溶石冲剂对大鼠泌尿系结石形成的影响

黄萍^{1,2}, 黄卫华², 王贵发³, 孔繁智², 楼宜嘉¹ (1. 浙江大学药学院, 浙江 杭州 310031; 2. 浙江省立同德医院, 浙江 杭州 310012; 3. 浙江省立医院, 浙江 杭州 310014)

摘要:目的 观察溶石冲剂对大鼠泌尿系结石形成的影响。方法 用乙二酰胺喂饲法致大鼠泌尿系结石,以结石动物数、结石率、肾组织中草酸和钙含量及结晶面积百分比为指标,研究溶石冲剂对乙二酰胺喂饲法致大鼠泌尿系结石的影响。结果 溶石冲剂 5.8, 11.6, 17.4g/kg 剂量组能明显降低湿肾组织中草酸和钙含量及结晶面积比, 17.4g/kg 剂量组能明显减少肾脏、输尿管、膀胱总结石动物数。结论 溶石冲剂对乙二酰胺所致大鼠泌尿系结石具有明显的治疗和预防作用。

关键词:溶石冲剂;乙二酰胺;肾结石;草酸钙

中图分类号:R283.6;R691.4 文献标识码:A 文章编号:1007-7693(2003)04-0271-03

Effects of RongShi granule on renal stone formation in rat urolithiasis model

HUANG Ping^{1,2}, HUANG Wei-Hua², WANG Gui-Fa³, KONG Fan-Zhi², LOU Yi-Jia¹ (1. Department of Pharmacology, Pharmacy College, Zhejiang University, Hangzhou 310031, China; 2. Tong-De Hospital of Zhejiang Province, Hangzhou 310012, China; 3. Zhejiang Provincial Hospital, Hangzhou 310014, China)

ABSTRACT:OBJECTIVE To investigate the effect of Rongshi granule on renal stone formation in rat urolithiasis model. **METHOD**

Rats of the stone group were given oxalamide while the Rongshi granule groups (low-dose group, middle-dose group and high-dose group) were administered by Rongshi granule in addition to receiving oxalamide. Control rats were treated with saline. Positive rats were treated with christina loosestrife herb granule in addition to receiving oxalamide. The variables measured were the contents of oxalic acid and calcium in kidneys, the incidence of kidney stone, and the rate of crystal areas in kidney. **RESULTS** The number of renal, ureter and bladder stone formation was lower in the high-dose groups than in the stone group. The contents of oxalic acid and calcium, and the percentage of crystal area were significantly lower in all of the Rongshi granule groups than in the stone group. **CONCLUSION** Rongshi granule was effective in preventing and treating Urolithiasis of rats induced by oxalamide.

KEY WORDS: Rongshi granule; oxalamide; renal stone; calcium oxalate

泌尿系结石包括肾结石、输尿管结石、膀胱结石和尿道结石,是临床常见病,多发病,严重时会引起尿潴留、肾盂及输尿管积水、输尿管扩张、肾功能损伤、感染等。近30年来随着人民生活水平的不断提高和饮食习惯的改变,我国的泌尿系结石尤其是肾结石发病率正处在明显上升状态^[1]。Sowers等^[2]1998年报告美国肾结石的发病率是3.4%。肾结石的治疗既往以手术治疗为主,自1980年开展体外碎石(ESWL)以来,提供了新的治疗手段,但在20年应用过程中,已发现该疗法存在着下列弊端:结石复发率高,治疗不彻底,对肾组织有损伤^[3-5]。因此运用非手术疗法来防治结石病已成为国内外医学界比较关注解决的问题之一。中医药是我国传统的宝贵文化遗产之一,其在治疗结石病上有着悠久的历史,效果显著,因此运用中医药防治结石病具有十分重要的现实意义。

溶石冲剂以祖国医学理论为指导,根据民间治疗泌尿系结石方组成^[6,7]。溶石冲剂由连钱草、海金沙、延胡索、三七、莪术、地龙、鸡内金组成。该组方为省立同德医院中医科的经验方,具有确切的临床疗效。因此,本实验通过研究溶

石冲剂对乙二酰胺喂饲法致大鼠泌尿系结石的影响,用现代药理学实验方法初步阐明其作用机制。

1 材料与与方法

1.1 药品与动物

溶石冲剂(浙江省立同德医院制剂室,批号:010625);金钱草冲剂(广西万通制药有限公司,批号:010924);乙二酰胺(中国医药集团上海化学试剂厂,批号:011107)。实验动物SD大鼠,体重(200±20)g,雌雄各半,由浙江省中医药研究院动物房提供,清洁级,合格证号:医动字第220810017号

1.2 方法

1.2.1 溶石冲剂对乙二酰胺致大鼠泌尿系结石的预防作用 适应环境7d以后开始实验。取健康SD大鼠60只,体重为(200±20)g,随机分成6组,每组10只,雌雄各半,分别为溶石冲剂高、中、低剂量组,金钱草对照组,模型组,空白对照组。用药组三个剂量相当于人用量的2,4,6倍,即5.8,11.6,17.4g/kg,金钱草冲剂组用药剂量为4g/kg^[8],临用前分别配成混悬液。各组喂饲乙二酰胺^[9]营养饲料(由1.2%乙二酰胺与98.8%的营养全价饲料充分拌匀,压成颗粒料,经60

~80℃烤干而制成)7d,其中空白对照组喂饲普通饲料。喂饲饲料同时溶石冲剂各剂量组、金钱草对照组开始 ig 给药,模型组及空白对照组 ig 等容量的生理盐水,给药7d后处死,取出两肾,观察发生结石动物数并计算结石率^[10],左肾组织 20μm 冰冻切片,HE 染色,利用 Image-Pro Plus 图像分析系统对草酸钙结晶占肾面积百分比进行计算,右肾取出后称重,加 1 mol/L HCl 至 10 mL,匀浆,静置 48h,3000r/min 离心 20 min,上清液分别用变色酸比色法及 EDTA 络合滴定法测定草酸含量及钙含量,计算每克肾组织中草酸和钙的含量。

1.2.2 溶石冲剂对乙酰胺致大鼠泌尿系结石的治疗作用
造模 7d 后开始 ig 给药,其他方法同“1.2.1”。

1.2.3 统计方法 计数统计采用 SPSS 10.0 中的 t 检验进行统计,计量统计采用 χ^2 检验进行统计,组间比较采用组间配对 t 检验。

2 结果

2.1 溶石冲剂对大鼠泌尿系统结石预防的作用

溶石冲剂 17.4g/kg 总结石动物数与模型组比较,具有显著性差异($P < 0.05$);溶石冲剂 5.8,11.6,17.4g/kg 组草酸及钙含量与模型组比较,具有极显著性差异($P < 0.01$),结果见表 1,表 2。

表 1 溶石冲剂对大鼠泌尿系统结石预防的作用

Tab 1 Effects of Rongshi granule in preventing Urolithiasis of rats

组别	动物数 (n)	肾结石		输尿管结石		膀胱结石	
		结石动物数	结石率 (%)	结石动物数	结石率 (%)	结石动物数	结石率 (%)
高剂量组	10	4 ¹⁾	40	4 ¹⁾	40	1 ¹⁾	10
中剂量组	10	8	80	5 ¹⁾	50	2	20
低剂量组	10	9	90	8	80	2	20%
阳性对照组	10	5	50	5 ¹⁾	50	2	20
模型组	10	10	100	10	100	7	70

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$

表 2 溶石冲剂对大鼠肾组织中草酸和钙含量以及草酸钙结晶面积百分比的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Effects of Rongshi granule on the contents of oxalic acid and calcium in kidney, and the percentage of calcium oxalate crystal areas in kidney($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(n)	草酸 (mg/g)	钙 (μmol/g)	草酸钙结晶面积百分比(%)
高剂量组	10	0.419 ± 0.157 ²⁾	14.76 ± 3.72 ²⁾	2.57 ± 1.01 ²⁾
中剂量组	10	0.743 ± 0.303 ^{2,3)}	19.88 ± 4.36 ^{2,5)}	3.68 ± 1.58 ^{2,3)}
低剂量组	10	0.985 ± 0.476 ^{2,4)}	28.83 ± 3.86 ^{2,4)}	4.52 ± 1.35 ^{1,4)}
阳性对照组	10	0.576 ± 0.201 ²⁾	15.66 ± 2.94 ²⁾	3.05 ± 1.28 ²⁾
模型组	10	1.479 ± 0.607	36.56 ± 5.03	5.65 ± 2.56
空白对照组	10	0.149 ± 0.041	6.85 ± 2.24	

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与高剂量组比较:³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与低剂量组比较:⁵⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 溶石冲剂对大鼠泌尿系结石治疗的作用

溶石冲剂 17.4g/kg 肾结石动物数与输尿管结石动物数与模型组比较,具有显著性差异($P < 0.05$),溶石冲剂 5.8,11.6,17.4g/kg 组草酸及钙含量与模型组比较,具有极显著性差异($P < 0.01$),结果见表 3,表 4。

表 3 溶石冲剂对大鼠泌尿系结石的治疗作用

Tab 3 Effects of Rongshi granule in treating Urolithiasis of rats

组别	动物数 (n)	肾结石		输尿管结石		膀胱结石	
		结石动物数	结石率 (%)	结石动物数	结石率 (%)	结石动物数	结石率 (%)
高剂量组	10	1 ¹⁾	10	1 ¹⁾	10	1	10
中剂量组	10	2	20	3	30	2	20
低剂量组	10	2	20	4	40	2	20
阳性对照组	10	1 ¹⁾	10	1 ¹⁾	10	1	10
空白模型组	10	7	70	7	70	4	40

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$

表 4 溶石冲剂对大鼠肾组织中草酸和钙含量以及草酸钙结晶面积百分比的影响($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 Effects of Rongshi granule on the contents of oxalic acid and calcium in kidney, and the percentage of calcium oxalate crystal areas in kidney($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(n)	草酸 (mg/g)	钙 (μmol/g)	草酸钙结晶面积百分比(%)
高剂量组	10	0.196 ± 0.093 ²⁾	9.69 ± 1.66 ²⁾	1.21 ± 0.65 ²⁾
中剂量组	10	0.297 ± 0.156 ^{2,3)}	13.86 ± 2.94 ^{2,4,6)}	2.46 ± 0.97 ^{2,4,5)}
低剂量组	10	0.386 ± 0.143 ^{2,4)}	18.31 ± 3.07 ^{2,4)}	3.48 ± 1.35 ^{1,4)}
阳性对照组	10	0.215 ± 0.087 ²⁾	10.16 ± 2.12 ²⁾	2.12 ± 1.05 ²⁾
模型组	10	1.075 ± 0.496	26.83 ± 3.67	4.85 ± 1.57
空白对照组	10	0.152 ± 0.047	6.59 ± 1.62	

注:与模型组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与高剂量组比较:³⁾ $P < 0.05$,⁴⁾ $P < 0.01$;与低剂量组比较:⁵⁾ $P < 0.05$,⁶⁾ $P < 0.01$ 。

3 讨论

肾结石以草酸钙和磷酸钙结石为主,占全部尿路结石的 80%~84%,其中草酸钙结石占 58.8%^[11]。中医药治疗肾结石有悠久的历史和良好的临床效果,针对性的配伍用药治疗结石病和防止结石的复发就具有十分重要的现实意义。本研究将具有清热利湿,行气化淤,排石止痛功效的中草药配伍,以期发挥排石、化石、碎石的协同作用。

实验结果表明,溶石冲剂能明显抑制乙酰胺法诱导的大鼠总结石发生率,减少结石动物数,明显降低湿肾组织中草酸和钙含量及结晶面积比,减轻草酸钙结晶对肾组织的损害,其机制可能是该配方中某些物质,通过抑制草酸在肠道内的吸收或抑制肝脏的内源性代谢过程,从而使草酸形成减少,最终发挥排石、化石、碎石的功效。

同时本实验采用了乙酰胺法^[9]诱导大鼠肾结石模型,与传统的乙二醇诱导大鼠形成肾草酸钙结石的模型相比较,在成石率,造模时间方面更具优势,5d 后成石率就可达 100%,可能原因是,乙酰胺(草酰胺)与乙二醇在化学结构上相比较,乙酰胺更类似于草酸的结构。同时实验结果显示乙酰胺诱导的大鼠肾结石模型主要在肾髓质锥体集合

管和肾乳头处形成多灶性结晶,符合人类肾结石形成的病理过程。

参考文献

- [1] 陈之白主编.现代外科治疗学[M].济南:山东科学技术出版社,1997.410.
- [2] Sowers MR, Jannausch M, Wood C, *et al.* Prevalence of renal stones in a population-based study with dietary calcium, oxalate, and medication exposure [J]. *Am J Epidemiol*, 1998, 147:914.
- [3] Sun BYC, Lee YH, Jiaan BP, *et al.* Recurrence rate and risk factors for urinary calculi after extra corporeal shock wave lithotripsy [J]. *J Urol*, 1996, 156:903.
- [4] Kamihira O, Ono Y, Katoh N, *et al.* Long-term stone recencerate after extra corporeal shock wave lithotripsy [J]. *J Urol*, 1996, 156:1267.
- [5] 蔡中强,郭振华.ESWL治疗肾结石远期随访分析[J].苏州医学院学报 1997:17(3)497.
- [6] 上海中医学院方剂学教研组主编.中药临床手册[M].上海:上海人民出版社,1977:169.
- [7] 王浴生.中药药理与应用[M].上海:上海人民出版社,1983:698.
- [8] 王涌泉,朱宝军,安瑞华.金钱草注射液抑制草酸钙结石形成作用的研究,中华泌尿外科,1999,20(11):689.
- [9] 施新猷.现代医学实验动物学[M].北京:人民军医出版社,2000,478.
- [10] 徐叔云,卞如濂,陈修.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,1994,70.
- [11] 吴阶平.泌尿外科[M].济南:山东科技出版社,1993,607.

收稿日期:2002-11-05