

肾茶对慢性肾功能衰竭大鼠体内毒性代谢产物的排出及肾脏组织形态学的影响

中国医学科学院 药用植物研究所(北京 100094) 高南南* 田 泽 李玲玲 李国清 李瑞岭
中国协和大学

摘 要 肾茶 8、4、2g/kg 连续灌胃 30d,可使 Ade 所致慢性肾功能衰竭(CRF)大鼠血清 MMS、BUN、Cre 的异常升高明显降低,同时对 CRF 各期贫血症状有改善作用。肾茶肾脏组织形态学研究表明,肾茶可使肾小管组织细胞病变减轻,肾小球结构破坏减少,完整肾小球数目增加。

关键词 肾茶 慢性肾功能衰竭 中分子物质 肌酐 尿素氮 肾小球

肾茶 *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.)

C. Y. Wu 为唇形科肾茶属植物,有清热除湿,利尿消肿等功效^[1]。主产于云南、广东、广西及东南亚地区。临床用于治疗急、慢性肾炎、膀胱炎、泌尿系结石有几百年历史。我们就肾茶对 CRF 大鼠体内毒性代谢产物的排出及肾脏组织形态学的影响进行实验观察,以期在作用机理上加以研究和探讨。

1 材料和方法

药品:肾茶水提取物,本所化学室提供,肾茶 1000g 粉碎加水 5000ml,70℃ 提取 2h 2 次,70℃ 以下减压浓缩,含生药 4.26g/ml,用时用蒸馏水配至所需浓度。

动物:Wistar 大鼠,雄性,体重 230±10g,中国医学科学院实验动物中心提供,动物合格证号:9209R018。

试剂:腺嘌呤(Adenine, Ade):上海第六制药厂,940421,用常规鼠料制成含 0.75% Ade 饲料。BUN、Creatinine(Cre)试剂盒:北京中生生物工程高技术公司,批号为 940602、940525。其余化学试剂均为市售分析纯。

仪器:7230 可见分光光度计,上海分析仪器厂;751G-W 紫外分光光度计,上海分析

仪器四厂。

Wistar 大鼠随机分 5 组,每组 10 只,即正常对照、模型对照、肾茶大、中、小剂量组,除正常对照组外,余各组均饲喂含 0.75% Ade 饲料,同时给药各剂量组分别灌胃给以肾茶 8、4、2g/kg·d×30d,正常及模型对照组给以等体积蒸馏水。间隔 7d 称体重一次,间隔 10d 尾静脉取血,分离血清,测 BUN(酶分析两点法)、Cre(苦味酸法)、Hb,于末次给药后测定血浆中分子物质(Middle Molecule Substance MMS)含量(紫外吸收法)^[2]。同时剖取两侧肾脏,经肾门正中纵剖为二,固定于 10%福尔马林溶液,石蜡切片,HE 和 PAS 染色,光镜观察组织形态学变化。

2 结果

2.1 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血浆 MMS 含量的影响:饲 Ade 30d 后,模型组血浆中分子物质水平明显高于正常对照组, $P<0.01$,肾茶 8、4g/kg 能使 MMS 水平下降, $P<0.05$,结果显示,肾茶对血浆 MMS 的清除有促进作用,见表 1。

2.2 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血清 BUN 的影响:随进食 Ade 饲料日数的增加,模型组血 BUN 值呈进行性升高趋势,第 30 天达

* Address: Gao Nannan, Institute of Medicinal Plant, Chinese Academy of Medical Sciences, Chinese Xiehe Medical University, Beijing

表 1 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血浆 MMS 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	MMS(μ dl)
正常对照	—	272.00 $\pm$ 23.94
Ade	—	391.75 $\pm$ 41.71 $\Delta\Delta\Delta$
Ade+肾茶	8	340.50 $\pm$ 37.27*
Ade+肾茶	4	337.75 $\pm$ 50.39*
Ade+肾茶	2	379.50 $\pm$ 20.12

与正常对照组比 $\Delta\Delta\Delta P<0.001$ 与 Ade 组比

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ (下同)

表 2 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血清 BUN 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	BUN (mmol/L)		
		10d	20d	30d
正常对照	—	5.89 $\pm$ 1.48	5.67 $\pm$ 3.32	6.05 $\pm$ 1.26
Ade	—	6.74 $\pm$ 1.05	18.06 $\pm$ 3.85 $\Delta\Delta\Delta$	34.94 $\pm$ 2.76 $\Delta\Delta\Delta$
Ade+肾茶	8	6.20 $\pm$ 1.23	10.77 $\pm$ 5.85**	21.90 $\pm$ 4.53***
Ade+肾茶	4	5.86 $\pm$ 1.28	12.32 $\pm$ 3.68**	22.78 $\pm$ 4.02***
Ade+肾茶	2	6.31 $\pm$ 0.91	12.55 $\pm$ 4.72*	23.72 $\pm$ 4.30***

值显著升高,30d 时达 247.80 μ mol/L,肾茶 8、4、2g/kg 能有效降低血清 Cre 水平,其中 20d 时分别降低 27.08%、25.00%、10.41%,

43.94mol/L,与正常组比 $P<0.001$,显示 BUN 的排泄受到抑制。各给药组可不同程度降低 BUN 含量,大、中剂量组第 20 天分别降低 40.35%、31.80%、30.49%,第 30 天分别降低 37.33%、34.84%、32.17%,提示肾茶可促进 BUN 的排出,见表 2。

2.3 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血清 Cre 的影响:饲 Ade20d 起,模型组大鼠血清 Cre

30d 时分别降低 33.33%、20.19%,但 2g/kg 组未显示出明显作用。表明肾茶对 Cre 的排出也有促进作用,见表 3。

表 3 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血清 Cre 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	Cre (μ mol/L)		
		10d	20d	30d
正常对照	—	91.45 $\pm$ 27.83	91.03 $\pm$ 30.34	90.47 $\pm$ 18.03
Ade	—	97.35 $\pm$ 32.45	121.37 $\pm$ 18.92 Δ	247.80 $\pm$ 75.76 $\Delta\Delta\Delta$
Ade+肾茶	8	91.45 $\pm$ 24.51	88.50 $\pm$ 25.91**	165.20 $\pm$ 28.09**
Ade+肾茶	4	91.78 $\pm$ 35.38	91.03 $\pm$ 20.23*	182.90 $\pm$ 49.79**
Ade+肾茶	2	95.06 $\pm$ 23.03	108.73 $\pm$ 27.76	202.57 $\pm$ 57.71

2.4 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血红蛋白(Hb)的影响:模型组随 BUN、Cre 显著增高的同时,Hb 明显低于正常组,出现贫血症

状。肾茶各剂量组在各期都有不同程度升高 Hb 作用, $P<0.001$,表明肾茶可改善 CRF 时的贫血现象,表 4。

表 4 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠血浆 Hb 含量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量(g/kg)	Hb (g/dl)		
		10d	20d	30d
正常对照	—	17.50 $\pm$ 1.46	17.38 $\pm$ 0.54	17.50 $\pm$ 1.99
Ade	—	16.34 $\pm$ 1.50	15.30 $\pm$ 0.80 $\Delta\Delta\Delta$	13.40 $\pm$ 2.03 $\Delta\Delta\Delta$
Ade+肾茶	8	16.77 $\pm$ 0.76	17.33 $\pm$ 1.04***	16.96 $\pm$ 1.73***
Ade+肾茶	4	16.85 $\pm$ 1.49	16.44 $\pm$ 0.88*	15.87 $\pm$ 1.36**
Ade+肾茶	2	16.81 $\pm$ 1.04	16.37 $\pm$ 0.83*	15.71 $\pm$ 1.28*

2.5 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠肾组织形态学变化的影响:光镜下观察,模型组肾小管萎缩变细,细胞变小,有大量尿酸盐结晶在肾小管内沉积。有的肾小管上皮破坏,类上皮细

胞增生包绕尿酸盐结晶形成异物肉芽肿,有的肾小管管腔扩张,上皮萎缩扁平,萎缩肾小管周围间质纤维组织增生,单核淋巴细胞浸润。肾小管上皮细胞刷状缘明显减少或消失。

肾茶 8、4g/kg 组肾小管内尿酸盐结晶有所减少,肾小管轻度萎缩,刷状缘轻度减少并可见肾小管再生,再生肾小管上皮细胞核染色较深,核大小不一。病变肾脏中肾小球明显稀少,5 个低倍(15×10)视野下肾小球计数分布,模型组≥30 的仅占 30%,与正常组比, P

<0.001 ,肾茶以大剂量组完整肾小球总数最多,≥30 的占 80%,与模型组比, $P<0.05$,中、小剂量组≥30 的分别占 60%和 50%,结果表明肾茶 8g/kg 对肾小球的破坏和损伤有一定的保护和改善作用,见表 5。

表 5 肾茶对 Ade 所致 CRF 大鼠肾小球数目的影响〔5 个低倍视野(15×10)肾小球计数分布(个)〕

组别	剂量(g/kg)	n	20	20~29	30~39	≥40	≥30	≥30%
正常对照	—	10	0	0	0	10	10	100.00
Ade	—	10	0	7	1	2	3	30.00△△△
Ade+肾茶	8	10	0	2	7	1	8	80.00*
Ade+肾茶	4	10	0	4	6	0	6	60.00
Ade+肾茶	2	10	0	5	5	0	5	50.00

3 讨论

Bendich 等报道,高浓度腺嘌呤在黄嘌呤氧化酶的作用下,转变成极难溶于水的 2,8-二羟基腺嘌呤而沉积于肾小管,影响氮质化合物的排泄。同时腺嘌呤代谢产物使肾组织中与糖、脂肪、蛋白质代谢有关的多种酶的活性受到抑制,影响组织能量代谢而引起肾功能损害。腺嘌呤所致肾病模型表现出血中 MMS、BUN、Cre 等代谢产物蓄积与人类慢性肾功衰时变化十分相似。口服肾茶 8、4、2g/kg 可使大鼠血 MMS、BUN、Cre 含量明显减少。值得提出的是对血 MMS 含量的影响,1965 年 Scribner 用透析治疗 CRF 时发现腹膜透析比对 BUN、Cre 等分子清除效率高的血液透析疗效更佳,比较两者,不同之处是腹膜透析的孔隙比用于血液透析的纤维滤膜来的大,可允许较大分子通过。1972 年 Babb 通过实验进一步指出,与尿毒症中毒有关因子即不是小分子化合物也不是生物大分子,而是分子量为 300~2000Daltons 的所谓中分子^[7~9],引起了临床医学界的广泛关注。肾茶 8、4g/kg 可使 CRF 时 MMS 含量有所降低,亦即肾茶不仅对小分子化合物 BUN、Cre 的排除有促进作用,对中分子量物质的排出也有促进作用。

组织形态学研究表明,肾茶对 CRF 时肾小管、肾小球的组织结构病变有一定的改善作用,表现为肾小管轻度萎缩,刷状缘轻度减

少,完整肾小球数目有所增加,这一研究结果从组织形态学上支持上述结论。

近年化学研究报道,从肾茶中分离出 8 个酚酸类成分^[10],而具有较强的抗炎活性。抗炎机制可能与抑制花生四烯酸代谢中 5-脂氧酶活性,从而抑制与 5-脂氧酶活性有关代谢产物的活性有关^[11]。而血小板的聚集功能与血小板及血管内皮细胞花生四烯酸代谢有密切关系。Gracaz 等于 1985 年报道,该类化合物中的迷迭香酸可抑制人血小板中 MDA 的形成^[12],MDA 生成减少可间接反映 TXA₂ 的浓度, TXA₂ 是环内过氧化物经血小板微粒体内 TXA₂ 合成酶作用的产物,后者是血小板聚集生理性强诱导剂^[13],因而认为该类化合物有抑制血小板聚集活性的作用。慢性肾功能衰竭时,肾小球组织结构病变,有效肾单位减少,肾小囊基底膜增厚,以致肾小球滤过率降低,同时由 IC 引起的血栓及炎症反应造成肾或全身血液高凝状态和血瘀现象^[13],肾茶提取物促进 CRF 时大鼠体内代谢产物的排出作用可能是通过抑制血小板聚集,从而改善血液循环,增加肾血流量,增加肾小球滤过率实现的。

参考文献

- 1 江苏新医学院编.中药大辞典.上册.上海:上海科学技术出版社,1986.2207
- 2 余颂涛,等.中华肾脏病杂志,1989,5(3)
- 3 Bendich A. J Biol Chem,1950,183,267
- 4 Yokozawa T,et al. Nephron,1986,44,230

- 5 关平东,等.中国医药学报,1990,5(3):68
- 6 张梓荣,等.全国中医药动物模型研讨会论文集汇编. 1993. 129
- 7 Jean L,et al. Kidney Int,1978,13,Supple,8:s-31
- 8 Prakssh K,et al. Seminars in Nephrology,1983,3(4): 295
- 9 Bergstrom J,et al. Clinical Nephrology,1979,11(5): 229
- 10 斯建勇,等.国外医药·植物药分册,1995(5):11
- 11 Kimura Y,et al. J Nat Prod,1978,50(3):392
- 12 Gracza L,et al. Arch Pharm,1985,318(12):1090
- 13 陈可冀,等.中西医结合研究丛书.上海:上海科学技术出版社,1990. 457,170

(1995-03-16 收稿)

Effects of Shencha (*Clerodendranthus spicatus*) on the Elimination of Toxic Metabolite and Kidney Histomorphology of Rats with Chronic Renal Failure

Gao Nannan, Tian Ze, Li Lingling, et al

Aqueous extract of Shencha [*Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu] was given to rats with chronic renal failure at doses of 8g, 4g and 2g/kg for a period of 30 days. Results showed that their elevated MMS, Cre and BUN were markedly lowered, and symptoms of anaemia improved. Histomorphological study of the kidney showed that cellular damage of renal tubules and glomerulus were alleviated and number of intact glomerulus was increased.

镇痛灵对大鼠实验性糖尿病降血糖作用及机制的研究

牡丹江医学院 (157011) 陶惠然* 苗乃全 付秀云**
佳木斯医学院 刘月霞 张桂芳

摘 要 中药制剂镇痛灵 25g/kg 腹腔注射 12d, 对正常大鼠和糖尿病大鼠均有降血糖作用。作用机制可能与其促进四氧嘧啶引起的大鼠胰岛 β 细胞损伤的修复和胰岛素的分泌, 增加肝糖元合成, 改善耐糖功能有关。

关键词 镇痛灵 四氧嘧啶 糖尿病

镇痛灵(ZTC)是由卷柏,木贼组成的一种新型复方中药制剂。据记载卷柏、木贼可治疗闭经、跌打损伤、腹痛、哮喘并有疏风散热、解肌、退翳之功效^[1]。近来研究发现该制剂有镇痛作用^[2]。1984年经黑龙江省卫生厅鉴定批准为植物性镇痛剂^[3]。镇痛灵临床用药观察还发现有降血糖作用。我们在观察该制剂及组成药卷柏、木贼降血糖作用时发现,卷柏可使四氧嘧啶糖尿病大鼠血糖降低,而木贼的作用不明显,复方的降血糖作用得到加

强^[4]。为进一步探讨其作用机制,本文观察其对正常及糖尿病大鼠血糖、血清胰岛素、肝糖元含量、糖耐量及胰岛组织学的影响。

1 材料和方法

1.1 药品与仪器:卷柏 *Selaginella tamariscina* (Beauv.) Spring, 木贼 *Equisetum hiemale* L. 由佳木斯医学院药学系陈美琳教授鉴定。镇痛灵注射液由佳木斯医学院附属药厂生产, 2ml/支, 含生药 2g/ml; 四氧嘧啶 (Alloxan, AXN, 瑞典 Fluka 公司产品), 实验前用生理

* Address: Tao Huiran, Mudanjiang Medical College, Mudanjiang
** 黑龙江省宾县医院