

# 慢肾康胶囊成型工艺、质量标准及其药效作用研究

李坤伟, 韦义淇, 杨世祺, 钟宏宇, 苏 靖, 邱明丰\*

(上海交通大学药学院, 上海 200240)

**摘要:** 目的 考察傣药慢肾康胶囊成型工艺、质量标准及其药效作用。方法 以休止角、吸湿率、临界相对湿度、堆密度为评价指标, 单因素试验筛选辅料、药辅比、胶囊型号。TLC 法定性鉴别肾茶酚酸、肾茶黄酮, HPLC 法测定迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素的含量, 并建立 HPLC 指纹图谱。建立嘌呤霉素氨基核苷 (PAN) 肾病小鼠模型, 检测尿蛋白、血肌酐水平, HE 染色观察肾组织病理变化。结果 最优成型工艺为辅料微晶纤维素, 药辅比 1:1, 胶囊型号 1 号, 制剂生产、贮存环境相对湿度应小于 67.20%。TLC 斑点专属性良好, 阴性无干扰。3 批样品中迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素的平均含量分别为 5.35、1.85、3.14 mg/粒。12 批样品指纹图谱中有 8 个共有峰, 相似度 0.925~0.997, 指认出其中 3 个。与模型组比较, 慢肾康胶囊高剂量组小鼠尿蛋白、血肌酐水平降低 ( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ), 肾组织病变缓解。结论 慢肾康胶囊成型工艺合理可行, 质量控制标准专属性强、重复性好, 并且该制剂可改善肾病小鼠肾脏损伤。

**关键词:** 慢肾康胶囊; 成型工艺; 质量标准; 药效作用

中图分类号: R286

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2025)12-4123-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2025.12.037

慢性肾小球肾炎是指肾小球弥漫性或局部性发生炎性改变的一组原发性肾小球疾病<sup>[1]</sup>, 本病发生与细菌、病毒或原虫等感染而引起免疫反应、炎症介质因子、氧化应激等有关<sup>[2-4]</sup>, 并且是我国慢性肾脏病的主要诱发因素, 也是导致慢性肾功能衰竭的重要原因之一。现有的慢性肾小球肾炎治疗方案普遍存在“疗效-毒性”平衡困境, 并且钙调磷酸酶抑制剂 (CNI 类药物) 在治疗窗内即可能诱发肾功能损伤, 特别是环磷酰胺-激素联合方案在获得短期疗效的同时可能加剧多系统损害, 上述矛盾在需要长期管理的患者中尤为突出<sup>[5-8]</sup>。因此, 开发出慢性肾小球肾炎的有效治疗药物具有重要意义。

肾茶是唇形科肾茶属多年生草本植物 *Clerodendranthus spicatus* (Thunb.) C. Y. Wu 的干燥全草, 又名猫须草, 其性凉, 味甘、苦、淡, 入土塔、水塔, 具有清热祛湿、排石利水等功效<sup>[9]</sup>, 是传统特色傣药之一, 具有悠久的应用历史, 目前该药材剂型以袋泡茶为主, 临幊上用于治疗急慢性肾炎、膀胱炎等。为了开发新的肾茶制剂, 使该药用植物资源得到有效利用, 课题组前期对其资源、质量、有效部位、成药性等方面进行了系统研究<sup>[10-12]</sup>, 发现肾茶酚酸和肾茶黄酮在 RAW 264.7 细胞中均可有效抑制脂多糖诱导的 NO 水平升高, 发挥抗炎作用, 故本实验将两者按照工艺得率的比例 (2:1) 混合作为原料, 考察慢肾康胶囊成型工艺、质量标准及其药效作用, 以期开发一种可用于慢性肾小球肾炎治疗的新型制剂。

## 1 材料

1.1 仪器 电子分析天平 (型号 SQP, 瑞士梅特勒-托利多公司); 电热恒温鼓风干燥箱 (型号 DHG-9123A, 上海一恒科技有限公司); 循环水式多用真空泵 (型号 SHZ-II, 上海贤德实验仪器有限公司); 旋转蒸发仪 (型号 R50, 上海申生科技有限公司); 紫外可见分光光度计 (型号 UV-759, 上海奥普勒公司); 高效液相色谱仪 (型号 Agilent 1200)、工作站 (型号 Agilent ChemStation) (美国安捷伦公司); 全自动酶标仪 (型号 Infinite M200, 奥地利 Tecan Austria GmbH 公司); 代谢笼 (苏州市冯氏实验动物设备有限公司); 半自动生化分析仪 (型号 AT-738 Plus, 上海安泰分析仪器有限公司)。

1.2 试剂与药物 肾茶对照药材 (批号 121326-200301, 中国食品药品检定研究院); 迷迭香酸 (批号 C14900894, 纯度 98.05%)、咖啡酸 (批号 F2126041, 纯度 98.02%) 对照品 (中国食品药品检定研究院); 泽兰黄素对照品 (批号 B-092-150804, 北京伊诺凯科技有限公司, 98.03%)。淀粉 (批号 C11110148, 上海泰坦科技股份有限公司); 微晶纤维素、甘露醇 (批号 C15255026、B2327397, 北京伊诺凯科技有限公司); 糊精、乳糖 (批号 C11071051、20230601, 上海格拉特信息科技有限公司)。醋泼尼松片、嘌呤霉素氨基核苷 (批号 240224、20240130, 美国 APExBIO 公司); BCA 试剂盒 (20240228, 上海泰坦科技股份有限公司)。乙腈、甲醇 (色谱纯,

收稿日期: 2025-08-27

基金项目: 上海市科委生物医药科技支撑专项 (22S21902100); 云南省科技人才与平台计划邱明丰专家工作站 (202305AF150141)

作者简介: 李坤伟 (1997—), 男, 博士生, 从事中药、民族药新药研究。E-mail: likunwei@sjtu.edu.cn

\* 通信作者: 邱明丰 (1970—), 男, 博士, 研究员, 从事中药、民族药新药研究。E-mail: mfqiu@sjtu.edu.cn

P2043044、L22081079, 北京伊诺凯科技有限公司)。

1.3 动物 48只雄性SPF级BALB/c小鼠, 体质量18~20g, 购自上海杰思捷实验动物有限公司, 饲养于上海交通大学实验动物科学部SPF级动物房, 动物生产许可证号SCXK(沪)2023-0004, 合格证号20230004007143, 环境温度24~26℃, 相对湿度65%。研究经上海交通大学实验动物伦理与使用委员会批准(伦理证号202401160)。

## 2 方法与结果

### 2.1 成型工艺优化

#### 2.1.1 辅料种类选择

2.1.1.1 样品制备 按前期报道制备肾茶酚酸和肾茶黄酮<sup>[12]</sup>, 将两者按2:1比例混合, 过5号筛, 即得提取物。从常用性、成本、惰性等角度考虑, 本实验选择糊精、淀粉、微晶纤维素、乳糖、甘露醇作为辅料并进行筛选, 按表1处方制备样品, 考察其流动性和吸湿性。

表1 慢肾康胶囊成型工艺处方(份)

编号	1	2	3	4	5
药粉	1	1	1	1	1
糊精	1	—	—	—	—
淀粉	—	1	—	—	—
微晶纤维素	—	—	1	—	—
乳糖	—	—	—	1	—
甘露醇	—	—	—	—	1

2.1.1.2 评价指标测定 休止角: 采用固定漏斗法<sup>[13]</sup>, 将漏斗置于距离桌面高度为H的上方, 缓慢倒入颗粒, 待其堆积到下口成圆锥体时为止, 记录底部直径2R, 由公式 $\tan\alpha=H/R$ 计算休止角 $\alpha$ , 平行3次, 求平均值, 结果见表2。

吸湿率: 参照文献[14]报道, 精密称取药粉适量, 置于恒重扁形称量瓶中平铺均匀, 厚度约2mm, 打开瓶盖, 放到相对湿度75%的干燥器中, 在恒温25℃下于12、24、48、72h称定质量, 计算吸湿率, 结果见表2。

表4 不同相对湿度下吸湿率测定结果

饱和盐	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (54%)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (48%)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (44%)	NaBr	NaCl	KCl	KNO <sub>3</sub>
相对湿度/%	29.55	40.52	48.52	57.7	75.28	84.26	92.48
吸湿率/%	0.68	0.97	1.57	3.68	12.05	20.35	32.12

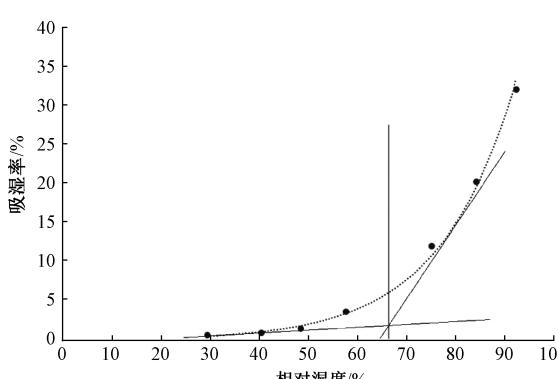


图1 慢肾康胶囊粉末临界相对湿度曲线

表2 不同处方中休止角、吸湿率测定结果

编号	1	2	3	4	5
休止角/(°)	37.22	41.89	29.96	41.92	40.25
吸湿率/%	12 h	3.41	2.99	2.85	3.02
	24 h	5.40	4.66	3.88	4.42
	48 h	7.03	6.42	5.24	5.79
	72 h	8.78	7.96	6.55	7.12

由此可知, 处方3在改善流动性方面效果明显, 休止角低于30°, 而且吸湿性较低, 故选择该处方, 即微晶纤维素, 药辅比为1:1。

2.1.2 药辅比选择 微晶纤维素和药粉分别按1:3、1:2、1:1、2:1、3:1比例混合, 过筛, 按“2.1.1.2”项下方法测定休止角、吸湿率, 结果见表3。由此可知, 随着辅料用量增加休止角、吸湿率逐渐改善, 药辅比为1:3、1:2、1:1时前者均低于30°, 后者均较低, 综合考虑制剂生产成本、剂量大小、患者顺应性, 最终确定为1:1。

表3 药辅比对休止角、吸湿率的影响

药辅比	1:3	1:2	1:1	2:1	3:1
休止角/(°)	27.77	28.56	29.96	37.66	38.77
吸湿率/%	12 h	2.34	2.65	2.85	3.00
	24 h	3.06	3.36	4.05	4.84
	48 h	4.77	4.87	5.24	6.24
	72 h	5.97	6.22	6.55	7.38

2.1.3 临界相对湿度测定 参照文献[15]报道, 将样品干燥至恒重, 平铺于恒重称量瓶底部, 厚度约2mm, 打开瓶盖, 在25℃恒温下置于不同相对湿度环境(表4)中, 7d后取出, 称定质量。再以吸湿率为纵坐标, 相对湿度为横坐标绘制吸湿曲线, 分别在曲线两端作切线, 两切线交点横坐标即为临界相对湿度, 见图1。由此可知, 临界相对湿度为67.20%, 而且粉末吸湿率随着相对湿度增加而升高, 故样品生产、贮存环境相对湿度应小于67.20%。

2.1.4 胶囊型号确定 采用量筒法测定堆密度<sup>[16]</sup>, 向10mL量筒中添加样品至5mL(倾倒时轻敲量筒使其堆实), 测定质量, 重复3次, 公式为 $G=F/g$ , 其中 $G$ 为堆密度,  $F$ 为药粉质量,  $g$ 为药粉体积, 结果为(0.5819±0.0028)g/mL。结合临床用量和药效学实验结果<sup>[17]</sup>可知, 制剂日服内容物剂量为1.65g, 每天6粒, 即每粒内容物体积约为0.47mL, 与1号胶囊(0.48mL)接近, 故最终确定为1号胶囊, 每粒胶囊装量约为0.28g。

2.1.5 验证试验 按上述优化处方及工艺制备3批样品, 进行性状、崩解时限、水分、装量等方面的质量评价<sup>[18]</sup>, 结果见表5。由此可知, 该工艺稳定可行, 制剂质量稳定。

表5 验证试验结果 (n=3)

批号	230710	230717	230724
成品率/%	98.13	97.91	98.75
内容物性状	棕褐色粉末	棕褐色粉末	棕褐色粉末
水分/%	4.89	5.66	4.66
装量差异/%	±1.89	±2.16	±1.27
崩解时限	8 min 57 s	10 min 56 s	8 min 15 s

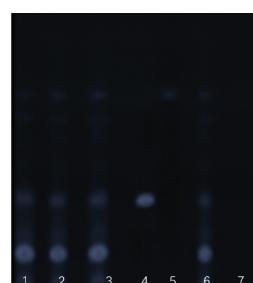
## 2.2 质量标准研究

### 2.2.1 TLC 定性鉴别

2.2.1.1 肾茶酚酸 取本品 0.30 g, 加 10 mL 50% 甲醇, 超声 (250 W、100 Hz) 振荡 30 min, 过滤, 取续滤液, 作为供试品溶液; 取辅料适量, 同法制备阴性样品溶液; 取肾茶酚酸 0.2 g, 同法制备相应溶液; 取迷迭香酸、咖啡酸对照品 1.0 mg, 加 10 mL 50% 甲醇溶解, 作为对照品溶液。取已预处理的硅胶 GF<sub>254</sub>薄层板, 吸取上述溶液点样, 分别以正己烷-乙酸乙酯-甲酸 (17:13:5) 和甲醇-水-甲酸 (3:2:0.1) 为展开剂, 展开, 展距为 10 cm, 在 365 nm 紫外灯下检视, 结果见图 2。由此可知, 在对照品相应位置上成品和原料呈现同一斑点, 阴性无干扰。



A. 展开剂正己烷-乙酸乙酯-甲酸 (17:13:5)



B. 甲醇-水-甲酸 (3:2:0.1)

注: 1~3 为供试品 (批号 230710、230717、230724), 4 为迷迭香酸对照品, 5 为咖啡酸对照品, 6 为肾茶酚酸, 7 为阴性样品。

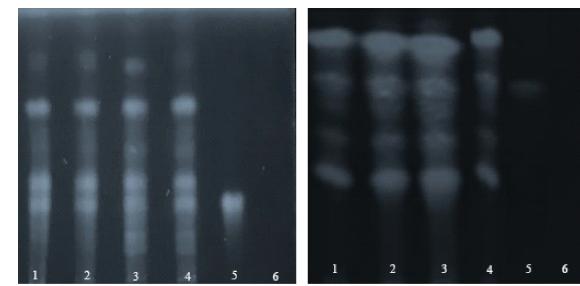
图2 肾茶酚酸 TLC 色谱图

2.2.1.2 肾茶黄酮 按“2.2.1”项下方法制备供试品、阴性样品、肾茶黄酮溶液; 取泽兰黄素对照品 1.0 mg, 加 10 mL 50% 甲醇溶解, 作为对照品溶液, 分别以氯仿-甲醇-甲酸 (8:4:1) 和甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (5:4:1) 为展开剂, 展开, 展距为 10 cm, 在 365 nm 紫外灯下检视, 结果见图 3。由此可知, 在对照品相应位置上成品和原料呈现同一斑点, 阴性无干扰。

### 2.2.2 含量测定 采用 HPLC 法。

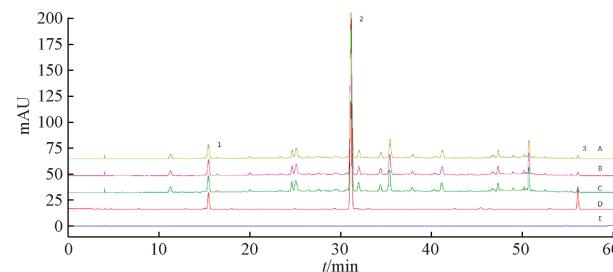
2.2.2.1 色谱条件 参照文献 [12] 报道。Agilent TC-C<sub>18</sub> 色谱柱 (250 mm×4.6 mm, 5 μm); 流动相乙腈-0.1% 磷酸, 梯度洗脱, 程序见表 6; 体积流量 0.8 mL/min; 柱温 40 °C; 检测波长 340 nm; 进样量 10 μL。色谱图见图 4。

2.2.2.2 对照品溶液制备 精密称取迷迭香酸对照品 10.04 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 50% 甲醇溶解, 定容, 得相应贮备液; 精密称取泽兰黄素对照品 10.08 mg, 置于 100 mL 量瓶中, 50% 甲醇溶解, 定容, 得相应贮备液; 精密称取咖啡酸对照品 10.20 mg, 置于 50 mL 量瓶中, 50% 甲醇溶

A. 展开剂氯仿-甲醇-甲酸 (8:4:1)  
B. 展开剂甲苯-乙酸乙酯-甲酸 (5:4:1)

注: 1~3 为供试品 (批号 230710、230717、230724), 4 为肾茶黄酮, 5 为泽兰黄素对照品, 6 为阴性样品。

图3 肾茶黄酮 TLC 色谱图



注: A~C 为供试品 (批号 230710、230717、230724), D 为对照品, E 为阴性样品

1. 迷迭香酸 2. 咖啡酸 3. 泽兰黄素

图4 各成分 HPLC 色谱图

解, 定容, 得相应贮备液。分别取上述贮备液 3.00、6.00、3.00 mL, 置于 25 mL 量瓶中, 混合均匀, 定容, 即得。

表6 梯度洗脱程序

时间/min	乙腈/%	0.1% 磷酸/%
0	10	90
15	20	80
30	26	74
38	28	72
40	30	70
50	50	50
60	50	50

2.2.2.3 供试品溶液制备 取样品内容物 3 批, 每批约 0.28 g, 置于 50 mL 量瓶中, 加 50% 甲醇超声处理 30 min, 定容, 0.45 μm 微孔滤膜过滤, 精密移取续滤液 1.00 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 50% 甲醇定容, 即得。

2.2.2.4 线性关系考察 分别精密移取对照品溶液 1.00、2.00、3.00、4.00、5.00 mL, 置于 10 mL 量瓶中, 50% 甲醇定容至不同质量浓度, 在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定。以对照品进样量为横坐标 (X), 峰面积为纵坐标 (Y) 进行回归, 结果见表 7, 可知各成分在各自范围内线性关系良好。

2.2.2.5 精密度试验 取供试品溶液适量, 在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定 6 次, 测得迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素峰面积 RSD 分别为 0.71%、0.88%、0.20%, 表明仪器精密度良好。

表7 各成分线性关系

成分	回归方程	R <sup>2</sup>	线性范围/(μg·mL <sup>-1</sup> )
迷迭香酸	Y=39.11X+23.56	0.999 6	2.361~11.80
咖啡酸	Y=15.27X+26.31	0.999 2	2.401~12.00
泽兰黄素	Y=44.26X+8.71	0.999 9	2.419~12.10

2.2.2.6 重复性试验 精密称取本品(批号230717)内容物适量,按“2.2.2.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素含量RSD分别为0.61%、0.36%、0.71%,表明该方法重复性良好。

2.2.2.7 稳定性试验 精密称取本品(批号230717)内容物适量,按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液,在温度25℃、相对湿度30%环境中于0、4、8、12、16、20h在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定,测得迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素峰面积RSD分别为0.21%、0.18%、0.28%,表明溶液在20h内稳定性良好。

2.2.2.8 加样回收率试验 精密称取本品(批号230717)内容物6份,置于具塞锥形瓶中,精密加入各成分含量已知的对照品溶液适量,按“2.2.2.3”项下方法平行制备6份供试品溶液,在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定,计算回收率,结果见表8。

表8 各成分加样回收率试验结果(n=6)

成分	取样量/g	原有量/mg	加入量/mg	测得量/mg	回收率/%	平均回收率/%	RSD/%
迷迭香酸	0.143 7	2.844	2.755	5.613	100.5	100.4	0.6
	0.141 3	2.798	2.755	5.565	100.4		
	0.137 3	2.717	2.755	5.511	101.4		
	0.139 1	2.755	2.755	5.503	99.74		
	0.140 2	2.776	2.755	5.539	100.3		
	0.138 2	2.736	2.755	5.489	99.93		
咖啡酸	0.140 7	0.942	0.900	1.852	101.1	99.68	1.3
	0.138 3	0.927	0.900	1.808	97.89		
	0.141 3	0.946	0.900	1.835	98.78		
	0.139 1	0.932	0.900	1.826	99.33		
	0.140 2	0.939	0.900	1.842	100.3		
	0.138 9	0.931	0.900	1.837	100.7		
泽兰黄素	0.140 7	1.660	1.679	3.361	101.3	100.3	1.0
	0.140 3	1.656	1.679	3.334	99.94		
	0.139 2	1.642	1.679	3.302	98.87		
	0.139 1	1.642	1.679	3.338	101.0		
	0.140 2	1.654	1.679	3.347	100.8		
	0.138 9	1.639	1.679	3.316	99.88		

2.2.2.9 样品含量测定 取3批样品,按“2.2.2.3”项下方法制备供试品溶液,在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定,计算含量。结果,迷迭香酸、咖啡酸、泽兰黄素平均含量分别为5.35、1.85、3.14 mg/粒。

## 2.2.3 HPLC指纹图谱建立

### 2.2.3.1 色谱条件 同“2.2.3.1”项。

2.2.3.2 方法学考察 按相关规定进行精密度、稳定性、重复性试验,测得相应峰面积RSD均小于2.0%,表明仪器精密度、溶液稳定性、方法重复性良好。

2.2.3.3 图谱生成 取12批样品,按“2.2.3.3”项下方法制备供试品溶液,在“2.2.2.1”项色谱条件下进样测定,采用“中药色谱指纹图谱相似度评价系统”(2012A版),以S1为参照,选择中位数法,设定时间窗宽度为0.1min,通过多点校正进行Mark峰匹配,结果见图5。再计算相似度,结果见表9,可知各批样品相似度均大于0.900,表明其质量无明显差异。

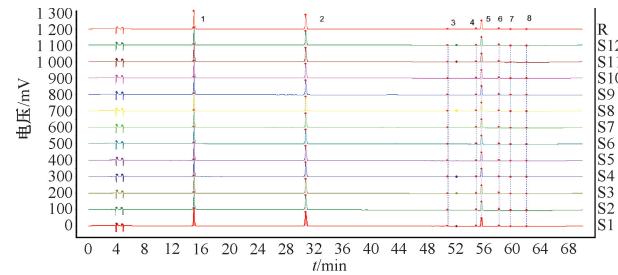


图5 12批慢肾康胶囊HPLC指纹图谱

表9 12批慢肾康胶囊相似度测定结果

编号	相似度	编号	相似度
S1	0.997	S7	0.965
S2	0.925	S8	0.977
S3	0.957	S9	0.982
S4	0.986	S10	0.964
S5	0.978	S11	0.991
S6	0.955	S12	0.972

2.2.3.4 共有峰标定 共标定8个共有峰,通过与对照品比对并结合图谱,确认其中3个分别为迷迭香酸、咖啡酸和泽兰黄素。

## 2.3 药效作用研究

2.3.1 嘌呤霉素氨基核苷(PAN)肾病模型建立 48只小鼠随机分组,饲养于鼠笼中,不限制进饮水,适应性饲养1周,给药组一次性尾静脉注射100 mg/kg PAN生理盐水溶液造模,而空白组灌胃给予同体积生理盐水。

2.3.2 给药及分组 采用灌胃给药方式,每次体积为0.2 mL。肾茶临床成人日用量为50 g生药/60 kg<sup>[19]</sup>,即0.833 g生药/kg,按照体表面积公式,折算小鼠日用量为7.58 g生药/kg(9.1×0.833 g生药/kg),将此作为本实验给药量。

分组:(1)慢肾康胶囊低剂量组,2.53 g生药/kg,即0.102 g内容物/kg;(2)慢肾康胶囊中剂量组,7.58 g生药/kg,即0.306 g内容物/kg;(3)慢肾康胶囊高剂量组,22.74 g生药/kg,即0.918 g内容物/kg;(4)肾茶酚酸组,按临床用肾茶生药量计,即0.102 g/kg;(5)肾茶黄酮组,按临床用肾茶生药量计,即0.051 g/kg;(6)阳性对照组,选择醋泼尼松片作为阳性药物,3.0 mg/kg;(7)模型组,每只0.2 mL蒸馏水;(8)空白组,每只0.2 mL蒸馏水。

## 2.3.3 指标检测

2.3.3.1 尿蛋白水平 收集小鼠造模前及给药3、10 d后24 h尿液,按照相关试剂盒操作步骤进行检测,结果见表

10。由此可知,与空白组比较,模型组小鼠尿蛋白排泄量升高( $P<0.01$ ),表明造模成功;给药3 d后,与模型组比较,给药组小鼠尿蛋白水平有所降低,以慢肾康胶囊高、中剂量组更明显( $P<0.05$ , $P<0.01$ );给药10 d后,与模型组比较,各给药组小鼠尿蛋白水平降低程度更明显( $P<0.01$ )。

表10 各组小鼠尿蛋白水平比较 (mg/L,  $\bar{x}\pm s$ , n=6)

组别	造模前	给药3 d后	给药10 d后
慢肾康胶囊高剂量组	12.77±2.32	251.99±29.86 **	24.76±3.29 **
慢肾康胶囊中剂量组	12.65±3.62	271.42±41.91 *	26.44±5.33 **
慢肾康胶囊低剂量组	12.57±1.27	368.11±35.10	33.12±4.28 **
阳性对照组	12.91±3.29	216.41±28.94 **	22.77±4.40 **
肾茶酚酸组	12.88±2.40	318.40±45.21	27.78±6.24 **
肾茶黄酮组	12.78±3.55	289.11±18.22 *	25.98±5.11 **
模型组	12.94±3.52	372.76±30.55 **	344.87±26.12 **
空白组	12.83±2.83	14.16±3.28	12.99±1.74

注:与空白组比较, \*\*  $P<0.01$ ;与模型组比较, \*  $P<0.05$ , \*\*  $P<0.01$ 。

2.3.3.2 血肌酐水平 给药10 d后,小鼠眼眶取血,按照相关试剂盒操作步骤采用Jaffe法进行检测,结果见表11。由此可知,与模型组比较,慢肾康胶囊高剂量组小鼠血肌酐水平降低( $P<0.05$ )。

表11 各组小鼠血肌酐水平比较 (μmol/L,  $\bar{x}\pm s$ , n=6)

组别	给药10 d后
慢肾康胶囊高剂量组	0.725±0.030 *
慢肾康胶囊中剂量组	0.755±0.024
慢肾康胶囊低剂量组	0.786±0.023
阳性对照组	0.711±0.018 *
肾茶酚酸组	0.779±0.023
肾茶黄酮组	0.769±0.021
模型组	0.791±0.028 **
空白组	0.531±0.022

注:与空白组比较, \*\*  $P<0.01$ ;与模型组比较, \*  $P<0.05$ 。

2.3.3.3 病理切片 给药结束后脱颈处死小鼠,取双肾组织,固定于4%多聚甲醛中,制备HE染色切片进行观察,结果见图6。由此可知,空白组小鼠肾小球球囊腔清晰可见,肾小管腔隙未扩张,肾小管上皮细胞排列整齐;模型组小鼠肾小球发生病理性变形,球囊出现粘连,内皮细胞有一定程度损伤,肾小管腔隙扩张明显,上皮细胞排列混乱;阳性对照组、慢肾康胶囊高剂量组小鼠肾组织变化不明显,肾小球结构清晰,上皮细胞排列正常,肾小囊比例正常,未发生粘连,肾小管腔隙未扩张,整体情况接近空白组;肾茶黄酮组小鼠肾小球形态正常,肾小管腔隙有少量扩张,上皮细胞排列整齐。

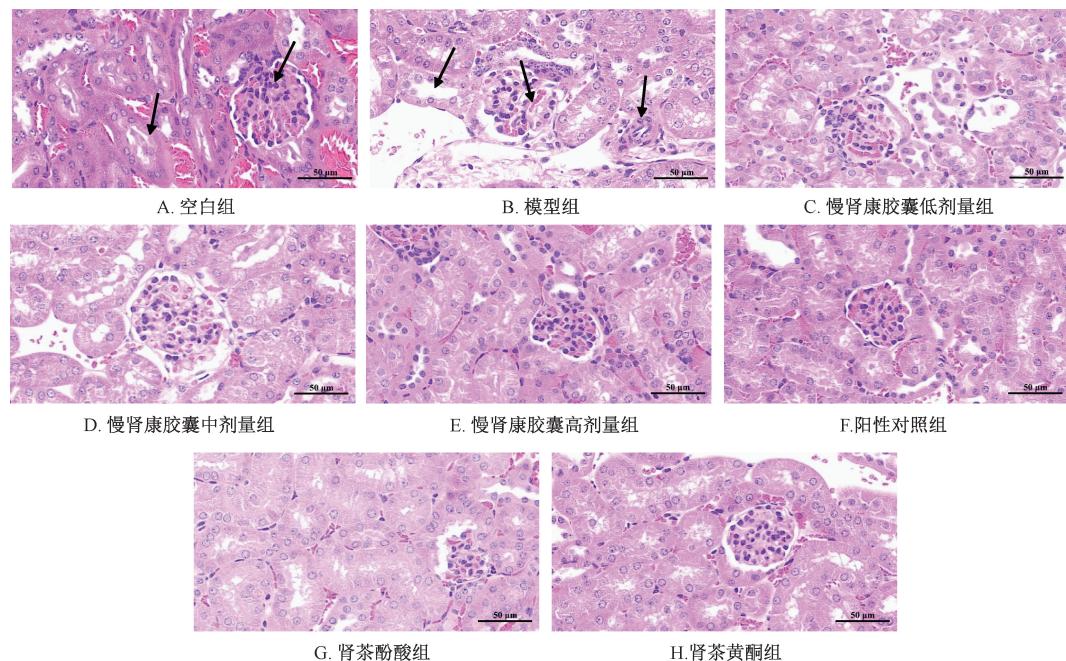


图6 各组小鼠肾脏病理切片 (×200)

### 3 讨论与结论

随着医疗技术不断发展,人们对慢性肾小球肾炎的认识不断加深<sup>[20]</sup>。本实验采用PAN肾病小鼠模型初步评价了慢肾康胶囊降低蛋白尿和血肌酐水平、改善肾组织病理变化等作用,但本病发生机制复杂<sup>[21-23]</sup>,具有不同的分型和分期<sup>[24-25]</sup>,故需结合其他实验性肾炎模型来综合评价其药效。另外,肾茶具有较好的抗炎、抗氧化应激效果<sup>[9]</sup>,今后可结合细胞因子、过氧化产物水平变化来进一步阐释慢

肾康胶囊的作用机制。

综上所述,本实验优化了慢肾康胶囊成型工艺,确定最优辅料为微晶纤维素,最优药辅比为1:1;建立了该制剂TLC定性鉴别、HPLC含量测定方法和指纹图谱,其专属性强,重复性好;通过PAN肾病小鼠模型评价了其药效作用,发现它对慢性肾小球肾炎具有良好的治疗效果,从而为相关开发利用奠定了基础。

## 参考文献:

- [ 1 ] GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 709-733.
- [ 2 ] Hu Y X, Wang Y X, Hong H Z, et al. Global trends and prospects related to macrophage in chronic kidney disease: a bibliometric analysis [J]. *Ren Fail*, 2024, 46(2): 2423846.
- [ 3 ] Houske E A, Glimm M G, Bergstrom A R, et al. Metabolomic profiling to identify early urinary biomarkers and metabolic pathway alterations in autosomal dominant polycystic kidney disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2023, 324(6): F590-F602.
- [ 4 ] Anton-Pampols P, Diaz-Requena C, Martinez-Valenzuela L, et al. The role of inflammasomes in glomerulonephritis [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(8): 4208.
- [ 5 ] Fernández-Juárez G, Rojas-Rivera J, Logt A V, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986-998.
- [ 6 ] Tian Z H, Li Y, Xie Y H, et al. Efficacy and safety of tacrolimus combined with corticosteroids in patients with idiopathic membranous nephropathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Int Urol Nephrol*, 2022, 54(10): 2555-2566.
- [ 7 ] Dai P Y, Xie W H, Yu X J, et al. Efficacy and cost of different treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: A network meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94: 107376.
- [ 8 ] Martinez G J, Appleton M, Kipp Z A, et al. Glucocorticoids, their uses, sexual dimorphisms, and diseases: new concepts, mechanisms, and discoveries [J]. *Physiol Rev*, 2024, 104(1): 473-532.
- [ 9 ] Li K W, Raza F, Jiang L D, et al. *Clerodendranthus spicatus*: A review of its active compounds, mechanisms of action, and clinical studies in urinary diseases [J]. *Fitoterapia*, 2024, 177: 106082.
- [ 10 ] 贾米兰. 傣药特色药材肾茶与百样解资源评价 [D]. 上海: 上海交通大学, 2012.
- [ 11 ] 樊飞飞. 肾茶抗炎活性的正丁醇部位的化学研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2013.
- [ 12 ] 薛松. 肾茶酚酸与肾茶黄酮治疗慢性肾炎的初步成药性研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2017.
- [ 13 ] 刘尚煜, 廖扬振, 皮继岚, 等. 金蝉花胶囊制备工艺优化及其质量标准建立 [J]. 中成药, 2024, 46(6): 1990-1994.
- [ 14 ] 肖成燕, 朱毅, 董志. 水黄皮胶囊剂的制备工艺和质量标准 [J]. 中成药, 2016, 38(1): 200-203.
- [ 15 ] 黄燕, 严国鸿, 潘旭东, 等. 益肾降糖胶囊成型工艺的研究 [J]. 海峡药学, 2022, 34(1): 6-9.
- [ 16 ] 吴晨光, 孙岩, 黄胜阳. 小蓟胶囊制备工艺及抗氧化活性研究 [J]. 当代化工, 2023, 52(8): 1783-1787.
- [ 17 ] 张丽丽. 傣药肾茶治疗慢性肾炎物质基础研究 [D]. 上海: 上海交通大学, 2011.
- [ 18 ] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020: 114; 234.
- [ 19 ] 云南省食品药品监督管理局. 云南省中药饮片标准 (2005年版) [S]. 昆明: 云南科技出版社, 2008: p55.
- [ 20 ] Zununi Vahed S, Hosseiniyan Khatibi S M, Ardalani M. Canonical effects of cytokines on glomerulonephritis: A new outlook in nephrology [J]. *Med Res Rev*, 2025, 45(1): 144-163.
- [ 21 ] Dalga D, Verissimo T, de Seigneux S. Gluconeogenesis in the kidney: in health and in chronic kidney disease [J]. *Clin Kidney J*, 2023, 16(8): 1249-1257.
- [ 22 ] Kiewisz J, Pawłowska A, Winiarska A, et al. Serum WNT4 protein as an indicator of chronic glomerulonephritis but not a marker of inflammatory cell infiltration and fibrosis: A preliminary study [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2022, 31(3): 249-259.
- [ 23 ] Xu L, Tayier D, Yang S, et al. Follicular helper T cells and follicular regulatory T cells involved in immune disorders of idiopathic membranous nephropathy [J]. *Indian J Pediatr*, 2024, 91(7): 702-708.
- [ 24 ] Romagnani P, Kitching A R, Leung N, et al. The five types of glomerulonephritis classified by pathogenesis, activity and chronicity (GN-AC) [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 38(Supplement\_2): ii3-ii10.
- [ 25 ] Sethi S, Fervenza F C. Standardized classification and reporting of glomerulonephritis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2019, 34(2): 193-199.