

# 杞菊地黄丸对糖尿病大鼠肾脏的保护作用

陈宇, 李华\*

(郑州大学第一附属医院老年科, 郑州 450052)

**[摘要]** 目的:探讨杞菊地黄丸(QJDH)对糖尿病大鼠肾脏的保护作用及其机制。方法:ip 链脲佐菌素建立大鼠糖尿病模型。将 32 只 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、QJDH 高、低剂量组(2, 1 g·kg<sup>-1</sup>), 每组 8 只。确认造模成功(72 h)后开始 ig 药物, 1 次/d, 连续 14 d。观察大鼠一般情况, 测定血糖、肾系数、24 h 尿蛋白、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)。结果:QJDH 能够明显改善糖尿病大鼠一般情况, 减少 24 h 尿蛋白, SCr, BUN, 降低肾组织中 MDA 含量, 增强肾组织中 SOD 活性。QJDH 高剂量组与模型组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。结论:杞菊地黄丸能缓解糖尿病大鼠肾组织氧化应激状态, 从而减轻糖尿病所引起的肾脏损伤。

**[关键词]** 杞菊地黄丸; 糖尿病; 肾功能; 氧化应激

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)19-0251-03

**[DOI]** CNKI:11-3495/R.20110809.1704.002 **[网络出版时间]** 2011-08-09 17:04

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20110809.1704.002.html>

**[收稿日期]** 2011-05-24

**[通讯作者]** \*李华, 硕士研究生导师, 从事老年内分泌科疾病的诊治, E-mail: lihuazu@126.com

- [10] Tryggvason K, Patrakka J, Wartiovaara J. Hereditary proteinuria syndromes and mechanisms of proteinuria [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(13):1387.
- [11] Pettersson F K, Forsblom C, Perola M, et al. Polymorphisms in the nephrin gene and diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(4):1205.
- [12] 杨维娜, 于琳华, 钱亦华, 等. 阿霉素肾病大鼠模型动态变化及其足细胞数量和 nephrin 的表达变化 [J]. *中山大学学报: 医学科学版*, 2009, 30(5):512.
- [13] Hingorani S R, Finn L S, Kowalewska J, et al. Expression of nephrin in acquired forms of nephrotic syndrome in childhood [J]. *Pediatr Nephrol*, 2004, 19(3):300.
- [14] Ahn Y M, Kim S K, Lee S H, et al. Renoprotective effect of tanshinone II<sub>A</sub>, an active component of *Salvia Miltiorrhiza*, on rats with chronic kidney disease [J]. *Phytother Res*, 2010, 24(12):1886.
- [15] Fujigaki Y, Watanabe T, Ikegaya N, et al. Immunoelectron microscopic study on type I, II and III TGF- $\beta$  receptors on visceral glomerular epithelial cells in relation to glomerular basement membrane alterations in proteinuric rats [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(2):191.
- [16] Chen S, Jim B, Ziyemeh F N, et al. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build up [J]. *Semin Nephrol*, 2003, 23(6):532.
- [17] Russo L M, del Re E, Brown D, et al. Evidence for a role of transforming growth factor (TGF)-beta 1 in the induction of postglomerular albuminuria in diabetic nephropathy: amelioration by soluble TGF-beta type II receptor [J]. *Diabetes*, 2007, 56(2):380.
- [18] 周儒兵, 刘明华, 何海霞. 丹参酮 II<sub>A</sub> 磺酸钠注射液对糖尿病大鼠肾脏的保护作用 [J]. *中国药业*, 2008, 17(13):7.
- [19] Tang J H, Zhan C Y. Inhibitive effects of tanshinone II<sub>A</sub> on renal interstitial fibrosis in rats [J]. *J Appl Clin Pediatr*, 2009, 24(5):392.
- [20] Asanuma K, Shirato I, Ishidoh K, et al. Selective modulation of the secretion and proteinases and their inhibitors by growth factors in cultured differentiated podocytes [J]. *Kidney Int*, 2002, 62(3):822.

[责任编辑 邹晓翠]

# Protective Effect of Qiju Dihuang Wan on Kidney Injury in Diabetic Rats

CHEN Yu, LI Hua\*

(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, China)

**[Abstract]** **Objective:** To explore the protective effect and mechanism of Qiju Dihuang Wan (QJDH) on kidney in diabetic rats. **Method:** Rat diabetic model was set up by intraperitoneal injection of streptozotocin. Thirty-two SD rats were randomly divided into normal group, model group, QJDH high and low dose group ( $2, 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), and each group contained eight rats. The daily treatments were started at 72 h after model establishment, and lasted for 4 weeks. The general state of rats was observed. Blood sugar, kidney weight/body weight index, 24 h urine protein, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) were measured by different methods. **Result:** QJDH was able to obviously ameliorate the general state of diabetic rats, reduce 24 h urine protein, SCr and BUN content, decrease MDA content and increase SOD activity in kidney tissue. **Conclusion:** QJDH can relieve the oxidative stress of kidney tissue, and lighten kidney injury induced by diabetes mellitus in diabetic rats.

**[Key words]** Qiju Dihuang Wan; diabetes mellitus; kidney function; oxidative stress

杞菊地黄丸具有滋肾养肝之功效。现代药理研究显示杞菊地黄丸具有降血糖、降血压、抗氧化、抗炎、增强免疫力等多种活性。高血压合并糖尿病患者服用杞菊地黄丸 4 周后, 血压降低, 胰岛素抵抗减少; 长期服用杞菊地黄丸可防治 2 型糖尿病背景型视网膜病变, 以上均表明杞菊地黄丸不仅能够降血糖, 对糖尿病的并发症也有较好的疗效<sup>[1-2]</sup>。代波等<sup>[3]</sup>指出, 杞菊地黄丸与美吡哒联合应用可治疗老年期肝肾阴虚型 2 型糖尿病, 但其在糖尿病中是否具有肾脏保护作用及作用相关机制尚未见文献报道。

## 1 材料

**1.1 药品与试剂** 杞菊地黄丸购于北京同仁堂科技发展股份有限公司制药厂(批号 100105), 链脲佐菌素购自 Sigma 公司, 丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)试剂盒、考马斯亮蓝试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

**1.2 仪器** 血糖仪(罗氏公司), AU-5400 全自动生化分析仪(Olympus 公司), AR-2140 型 1/万电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司), TGL 16M 离心机(湖南凯达科学仪器有限公司), 多功能酶标仪(Thermo 公司)。

**1.3 动物** 清洁级雄性 SD 大鼠, 体重 230 ~ 250 g, 由郑州大学实验动物中心提供, 合格证号 410116。

## 2 方法

**2.1 造模、分组与给药** 大鼠禁食 12 h 后, ip 60

$\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  新鲜配制的链脲佐菌素(临用前以  $0.1 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ , pH 4.2 的柠檬酸缓冲溶液配制), 于注射链脲佐菌素 72 h 后取大鼠尾静脉血测血糖, 凡血糖  $\geq 16.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$  确定为造模成功。另 8 只大鼠, ip 柠檬酸缓冲溶液作为正常组。将 32 只大鼠随机分为正常组、模型组、杞菊地黄高、低剂量 ( $2, 1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 组, 每组 8 只。大鼠于造模后 72 h 开始 ig 药物, 1 次/d, 连续 14 d。正常组和模型组大鼠给予等量玉米油 ( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )。

## 2.2 观测指标

**2.2.1 大鼠一般情况** 观察各组大鼠精神状态、行为、毛色、尿量等变化。

**2.2.2 测定肾系数与生化指标** 给药结束后, 尾静脉取血, 分别测定空腹血糖, 血清 SCr, BUN, 检测 24 h 尿蛋白。取血后处死动物, 迅速打开腹腔, 摘取左、右肾脏, 用生理盐水冲洗肾脏, 擦干后称质量, 计算肾系数。取右肾皮质, 加冰生理盐水制成 10% 肾组织匀浆,  $3\ 000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 15 min, 取上清, 按试剂盒说明书测定 MDA 含量、SOD 活性以及蛋白含量。

**2.3 统计分析** 用 SPSS 18.0 软件进行统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用单因素方差分析, 两两比较采用 LSD 法,  $P < 0.05$  为具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对糖尿病大鼠一般情况的影响** 正常组大鼠在实验期间进食正常, 反应灵敏, 毛色有光泽, 无不

良症状出现。模型组大鼠均有不同程度的多食、多饮、多尿、消瘦等症状,活动减少,毛色不佳,精神萎靡。杞菊地黄丸各组大鼠上述症状明显减轻。

**3.2 对糖尿病大鼠空腹血糖和肾脏系数的影响** 与正常组比较,模型组大鼠空腹血糖水平、肾系数明显增高( $P < 0.01$ )。杞菊地黄丸组大鼠血糖水平、肾系数较模型组降低,其中高剂量组同模型组比较有显著性差异( $P < 0.01$ )。见表1。

表1 杞菊地黄丸对空腹血糖和肾脏指数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	空腹血糖/ $mmol \cdot L^{-1}$	肾系数/ $mg \cdot g^{-1}$
正常	-	6.55 ± 0.69 <sup>2)</sup>	2.69 ± 0.35 <sup>2)</sup>
模型	-	19.43 ± 2.10	5.40 ± 0.75
杞菊地黄	2	11.32 ± 1.65 <sup>2)</sup>	3.65 ± 0.48 <sup>2)</sup>
	1	18.06 ± 1.95	5.28 ± 0.71

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表2~3同)。

**3.3 对糖尿病大鼠肾功能的影响** 与正常组比较,模型组大鼠SCr, BUN, 24 h尿蛋白水平显著升高( $P < 0.01$ )。与模型组比较,杞菊地黄丸高、低剂量组SCr, BUN, 24 h尿蛋白水平明显下降( $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$ )。见表2。

表2 杞菊地黄丸对肾功能的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	SCr	BUN	24 h尿蛋白
		/ $\mu mol \cdot L^{-1}$	/ $mmol \cdot L^{-1}$	/ $mg$
正常	-	48.69 ± 5.45 <sup>2)</sup>	7.01 ± 1.02 <sup>2)</sup>	7.65 ± 1.18 <sup>2)</sup>
模型	-	77.87 ± 8.63	11.93 ± 1.26	22.13 ± 2.20
杞菊地黄	2	63.48 ± 6.79 <sup>2)</sup>	8.99 ± 1.21 <sup>2)</sup>	11.72 ± 1.56 <sup>2)</sup>
	1	68.48 ± 7.68 <sup>1)</sup>	10.54 ± 1.13 <sup>1)</sup>	19.68 ± 2.04 <sup>1)</sup>

**3.4 对糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响** 与正常组比较,模型组大鼠肾组织中MDA含量明显升高,SOD活性显著降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,杞菊地黄丸高剂量组MDA含量明显降低,SOD活性显著增强( $P < 0.01$ ),杞菊地黄丸低剂量组MDA, SOD两指标虽有改善,但无统计学差异。见表3。

表3 杞菊地黄丸对肾组织MDA含量和SOD活性的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	SOD	MDA
		/ $U \cdot mg^{-1}$	/ $nmol \cdot mg^{-1}$
正常	-	172.99 ± 13.55 <sup>2)</sup>	2.69 ± 0.35 <sup>2)</sup>
模型	-	133.48 ± 10.69	5.40 ± 0.75
杞菊地黄	2	153.72 ± 12.62 <sup>2)</sup>	3.65 ± 0.48 <sup>2)</sup>
	1	144.80 ± 14.95	5.28 ± 0.71

## 4 讨论

由胰岛素缺乏或胰岛素耐受所引起的糖尿病是一种慢性代谢性疾病,常伴随着各种严重的并发症。糖尿病肾病是糖尿病最主要的并发症之一。糖尿病

中肾脏病理变化表现为肾小球膜细胞增殖、细胞外基质蛋白蓄积、肾小球毛细血管壁肥厚、肾小管间质纤维化、肾小球硬化和肾脏内皮功能异常等<sup>[4-5]</sup>。目前,血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂在糖尿病中被用于改善肾功能。然而,越来越多的证据显示它们仅在糖尿病肾病早期有效,而不能有效地控制晚期症状。本试验中,采用腹腔注射链脲佐菌素制备糖尿病模型后,大鼠肾系数,SCr, BUN, 24 h尿蛋白水平明显升高,表明糖尿病中存在着肾脏损伤。高、低剂量的杞菊地黄丸均能降低以上指标,说明杞菊地黄丸能够改善肾功能。

在糖尿病发展过程中,糖代谢紊乱刺激肾组织内葡萄糖自动氧化、蛋白非酶糖化,促使大量活性氧生成。同时,肾组织中的抗氧化酶发生糖化或氧化,超氧化物歧化酶、过氧化氢、谷胱甘肽过氧化物酶等活性显著降低,肾组织处于氧化应激状态<sup>[6-7]</sup>。研究结果显示,与正常大鼠比较,糖尿病大鼠肾组织中的MDA含量明显增加,SOD活性明显降低,证实了糖尿病大鼠肾组织内氧化应激状态加剧。杞菊地黄丸能有效地降低大鼠肾组织MDA含量,提高SOD活性。杞菊地黄丸能有效改善肾功能,缓解氧化应激状态可能是其在糖尿病中发挥肾脏保护作用的关键机制之一,但其分子机制还有待进一步研究。

## [参考文献]

- [1] 刘立群.杞菊地黄丸治疗高血压合并糖尿病50例[J].陕西中医,2009,30(11):1492.
- [2] 何扳龙,唐艳平,庄光波,等.杞菊地黄丸治疗2型糖尿病背景型视网膜病变的近、远期疗效观察[J].中国医药导报,2009,6(24):83.
- [3] 代波,欧之洋.杞菊地黄丸对老年期肝肾阴虚型2型糖尿病的治疗作用[J].中医药临床杂志,2005,17(6):544.
- [4] Schrijvers B F, Vriese A S, Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines[J]. Endo Rev, 2004, 25(6):971.
- [5] Kanwar Y S, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression [J]. Exp Biol Med, 2008, 233(1):4.
- [6] Ha H, Kim K H. Pathogenesis of diabetic nephropathy: the role of oxidative stress and protein kinase C [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999, 45(2/3):147.
- [7] 宿世震,邢冬杰.氧化应激与糖尿病肾病[J].中国实用医药,2008,3(3):138.

[责任编辑 何伟]