

# 大黄与黄芪对慢性肾衰大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响<sup>△</sup>

涂祎珺\*, 李海燕#, 官仁豪, 钟瑜萍, 赖有勤(广州中医药大学中药学院, 广州 510006)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)31-4354-05  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.31.09

**摘要** 目的:研究大黄与黄芪对慢性肾衰(CRF)大鼠的肾保护作用及肠道屏障功能的影响,从中医“肠-肾轴”角度分析其药理学作用机制。方法:采用5/6肾切除法复制CRF大鼠模型。将大鼠随机分为假手术组(记为J组,  $n=6$ ),模型组(记为M组,  $n=8$ )和给药组( $n=9$ ),即贝那普利组(记为Y组,阳性对照, 2 mg/kg),大黄高、中、低剂量组(分别记为DH、DM、DL组,以生药量计分别为3、1.5、0.75 g/kg)和黄芪高、中、低剂量组(分别记为HH、HM、HL组,以生药量计分别为6、3、1.5 g/kg)。各给药组大鼠在成模1周后开始ig给药,每天1次,连续5周;J组和M组大鼠ig等体积蒸馏水。末次给药12 h后,检测大鼠24 h尿蛋白量和血清中肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)以及血浆中内毒素水平,计算大鼠肾指数,显微镜下观察大鼠肾组织及小肠黏膜组织肠道绒毛的变化和隐窝深度。结果:与J组比较,M组大鼠24 h尿量、24 h饮水量增加,24 h尿蛋白,血清SCr、BUN、UA,血浆内毒素水平和肾指数升高,差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );多数肾小球体积增大、硬化,间质有大量炎症细胞浸润;小肠黏膜组织的绒毛长度、绒毛宽度、黏膜厚度及绒毛长度/隐窝深度比均减小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),隐窝深度增加( $P<0.01$ )。与M组比较,DM、DL、HM、HL组大鼠24 h尿量减少,HM组大鼠24 h饮水量减少,各给药组大鼠的24 h尿蛋白,血清SCr、BUN水平及肾指数均降低,除HH组外的其余各给药组大鼠的血清UA水平均降低,除HH、HM、HL组外的其余各给药组大鼠的血浆内毒素水平均降低,以上差异均有统计学意义( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ );各给药组大鼠肾组织与肠道绒毛的病理形态均得到不同程度的改善。结论:大黄与黄芪均能有效地降低大鼠代谢毒素水平、提高肾小球滤过功能、增强代谢物的排出;其可能是通过恢复CRF大鼠肠道的功能而达到治疗CRF的目的,且均以中剂量疗效最优。

**关键词** 大黄;黄芪;慢性肾衰;肠-肾轴;肠道屏障;大鼠

## Effects of Rhei Radix and Astragali Radix on Renal Protection and Intestinal Barrier Function in Rats with Chronic Renal Failure

TU Yijun, LI Haiyan, GONG Renhao, ZHONG Yuping, LAI Youqin (School of TCM, Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

**ABSTRACT** **OBJECTIVE:** To study the effects of rhei radix and astragali radix on renal protection and intestinal barrier function in rats with chronic renal failure (CRF), and analyze its pharmacological mechanism from the theory of “gut-renal axis” in TCM. **METHODS:** Rat models of CRF were established by 5/6 nephrectomy. Rats were randomly divided into sham operations group (group J,  $n=6$ ), model group (group M,  $n=8$ ), and administration groups ( $n=9$ ), which included benazepril group (group Y, positive control, 2 mg/kg), rhei radix high-dose, medium-dose, low-dose groups (group DH, DM, DL, calculated by crude drug

- [7] 常增荣,李姣,郝博,等.中药山茱萸炮制前后特征化学成分的分析[J].药物分析杂志,2015,35(2):338-343.
- [8] 马艳霞,王明艳,姜泽群,等.山茱萸活性成分对D-半乳糖致衰星形胶质细胞影响的实验研究[J].中国药理学通报,2014,30(12):1688-1692.
- [9] Mansouri MT, Behnam BN, Farbood Y, *et al.* Gallic acid prevents memory deficits and oxidative stress induced by intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats

- [J]. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013,111(4):90-96.
- [10] 李叶贝,张仲欣,许丹,等.生地干燥过程中梓醇损失的探讨[J].河南科技,2014,12(24):69-71.
- [11] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:四部[S]. 2015年版.北京:中国医药科技出版社,2015:202.
- [12] 于森,韩佳瑞,焦拥政,等.中药及中药复方剂量阈、治疗窗的构建及思考[J].中医杂志,2011,52(20):1793-1794.
- [13] 陈华.茯苓服用方法的建议[J].中药材,1996,19(3):157.
- [14] 李蒙,王光忠,聂磊,等.茯苓不同部位中茯苓酸含量比较研究[J].时珍国医国药,2015,26(12):2858-2860.

△ 基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(No.81403122)

\* 硕士研究生。研究方向:中药药性与归经理论。E-mail: 793246244@qq.com

# 通信作者:教授,博士。研究方向:中药药性与归经理论。E-mail:807180310@qq.com

(收稿日期:2017-03-13 修回日期:2017-05-06)

(编辑:刘 萍)

as 3, 1.5, 0.75 g/kg), and astragali radix high-dose, medium-dose, low-dose groups (group HH, HM, HL, calculated by crude drug as 6, 3, 1.5 g/kg). After 1 week of modeling, rats in each administration group were intragastrically administrated, once a day, for 5 weeks. Rats in group J, M were intragastrically administrated equal volume distilled water. After 12 h of administration, the 24 h urine protein (Upr), serum levels of creatinine (SCr), urea nitrogen (BUN), uric acid (UA) and plasma endotoxin level were detected, and kidney index was calculated. Changes in renal tissue, villi of small intestinal mucosal tissue and crypt depth were observed by microscope. RESULTS: Compared with group J, 24 h urine volume and 24 h water drinking volume of rats in group M were increased, 24 h Upr, serum levels of SCr, BUN, UA, plasma endotoxin level, and kidney index were increased, with statistical significances ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). Most glomerular volume were increased and rigid in group M, showing interstitial infiltration in large number of inflammatory cells; villus length, villus width, mucosal thickness and villus length/crypt depth ratio of intestinal mucosa were decreased ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ), and crypt depth was increased ( $P < 0.01$ ). Compared with group M, 24 h urine volume in group DM, DL, HM, HL was decreased; 24 h water drinking volume in group HM was decreased; 24 h Upr, serum levels of SCr, BUN levels, and kidney index of rats in each administration group were decreased. Except for group HH, serum UA levels in other administration groups was decreased; and except for group HH, HM, HL, plasma endotoxin level in other administration groups was decreased, with statistical significances ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The pathological morphologies of renal tissue, intestinal mucosal tissue and intestinal villi in each administration group were improved to varying degrees. CONCLUSIONS: Both rhei radix and astragali radix can effectively reduce the metabolic toxin levels of rats, improve filtration function of glomerular and enhance the exclusion of metabolic trash, which may be restoring the intestinal function to achieve the goal of treating CRF. And both show optimal effect in medium dose.

**KEYWORDS** Rhei radix; Astragali radix; Chronic kidney disease; Gut-renal axis; Intestinal barrier; Rats

慢性肾衰(Chronic renal failure, CRF)是现今损害人类健康的重大疾病,其发展呈渐进性,病情复杂,病程迁延难愈,最终可发展为终末期肾衰竭(End-stage renal failure, ESRF),通常以尿毒症为结局。CRF临床表现主要包括消化道、心血管、血液、神经、呼吸、内分泌等系统的病变,其中以消化道病变最为常见,患者在前期即可出现胃脘胀满、恶心呕吐、食欲减退等症状<sup>[1]</sup>。现代医家治疗CRF多从补肾入手,而忽略改善胃肠道症状的重要性。现代研究发现,胃肠道是治疗CRF的又一重要的靶器官,通过恢复胃肠道功能、增加体内代谢毒素的排除,可以达到改善并发症、延缓病情发展的目的。因此,研究CRF患者的肠道系统变化可为CRF的临床治疗提供新的靶点,对于CRF的治疗具有重要意义<sup>[2]</sup>。

大黄和黄芪在多数治疗CRF的复方中均有应用,却鲜有二者在治疗CRF患者胃肠道症状、调整胃肠道功能方面的研究。大黄苦寒性降,具有泻下攻积、清热泻火、活血化瘀、清泄湿热等功效;而黄芪甘温,具有补气升阳、益卫固表、利水消肿等功效。两者主归脾胃大肠经的药物,在临床实践中可显著地改善CRF相关临床症状,延缓病程进展,减少相关并发症的发生。因此,从“肠-肾轴”角度就大黄与黄芪对CRF的药效及机制进行深入的研究具有重要意义。鉴于此,本研究基于“肠-肾轴”理论,从“肠源性尿毒素、肠道屏障”角度探讨主归脾、胃二经的2味中药——大黄、黄芪延缓CRF进展的相关机制,以期为基于肠源性尿毒素、肠道屏障的中医药靶向治疗CRF提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

BSA224S电子分析天平(德国赛多利斯科学仪器有限公司); TDL80-2B离心机(上海安亭科学仪器厂); Multiskan Go全波长酶标仪(美国Thermo Scientific公司); ECLIPSE TE2000-S倒置显微镜(日本Nikon公司)。

### 1.2 饮片、药品与试剂

大黄、黄芪饮片(康美药业股份有限公司,批号:160400011、16030700,产地均为甘肃),经广州中医药大学中药鉴定教研室黄海波副教授鉴定分别为蓼科植物掌叶大黄、豆科植物蒙古黄芪的根;盐酸贝那普利片(北京诺华制药有限公司,批号:X2247,规格:10 mg/片);尿素氮(BUN,批号:20160406)、肌酐(SCr,批号:20160407)、尿酸(UA,批号:20160215)试剂盒均购于南京建成生物工程研究所;尿蛋白定量试剂盒(康为世纪生物科技有限公司,批号:50111);鲎试剂(厦门鲎试剂实验厂有限公司,批号:151221);氯化钠、乙醇、甲醇等均为分析纯。

### 1.3 动物

3月龄SPF级SD大鼠,♂,体质量180~220 g,由广州中医药大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(粤)2013-0020。大鼠饲养于广州中医药大学实验动物中心SPF级动物房。

## 2 方法

### 2.1 大黄、黄芪单味药提取物的制备

大黄单味药提取物:取生大黄饮片670 g,加3倍量的沸水煎煮2次,每次1 h,过滤,合并滤液,减压浓缩即得,得率为18.1%;黄芪单味药提取物:取黄芪饮片350 g,浸泡12 h,分别加10、8倍量的水煎煮,各1 h,合并2次滤液,减压真空浓缩即得,得率为12.1%。

### 2.2 造模与分组

将大鼠适应性饲养1周后,随机分为12组,分别为假手术组(记为J组, $n=6$ )和造模组( $n=99$ )。除J组大鼠打开腹腔、暴露肾脏后,只剥离肾包膜不作切除外,其余造模组大鼠均采用5/6肾切除法复制CRF大鼠模型<sup>[3-4]</sup>。分别于造模第3、5、7、9、11周收集大鼠24 h尿液,检测24 h尿蛋白水平。待造模组大鼠24 h尿蛋白水平显著高于J组后,眼眶采血检测大鼠血清中SCr、BUN的水平,综合评价造模情况。将71只造模成功的大鼠根据24 h尿蛋白水平随机分为8组,分别为模型组(记为M组, $n=8$ ),贝那普利组(记为Y组,阳性药组, $n=9$ ),大黄高、中、低剂量组(分别记为DH、DM、DL组, $n=9$ )和黄芪高、中、低剂量组(分别记为HH、HM、HL组, $n=9$ )。

### 2.3 给药

造模结束后,待模型稳定1周再给药。参照临床用药剂量,贝那普利给药剂量为2 mg/kg(临用前用蒸馏水溶解后配成0.2 mg/mL的溶液);DH、DM、DL组大鼠的给药剂量以生药计分别为3、1.5、0.75 g/kg,HH、HM、HL组大鼠的给药剂量以生药计分别为6、3、1.5 g/kg(均根据临床用量的12、6、3倍换算而得),给药前将提取的浸膏用蒸馏水稀释成合适质量浓度,均以10 mL/kg ig给药;J组和M组大鼠ig等体积蒸馏水。每天给药1次,连续给药5周。

### 2.4 样本收集与处理

末次给药后禁食12 h,收集24 h尿液,离心,留取上清液;然后ip 10%水合氯醛0.35 mL/100 g麻醉大鼠,腹主动脉取血,分装于普通管与EDTA抗凝管中,常温静置2 h后,在4 °C下以2 325×g离心10 min,留取上清液,-20 °C保存;迅速摘取大鼠左肾,剥离肾包膜及周围的脂肪组织,以生理盐水反复冲洗,称质量;距回盲部5 cm处取回肠段约1 cm,生理盐水冲洗,将肾组织与回肠组织用10%甲醛溶液固定后,常规石蜡包埋切片,行苏木精-伊红(HE)染色。

### 2.5 指标检测

(1)一般状况检查:实验期间每周称大鼠体质量,观察大鼠精神状态和一般状况(包括大鼠皮毛、饮食、饮水、大小便等)及存活情况。(2)尿液检查:测定大鼠24 h尿量,按照试剂盒说明书操作检测24 h尿蛋白水平。(3)血液中代谢毒素水平相关指标检查:按照试剂盒说明书操作,检测血清中SCr、BUN、UA水平与血浆中内毒素水平。(4)肾指数测定及肾组织形态学、病理学检查:计算大鼠肾指数(肾质量/体质量×100%),肉眼观察大鼠肾组织形态学变化,并在显微镜下观察大鼠HE染色肾组织切片中肾小球、肾小管及肾间质等病理学改变;(5)肠黏膜形态学检查:每张切片选取10个不同视野下的回肠组织,并用Image Pro Plus 6.0软件测量每个视野中最长和最宽处的绒毛长度、宽度,隐窝深度以及肠黏膜

厚度。

### 2.6 统计学方法

采用SPSS 20.0统计学软件对数据进行处理。结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用独立样本*t*检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 大鼠一般情况

M组1只大鼠因肾衰死亡,Y组1只大鼠因给药方式不当死亡,DM组2只大鼠因给药方式不当死亡。给药结束后,与J组比较,M组大鼠精神状态较差,体质量显著降低( $P < 0.01$ ),24 h尿量、24 h饮水量显著增加( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),出现多饮、多尿情况。与M组比较,各给药组大鼠的精神状况均有一定改善,Y、HH、HM组大鼠体质量显著升高( $P < 0.05$ ),DM、DL、HM、HL组大鼠的24 h尿量显著减少( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),HM组大鼠的24 h饮水量显著减少( $P < 0.05$ ),提示黄芪可以改善CRF大鼠多尿症状,结果见表1。

表1 各组大鼠体质量、24 h尿量和24 h饮水量测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Determination results of body mass, 24 h urine volume and 24 h water drinking volume of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	体质量,g	24 h尿量,mL	24 h饮水量,g
J组	6	418.50±13.52	14.83±2.64	14.40±1.65
M组	7	349.38±22.90**	26.14±3.34**	22.83±4.57*
Y组	8	379.57±17.83*	23.57±4.61	28.64±8.20
DH组	9	332.22±16.60	19.78±9.35	14.48±5.58
DM组	7	365.00±41.74	15.86±8.03**	20.14±4.50
DL组	9	351.44±20.10	17.78±4.99*	12.78±6.07
HH组	9	375.56±27.97*	21.00±10.02	19.73±10.94
HM组	9	373.22±26.14*	14.72±5.83**	10.43±7.83*
HL组	9	354.11±20.82	15.78±8.64**	24.03±7.33

注:与J组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与M组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. group J, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. group M, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

### 3.2 大鼠代谢毒素水平变化

与J组比较,M组大鼠24 h尿蛋白量和血清中SCr、BUN、UA以及血浆中内毒素水平均显著升高( $P < 0.01$ ),这与CRF患者后期代谢毒素水平普遍升高相一致。与M组比较,各给药组大鼠的24 h尿蛋白量和血清中SCr、BUN水平均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),这提示大黄与黄芪均可以下调CRF大鼠体内代谢毒素的水平。除HH组外的其余各药组大鼠血清中UA水平均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且以DM组大鼠血清中UA水平最低;Y、DM、DL组大鼠血浆中内毒素水平显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),且以DM组最低,这提示大黄与贝那普利均有降低肠黏膜通透性、保护肠黏膜屏

障的作用,结果见表2。

表2 各组大鼠24 h尿蛋白量,血清中SCr、BUN、UA水平及血浆内毒素水平测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 2 Determination results of 24 h Upr amount and levels of SCr, BUN, UA in serum and endotoxin in plasma of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	24 h尿蛋白,mg	SCr, $\mu$ mol/L	BUN,mmol/L	UA, $\mu$ mol/L	内毒素,U/ml
J组	6	4.22±0.60	55.92±12.54	6.13±1.41	52.80±10.50	0.28±0.05
M组	7	19.64±10.19**	161.82±30.68**	18.82±2.93**	111.98±8.90**	1.47±0.08**
Y组	8	12.38±4.39 <sup>#</sup>	100.43±14.58 <sup>#</sup>	12.12±1.56 <sup>#</sup>	87.98±6.43 <sup>#</sup>	1.22±0.10 <sup>#</sup>
DH组	9	11.36±4.82 <sup>#</sup>	117.31±37.73 <sup>#</sup>	14.22±1.49 <sup>#</sup>	93.48±6.71 <sup>#</sup>	1.34±0.06
DM组	7	8.73±4.50 <sup>#</sup>	92.32±14.56 <sup>#</sup>	8.18±1.81 <sup>#</sup>	78.57±10.87 <sup>#</sup>	1.16±0.02 <sup>#</sup>
DL组	9	10.23±3.48 <sup>#</sup>	122.99±38.84 <sup>#</sup>	11.35±3.47 <sup>#</sup>	100.02±11.72 <sup>#</sup>	1.26±0.13 <sup>#</sup>
HH组	9	11.71±6.77 <sup>#</sup>	130.88±16.95 <sup>#</sup>	14.04±2.25 <sup>#</sup>	103.45±13.30	1.35±0.38
HM组	9	10.71±7.34 <sup>#</sup>	119.51±18.65 <sup>#</sup>	10.76±2.34 <sup>#</sup>	85.20±13.49 <sup>#</sup>	1.30±0.19
HL组	9	12.12±7.41 <sup>#</sup>	135.90±17.20 <sup>#</sup>	12.82±1.93 <sup>#</sup>	92.19±12.22 <sup>#</sup>	1.40±0.13

注:与J组比较,\*\* $P<0.01$ ;与M组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. group J, \*\* $P<0.01$ ; vs. group M, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

### 3.3 大鼠肾指数及肾组织形态学变化

J组大鼠肾组织形态学正常,无异样变化。与J组比较,M组大鼠肾组织出现代偿性肥大,表面颜色变浅,部分出现大白肾,质地坚实,肾指数显著升高( $P<0.01$ )。与M组比较,各给药组大鼠残肾组织的代偿性肥大均受到不同程度地抑制,肾指数显著降低( $P<0.01$ ),结果见表3。

表3 给药后各组大鼠左肾质量和肾指数测定结果( $\bar{x} \pm s$ )

Tab 3 Determination results of left renal weight and renal index of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	左肾质量,g	肾指数,%
J组	6	1.03±0.15	0.25±0.03
M组	7	1.09±0.10	0.31±0.03**
Y组	8	0.92±0.08 <sup>#</sup>	0.24±0.02 <sup>#</sup>
DH组	9	0.88±0.11 <sup>#</sup>	0.26±0.04 <sup>#</sup>
DM组	7	0.88±0.09 <sup>#</sup>	0.24±0.03 <sup>#</sup>
DL组	9	0.79±0.09 <sup>#</sup>	0.23±0.02 <sup>#</sup>
HH组	9	0.90±0.17 <sup>#</sup>	0.24±0.04 <sup>#</sup>
HM组	9	0.90±0.13 <sup>#</sup>	0.24±0.03 <sup>#</sup>
HL组	9	0.93±0.21 <sup>#</sup>	0.26±0.06 <sup>#</sup>

注:与J组比较,\*\* $P<0.01$ ;与M组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. group J, \*\* $P<0.01$ ; vs. group M, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

### 3.4 大鼠肾组织病理学变化

J组大鼠肾组织结构清晰,皮髓分明,肾小球结构正常,无明显细胞增殖及系膜基质增生情况,肾小管排列整齐、形态正常,间质无明显炎症细胞浸润。与J组比较,M组大鼠肾组织大多数肾小球体积增大且部分硬化,系膜细胞增生,肾小管萎缩,上皮扁平、水肿,重度变性坏死脱落,间质可见大量炎症细胞浸润,局灶性排列分布紊乱。与M组比较,各给药组大鼠肾组织病理变化均得到改善,肾小管上皮细胞结构较完整,肾小管轻度扩张,间质炎症细胞浸润及结缔组织增生减少,其中以DM组大鼠病理变化改善作用最为显著,结果见图1。

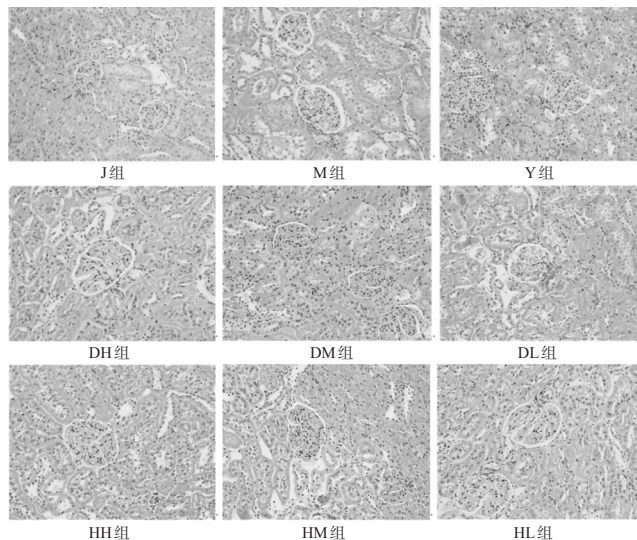


图1 各组大鼠肾组织病理学观察结果(HE染色,×100)

Fig 1 Observation results of morphology of renal tissues of rats in each group(HE staining, ×100)

### 3.5 大鼠小肠黏膜形态学变化

与J组比较,M组大鼠小肠黏膜的绒毛长度、绒毛宽度、黏膜厚度及绒毛长度/隐窝深度比均显著减小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),隐窝深度显著增加( $P<0.01$ ),提示M组大鼠小肠吸收功能减弱。与M组比较,DH、DM、DL、HL组大鼠小肠黏膜的绒毛长度、黏膜厚度显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),Y、DH、DM、DL、HH、HL组大鼠小肠黏膜的绒毛宽度显著增加( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),HH、HM组大鼠小肠黏膜的隐窝深度显著减小( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),DM、DL、HH、HL组大鼠的绒毛长度/隐窝深度比显著增加( $P<0.01$ ),以上结果提示给药后大鼠小肠的吸收功能均不同程度增强,结果见表4。

表4 各组大鼠小肠黏膜组织的形态学变化观察结果( $\bar{x} \pm s, \mu$ m)

Tab 4 Observation results of morphology of intestinal mucosa of rats in each group( $\bar{x} \pm s, \mu$ m)

组别	n	绒毛长度, $\mu$ m	绒毛宽度, $\mu$ m	隐窝深度, $\mu$ m	黏膜厚度, $\mu$ m	绒毛长度/隐窝深度
J组	6	504.76±114.35	262.28±35.74	47.32±9.64	269.59±58.28	11.24±3.91
M组	7	471.30±95.43*	238.46±46.03*	65.06±17.19**	256.37±31.21*	7.66±2.29**
Y组	8	482.18±92.46	279.33±89.97 <sup>#</sup>	63.09±26.34	270.88±42.69	8.45±2.78
DH组	9	439.01±73.52 <sup>#</sup>	288.62±82.73 <sup>#</sup>	62.09±30.97	277.79±67.73 <sup>#</sup>	8.86±4.91
DM组	7	515.02±79.74 <sup>#</sup>	262.16±54.45 <sup>#</sup>	61.59±26.69	307.46±43.39 <sup>#</sup>	10.43±6.00 <sup>#</sup>
DL组	9	504.14±100.27 <sup>#</sup>	299.55±78.83 <sup>#</sup>	56.70±26.13	286.01±32.47 <sup>#</sup>	10.81±5.50 <sup>#</sup>
HH组	9	469.46±111.07	277.27±80.30 <sup>#</sup>	51.72±20.71 <sup>#</sup>	244.03±73.97	10.82±5.94 <sup>#</sup>
HM组	9	494.22±95.23	252.05±48.49	60.61±15.80 <sup>#</sup>	253.31±42.21	7.73±2.87
HL组	9	514.29±82.12 <sup>#</sup>	288.15±61.36 <sup>#</sup>	60.30±34.30	230.96±87.67 <sup>#</sup>	10.55±4.80 <sup>#</sup>

注:与J组比较,\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$ ;与M组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>#</sup> $P<0.01$

Note: vs. group J, \* $P<0.05$ , \*\* $P<0.01$ ; vs. group M, <sup>#</sup> $P<0.05$ , <sup>#</sup> $P<0.01$

## 4 讨论

肠道是机体进行代谢物及毒素排除的主要器官之

一,对于CRF患者,其体内80%的代谢毒素需要经肠道进行排泄<sup>[5]</sup>。而肠道也是人体最大的细菌和病毒库,肠黏膜屏障是机体最重要的防御机制。完整的肠黏膜屏障可以保证机体吸收营养物质的同时,阻止肠腔内细菌及微生物移位。小肠绒毛是小肠的主要黏膜结构,与动物消化吸收功能密切相关,其长度、宽度及隐窝深度直接影响小肠的吸收面积<sup>[6]</sup>。绒毛长度与绒毛上皮细胞数量呈显著正相关,只有成熟的绒毛细胞才具有吸收养分的功能,因此绒毛生长时,成熟细胞增多,养分吸收能力增强<sup>[7]</sup>。小肠绒毛的宽度与吸收面积和吸收功能显著相关;隐窝深度反映了细胞的生成率,隐窝变浅,表明细胞成熟率上升,分泌功能增强<sup>[8]</sup>。绒毛长度/隐窝深度比则是综合评价小肠绒毛吸收能力的指标,可以反映绒毛对营养物质吸收能力的大小。CRF患者肠黏膜上皮细胞的结构功能障碍主要由肠道过度繁殖的致病菌的直接黏附攻击与细菌毒素的间接刺激引起,进而导致细胞间紧密连接被破坏,表面膜蛋白量、黏液分泌量和防御素释放量减少,最终导致肠道屏障破坏、肠黏膜通透性增加;肠道的细菌及毒素(如内毒素)移位入血,内毒素激活单核巨噬细胞系统,促使炎症因子、细胞因子、氧自由基等活性物质的释放,导致系统炎症的发生,进而累及肾<sup>[9]</sup>,造成CRF患者肾衰症状加剧,如此循环往复。因此,调节肠道菌群紊乱、保护肠道黏膜屏障、降低内毒素水平对于保护肾功能、治疗CRF具有重要的临床意义。

本研究结果表明,应用大黄与黄芪能有效下调CRF大鼠的代谢毒素水平,尤其可减少肠源性尿毒素BUN、UA的吸收或增加其排出,从而改善肾功能,延缓肾衰竭的进展。其途径可能是通过对肠道生理功能及屏障功能的恢复,增加肠道对体内滞留的代谢物的排出,且各给药组中以DM组大鼠改善最为显著,提示大黄中剂量疗效最优,这可能与大黄素具有泻下、抗幽门螺杆菌所致溃疡和应激性溃疡、保护大鼠小肠黏膜的作用相关<sup>[10]</sup>。大黄与黄芪能有效恢复CRF大鼠损伤的肾组织形态,抑制残肾代偿性肥大;还可以保护肠黏膜,促进肠黏膜绒毛的生长发育,从而促进营养物质的吸收,进而促进肠道功能的恢复,阻止细菌及微生物的移位,增加肠道对毒素的排出;大黄还可减少内毒素的吸收。这提示大黄能够保护和维持肠道黏膜屏障的生理完整性,降低肠黏膜通透性,保护肠黏膜屏障,减少其毒素的产生和肠道菌群的移位,减轻肠源性尿毒素炎症及氧化应激对心、肾等重要器官的进一步损伤,从而延缓CRF的进展。除此之外,也有研究表明,大黄还可通过加强肠蠕动,促进

内毒素等肠源性毒素随粪便排出<sup>[11-12]</sup>。

综上所述,本研究基于“肠-肾轴”理论,证实了大黄与黄芪均能有效地降低大鼠代谢毒素水平、提高肾小球滤过功能、增强代谢物的排出;其可能是通过恢复CRF大鼠肠道的功能而达到治疗肾衰的目的,且均以中剂量疗效最优。

## 参考文献

- [1] Hammer J, Oesterreicher C, Hammer K, *et al.* Chronic gastrointestinal symptoms in hemodialysis patients[J]. *Wien Klin Wochenschr*, 1998, 110(8): 287-291.
- [2] Meijers BK, Evenepoel P. The gut-kidney axis: indoxyl sulfate, p-cresyl sulfate CKD progression[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 759-761.
- [3] 胡安康,朱孝荣,袁红花.慢性肾衰竭大鼠模型的建立[J]. *中国实验动物学报*, 2011, 19(1): 34-38.
- [4] 胡江宏,李惠珠,海英民,等. 5/6肾切除大鼠慢性肾衰竭病理机制研究[J]. *亚太传统医药*, 2013, 9(8): 16-18.
- [5] 李青,王晓娜,丁振华,等.结肠透析配合中药灌肠治疗早、中期慢性肾衰竭疗效观察[J]. *中华中医药杂志*, 2010, 25(11): 1908-1910.
- [6] Varel VH, Robinson IM, Pond WG. Effect of dietary copper sulfate, Aureo SP250, or clinoptilolite on ureolytic bacteria found in the pig large intestine[J]. *Appl Environ Microbiol*, 1987, 53(9): 2009-2012.
- [7] Caspary WF. Physiology and pathophysiology of intestinal absorption[J]. *Am J Clin Nutr*, 1992(55): 299-308.
- [9] 王子旭. 锌硒互作对肉鸡黏膜结构及黏膜免疫相关细胞影响的研究[D]. 武汉: 华中农业大学, 2003.
- [9] Hauser AB, Stingham AE, Gonçalves SM, *et al.* A gut feeling on endotoxemia: causes and consequences in chronic kidney disease[J]. *Nephron Clin Pract*, 2011, 118(2): c165-c172.
- [10] 刘静,王丽. 大黄素的研究进展[J]. *中国药房*, 2014, 25(35): 3351-3354.
- [11] 闫美娟,隋峰,林娜. 大黄调节胃肠功能的作用及机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2010, 16(4): 181-184.
- [12] Zou C, Lu Z, Wu Y, *et al.* Colon may provide new therapeutic targets for treatment of chronic kidney disease with Chinese medicine[J]. *Chin J Integr Med*, 2013, 19(2): 86-91.

(收稿日期:2017-04-21 修回日期:2017-08-27)

(编辑:林 静)