

## 不同配伍药物拮抗广防己肾毒性的实验研究\*

□陈薇\*\* 贾波 黄秀深 张丰华 (成都中医药大学 成都 610075)

**摘要:**目的:观察广防己分别与大黄、川芎、桂枝、茯苓、黄芪配伍后肾毒性的改变情况。方法:广防己分别与上述5味中药配伍,灌服大鼠60d后,测定血肌酐(Scr)、尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、尿碱性磷酸酶(AKP)、尿溶菌酶(Lys),并观察肾脏病理,与灌服广防己组大鼠进行比较。结果:与单味广防己组比较,配伍桂枝组和配伍黄芪组尿AKP有显著降低( $P<0.05$ ),各配伍组组织病理学检查均无异常。结论:各配伍药物均可减轻其副作用,以桂枝、黄芪最为明显。

**关键词:**广防己 肾毒性 配伍

我们前期实验证实,按10 g/kg/d的浓度给大鼠灌服广防己水煎液60d,大鼠尿AKP较空白对照组显著升高,表明大剂量长时间服用广防己可导致大鼠肾脏近曲小管上皮细胞轻微损伤<sup>[1]</sup>。配伍是中医学控制药物毒副反应的常用方法之一,本实验旨在探讨配伍方法缓解其肾毒性的可行性。我们以《中医方剂大辞典》为依据,收集药物组成限6味以内的含防己的方剂145首,按配伍频率高低将药物排序,并对之进行分析,找出与防己配伍频率高、在中医理论上或经现代临床、实验室证明能够对肾脏损害有治疗或改善作用的5味中药,即大黄、川芎、桂枝、茯苓、黄芪,观察配伍后广防己毒性的改变情况。

### 一、材料与方法

#### 1. 实验动物

清洁级SD大鼠70只,雌雄各半,体重150~

200g,四川大学华西实验动物中心提供,正常、自由饮食。

#### 2. 药物药品的制备

广防己购自成都五块石中药材专业市场,经成都中医药大学中药鉴定教研室薄层鉴别和性状鉴别确认系马兜铃科广防己。广防己单味药加冷水浸泡30min后加热煮沸,开始用强火,沸后用小火保持30min,过滤,药渣复煎,合并滤液,60~100℃水浴浓缩至1g/mL。配伍组制备如下:广防己与川芎、广防己与桂枝、广防己与茯苓药用量比例皆为等量,制成2g/mL浓度,广防己与黄芪药用量比例为4:5(防己黄芪汤的比例),制成2.25g/mL浓度,防己与大黄用量比为10:1(为保证大黄有效成分不被破坏,大黄后下,只煎15min),制成1.1g/mL浓度。以上药液经120℃湿热灭菌后冷藏备用,使用前适当加热。

#### 3. 实验方法

70只SD大鼠,分层随机分为7组,每组10只大鼠,按防己单味药组(A组)10g/kg/d,防己+大黄组(B

收稿日期:2005-11-28

修回日期:2006-05-22

\* 四川省科技厅重点项目(NO.025SY029-110):运用配伍方法缓解马兜铃酸不良反应的实验研究,负责人:贾波。

\*\* 联系人:陈薇,硕士,主要研究方向,复方配伍规律理论,实验及临床研究,Tel:028-66603826。

18 [World Science and Technology/Modernization of Traditional Chinese Medicine and Materia Medica]

组)11 g/kg/d,防己+川芎组(C组)20 g/kg/d,防己+桂枝组(D组)20 g/kg/d,防己+茯苓组(E组)20 g/kg/d,防己+黄芪组(F组)22.5 g/kg/d灌服大鼠,空白组(G组)按10mL/kg/d灌服蒸馏水,连续60d。期间观察大鼠一般状况、行为活动、每周称1次体重。实验结束时用代谢笼收集24h尿液,测定尿 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)、尿碱性磷酸酶(AKP)、尿溶菌酶(Lys),然后处死大鼠,取肝脏、肾脏作病理检验,取血液检验肌酐(Scr)。

#### 4. 观测指标

观察动物一般状况,每星期称1次体重。Scr、尿ALP、尿Lys采用半自动生化分析仪检测,尿 $\beta_2$ -MG采用酶标仪检测。病理切片HE染色。

#### 5. 统计学处理

计量指标以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )来表示,组间差

异采用方差分析检验。

## 二、结果

### 1. 体重的变化

A组大鼠从第5周开始精神状况较其它组变差,出现脱毛,行动迟缓等现象,从第3周开始,体重较其它组有明显降低( $P<0.05$ ),第7周出现负增长现象(见表1)。

### 2. 肾功能的改变

各项指标检测结果见表2。

### 3. 组织形态学的改变

防己单味药组大鼠肾皮质浅层出现部分肾小管上皮细胞水肿,局部毛细血管充血,极少量管型,无增生性肾小球肾炎,无肾小管坏死,无炎性细胞浸润(见图1);其它各组均出现一定量肾小管上皮细胞水

表1 各组大鼠体重变化( $\bar{x}\pm s$ ,g)

组	0w	1w	2w	3w	4w	5w	6w	7w	8w
A	179 $\pm$ 18	198 $\pm$ 19	208 $\pm$ 23	217 $\pm$ 31*	221 $\pm$ 37*	229 $\pm$ 43*	233 $\pm$ 41*	228 $\pm$ 38*	237 $\pm$ 44*
B	174 $\pm$ 22	201 $\pm$ 21	207 $\pm$ 38	238 $\pm$ 35	256 $\pm$ 31 $\Delta$	272 $\pm$ 23 $\Delta$	286 $\pm$ 28 $\Delta$	299 $\pm$ 31 $\Delta$	303 $\pm$ 35 $\Delta$
C	174 $\pm$ 16	192 $\pm$ 20	207 $\pm$ 31	234 $\pm$ 34	242 $\pm$ 37	258 $\pm$ 46	274 $\pm$ 54	282 $\pm$ 64 $\Delta$	293 $\pm$ 73 $\Delta$
D	175 $\pm$ 13	200 $\pm$ 16	227 $\pm$ 26	243 $\pm$ 30	258 $\pm$ 33 $\Delta$	281 $\pm$ 40 $\Delta$	298 $\pm$ 43 $\Delta$	295 $\pm$ 57 $\Delta$	309 $\pm$ 56 $\Delta$
E	177 $\pm$ 12	201 $\pm$ 16	221 $\pm$ 21	232 $\pm$ 29	236 $\pm$ 27	248 $\pm$ 33	262 $\pm$ 35	261 $\pm$ 35	267 $\pm$ 38
F	179 $\pm$ 17	204 $\pm$ 16	222 $\pm$ 22	243 $\pm$ 26	257 $\pm$ 36 $\Delta$	266 $\pm$ 21 $\Delta$	289 $\pm$ 39 $\Delta$	289 $\pm$ 37 $\Delta$	288 $\pm$ 36 $\Delta$
G	180 $\pm$ 12	198 $\pm$ 16	216 $\pm$ 30	237 $\pm$ 32	249 $\pm$ 35	264 $\pm$ 43	277 $\pm$ 51	286 $\pm$ 53	289 $\pm$ 59

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ ,与防己单味药组比较, $\Delta P<0.05$ 。

表2 各药组对大鼠Scr、尿 $\beta_2$ -MG、尿AKP、尿Lys的影响

组别	Scr( $\mu$ mol/l)	尿 $\beta_2$ -MG(ng/ml)	尿AKP(IU/l)	尿Lys(mg/l)
A	108.63 $\pm$ 9.84	0.041 $\pm$ 0.020	19.00 $\pm$ 7.05*	0.20 $\pm$ 0.09
B	103.38 $\pm$ 17.38	0.036 $\pm$ 0.007	17.50 $\pm$ 8.24*	0.11 $\pm$ 0.048
C	107.13 $\pm$ 11.78	0.040 $\pm$ 0.015	18.67 $\pm$ 4.80*	0.19 $\pm$ 0.09
D	108.38 $\pm$ 8.35	0.034 $\pm$ 0.005	13.43 $\pm$ 1.62 $\Delta$	0.13 $\pm$ 0.04
E	110.00 $\pm$ 8.14	0.037 $\pm$ 0.001	14.17 $\pm$ 2.32	0.21 $\pm$ 0.07
F	97.33 $\pm$ 17.78	0.034 $\pm$ 0.00	9.71 $\pm$ 4.35 $\Delta$	0.16 $\pm$ 0.11
G	109.86 $\pm$ 6.36	0.030 $\pm$ 0.004	10.33 $\pm$ 1.75	0.23 $\pm$ 0.04

注:与空白组比较,\* $P<0.05$ ,与防己单味药组比较, $\Delta P<0.05$ 。

肿和毛细血管充血,但较防己单味药组程度为轻,无管型,无增生性肾小球肾炎,无肾小管坏死,无炎性细胞浸润(见图2)。

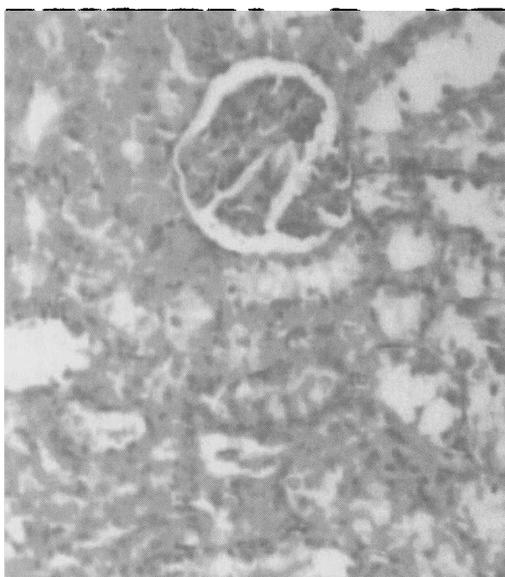


图1 A组大鼠肾皮质浅层小管空泡变性,肾小球基本正常(HE×400)

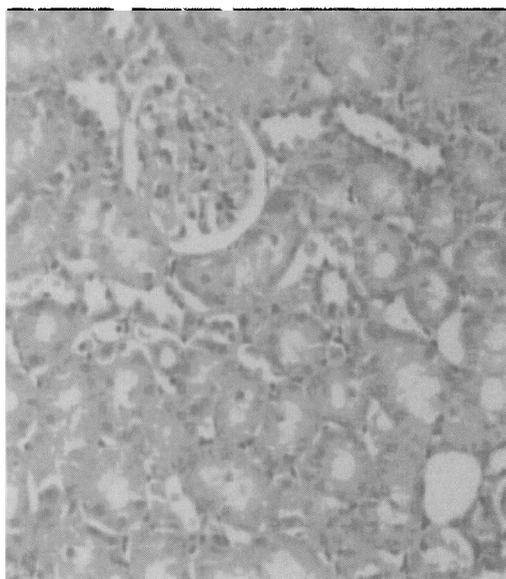


图2 其它组大鼠肾小管、肾小球形态都基本正常(HE×400)

### 三、讨论

药物的不良影响及损害性普遍存在,历代医家在长期的临床实践中摸索出了很多减缓或消除这些不良影响及损害性的方法,配伍(药物的联合应用)是最重要的方法之一。临床的用药形式多为复方,合理的组织,能充分发挥药物应有的作用,并消除或缓解其对人体的不良影响,使各具特性的单味药物组合成一个新的有机整体,发挥其治疗疾病的作用。广防己肾毒性一方面是由于长期大剂量使用,另一方面与忽略配伍有关。

本次实验选用大黄、川芎、桂枝、茯苓、黄芪五味中药分别与广防己配伍灌服大鼠,表1显示广防己单味药组大鼠生长状况较其它配伍组缓慢。表2显示,配伍桂枝组和配伍黄芪组大鼠尿AKP水平较单味广防己组显著降低,说明桂枝和黄芪两味药能有效拮抗广防己造成的刷状缘损伤。病理切片表明各配伍组肾小管水肿较单味广防己组轻。

以上检测结果提示,大黄、川芎、桂枝、茯苓、黄芪的配伍可减轻广防己造成的肾小管损害,其中以桂枝、黄芪尤为明显。桂枝和黄芪都是温性药物,桂枝甘温,温扶脾阳以助运水,黄芪性温味苦,具有补气健脾,利水消肿之功效,二者都能制约广防己苦寒伤阳之弊,这是其拮抗广防己肾毒性的主要原因。关于广防己对肾脏损害的机理以及配伍解毒的有效成分有待进一步研究。

大黄、川芎、茯苓<sup>[2]</sup>现今常用于治疗肾损害,但在本实验中与广防己配伍后减毒作用不如桂枝和黄芪,推测上3味药在治疗已形成的肾损害方面能起到祛邪排毒的作用,但与广防己同时配伍使用未能有效拮抗其肾毒性。

### 参考文献

- 1 陈薇,贾波,黄秀深. 广防己肾毒性实验研究. 四川中医, 2005, 24(11): 42~44.
- 2 肖炜,马云. 大黄治疗慢性肾功能衰竭的临床与实验研究概述. 中国中药杂志, 2002, 27(4): 241~287.

(Continued on page 78)

- 4 Hwang CC, Lee WC. Chromatographic characteristics of cholesterol-imprinted polymers prepared by covalent and non-covalent imprinting methods. *J Chromatogr A*. 2002, 962: 69~78.
- 5 Yoshida M, Uezu K, Goto M, Furusaki S. Surface imprinted polymers recognizing amino Acid chirality. *J Applied Polymer Science*. 2000, 78: 695~703.

**Study on Selective Separation Material and the Application on Multi-component of Traditional Chinese Medicine**

*Qing Xu, Jincheng Wang, Zhimou Guo, Feifang Zhang, Xingya Xue, Xinmiao Liang*  
(*Dalian Institute of Chemical Physics, Chinese Academy of the Sciences, Dalian 116023*)

In allusion to the properties of multi-component of Traditional Chinese Medicine (TCM) and the difficulties of its separation, the overall research scheme for the selective separation material and its application on multi-component of TCM was proposed based on its research and development status. The methods of chemical modification on the surface of silica gel, polymers and membrane substrates were studied. By means of bonding of functional groups, new selective separation material with high efficiency and high selectivity can be developed. These materials can be further applied on the efficient and selective separation of multi-component of TCM and some deleterious substances. The devoted research effort can result in the stepwise realization of self-innovation, standout quality and nationalization of the selective separation material.

Keywords: multi-component of TCM separation material chromatographic stationary phase

(责任编辑:郭屹,责任编审:柳莎,张志华,责任译审:熊艳艳)

(Continued from page 20)

**Experimental Studys on different matching herbs antagonizing the kidney toxicity of Radix Aristolochiae Fangchi**

*Chen Wei Jia Bo Huang Xiushen and Zhang Fenghua*  
(*Fundamental institute of Chengdu College of TCM Chengdu 610075*)

objective To observe amelioration of kidney toxicity of Radix Aristolochiae fangchi after matching respectively with Radix et Rhizoma Rhei ,Rhizoma Ligustici Chuanxiiong,Ramulus Cinnamomi,Poria and Radix Astragali. Methods: Radix Aristolochiae fangchi matched respectively with the above herbs and taken orally by rats in different groups for 60 days ,Concentration of serum creatinine(Scr),urine  $\beta_2$ -microglobulin( $\beta_2$ -MG) , alkaline phosphatase(AKP) , lysozyme (Lys) were measured and pathologic changes of kidney were observed after 60 days.Results compared with the only Radix Aristolochiae fangchi group, the concentrations of AKP were significantly lower ( $p<0.05$ ) in the groups matching respectively with Ramulus Cinnamomi and Radix Astragali. Edema of renal tubular epithelial cell took place in the only Radix Aristolochiae fangchi group by pathologic examination of kidney,other groups are normal.Conclusion:after matching with the above herbs,the kidney toxicity decreased,especially Ramulus Cinnamomi and Radix Astragali.

Keywords: Radix Aristolochiau Fangchi kidney toxicity compatibility

(责任编辑:付建华,责任编审:果德安,责任译审:凌仰之)