

DOI:10.3969/j.issn.1000-7083.2012.05.025

葛根素对甘油致急性肾功能衰竭兔血液流变学和肾血流量的影响

张春梅, 陈蓉, 唐华, 王顺蓉, 黄珀, 李著华*

(泸州医学院病理生理学教研室, 四川泸州 646000)

摘要: **目的** 肌注甘油复制急性肾功能衰竭 (ARF) 兔模型, 观察葛根素 (Pue) 对 ARF 兔血液流变学和肾血流量的影响。 **方法** 健康雄性日本大耳白兔 30 只, 随机分为正常组、ARF 模型组、Pue 1 组 (20 mg/kg)、Pue 2 组 (40 mg/kg)、Pue 3 组 (80 mg/kg)。各组于不同时间点测量其肾血流量、血液流变学指标和肾功能指标 (Cr、BUN), 并观察肾组织形态学改变。 **结果** 与模型组比较, Pue 2 组和 Pue 3 组治疗后各时间点 Cr、BUN 降低 ($P < 0.05$), 血液流变学指标降低明显 ($P < 0.05$), 肾血流量增加差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。Pue 2 组和 Pue 3 组肾小管上皮细胞肿胀减轻, 管型少见。 **结论** 葛根素可明显改善急性肾功能衰竭兔血液流变性, 增加肾血流量, 进而达到改善、减轻肾小管损伤的作用。

关键词: 葛根素; 急性肾功能衰竭; 血液流变学; 肾血流量

中图分类号: Q959.837; Q95-33; R692.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1000-7083(2012)05-0803-05

Effects of Puerarin on Hemorheology and Renal Hemodynamics in Rabbits with Glycerine-induced Acute Renal Failure

ZHANG Chun-mei, CHEN Rong, TANG Hua, WANG Shun-rong, HUANG Po, LI Zhu-hua*

(Department of Pathophysiology, Luzhou Medical College, Luzhou, Sichuan Province 646000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of puerarin on hemorheology and renal hemodynamics in rabbits with glycerine-acute renal failure. **Methods** 30 male rabbits were used and divided into 5 groups randomly: (1) Normal group; (2) ARF group, acute renal failure induced by glycerine; (3) Pue 1 group, inject puerarin intravenously in a dose of 20 mg/kg after ARF; (4) Pue 2 group, puerarin treated in a dose of 40 mg/kg after ARF; (5) Pue 3 group, puerarin treated in a dose of 80 mg/kg after ARF. The following indices of each group were measured at various times, including hemorheology, renal blood flow (RBF), blood urea nitrogen (BUN) and serum creatinine levels (Cr). At last, left kidneys were harvested for histopathological examination. **Results** Pue 2 group and Pue 3 group showed significantly decreased level of hemorheology, as well as Cr and BUN and increased level of RBF compared with ARF group ($P < 0.05$). Histopathological examination showed that the swelling of renal tubular epithelial cell was lightened and cast formation was reduced obviously. **Conclusion** Puerarin would improve hemodynamics and increase renal blood flow in order to improve renal function and reduce tubular injury.

Key words: puerarin; acute renal failure; hemorheology; renal blood flow

肾缺血是急性肾功能衰竭 (acute renal failure, ARF) 主要的发病机制之一。近年研究表明, ARF 患者存在明显的血液流变学异常, 可引起肾组织微循环血流灌注障碍, 是加重肾脏缺血的主要原因之一。葛根素 (Puerarin, Pue) 是从中药葛根 *Pueraria lobata* (willd.) Ohwi 中提取的一种异黄酮类化合物, 其主要成分为 8-D-吡喃葡萄糖-4'7 二羟基异黄酮, 相对

分子量为 416, 具有改善血液流变性 (谭爱关等, 2004; 熊燕等, 2010)、扩血管 (刘强等, 2002; 董侃等, 2004)、抗氧化 (朱庆磊等, 2001)、防止细胞内钙超载、抗细胞凋亡 (Duan *et al.*, 2004; 彭少君, 2009; 潘德顺, 陈伟强, 2010) 等作用。目前已广泛用于心脑血管疾病、糖尿病及其并发症、慢性阻塞性肺病等疾病的治疗。但葛根素对 ARF 是否也具有一定的治

收稿日期: 2012-03-01 接受日期: 2012-04-19

作者简介: 张春梅 (1978 ~), 女, 讲师, 硕士研究生, E-mail: 59588236@qq.com

* 通讯作者 Corresponding author, E-mail: lizuhua888@yahoo.com.cn

疗作用,国内外未见报道。本实验通过观察葛根素对 ARF 兔血液流变学和肾血流量的影响,从改善微循环角度,探讨葛根素治疗 ARF 的可能机制,为临床应用葛根素提供新的实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料

1.1.1 实验动物 健康雄性日本大耳白兔 30 只,体重 2.0~2.5 kg,由泸州医学院动物科提供,实验动物生产许可证号:SYXK(川)2008-065,实验动物使用许可证号:SCXK(川)2008-17。

1.1.2 主要试剂 葛根素(纯度 98%)购自南京青泽医药科技开发有限公司;肌酐(Cr)和尿素氮

(BUN)试剂盒购自南京建成生物工程研究所;其他试剂均为分析纯产品。

1.1.3 主要实验仪器 全自动血液流变快测仪(FASCO-3010,重庆大学维多生物工程研究所),激光多普勒血流监测仪(PeriFlux 5000,瑞典 Perimed AB 公司)。

1.2 实验方法

1.2.1 动物分组 日本大耳白兔 30 只,随机分为正常(对照)组、ARF(模型)组、Pue 1 组(20 mg/kg)、Pue 2 组(40 mg/kg)、Pue 3 组(80 mg/kg)。每组各 6 只,实验兔组间重量差异不显著。实验各组分别给予不同处理,具体分组及给药处理见表 1。

表 1 实验分组及处理
Table 1 Grouping and treatment of experiments

分组	n	处理
正常组	6	肌注生理盐水 10 mL/kg,24 h 后耳缘静脉推注 10 mL 生理盐水
ARF 组	6	肌注 50% 甘油 10 mL/kg,24 h 后耳缘静脉推注 10 mL 生理盐水
Pue 1 组	6	肌注 50% 甘油 10 mL/kg,24 h 后耳缘静脉推注 10 mL 葛根素(20 mg/kg)
Pue 2 组	6	肌注 50% 甘油 10 mL/kg,24 h 后耳缘静脉推注 10 mL 葛根素(40 mg/kg)
Pue 3 组	6	肌注 50% 甘油 10 mL/kg,24 h 后耳缘静脉推注 10 mL 葛根素(80 mg/kg)

1.2.2 急性肾功能衰竭(ARF)动物模型复制 采用赵自刚等(2004)的方法。实验兔禁水 24 h,称重后于后肢肌肉注射 50% 甘油 10 mL/kg,注射甘油约 2 h 后,尿液呈葡萄红色,测定血 Cr 明显升高;24 h 时测血 Cr、BUN 明显高于对照组;24 h 时病理学检查可见肾小球轻度出血,肾小管坏死,内有暗红色管型阻塞,间质水肿。证实 ARF 模型成功。

1.2.3 手术操作及标本采集 耳缘静脉缓慢推注 3% 戊巴比妥钠 1 mL/kg 进行全身麻醉,仰卧位固定,股部手术,分离右侧股动脉。耳缘静脉推注 1% 肝素 1 mL/kg,1 min 后股动脉插管以备取血。下腹部手术,暴露左侧肾脏以检测肾(皮质)血流量。耳缘静脉推入葛根素(正常组和 ARF 组为等量 NS)进行治疗。各组兔于治疗前(0 h)及治疗后 1 h、3 h、6 h 分别先检测肾血流量,后股动脉取血 5 mL,其中 3 mL 血用于检测血液流变学指标,2 mL 血 3000 转/min 离心 10 min 后取血浆检测 Cr、BUN;在 6 h 时间点取血结束后取出左肾,10% 中性甲醛固定。

1.2.4 检测指标

肾血流量检测: 将 PeriFlux 5000 型激光多普勒血流监测仪探头贴于左肾相同部位,待数据稳定后,记录数据。肾皮质血流值用灌注单位(Perfusion Unit, PU)表示,计算式为测量区域内运动的血细胞数

量 × 细胞的平均运动速率。

血液流变学指标: 毛细管法测定血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 和红细胞压积(hematocrit, Hct); FASCO-3010 型全自动血液流变快测仪测定全血高切粘度(high shear blood viscosity, $H\eta_b$)、中切粘度(middle shear blood viscosity, $M\eta_b$)、低切粘度(low shear blood viscosity, $L\eta_b$),然后将血以 3000 转/min 离心 10 min,取血浆测定血浆粘度(plasma viscosity, η_P);将血沉和红细胞压积测定值输入系统,自动换算出全血还原粘度(blood reduction viscosity, η_{re})、红细胞聚集指数(erythrocyte aggregation index, EAI)、血沉方程 K 值(erythrocyte sedimentation rate K, ESRK)等血液流变学指标值。

肾功能指标: 血 Cr 测定采用苦味酸法;血 BUN 测定采用二乙酰一肟法。具体操作按试剂盒说明。

肾组织形态学观察: 取已用 10% 中性甲醛溶液固定的肾组织,经脱水、透明、石蜡包埋、切片、作 HE 染色。采用盲法在 Olympus AX-70 显微镜下观察肾组织学改变。

1.3 统计方法

采用 SPSS 13.0 for Windows 软件包对实验数据进行统计学处理。数据以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用重复测量的方差分析检验, $P < 0.05$ 为差异具

有显著性。

2 结果

2.1 肾血流量

与同时时间点正常组比较,模型组肾血流量均显

著降低($P < 0.05$);与模型组同时间点比较,Pue1 组无明显变化($P > 0.05$),Pue 2 组和 Pue 3 组在 1 h、3 h 和 6 h 时间点均高于模型组($P < 0.01, P < 0.05$);Pue 3 组肾血流量 3 h 较 1 h 时间点仍有所增加($P < 0.01$)(图)。

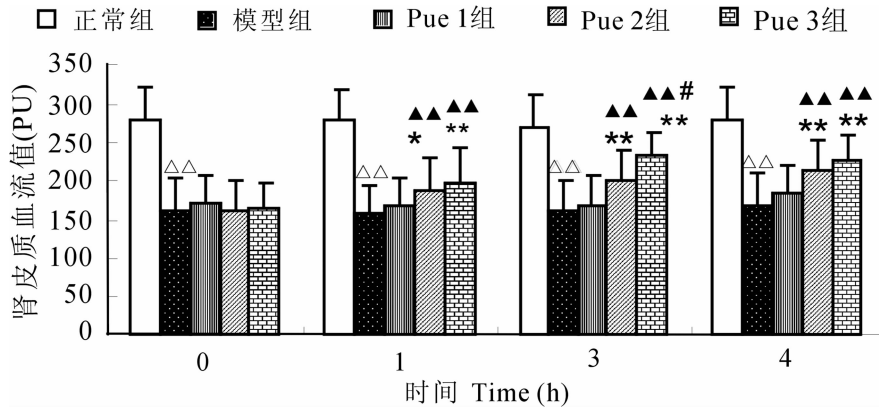


图 实验各组肾血流量($\bar{x} \pm s, PU$)

Fig. Renal blood flow of each group

注:与正常组同时间点比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;与 ARF 组同时间点比较 $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$;与组内 0 h 间比较 $* P < 0.05, ** P < 0.01$;与组内前一时间点比较 $\# P < 0.05, \#\# P < 0.01$

Note: $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$, vs. normal group in the same time point. $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs. ARF group in the same time point. $* P < 0.05, ** P < 0.01$, vs. 0 h (the first time point) in each group. $\# P < 0.05, \#\# P < 0.01$, vs. the former time point in each group

2.2 血液流变学指标

如表 2 所示,模型组各时间点的全血粘度(高切、中切、低切)、血浆粘度、血沉、红细胞压积、全血还原粘度、红细胞聚集指数、血沉方程 K 值明显高于正常对照组($P < 0.01$)。与同时时间点模型组比较和

葛根素治疗组组内比较发现:Pue 1 组改变不明显($P > 0.05$),Pue 2 组和 Pue 3 组的多项血液流变学指标在 1 h 时间点开始降低($P < 0.01, P < 0.05$),3 h、6 h 时间点继续下降,但趋势不明显。

表 2 实验各组血液流变性变化
Table 2 Property of hemorheology of each group

组别	H _{hb} (mpPa.s)	M _{hb} (mpPa.s)	L _{hb} (mpPa.s)	H _p (mpPa.s)	H _{re} (mpPa.s)	H _{et} (L/L)	EAI	ESR (mm/h)	ESRK
正常组 0 h	3.38 ± 0.28	4.48 ± 0.28	9.94 ± 0.60	1.21 ± 0.07	8.11 ± 0.63	0.36 ± 0.02	6.99 ± 0.42	1.25 ± 0.94	5.30 ± 0.56
1 h	3.41 ± 0.20	4.48 ± 0.28	9.94 ± 0.58	1.20 ± 0.07	8.14 ± 0.72	0.36 ± 0.02	7.02 ± 0.43	1.25 ± 0.94	5.27 ± 0.64
3 h	3.46 ± 0.29	4.51 ± 0.30	9.99 ± 0.59	1.21 ± 0.07	8.13 ± 0.68	0.36 ± 0.02	7.02 ± 0.43	1.17 ± 0.82	5.25 ± 0.56
6 h	3.39 ± 0.24	4.50 ± 0.29	9.98 ± 0.57	1.20 ± 0.07	8.14 ± 0.59	0.36 ± 0.02	7.05 ± 0.41	1.25 ± 0.82	5.26 ± 0.71
模型组 0 h	4.73 ± 0.30 $\Delta\Delta$	5.94 ± 0.46 $\Delta\Delta$	12.94 ± 1.14 $\Delta\Delta$	1.40 ± 0.07 $\Delta\Delta$	12.10 ± 0.70 $\Delta\Delta$	0.41 ± 0.02 $\Delta\Delta$	9.60 ± 1.07 $\Delta\Delta$	4.07 ± 0.98 $\Delta\Delta$	8.30 ± 2.02 $\Delta\Delta$
1 h	4.65 ± 0.32 $\Delta\Delta$	5.86 ± 0.45 $\Delta\Delta$	12.77 ± 1.03 $\Delta\Delta$	1.40 ± 0.06 $\Delta\Delta$	12.18 ± 0.82 $\Delta\Delta$	0.41 ± 0.02 $\Delta\Delta$	9.55 ± 1.12 $\Delta\Delta$	4.00 ± 0.95 $\Delta\Delta$	7.97 ± 2.18 $\Delta\Delta$
3 h	4.62 ± 0.36 $\Delta\Delta$	5.79 ± 0.52 $\Delta\Delta$	12.77 ± 1.06 $\Delta\Delta$	1.39 ± 0.06 $\Delta\Delta$	11.99 ± 1.02 $\Delta\Delta$	0.41 ± 0.02 $\Delta\Delta$	9.55 ± 1.11 $\Delta\Delta$	3.92 ± 1.02 $\Delta\Delta$	7.88 ± 2.32 $\Delta\Delta$
6 h	4.61 ± 0.37 $\Delta\Delta$	5.81 ± 0.51 $\Delta\Delta$	12.76 ± 1.10 $\Delta\Delta$	1.39 ± 0.06 $\Delta\Delta$	11.95 ± 1.02 $\Delta\Delta$	0.41 ± 0.02 $\Delta\Delta$	9.59 ± 1.11 $\Delta\Delta$	3.93 ± 1.13 $\Delta\Delta$	7.98 ± 1.83 $\Delta\Delta$
Pue 1 组 0 h	4.71 ± 0.57	5.93 ± 0.87	13.18 ± 1.43	1.39 ± 0.09	11.91 ± 1.23	0.42 ± 0.02	9.64 ± 1.27	3.92 ± 0.66	8.23 ± 1.09
1 h	4.53 ± 0.53 \blacktriangle	5.70 ± 0.81 \blacktriangle	12.76 ± 1.32	1.36 ± 0.09	11.48 ± 1.10	0.41 ± 0.03	9.42 ± 1.18	3.47 ± 0.67 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	7.17 ± 1.05 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
3 h	4.42 ± 0.61 \blacktriangle	5.56 ± 0.89 \blacktriangle	12.49 ± 1.41	1.34 ± 0.09 \blacktriangle	11.35 ± 1.07 \blacktriangle	0.41 ± 0.02	9.33 ± 1.13	3.38 ± 0.63 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	6.74 ± 1.06 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
6 h	4.36 ± 0.66 $\blacktriangle\blacktriangle$	5.47 ± 0.95 \blacktriangle	12.28 ± 1.39 \blacktriangle	1.33 ± 0.08 $\blacktriangle\blacktriangle$	10.95 ± 1.36 $\blacktriangle\blacktriangle$	0.41 ± 0.02	9.28 ± 1.30 \blacktriangle	3.22 ± 0.45 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	6.63 ± 0.86 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
Pue 2 组 0 h	4.79 ± 0.50	6.05 ± 0.63	13.00 ± 1.25	1.39 ± 0.09	11.76 ± 1.25	0.41 ± 0.02	9.55 ± 0.86	4.08 ± 0.92	8.45 ± 1.87
1 h	4.40 ± 0.65 $\blacktriangle\blacktriangle$	5.51 ± 0.86 \blacktriangle	12.01 ± 1.34 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.36 ± 0.09 \blacktriangle	10.71 ± 1.58 $\blacktriangle\blacktriangle$	0.39 ± 0.02 \blacktriangle	9.38 ± 1.48	3.75 ± 0.94 \blacktriangle	8.15 ± 2.05
3 h	4.21 ± 0.69 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	5.25 ± 0.89 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	11.53 ± 1.36 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	1.35 ± 0.09 \blacktriangle	10.20 ± 1.78 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	0.38 ± 0.02 \blacktriangle	8.60 ± 1.58 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	3.58 ± 0.80 \blacktriangle	7.74 ± 1.78 $\blacktriangle\blacktriangle$
6 h	4.05 ± 0.68 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	5.03 ± 0.88 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	11.09 ± 1.29 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	1.32 ± 0.09 \blacktriangle	9.87 ± 1.80 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	0.38 ± 0.02 \blacktriangle	8.40 ± 1.60 $\blacktriangle\blacktriangle$	3.25 ± 0.82 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	7.04 ± 1.83 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
Pue 3 组 0 h	4.81 ± 0.51	5.93 ± 0.89	13.21 ± 1.25	1.39 ± 0.07	12.57 ± 1.91	0.41 ± 0.01	9.56 ± 0.88	4.15 ± 1.11	8.32 ± 2.89
1 h	4.30 ± 0.67 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	5.43 ± 0.82 $\blacktriangle\blacktriangle$	12.33 ± 1.28 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.32 ± 0.06 $\blacktriangle\blacktriangle$	10.76 ± 1.40 $\blacktriangle\blacktriangle$	0.38 ± 0.02 \blacktriangle	8.82 ± 1.09 $\blacktriangle\blacktriangle$	3.25 ± 1.33 $\blacktriangle\blacktriangle$	7.51 ± 3.19 $\blacktriangle\blacktriangle$
3 h	3.90 ± 0.70 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	4.85 ± 1.04 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	11.20 ± 1.15 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	1.28 ± 0.08 $\blacktriangle\blacktriangle$	9.50 ± 1.50 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	0.37 ± 0.02 $\blacktriangle\blacktriangle$	8.45 ± 1.24 $\blacktriangle\blacktriangle$	2.97 ± 1.30 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	7.06 ± 2.71 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$
6 h	3.81 ± 0.73 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	4.80 ± 0.94 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	10.81 ± 1.17 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	1.27 ± 0.07 $\blacktriangle\blacktriangle$	9.32 ± 1.64 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	0.38 ± 0.01 \blacktriangle	8.34 ± 1.15 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$	2.90 ± 1.14 $\blacktriangle\blacktriangle$	6.59 ± 2.56 $\blacktriangle\blacktriangle\blacktriangle$

注:模型组与正常组同时间点比较 $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$;Pue 治疗组与模型组同时间点比较 $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$;与组内 0 h 间比较 $* P < 0.05, ** P < 0.01$;与组内前一时间点比较 $\# P < 0.05, \#\# P < 0.01$,下同

Note: $\Delta P < 0.05, \Delta\Delta P < 0.01$, vs. normal group in the same time point. $\blacktriangle P < 0.05, \blacktriangle\blacktriangle P < 0.01$ vs. ARF group in the same time point. $* P < 0.05, ** P < 0.01$, vs. 0 h (the first time point) in each group. $\# P < 0.05, \#\# P < 0.01$, vs. the former time point in each group, the same below

2.3 肾功能指标:血 Cr、BUN

模型组血 Cr、BUN 均高于同时间点正常对照组 ($P < 0.01$) (表 3, 表 4)。与同时间点模型组比较: 血 Cr Pue 1 组改变不明显 ($P > 0.05$), Pue 2 组和 Pue 3 组在 1 h、3 h 和 6 h 时间点均有降低 ($P < 0.01, P < 0.05$); 血 BUN 在 1 h 时间点 Pue 3 组降低 ($P < 0.01$), 3 h 和 6 h, Pue 2 组和 Pue 3 组均降低 ($P < 0.01$)。

同组内不同时间点比较: Pue 2 组、Pue 3 组血 Cr、BUN 在 1 h 低于 0 h 水平 ($P < 0.01, P < 0.05$),

3 h 低于 1 h 水平 ($P < 0.01$), 6 h 未继续降低 ($P > 0.05$)。

2.4 HE 染色光镜观察

对照组肾小球结构完整, 肾小管无细胞肿胀、坏死、管型等变化, 结构正常。模型组可见肾小管上皮细胞肿胀, 部分管腔闭塞、坏死、蛋白和细胞管型等病理的改变。Pue 治疗组与模型组比较, 肾小管上皮细胞肿胀明显减轻, 管型减少, 以 Pue 3 组变化最为明显。

表 3 实验各组血中 Cr 含量变化 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)
Table 3 Cr levels of each group ($\bar{x} \pm s, \mu\text{mol/L}$)

	0 h	1 h	3 h	6 h	P
正常组	80.55 ± 10.41	80.60 ± 10.33	80.43 ± 10.04	80.67 ± 10.44	0.713
模型组	262.43 ± 73.01 ^{△△}	258.29 ± 72.54 ^{△△}	261.25 ± 69.73 ^{△△}	269.55 ± 62.12 ^{△△}	0.692
Pue 1 组	253.44 ± 45.73	247.64 ± 46.15	247.06 ± 50.04	249.91 ± 39.41	0.252
Pue 2 组	260.37 ± 48.30	239.30 ± 49.54 ^{▲*}	228.41 ± 48.68 ^{▲▲**}	223.57 ± 48.99 ^{▲▲*}	0.000
Pue 3 组	254.73 ± 63.11	233.83 ± 57.21 ^{▲▲*}	219.60 ± 50.97 ^{▲▲**}	218.61 ± 63.43 ^{▲▲**}	0.000

表 4 实验各组血中 BUN 含量变化 ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)
Table 4 BUN levels of each group ($\bar{x} \pm s, \text{mmol/L}$)

	0 h	1 h	3 h	6 h	P
正常组	6.81 ± 1.20	6.79 ± 1.17	6.82 ± 1.16	6.81 ± 1.14	0.576
模型组	16.64 ± 2.71 ^{△△}	16.48 ± 2.79 ^{△△}	16.41 ± 2.78 ^{△△}	16.45 ± 2.90 ^{△△}	0.213
Pue 1 组	16.69 ± 2.45	16.36 ± 2.42	16.26 ± 2.27	16.22 ± 2.25	0.093
Pue 2 组	17.11 ± 2.49	16.21 ± 2.66 [*]	15.63 ± 2.54 ^{▲▲**}	15.34 ± 2.66 ^{▲▲**}	0.000
Pue 3 组	16.93 ± 2.48	15.39 ± 2.12 ^{▲▲**}	14.84 ± 2.07 ^{▲▲**}	14.56 ± 1.94 ^{▲▲**}	0.001

3 讨论

ARF 过程中血液流变学异常与低肾血流量的机制可能为: (1) 肌肉注射甘油引起应激反应, 交感神经兴奋性增高, 儿茶酚胺分泌增加, 使肾血管收缩, 通透性增加, 血浆外渗, 血液浓缩, 血液粘度增加, HCT 升高。(2) 甘油导致横纹肌溶解, 大量肌红蛋白及细胞内酶释放入血, 破坏红细胞, 血液中肌红蛋白和血红蛋白增高, 引起血浆粘度增高。全血粘度因 HCT 和血浆粘度增高而随之增高。(3) 交感神经兴奋引起纤维蛋白原浓度增高也是血浆粘度增高的主要原因。纤维蛋白原在低切变率时可促进红细胞形成缞钱状聚集。另一方面, 纤维蛋白原在组织凝血活酶的作用下, 转变为纤维蛋白, 形成的纤维蛋白丝网在血液的推动下切割红细胞, 使红细胞刚性增加, 导致血浆粘度增高。(4) 高钾性酸中毒, 引起细胞内粘度和细胞表面电荷改变, 使红细胞刚性和聚集性进一步增高。结果显示, 模型组表现为以全血粘度、血浆粘度升高为主的多项血液流变学指标异

常以及肾血流量降低改变, 与报道相一致。ARF 时血液浓缩, 高血液粘滞度增加肾小球前阻力, 血流更加缓慢, 加之肾血管收缩, 肾组织严重缺血缺氧。肾髓质对缺氧最为敏感, 导致肾小管上皮细胞发生缺血性坏死, 肾功能严重受损。由此可见, 血液粘度增高和低肾血流量对肾脏缺血起十分重要的作用, 是 ARF 发生、发展的重要因素之一。改善血液流变性、增加肾血流灌注对预防和治疗 ARF 具有十分重要的意义。

Pue 主要成分为 8-D-吡喃葡萄糖-4'7 二羟基异黄酮, 具有扩血管、改善血液流变性、抗氧化、防止钙超载、抗细胞凋亡等作用。本实验用不同剂量 Pue 对 ARF 进行干预治疗, 结果显示 Pue 2 组和 Pue 3 组在注射 Pue 后 H η b、M η b、L η b、 η p、 η re、EAI、ESR、ESRK 等血液流变学指标降低 ($P < 0.05$), 肾血流量增加 ($P < 0.05$); 同时血 Cr、BUN 水平明显降低, 6 h 后形态学观察发现肾小管上皮细胞肿胀明显减轻, 管型减少。证明 Pue 同样能改善 ARF 血液流变性, 从而减小肾血流前阻力, 增加肾组织血流量, 有助于

改善 AEF 的肾缺血。已有研究表明, Pue 可明显升高 DM 大鼠 NO、NOS、PGI₂ 水平和降低 ET 表达(李强翔等, 2006), 具有明显扩血管作用。因此肾血流量增加还可能与 Pue 的扩管作用有关。随着肾血流量增加, GFR 增加, 原尿生成增多, 流速加快, 体内代谢毒物如肌酐、尿素和肾小管内管型的加快排泄, 从而肾小管管腔压力降低, 肾间质水肿以及对小管周围毛细血管压迫减轻, 更有利于增加肾组织灌流, 形成良性循环。另一方面, 肾血流量增加, 肾小管上皮 Na⁺-K⁺-ATP 酶活性增加, Na⁺-K⁺ 交换增强减轻细胞内高 Na⁺ 水肿, Na⁺-Ca²⁺ 交换增强, 减轻细胞钙超载引起的肾小管上皮进一步损伤。

综上所述, Pue 可能通过降低 ARF 兔血液粘度, 增加肾血流量, 从而增加肾小球滤过率以达到改善肾功能, 减轻其肾组织损伤的目的。

4 参考文献

董侃, 陶谦民, 夏强, 等. 2004. 葛根素的非内皮依赖性血管舒张作

(上接第 802 页)

Gelenberg AJ. 2010. The prevalence and impact of depression[J]. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(3): e06.

Hérodin F, Thullier P, Garin D, *et al.* 2005. Nonhuman primates are relevant models for research in hematology, immunology and virology[J]. *European Cytokine Network*, 16: 104~116.

Janus M. 1989. Reciprocity in play, grooming, and proximity in sibling and non sibling young rhesus monkeys[J]. *International Journal of Primatology*, 10(3): 243~261.

Kalin NH, Shelton SE. 2003. Nonhuman primate models to study anxiety, emotion regulation, and psychopathology[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1008: 189~200.

Li JH, Wang QS. 1994. Allogrooming in wild Tibetan macaques (*Macaca thibetana*), with special reference to social structure[J]. *Current primatology*, (2): 185~191.

McKinney WT, Bunney WE. 1969. Animal model of depression. I. Review of evidence; implications for research[J]. *Archives of General Psychiatry*, 21(2): 240~248.

Namikawa J, Nishimoto R, Tani Jun. 2011. A neurodynamic account of spontaneous behavior [J]. *PLoS Computational Biology*, 7(10): e1002221.

Oikawa N, Kimura N, Yanagisawa K. 2010. Alzheimer-type tau pathology in advanced aged nonhuman primate brains harboring substantial amyloid deposition[J]. *Brain Research*, 1315: 137~149.

Poirier FE, Smith EO. 1974. Socializing Functions of Primate Play[J]. *Integrative and Comparative Biology*, 14(1): 275~287.

Rao AJ, Ramesh V, Ramachandra SG, *et al.* 1998. Growth and reproductive parameter of bonnet monkey (*Macaca radiata*) [J]. *Primates*, 39

用机制[J]. *中国中药杂志*, 29(10): 981~984.

李强翔, 钟惠菊, 侯洪杰, 等. 2006. 葛根素对糖尿病大鼠血脂和主动脉内皮素表达的影响[J]. *中华高血压杂志*, 14(8): 627~631.

刘强, 詹丽芬, 李智, 等. 2002. 葛根素对豚鼠主动脉肺动脉血管平滑肌的作用[J]. *中国医科大学学报*, 31(6): 401~403.

潘德顺, 陈伟强. 2010. 葛根素对大鼠心肌缺血再灌注损伤的干预作用[J]. *中国老年学杂志*, 30(3): 332~334.

彭少君. 2009. 葛根素抗衰老作用实验研究 [J]. *山东医药*, 49(20): 45~46.

谭爱关, 刘振威, 高尔, 等. 2004. 乳化葛根素对家兔血液流变性和微循环的作用[J]. *中国微循环*, 8(5): 291~292.

熊燕, 吴奋飞, 赖晓阳, 等. 2010. 葛根素对糖尿病合并颈动脉硬化患者血液流变学和 sICAM-1、sVCAM-1 的影响[J]. *山东医药*, 50(31): 5~6.

赵自刚, 牛春雨, 侯亚利, 等. 2004. 两种家兔急性肾功能衰竭模型复制的方法学比较[J]. *河北北方学院学报*, 21(5): 15~17.

朱庆磊, 何爱霞, 吕欣然. 2001. 葛根素对氧自由基的清除和抗氧化性损伤的作用[J]. *解放军药学报*, 17(1): 1~3, 13.

Duan HJ, Liu SX, Zhang YJ, *et al.* 2004. Effects of puerarin on renal function, expressions of MMP-2 and TIMP-2 in diabetic rats[J]. *Yao Xue Xue Bao*, 39(7): 481~485.

(1): 97~107.

Schaik CP, Noordwijk MA, Boer RJ, *et al.* 1983. The effect of group size on time budgets and social behaviour in wild long-tailed macaques (*Macaca fascicularis*) [J]. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 13(3): 173~181.

Seyfarth RM, Cheney DL. 1984. Grooming, alliances and reciprocal altruism in vervet monkeys[J]. *Nature*, 308(5959): 541~543.

Shively CA, Kaplan JR, Adams MR. 1986. Effects of ovariectomy, social instability and social status on female *Macaca fascicularis* social behavior [J]. *Physiology & behavior*, 36(6): 1147~1153.

Shively CA, Register TC, Friedman DP, *et al.* 2005. Social stress-associated depression in adult female cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) [J]. *Biological Psychology*, 69(1): 67~84.

Shively CA, Willard SL, Register TC, *et al.* 2011. Aging and physical mobility in group-housed Old World monkeys [J]. *Age (Dordrecht, Netherlands)*, DOI: 10.1007/s11357-011-9350-1.

Sibal LR, Samson KJ. 2001. Nonhuman primates: a critical role in current disease research[J]. *ILAR Journal*, 42(2): 74~84.

Sugiyama Y. 1976. Life History of Male Japanese Monkeys [J]. *Advances in the Study of Behavior*, 7: 255~284.

Suomi SJ, Harlow HF. 1972. Depressive behavior in young monkeys subjected to vertical chamber confinement [J]. *Journal of Comparative & Physiological Psychology*, 80(1): 11~18.

Walton A, Branham A, Gash DM, *et al.* 2006. Automated video analysis of age-related motor deficits in monkeys using Etho Vision [J]. *Neurobiology of Aging*, 27(10): 1477~1483.