

新降糖颗粒对2型糖尿病大鼠肾脏保护作用及其机制探讨

吕小龙¹, 杨元生³, 陈垦^{2*}, 王晖¹, 周文¹, 刘少波¹

(1. 广东药学院 中药学院, 广州 510006; 2. 广东药学院 临床医学院, 广州 510310;
3. 广东药学院 附属第二医院, 广州 510300)

[摘要] **目的:**探讨新降糖颗粒对2型糖尿病(T2DM)大鼠肾脏保护作用及其作用机制。**方法:**50只雄性SD大鼠分为正常组(8只,普通饲料),其余大鼠采用高脂饲料喂养4周后,一次性腹腔注射链脲佐菌素(STZ)40 mg·kg⁻¹建立2型糖尿病模型大鼠,随机分为模型组,二甲双胍组(0.15 g·kg⁻¹),新降糖颗粒高、低剂量组(12.64, 6.32 g·kg⁻¹),每天*ig*给药1次。干预8周后,检测大鼠体重,血清中空腹血糖(FBG),尿素氮(BUN),血肌酐(SCr),总胆固醇(TC),甘油三酯(TG),高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C),低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C);肾脏组织中超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px),过氧化氢酶(CAT)的表达量及RT-qPCR检测转化生长因子-β₁(TGF-β₁),纤溶酶原激活物抑制物(PAI-1)的表达量。**结果:**与正常组比较,模型组大鼠FBG,BUN,SCr,TC,TG,LDL-C,肾脏MDA水平及PAI-1,TGF-β₁ mRNA表达量明显升高($P < 0.01$),大鼠体重明显降低,HDL-C及肾脏SOD,GSH-Px,CAT水平明显降低($P < 0.01$);与模型组比较,新降糖颗粒能显著降低大鼠FBG,BUN,SCr,TC,TG,LDL-C,肾脏MDA水平及PAI-1,TGF-β₁ mRNA表达量($P < 0.05, P < 0.01$);增加大鼠体重,升高HDL-C及肾脏SOD,GSH-Px,CAT水平($P < 0.05, P < 0.01$)。**结论:**新降糖颗粒能有效改善糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠的症状,推测其机制可能与新降糖颗粒抑制TGF-β₁,PAI-1 mRNA的表达、减轻肾脏氧化应激、改善肾功能等多因素相关。

[关键词] 新降糖颗粒; 糖尿病肾病; 氧化应激; 纤溶酶原激活物抑制剂-1; 转化生长因子β₁

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)13-0130-05

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015130130

Protective Effects and Mechanisms Research of Xinjiangtang Granules on Kidney in Type 2 Diabetic Rats

LYU Xiao-long¹, YANG Yuan-sheng³, CHEN Ken^{2*}, WANG Hui¹, ZHOU Wen¹, LIU Shao-bo¹

(1. Department of Pharmacology, College of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510006, China; 2. Department of Internal Medicine, Clinic College of Medicine, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510310, China; 3. Department of Gastroenterology, Second Affiliated Hospital, Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou 510300, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective effects and mechanisms of Xinjiangtang granule on kidney in streptozotocin-induced type 2 diabetic mellitus (T2DM) rats. **Method:** Fifty male SD rats were randomly divided into the normal control group (8 rats, normal diet) and the model group (42 rats). Rats in the model group received a high-fat-diet for 4 weeks and peritoneal injection of streptozotocin (STZ, 40 mg·kg⁻¹) to induce T2DM. The T2DM rats were randomly subdivided into the model group, the metformin group (0.15 g·kg⁻¹), the high-and low-dose Xinjiangtang granule groups (12.64, 6.32 g·kg⁻¹). The corresponding medicines were intragastrically administered to rats once daily for 8 weeks. After 8-week treatment, body weight, fasting blood glucose (FBG), ureanitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) of serum, superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT) and transforming growth factor-β₁ (TGF-β₁) mRNA, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) mRNA of kidney were

[收稿日期] 20150112(023)

[基金项目] 广州市科技攻关项目(201300000157);广东省科技计划基金项目(2012B060300029)

[第一作者] 吕小龙,在读硕士,从事中药活性成分的研究及中药新药开发,Tel:18565261405,E-mail: xiaolonglvz@163.com

[通讯作者] *陈垦,教授,主任医师,硕士生导师,从事消化病学研究,Tel:020-34055856, E-mail:chenkenck@126.com

detected. **Result:** Compared with the normal group, the levels of FBG, BUN, SCr, TC, TG, LDL-C, MDA and mRNA expressions of PAI-1, TGF- β_1 increased, the body weight, levels of HDL-C, SOD, GSH-Px and CAT decreased in the model group ($P < 0.05$, $P < 0.01$). Compared with model group, the levels of FBG, BUN, SCr, TC, TG, LDL-C, MDA and mRNA expressions of PAI-1, TGF- β_1 decreased, the body weight, levels of HDL-C, SOD, GSH-Px and CAT increased in the Xinjiangtang granule groups ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **Conclusion:** Xinjiangtang granule could remarkably regulate glycometabolism of T2DM rats, and mechanism may be associated with inhibiting the mRNA expressions of TGF- β_1 and PAI-1, weakening oxidative stress and improving kidney function.

[**Key words**] Xinjiangtang granule; diabetic nephropathy; oxidative stress; plasminogen activator inhibitor-1; transforming growth factor- β_1

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)常见的微血管并发症之一,也是导致 T2DM 患者死亡的重要原因。研究发现,转换生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)是目前已知促肾脏纤维化作用最强的细胞因子^[1],是 DN 形成的重要调节因子^[2],参与 DN 病理形成过程。细胞外基质(ECM)的过度积聚是 DN 病变的基本特征,纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor 1, PAI-1)受 TGF- β_1 基因的调控,而 PAI-1 可通过抑制纤溶酶原激活物(PA)的活性而使 ECM 降解减少,从而导致 DN 的发生^[3]。氧化应激与 DN 的发生也密切相关,过量活性氧簇(ROS)的产生使体内氧化应激加剧,是 T2DM 及其 DN 发生和发展的的重要因素之一^[4-5]。且本课题组前期研究发现^[6],新降糖颗粒显示了较好的抗 2 型糖尿病作用,故本研究以此为切入点,进一步探讨新降糖颗粒对 DN 的保护作用及其作用机制。

1 材料

1.1 动物及饲料 SPF 级 SD 雄性大鼠 50 只,体重(180 ± 20) g,购于广东省医学实验动物中心,动物合格证号 SCXK(粤)2013-0002。清洁级动物房饲养,室温(22 ± 1) °C,相对湿度 50% ~ 60%,明暗周期为 12 h/12 h,自由摄食饮水。普通饲料及高脂饲料(60.5% 普通饲料,20% 蔗糖,10% 猪油,2% 胆固醇,1.5% 蛋黄粉,6% 豆油)均购于广东省医学实验动物中心。

1.2 药物及试剂 新降糖颗粒为复方中药,由地黄、天花粉、知母、玄参、黄芪、山药等按一定比例组成,由广东康诚堂医药科技有限公司提供,每克含生药 3.16 g。药材购自广州采芝林药业连锁店,均经我校中药学院李书渊教授鉴定。盐酸二甲双胍片(中美上海施贵宝制药有限公司,批号 1403111),链脲佐菌素(STZ,美国 Sigma 公司,批号 B64219),葡

萄糖测定试剂盒(批号 20140302147),肌酐(Cr)测定试剂盒(批号 20141103),尿素氮(BUN)测试盒(批号 20141023),甘油三酯(TG)测试盒(批号 2014060033),总胆固醇(TC)测试盒(批号 2014050017),血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测试盒(批号 2014050016),血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测试盒(批号 2014050015),超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(批号 20140909),丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号 20140910),谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定试剂盒(批号 20140903),过氧化氢酶(CAT)测定试剂盒(批号 20140912),以上试剂盒均购自南京建成生物工程研究所,Trizol(美国 Invitrogen 公司,批号 9109),PrimeScript™ RT reagent Kit(日本 TaKaRa 公司,批号 RR047A),SYBR Premix EX Taq II Kit(日本 TaKaRa 公司,批号 RR820A)。PAI-1, TGF- β_1 及 GAPDH 基因引物由 Invitrogen 公司合成,引物序列见表 1。

表 1 肾脏 PAI-1, TGF- β_1 及 GAPDH 基因引物序列

Table 1 Genes sequences of primers of PAI-1, TGF- β_1 and GAPDH in kidney

基因	引物序列	扩增片段长度/bp
PAI-1	上游:5'-GCTTCATGCCCCACTTCTTC-3'	102
	下游:5'-TCTCCACCCAGTCGTTGATG-3'	
TGF- β_1	上游:5'-AAACGGAAGCGCATCGAA-3'	63
	下游:5'-GGGACTGGCGAGCCTTAGTT-3'	
GAPDH	上游:5'-GTATGACTCTACCACCGCAAGT-3'	99
	下游:5'-TCTCGCTCCTGGAAGATGGT-3'	

1.3 仪器 V-1700 PharmaSpec 型紫外-可见分光光度计(日本岛津公司),xMark 型微孔板分光光度计(美国伯乐公司),3900 型台式高通量 DNA 合成仪(美国 ABI 公司),7300 型荧光定量仪(美国 ABI

公司), C1000 Thermal cycler 型普通 PCR 仪(美国伯乐公司)。

2 方法

2.1 糖尿病大鼠模型的建立 50 只健康雄性 SD 大鼠适应性喂养 1 周, 随机抽取 8 只作为正常组, 给予普通饲料喂养, 其余 42 只大鼠给予高脂饲料喂养, 4 周后, 大鼠隔夜禁食 12 h, 高脂饲料组大鼠单次 ip 链脲佐菌素 40 mg·kg⁻¹ 诱导 2 型糖尿病模型, 正常组同期 ip 等量的柠檬酸-柠檬酸钠缓冲液(pH 4.4)。1 周后, 大鼠隔夜禁食 12 h, 血糖仪尾静脉取血测定 FBG, 以 FBG > 11.1 mmol·L⁻¹ 为糖尿病造模成功标准, 共 32 只, 成模率 76.2%。

2.2 分组与给药方法 将造模成功的 32 只糖尿病大鼠随机分成模型组、二甲双胍组、新降糖颗粒高、低剂量组, 每组 8 只。普通饲料组作为正常组。正常组及模型组用相应容积双蒸水 ig, 二甲双胍组 ig 剂量为 0.15 g·kg⁻¹, 新降糖颗粒高、低剂量组分别给药剂量为生药 12.64, 6.32 g·kg⁻¹ (依照人和动物间接体表面积折算的等效剂量比值表计算^[7]), 每天 1 次, 连续 8 周。实验过程中除正常组给予普通饲料外, 其余实验组给予高脂饲料喂养。

2.3 指标检测 ①体重指标: 称量大鼠处死前的体重。②FBG 及血清肾功能指标: 给药 8 周后隔夜禁食 12 h, 戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后腹主动脉取血, 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血清, 按葡萄糖氧化酶法测定 FBG; 按二乙酰肟法测定 BUN 含量, 肌氨酸氧化酶法测定血肌酐 (SCr) 含量。③血脂指标: 分离血清后, 按酶偶联比色法测定 TC 及 TG 含量, 选择性沉淀法测定 HDL-C 及 LDL-C 含量。④肾脏

氧化应激指标: 处死大鼠后, 立即取大鼠肾脏置液氮中冷冻后 -80 °C 保存, 肾脏用 0.9% 氯化钠溶液匀浆后, 按羟胺法测定 SOD 活性, 硫代巴比妥酸法测定 MDA 含量, DTNB 比色法测定 GSH-Px 活性及可见光法测定 CAT 活性。测定过程严格按照试剂盒说明书操作。⑤Real-time PCR 测定 PAI-1 及 TGF-β₁ 指标: 肾脏总 RNA 提取采用 Trizol 一步抽提法, 逆转录为 cDNA 后, 以 GAPDH 为内参, 进行实时荧光定量 PCR 检测目的基因的表达。反应条件为: 先 93 °C 预变性 2 min, 然后 93 °C 15 s, 55 °C 25 s, 72 °C 25 s, 共 40 循环。每个样本做 3 个复孔, 计算出目的基因 mRNA 相对含量。数据分析采用相对定量中常用的 ΔΔC_t 法。相对表达量 = 2^{-ΔΔC_t}; 其中 ΔC_t 值 = C_t 目的基因 - C_t 内参基因; ΔΔC_t 值 = ΔC_t 实验组 - ΔC_t 正常组。

2.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计软件进行处理实验数据, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析, 用 LSD 法进行两两比较, 以 P < 0.05 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对 2 型糖尿病大鼠体重, FBG, BUN 及 SCr 的影响 与正常组比较, 模型组大鼠体重明显降低 (P < 0.01), FBG, BUN 及 SCr 明显升高 (P < 0.01); 予以药物干预 8 周后, 与模型组比较, 二甲双胍组及新降糖颗粒高、低剂量组大鼠体重明显升高 (P < 0.05, P < 0.01), FBG 及 BUN 明显降低 (P < 0.05, P < 0.01), 二甲双胍组及新降糖颗粒低剂量组大鼠 SCr 明显降低 (P < 0.05, P < 0.01), 新降糖颗粒高剂量组大鼠 SCr 有所降低, 但无统计学意义。见表 2。

表 2 新降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠体重, FBG, BUN 及 SCr 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of Xinjiangtang granule on weight, FBG, BUN and SCr of T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	体重/g	FBG/mmol·L ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/μmol·L ⁻¹
正常	-	545.75 ± 17.38	5.60 ± 0.66	10.51 ± 2.00	35.06 ± 6.37
模型	-	324.63 ± 22.36 ²⁾	24.05 ± 2.43 ²⁾	24.54 ± 7.32 ²⁾	52.83 ± 5.30 ²⁾
二甲双胍	0.15	353.13 ± 18.86 ³⁾	21.63 ± 2.63 ³⁾	17.22 ± 4.03 ⁴⁾	42.78 ± 8.77 ⁴⁾
新降糖颗粒	6.32	368.88 ± 30.89 ⁴⁾	21.28 ± 1.78 ³⁾	18.33 ± 3.91 ⁴⁾	43.42 ± 9.38 ³⁾
	12.64	355.25 ± 24.87 ³⁾	21.73 ± 3.04 ³⁾	19.31 ± 3.55 ³⁾	46.72 ± 6.24

注: 与正常组比较¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01; 与模型组比较³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01 (表 3~5 同)。

3.2 对 2 型糖尿病大鼠血脂的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血脂 TC, TG 及 LDL-C 明显升高 (P < 0.01), HDL-C 明显降低 (P < 0.01); 经药物干预 8 周后, 与模型组比较, 二甲双胍组及新降糖颗粒高、低剂量组大鼠 LDL-C 水平明显降低 (P < 0.05,

P < 0.01), 二甲双胍组及新降糖颗粒低剂量组大鼠 TC 及 TG 明显降低 (P < 0.05, P < 0.01), HDL-C 明显升高 (P < 0.05, P < 0.01); 新降糖颗粒高剂量组大鼠 TC 及 TG 有一定程度降低, HDL-C 有一定程度升高, 但无统计学意义。见表 3。

表 3 新降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effects of Xinjiangtang granule on blood lipid of T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
正常	-	1.60 ± 0.21	0.62 ± 0.19	2.33 ± 0.27	0.35 ± 0.10
模型	-	2.21 ± 0.24 ²⁾	1.57 ± 0.33 ²⁾	1.79 ± 0.19 ²⁾	0.81 ± 0.23 ²⁾
二甲双胍	0.15	1.82 ± 0.34 ³⁾	0.95 ± 0.48 ⁴⁾	2.23 ± 0.46 ⁴⁾	0.51 ± 0.12 ⁴⁾
新降糖颗粒	6.32	1.83 ± 0.29 ³⁾	1.14 ± 0.34 ³⁾	2.18 ± 0.26 ³⁾	0.61 ± 0.12 ³⁾
	12.64	1.95 ± 0.49	1.34 ± 0.46	1.90 ± 0.23	0.63 ± 0.16 ³⁾

3.3 对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响 同正常组比较,模型组大鼠肾脏 SOD, GSH-Px, CAT 活性均明显降低 ($P < 0.01$), MDA 含量明显升高 ($P < 0.01$); 动物予以药物干预 8 周后,与模型组比较,二甲双胍组及新降糖颗粒高、低剂量组大鼠肾脏 SOD

及 CAT 活性均明显升高 ($P < 0.05, P < 0.01$), MDA 含量明显降低 ($P < 0.01$), 二甲双胍组及新降糖颗粒低剂量组大鼠肾脏 GSH-Px 活性明显升高 ($P < 0.01$), 新降糖颗粒高剂量组大鼠肾脏 GSH-Px 活性有一定程度升高,但无统计学意义。见表 4。

表 4 新降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effects of Xinjiangtang granule on oxidative stress in kidney of T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$	GSH-Px/U·mg ⁻¹	CAT/U·mg ⁻¹
正常	-	173.92 ± 19.42	0.32 ± 0.08	613.64 ± 52.66	9.25 ± 1.04
模型	-	101.38 ± 12.59 ²⁾	0.64 ± 0.08 ²⁾	496.17 ± 38.26 ²⁾	6.16 ± 0.99 ²⁾
二甲双胍	0.15	141.37 ± 16.69 ⁴⁾	0.48 ± 0.09 ⁴⁾	588.14 ± 44.20 ⁴⁾	8.96 ± 1.48 ⁴⁾
新降糖颗粒	6.32	132.59 ± 16.84 ⁴⁾	0.41 ± 0.07 ⁴⁾	582.13 ± 34.38 ⁴⁾	8.54 ± 1.15 ⁴⁾
	12.64	123.26 ± 11.50 ⁴⁾	0.43 ± 0.09 ⁴⁾	531.66 ± 41.33	7.66 ± 0.94 ³⁾

3.4 对 2 型糖尿病大鼠肾脏 PAI-1 及 TGF- β_1 基因表达的影响 同正常组比较,模型组大鼠肾脏 PAI-1 及 TGF- β_1 基因表达量明显升高 ($P < 0.01$); 动物予以药物干预 8 周后,与模型组比较,二甲双胍组及新降糖颗粒高、低剂量组大鼠肾脏 PAI-1 及 TGF- β_1 基因表达量明显降低 ($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 5。

表 5 新降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠肾脏 PAI-1 及 TGF- β_1 mRNA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effects of Xinjiangtang granule on PAI-1 and TGF- β_1 mRNA in kidney of T2DM rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/g·kg ⁻¹	PAI-1	TGF- β_1
正常	-	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.19
模型	-	2.03 ± 0.19 ²⁾	1.96 ± 0.38 ²⁾
二甲双胍	0.15	1.63 ± 0.23 ⁴⁾	1.28 ± 0.45 ⁴⁾
新降糖颗粒	6.32	1.53 ± 0.25 ⁴⁾	1.30 ± 0.23 ⁴⁾
	12.64	1.74 ± 0.28 ³⁾	1.40 ± 0.42 ⁴⁾

4 讨论

DN 是由糖代谢紊乱引起的慢性肾小球病变,早期病理特征是早期肾小球肥大、基底膜增厚、系膜

细胞增生和 ECM 进行性积聚,进一步发展成肾小球硬化和肾小管间质纤维化,最终导致肾功能衰竭^[8]。ECM 合成与降解的失衡是 DN 肾组织 ECM 过度积聚的根本原因,而 TGF- β_1 及 PAI-1 在此过程中扮演着重要的角色^[9]。肾小球和肾小管上皮细胞都可以分泌 TGF- β_1 , 高血糖促使 TGF- β_1 表达增加,从而抑制 ECM 降解,促进其积聚,是 DN 中导致 ECM 积聚的重要因子^[10]。PA 有降解 ECM 和水解纤维蛋白的作用,而 PAI-1 是 PA 的主要抑制物,即 PAI-1 增高促使 ECM 积聚^[11]。本实验结果显示,糖尿病模型大鼠 TGF- β_1 及 PAI-1 表达明显增加,新降糖颗粒能抑制 TGF- β_1 及 PAI-1 基因的过度表达,从而维持 ECM 合成与降解平衡、防止蓄积,达到保护肾脏作用。

目前,研究表明过量活性氧簇 (ROS) 的产生和体内氧化应激的增高是 DN 发生的重要原因^[5]。高血糖诱导 ROS 蓄积并导致氧化应激,当 SOD, GSH-Px, CAT 活性降低时,自由基就会攻击细胞,引起细胞受损,而 MDA 含量变化可间接反映出组织中氧自由基含量及细胞损伤的程度^[12]。DN 脂质代谢紊乱可以起肾小球高滤过,激活多种血管活性因子和

炎症因子,促进脂质在肾小管的蓄积,导致 DN 的发生^[13]。本研究发现,模型组大鼠肾功能、血脂及氧化应激指标都发生明显的异常变化,而 DN 大鼠经新降糖颗粒和二甲双胍干预 8 周后,与模型组比较,上述各项指标均明显改善,结果表明,新降糖颗粒能有效改善 DN 大鼠糖脂代谢紊乱,减轻氧化应激和保护肾脏。

本方新降糖颗粒依据肝脾肾同调原理治疗 T2DM,方中地黄有养肝平肝,滋肾健脾的作用;山药滋阴补脾胃,益气固精;黄芪补气升阳,大补元气;天花粉清热生津,健脾升清。上述组方药治疗 T2DM 大鼠,不仅符合糖尿病病因,且现代药理研究显示,这些药物及其有效成分对 2 型糖尿病大鼠具有不同程度的改善作用^[14-16],其功效体现在降糖调脂,改善氧化应激,抑制 TGF- β_1 , PAI-1 mRNA 表达等多方面。从上述可以看出,新降糖颗粒配伍不仅符合中医用药原则,也具有现代药理学依据。

本实验研究显示,新降糖颗粒能有效改善 DN 大鼠空腹血糖、血脂及肾功能,推测其机制可能与新降糖颗粒改善糖脂代谢紊乱、抑制氧化应激及 TGF- β_1 基因过表达,并下调 PAI-1 基因的表达有关,使肾功能免受高血糖所致的损害。由于本实验所涉及动物例数较少,所测的指标具有局限性,并不能全面反映新降糖颗粒改善 DN 大鼠作用的机制,因此其确切保护机制还需要进一步深入研究,以提供更为充分的证据,为临床应用提供理论支持。

[参考文献]

[1] Nacu N, Luzina I G, Highsmith K, et al. Macrophages produce TGF-beta-induced (beta-ig-h3) following ingestion of apoptotic cells and regulate MMP14 levels and collagen turnover in fibroblasts [J]. J Immunol, 2008, 180(7) :5036-5044.

[2] Mcknight A J, Savage D A, Patterson C C, et al. Resequencing of genes for transforming growth factor beta1 (TGF β_1) type 1 and 2 receptors (TGF β R1, TGF β R2), and association analysis of variants with diabetic nephropathy [J]. BMC Med Genet, 2007, 8 (1):5.

[3] Ha H, Lee H B. Reactive oxygen species and matrix remodeling in diabetic kidney [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(8) :S246-S249.

[4] Nam S M, Lee M Y, Koh J H, et al. Effects of NADPH oxidase inhibitor on diabetic nephropathy in OLETF rats; the role of reducing oxidative stress in its protective property [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83 (2): 176-182.

[5] The United States Pharmacopeial Convention. USP. NF35 [S]. USA; 2012; 61.

[6] 周文,王晖,吕小龙,等. 新降糖颗粒对 2 型糖尿病大鼠胰岛素抵抗及肝脏 GK 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(20) :177-181.

[7] Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited [J]. FASEB Journal, 2008, 22(3) :659-661.

[8] Veldman B, Vervoort G. Pathogenesis of renal microvascular complications in diabetes mellitus [J]. Neth J Med, 2002, 60(10) :390-396.

[9] Huang Y, Border W A, Yu L, et al. A PAI-1 mutant, PAI-1R, slows progression of diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(2) :329-338.

[10] Park I S, Kiyomoto H, Abboud S L, et al. Expression of transforming growth factor-beta and type IV collagen in early streptozotocin-induced diabetes [J]. Diabetes, 1997, 46(3) :473-480.

[11] Davis G E, Senger D R. Endothelial extracellular matrix: biosynthesis, remodeling, and functions during vascular morphogenesis and neovessel stabilization [J]. Circ Res, 2005, 97(11) :1093-1107.

[12] The British Pharmacopoeia Commission. BP. 2012 [S]. British; 2012; 440.

[13] Rutledge J C, Ng K F, Aung H H, et al. Role of triglyceride-rich lipoproteins in diabetic nephropathy [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(6) :361-370.

[14] Zhao M, Zhang Z, Ding Y, et al. Astragalus polysaccharide improves palmitate-induced insulin resistance by inhibiting PTP1B and NF- κ B in C2C12 myotubes [J]. Molecules, 2012, 17(6) :7083-7092.

[15] Baek G H, Jang Y S, Jeong S I, et al. Rehmannia glutinosa suppresses inflammatory responses elicited by advanced glycation end products [J]. Inflammation, 2012, 35(4) :1232-1241.

[16] Ji H Y, Liu K H, Kong T Y, et al. Evaluation of DA-9801, a new herbal drug for diabetic neuropathy, on metabolism-mediated interaction [J]. Arch Pharm Res, 2013, 36(1) :1-5.

[责任编辑 周冰冰]