

# 消痰泄浊饮对实验性慢性肾衰竭动脉粥样硬化大鼠主动脉病理变化的影响

张冰冰<sup>1</sup>, 鲁科达<sup>2</sup>, 石承乾<sup>2</sup>, 马红珍<sup>2</sup>, 郇光钧<sup>2</sup>

1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江中医药大学附属第一医院, 浙江 杭州 310006

**[摘要]** 目的: 观察消痰泄浊饮对慢性肾衰竭 (Chronic renal failure, CRF) 动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 大鼠主动脉病理变化的影响。方法: 40 只 SD 雄性 SPF 级大鼠, 随机选取 10 只作为正常组, 其余大鼠采用 5/6 肾切除同时予高脂饮食制作 CRF AS 大鼠模型, 造模 10 周后检测肾功能及血脂, 随机分为消痰泄浊饮组 10 只、立普妥组 10 只、模型组 10 只。治疗 8 周后, 分别检测肌酐、尿素氮、总胆固醇、甘油三酯水平, 用光学显微镜观察主动脉组织病理学改变。结果: 与正常组比较, 其余各组大鼠肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇水平显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 消痰泄浊饮组大鼠肌酐、尿素氮、甘油三酯、胆固醇水平显著降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 主动脉内膜的病变更程度明显减轻。结论: CRF 合并 AS 大鼠模型成功建立。消痰泄浊饮在保护 CRF 大鼠肾功能的同时, 可以改善脂代谢紊乱, 防治 AS。

**[关键词]** 慢性肾衰竭 (CRF); 动脉粥样硬化 (AS); 消痰泄浊饮; 动物实验; 大鼠

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2019) 04-0016-03

DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2019.04.005

## Xiaoyu Xiezhuo Yin Has Effect on Pathological Changes of Aorta in Experimental Rats with Chronic Renal Failure and Atherosclerosis

ZHANG Bingbing, LU Keda, SHI Chengqian, MA Hongzhen, LI Guangjun

**Abstract:** Objective: To observe the effect of Xiaoyu Xiezhuo yin on the pathological changes of aorta in rats with chronic renal failure (CRF) and atherosclerosis (AS). **Methods:** A total of ten rats in the 40 SD male rats in SPF grade were randomly selected as the normal group. The other rats were received 5/6 nephrectomy and high fat diet to make rat models with CRF and AS. After 10 weeks of establishment, the kidney function and blood lipid were detected and the model rats were randomly divided into the Xiaoyu Xiezhuo yin group (10 cases), the lipitor group (10 cases) and the model group (10 cases). After eight-week treatment, the levels of creatinine, urea nitrogen, total cholesterol and triglyceride were respectively detected, and the pathological changes of aorta were observed by the optical microscope. **Results:** Compared with the normal group, the levels of creatinine, urea nitrogen, triglyceride and cholesterol in the other groups were significantly increased ( $P < 0.01$ ). Compared with the model group, the levels of creatinine, urea nitrogen, triglyceride and cholesterol in the Xiaoyu Xiezhuo yin group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), and the pathological degree of aortic intima was significantly alleviated. **Conclusion:** There is a successful establishment of the rat models with CRF complicated with AS. Xiaoyu Xiezhuo yin can not only protect the kidney function of CRF rats, but also improve lipid disorders and have preventive treatment of AS.

**Keywords:** Chronic renal failure (CRF); Atherosclerosis (AS); Xiaoyu Xiezhuo yin; Animal experiment; Rats

慢性肾衰竭 (Chronic renal failure, CRF) 患者心血管疾病的发生率明显提高, 心血管疾病是导致 CRF 病人病死率增加的主要原因, 其中脂代谢异常及细胞外基质重构引起的动脉粥样

硬化 (Atherosclerosis, AS) 是导致这些心血管事件的重要原因之一, 及早检出 AS 并给予适当的干预措施意义重大。消痰泄浊饮是笔者临床上用于治疗 CRF 的基本方, 临床和实验动物研

**[收稿日期]** 2018-08-12

**[基金项目]** 浙江省中医药科学研究基金项目 (2015ZB036)

**[作者简介]** 张冰冰 (1978-), 女, 讲师, 研究方向: 肾脏药理学。

**[通信作者]** 鲁科达, E-mail: lukedaq@126.com。

究证实其具有改善肾功能以及营养不良等并发症的作用<sup>[1-4]</sup>。本研究采用5/6肾切除同时予以高脂饮食制作CRF AS大鼠模型,观察消痰泄浊饮对该大鼠模型主动脉病理变化的影响。

## 1 材料和方法

**1.1 实验动物及分组** 雄性SD大鼠40只,体质量(160±20)g,由浙江中医药大学动物实验中心购于中科院上海实验动物中心,实验动物许可证号:SYXK(浙)2013-0184,全封闭SPF状态下隔离饲养。普通饲料适应性饲养1周后,随机选取10只为正常组,其余动物造模成功后随机分为模型组、立普妥组、消痰泄浊饮组,每组10只。

**1.2 主要试剂和药品** 消痰泄浊饮(生黄芪30g,车前草20g,制大黄10g,川牛膝、桃仁、地龙各12g),以上中药均由浙江中医药大学附属第一医院中药房提供;阿托伐他汀钙(立普妥)片,每片20mg,辉瑞制药有限公司生产(批号:J6348),成人用量按照60kg体质量计算,大鼠用量按照人大鼠的体表面积转换系数6.25给药。

**1.3 模型制备** 参照本课题组改良的CRF营养不良动物模型<sup>[4]</sup>采用二步法5/6肾切除制作CRF模型,腹腔注射10%水合氯醛麻醉,皮肤消毒后切开大鼠左腹壁,暴露左肾,切开上、下2极的包膜,呈放射状切除左肾上、下2极,切除约70%,迅速用明胶海绵轻压残留肾的创面后,依次缝合关腹。14天后经右腹壁暴露右肾,血管钳夹住血管,结扎,摘除右肾。术后予青霉素10万U/只以预防感染,第2次术后予高脂饮食喂养,制作CRF AS模型。于造模10周后开始灌胃,灌胃时间为8周。正常组和模型组灌胃生理盐水,立普妥组灌胃立普妥混悬液,消痰泄浊饮组灌胃消痰泄浊饮煎剂,灌胃量均为10mL/(kg·d)。灌胃后分批行麻醉后腹主动脉取血,3000r/min离心15min后于-20℃保存待检;取血后处死大鼠,留取主动脉组织(从主动脉根部至髂总动脉分叉处)放入4%多聚甲醛溶液中固定备用。

**1.4 检测指标** 用全自动生化分析仪器检测血肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、总胆固醇(TG)、甘油三酯(TC),高密度脂蛋白、低密度脂蛋白含量。所取部分主动脉组织用4%多聚甲醛溶液固定液行石蜡包埋切片后,HE常规染色光学显微镜下观察主动脉的病理形态学改变。

**1.5 统计学方法** 采用SPSS17.0软件进行统计分析,计量资料用( $\bar{x} \pm s$ )表示,多组数据比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用LSD法,前后比较采用配对t检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组大鼠一般情况观察** 正常组大鼠体质量增长明显,精神状态良好,反应灵敏,皮毛有光泽,进食及2便正常。模型组在5/6肾切除后死亡1只,体质量较正常组增长减缓,精神状态及反应速度较正常组欠缺。造模各组在给予高脂饮食后,体质量增长明显,皮毛光泽,饮食亢进。在治疗过程中消

痰泄浊饮有1只大鼠死亡,模型组有1只大鼠死亡。

**2.2 各组大鼠治疗前后SCr、BUN变化结果比较** 见表1。与治疗前比较,除正常组外,各组大鼠SCr、BUN均降低( $P < 0.05$ )。治疗前,与正常组比较,各组大鼠SCr、BUN明显较高( $P < 0.01$ ),各造模组间差异无统计学意义。治疗后,与模型组比较,立普妥组和消痰泄浊饮组SCr、BUN明显降低( $P < 0.01$ );与立普妥组比较,消痰泄浊饮组SCr、BUN水平显著降低( $P < 0.05$ )。

表1 各组大鼠治疗前后SCr、BUN变化结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	SCr( $\mu\text{mol/L}$ )		BUN( $\text{mmol/L}$ )	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常组	10	16.67±12.16	17.43±2.33	7.19±3.31	7.94±1.16
模型组	8	54.25±5.93 <sup>②</sup>	51.75±1.48 <sup>①</sup>	12.43±5.90 <sup>②</sup>	12.13±0.26 <sup>①</sup>
立普妥组	10	54.67±4.98 <sup>②</sup>	49.64±6.53 <sup>③④</sup>	12.66±0.83 <sup>②</sup>	10.09±2.20 <sup>③④</sup>
消痰泄浊饮组	9	52.50±4.73 <sup>②</sup>	40.10±5.39 <sup>③④</sup>	12.70±1.00 <sup>②</sup>	7.76±0.80 <sup>③④</sup>

与治疗前比较,① $P < 0.05$ ;与正常组比较,② $P < 0.01$ ;与模型组比较,③ $P < 0.01$ ;与立普妥组比较,④ $P < 0.05$

**2.3 各组大鼠治疗前后TC、TG变化结果比较** 见表2。治疗前各造模组间TG、TC水平差异无统计学意义,与正常组比较,各造模组TG、TC水平明显较高( $P < 0.01$ )。治疗后,与模型组比较,立普妥组和消痰泄浊饮组TC、TG水平明显下降( $P < 0.05$ );与立普妥组比较,消痰泄浊饮组TG较高( $P < 0.05$ )。

表2 各组大鼠治疗前后TC、TG变化结果比较( $\bar{x} \pm s$ )  $\text{mmol/L}$

组别	n	TC		TG	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
正常组	10	2.11±0.37	1.46±0.24	1.22±0.22	1.32±0.15
模型组	8	7.19±1.98 <sup>①</sup>	6.40±0.79	3.76±0.51 <sup>①</sup>	3.82±0.63
立普妥组	10	7.74±2.27 <sup>①</sup>	4.28±1.13 <sup>②</sup>	3.16±0.68 <sup>①</sup>	1.59±0.28 <sup>②</sup>
消痰泄浊饮组	9	7.98±3.78 <sup>①</sup>	4.23±1.09 <sup>②</sup>	3.76±1.31 <sup>①</sup>	2.98±0.46 <sup>②③</sup>

与正常组比较,① $P < 0.01$ ;与模型组比较,② $P < 0.05$ ;与立普妥组比较,③ $P < 0.05$

**2.4 各组大鼠主动脉组织病理形态** 见图1。正常组主动脉血管内皮光滑,未见增生,可见整齐排列的内皮细胞,中膜弹性膜结构未见异常。模型组可见斑块形成,内膜增生,巨噬细胞浸润并伴有泡沫细胞形成。消痰泄浊饮可见内膜增厚,中膜平滑肌增生,但病变程度较模型组轻。立普妥组局部内膜轻度增厚,余同正常组。

## 3 讨论

CRF是指慢性肾脏病引起的肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR)下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合症。CRF患者肾功能损害常呈持续性进展,许多CRF患者最后不可避免的发展到终末期尿毒症,需要依靠肾脏替代治疗而存活。但很多CRF患者并非死于尿毒症毒素,

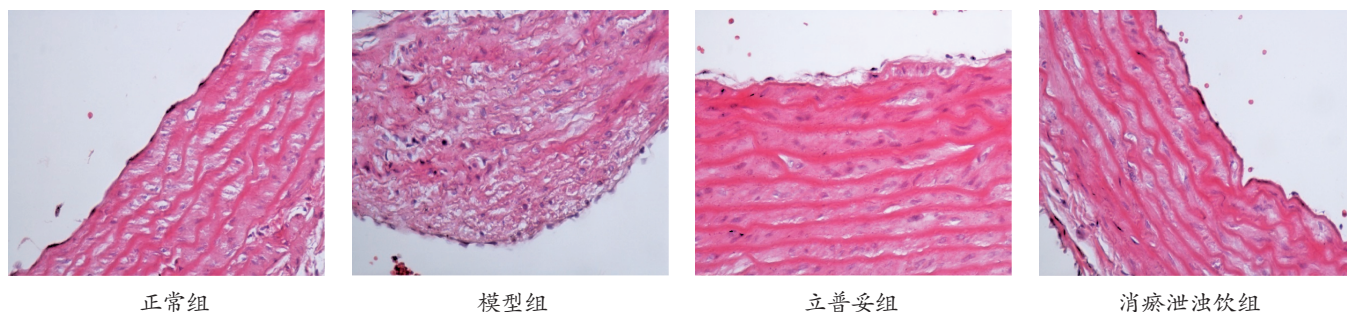


图1 各组大鼠主动脉组织病理形态 (HE染色, ×400)

而是心血管事件。脂代谢的异常及细胞外基质的重构引起的AS是导致这些心血管事件的重要原因之一。

中医学认为CRF以正气亏虚为本,湿浊、血瘀等病理产物为标,属中医“溺毒”“虚癆”“关格”等范畴,病机总属本虚标实,虚实夹杂。其中瘀浊是整个慢性肾衰的主要病理环节,而瘀浊蕴毒是慢性肾衰进展的重要病机。CRF本虚标实的基本病机状态,也促进了AS的形成,AS的基本病机与CRF有着相似之处。对AS,著名的中医专家颜德馨提出其病机关键也是气虚为本,痰浊、血瘀为标,“瘀”成为AS发生机制的一个重要组成部分,其选用加味补阳还五汤,取得了良好的临床疗效<sup>[6]</sup>。消瘿泄浊饮是由补阳还五汤化裁而来的经验方,疗效明确。在临床上广泛应用于CRF脾肾气虚夹瘀浊的病证。全方由黄芪、牛膝、桃仁、地龙、制大黄、车前草组成。方中制大黄为君,取其通利逐瘀、荡涤胃肠、清除邪浊之功;臣以桃仁、牛膝、地龙活血祛瘀通络;用生黄芪补气行血,周行全身,推动诸药之力,并加大活血祛瘀之功,用为佐药。车前草利水通淋,导浊下行,是为使药。诸药合用,达到扶助正气,瘀祛络通、水行浊泄的良好效果。基于相同的基本病机,消瘿泄浊饮对AS的疗效有中医学的理论基础。

本研究通过构建CRF合并AS大鼠模型,观察消瘿泄浊饮对模型大鼠肾功能、血脂以及主动脉组织病理改变的影响。高脂饮食参照文献<sup>[7]</sup>方法进行配制,在本实验中,模型组SCr、BUN、TC、TG等指标明显高于正常组,模型组大鼠主动脉组织HE染色显示有斑块形成。实验结果说明慢性肾功能不全合并AS动物模型制作是成功的。虽然造模过程相对复杂,时间较长,但模型大鼠的成活率很高。本研究为CRF AS研究提供了比较可靠的动物模型。

实验数据表明,消瘿泄浊饮能降低模型大鼠SCr、BUN、TC、TG,其在降低大鼠的TC方面与立普妥无统计学差异,说

明消瘿泄浊饮在稳定肾功能的同时能降低TC、TG,改善脂代谢紊乱。同时,立普妥组在给药后SCr值下降,表明积极的降脂治疗确实能延缓CRF进展。观察主动脉组织的病理形态改变,可以看到消瘿泄浊饮病变程度较模型组轻,且无斑块形成。从实验观察中可以肯定,消瘿泄浊饮在延缓CRF的同时可以改善脂代谢紊乱,防治AS。

#### [参考文献]

- [1] 鲁科达,邵明祥,马红珍,等. 消瘿泄浊饮治疗慢性肾脏病气虚夹瘀证临床疗效观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2014, 38(6): 718-721.
- [2] 鲁科达,张冰冰,谢志军,等. 消瘿泄浊饮对肾间质纤维化大鼠的肾脏保护作用研究[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(7): 1537-1540.
- [3] 鲁科达,张冰冰,何灵芝,等. 消瘿泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠瘦素以及残肾组织的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016, 34(1): 136-139.
- [4] 鲁科达,张冰冰,张培培,等. 消瘿泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠残肾组织保护作用机制研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2016, 40(2): 138-143.
- [5] 鲁科达,张冰冰,张培培,等. 消瘿泄浊饮对慢性肾衰竭营养不良大鼠骨骼肌组织UPP组分表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(3): 635-638.
- [6] 严夏,李际强,颜德馨. 益气活血方法治疗胸痹经验介绍[J]. 新中医, 2005, 37(8): 7-8.
- [7] 陈奇. 中药药效研究思路与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 638.

(责任编辑:冯天保,钟志敏)