化浊胶囊中、高剂量组与黄葵胶囊效果相当（ $P < 0.01$ ）；在降低 Cr 和 BUN 方面，分清化浊胶囊低、中、高剂量组与黄葵胶囊效果相当，差异无显著性。

本实验研究表明，分清化浊胶囊具有减少尿蛋白量、降低血脂、有效抑制肾小球系膜基质增生，减轻肾小球病理变化，保护肾小管等作用，达到保护肾脏的目的。其疗效确切，为分清化浊胶囊临床应用提供了依据，值得推广应用和进一步深入研究。

### 参考文献

- [1] 杨涛, 彭涛, 杨向东. 肾小球硬化动物模型的研究进展 [J]. 山东医药, 2009, 49(35): 117.
- [2] 杨维娜, 于琳华, 郭尚温, 等. 改良阿霉素肾病大鼠模型的建立 [J]. 西安交通大学学报: 医学版, 2009, 30(4): 445-446.
- [3] 米秀华, 李珺, 吴艺青. 实脾固肾化瘀方对阿霉素肾病大鼠足细胞影响的实验研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(6): 482-485.
- [4] 任胜利, 邢昌赢. 阿霉素肾炎与足细胞损伤 [J]. 现代医药卫生, 2004, 20(3): 171.