

尪痹颗粒对类风湿性关节炎所致系膜增生性肾炎大鼠肾功能的影响

★ 李艳霞 银秋菊 王常林 李卉 刘芳 黄睿臻 徐世军 指导:彭玉华 (成都中医药大学 成都 610075)

摘要:目的:观察尪痹颗粒对类风湿性关节炎所致系膜增生性肾炎(RA-MsPGN)大鼠模型肾功能的影响。方法:通过检测大鼠24 h尿量、尿蛋白量、血清尿素氮和肌酐水平反映肾功能的变化。结果:RA-MsPGN模型大鼠与正常组相比24 h尿量、尿蛋白量以及血清肌酐水平均显著升高,血清尿素氮水平二者之间无差异;而尪痹颗粒高中剂量组均能显著降低大鼠24 h尿量、尿蛋白量,中剂量组能显著降低大鼠肌酐水平,各剂量组对血清尿素氮水平无明显影响。结论:尪痹颗粒对RA-MsPGN大鼠肾功能有良好的保护作用。

关键词:类风湿性关节炎;肾损害;系膜增殖性肾炎;尪痹颗粒;肾功能

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

Effect of Wangbikeli on the Renal Function of RA-MsPGN Rat

LI Yan-xia, YIN Qiu-ju, WANG Chang-lin, LI Hui, LIU Fang, HUANG Rui-zhen, XU Shi-jun

Chengdu University of TCM, Chengdu 610075

Abstract: Objective: To study the effect of Wangbikeli on the kidney function of MsPGN caused by Rheumatoid arthritis (RA-MsPGN) rat. Methods: The renal function of RA-MsPGN rat was reflected by 24h-urinary volume, albuminuria, carbamide nitride and creatinine level. Results: Compared with that of the control group, 24h-urinary volume, albuminuria, and creatinine level of RA-MsPGN rat were significantly improved, while the serum carbamide nitride level was not significantly different; however, 24h-urinary volume and albuminuria level significantly decreased in the Wangbikeli highest and middle treatment group, the creatinine level significantly decreased in the Wangbikeli middle treatment group, while there were no significant changes of the serum level of carbamide nitride in all the treatment groups. Conclusion: Wangbikeli has beneficial effect on the renal function of RA-MsPGN rat.

Key Words: Rheumatoid arthritis; Nephritic lesion; Mesangial proliferative glomerulonephritis; Wangbikeli; Renal function

类风湿性关节炎(RA)是一种以关节滑膜炎为特征的慢性、全身性、自身免疫性结缔组织病,我国人群发病率为0.24%~0.4%,为自身免疫性结缔组织病之首^[1]。既往人们认为RA本身很少引起肾脏病变^[2],而且RA肾损害起病隐匿,早期可无临床表现,甚至只能在肾活检时发现肾的病理改变,无明显急性肾功能受损的表现。但近20年来由于肾活检技术的广泛开展及免疫学研究的不断深入,发现RA肾脏损害并不少见。肾活检全部有程度不一的肾组织形态异常,提示RA患者肾脏损害高达100%^[1,3~4]。早年对RA肾脏损害病理改变的认识主要来自尸检资料,认为RA肾脏损害类型主要是肾淀粉样变、肾乳头坏死、慢性间质性肾炎、肾血管炎及毛细血管内皮增生性肾炎^[1]。随着肾活检技术应用,对RA肾脏损害病理类型有了新的认识,常见的病理类型以系膜

增生性肾炎最为多见,约占RA肾损害的28.2%~77.8%^[1],也有报道为25%~50%^[5]、30.1%~75.0%(包括IgA肾病)^[4]、72.7%^[6]。对RA患者进行血清免疫学分析发现:大部分病例肾脏病变与RA自身免疫学异常有关,可见RA肾脏损害多数是一个免疫损伤过程。但是近年来对RA肾脏损害的研究极少,实验研究基本匮乏。本文观察了尪痹颗粒对类风湿性关节炎所致的系膜增生性肾炎(RA-MsPGN)模型的肾功能保护作用,现报道如下。

1 材料

1.1 实验药物 尪痹颗粒由辽宁华源本溪三药有限公司生产(批号:20040210);雷公藤多苷片由湖南协力药业有限公司生产(批号:20040503)。所有药物临用前生理盐水新鲜配制,灌胃给药,1次/天。

1.2 试剂和仪器 弗氏完全佐剂(FCA)、弗氏不完全佐剂(FIA)、LPS(E. Coli 0111:B4)和牛血清蛋白(N-BSA)均为美国 Sigma 公司产品;荷兰威图生化仪。

1.3 实验动物 健康 SD 大鼠,雄性,SPF 级,体重(200 ± 20)g,由四川省医学科学院实验动物研究所提供,动物合格证号为:SCXK(川)2004-16。

2 方法

2.1 改建动物模型 参考汪军等的系膜增殖性肾炎大鼠模型并作适当改进^[6]。(1)预免疫:除正常对照组以外的其他组大鼠于实验鼠的足垫皮下注射弗氏完全佐剂 0.1 ml 加 3 mg 牛血清白蛋白(N-BSA),此后分别于 1 周末、2 周末加强 1 次,同时背部皮下分点注射不完全弗氏佐剂 0.1 ml,内含 3 mg BSA;3 周末,腹腔连续 4 次注射 BSA,间隔 1 h 注射剂量分别为每只 0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg、3.0 mg;次日晨加强 1 次(2.0 mg/只)。(2)正式免疫:除正常对照组以外的其他组大鼠 N-BSA 尾静脉注射与腹腔多点皮下注射隔天交替进行,尾静脉注射剂量从每只 0.5 mg 开始,至 2.5 mg 为止。腹腔注射量是尾静脉注射量的 1 倍。免疫 2 周后尾静脉注射大肠杆菌内毒素 200 ng/只。正式免疫共 7 周。(3)模型

评价:从造模第 4 周起,每周末随机选取两只模型组大鼠做关节滑膜和肾脏病理检查,以评价模型是否成功。

2.2 分组及给药 将 73 只大鼠随机分成 6 组,即空白对照组(空白组)13 只,模型对照组(模型组)20 只;阳性药物对照组(雷公藤组)及羟痹颗粒高、中、低剂量组(高、中、低剂量组),每组各 10 只。动物自由饮食,同等条件下分笼喂养。造模 3 周后,每日 1 次灌胃给药,空白组和模型组给予等体积生理盐水;雷公藤组给予雷公藤多苷片混悬液 5 mg/kg;羟痹颗粒高、中、低剂量组分别给予 4.2、2.1、1.05 mg 羟痹颗粒/kg 的混悬液,至 10 周末。

2.3 取材和标本制备 末次给药后禁食不禁水,采用大鼠代谢笼收集 24 h 尿液,待测尿蛋白;股动脉放血处死大鼠,收集血液,分离血清,待测尿素氮和肌酐。

2.5 统计学方法 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用单因素方差分析,组间比较采用 SNK 法。

3 结果

对大鼠 24 h 尿蛋白定量、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)的影响 采用双缩脲法测定尿蛋白定量,采用速率法测定血清尿素氮和肌酐,结果见表 1。

表 1 羟痹颗粒对大鼠尿蛋白定量、肌酐和尿素氮的影响

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	尿量 /ml·(24h) ⁻¹	TUR 值 /mg·(24h) ⁻¹	BUN /mmol·L ⁻¹	Cr /μmol·L ⁻¹
空白组(NS)	13	等体积	5.30 ± 20.3***	5.69 ± 2.33***	6.27 ± 0.84	127.32 ± 11.03*
模型组(NS)	12	等体积	11.6 ± 5.90	15.62 ± 3.04	6.54 ± 0.63	143.68 ± 11.29
雷公藤组	9	5	7.7 ± 2.58*	8.30 ± 2.69**	6.45 ± 0.71	127.07 ± 17.41*
高剂量组	8	4.2	8.29 ± 3.04*	7.14 ± 3.28***	7.76 ± 1.29	108.16 ± 14.99
中剂量组	9	2.1	7.25 ± 3.66**	10.23 ± 4.67*	6.43 ± 0.64	105.59 ± 10.41***
低剂量组	9	1.05	9.30 ± 4.68	15.59 ± 7.77	6.395 ± 1.11	137.01 ± 22.72

注:与模型组比较,*P<0.05,**P<0.01,***P<0.001。

4 讨论

本实验中,RA-MsPGN 大鼠模型造模第 5 周见系膜基质轻度增多,系膜轻度增宽;第 7 周可见系膜基质显著增多,50%以上毛细血管受挤压,增生系膜弥漫性分布,甚至呈块状聚集等典型系膜增生性肾炎的病理改变,说明造模成功,能满足本实验研究的需要。

RA-MsPGN 由于免疫性炎症的损害,使系膜细胞增殖和/或毛细血管通透性改变,肾小球滤过和肾小管重吸收功能紊乱,从而导致肾功能的改变^[7]。我们的研究结果显示 RA-MsPGN 模型大鼠与正常组相比 24h 尿量、尿蛋白量以及血清肌酐水平均显著升高(P<0.05 或 P<0.001),尿素氮无明显变化(P>0.05),雷公藤多苷片和羟痹颗粒高、中剂量组均能显著降低大鼠 24 h 尿量、尿蛋白量(P<0.05、P<0.01 或 P<0.001),羟痹颗粒中剂量组能显著降低大鼠肌酐水平(P<0.001),羟痹颗粒各剂量组与雷公藤多苷片组比较无差异(P>0.05),说明羟痹颗粒对 RA 所致的肾功能损害有较好的保护作用。

参考文献

- [1]朱辟疆.类风湿性关节炎肾脏损害[J].浙江中西医结合杂志,2003,13(1):1-3.
- [2]王海燕.肾脏病学[M].第二版.北京:人民卫生出版社,1996:922-925.
- [3]马骥良.12 例类风湿性关节炎患者肾脏活检组织病理改变[J].北京医学,1998,20(3):140-142.
- [4]庄永泽,陈建,王丽萍.类风湿性关节炎肾损害的组织病理改变——附 4 例报告及文献复习[J].医师进修杂志,2003,26(12):19-22.
- [5]梅小斌.类风湿关节炎肾损害[J].国外医学·泌尿系统分册,2002,22(2):113-118.
- [6]汪军,郑佳新,孙瑞涛.肾原胶原对系膜增殖性肾炎大鼠模型的病理影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2002,3(3):346-347.
- [7]徐世军,沈映君,欧亚龙,等.蚁附螬痹超细微粉对 RA-MsPGN 大鼠肾功能的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(7):391-393.

(收稿日期:2007-11-21)