固肾 1 号对膜性肾小球肾炎的治疗作用

陈芙蓉，姜 溪，只德广，岳 南
天津药物研究院新药安全评价研究中心，天津 300193

摘 要：目的 观察固肾 1 号对膜性肾小球肾炎的影响，并探讨其可能的作用机制。**方法** 采用家兔 C-BSA 膜性肾炎模型和大鼠主动 Heymann 模型，观察固肾 1 号对尿蛋白定量、血液生化、肾脏系数、肾脏病理的影响。**结果** 固肾 1 号能显著降低（24 h）尿蛋白定量，降低血清尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）水平，升高血清总蛋白（Tp）、白蛋白（Alb）水平，并能降低肾脏系数，减轻肾脏病变。**结论** 固肾 1 号对膜性肾小球肾炎有明显的防治作用。

关键词：膜性肾炎；肾小球肾炎；阳离子化牛血清白蛋白；Heymann 肾炎
中图分类号：R285.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1674 - 6376 (2014) 04 - 0326 - 07
DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2014.04.008

Therapeutic effect of Gushen 1 on membraneous glomerulo nephritis

CHEN Fu-rong, JIANG Xi, ZHI De-guang, YUE Nan
Center for Drug Evaluation and Research, Tianjin Institute of Pharmaceutical Reseach, Tianjin 300193, China

Abstract: Objective To investigate the effect of Gushen 1 on the membranous glomerulonephritis and detect its possible mechanisms. **Methods** C-BSA membranous nephritis of rabbitss induced by administration of an exogenous cationic antigen and active Heymann nephritis of rats induced by immunization with renal cortex were used to observe the therapeutic effect of Gushen 1 on urine protein, blood biochemistry, kidney index, and kidney pathology. **Results** Gushen 1 could significantly reduce 24 h surine protein, serum urea nitrogen, and serum creatinine, while increase the levels of serum total protein and albumin. A significant reducing of renal index and improvement of kidney pathology were observed in the group of Gushen1compared to the model group. **Conclusion** It is obvious that Gushen 1 could improve the kidney pathology and be used for the treatment of membranous glomerulonephritis.

Key words: membranous nephritis; glomerulonephritis; C-BSA; Heymann nepharitis

膜性肾小球肾炎临床上以大量蛋白尿或肾病综合征为主要表现，病理上以肾小球毛细血管基底膜均匀一致增厚，有弥漫性上皮下免疫复合物沉积为特点，不伴有明显细胞增生。本病发病率较高，占原发性肾小球疾病的 9.9%～13.5%[1]。除其中部分能自发缓解，其余患者表现为病程长，病情易于反复，对免疫抑制剂、糖皮质激素及细胞毒性药物反应差，可发展为终末期肾衰[2-3]。固肾 1 号由黄芪、丹参等药物组成，具有补脾肾、活血瘀、利湿浊等功效，临床用于治疗气虚血瘀所致的水肿，症见浮肿、腰痛、乏力，慢性肾炎见上述证候者。本文考察固肾 1 号对膜性肾小球肾炎的治疗作用。

1 材料与仪器

1.1 药品与试剂

固肾 1 号：棕色粉末，批号 120207，每克粉末相当于 3.16 g 生药，由天津药物研究院中药现代研究室提供。肾炎康复片：天津同仁堂集团股份有限公司生产，批号 B89134。醋酸地塞米松片：天津力生制药股份有限公司，批号 1201001。弗氏完全佐剂：博美科生产，批号 61185028。阳离子化牛血清白蛋白（C-BSA）制备：参照文献[4]方法制备，沉淀法测得等电点为 8.4，−20 ℃保存备用。

1.2 动物

Wistar 种大鼠：SPF 级，北京维通利华实验动物科技有限公司提供，许可证编号 SCXK（京）2011-0011。大耳白种家兔：SPF 级，北京维通利华实验动物科技有限公司提供，许可证编号 SCXK（京）2012-0001。

1.3 仪器

TU—1810 型紫外可见分光光度计，北京普析

收稿日期：2014-02-12
作者简介：陈芙蓉（1982—），硕士，助理研究员，研究方向为药理与临床。Tel: (022)84845240 E-mail: chenfr@tjipr.com

通用仪器有限责任公司。Vitalab Selectra2 型全自动生化仪，荷兰威图公司。显微镜 Olympus 公司。

2 方法

2.1 对家兔 C-BSA 肾炎的影响

选用雄性大耳白种家兔 70 只，体质量 2～2.5 kg，测定 24 h 尿蛋白定量，淘汰尿蛋白偏高的家兔后，选用 9 只家兔作为正常组，其余均耳 iv C-BSA 10 mg/只进行造模，每天 1 次，连续 5 周，第 6 周剂量加倍，造模结束后，检测 24 h 尿蛋白定量和血清生化指标。选用 24 h 尿蛋白定量大于 100 mg 的家兔，随机分为模型组，固肾 1 号 1.10、2.19、4.38 g 生药/kg 剂量组，醋酸地塞米松 0.05 mg/kg 剂量组，肾炎康复片 0.672 g 药粉/kg 剂量组，每组 9 只，加上正常组，共 7 组，开始 ig 给药，每天 1 次，连续 5 周，给药量为 3 mL/kg，正常及模型组给予等容量 0.5% CMC-Na。每周测定 24 h 尿蛋白定量；实验结束取血测定血清尿素氮（BUN）、肌酐（Cr）、血清总蛋白（Tp）、白蛋白（Alb）、总胆固醇（TC）、三酰甘油（TG）；取肾脏称质量，以 1 kg 体质量的肾质量计算肾脏脏器系数；用 10%福尔马林固定，石蜡包埋，HE 染色，光镜检查肾脏病变，并用 IDA2000 图象分析系统随机测量肾小球等效直径、周长、面积，计数肾小球内细胞数。

2.2 对大鼠主动型 Heymann 肾炎的影响

选用 Wistar 种大鼠 116 只，雌雄兼用，体质量 170～200 g，除雌雄各 5 只大鼠做正常组外，其余大鼠均 ip 同种免疫复合物进行造模，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 尿蛋白定量，随机分为模型组，固肾 1 号 2.12、4.23、8.46 g 生药/kg 剂量组，醋酸地塞米松 0.067 5 mg/kg 剂量组，肾炎康复片 1.296 g 药粉/kg 剂量组，每组 12 只，加上对照组，共 7 组。ig 给药，每天 1 次，连续 6 周，给药量为 10 mL/kg，对照及模型组给予等容量 0.5% CMC-Na。每周测定 24 h 尿蛋白定量，实验结束取血测定血清 BUN、Cr、TP、Alb、TC、TG；取肾脏称量，以 100 g 体质量的肾质量计算肾脏脏器系数；肾脏用 10%福尔马林固定，石蜡包埋，HE 染色，光镜检查其病变，并用 IDA2000 图象分析系统随机测量肾小球等效直径、周长、面积，计数肾小球内细胞数。

3 统计

实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，结果采用 Excel 2010 进行 t 检验统计。

4 结果

4.1 对家兔 C-BSA 肾炎的影响

4.1.1 24 h 尿蛋白定量　与对照组比较，给药后 5 周，模型组家兔 24 h 尿蛋白定量明显升高，表明模型成功。与模型组比较，固肾 1 号 4.38 g/kg 剂量组给药 2～5 周、2.19 g/kg 剂量组给药 3～4 周，明显降低 24 h 尿蛋白定量，工具药醋酸地塞米松 0.05 mg/kg 剂量组给药 2～5 周及阳性药肾炎康复片给药 2～4 周亦有明显作用。见表 1。

4.1.2 血清生化检测　给药前，与对照组比较，各剂量组的 BUN、Cr、CHO、TG 明显升高，ALB 明显下降，显示已形成慢性肾炎模型。给药 5 周，与模型组比较，固肾 1 号 1.10、2.19、4.38 g 生药/kg 剂量组均明显升高血清 ALB，2.19、4.38 g 生药/kg 剂量组明显降低血清 Cr，显示对肾功能有明显改善作用。醋酸地塞米松 0.05 mg/kg 剂量组有明显作用，肾炎康复片无明显改善作用。见表 2。

4.1.3 肾脏系数　与对照组比较，模型组的肾脏系数明显增大，显示肾脏病变明显；与模型组比较，固肾 1 号 1.10、2.19、4.38 g 生药/kg 剂量组明显减小肾脏系数，显示对肾脏病变有明显改善作用。肾炎康复片有明显作用。见表 3。

4.1.4 肾小球等效直径、细胞数　与对照组比较，模型组肾小球等效直径明显增大、细胞数明显增多，显示肾小球病变明显。与模型组比较，固肾 1 号 4.38、2.19 g 生药/kg 剂量组明显减小肾小球等效直径，减少细胞数；1.10 g 生药/kg 剂量组明显减小肾小球等效直径，显示对肾小球病变有明显改善作用，醋酸地塞米松与肾炎康复片也有明显改善作用。见表 4。

4.1.5 病理组织学检查　对照组各肾组织形态未见显著性改变。模型组各肾病变明显，肾小球体积普遍增大、肾小球内细胞数增多，部分肾小球毛细血管扩张，基底膜增厚，肾小球囊扩大，肾小管扩张，肾小管均见轻重不等的蛋白管型，肾间质弥漫炎细胞浸润。肾炎康复片、地塞米松组与模型组比较，肾病变减轻，肾小球体积有所缩小，细胞数亦减少，偶见肾小管扩张或管型，肾间质灶性炎细胞浸润。固肾 1 号 2.19、4.38 g 生药/kg 剂量组肾病变减轻明显，肾小球体积缩小，细胞数减少，基底膜增厚不明显，肾小管及间质无明显病变。见图 1。

表 1 固肾 1 号对家兔 C-BSA 肾炎 24 h 尿蛋白定量的影响（$\bar{x} \pm s$，n=9）

Table 1 Effect of Gushen 1 on 24 h urine protein in C-BSA nephritis of rabbits ($\bar{x} \pm s$，n=9)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	24 h 尿蛋白定量/mg						
		造模前	给药前	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周	给药 5 周
对照	—	19.2±4.3	22.4±5.6	23.2±4.8	26.2±4.7	26.9±8.7	30.1±4.7	32.9±10.6
模型	—	23.0±9.9	333.8±224.8$^{\triangle\triangle}$	248.1±139.6$^{\triangle\triangle}$	186.2±102.9$^{\triangle\triangle}$	141.9±64.6$^{\triangle\triangle}$	93.7±41.3$^{\triangle\triangle}$	67.4±29.0$^{\triangle}$
肾炎康复片	0.672（药粉）	24.2±13.7	334.5±228.7	142.0±94.9	78.7±32.8*	67.6±30.0*	57.4±16.8*	46.2±13.7
固肾 1 号	4.38	23.1±13.3	331.6±230.7	138.3±71.7	76.9±25.3*	59.7±22.6**	52.5±9.8*	42.4±8.2*
	2.19	25.1±11.4	313.6±206.9	136.4±71.8	102.3±58.2	66.2±16.7*	55.9±7.4*	48.1±8.5
	1.10	22.5±9.2	316.7±206.6	182.6±111.0	134.2±67.1	96.7±46.9	69.1±31.0	57.3±13.0
地塞米松	5×10^{-5}	23.0±9.3	338.7±206.3	97.1±35.5*	68.8±15.2**	60.7±14.3**	56.9±12.2*	41.9±8.6*

与对照组比较：$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group

表 2 固肾 1 号对家兔 C-BSA 肾炎血清生化的影响（$\bar{x} \pm s$，n=9）

Table 2 Effect of Gushen 1 on blood biochemistry in in C-BSA nephritis of rabbits ($\bar{x} \pm s$，n=9)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	BUN/(mmol·L^{-1})		Cr/(μmol·L^{-1})		TP/(g·L^{-1})	
		给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
对照	—	4.59±0.75	4.63±0.78	118.5±6.7	113.0±8.4	73.073±1.223	73.477±1.036
模型	—	7.16±1.30$^{\triangle\triangle}$	6.00±1.55$^{\triangle}$	160.7±27.2$^{\triangle\triangle}$	148.9±18.7$^{\triangle\triangle}$	72.419±1.788	74.185±1.568
肾炎康复片	0.672（药粉）	7.35±1.10	5.07±0.77	160.6±22.0	122.9±21.2*	73.073±1.338	74.165±1.516
固肾 1 号	4.38	7.64±1.26	5.54±1.36	166.6±14.7	129.1±11.8*	72.284±2.070	72.833±2.555
	2.19	7.82±0.97	6.05±0.68	171.3±21.9	130.6±15.1*	72.362±1.448	74.138±2.773
	1.10	7.59±1.05	6.58±0.81	167.1±20.2	135.9±11.2	72.205±1.358	74.434±1.702
地塞米松	5×10^{-5}	7.77±1.71	5.59±1.10	157.0±24.2	114.0±30.2*	72.645±1.464	81.760±5.370**

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	Alb/(g·L^{-1})		CHO/(mmol·L^{-1})		TG/(mmol·L^{-1}))	
		给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
对照	—	45.0±1.9	45.5±1.4	0.54±0.08	0.50±0.12	0.54±0.14	0.47±0.13
模型	—	41.2±2.2$^{\triangle\triangle}$	41.7±2.8$^{\triangle\triangle}$	0.77±0.23$^{\triangle}$	0.58±0.14	0.90±0.27$^{\triangle\triangle}$	0.72±0.28$^{\triangle}$
肾炎康复片	0.672（药粉）	42.0±2.3	44.3±3.3	0.79±0.26	0.74±0.21	0.80±0.21	0.70±0.36
固肾 1 号	4.38	41.8±2.0	47.0±2.8**	0.83±0.34	0.71±0.54	0.86±0.30	0.66±0.26
	2.19	41.5±1.6	46.5±2.6**	0.71±0.26	0.64±0.26	0.94±0.18	0.75±0.59
	1.10	42.1±1.7	46.2±3.1**	0.87±0.33	0.46±0.10	0.87±0.27	0.59±0.25
地塞米松	5×10^{-5}	41.8±2.7	46.9±5.8*	0.70±0.23	2.30±0.73**	0.89±0.19	3.91±2.39**

与对照组比较：$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group

表 3 固肾 1 号对家兔 C-BSA 肾炎肾脏系数的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 3 Effect of Gushen 1 on kidney indexes in in C-BSA nephritis of rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	n/只	肾质量/g	体质量/g	肾系数/%
对照	—	8	14.0±1.5	2.982±0.393	4.763±0.781
模型	—	8	19.9±3.7$^{\triangle\triangle}$	2.898±0.151	6.922±1.612$^{\triangle\triangle}$
肾炎康复片	0.672（药粉）	8	15.8±1.8*	2.874±0.232	5.539±0.822*
固肾 1 号	4.38	9	14.7±1.3**	2.823±0.215	5.210±0.447**
	2.19	9	16.7±1.9*	2.899±0.229	5.738±0.249*
	1.10	8	15.3±1.8**	2.814±0.168	5.420±0.544*
地塞米松	5×10^{-5}	8	20.6±2.4	2.601±0.213	7.934±0.753

与对照组比较：$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group

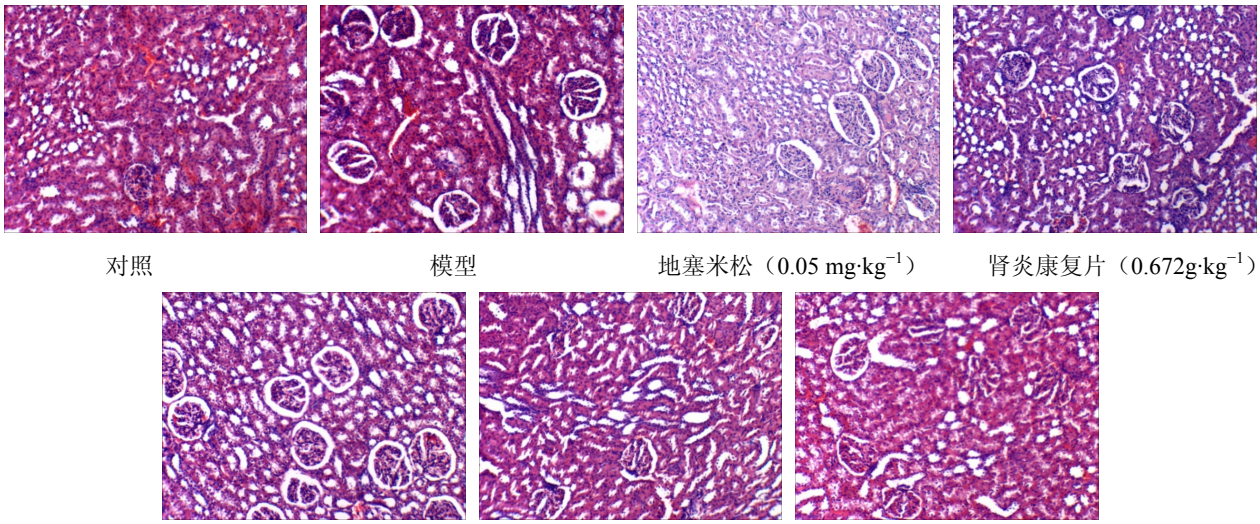
表 4 固肾 1 号对家兔 C-BSA 肾炎肾脏病理的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 4 Effect of Gushen 1 on kidney pathology in in C-BSA nephritis of rabbits ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	*n*/只	直径/μm	细胞数/个
对照	—	8	120.5±6.5	70.9±14.9
模型	—	8	170.5±21.0$^{\triangle\triangle\triangle}$	124.0±14.4$^{\triangle\triangle\triangle}$
肾炎康复片	0.672（药粉）	8	136.5±9.5**	105.8±14.9*
固肾 1 号	4.38	9	124.5±9.0***	97.1±11.5***
	2.19	9	144.0±9.0**	109.4±11.3*
	1.10	8	140.0±17.0**	116.6±14.2
地塞米松	5×10^{-5}	8	142.5±13.5**	101.8±12.1**

与对照组相比：$^{\triangle\triangle\triangle}P<0.001$；与模型组相比：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$

$^{\triangle\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$, $^{**}P<0.01$ $^{***}P<0.001$ *vs* model group



对照　模型　地塞米松（0.05 mg·kg^{-1}）　肾炎康复片（0.672g·kg^{-1}）

固肾 1 号（4.38 g 生药·kg^{-1}）　固肾 1 号（2.19 g 生药·kg^{-1}）　固肾 1 号（1.10 g 生药·kg^{-1}）

图 1 固肾 1 号对家兔 C-BSA 肾炎肾脏病理的影响

Fig. 1 Effect of Gushen 1 on kidney pathology in C-BSA nephritis of rabbits

4.2 对大鼠主动型 Heymann 肾炎的影响

4.2.1 对 24 h 尿蛋白定量 与对照组比较，给药 6 周，模型组大鼠 24 h 尿蛋白定量明显升高，表明造模成功；与模型组比较，固肾 1 号 4.23、8.46 g/kg 剂量组给药 4～6 周、2.115 g/kg 剂量组给药 6 周，明显降低 24 h 尿蛋白定量，工具药醋酸地塞米松 0.067 5 mg/kg 剂量组给药 4～6 周亦有明显作用，阳性药肾炎康复片仅有降低的趋势。

4.2.2 血清生化指标 给药前，与对照组比较，各剂量组的 BUN、TC、TG 明显升高，显示已造成慢性肾炎模型，各剂量组与模型组比较，各项生化指标均无明显差异。给药 6 周后，与模型组比较，固肾 1 号 4.23、8.46 g/kg 剂量组明显升高 TP，降低 BUN，显示对肾功能有明显改善作用。醋酸地塞米松 0.067 5 mg/kg 剂量组也有明显作用，肾炎康复片仅降低 BUN，对 TP 无明显升高作用。见表 6。

4.2.3 肾脏系数 与对照组比较，模型组的肾脏系数明显增大，肾脏病变明显。与模型组比较，固肾 1 号 4.23、8.46 g 生药/kg 剂量组明显减小肾脏系数，显示对肾脏病变有改善作用。醋酸地塞米松与肾炎康复片均有明显作用。见表 7。

4.2.4 肾小球等效直径、周长、面积、细胞数 与对照组比较，模型组肾小球周长、面积明显增大、细胞数明显增多，显示肾小球病变明显。与模型组比较，固肾 1 号 8.46 g 生药/kg 剂量组明显减小肾小球周长、面积，减少细胞数，固肾 1 号 4.23 g 生药/kg 剂量组明显减小肾小球面积，显示对肾小球病变有明显改善作用，肾炎康复片只明显减少细胞数，对肾小球周长、面积均无明显作用，醋酸地塞

表 5 固肾 1 号对大鼠 Heymann 肾炎 24 h 尿蛋白定量的影响（$\bar{x}\pm s$，n=12）

Table 5 Effect of Gushen 1 on 24 h urine protein in Heymann nephritis of rats ($\bar{x}\pm s$，n=12)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	24 h 尿蛋白定量/mg			
		给药前	给药 2 周	给药 4 周	给药 6 周
对照	—	15.1±7.5	9.8±5.6	18.4±13.7	12.5±4.6
模型	—	94.5±48.5$^{\triangle\triangle}$	88.6±37.2$^{\triangle\triangle}$	82.9±29.4$^{\triangle\triangle}$	73.0±26.7$^{\triangle\triangle}$
肾炎康复片	1.296（药粉）	97.4±48.6	91.1±48.5	71.0±30.5	50.3±18.7*
固肾 1 号	8.46	99.3±52.3	77.5±43.4	54.9±29.8*	48.9±21.8*
	4.23	100.9±56.1	69.6±31.7	56.5±23.8*	49.6±20.0*
	2.115	102.1±53.5	83.7±28.1	76.3±29.1	50.1±19.8*
地塞米松	6.75×10^{-5}	91.2±45.2	60.1±23.5	50.6±23.7*	48.7±21.4*

与对照组比较：$^{\triangle\triangle}P$<0.01；与模型组比较：$^{*}P$<0.05

$^{\triangle\triangle}P$ < 0.01 *vs* control group; $^{*}P$ < 0.05 *vs* model group

表 6 固肾 1 号对大鼠 Heymann 肾炎血清生化的影响（$\bar{x}\pm s$, n=12）

Table 6 Effect of Gushen 1 on blood biochemistry in Heymann nephritis of rats ($\bar{x}\pm s$, n=12)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	BUN/(mmol·L^{-1})		Cr/(μmol·L^{-1})		TP/(g·L^{-1})	
		造模后	给药后	造模后	给药后	造模后	给药后
对照	—	5.17±0.69	5.56±0.94	52.73±6.50	58.97±7.63	64.326±3.417	65.106±2.255
模型	—	11.34±2.40$^{\triangle\triangle}$	12.22±2.34$^{\triangle\triangle}$	59.40±9.90	62.20±8.42	61.461±5.101	58.177±3.839$^{\triangle\triangle}$
肾炎康复片	1.296（药粉）	11.89±2.80	9.85±2.17*	61.42±16.36	55.82±9.48	61.754±3.605	57.962±3.997
固肾 1 号	8.46	12.49±2.94	9.52±1.31**	58.43±8.70	57.59±5.73	64.150±3.593	66.117±9.273*
	4.23	11.66±2.49	10.18±1.75*	57.05±9.81	60.18±6.36	65.327±5.735	62.689±4.839*
	2.115	12.06±2.83	11.44±2.26	56.91±7.92	62.42±8.34	65.359±5.815	63.193±12.020
地塞米松	6.75×10^{-5}	12.30±2.72	8.67±1.91**	57.00±7.73	55.64±7.36	64.517±4.092	64.833±4.556**

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	Alb/(g·L^{-1})		CHO/(mmol·L^{-1})		TG/(mmol·L^{-1}))	
		造模后	给药后	造模后	给药后	造模后	给药后
对照	—	33.75±2.21	35.60±1.51	1.87±0.34	1.96±0.38	0.77±0.18	0.69±0.10
模型	—	32.11±2.75	30.05±4.14$^{\triangle\triangle}$	2.60±0.96$^{\triangle}$	4.71±2.12$^{\triangle\triangle}$	1.84±0.93$^{\triangle\triangle}$	3.59±2.51$^{\triangle\triangle}$
肾炎康复片	1.296（药粉）	31.79±2.40	29.21±3.56	3.10±1.27	4.78±1.42	2.46±0.79	4.68±2.79
固肾 1 号	8.46	32.78±2.91	30.16±3.09	2.95±1.01	4.10±2.57	1.72±0.76	3.91±4.61
	4.23	34.03±4.09	32.38±3.87	2.54±0.85	3.52±2.03	2.00±0.98	2.06±1.64
	2.115	32.02±4.25	29.16±3.80	2.54±0.90	6.29±2.64	1.97±0.84	4.70±2.97
地塞米松	6.75×10^{-5}	33.88±3.23	32.41±3.44	2.87±1.13	6.68±3.81	2.48±1.59	6.67±5.29

与对照组比较：$^{\triangle}P$<0.05 $^{\triangle\triangle}P$<0.01；与模型组比较：$^{*}P$<0.05 $^{**}P$<0.01

$^{\triangle}P$ < 0.05 $^{\triangle\triangle}P$ < 0.01 *vs* control group; $^{*}P$ < 0.05 $^{**}P$ < 0.01 *vs* model group

米松无明显作用。见表 8。

4.2.5 病理组织学检查 对照组各肾组织形态未见显著变化。模型组各肾病变明显，肾小球体积普遍增大、肾小球内细胞数增多，部分肾小球毛细血管扩张，基底膜增厚，肾小管均见轻重不等的蛋白管型，肾间质有炎细胞浸润。肾炎康复片、地塞米松组与模型组比较，肾病变有减轻的趋势，部分肾小球体积缩小，细胞数减少，以肾炎康复片组较明显，但各组均能见到肾小管管型，部分肾小球毛细血管扩张以及基底膜增厚。固肾 1 号 8.46 g 生药/kg 剂量组与模型组比较，肾病变减轻明显，肾小球体积缩小，细胞数减少，固肾 1 号 4.23 g 生药/kg 剂量组与模型组比较，肾病变有不同程度减轻，肾小球体积缩小，细胞数有减少的趋势，2.12 g 生药/kg 剂量组与模型组比较有减轻趋势，病理形态大致与模型组相似。见图 2。

表 7 固肾 1 号对大鼠 Heymann 肾炎肾脏系数的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 7 Effect of Gushen 1 on kidney indexes in Heymann nephritis of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	n/只	肾质量/g	体质量/g	肾脏系数/%
对照	—	10	2.32±0.47	411.20±113.4	0.57±0.05
模型	—	10	3.08±0.63$^{\triangle\triangle}$	366.60±66.03	0.85±0.14$^{\triangle\triangle}$
肾炎康复片	1.296（药粉）	10	2.80±0.68	378.10±69.59	0.74±0.08*
固肾 1 号	8.46	10	2.68±0.62	375.20±90.76	0.72±0.08*
	4.23	11	2.81±0.94	381.82±106.54	0.73±0.09*
	2.115	10	2.71±0.85	354.70±122.76	0.77±0.08
地塞米松	6.75×10^{-5}	12	2.26±0.52**	321.08±71.72	0.72±0.14*

与对照组比较：$^{\triangle\triangle}P<0.01$；与模型组比较：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group

表 8 固肾 1 号对大鼠 Heymann 肾炎肾脏病理的影响（$\bar{x} \pm s$）

Table 8 Effect of Gushen 1 on kidney pathology in Heymann nephritis of rats ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g 生药·kg^{-1})	n/只	细胞数/个	面积/(10^{2}·μm^{2})	周长/μm	等效直径/μm
对照	—	10	72.2±10.5	127.2±20.5	458.1±24.6	125.4±21.9
模型	—	10	89.3±10.8$^{\triangle\triangle}$	158.4±35.1$^{\triangle}$	509.2±64.7$^{\triangle}$	140.2±22.9
肾炎康复片	1.296（药粉）	10	74.7±11.0**	131.9±34.8	475.3±75.5	126.9±22.9
	8.46	10	73.1±9.4**	121.0±32.5*	457.1±20.4*	121.7±24.2
固肾 1 号	4.23	10	81.7±12.5	124.2±25.8*	465.6±54.0	124.3±18.7
	2.115	10	80.3±10.4	129.6±38.4	479.6±101.5	125.4±27.7
地塞米松	6.75×10^{-5}	12	85.3±12.0	136.1±25.3	457.0±43.0	131.1±12.3

与对照组相比：$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$；与模型组相比：$^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$

$^{\triangle}P<0.05$ $^{\triangle\triangle}P<0.01$ *vs* control group; $^{*}P<0.05$ $^{**}P<0.01$ *vs* model group

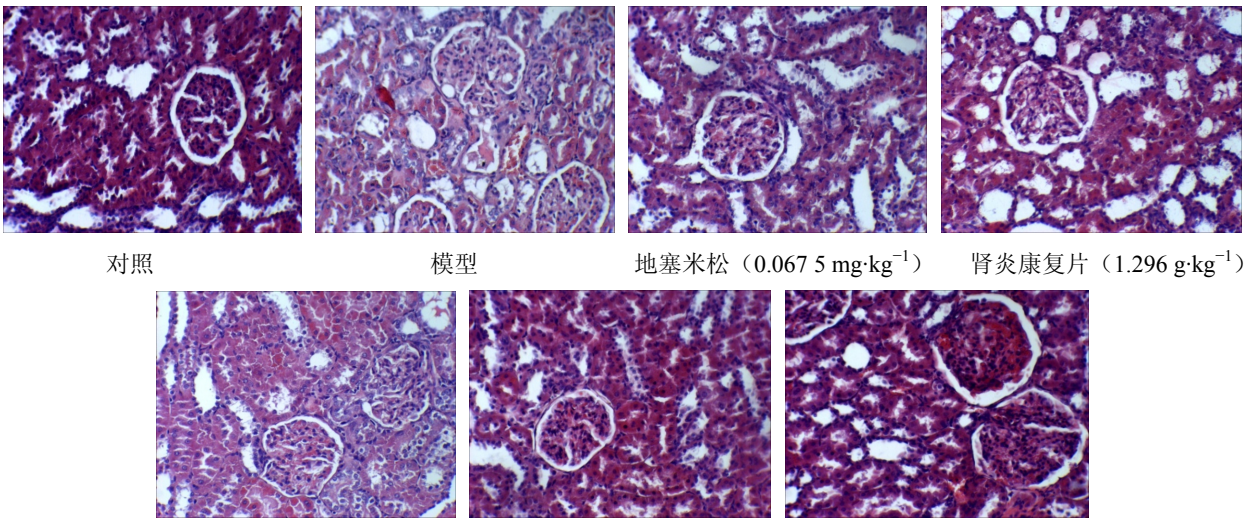


图 2 固肾 1 号对大鼠 Heymann 肾炎肾脏病理的影响

Fig. 2 Effect of Gushen 1 on kidney pathology in Heymann nephritis of rats

5 讨论

膜性肾病的发病机制主要是循环免疫复合物和原位免疫复合物（IC）在肾小球基底膜的沉积[5]。阳离子化牛血清白蛋白致家兔肾炎模型和

Heymann 肾炎模型是两种比较公认的膜性肾炎实验模型。

在阳离子化牛血清白蛋白致家兔肾炎的模型中，由于肾小球基底膜阴离子电荷的存在，用带正电荷的 C-BSA 与肾小球基底膜上负电荷结合，而机体产生的抗体与结合在肾小球基底膜上的抗原结合[6]，抗原的电荷属性对 IC 在肾小球上皮细胞下的沉积起到了决定性的作用[7]。将 BSA 阳离子化，使其等电点升高，不但改变了抗原的性质，而且改变了抗原抗体的反应，使抗体具有低亲和性和较低的沉淀能力，从而形成低分子的免疫复合物，更易沉积在肾小球基底膜。并且，给予大量的抗原（C-BSA），能加快 IC 的沉积速度[5]。

Heymann 肾炎模型分为主动型和被动型两种，主动型 Heymann 肾炎是利用近端肾小管刷状缘成分免疫大鼠，而被动 Heymann 肾炎是直接给大鼠注射抗刷状缘抗体[8]，由于肾小球上皮细胞被膜小凹处存在与肾小管刷状缘间共同的抗原，肾小管刷状缘抗体与肾小球上皮足突细胞表面的 Megalin/gp 330 及受体相关蛋白（RAP）结合，继而激活补体，形成膜攻击复合物损伤上皮，导致免疫复合物在肾小球上皮下的沉积[9]。而尿蛋白的形成与基底膜的电荷屏障无关，主要是足突细胞电荷密度改变导致尿蛋白产生[10]。

本实验中两种模型的肾小球均出现基底膜增厚，肾小球体积增大，病变明显，表明造模成功。固肾 1 号能显著改善肾功能，减轻肾小球病变，表明对膜性肾炎有良好的防治作用，其作用机制有待以后进一步研究。

参考文献

[1] 丁小强, 刘春凤. 特发性膜性肾病研究进展 [J]. 中国实用内科杂志, 2011, 31(2): 108-109.

[2] 赵 洁, 杨 洁, 孙脊峰. 特发性膜性肾病-KDIGO 临床实践指南解读 [J]. 临床肾脏病杂志, 2013, 13(3): 103-106.

[3] 朱 立, 赵玉庸, 陈志强. 中医药治疗膜性肾病的实验研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2003, 4(1): 61.

[4] 章友康, 杜学海. 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.

[5] Koyama A, Inage H, Kobayashi M, *et al*. Effect of chemical cationization of antigen on glomerular localization of immune complexes in active models of serum sickness nephritis in rabbits [J]. *Immunology*, 1986, 58: 529-534.

[6] Border W A, Ward H J, Kamil E S, *et al*. Induuction of membranous nephropathy in rabbits by administration of an exogenous cationic antigen [J]. *J Clin Invest*, 1982, 69(2): 451-461.

[7] Couser W G, Salant D J. *In situ* immune complex formation and glomerular injury [J]. *Kidney Int*, 1980, 17(1): 1-13.

[8] 陈玑炜, 唐德燊, 刘华锋. Heymann 肾炎发病机制的研究现状 [J]. 广东医学院学报, 2008, 26(2): 205-208.

[9] 王迎伟, 张建民. Heymann 肾炎发病机制的实验研究 [J]. 中国免疫学杂志, 1993, 9(6): 368-369.

[10] Shimoi A, Hatakeyama H, Miyoshi S, *et al*. Unchanged distribution density of anionic sites on the glomerular wall in rats with active Heymann Nephritis [J]. *J Toxicol Pathol*, 2013, 26: 11-17.