

方药研究

扶正活血方对慢性肾功能衰竭大鼠血生长
激素和胰岛素生长因子的影响李 均¹ 何立群² 李 屹²

摘要 目的:研究扶正活血方对慢性肾功能衰竭(CRF)大鼠血生长激素(GH)和胰岛素生长因子(IGF-1)的影响。方法:应用Platt方法制作5/6肾切除CRF大鼠模型。根据模型制作成功后的血肌酐值,分为模型组、黄芪组、依那普利组、丹参组、扶正活血方组及正常对照组,观察扶正活血方对CRF大量蛋白尿大鼠GH和IGF-1的影响。结果:模型对照组的GH和IGF-1明显高于正常组,扶正活血方药干预后,大鼠血GH和IGF-1水平明显降低。结论:扶正活血方能降低CRF大鼠血GH和IGF-1水平,具有延缓CRF进展的作用。

主题词 肾功能衰竭,慢性/中医药疗法 生长调节素类/药物作用 @ 扶正活血方

Effects of Fuzheng Huoxue Recipe on Blood Growth Hormone and Insulin Growth Factor in Chronic Renal Failure Rats

Li Jun¹, He Liqun², Li Yi²

(1. The Fifth Affiliated Hospital of Zunyi Medical College, Guangdong 519100; 2. Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM)

Objective: To observe effects of Fuzheng Huoxue Recipe on blood growth hormone (GH) and insulin growth factor (IGF-1) in chronic renal failure (CRF) rats. **Methods:** Platt method was adopted to make 5/6 kidney excision CRF model rat, and the rats were divided into model group, Huangqi group, Enalapril group, Danshen group, Fuzheng Huoxue Recipe group and normal control group according to the blood creatinine level after modeling. Effects of Fuzheng Huoxue Recipe on GH and IGF-1 levels in CRF rats with large quantity of urinal protein were investigated. **Results:** GH and IGF-1 levels in the model control group were significantly higher than that in normal control group, and after treatment of Fuzheng Huoxue Recipe, blood GH and IGF-1 levels were significantly decreased. **Conclusion:** Fuzheng Huoxue Recipe can decrease blood GH and IGF-1 levels in CRF rats, and can delay advances of CRF.

Key Words Renal failure, chronic/TCM therapy; Growth-regulating hormones/drug action; @ Fuzheng Huoxue Recipe

多年来我们应用扶正活血方治疗慢性肾功能衰竭(CRF),在改善患者的临床症状,降低血清肌酐(SCr)、尿素氮(BUN),提高患者生活质量等方面均有较好疗效。为了探讨扶正活血方的作用机制,我们应用扶正活血方对5/6肾切除所致的CRF大鼠进行了干预,现将结果报告如下。

1 材料和方法

1.1 药物:扶正活血方由生黄芪、丹参、制大黄、桃仁等中药组成,由上海中医药大学附属曙光医院制剂室加工成冲剂,每包10g,每克相当于生药3g。依那普利由扬子江制药公司生产(苏卫药准字1996第405301号,每片10mg)。

1.2 模型制作:雄性SD大白鼠52只,体重(200±

20)g(由上海中医药大学附属曙光医院动物实验中心提供)。留出7只作正常对照,其余45只应用Platt法切除大鼠5/6肾组织制作CRF模型^[1],先以戊巴比妥钠(30~50mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,使大鼠仰卧,下肢交叉固定于手术台上以暴露背部左肾区。从距左脊肋骨1.5cm处作斜向外方切口,经后腹膜取肾,暴露肾脏,分离肾周脂肪后,弧形切除2/3肾组织(主要切除皮质部分),即第一次切0.5~0.6g肾。用明胶海绵压迫止血片刻,再滴加数滴纤维蛋白原和凝血酶溶液,当切面上不再有活动性出血后复位剩余左肾,缝合。1周后仍以戊巴比妥钠(30~50mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,打开腹腔,游离右肾,待右侧肾蒂完全游离后,结扎肾蒂,行右肾全摘除。两次手术共切除肾脏约80%。

1.3 分组:根据模型制作成功后的SCr,分为模型组、扶正活血方组、黄芪组、丹参组、依那普利组,每组9只,保证治疗前组间SCr差异无显著性($P>0.05$)。

1.4 给药方法:常规喂养,自由进食及饮水,根据人鼠剂量换算给药剂量约为人剂量的20倍,扶正活血方为

基金项目:上海市科学技术发展项目(01DJ19013)

1 遵义医学院第五附属医院中医科,广东省珠海市斗门区港霞
东路268号(519100)

2 上海中医药大学附属曙光医院

收稿日期:2005-04-26;修回日期:2005-06-12

3g/100g 大鼠,丹参为 0.5g/100g 大鼠,生黄芪为 1g/100g 大鼠,扶正活血方、丹参、生黄芪灌胃每日 1 次,对照组用依那普利 0.0003g/100g 大鼠灌胃每日 1 次,连续 8 周。

1.5 观察指标及方法:给药 8 周后,用代谢笼收集尿液,用 722 分光光度仪检测 24 小时尿蛋白量;用戊巴比妥钠(30~50mg/kg)腹腔注射麻醉大鼠,打开腹腔,分离腹主动脉采血,用全自动生化分析仪检测各组大鼠的肾功能(SCr、BUN)。ELISA 法检测各组大鼠血生长激素(GH)和胰岛素生长因子-1(IGF-1)。GH ELISA 试剂盒(批号:0321RE)、IGF-1 ELISA 试剂盒(批号:0321RE)均为美国 TPI 公司产品。

1.6 统计学方法:组间比较采用 ANOVA 单因素方差分析,应用 SPSS 10.0 统计软件处理。

2 结果

2.1 各组 CRF 大鼠肾功能及蛋白尿结果比较:在治疗过程中各给药组及模型组均死亡大鼠 1 只。表 1 示,模型组及各给药组与正常组比较,SCr、BUN 和 24 小时蛋白定量值显著升高($P<0.01$),各给药组与模型组比较,BUN 差异无显著性($P>0.05$),丹参组、黄芪组与模型组比较,SCr、蛋白尿均有下降趋势,但无统计学意义($P>0.05$)。扶正活血方组和依那普利组的 SCr 和蛋白尿值显著低于模型组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。

表 1 各组 CRF 大鼠肾功能及蛋白尿结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)	24 小时蛋白 (mg/d)
模型组	8	215.8±58.07△	19.7±5.24△	151.2±30.77△
正常组	7	78.9±40.42	7.9±4.35	14.3±2.04
扶正活血方组	8	140.7±26.83△*	17.0±3.06△	59.1±25.62△**
丹参组	8	198.8±64.00△	16.1±2.02△	113.4±49.79△
生黄芪组	8	198.6±30.42△	16.6±2.89△	112.6±35.41△
依那普利组	8	155.4±34.43△*	19.4±2.81△	57.8±9.38△**

与正常组比较,△ $P<0.01$;与模型组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$;与扶正活血方组比较,▲ $P<0.05$;表 2 同

2.2 各组大鼠 GH 与 IGF-1 结果比较:表 2 示,模型组大鼠血 GH 和 IGF-1 值显著高于正常组($P<0.01$),各给药组及对照组血 GH 值显著低于模型组

表 2 各组 CRF 大鼠 GH 与 IGF-1 结果比较(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

分组	鼠数	GH	IGF-1
模型组	6	0.45±0.05△	224.72±27.19△
正常组	6	0.16±0.03	161.15±17.27
扶正活血方组	6	0.26±0.05△**	171.05±50.98*
丹参组	6	0.33±0.01△**▲	191.69±36.58
生黄芪组	6	0.29±0.01△**	178.89±58.30
依那普利组	6	0.28±0.01△**	206.63±20.33△

($P<0.01$),扶正活血方组优于丹参组($P<0.05$),扶正活血方组 IGF-1 值低于模型组($P<0.05$),其余各组 IGF-1 均有下降趋势,但无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

CRF 是各种慢性肾脏疾病后期以肾功能减退为主要表现的一种临床综合征,常是肾脏及与肾脏相关疾病的最终归宿。中医学认为,CRF 的基本病机是肾病迁延日久,脏腑功能虚损,最终导致脾肾阳气虚衰,瘀血浊毒内阻而发诸症。扶正活血方针对 CRF 的病机特点,以丹参、制大黄为主药,其中丹参益气补血活血;制大黄清热泄浊活血,配以当归、牛膝益肾补血活血,桃仁加强祛瘀活血之功;黄芪大补元气,益气摄精;淫羊藿补肾助阳活血,诸药合用,具有温补脾肾阳气,活血化瘀解毒之功。

研究表明,GH、IGF-1 异常分泌后加速肾脏病恶化的机制可能与以下因素有关:(1)加速肾小球硬化:外源性 GH 可以加速肾脏部分切除大鼠的肾小球硬化和肾衰竭进展,而 GH 和 IGF-1 缺乏的肾部分切除大鼠在某种程度上可避免肾小球硬化的发展。大多数 GH 的这种效应由 IGF-1 介导^[2]。(2)增加细胞外基质的合成:在鼠肾小球系膜细胞培养中,IGF-1 可刺激胶原 I 和ⅢmRNA 及蛋白的产生^[3]。大鼠肾灌注 IGF-1 可增加纤维连接蛋白、层粘连蛋白、硫酸肝素糖蛋白和胶原Ⅱ、ⅣmRNA 的表达^[4]。(3)引起肾脏代偿性肥大:IGF-1 转基因鼠也可发生肾小球肥大,与 GH 转基因鼠相似,但不发生加速性肾小球硬化,尽管其血清和肾脏 IGF-1 水平比 GH 转基因鼠要高得多。肾脏缩小的大鼠给予外源性 IGF-1,类似给予高蛋白饮食可引起肾脏肥大,但其肾小球硬化和胶原增加的程度比后者要少^[5~9]。

本实验研究证实,模型组大鼠血 GH 和 IGF-1 值均显著高于正常组,说明 5/6 肾切除大鼠存在 GH 和 IGF-1 紊乱。可见,积极控制 CRF 患者血中的促肾多肽生长因子 GH 和 IGF-1 对延缓 CRF 肾小球代偿性肥大、肾小球硬化及肾间质纤维化有重要意义。

扶正活血中药可显著减低普通模型大鼠的血 GH、IGF-1 水平,其降低血 GH 作用优于丹参组,与依那普利相当,而其他各给药组及对照组降低普通 CRF 大鼠 IGF-1 的效果不明显。推测扶正活血方及其拆方药丹参、黄芪亦可通过调控 5/6 肾切除大鼠多肽促肾生长因子 GH 和 IGF-1 水平而延缓肾脏病的进展。

参考文献

1 何立群,郑平东,陈刚.大鼠肾大部切除诱发 CRF 模型的建立.上海实验动物科学,2000,20(1):11~13.

2 Doi T, Striker LJ, Kimata K, et al. Glomerulosclerosis in mice transgenic for growth hormone. Increased mesangial extracellular matrix is correlated with kidney mRNA levels. J Exp Med, 1991, 173(5): 1287~1290.

3 Feld SM, Hirschberg R, Artishevsky A, et al. A Insulin-like growth factor β induces mesangial proliferation and increases mRNA and secretion of collagen. Kidney Int, 1995, 48(1): 45~51.

4 Haylor JL, Johnson T. Renal matrix protein mRNA elevated by Insulin-like growth factor I. J Am Soc Nephrol, 1995, 6(3): 896.

5 Haylor JL, McKillop IH, Oldroyd SD, et al. IGF- β inhibitors reduce compensatory hyperfiltration in the isolated rat kidney following unilateral nephrectomy. Nephrol Dial Transplant, 2000, 15(1): 87~92.

6 Segev Y, Landau D, Marbach M, et al. Renal hypertrophy in hyper-

glycemic non-obese diabetic mice is associated with persistent renal accumulation of insulin-like growth factor β . J Am Soc Nephrol, 1997, 8(3): 436~444.

7 Flyvbjerg A, Bennett WF, Rasch R, et al. Compensatory renal growth in uninephrectomized adult mice is growth hormone dependent. Kidney Int, 1995, 56(6): 2048~2054.

8 Haylor J, Hickling H, El Eter E, et al. IGF- β receptor antagonist, inhibits early renal growth in diabetic and uninephrectomized rats. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(11): 2027~2035.

9 Gooch JL, Tang Y, Ricono JM, et al. Insulin-like growth factor β induces renal cell hypertrophy via a calcineurin-dependent mechanism. J Biol Chem, 2001, 276(45): 42492~42500.



想拥有 2000 个古今名医做你的高级助手吗?
一套真正帮助医院、诊所和医生提高临床疗效的高级全科诊治咨询系统

欢迎免费试用!

“慈方名医”系统通过了由中国中西医结合学会组织的专家论证。该系统“复活”了张仲景、孙思邈、张景岳等古代名医,运用群体智能优化技术实现了历代 2000 多位临床各科数字名医联合会诊,自动给出疑难病优化中药处方、需要重点排查的疾病和相关检查,可显著提高临床疗效,减少漏诊、误诊。使用时,医生通过客户端计算机提交患者的疾病信息,经互联网传至远程服务器,经过系统会诊后返回结果,即可打印出带有医院或诊所名称的咨询报告。该系统具有全科医生的功能,广泛适用于内、外、妇、儿、男、眼、耳鼻喉、口腔、皮肤性病等各科。一位医生说:“有‘慈方名医’在身边,遇到任何疑难病已经不再有束手无策的感觉,它已经成为我的拐杖和智囊。”欲快速提高中医诊疗水平,请进入新浪 UC“慈方医学”交流中心(免费)。试用方法详见慈方中医网 <http://www.cifang.com>, 咨询电话: 010-89760081。

欢迎邮购

《现代中医内科临床疗效评价与进展》

《现代中医内科临床疗效评价与进展》由杨仓良等编著,陕西科技出版社出版。该书全面系统地反映了建国以来中医治疗内科 100 余种病症的客观疗效与进展状况,内容包括论述(叙述不同时期古代医案的学术成就)、辨证论治(采用现代医学病名,以中医四诊八纲为中心,并列举病症的典型临床表现、治法方药)、现代中医临床客观疗效评价与进展(系统搜集、整理建国以来中医治疗内科疾病处方用药,应用现代医学数据检测治疗效果及治疗新方法、多途径用药、剂型改革、新成果进展状况加以评述)、临床资料(检索了全国公开发行中医期刊治疗内科每一病症的最佳有效方药,其诊断标准均以现代医学检测数据为准,反映其治疗方法独特新颖、治疗例数多、疗效高,可以重复验证,具可靠的医学数据,经统计处理的疗效极佳的病例报道)、现代医学诊治(对中医治疗疗效欠佳的病例,应用现代医学诊治,结合中医治疗以促进中医发展)等项目,被称为“开卷可识 40 载中医内科之最佳效方”,是中医、中西医结合内科临床、科研及教学的重要参考书。

本书由宁夏秦杨疑难病研究院中西医书店总经销,每册 38 元,免收邮挂费,凡购 5~10 本者按 9 折,11~20 本者 8 折,21 本以上者按 7 折优惠。同时还有《毒药本草》78 元,《动物本草》120 元,《华佗神秘方》元等书,优惠方式同上。

邮购地址:宁夏银川市金凤区满城南街 20 号宁夏秦杨疑难病研究院曹艳玲收,邮编:750000,电话:(0951) 3069258。

石家庄炎黄针灸推拿专修学校招生

石家庄炎黄针灸推拿专修学校具有雄厚的师资力量,办学独具特色。(1) 高级中医针灸师培训班:学期 4 个月,全日制,每年 3 月 1 日、7 月 1 日、11 月 1 日开学。课本用大统一教材的针灸学、推拿学、中医基础、中医诊断、解剖学。针法有腹针、眼针、火针、舌三针、锋针、梅花针、头皮针,学会为止。(2) 高级针灸师进修班:学期 15 天,每月 10 日开学。讲授腹针、火针、舌三针、锋针、头皮针技法,重点讲授治疗高血压、半身不遂、针灸减肥、肠炎、胃炎、结肠炎、头痛、妇科病、皮肤病、手足病、更年期综合征。(3) 按摩师资格等级培训班:学期 1~2 个月,全天上课,每月 1 日开学,中级班学费 400 元,高级班学费 600 元。考试合格颁发国家统一印制

的等级资格证书及河北省卫生厅中医按摩师上岗证书。(4) 手诊班、小儿推拿班。地址:河北省石家庄市桥西区西三教广平街 69 号炎黄针灸推拿专修学校,电话:(0311) 8872897,7894902,网址:www.yhzhzhenjiu.com

欢迎邮购《中医杂志》数据光盘

《中医杂志 1951~1986 年光盘合订本》收录了《中医杂志》从 1951 年至 1986 年刊登的全部文章。本光盘按自然期排序,可对全光盘进行任意词或多组合条件方式检索,并可进行原文对照,方便实用。每套(4 张光盘):480 元。

《中医杂志 1995~2004 年光盘合订本》收录了《中医杂志》从 1995 年至 2004 年刊登的全部文章。每套(1 张光盘):280 元。

欲购者请汇款至北京东直门内南小街 16 号中医杂志海林音像书店。联系人:浦战兵,电话:(010) 64013164, (010) 64035632。

《黄帝内经》纪录片征订启事

《黄帝内经》是一部全面记录中华民族生生繁衍、医学发展的经典巨著。《黄帝内经》纪录片以故事化的方式,全面系统地介绍了《黄帝内经》的全部内容。医史篇 8 张碟 160 元;医理篇 11 张碟 198 元;养生篇 11 张碟 198 元。内容丰富、生动、形象,它记录了中国历史上与养生有关的孔子、孙思邈、陶弘景等名家的医史;记录了针灸、推拿、艾灸等诊疗技术;记录了祖国各地的风土人情和水、酒、茶、饮食、起居与人体健康的历史故事。

电话:(010) 64014411-3041,联系人:浦战兵,地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号中医杂志社海林音像书店,邮编:100700

《中华中医院博览》(二) 大型画册征稿

应广大读者的要求中医杂志社、北京东方中医药培训中心与北京华夏书苑将出版《中华中医院博览》(二) 大型画册,现面向全国选择具有一定知名度的中医医院,作彩色专版介绍。宗旨:展示各级中医院的医、教研成果及医疗水平;为国内外中医药机构之间的信息交流与技术沟通提供平台,架设桥梁;为海内外患者提供有效、快捷的求医信息。画册用进口铜版纸全彩色印刷,图文并茂,大 16 开本。每个单位限 4 页,图片配合文字。主要介绍单位领导、医疗骨干、重点学科、专科门诊、特色医疗等内容,并附医院详细介绍。

联系地址:北京市东城区东直门内南小街 16 号中医杂志北京东方中医药培训中心,邮编:100700。

电话:(010) 64013009,联系人:梅丽。

征 文

●中华中医药学会与英国梅氏集团拟于 2006 年 11 月 30 日至 12 月 9 日在英国举办“中英中医药高峰论坛”。征文如下。近年来中医、中西医结合方药应用的研究成果和学术经验,诊治疑难病症的新思路、新方法和新进展,中西医结合诊治疑难病的经验总结及其机理的探讨。征文及报名截止日期:2006 年 8 月 31 日。联系地址:北京市朝阳区樱花东街甲 4 号,邮编:100029,电话、传真:(010) 64206805,电子信箱:zyyxhgjb@sohu.com,联系人:李亚军。

●中华中医药学会与德国经济合理化建议委员会拟于 2006 年 10 月 20~29 日在德国举办“中欧中医药学术研讨会”。征文如下。中医药防治临床各科常见疾病的教学体会及经验总结及其机理的探讨,临床各科名老中医经验总结及医院管理经验总结。征文及报名截止日期:2006 年 7 月 20 日。联系地址:北京市朝阳区樱花东街甲 4 号,邮编:100029,电话、传真:(010) 64206805,电子信箱:zyyxhgjb@sohu.com,联系人:李亚军。