

• 药理 •

糖微康对糖尿病大鼠肾功能保护作用的实验研究*

林 兰,倪 青,刘喜明,张润云,薛柳华,王兆礼,楚晓燕
(中国中医研究院广安门医院,北京 100053)

摘要: 观察糖微康胶囊对糖尿病模型大鼠肾脏病变的影响。结果表明:糖微康可减轻肾小球的高灌注、高滤过,减轻非酶糖基化,调节脂代谢,抗脂质过氧化损伤,从而抑制肾小球系膜细胞增生和系膜基质分泌,延缓肾小球纤维化、硬化进程,保护肾功能。

关键词: 糖微康胶囊;糖尿病大鼠;肾脏病变

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2000)01-0022-03

Experimental Study on Protection of Renal Function by Tangweikang Capsule in Diabetic Rats

LIN Lan, NI Qing, LIU Xi-ming, ZHANG Run-yun,

XUE Liu-hua, WANG Zhao-li, CU Xiao-yan

(Guanganmen Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100053)

Abstract: The effect of Tangweikang capsule on nephroses was observed in diabetic rats. The result indicated that Tangweikang capsule could improve nephroses of high infusion and high filtration in glomerulus, inhibit non-enzyme glycosylation, regulate lipid metabolism and protect against peroxide damage. It can inhibit mesangial cell proliferation and mesenteric matrix secretion, delay the fibrosis of glomerulus and preserve renal function.

Key words: Tangweikang capsule; diabetic rats; nephroses

本实验成功地制备了糖尿病大鼠动物模型,以具有益气养阴、活血化瘀功效的糖微康胶囊为治疗药物,以开博通为西药对照药,观察糖微康胶囊的药效及作用机制,探讨糖微康胶囊对糖尿病大鼠肾功能的保护作用。现总结报告如下。

1 材料与方法

1.1 动物与试剂 (1) 动物: 雄性 Wistar 大鼠,体重 180~200g,购自中国医学科学院实验动物繁殖场。适应性饲养 7d,尿检阴性,健康状况良好。高脂动物饲料由北京九江饲料厂提供。(2) 试剂: 链脲佐菌素 (Streptozocin, STZ) Sigma 公司提供。尿白蛋白、尿糖

蛋白、尿 β_2 微球蛋白放免药盒北京瑞福生物技术制品公司提供。(3) 仪器: 自动生化仪 (日立 7150 型)、尿电脑分析仪 (日立 MA4210 型)、721 型分光光度计 (上海)、全自动免疫发光仪 (LKB-1250 型)。

1.2 实验模型 (1) 糖尿病模型的制备: 健康成年 Wistar 雄性大鼠 36 只,按 55mg/kg 腹腔注射 2% 枸橼酸钠缓冲液 (pH4.2) 配制的 STZ。48h 后取血,留取 24h 尿。如达到下列条件即认为糖尿病动物模型成立: ①空腹血糖 > 14mmol/L。②尿量 > 正常尿量的 50%。(正常大鼠尿量为 10~15ml/d) ③尿糖强阳性。(2) 实验药物 ①中药糖微康胶囊

* 基金项目: 国家“九五”攻关课题(96-906-07)

(由太子参、黄芪、丹参等组成), 中国中医研究院广安门医院制剂室提供。②西药开博通片, 中美上海施贵宝制药有限公司提供。(3) ①动物分组: 糖尿病模型大鼠随机分为: 模型组 6 只; 中药大、中、小剂量组各 6 只。开博通组 6 只。另设正常对照组 6 只。②给药方法: 成模 3d 后即开始给药, 连续给药 12 周。中药大、中、小剂量治疗组: 将糖微康胶囊配成混悬液, 分别按成人每公斤体重的 60 倍 (6.6g/kg/d)、30 倍 (3.3g/kg/d)、20 倍 (2.2g/kg/d) 灌胃, 每日 1 次。开博通对照组: 开博通 0.83mg/kg/d (相当于成人 50mg/d), 灌胃, 每日上午 8~9 点 1 次。模型组: 2ml/只生理盐水, 灌胃, 每日 1 次。正常组: 不作任何处理。以上各组均自由取食, 自由饮水。各组动物给药前体重、血糖、尿系列微量蛋白、血脂等指标检测, 组间比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 具有可比性。(4) 观察指标: ①一般情况, 包括精神状态, 饮食, 毛色, 体重等。②尿微量白蛋白排泄率 (UAER)、尿糖蛋白 (THP)、尿 β_2 -微球蛋白 (β_2 -MG): 采用放免法测定。③尿糖、尿蛋白定量: 采用试纸法测定。④血糖及血生化: 采用自动生化分析仪测定。⑤糖化血红蛋白 (HBA1c): 亲和层析法测定。

1.3 统计方法 配对 t 检验和方差分析。

2 结果

2.1 一般情况 正常组大鼠体重增长明显, 精神状态良好, 动作自如, 反应灵敏, 毛皮有光泽。糖尿病模型大鼠明显消瘦, 多饮多尿、精神萎靡, 反应迟钝, 毛竖无光泽, 动作迟缓, 弓背蛇体, 汗出, 有 2 只视力下降, 2 只白内障。西药组: 精神状态较差, 动作稍迟缓, 反应欠灵活, 3 只白内障。中药各治疗组: 精神状态均良好, 无白内障及足坏死, 动作自如, 反应灵敏度较正常组稍差。

2.1.1 实验 4.8、12 周大鼠体重的变化 模型组大鼠体重较正常组明显减轻 ($P <$

0.05)。中药大、中、小剂量组的大鼠体重较西药组及模型组明显增加, 组间比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。说明糖微康胶囊可显著改善糖尿病大鼠的营养状况, 从而减轻病情, 增加体重。

2.1.2 实验 4.8、12 周大鼠饮水量的变化 模型组大鼠饮水量较正常组明显增多 ($P < 0.05$)。中药大、中、小剂量组大鼠的饮水量较西药组及模型组明显减少, 组间比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。说明糖微康胶囊可显著抑制糖尿病大鼠多饮的现象。

2.1.3 实验 4.8、12 周大鼠尿量的变化 模型组大鼠尿量较正常组明显增多 ($P < 0.05$)。中药大、中、小剂量组大鼠的尿量较西药组及模型组明显减少, 组间比较有显著性差异 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。说明糖微康胶囊可显著抑制糖尿病大鼠多尿的作用。

2.2 尿液检测 (1) 24h 尿糖定量变化比较 (表 1)。

表 1 各组 24h 尿糖定量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	4 周	8 周	12 周
模型组	907.5 $\pm$ 56.3	944.4 $\pm$ 39.5	1089.5 $\pm$ 43.3
开博通	897.1 $\pm$ 41.2	1033.1 $\pm$ 57.4	1131.1 $\pm$ 36.3
中药大	838.8 $\pm$ 16.6 ^{*△}	1051.3 $\pm$ 17.1 ^{**}	1049.3 $\pm$ 12.9 ^{*△}
中药中	884.7 $\pm$ 21.5 [*]	1009.2 $\pm$ 8.8 [*]	1054.3 $\pm$ 13.5 ^{*△}
中药小	870.4 $\pm$ 28.4 [*]	1027.6 $\pm$ 37.4 [*]	1120.4 $\pm$ 9.8

与模型组比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与开博通组比较[△] $P < 0.05$ (以下同)。

(2) 24h 尿蛋白定量比较 (表 2)。

表 2 各组 24h 尿蛋白定量比较 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	4 周	8 周	12 周
模型组	38.0 $\pm$ 2.6	41.3 $\pm$ 2.8	47.3 $\pm$ 2.8
开博通	35.8 $\pm$ 3.0	38.6 $\pm$ 3.3	51.1 $\pm$ 4.2
中药大	21.6 $\pm$ 2.1 ^{**△}	23.5 $\pm$ 2.4 ^{**△}	26.2 $\pm$ 1.5 ^{**△}
中药中	23.3 $\pm$ 1.9 ^{**△}	24.1 $\pm$ 3.3 ^{**△}	27.5 $\pm$ 2.2 ^{**△}
中药小	24.8 $\pm$ 2.3 ^{**△}	26.2 $\pm$ 1.4 ^{**△}	28.3 $\pm$ 1.7 ^{**△}

(3) 尿系列微量蛋白动态变化比较 (表 3)。

表3 尿系列微量蛋白动态变化比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别 (周)	UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)			THP($\mu\text{g}/\text{min}$)			尿 $\beta_2\text{-MG}(\text{ng}/\text{ml})$		
	4	8	12	4	8	12	4	8	12
模型组	56.14 $\pm$ 17.71	51.63 $\pm$ 32.09	67.43 $\pm$ 6.82	277.56 $\pm$ 43.73	83.56 $\pm$ 5.66	75.65 $\pm$ 11.97	1.04 $\pm$ 0.24	0.37 $\pm$ 0.14	0.64 $\pm$ 0.23
开博通	52.30 $\pm$ 16.12	34.67 $\pm$ 11.29	14.34 $\pm$ 6.32*	277.58 $\pm$ 27.46	82.96 $\pm$ 6.94	61.55 $\pm$ 9.01	0.91 $\pm$ 0.08	0.33 $\pm$ 0.06	0.45 $\pm$ 0.25
中药大	46.31 $\pm$ 8.00	11.48 $\pm$ 2.31* Δ	11.33 $\pm$ 5.35*	247.06 $\pm$ 39.35	56.35 $\pm$ 9.86* Δ	52.41 $\pm$ 6.62* Δ	0.73 $\pm$ 0.36	0.32 $\pm$ 0.09	0.20 $\pm$ 0.07* Δ
中药中	51.50 $\pm$ 10.87	22.23 $\pm$ 17.62	13.75 $\pm$ 3.43*	252.35 $\pm$ 40.46	62.68 $\pm$ 7.95* Δ	52.89 $\pm$ 9.73*	0.79 $\pm$ 0.04* Δ	0.29 $\pm$ 0.11	0.27 $\pm$ 0.12*
中药小	54.85 $\pm$ 6.29	28.33 $\pm$ 17.05	15.07 $\pm$ 3.24*	266.33 $\pm$ 39.54	66.71 $\pm$ 9.62* Δ	60.40 $\pm$ 6.04	0.88 $\pm$ 0.12	0.35 $\pm$ 0.07	0.27 $\pm$ 0.11*

2.3 血液生化检测 (1) 空腹血糖及糖化血红蛋白测定(表4, 5)。

表4 各组空腹血糖变化比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L , $n=6$)

组别	4周	8周	12周
正常组	6.6 $\pm$ 0.3	6.2 $\pm$ 0.3	6.4 $\pm$ 0.2
模型组	29.5 $\pm$ 0.1	26.3 $\pm$ 5.6	26.3 $\pm$ 5.6
开博通	28.5 $\pm$ 3.4	23.7 $\pm$ 0.2	23.7 $\pm$ 0.1
中药大	20.2 $\pm$ 9.8*	17.4 $\pm$ 3.3* Δ	17.4 $\pm$ 2.8* Δ
中药中	26.4 $\pm$ 2.3*	20.0 $\pm$ 4.5*	19.9 $\pm$ 3.3* Δ
中药小	25.3 $\pm$ 2.3	24.2 $\pm$ 2.7	20.1 $\pm$ 1.3* Δ

表5 治疗后HBA1c的动态变化比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L , $n=6$)

组别	4周	8周	12周
正常组	5.7 $\pm$ 0.3	5.6 $\pm$ 0.2	4.7 $\pm$ 0.6
模型组	19.2 $\pm$ 1.3	17.5 $\pm$ 2.5	18.4 $\pm$ 1.3
开博通	21.5 $\pm$ 3.7	15.7 $\pm$ 2.1	16.1 $\pm$ 0.04
中药大	13.0 $\pm$ 1.2* Δ	12.5 $\pm$ 1.4* Δ	12.4 $\pm$ 1.6* Δ
中药中	17.2 $\pm$ 0.3* Δ	13.4 $\pm$ 2.2* Δ	13.5 $\pm$ 2.1* Δ
中药小	16.4 $\pm$ 2.4* Δ	15.2 $\pm$ 1.6	14.2 $\pm$ 1.3* Δ

(2) 各组肾功能、血脂变化比较(表6)。

表6 治疗12周后肾功能、血脂变化比较($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

组别	Ser ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	BUN (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
正常组	81.6 $\pm$ 4.3	6.1 $\pm$ 2.1	1.4 $\pm$ 0.5	0.8 $\pm$ 0.2	1.5 $\pm$ 0.2
模型组	219.0 $\pm$ 97.8	12.2 $\pm$ 3.2	2.6 $\pm$ 0.5	6.3 $\pm$ 1.8	0.9 $\pm$ 0.2
开博通	162.2 $\pm$ 83.0	9.0 $\pm$ 1.5	2.2 $\pm$ 0.6	4.3 $\pm$ 1.2	0.8 $\pm$ 0.2
中药大	91.5 $\pm$ 34.5	6.8 $\pm$ 1.5	1.6 $\pm$ 0.3* Δ	2.6 $\pm$ 0.7* Δ	1.1 $\pm$ 0.1* Δ
中药中	96.6 $\pm$ 25.4	7.3 $\pm$ 1.3	1.5 $\pm$ 0.3* Δ	2.9 $\pm$ 0.8* Δ	1.1 $\pm$ 0.1* Δ
中药小	109.0 $\pm$ 40.4	7.2 $\pm$ 1.9	1.6 $\pm$ 0.3* Δ	3.0 $\pm$ 0.6* Δ	1.1 $\pm$ 0.0* Δ

3 讨论与体会

糖尿病肾病其病位主要在肾, 临床多以肾气阴两虚最为突出, 瘀血为主要兼夹之邪, 贯穿病程始终^[1]。针对糖尿病肾病气阴两

虚夹瘀血的病机本质, 采用益气养阴, 活血化瘀法治疗, 可达到标本同治, 糖微康就是在此原则下组方, 结合现代科学技术研制而成。方中太子参、黄芪等药, 益气养阴, 丹参等药活血化瘀。诸药合用, 既注重整体宏观调治, 又重视局部微观治疗。临床应用和实验证实, 对糖尿病肾病有较好的疗效。

糖、脂肪、蛋白质代谢的紊乱, 是糖尿病的重要病理表现, 代谢紊乱产生的小血管微循环障碍, 是糖尿病肾病发生的重要机制。另一方面高血糖可通过蛋白非酶糖基化和肾小球高滤过两种途径, 引起糖尿病患者肾脏结构和功能的改变^[2]。因此, 改善糖脂代谢是防治糖尿病肾病的重要途径。糖微康胶囊能显著地降低糖尿病大鼠的血糖、降低尿中UAER、THP、 $\beta_2\text{-MG}$ 的排泄量, 并可改善血液高凝状态, 从而改善糖代谢, 缓解早期糖尿病肾病大鼠的肾小球高滤过及肾脏肥大, 保护和恢复肾功能。

参考文献:

- [1] 林兰. 中西医结合糖尿病学[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 1999. 394
- [2] 王秀问. 糖尿病肾病的诊治进展[J]. 中国实用内科杂志, 1995, 15(6): 361

(收稿日期: 1999-07-13)