

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2014.19.016

复方一把针胶囊对自发性高血压大鼠 血压和肾脏的影响

方祝元^{*}, 朱莹莹, 刘志辉, 张迪, 符蕊, 张学非

(南京中医药大学附属医院, 江苏省南京市汉中路 155 号, 210029)

基金项目: 江苏省中医药局科技项目 (LZ11020); 江苏省科技厅社会发展项目 (BE2009696); 江苏省中医药局领军人才项目 (lj200903)

摘要 **目的** 观察复方一把针胶囊对自发性高血压 (SHR) 大鼠血压和肾脏的影响。 **方法** 30 只 SHR 大鼠随机分为模型组、卡托普利组和复方一把针组各 10 只, 另将 10 只 Wistar 大鼠作为正常组。卡托普利组给予卡托普利片 22.5 mg/(kg·d), 复方一把针组给予复方一把针胶囊 15.5 g/(kg·d), 正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 连续 8 周。于给药前和给药后 2、4、6、8 周测定各组大鼠收缩压和舒张压, 测定给药前后各组大鼠血尿素 (Urea)、肌酐 (Crea) 水平和尿中微量白蛋白 (mAlb)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG)、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶 (NAG) 水平, 实验末取肾脏常规病理 HE 染色观察肾小管损伤。 **结果** 模型组大鼠给药后各时间点收缩压、舒张压明显高于同时时间点正常组 ($P < 0.01$); 除复方一把针组给药后 2 周, 卡托普利组和复方一把针组给药后各时间点大鼠收缩压、舒张压较同时时间点模型组降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。给药后模型组大鼠血 mAlb、NAG 水平较正常组明显升高 ($P < 0.01$); 卡托普利组和复方一把针组大鼠 NAG 水平较模型组显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。模型组大鼠肾脏病变明显, 复方一把针胶囊可以使得肾脏细动脉病变略有减轻。 **结论** 复方一把针胶囊可以减轻肾脏病变程度, 降低血压, 达到治疗高血压肾病及其肾损害的目的。

关键词 复方一把针胶囊; 高血压肾病; 自发性高血压; 肾脏病理

近年来高血压病的发病率持续升高, 高血压病肾病作为高血压病的重要并发症之一, 危害重大, 因此如何防治高血压病肾损害、特别是早期肾损害具有十分重要的临床意义。复方一把针胶囊是江苏省中医院的院内特色制剂, 对高血压肾脏损害有较好的治疗作用^[1-2]。本实验观察复方一把针胶囊对自发性高血压鼠 (SHR) 肾功能的影响, 并探讨可能作用机制。

1 材料

1.1 实验动物

Wistar 大鼠 10 只和 SHR 大鼠 30 只, 雄性, 体重 (200 ± 20) g, SPF 级, 均购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物合格证号 SCXK (京) 2012-0001。

1.2 药物

复方一把针胶囊由酒萸肉 6 g, 制何首乌 10 g, 鬼针草 45 g 等组成, 由江苏省中医院制剂部提供, 批号: 20120810; 卡托普利片: 中美上海施贵宝制药有限公司, 批号: 1208032。

1.3 主要仪器

BP-2006A 智能无创血压计, 北京软隆生物技术有限公司; FA1004 电子分析天平, 上海精科天平厂; LDZ5-2 型离心机, 北京京立离心机有限公司; AU480 全自动生化分析仪, 美国贝克曼公司。

1.4 动物分组及处理方法

10 只 Wistar 大鼠作为正常组, 30 只 SHR 大鼠采用随机数字表法分为模型组、卡托普利组和复方一把针组各 10 只。卡托普利组给予卡托普利片 22.5 mg/(kg·d), 复方一把针组给予 15.5 g/(kg·d), 正常组和模型组给予等量生理盐水灌胃, 连续 8 周。

^{*} 通讯作者: jsszyfzy@163.com, (025) 86555797

1.5 观察指标及方法

①于给药前和给药后 2、4、6、8 周用无创血压测定仪测定血压,记录各组大鼠收缩压和舒张压。②实验前后眼眶取血,测定血中尿素(Urea)、肌酐(Crea)水平。③实验前后用代谢笼收集 24 h 大鼠尿液,测定尿中微量白蛋白(mAlb)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、N-乙酰- β -D-葡萄糖苷酶(NAG)水平。④实验末处死动物,取肾脏称重,并用 10% 甲醛固定,常规病理 HE 染色观察肾小管损伤。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件包进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 各组大鼠肾脏 HE 染色情况

正常组大鼠肾脏内肾小球及肾小管正常,肾脏细小动脉管壁无增厚,管腔无狭窄。模型组大鼠肾脏细小动脉管壁增厚,表现为平滑肌细胞肥大和增生,血管壁细胞层次略有增多,管壁内部分细胞空泡样变,管壁内胶原增加,管腔狭窄,部分小动脉周围间质可见炎细胞浸润,而肾小球及肾小管无明显病变。卡托普利组大鼠肾脏细小动脉病变略有减轻,血管壁细胞层次有所减少,管壁内空泡样变细

胞数量减少,管壁内胶原减少。复方一把针组大鼠肾脏细小动脉病变略有减轻,血管壁细胞层次有所减少,管壁内空泡样变细胞数量减少,管壁内胶原减少,部分血管周围仍可见少量炎细胞浸润。

2.2 各组大鼠给药前后不同时间血压的比较

表 1、表 2 示,模型组、卡托普利组和复方一把针组大鼠给药前收缩压和舒张压显著高于正常组($P < 0.01$);模型组大鼠给药后各时间点收缩压、舒张压亦明显高于同时时间点正常组($P < 0.01$);除复方一把针组给药后 2 周,卡托普利组和复方一把针组给药后各时间点大鼠收缩压、舒张压较同时时间点模型组降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

2.3 各组大鼠给药前后血 Urea、Crea 水平比较

表 3 示,给药前后模型组大鼠血液中 Urea 和 Crea 的水平较正常组同时时间点明显升高($P < 0.01$)。给药后卡托普利组大鼠血 Urea、Crea 水平较同时时间点模型组显著性降低($P < 0.01$)。

2.4 各组大鼠给药前后尿 mAlb、 β_2 -MG、NAG 水平比较

表 4 示,给药前各组大鼠尿液中 mAlb、 β_2 -MG 和 NAG 的水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药后模型组大鼠 mAlb、NAG 的水平较正常组明显升高($P < 0.01$);给药后卡托普利组

表 1 各组大鼠给药前后不同时间收缩压的比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药前	给药后 2 周	给药后 4 周	给药后 6 周	给药后 8 周
正常组	10	112 $\pm$ 7.0	126 $\pm$ 7.5	138 $\pm$ 5.4	123 $\pm$ 9.0	137 $\pm$ 8.9
模型组	10	172 $\pm$ 12.4*	177 $\pm$ 8.2*	182 $\pm$ 5.5*	185 $\pm$ 6.6*	184 $\pm$ 5.6*
卡托普利组	10	173 $\pm$ 12.8*	166 $\pm$ 8.5 $\Delta\Delta$	167 $\pm$ 7.7 $\Delta\Delta$	164 $\pm$ 6.0 $\Delta\Delta$	170 $\pm$ 5.5 $\Delta\Delta$
复方一把针组	10	171 $\pm$ 12.5*	173 $\pm$ 8.0	178 $\pm$ 5.8 Δ	174 $\pm$ 5.4 $\Delta\Delta$	174 $\pm$ 9.0 $\Delta\Delta$

注:与正常组同时时间点比较,* $P < 0.01$;与模型组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 2 各组大鼠给药前后不同时间舒张压的比较 (mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	给药前	给药后 2 周	给药后 4 周	给药后 6 周	给药后 8 周
正常组	10	90 $\pm$ 8.8	107 $\pm$ 10.9	117 $\pm$ 10.7	96 $\pm$ 12.7	112 $\pm$ 9.0
模型组	10	146 $\pm$ 17.8*	153 $\pm$ 9.7*	161 $\pm$ 5.4*	161 $\pm$ 10.8*	165 $\pm$ 3.8*
卡托普利组	10	140 $\pm$ 15.8*	139 $\pm$ 11.4 $\Delta\Delta$	139 $\pm$ 7.5 $\Delta\Delta$	137 $\pm$ 7.2 $\Delta\Delta$	147 $\pm$ 8.8 $\Delta\Delta$
复方一把针组	10	139 $\pm$ 13.4*	146 $\pm$ 10.8 Δ	153 $\pm$ 12.3 Δ	150 $\pm$ 8.3 $\Delta\Delta$	146 $\pm$ 7.6 $\Delta\Delta$

注:与正常组同时时间点比较,* $P < 0.01$;与模型组同时时间点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

表 3 各组大鼠给药前后血 Urea、Crea 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Urea (mmol/L)		Crea (μ mol/L)	
		给药前	给药后	给药前	给药后
正常组	10	5.48 $\pm$ 0.87	3.75 $\pm$ 1.92	47.18 $\pm$ 8.73	39.08 $\pm$ 19.46
模型组	10	8.52 $\pm$ 1.06*	8.28 $\pm$ 1.97*	90.16 $\pm$ 37.42*	70.17 $\pm$ 15.20*
卡托普利组	10	8.44 $\pm$ 1.36	3.88 $\pm$ 1.40 Δ	82.45 $\pm$ 19.78	46.17 $\pm$ 15.52 Δ
复方一把针组	10	8.97 $\pm$ 1.74	7.06 $\pm$ 2.54	98.23 $\pm$ 11.75	56.01 $\pm$ 18.99

注:与正常组同时时间点比较,* $P < 0.01$;与模型组同时时间点比较, $\Delta P < 0.01$

表 4 各组大鼠给药前后尿中 mAlb、 β 2-MG 和 NAG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	mAlb (mg/L)		NAG (U/L)		β 2-MG (μ g/L)	
		给药前	给药后	给药前	给药后	给药前	给药后
正常组	10	18.2 $\pm$ 2.9	13.4 $\pm$ 0.7	19.1 $\pm$ 28.2	1.7 $\pm$ 0.7	8.7 $\pm$ 3.5	3.7 $\pm$ 3.0
模型组	10	16.9 $\pm$ 10.8	19.1 $\pm$ 5.4*	38.3 $\pm$ 27.0	13.3 $\pm$ 10.0*	10.3 $\pm$ 3.4	5.2 $\pm$ 1.9
卡托普利组	10	14.3 $\pm$ 2.5	17.6 $\pm$ 2.6	24.3 $\pm$ 28.5	3.3 $\pm$ 1.1 Δ	7.7 $\pm$ 4.1	3.7 $\pm$ 3.2
复方一把针组	10	12.4 $\pm$ 2.7	17.4 $\pm$ 2.6	22.7 $\pm$ 29.6	3.0 $\pm$ 2.5 $\Delta\Delta$	8.3 $\pm$ 4.0	5.2 $\pm$ 2.1

注: 与正常组同时点比较, * $P < 0.01$; 与模型组同时点比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

和复方一把针组大鼠 NAG 水平较模型组显著降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各组大鼠治疗前后 β 2-MG 水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

高血压肾损害是高血压病的常见并发症之一, 中医学将其归属于“眩晕”、“腰痛”、“水肿”等范畴^[9], 虽然目前抗高血压药物广泛应用, 高血压病导致终末期肾病的发生率仍呈上升趋势, 已成为终末期肾病的主要病因之一^[4-5]。复方一把针胶囊由酒萸肉、制何首乌、鬼针草组成, 临床上广泛用于治疗高血压肾病, 具有降压、改善肾血流、减轻肾小管间质病变的良好效果^[6]。复方一把针胶囊有滋肾平肝的功效, 既可以控制血压又可延缓肾损害, 从而达到标本兼治的效果。方中鬼针草苦、平、无毒, 归肝经, 有平肝降逆之功效, 为君药; 制何首乌苦、涩, 微温, 入肝肾经, 能补肝肾、益精血, 补阴配阳, 为臣药; 酒萸肉酸, 微温, 入肝肾经, 有滋补肝肾、收涩精气之功, 为佐使药。三药合用, 共奏滋肾平肝之功。

本研究结果显示, 模型组大鼠血压持续增高, 而复方一把针胶囊能够很好地降低收缩压和舒张压, 并且在给药后 2 周即可显著发挥药效, 疗效和卡托普利片相当。尿中 mAlb 不仅用以早期发现高血压肾病, 也可评估高血压病的疗效, 反应肾小球的损伤, β 2-MG 测定是诊断近曲小管受损的灵敏指标, 尿 β 2-MG 升高, 主要由于肾小管重吸收功能明显受损^[8]。NAG 是一种细胞内溶酶体酶, 以肾近曲小管含量最高, 反应高血压早期肾损害^[9]。血液中 Urea 与 Crea 水平升高是以微小循环损伤,

肾小球硬化和基底膜损伤为主要病理变化的反应。本实验结果显示, 给药 8 周后卡托普利组和复方一把针组大鼠的 NAG 的含量明显降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 复方一把针组尿中 mAlb、 β 2-MG 和血 Urea、Crea 水平虽与模型组无统计学差异, 但有下降的趋势。肾脏组织病理学检查结果显示, 模型组大鼠肾脏病变明显, 复方一把针胶囊可以使得肾脏细小动脉病变略有减轻, 血管壁细胞层次有所减少, 管壁内空泡样变细胞数量减少, 管壁内胶原减少, 炎细胞浸润减少, 病变有所减轻。总之, 本研究结果表明复方一把针胶囊可以减轻肾脏病变程度, 降低血压, 减少肾损害。

参考文献

- [1] 张静. 复方一把针胶囊对高血压病早期肾损害的干预研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2011: 1.
- [2] 周洪亮. 复方一把针有效部位的制备及质量标准研究 [J]. 南京: 南京中医药大学, 2011: 3.
- [3] 赖申昌, 卢玲, 蒙宇华. 中西医结合治疗高血压性肾病 40 例疗效观察 [J]. 广西中医药, 2002, 25(5): 11-12.
- [4] 陈景彦, 范洪亮, 张树峰. 泽泻汤加味方对高盐致高血压大鼠肾损害的预防作用 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 234-237.
- [5] 赵庆高, 李浩, 杨惠民, 等. 不同中医证型原发性高血压病患者早期肾功能损害指标比较 [J]. 中医杂志, 2012, 53(3): 318-320.
- [6] 林静华, 杨建鑫, 陈鑑强, 等. Cys C 和尿 β 2-MG 以及尿 mAlb 检测对高血压肾病的临床意义 [J]. 中国热带医学, 2013, 13(2): 252-253.
- [7] 魏宇鹏, 宋晓冬, 朱海燕, 等. 尿 mAlb 和尿 NAG 测定在糖尿病肾病和高血压肾病中的临床应用 [J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(6): 675-676.

Effects of Compound Yibazhen Capsules on Blood Pressure and Kidney in Spontaneous Hypertensive Rats

FANG Zhuyuan, ZHU Xuanxuan, LIU Zhihui, ZHANG Di, FU Rui, ZHANG Xuefei

(The Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Jiangsu Province 210029)

ABSTRACT Objective To observe the effects of Compound Yibazhen on blood pressure (BP) and kidney in spontaneous hypertensive rats (SHR). **Methods** Thirty SHR were randomized into the model group, captopril

group and Compound Yibazhen group, with 10 in each. Another 10 Wistar rats were chosen as the normal group. The captopril group was given 22.5 mg/ (kg · d) Captopril Tablets. The Compound Yibazhen group was given 15.5 g/ (kg · d) Compound Yibazhen. The normal group and model group were gavaged with equal volume of normal saline. The administration lasted for 8 successive weeks. The systolic blood pressure and diastolic blood pressure were detected before and after 2-week, 4-week, 6-week and 8-week administration. The levels of urea, creatinine (Crea), microalbuminuria (mAlb), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and N-acetyl- β -D-glucosidase (NAG) were detected before and after administration. The tubular damage was observed by taking kidney and HE staining. **Results** The systolic blood pressure and diastolic blood pressure at each time point in the model group were significantly higher than those in the normal group after administration ($P < 0.01$). The systolic blood pressure and diastolic blood pressure at each time point in the captopril group and Compound Yibazhen group were significantly lower than those in the model group after administration except after 2-week administration in the Compound Yibazhen group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The levels of mAlb and NAG in the model group were significantly higher than those in the normal group after administration ($P < 0.01$). The NAG level in the captopril group and Compound Yibazhen group were significantly lower than that in the model group after administration ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The kidneys were significantly damaged in the model group. Compound Yibazhen could slightly reduce the damage of renal arterioles. **Conclusion** Compound Yibazhen can reduce kidney damage and lower BP to treat hypertensive nephropathy and kidney damage. **Keywords** Compound Yibazhen; hypertensive nephropathy; spontaneous hypertensive; renal pathology

(收稿日期: 2013 - 12 - 03; 修回日期: 2014 - 07 - 07)

[编辑: 邓 媛]



东华原医疗
DONGHUAYUAN MEDICAL

活动时间: 2014年8月29日至2015年1月28日

扫一扫

有健康 有“膏”招



凡在此期间购买以下产品的任意一款, 均可以参与抽奖。

活动奖品: 一等奖iPad mini、二等奖家用血压计、三等奖充电宝。

膏方包装机



液体单体浓缩机



多功能真空浓缩机



北京东华原医疗设备有限责任公司
地址: 北京市昌平区科技园振超路1号
电话: 4008880258 8008100359