

本文引用:蔡亚宏,冯进,陈新宇,何泽云,杨楠.鲫鱼冬瓜皮汤改善肾病综合征大鼠肾功能的实验研究[J].湖南中医药大学学报,2019,39(6):713-716.

鲫鱼冬瓜皮汤改善肾病综合征大鼠肾功能的实验研究

蔡亚宏,冯进*,陈新宇,何泽云,杨楠

(湖南中医药大学第一附属医院肾内科,湖南长沙 410208)

[摘要] **目的** 观察鲫鱼冬瓜皮汤联合常规治疗方法对肾病综合征模型大鼠肾功能的保护作用。**方法** 将96只SD大鼠随机分为4组,分别为正常组、模型组、治疗组、对照组,对照组予以常规治疗,治疗组除常规治疗外,按照临床等效剂量予以鲫鱼冬瓜皮汤,连续14d为一疗程,共治疗2个疗程。分别于治疗前、治疗2周及治疗4周后,检测大鼠肾组织病理形态学、24h尿蛋白及肌酐、尿素氮、尿酸水平。**结果** 与治疗前相比,对照组、治疗组体质量差异有统计学意义($P<0.05$);与模型组比较,对照组与治疗组的体质量差异有统计学意义($P<0.05$),但对对照组和治疗组相比,体质量无明显差异($P>0.05$)。与模型组相比较,对照组远端小管排列较紧密,组织间可见少量炎性渗出;治疗组较对照组减轻。经过4周的治疗后,治疗组尿蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸水平较治疗前显著下降($P<0.05$);与模型组比,治疗组指标有显著性改善($P<0.05$);治疗组与对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 采用鲫鱼冬瓜皮汤联合常规治疗方法可有效改善肾病综合征模型大鼠体质量比,减少其24h尿蛋白及肌酐、尿素氮、尿酸水平。

[关键词] 肾病综合征;鲫鱼冬瓜皮汤;体质量;尿蛋白;肾功能

[中图分类号] R256.5;R285.5

[文献标志码] B

[文章编号] doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2019.06.008

Experimental Study on the Improvement of Renal Function in Rats with Nephrotic Syndrome by Crucian Carp and Chinese Wax Gourd Peel Soup

CAI Yahong, FENG Jin*, CHEN Xinyu, HE Zeyun, YANG Nan

(Department of Nephrology, The First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

[Abstract] **Objective** To observe the protective effect of Crucian Carp and Chinese Wax Gourd Peel Soup combined with routine treatment on renal function in nephrotic syndrome rats. **Methods** A total of 96 SD rats were randomly divided into 4 groups: a normal group, a model group, a treatment group and a control group. The control group was given routine treatment. Except the routine treatment, the treatment group was also given Crucian Carp and Chinese Wax Gourd Peel Soup according to the clinical equivalent dosage. Continuous 14 d as 1 course of treatment, with a total of 2 courses of treatment. The pathomorphology of renal tissue, and the levels of 24 h urinary protein, creatinine, urea nitrogen and uric acid were measured before the treatment, 2 weeks after the treatment and 4 weeks after the treatment. **Results** Compared with the body mass before the treatment, the difference between the control group and the treatment group was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the model group, the difference in the body mass between the control group and the treatment group was statistically significant ($P<0.05$), but there was no significant difference in the body mass between the control group and the treatment group ($P>0.05$). Compared with the model group, the distal tubules of the control group were arranged more tightly, and there was a little inflammatory exudation between the tissues. And those in the treatment group was less severe than those in the control group. After 4 weeks of treatment, the levels of urinary protein, creatinine, urea nitrogen and uric acid in the treatment group were significantly decreased than those before the treatment ($P<0.05$). Compared with the model group, there were significant differences

[收稿日期] 2018-11-01

[基金项目] 湖南省中医药管理局一般项目(2017102)。

[作者简介] 蔡亚宏,女,硕士,主管护师,主要从事肾系疾病中医药防治研究。

[通讯作者] *冯进,女,主任护师,E-mail:912609442@qq.com。

in the treatment group ($P<0.05$), and those in the treatment group was statistically significant from those in the model group ($P<0.05$).

Conclusion The Crucian Carp and Chinese Wax Gourd Peel Soup combined with routine treatment can effectively improve the body mass index of rats with nephrotic syndrome and reduce their levels of 24 h urinary protein, creatinine, urea nitrogen and uric acid.

[**Keywords**] nephrotic syndrome; Crucian Carp and Chinese Wax Gourd Peel Soup; body mass; urinary protein; renal function

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是由于肾小球滤过膜对血浆蛋白质通透性的增高,使血浆内大量蛋白质从尿中丢失,从而导致一系列病理生理变化的一种临床综合征^[1]。目前,医学界认为除了相关的药物治疗之外,合理地安排饮食、营养可减轻蛋白尿和水肿以及改善高脂血症。本研究试图在对肾病综合征规范化饮食研究的基础上探讨鲫鱼冬瓜皮汤对肾病综合症模型大鼠的辅助治疗作用,通过观察大鼠24 h尿蛋白、肾功能及病理形态学变化,旨在构建与中医特色食疗紧密结合的规范化饮食模式和具体操作的策略与方法体系,进一步丰富护理中医特色食疗的研究成果,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雄性SD大鼠由湖南中医药大学提供,体质量(200±20)g,动物许可证编号:SYXK(湘)2015-0003。

1.2 肾病综合征大鼠模型制备及分组

采用大鼠加速肾毒血清肾炎模型^[2]。选用尿蛋白阴性大鼠,嘌呤毒素腹腔注入,首剂100 mg/kg,以后每隔2周按25 mg/kg注射,计5次。正常组予等容量生理盐水腹腔注射。据首次给药后2周尿蛋白>150 mg/24 h者,随机分模型组、治疗组与对照组每组各24只,其中每个时相各8只。

1.3 药物及试剂

强的松(浙江仙琚制药股份有限公司);水合氯醛(上海国药集团);Harris苏木素、伊红、3%过氧乙酸均购自北京中杉金桥生物技术公司。

1.4 主要仪器

TP-2200B型电子天平(湘仪天平仪器有限公司);Z32HK型台式冷冻离心机(美国Leica Microsystems有限公司);XG1D型脉冲真空管灭菌锅(山东新华医疗器械有限公司);101型电热鼓风干燥箱(北京市永光明医疗器械有限公司)。

1.5 治疗方法

对照组接受如下常规治疗:每日给药剂量根据70 kg成人每日服用强的松10 mg/(kg·d)进行换算,换算后得出大鼠等效剂量为0.9 mg/kg,每天灌胃4 mL,一天一次,从手术后24 h开始给药,直到处死;治疗组除常规治疗外加用鲫鱼冬瓜皮汤(去头去尾鲫鱼肉约150 g,带皮冬瓜150 g,水

800 mL,浓缩至160 mL。给药剂量根据70 kg成人每日服用160 g剂量进行换算,换算后得出大鼠等效生药剂量14.4 g/kg,每天灌胃4 mL,从手术后24 h开始给药,每天两次,直到处死。连续14 d为一疗程,共治疗两个疗程。

1.6 大鼠体质量比较

观察第1、14、28天大鼠体质量变化。

1.7 肾组织HE染色

采取术后新鲜肾组织材料,2 mm²厚度的组织块立即浸入4℃4%多聚甲醛固定液6 h(固定液与组织块的体积比为20:1)。用1×PBS溶液浸泡固定后的组织块12 h,多次置换固定液。组织块依次浸入70%→85%→95%→无水乙醇,各30 min,每步2遍(应置于摇床振荡)。组织块浸入二甲苯(脱乙醇,避免组织因失水过度而出现收缩与变形),30 min,2遍(置于摇床振荡)。将2个装有干净已融石蜡的称量瓶,置58℃烘箱。先用吸水纸吸去多余透明剂,将组织块移入第一杯石蜡中,30 min后再将组织块转入第二杯蜡中继续浸蜡1.5 h。使用组织自动包埋机对组织进行包埋,将足量石蜡倒入融蜡缸中,提前2 h打开包埋机设置融蜡温度60℃(融蜡温度比蜡的熔点高两度即可)待包埋机温度稳定,组织脱水透明完成可将组织置于包埋盒里放入包埋盒台上踩下脚动流蜡开关进行包埋。将蜡块安装到包埋底模,冷却后开始修蜡。观察大鼠在实验研究第1、14、28天肾小球、肾小管及肾间质结构的病理形态学变化。

1.8 尿液检测

大鼠在实验研究的第1、14、28天被置于代谢笼收集24 h尿液,在此期间并不改变大鼠的进食和饮水习惯,选固定时间将大鼠分别置于代谢笼,留取24 h尿液于湖南中医药大学第一附属医院检验科检查24 h尿蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸的排泄情况。

1.9 统计学处理

采用SPSS 20.0对数据进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x}\pm s$ ”表示,组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用LSD-t检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 大鼠体质量情况

在实验过程中,治疗前各组体质量无明显差异,

在治疗2周后,各组大鼠造模后大鼠体质量增长均显著减缓($P<0.05$, $P<0.01$),其中模型组与正常组相比,具有明显差异($P<0.01$)。治疗2周后,对照组、治疗组与治疗前相比,差异有统计学意义($P<0.05$),与模型组比较而言,对照组与治疗组的体质量有变化($P<0.05$),对照组和治疗组相比,体质量无明显差异($P>0.05$),治疗4周后对照组和治疗组体质量有明显差异($P<0.01$)。见表1。

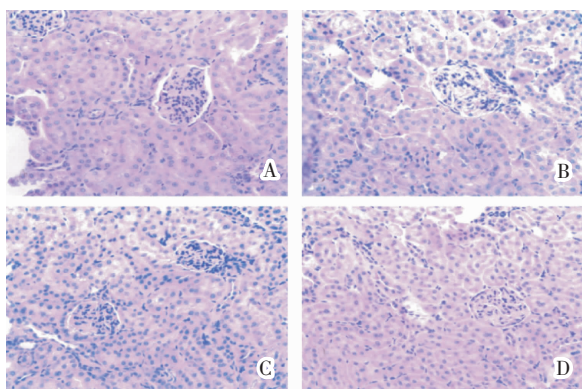
表1 各组大鼠体质量变化($\bar{x}\pm s$, $n=8$,g)

组别	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
正常组	208.12±2.54	268.34±3.54	287.45±9.34
模型组	207.32±3.98	219.41±8.34 ^{▲▲}	259.43±4.34 ^{▲▲}
对照组	203.54±5.35	267.54±4.56 ^{*#}	275.43±6.59 ^{*#}
治疗组	204.35±5.43	268.98±4.52 ^{*#}	286.25±5.91 ^{*#△△}

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$;与治疗前比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与对照组比较,△△ $P<0.01$

2.2 肾组织 HE 染色

正常组的肾小球囊壁、肾小球基底膜、肾小管基底膜及近曲小管腔面刷状缘均呈蓝色,且结构、形态正常(图1A);模型组可见肾小球球内系膜细胞排列紊乱,组织间又明显水肿(图1B);对照组远端小管排列较紧密,组织间可见少量炎性渗出(图1C);治疗组可见球外系膜与球内系膜细胞相延续,与球旁细胞、球内系膜细胞之间缝隙较小(图1D)。见图1。



注:A.正常组;B.模型组;C.对照组;D.治疗组

图1 各组肾组织染色光镜图(HE,×200)

2.3 24 h 尿蛋白检测

结果表明,治疗前各组尿蛋白定量无统计学差异,具有可比性($P>0.05$)。治疗2周后,与正常组相比,模型组有显著性差异($P<0.01$);对照组与治疗组尿蛋白与治疗前相比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗4周后,与模型组相比,对照组和治疗组24 h

尿蛋白均明显下降($P<0.05$),其中治疗组下降程度较对照组明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 各组24 h尿蛋白变化($\bar{x}\pm s$, $n=8$,mg/24 h)

组别	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
正常组	3.59±0.63	3.60±0.78	3.61±0.93
模型组	3.56±0.82	5.21±0.35 ^{▲▲}	5.72±0.26 ^{▲▲}
对照组	3.58±0.53	4.64±0.45 ^{*#}	4.72±0.39 ^{*#}
治疗组	3.52±0.45	3.98±0.76 ^{*#}	3.79±0.53 ^{*#△△}

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$;与治疗前比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与对照组比较,△△ $P<0.01$

2.4 肾功能检测

结果表明,治疗前各组肌酐水平无统计学差异,具有可比性($P>0.05$)。治疗2周后,与正常组相比,模型组肾功能指标有显著性差异($P<0.01$);对照组、治疗组肌酐水平均有所降低,较治疗前比较差异有统计学意义($P<0.05$)。治疗4周后,与对照组比,治疗组肾功能各指标下降更明显,差异较具有统计学意义($P<0.05$)。两组尿素氮水平在治疗过程中均呈下降趋势,对照组治疗4周后虽有下降趋势,但与治疗2周后比较差异无统计学意义($P>0.05$),而治疗组尿素氮水平经过4周的治疗下降明显,与治疗前以及对照组同期比较差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 各组肾功能检测结果($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

检测指标	组别	治疗前	治疗2周后	治疗4周后
肌酐($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	正常组	34.95±0.98	35.60±1.74	36.61±1.34
	模型组	35.26±0.53	38.21±0.76 ^{▲▲}	38.75±0.63 ^{▲▲}
	对照组	35.81±0.43	34.14±0.63 ^{*#}	30.03±0.99 ^{*#}
	治疗组	35.22±0.62	34.92±0.34 ^{*#}	29.45±0.92 ^{*#△△}
尿素氮($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)	正常组	6.16±1.26	6.75±0.25	7.24±0.32
	模型组	6.25±1.73	8.12±0.62 ^{▲▲}	11.24±0.26 ^{▲▲}
	对照组	6.64±1.24	7.12±1.89 ^{*#}	7.09±1.46 ^{*#}
	治疗组	7.15±1.52	6.99±1.43 ^{*#}	6.68±1.54 ^{*#△△}
尿酸($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	正常组	1.87±0.32	1.94±0.43	2.03±0.34
	模型组	2.33±0.45	3.52±0.81 ^{▲▲}	3.92±0.76 ^{▲▲}
	对照组	2.54±0.98	2.27±0.93 ^{*#}	2.09±0.64 ^{*#}
	治疗组	2.59±0.43	2.15±0.29 ^{*#△△}	1.97±0.74 ^{*#△△}

注:与正常组比较,▲▲ $P<0.01$;与治疗前比较,* $P<0.05$;与模型组比较,# $P<0.05$;与对照组比较,△△ $P<0.01$

3 讨论

肾病综合征最常见的症状就是水肿,而水肿也是最容易被患者察觉的症状,很多患者的水肿部位最开始出现于眼睑,随着病情的进展,水肿逐渐遍及

全身,呈凹陷性,若患者出现低蛋白血症时,往往会伴随全身的水肿,或者水肿反复发作难以消退,还可伴有胸水、腹水,导致患者胸闷气促、腹胀难忍、行动不便等不适,也加重了患者感染、贫血、低血容量、血栓等并发症发生的机会^[3-6]。目前,西医治疗以对症支持治疗(利尿消肿、减少尿蛋白、调脂)、抑制免疫与炎症反应(糖皮质激素、细胞毒性药物、环孢素等)等为主^[7-9]。但长期使用西药的毒副作用较明显,且肾功能不全是禁用激素的^[10]。无论西医或者中医都认为合理的饮食可以减轻肾脏负担、维持身体营养、减轻或防止水肿,因此,如何通过合理的营养治疗来控制和改善水肿是治疗肾病综合征水肿的重要内容。

鲫鱼冬瓜皮汤为湖南中医药大学第一附属医院何泽云教授根据三十多年临床工作经验创制的治疗水肿有效食疗方,可用于糖尿病肾病水肿、肝硬化水肿、营养不良性水肿等。《景岳全书·肿胀》曰^[11]:“凡水肿等证,乃肺脾肾三脏相干之病……故其制在脾。”由此可见,当人体脾运不健,肺失宣肃,肾不主水,三焦气化功能障碍,则会出现水湿内停的情况,从而发为水肿。脾虚而致其运化功能的失职,使精微生化无源可来,导致尿中排出大量蛋白和血中白蛋白的含量减少的症状。鲫鱼性平味甘,主要入脾、胃、大肠三经;具有培元气补虚损、健益脾利水湿之功效。明·缪希雍《本草经疏》^[12]云:“鲫鱼察土气以生,故其味甘,其气温,无毒,是以能入胃,治胃弱不下食”,对于治疗不思饮食、完谷不化,鲫鱼是食疗保健的颇宜之品。鲫鱼乃血肉有情之品,既能填精补髓而升高血清蛋白,兼能益脾行水利湿消肿。若患者兼有水湿内停不化之症,其又无因滋补而伤胃的弊端,确为良选^[13]。冬瓜性味微寒甘淡,主要入肺、心、脾三经,具利尿消肿,消暑止渴,解毒化痰之功效^[14]。在机体水湿之邪泛滥肌肤体表、小便通行不利时多用冬瓜皮行消肿利尿的作用。何泽云教授认为^[15],肾病综合征其病机根本在于水液代谢的障碍,与肺、脾、肾脏功能失调有着很大的关联性。鲫鱼冬瓜皮汤有行水利尿消肿之功效,在辅助治疗肾病综合征水肿的临床使用过程中发现鲫鱼冬瓜皮汤的疗效确切,制作简单方便,食用安全,深受广大肾病患者的珍爱。

本研究结果显示,对照组、治疗组与治疗前及同

期模型组相比,体质量明显升高;病理形态学观察到与模型组相比,对照组远端小管排列较紧密,组织间可见少量炎性渗出,治疗组较对照组减轻;经过4周的治疗后,治疗组尿蛋白、肌酐、尿素氮、尿酸水平与治疗前及同期模型组显著下降,且治疗组与对照组比较具有统计学差异。采用鲫鱼冬瓜皮汤联合常规治疗方法可有效减少肾病综合征模型大鼠24 h尿蛋白及肌酐、尿素氮、尿酸水平。

参考文献

- [1] MARGARET D, SHASHANK J, NICHOLAS H, et al. Albumin and furosemide combination for management of edema in nephrotic syndrome: A review of clinical studies[J]. Cells, 2015, 4(4):622-630.
- [2] SULOWICZ W, STOMPOR T. LDL-apheresis and immunoadsorption: novel methods in the treatment of renal diseases refractory to conventional therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(S5):v59-v62.
- [3] 黄宇新,赵雄,胡仕畅,等.肾病综合征中西医结合治疗进展[J].辽宁中医药大学学报,2015,6(2):219-221.
- [4] 国家中医药管理局.中医病证诊断疗效标准[M].南京:南京大学出版社,2010:51-52.
- [5] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2012:22-26.
- [6] 邹燕勤,王钢.孟河医派临床大家邹云翔论治肾病经验[J].江苏中医药,2016,48(6):1-5.
- [7] 刘涛.原发性肾病综合征患者74例的临床治疗分析[J].临床医药文献电子杂志,2015,2(14):2713-2714.
- [8] 张雨,刘缓,闫丽.糖皮质激素与环磷酰胺联合用于肾病综合征治疗的效果观察[J].当代医学,2019,25(8):163-164.
- [9] 代景贤.原发性肾病综合征50例的中医内科治疗分析[J].中国社区医师,2015,21(23):93-94.
- [10] DUFFY M, JAIN S, HARRELL N, et al. Albumin and Furosemide Combination for Management of Edema in Nephrotic Syndrome: A Review of Clinical Studies[J]. Cells, 2015,4(4): 622-630.
- [11] 张秋,张昱.张景岳治疗水肿特点探析[J].北京中医药,2010,29(10):764-765.
- [12] 明·缪希雍.本草经疏[M].上海:中国医药科技出版社,2015(5):25-28.
- [13] 贾丽魏,张志敏.肾病综合征患者中西医结合饮食护理研究现状[J].中医临床研究,2015,10(7):117-119.
- [14] 陈秀芹.饮食营养干预在肾病综合征患者护理中的疗效评估[J].中国卫生标准管理,2015,8(10):148-149.
- [15] 杨芳,何泽云.何泽云教授治疗慢性肾炎蛋白尿经验撷萃[J].湖南中医药大学学报,2015,35(9):42-44. (本文编辑 苏维)