

止消通脉宁对实验性糖尿病大鼠 肾脏病变治疗作用的研究*

王耀献 原爱红 黄哲 魏民 吕仁和(北京中医药大学 北京 100029)

摘要 观察止消通脉宁对实验性糖尿病大鼠肾脏病变的治疗作用。结果显示止消通脉宁能够减轻和延缓实验性糖尿病大鼠肾脏病变的发生和发展。疗效优于西药对照组,且存在量效关系。

关键词 止消通脉宁 实验性糖尿病 肾脏病变

Effects of Zhixiao Tongmaining on Nephroses in Experimental Diabetic Rats

Wang Yaoxian, Yuan Aihong, Huang Zhe, Wei Min, Lu Renhe

(Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100029)

Abstract: The effects of Zhixiao Tongmaining on nephroses in experimental diabetic rats were studied. It was concluded that zhixiao tongmaining can reduce and inhibit the development of nephroses in diabetic rats, and the effects is superior than western medicine when compared with control group. The dose effect relationship was also confirmed in zhixiao tongmaining treatment group.

Key words: Zhixiao tongmaining, experimental diabetes, nephrosis

止消通脉宁系吕仁和教授治疗糖尿病肾病的经验方,主要由黄芪、生地、鬼箭羽、大黄等组成,具有益气养阴、消积散瘀、通活血脉的功能。临床上用于Ⅱ型糖尿病的治疗。本研究拟观察其对实验性糖尿病大鼠肾脏病变的治疗作用,为临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 材料 实验动物:采用SD♂性大鼠,体重(180±5)g,由北京市实验动物中心提供。药物:止消通脉宁(含生药2g/ml醇提剂)由

北京中医药大学中药学院制剂室制备,临床应用按生药18g/次,日3次,口服,3个月为1疗程,尚未发现副作用。格列喹酮(商品名:糖适平,规格:30mg/片)由北京第六制药厂生产,苯那普利(商品名:洛丁新,规格:10mg/片)由北京诺华制药有限公司生产。试剂:链脲佐菌素(STZ)为美国Sigma公司产品。

1.2 方法

1.2.1 模型制备 用0.1mmol/L枸橼酸缓冲液(pH4.0,4℃)将STZ配成2%的溶液,以50mg/kg剂量腹腔注射;正常对照组仅给

* 九五国家科技攻关项目 No. 979060908

等量缓冲液。72h后,测定空腹血糖 13~25mmol/L者列入观察。

1.2.2 实验分组 大鼠注射 STZ3d后即分为模型组、中药(大、中、小剂量)治疗组、西药治疗组和正常组。中药3个剂量组分别予止消通脉宁 5、10、20g/kg/d灌胃,西药组予糖适平 15mg/kg/d、洛丁新 1.5mg/kg/d灌胃(二者联用,具有降血糖和控制肾脏病变的作用),正常组、模型组不做任何处理,均予普通饲料、自由饮水。分3批实验,每批每组动物6只,观察周期分别为4、8、16周。

1.2.3 指标测定 血糖:用葡萄糖氧化酶法;24h尿蛋白定量:用考马斯亮蓝法;内生肌酐清除率(Ccr): $Ccr = \frac{\text{尿肌酐}}{\text{血肌酐}} \times \frac{\text{尿量}}{1440}$ 计算,血、尿肌酐测定用苦味酸法;肾脏湿重:用精密天平(GTZA)称重;肾组织形态学分析:大鼠处死后取出肾脏,置Formalin固定液固定后制成蜡块,切片厚度3~4 μ m,染色(HE、PAM+HE),树胶封固,光镜下观察。

1.2.4 统计学分析 所有数据以均数 \pm 标准差表示,组间差异用t检验。

2 结果

2.1 血糖 各组糖尿病大鼠血糖较正常对照组显著升高,中、西药治疗组较模型组又有明显降低。中药小剂量组与大剂量组、西药组相比,在4、8、12、16周末均有显著性差异。见表1。

表1 各组动物空腹血糖的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血糖(mmol/L)			
	4周	8周	12周	16周
正常组	5.0 \pm 0.3	4.8 \pm 0.4	4.8 \pm 0.5	4.8 \pm 0.5
模型组	17.9 \pm 1.2**	17.1 \pm 2.1**	16.5 \pm 1.9**	17.2 \pm 1.8**
中药大	13.2 \pm 0.6*** $\Delta\Delta$	12.8 \pm 1.2*** $\Delta\Delta$	11.4 \pm 1.6*** $\Delta\Delta$	11.6 \pm 1.3*** $\Delta\Delta$
中药中	15.0 \pm 0.7*** $\Delta\Delta$	14.9 \pm 1.2*** Δ	12.1 \pm 0.9*** $\Delta\Delta$	12.3 \pm 0.7*** $\Delta\Delta$
中药小	15.1 \pm 1.2*** $\Delta\Delta$	15.2 \pm 1.2*** Δ	14.4 \pm 1.2*** Δ	14.5 \pm 1.2*** Δ
西药组	13.4 \pm 1.0*** $\Delta\Delta$	13.0 \pm 1.0*** $\Delta\Delta$	10.7 \pm 1.0*** $\Delta\Delta$	11.4 \pm 1.1*** $\Delta\Delta$

注:与正常组比* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

与模型组比 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $n = 8$ (下同)

2.2 24h尿蛋白定量 各组糖尿病大鼠24h尿蛋白定量较正常组显著增多,且随时间呈上升趋势。中、西药各治疗组在任一时间

点明显低于模型组,至16周末中药大剂量组与中、小剂量组、西药组又出现显著性差异。见表2。

表2 24h尿蛋白定量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	尿蛋白(mg/24h)			
	4周	8周	12周	16周
正常组	2.5 \pm 0.6	2.4 \pm 0.4	2.6 \pm 0.5	3.0 \pm 0.5
模型组	18.2 \pm 3.4**	23.8 \pm 2.9**	28.2 \pm 5.2**	57.5 \pm 12.4**
中药大	10.1 \pm 2.4*** $\Delta\Delta$	13.4 \pm 2.1*** $\Delta\Delta$	15.4 \pm 2.4*** $\Delta\Delta$	23.7 \pm 3.5*** $\Delta\Delta$
中药中	12.3 \pm 2.1*** $\Delta\Delta$	16.4 \pm 2.6*** $\Delta\Delta$	19.4 \pm 3.1*** $\Delta\Delta$	37.2 \pm 4.0*** $\Delta\Delta$
中药小	12.4 \pm 2.2*** $\Delta\Delta$	17.1 \pm 2.9*** $\Delta\Delta$	21.7 \pm 4.8*** Δ	38.2 \pm 5.8*** $\Delta\Delta$
西药组	10.5 \pm 2.0*** $\Delta\Delta$	14.7 \pm 1.9*** $\Delta\Delta$	18.8 \pm 3.4*** $\Delta\Delta$	36.6 \pm 5.4*** $\Delta\Delta$

2.3 内生肌酐清除率 实验前8周,各组糖尿病大鼠Ccr明显高于正常组,中、西药各治疗组明显低于模型组。至12周Ccr值锐减,中药大、中剂量组和西药组接近正常组,但模型组仍相对处于高水平。至16周各组糖尿病大鼠Ccr降至正常水平以下,以模型组为著。见表3。

表3 各组动物Ccr比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ccr(ml/min)			
	4周	8周	12周	16周
正常组	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1
模型组	1.8 \pm 0.2**	1.8 \pm 0.2**	1.4 \pm 0.2**	0.8 \pm 0.1*
中药大	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.3 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.2 \pm 0.1 Δ	1.0 \pm 0.1
中药中	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.2 \pm 0.1 Δ	1.0 \pm 0.1
中药小	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.3 \pm 0.1*	0.9 \pm 0.1
西药组	1.4 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.3 \pm 0.1*** $\Delta\Delta$	1.2 \pm 0.1 Δ	0.9 \pm 0.1

2.4 肾重/体重 糖尿病各组大鼠肾指数显著增大,中、西药各治疗组较模型组明显变小,中药各剂量组、西药组相互间无显著性差异。见表4。

2.5 肾组织形态学改变 模型组肾小球系膜细胞增生,系膜区增宽,基质增生、硬化,肾小球基底膜弥漫性增厚,有的肾小球毛细血管襻周缘部分出现嗜伊红的蛋白质沉积。肾小管上皮细胞内有糖原沉积,管腔可见蛋白管型。中药各剂量组及西药治疗组都有类似的改变,但病变较轻。(形态学定量分析另文发表)。

表 4 各组动物肾指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	肾指数(mg/g)		
	4周	8周	16周
正常组	4.2±0.4	3.8±0.2	3.8±0.4
模型组	7.2±0.6**	7.2±0.5**	8.4±1.5**
中药大	4.6±0.4 ^{△△}	4.3±0.4 ^{**△△}	4.6±0.4 ^{**△△}
中药中	4.8±0.7 ^{△△}	4.5±0.5 ^{**△△}	4.9±0.6 ^{**△△}
中药小	5.1±0.5 ^{**△△}	4.8±0.5 ^{**△△}	4.9±0.6 ^{**△△}
西药组	4.7±0.5 ^{△△}	4.5±0.4 ^{**△△}	4.8±0.5 ^{**△△}

3 讨论

3.1 降低血糖 高血糖是造成糖尿病肾病的重要因素,已有实验证实,早期良好的血糖控制,对防止糖尿病肾病的发生发展有重要意义^[1]。所以控制血糖是防治糖尿病肾病的重要措施之一。本实验表明,止消通脉宁通过降低血糖,可以纠正实验性糖尿病大鼠肾脏的高滤过状态,从而减轻肾小球的病理变化。

3.2 减轻早期高滤过状态 现已证实,糖尿病早期出现的肾小球血流动力学改变-肾小球高灌注、高滤过是糖尿病肾病发生学上的关键性始动因素^[2]。止消通脉宁能降低实验性糖尿病大鼠的高水平 Ccr,从而减轻其高

滤过状态而保护肾功能。

3.3 控制肾脏肥大 肾脏肥大是糖尿病肾病早期的重要病理特征,能否控制肾脏肥大是对糖尿病肾病有无疗效的一个标志^[3]。本实验结果显示,经止消通脉宁治疗的糖尿病大鼠肾脏重量明显较模型组减轻。

3.4 延缓肾脏病变的病理进程 经止消通脉宁治疗的糖尿病大鼠,肾小球系膜基质增生、硬化程度较模型组明显为轻。说明止消通脉宁可减轻糖尿病肾病病理改变,延缓糖尿病肾病的病理进程。

参考文献

- 1 周晓明. 糖尿病肾病的病理和发病机制研究进展. 国外医学内科学分册, 1991, 18(1): 12~14
- 2 刘必成. 糖尿病肾小球血流动力学异常的发生机理. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1993, 2(5): 415~417
- 3 杨俊伟, 黎磊石, 张真, 等. 大黄治疗糖尿病肾病的实验研究. 中华内分泌代谢杂志, 1993, 9(4): 222~224

(收稿: 1998-09-17)