

# 头花蓼水提液对感染性结石模型大鼠尿液酸化作用的实验观察

朱晓雨<sup>1</sup>, 张犁<sup>2</sup>, 姜莹<sup>1</sup>, 李想<sup>1</sup>, 徐彦<sup>2</sup>

1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 南京中医药大学附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029

**[摘要]** 目的: 观察头花蓼水提液对感染性结石模型大鼠尿液 pH 值的影响。方法: 将 SD 雄性大鼠分为空白组、感染石造模组和头花蓼高、中、低剂量组。头花蓼高、中、低剂量组大鼠在造模成功后第 2 天起, 分别每天以头花蓼原汁 1.5 mL/100 g、1.0 mL/100 g、0.5 mL/100 g 的头花蓼水提液灌胃, 每天 2 次, 为期 2 周。每天监测各组大鼠的尿液 pH 值。结果: 头花蓼各剂量组大鼠在造模后经过灌胃给药, 术后第 2 天到第 14 天, 尿液 pH 值呈逐渐下降趋势。感染石造模组大鼠在造模后因无特殊干预措施, 尿液 pH 值维持在一个较高的碱性状态。空白组大鼠无手术干预, 也没有药物灌胃, 予正常饲养, 尿液 pH 值维持正常。感染石造模组尿液 pH 值与空白组比较, 差异有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ ), 提示感染石造模组大鼠的尿液发生了碱化。头花蓼各剂量组大鼠尿液 pH 值与感染石造模组比较, 差异均有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ ), 提示不同剂量的头花蓼水提液均对感染性结石造模大鼠的尿液有明显的酸化作用。低剂量组尿液 pH 值与中、高剂量组比较, 差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ ), 提示不同剂量的头花蓼水提液对尿液 pH 的影响作用差异较小。结论: 头花蓼水提液对大鼠尿液有明显酸化作用, 具有防治感染性结石的功效。

**[关键词]** 感染性结石; 大鼠模型; 头花蓼; 酸化尿液

**[中图分类号]** R691.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2014) 04-0200-03

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2014.04.080

感染性结石约占泌尿系结石的 5%~15%<sup>[1]</sup>。在无抗生素的年代, 感染性结石被称作“恶性结石病”。尽管当今的微创技术使尿路结石的治疗更为安全有效, 但由于对这种特殊结石缺乏足够的认识, 对其处理时, 常成为治疗的“陷阱”, 导致术后严重的尿源性脓毒症, 甚至因感染性休克而致死<sup>[2]</sup>。

中药头花蓼又名石莽草、四季红、红酸杆、省丁草等, 在临床上主要用于治疗泌尿系疾病。头花蓼的主要有效成分是没食子酸, 又名五倍子酸, 是一种天然产物化学成分, 化学命名为 3, 4, 5-三羟基苯甲酸, 在理论上具有酸化尿液的作用。本实验拟从尿液酸化角度研究头花蓼水提液对造模 SD 大鼠膀胱感染性结石成石的影响, 从而验证中药头花蓼防治尿路感染性结石的可行性。

## 1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠, 均为雄性, 体重

180~200 g, 由南京青龙山动物饲养厂提供(许可证号: SCXK-2009-0007), 可以自由获取食物及饮水, 室温(20±2)°C。

1.2 仪器 ①聚乙烯管: 浸泡于奇异变形杆菌菌悬液中, 并置于 37°C 恒温箱中共同培养 8 h 以上。奇异变形杆菌由南京大学医学院附属军区总医院检验科微生物室提供。②梅特勒-托利多公司的 PE20/EL29 型 pH 机, 用于尿液 pH 值测定。

1.3 变形杆菌菌悬液制备 从孵育 18~24 h 的血琼脂平板上挑出奇异变形杆菌单个菌落, 用 5 mL 生理盐水制成菌悬液。在光线充足的地方, 背对着有白色背景与黑色对比线条的卡片, 将接种管与 0.5 号麦氏标准管进行目测比较, 将奇异变形杆菌菌悬液调至 0.5 麦氏浊度, 此时菌悬液内培养物大约为  $1 \times 10^8 \sim 2 \times 10^8$  CFU/mL。将奇异变形杆菌菌悬液用生理盐水 1:10 稀释获得  $1 \times 10^7 \sim 2 \times 10^7$  CFU/mL 的菌悬液。

**[收稿日期]** 2013-10-29

**[基金项目]** 江苏省中医药管理局科研基金项目(编号: LZ11039)

**[作者简介]** 朱晓雨(1986-), 男, 2011 级硕士研究生, 研究方向: 泌尿系结石基础及临床研究。

**[通讯作者]** 张犁, E-mail: zhangli.dr@163.com。

1.4 头花蓼水提液的制备 取 2 kg 的头花蓼生药，用蒸馏水快速冲洗洁净，放入砂锅中，用 8 倍的蒸馏水浸泡 60 min，加热至沸，保持微沸，2 h 后用纱布分离煎出液，滤液保存，药渣再次加入 6 倍的蒸馏水，煎煮方法同前。将 2 次煎出液混合后共得头花蓼水提液 550 mL。

## 2 实验方法

2.1 动物分组 将 70 只 SD 大鼠随机分为 5 组：空白组 10 只，感染石造模组 15 只，头花蓼给药组 45 只，且头花蓼给药组再分为低、中、高剂量组各 15 只。大鼠随机分组后，在造模前均可自由获取食物和水。

2.2 膀胱感染性结石大鼠模型的建立 将感染石造模组和头花蓼各剂量组大鼠的腹部皮肤去毛后用 1.5% 碘伏消毒，铺无菌手术巾，下腹正中切口，长约 1 cm，逐层切开腹壁进入腹腔，暴露膀胱，无损伤钳提起膀胱两侧，使用 18 G 无菌穿刺针，于膀胱顶部穿刺入膀胱，经穿刺针内腔引空尿液，将长 4 mm、直径 1 mm，在奇异变形杆菌菌悬液中浸泡并置于 37 °C 恒温箱中共同培养 8 h 以上的聚乙烯管推入膀胱，关闭腹腔。

2.3 不同剂量头花蓼水提液灌胃给药 术后第 2 天开始灌胃给药，给药 2 周。分别选择每天早晨 7 点和晚上 19 点对各给药组大鼠进行灌胃。各给药组每天给药量如下：低剂量组头花蓼原汁 0.5 mL/100 g；中剂量组头花蓼原汁 1.0 mL/100 g；高剂量组头花蓼原汁 1.5 mL/100 g。参考《医用实验动物学》，根据人与动物的体表面积计算法进行人与动物用药量的换算。分别算出 70 kg 人与大鼠的大概体表面积，按  $D_{\text{大鼠}} = D_{\text{人}} \times 0.71/0.11$  换算，大鼠服用的低、中、高剂量相当于 70 kg 人饮用头花蓼原汁 54.2 mL、108.5 mL、162.7 mL。每天 2 次，为期 2 周。

2.4 收集尿液 pH 值检测 每天灌胃后，在各组大鼠里随机选取 8 只进入代谢笼，进入代谢笼后不予饲料，但可以自由饮水。其余大鼠可自由获取饲料及饮水。每天早上在灌胃之前行大鼠尿液收集计量，采用 PE20/EL29 型 pH 机测定 24 h 大鼠尿液 pH 值。收集完尿液后对各给药组大鼠进行头花蓼水提液灌胃，将代谢笼中的大鼠放入饲养笼中，予正常饲料及饮水喂养，隔天再随机抽取大鼠重新放入代谢笼中。

## 3 统计学方法

实验数据统计采取方差分析中 LSD 检验法。

## 4 实验结果

4.1 动物死亡情况 实验过程中大鼠总计死亡 11 只，其中感染石造模组 2 只，低剂量组 3 只，中剂量组 4 只，高剂量组 3 只。解剖发现死亡原因为大鼠腹腔重症感染合并尿潴留。

4.2 各组大鼠尿液 pH 值监测结果 见图 1。头花蓼各剂量组大鼠在造模后经过灌胃给药，术后第 2 天到第 14 天，尿液 pH 值呈逐渐下降趋势。感染石造模组大鼠在造模后因无特殊干预措施，尿液 pH 值维持在一个较高的碱性状态。空白组大鼠无手术干预，也没有药物灌胃，予正常饲养，尿液 pH 值维持正常。

采取方差分析中的 LSD 法进行两两比较。结果显示，感染石造模组尿液 pH 值与空白组比较，差异有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ )，提示感染石造模组大鼠的尿液发生了碱化。头花蓼各剂量组大鼠尿液 pH 值与感染石造模组比较，差异均有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ )，提示不同剂量的头花蓼水提液均对感染石造模大鼠的尿液有明显的酸化作用。低剂量组尿液 pH 值与中、高剂量组比较，差异均无显著性意义 ( $P > 0.05$ )，提示不同剂量的头花蓼水提液对尿液 pH 的影响作用差异较小。

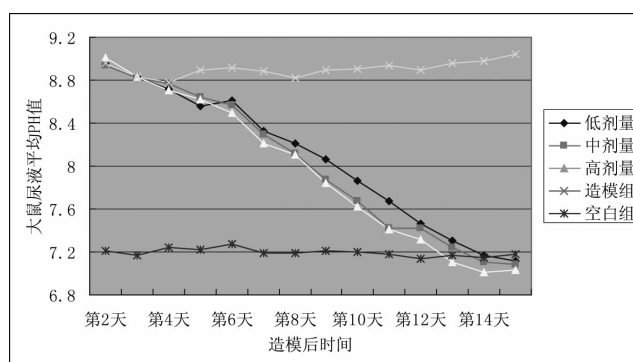


图 1 各组大鼠尿液 pH 值监测结果

## 5 讨论

感染性结石的产生和溶解均高度依赖尿液的酸碱性，若 pH 值低于 6.5，这些结晶将不再形成，并且开始溶解，pH 值在 7.2~8.4 时，结晶才有发生的可能。感染性结石患者尿液酸化的目标位是 pH 值 6.2<sup>[3]</sup>，在此 pH 点，有利于溶解残石和防止新结石形成，同时亦可强化抗生素的杀菌效果<sup>[4]</sup>。

内科治疗,主要从酸化尿液和控制感染两方面着手。目前研究比较成功的酸化剂是左旋蛋氨酸,但由于该药的价格昂贵、以及有其他不良反应,限制了其在临床的使用<sup>[5]</sup>。控制感染则需要使用抗生素,但长期大量使用抗生素会使体内细菌耐药或菌群失调,而且会造成某些细菌的耐药率明显上升,对此不容忽视。严重尿路感染者则需使用脲酶抑制剂乙酰氧肟酸,虽可抑制产氨,但其副作用大,故难长期使用。

外科治疗,新确认的感染性结石应及时采取治疗而不应采取保守的观察治疗,联合使用多种外科治疗手段,可以大幅提高鹿角形结石的清除率,降低结石残留率,提高疗效。但单纯使用外科手段很难通过一次手术就将感染性结石完全清除。

现代植物药可能对尿石病的预防提供更广阔的选择。如在欧洲等国,应用现代科学技术研究植物药治疗尿路结石的有效成分和药理作用取得了一定成果,如珠子草、偃麦草、硬毛治疝草和尿石通等的研究。美国国立卫生研究院下属 4 个研究所资助 9 项基金用于研究当地果品蔓越莓对泌尿道感染的防治作用,将其作为酸,化尿液的主要研究对象。有研究认为蔓越莓中的有机酸尤其是原花青素中的没食子酸在代谢过程中可以转化为马尿酸,具有酸化尿液作用,从而阻止细菌的滋长<sup>[6]</sup>。目前尽管国内外学者对头花蓼展开了一些研究,如张丽娟等<sup>[7]</sup>在对头花蓼抗菌物质的基础研究中发现,头花蓼富含的黄酮组分具有较强的抗菌和抗炎活性。任光友等<sup>[8]</sup>以大鼠为实验对象,证明头花蓼水提物给药后,大鼠尿液对大肠杆菌生长有明显的抑制作用。但尚无头花蓼治疗感染性结石方面的报道。本实验依托构建的尿路感染性结石的动物

模型,通过不中断定期检测大鼠尿液 pH 值,证明头花蓼水提液对大鼠尿液有明显酸化作用,能有效地防治感染性结石,从而拓宽感染性结石药物防治的新思路,但头花蓼水提液酸化尿液的机理有待进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Healy KA, Ogan K. Pathphysiology and management of infectious staghorn calculi [J]. Urol Clin North Am, 2007, 34(3): 363- 374.
- [2] 孙西钊, 吕建林, 叶章群. 泌尿系感染性结石的病因和诊治[J]. 中华泌尿外科杂志, 2010, 31(2): 141- 143.
- [3] Rahman NU, Meng MV, Stoller ML. Infections and urinary stone disease [J]. Curr Pharm Des, 2003, 9(12): 975- 981.
- [4] Hesse A, Heimbach D. Causes of phosphate stone formation and the importance of metaphylaxis by urinary acidification: a review [J]. World J Urol, 1999, 17(5): 308- 315.
- [5] 欧阳春, 刘佳霖, 朱俊勇. 感染性结石常见病原菌分析及耐药性测定[J]. 数理医药学杂志, 2001, 14(3): 248- 249.
- [6] Liao SG, Zhang LJ, Sun F, et al. Antibacterial and anti-inflammatory effects of extracts and fractions from Polygonum capitatum [J]. J Ethnopharmacol, 2011, 134(3): 1006- 1009.
- [7] 张丽娟, 王永林, 王珍, 等. 头花蓼活性组分化学成分研究[J]. 中药材, 2012, 35(9): 1425- 1428.
- [8] 任光友, 常凤岗, 卢素琳, 等. 石菖蒲的药理研究[J]. 中国中药杂志, 1995, 20(2): 107- 109.

(责任编辑:刘淑婷,吴凌)

### 关于征聘“国际中医药特约研究员”的通知

香港国际中医药研究院是香港政府批准并注册成立的一所面向国际开展中医药学术交流、科研教育工作的中医药研究院。香港政府批准的注册号为 38311146-011-08-09-0, 该院网站网址为 www.hkmed.hk 为了充实加强技术力量, 该院决定在东南亚地区和中国大陆诚聘一批中医药专家为该院的兼职“国际中医药特约研究员”, 现将有关事宜通知如下: 一、征聘对象及条件: 1、必须是热爱中医药事业的中医药人员(在各级中医医疗、教学、科研单位工作的中医药人员或民间中医、乡村中医或有一技之长), 从事中医药工作十年以上, 具有较丰富的中医临床实践经验和较高的中医药理论水平。2、具有一定的中医药科研、教学水平, 已在省以上杂志发表过学术论文或多次参加国家级、国际性中医药学术会议。3、能积极支持和参加本院的中医药学术活动, 思想活跃, 具有创新思想和精神。二、有关待遇: 1、受聘者标志着在国际中医药学术界有一定地位和影响, 在香港国际中医药研究院的“特约研究员”人才库注册, 可在该院网站的“查询系统”查询到受聘情况, 并在网站的研究员介绍栏目中介绍本人情况。2、受聘者将优先参加该院的各种学术活动; 或承担一定的科研、教学任务; 或参加一些国际性中医药学术考察活动。3、将向受聘者颁发“国际中医药特约研究员”精制聘书和纪念匾牌、胸章等。4、获得本院印发的各种学术资料、刊物。三、申报手续及要求: 香港国际中医药研究院将在北京聚医杰医药科学研究院内设立通联部负责应聘工作。请应聘者提供一份 500 字左右的本人技术简介、二寸彩色登记像片四张、申请书一份, 代表本人学术水平的学术论文一篇(已发表或未发表过的均可以)、费用 1300 元(其中: 报名 200 元、注册费 300 元, 证书及匾牌工本费 800 元), 在 2014 年 8 月 30 日前邮寄邮汇北京 100036-98 信箱 香港国际中医药研究院驻京通联部 高俊鹏 收, 邮编 100073, 收到申报后的两周内寄回执, 40 天内寄发聘书及匾牌等。电话: 010-63772051、13366005273。