

# 天合保肾合剂对大鼠糖尿病肾病肾脏保护作用的研究

★ 陈安平 周大兴 (浙江中医药大学药理教研室 杭州 310053)

**摘要:**目的:探讨天合保肾合剂对糖尿病肾病(DN)大鼠的肾脏保护作用。方法:单肾切除及链尿佐菌素(STZ)尾静脉注射诱导 DN 模型;设正常组,模型组,卡托普利组,天合保肾合剂高、中、低剂量组;8 w 后测定 DN 大鼠空腹血糖(GLU)、糖化血红蛋白(GHb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr),光镜观察肾脏病理组织学变化。结果:天合保肾合剂能够降低 DN 大鼠血糖、糖化血红蛋白(GHb)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)含量,与模型对照组比较有显著性差异( $P < 0.01$ ),肾脏病理改变较模型组有明显减轻。结论:天合保肾合剂可以降低糖尿病肾病大鼠血糖,抑制糖化血红蛋白生成,改善肾功能,减轻肾脏病理变化,对 DN 大鼠具有肾脏保护作用。

**关键词:**糖尿病肾病;天合保肾合剂;实验研究

**中图分类号:**R 255.4 **文献标识码:**A

## The Effect of THBS Decoction on Renal Protective Function of Experimental Diabetic Nephropathy Rats

CHEN An-ping, ZHOU Da-xing

Pharmacology Department, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053

**Abstract:** Objective: The effect of THBS Decoction on renal function of experimental diabetic nephropathy (DN) rats. Methods: The DN animal model was made by resection of one kidney and injection of streptozotocin (STZ). DN rats were divided randomly into normal control group, DN control group, positive control group (captopril), experimental group (THBS Decoction). Blood sugar (GLU), Glycosylated Hemoglobin (GHb), Blood Urea Nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCr) were observed at the end of 8 week. The changes of renal tissue morphology in experimental diabetic rats were observed by optical microscope. Results: The results showed THBS Decoction had a certain effect on reducing GLU and GHb as well as decreasing the experimental DN rats higher BUN, SCr, which had a significant statistic sense in comparing with DN control group ( $P < 0.01$ ). Besides it could ameliorate pathologic change in experimental DN rats obviously. Conclusion: The results indicated that THBS Decoction could reduce GLU and GHb, improve renal function, ameliorate pathologic change in experimental DN rats, safeguard the diabetic kidney.

**Key words:** Diabetic nephropathy; TianHeBaoShen Decoction; Experimental study

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者临床常见而难治的微血管并发症,是导致终末期肾病(ESRD)和糖尿病患者死亡的主要原因<sup>[1]</sup>。有效预防 DN 发生,或阻断病情发展,延缓慢性肾衰进程,已成为医学界研究的重要课题。本实验通过单侧肾脏切除及 STZ 尾静脉注射诱导大鼠 DN 模型,探讨具有温阳补肾、清热解毒、活血化瘀功效的天合保肾方对 DN 大鼠肾脏的保护作用。

### 1 材料与方法

1.1 动物 选用纯系的雄性 SD 大鼠,体重 200 ~ 250 g (由浙江中医药大学动物实验中心提供)。

1.2 药品与试剂 天合保肾合剂(柴胡、半支莲、

生黄芪、附子、黄芩、海藻、地鳖虫、黄连、土茯苓、水蛭)由胡庆余堂药店购得,上述药材实验时制成水煎液(每 ml 含生药量 1.5 g);卡托普利片由浙江得恩德制药有限公司生产(批号 0608115);STZ,美国 sigma 公司;血糖、糖化血红蛋白、尿素氮、血肌酐,试剂盒均为南京建成生物工程公司产品(批号 20070112)。

1.3 主要仪器 BT815A 半自动生化仪,上海三科仪器有限公司;L-16G 常温高速离心机,湖南星科科学仪器有限公司;DK-S12 型电热恒温水浴锅,上海森信实验仪器有限公司。

1.4 DN 模型制备 大鼠腹腔注射 3% 戊巴比妥

钠进行麻醉,经背部切口切除右肾后缝合伤口,连续3 d 肌肉注射青霉素钠。14 d 后将大鼠禁食16 h,正常组注射等量枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液,其余各组大鼠尾静脉一次性注射STZ(55 mg/kg)建立动物模型<sup>[2]</sup>。5 d 后大鼠眼眶静脉丛采血测血糖,血糖浓度大于16.7 mmol/l 为造模成功。

1.5 分组与给药 将暴露肾脏后缝合的12只大鼠设为正常对照组,糖尿病模型大鼠随机分为5组,即模型组、天合保肾合剂高、中、低(25、15、9 g/kg)剂量组、卡托普利阳性对照组(50 mg/kg)各20只,造模成功血糖稳定后,每组每天灌胃1次,连续给药8周,模型组和正常组均给予等量的生理盐水。

表1 天合保肾合剂对DN大鼠GLU、GHb、BUN、Scr含量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 动物数 | GLU/mmol·l <sup>-1</sup> | GHb/OD·10gHb <sup>-1</sup> | BUN/mmol·l <sup>-1</sup> | Scr/umol·l <sup>-1</sup> |
|-------|-----|--------------------------|----------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 正常组   | 11  | 4.63 ± 0.40*             | 14.82 ± 1.49*              | 4.77 ± 0.45*             | 32.62 ± 5.54*            |
| 模型组   | 14  | 18.34 ± 1.37             | 30.27 ± 2.59               | 21.76 ± 1.95             | 127.02 ± 12.94           |
| 卡托普利组 | 16  | 14.22 ± 1.38*            | 23.84 ± 1.26*              | 13.67 ± 0.71*            | 88.39 ± 7.31*            |
| 低剂量组  | 14  | 15.15 ± 1.53*△△          | 25.66 ± 1.37*△△            | 15.54 ± 1.18*△△          | 89.05 ± 8.72*△△          |
| 中剂量组  | 13  | 13.82 ± 1.24*            | 22.57 ± 1.01*              | 13.17 ± 1.02*            | 78.97 ± 8.13*            |
| 高剂量组  | 11  | 12.51 ± 0.77*△           | 19.71 ± 1.48*△△            | 11.01 ± 0.64*△△          | 66.90 ± 7.89*△△          |

注:与模型组比较:★P<0.01 与中剂量组比较:△P<0.05 △△P<0.01。

由表所示:模型组GLU、GHb、BUN、Scr均显著高于正常对照组(P<0.01),天合保肾合剂高、中、低剂量组与卡托普利组均显著低于模型组(P<0.01)。

2.2 天合保肾合剂对DN大鼠肾脏病理结构的影响 光镜下可见,空白组肾组织结构正常;模型组肾小球灶性系膜区增宽明显,系膜细胞轻度增生,肾小管灶性扩张、透明变明显,上皮细胞胞浆疏松化,肾小管增生(区域性)或纤维细胞增生明显,间质淋巴细胞浸润;中药各治疗组肾小球系膜区增宽程度减轻,系膜细胞增生不明显,肾小管灶性扩张、透明变略减轻,上皮细胞胞浆疏松化、间质成纤维细胞增生不明显,无淋巴细胞浸润;卡托普利组上述病理变化略改善。

### 3 讨论

糖尿病可由多种途径损害肾脏,并累及肾脏的所有结构,约47.6%糖尿病患者最终进展为DN,其主要病理改变为肾小球肥大、基底膜增厚及系膜区基质增加,导致弥漫性或结节性肾小球硬化。DN的发病机理是多因素综合作用的结果,其中糖代谢异常、肾脏血流动力学的改变、多种细胞因子参与以及遗传因素等均起到非常重要的作用<sup>[3]</sup>。高血糖是DN的始动因素,也是导致DN的根本原因。高糖增加肾血流量,参与DN早期肾脏的高灌注、高滤过、肾小球囊内高压,进而刺激肾小球系膜细胞肥大

1.6 标本收集与指标检测 大鼠给药8周,于处死前1天放入代谢笼,禁食12 h,留取尿液测BUN;戊巴比妥钠麻醉大鼠,腹主动脉取血检测GLU、GHb、SCr;取左肾去包膜,作长轴方向对切,10%中性甲醛固定后,石蜡包埋,用于病理检查。

1.7 统计学处理 各组数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,应用SPSS11.5软件分析,多组间的比较用方差分析,P<0.05、P<0.01有显著性差异。

## 2 结果

2.1 天合保肾合剂对大鼠GLU、GHb、BUN、Scr含量的影响 见表1。

和系膜基质增加,肾脏增大,肾功能逐渐受损,降低血糖可以减少DN的发病率<sup>[4]</sup>。糖化血红蛋白(GHb)是血红蛋白某些特殊分子部位和葡萄糖经过缓慢而不可逆的非酶促反应结合而形成的,糖尿病时GHb增高,造成组织细胞供氧量减少,引起蛋白质、核酸代谢异常,增加纤维连接蛋白、层连接蛋白合成分泌,导致DN血管增生、系膜增厚、肾小球肥大等病理改变<sup>[5]</sup>。本实验研究中,天合保肾合剂治疗8周后,DN大鼠血糖、GHb明显下降,BUN、SCr明显减少,表明天合保肾合剂能够降低DN大鼠血糖水平,减少糖化血红蛋白的生成,从而改善肾功能,减轻肾脏病理改变,对DN大鼠肾脏具有保护作用。

### 参考文献

- [1] Lea J P, Nicholas S B. Diabetes mellitus and hypertension: key risk factors for kidney disease[J]. J Natl Med Assoc, 2002, 94(8): 7.
- [2] 刘学政, 羊惠君, 李瑞祥. 实验性链尿佐菌素糖尿病动物模型的建立与研究[J]. 四川解剖学杂志, 1996, 4(30): 169-174.
- [3] 刘志红, 黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(2): 120-123.
- [4] 徐颖, 周世文, 汤建林, 等. 黄连总生物碱对实验性糖尿病肾病大鼠肾功能保护作用的研究[J]. 重庆医学, 2007, 36(6): 526-527.
- [5] Lee HB. Pathogenic role of advanced glycosylation end products in diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 1997, 51 (Suppl60): 60-62.

(收稿日期:2008-07-09)