

## 莽精补肾胶囊对糖尿病大鼠肾脏损害的抑制作用

马会霞<sup>1\*</sup>, 柳月娟<sup>1</sup>, 李洁<sup>1</sup>, 韩淑英<sup>2</sup>

(1. 河北联合大学中医学院, 河北 唐山 063000; 2. 河北联合大学药理学教研室, 河北 唐山 063000)

**[摘要]** 目的: 观察莽精补肾胶囊(QJBS)对糖尿病大鼠肾脏损害的影响。方法: 用 30 mg·kg<sup>-1</sup>链脲佐菌素(STZ)和高脂饲料法诱导建立糖尿病大鼠模型。将 SD 大鼠随机分为模型对照组、消渴丸组、莽精补肾胶囊高低剂量组, ig 给药, 每天 1 次, 连续 8 周, 观察各组大鼠 24 h 尿微量蛋白排泄率、血、尿肌酐和内生肌酐清除率的情况。结果: 与模型组比较, 各药物治疗组均能明显降低 24 h 尿微量蛋白排泄率和血肌酐含量( $P < 0.01$ ), 而增加尿肌酐排泄量和尿肌酐清除率( $P < 0.01$ )。QJBS 高剂量组肾小球形态接近正常, 肾小管无明显病变, 间质炎症亦不明显; QJBS 低剂量组间质炎症不明显, 但仍有肾小球萎缩病变, 肾小管接近正常。结论: QJBS 对 STZ 所致糖尿病大鼠肾脏损害具有一定抑制作用。

**[关键词]** 莽精补肾胶囊; 补肾; 2 型糖尿病

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)12-0156-03

## Qiaojing Bushen Capsule's Suppression Action on Kidney Harmin Rat of Diabetele Modele

MA Hui-xia<sup>1\*</sup>, LIU Yue-juan<sup>1</sup>, LI Jie<sup>1</sup>, HAN Shu-ying<sup>2</sup>

(1. Hebei United University Traditional Chinese Medicine College, Tangshan 063000, China;

2. Hebei United University Pharmacology Faculty Working office, Tangshan 063000, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of Qiaojing Bushen capsule(QJBS) on the kidney harmin rats of diabetes models. **Method:** Diabetes rats model are established by 30 mg·kg<sup>-1</sup> streptozocin(STZ) and the high fat feed. The SD rats were randomly divided into four groups: model control group, Xiaokewan-treated group, high-doses QJBS group and low-doses group QJBS group. Filling the stomach with the medicine, once a day, continuously 8 weeks, we observed 24 h urinary albumin excretion rate(UAER) excretion rate and the blood and urinates creatinine and the endogenous endogenous percentage clearance in rats of each group. **Result:** Compared with the model group, medicinal treatment group can reduce 24 h UAER excretion rate obviously and the blood endogenous content, but increases the urine endogenous excretion quantity and the urine endogenous percentage clearance. QJBS and other medicinal groups can improve the kidney pathological change in varying degree. QJBS low dosage group's function was not remarkable. **Conclusion:** QJBS could inhibit mice kidney damage induced by STZ of type 2 DM.

**[Key words]** Qiaojing Bushen capsule; invigorate the kidney; type 2 diatetes mellitus

中医学认为糖尿病的病机主要以阴虚为本燥热为标, 病变的脏腑在肺、胃、肾, 而以肾为关键。《灵枢·五变篇》即有“肾虚则善病消瘵”的记载。前期

研究表明莽精补肾胶囊(QJBS)有改善糖尿病大鼠血糖及糖耐量的作用<sup>[1-3]</sup>。本实验采用大鼠高脂饲料喂养加 ip 链脲佐菌素(STZ)建立 2 型糖尿病模型<sup>[1-3]</sup>, 用 QJBS 对糖尿病大鼠进行干预治疗, 旨在观察 QJBS 对糖尿病大鼠肾脏损害的抑制作用。

### 1 材料

**1.1 动物** 清洁级雄性 SD 大鼠(180~200 g), 由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号

**[收稿日期]** 20101113(003)

**[基金项目]** 唐山市科技局课题(10150204A-12)

**[通讯作者]** \* 马会霞, 讲师, 硕士学位, 从事中医药防治糖尿病的研究, E-mail: mahuixia107@163.com

SCXK(京)2009-0001,高脂饲料由北京维通利华实验动物有限公司提供,合格证号:SCXK(京)2007-0007。

**1.2 药品及试剂** 复方莽精补肾胶囊采用公知的中药胶囊制备方法制作,各中药组分的质量百分比如下:生地黄 16.7%,黄精 22.1%,女贞子 11.1%,玄参 16.7%,菟丝子 16.7%,荞麦全草 16.7%(唐山市中医院制剂科加工)、消渴丸(广州中一药业有限公司,批号 07100213)、链脲佐菌素(STZ)(西格玛奥德里奇上海贸易有限公司,批号 S-0130)、康博士血糖试纸(上海罗氏诊断产品有限公司,S09A 09202)。

**1.3 主要仪器** 血糖仪、Motic Med 6.0 数码医学图像分析系统(北京航空航天大学)。

**2 方法**

**2.1 糖尿病大鼠模型<sup>[1-3]</sup>** 将健康雄性 SD 大鼠,适应性饲养 1 周后,随机取 12 只作为正常对照组(NC),普通饲料喂养。其余大鼠高脂饲料喂养 2 周后,禁食 18 h,ip STZ 30 mg·kg<sup>-1</sup>建立大鼠糖尿病模型,STZ 临用前用 0.1 mol·L<sup>-1</sup>的柠檬酸-柠檬酸钠溶液(pH 4.3)稀释至 1%,避光放在冰板上,快速 ip。同时正常对照组 ip 柠檬酸-柠檬酸钠溶液。1 周后同法同剂量再次 ip STZ。末次 ip STZ 1 周后,测空腹血糖 ≥10 mmol·L<sup>-1</sup>,同时用毛细血管法测胰岛素敏感性明显降低者作为造模成功。

符合模型标准的 60 只大鼠,按血糖水平随机分为 4 组:模型对照组 15 只,ig 蒸馏水 20 mL·kg<sup>-1</sup>; QJBS 高、低剂量组各 15 只;分别 ig 用蒸馏水配制的 QJBS 溶液 20 mL·kg<sup>-1</sup>,给药量分别为 1.2、0.6

g·kg<sup>-1</sup>(按生药量计算);消渴丸组 15 只;ig 用蒸馏水配置的消渴丸溶液 20 mL·kg<sup>-1</sup>,给药量 0.8 g·kg<sup>-1</sup>;正常对照组,ig 蒸馏水 20 mL·kg<sup>-1</sup>。上述各组大鼠均每天给药 1 次,连续 8 周。每周测量大鼠体重,并根据体重调整用量。

**2.2 检测指标** 检测大鼠 24 h 尿微量蛋白排泄率(UAER)、血、尿肌酐和内生肌酐清除率(Ccr);制作肾组织病理切片 HE 染色,光镜下对其细胞及其间质的改变进行观察分析。用北航医学图像分析软件测定平均肾小球面积:于每张病理切片上选测 12 个完整肾小球,顺序由皮质到髓质,其中皮质及髓质部分别选测 6 个,12 个肾小球面积中去除 1 个最大值,去除 1 个最小值,最后均数为平均肾小球面积,面积值越大表明肿胀程度越大。

**2.3 统计学处理** 用 SPSS 11.5 统计软件包进行分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间均数比较用 *q* 检验。*P* < 0.05 有统计学意义。

**3 结果**

**3.1 QJBS 对大鼠 24 h 尿微量蛋白排泄率、血、尿肌酐和内生肌酐清除率的影响** 在实验过程中,模型组、消渴丸各死亡 2 只,QJBS 高、低组各死亡 1 只,可能与大鼠血糖过高或并发感染出现严重脓肿有关。结果显示模型组 24 h 尿微量蛋白排泄率和血肌酐明显高于正常对照组,而尿肌酐和内生肌酐清除率却明显低于正常对照组。与模型组比较,各药物治疗组均能明显降低 24 h 尿微量蛋白排泄率和血肌酐含量(*P* < 0.01),而增加尿肌酐排泄量和尿肌酐清除率(*P* < 0.01)(表 1)。

表 1 QJBS 对大鼠 24 h 尿微量蛋白排泄率、血、尿肌酐和内生肌酐清除率的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 / g·kg <sup>-1</sup>	<i>n</i>	24 h UAER / mg	血肌酐 / μmol·L <sup>-1</sup>	尿肌酐 / μmol·L <sup>-1</sup>	Ccr / mL·h <sup>-1</sup>
正常	-	12	0.36 ± 0.09	104.8 ± 8.4	11429.4 ± 412.9	186.5 ± 12.9
模型	-	13	0.76 ± 0.07	142.8 ± 19.7	1187.9 ± 132.5	71.2 ± 17.1
消渴丸	0.8	13	0.65 ± 0.08 <sup>1)</sup>	125.3 ± 16.2 <sup>1)</sup>	2208.6 ± 312.7 <sup>1)</sup>	116.3 ± 19.5 <sup>1)</sup>
QJBS	0.6	14	0.64 ± 0.09 <sup>1)</sup>	134.4 ± 19.5 <sup>1)</sup>	2175.5 ± 217.4 <sup>1)</sup>	116.2 ± 20.4 <sup>1)</sup>
	1.2	14	0.63 ± 0.08 <sup>1)</sup>	118.5 ± 18.8 <sup>1)</sup>	2189.1 ± 349.3 <sup>1)</sup>	105.7 ± 18.9 <sup>1)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup>*P* < 0.01(表 2 同)。

**3.2 各组大鼠肾组织形态学改变** QJBS 组对大鼠肾组织的平均肾小球面积有改善作用,与模型组比较 *P* < 0.01(表 2)。模型组肾小球明显增大、肿胀、充血,肾小囊变窄,基底膜增厚,肾小球系膜区增宽,少数肾小球出现轻度硬化;部分肾小管出现细胞大、

空泡变性,管腔变窄;肾间质部分小血管玻璃样变性,部分可见间质纤维化。经治疗阳性药物组和 QJBS 治疗组的肾小球结构也有类似的病理改变,但明显较模型组减轻。尤其是 QJBS 高剂量组,肾小球形态接近正常,肾小管无明显病变,间质炎症亦不明

表 2 QJBS 对大鼠平均肾小球面积的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 $/g \cdot kg^{-1}$	n	肾小球面积 $/\mu m^2$
正常	-	12	198.8 ± 24.5
模型	-	13	522.6 ± 35.4
消渴丸	0.8	13	355.7 ± 21.5
QJBS	0.6	14	352.3 ± 30.4 <sup>1)</sup>
	1.2	14	341.6 ± 25.3 <sup>1)</sup>

显;QJBS 低剂量组间质炎症不明显但仍有肾小球萎缩病变,肾小管接近正常(图 1)。

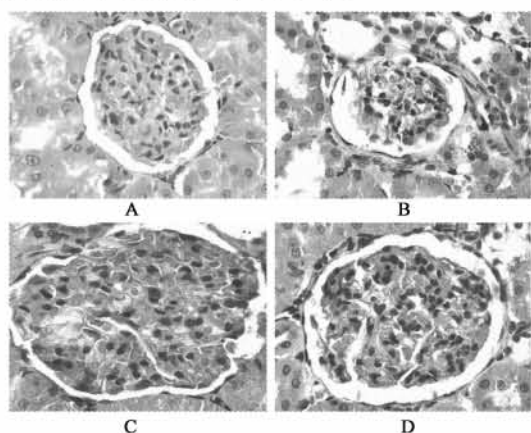


图 1 大鼠肾组织形态学改变(HE, ×400)

A. 正常组;B. 模型组;C. QJBS 0.6  $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组;  
D. QJBS 1.2  $g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ 组;

#### 4 讨论

糖尿病其病本为肾阴不足,影响藏精。由于精微物质的丢失,濡养五脏之源减少,造成肺胃津亏,肾阴暗耗,阴虚无力以制阳,阳气燥动而生内热。因此肾虚型糖尿病及常见并发症糖尿病肾病多从肾进行论治<sup>[4-5]</sup>。本实验采用国际上常用的 ip 链脲佐菌素方法,建立糖尿病模型。近年来的研究认为在高血糖状态下,肾脏组织易受到损伤,是肾脏对糖尿病代谢紊乱过度代偿作用的结果。在糖尿病高血糖状态下,肾脏对机体的糖代谢转运功能亢进,这本身是机体代偿性的维持葡萄糖平衡的一种反应,但是过量的葡萄糖集中在肾脏组织是引起糖尿病肾病的根本原因。QJBS 以补肾为基础,主要由黄精、生地黄、

玄参、菟丝子、女贞子和荞麦全草组成<sup>[6-8]</sup>,其中荞麦全草甘凉,入脾胃大肠经,降气宽肠;药理研究表明荞麦总黄酮有明显的降糖作用<sup>[9-10]</sup>。黄精味甘性平,补气养阴、健脾、润肺、益肾;生地黄味甘微苦性寒,补肾滋阴清热。全方作用于全身多个脏器、系统,尤其是对肾脏的作用显著,并非单一的降低血糖,而是发挥整体调节作用达到治疗 2 型糖尿病的目的。实验结果表明对糖尿病大鼠 24 h 尿微量蛋白排泄率、血、尿肌酐、内生肌酐清除率和肾脏形态学改变有改善作用,由此可见,QJBS 对糖尿病大鼠肾损害有明显抑制作用。

#### [参考文献]

- [1] 张芳林,李果,刘优萍,等.长期高脂饮食加小剂量链脲佐菌素建立人类普通 2 型糖尿病大鼠模型的研究[J].中国实验动物学报,2003,11(3):138.
- [2] Park S H, Maros S P, Zhou Z, et al. Neointimal hyperplasia after arterial injury is increased in a rat model of non-insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Circulation, 2001,104(7):815.
- [3] 朱禧星.现代糖尿病学[M].上海:上海医科大学出版社,2000:252.
- [4] 王自润.肾虚在消渴发病中的作用[J].中华中医药学刊,2008,26(7):1403.
- [5] 李松林,王米渠,杨宇琦,等.2 型糖尿病肾虚证分型研究[J].浙江中西医结合杂志,2009,19(1):51.
- [6] 胡敏,王琴,周晓东,等.黄精药理作用研究进展及其临床应用[J].广东药学,2005,15(5):68.
- [7] 郭立忠,张悦.女贞子的化学成分及药理作用[J].长春中医药大学学报,2008,24(6):662.
- [8] 李道中,彭代银,徐先祥,等.菟丝子多糖降糖作用机制研究[J].中华中医药学刊,2008,26(12):2717.
- [9] 韩淑英,张宝忠,朱丽莎,等.荞麦花总黄酮对实验性大鼠 II 型糖尿病高脂血症的防治作用[J].中国药理学通报,2003,19(4):477.
- [10] 韩淑英,陈晓玉,王志路,等.荞麦花总黄酮对体内外蛋白质非酶糖基化的抑制作用[J].中国药理学通报,2004,20(11):1242.

[责任编辑 聂淑琴]