

糖复康胶囊治疗糖尿病肾病的主要药效学研究

岳 南, 只德广, 赵益桂, 苏 雅

(天津药物研究院新药评价中心, 天津 300193)

摘要:目的 观察糖复康胶囊对糖尿病肾病的治疗作用。方法 采用糖尿病肾病、高血糖、血瘀等实验模型, 观察、测定相应的实验指标。结果 糖复康胶囊对糖尿病肾病有明显的防治作用; 降低高血糖动物的血糖; 抑制高分子右旋糖酐所致大鼠全血黏度的升高; 抑制动脉血栓形成。结论 糖复康胶囊对糖尿病肾病有明显的防治作用。

关键词:糖复康胶囊; 糖尿病肾病; 高血糖; 高黏滞血症; 血栓

中图分类号: R286.715

文献标识码: A

文章编号: 1674-5515(2009)01-0043-06

Pharmacodynamics of therapeutic effects of Tangfukang Capsula on diabetic nephropathies

YUE Nan, ZHI De-guang, ZHAO Yi-gui, SU Ya

(Center for Drug Evaluation and Research in Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China)

Abstract: **Objective** To study the therapeutic effects of Tangfukang Capsula on diabetic nephropathies (DN). **Methods** The diabetic nephropathies, hyperglycosemia, and blood stasis models were used to observe the appropriate test targets. **Results** The Tangfukang Capsula showed the preventive and therapeutic effect on DN, it could reduce the blood sugar level of the animals with hyperglycosemia, suppress the higher viscosity of whole blood by polymer dextran-induced and artery thrombosis in rat. **Conclusion** Tangfukang Capsula has obvious preventive and therapeutic effects in animals with DN.

Key words: Tangfukang Capsula, diabetic nephropathies, myperglycosemia, blood hyperviscosity, thrombosis

糖尿病肾病(diabetic nephropathies, 简称 DN) 又称糖尿病肾小球硬化症, 是糖尿病常见且难治的慢性微血管并发症之一。由 DN 引发的终末期肾功能衰竭(ESRF)已成为威胁糖尿病患者生命的首要原因, 目前尚无理想的治疗药物。因此, 寻找和开发有效的治疗 DN 的药物具有重要的现实意义。糖复康胶囊为纯中药制剂, 主要由黄芪、黄连、丹参等组成, 具有补肾益气、活血化瘀的功能, 临床主要用于治疗糖尿病肾病。根据其功能主治, 采用不同的药理模型, 从防治糖尿病肾病、降血糖、活血化瘀等几个方面, 观察糖复康胶囊的药理作用, 为临床研究提供依据。

1 材料

1.1 动物

Wistar 大鼠、昆明种小鼠, 均由天津药物研究院动物室提供, 合格证号: 津动质字第 001 号。

1.2 药品与试剂

糖复康, 棕色浸膏, 每毫升浸膏相当于 2.5 g 生药, 批号 02071501, 由天津药物研究院中药现代部提供; 四氧嘧啶, 批号 122H33211, Sigma 产品; 盐酸苯乙双胍片, 批号 031101, 浙江亚太药业股份有限公司产品; 格列本脲片, 批号 0309019, 天津力生制药股份有限公司产品; 复方丹参片, 石家庄华龙药业股份有限公司产品, 批号 20040207。葡萄糖试剂盒, 上海荣盛生物技术有限公司产品, 批号 040531; 尿蛋白试剂盒, 南京建成生物工程研究所产品, 批号 20030305; 10% 高分子右旋糖酐, 相对分子质量 30 000, 中科院血液学研究所科技公司产品, 批号 020512。尿白蛋白、胰岛素、尿微球蛋白放免药盒, 原子高科技产品有限公司产品。链脲佐菌素, Sigma 公司产品, 批号 WB12176。

1.3 仪器

TU-1800/1800S 紫外-可见分光光度计, 北京普析通用仪器有限责任公司产品。锥板黏度计,

BRL—500 E 型,日产。BT87—3 型实验性体内血栓形成测定仪,包头医学院产品。Olympus Au 640 全自动生化分析仪,日产。JC1200r 放射免疫计数仪,中佳光电公司产品。

2 方法

2.1 糖尿病肾病模型的建立、分组及给药^[1]

选用健康雄性 Wistar 大鼠 100 只,体重 190~220 g,ip 戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,在无菌条件下经背部打开腹腔,完整摘除右侧肾脏(假手术组 10 只动物只进行手术操作,不摘除右侧肾脏),然后缝合肌肉和皮肤。常规饲养 2 周后,ip 链脲佐菌素 50 mg/kg,48 h 后测定空腹血糖及尿糖。选用空腹血糖高于 14 mmol/L 及尿糖呈强阳性的动物进行分组给药。把符合规定的大鼠随机分为 6 组:假手术对照组(10 只)、模型对照组(13 只)、糖复康高剂量[8 g 生药/kg(以下简称 g/kg)]组(12 只)、糖复康中剂量(4 g/kg)组(12 只)、糖复康低剂量(2 g/kg)组(12 只)、阳性药(糖适平 15 mg/kg+洛丁新 2 mg/kg)对照组(12 只)。均 ig 给药,ig 容积均为 1 mL/100 g,模型对照组、假手术对照组均 ig 等容积的 0.5% 羟甲基纤维素钠(CMC),每天 1 次,连给 10 周。观察并测定以下指标:1)观察动物的精神状态、饮食、毛色、体质量等;2)大鼠在代谢笼中禁食不禁水,收集动物 24 h 尿液,按南京建成生物工程研究所生产的试剂盒操作说明测尿蛋白;3)用乙醚麻醉动物,眼眶毛细血管取血,离心后,按南京建成生物工程研究所生产的试剂盒操作说明测定血糖;4)试验结束,收集大鼠 24 h 尿液后,腹主动脉取血,用 Olympus Au640 全自动生化分析仪测定尿肌酐、血肌酐、尿素氮、甘油三酯(TG)、胆固醇(TCH)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL),并计算内生肌酐清除率;5)用放免方法测定末次尿液中的微量白蛋白、微球蛋白及血清胰岛素的量;用比色法测定糖化血红蛋白的量;6)称量大鼠空腹体质量及肾质量,用 100 g 体质量大鼠的肾脏质量作为肾脏系数;7)肾脏用 10% 福尔马林固定,常规取材后,酒精梯度脱水, Fisher Model 266Mp 自动石蜡包埋机包埋, Leica RM2135 切片机制片, HE 染色, Olympus 显微镜下进行组织病理学检查,测量肾小球直径。

2.2 糖复康降血糖作用的考察^[2]

2.2.1 糖复康对四氧嘧啶致大鼠高血糖的影响

选用健康 Wistar 大鼠,体质量 180~220 g,雌雄兼用。禁食不禁水 18 h 后,尾 iv 2% 四氧嘧啶 50

mg/kg,72 h 后禁食 4 h,眼眶取血,测定血糖。选取血糖值>10 mmol/L 的大鼠随机分为 5 组:模型对照组,糖复康 2、4、8 g/kg 3 个剂量组,苯乙双胍 50 mg/kg。每组均为 10 只(雌性 4 只,雄性 6 只),另取 10 只正常大鼠(雌雄各半)作为正常对照组。均 ig 给药,每天 1 次,连给 2 周,ig 容积均为 1 mL/100 g,正常及模型对照组 ig 给予等容积 0.5% CMC。分别于给药后 1、2 周测定禁食 4 h 后的大鼠血糖,观察糖复康的降血糖作用。

2.2.2 糖复康对正常大鼠血糖的影响

选用健康 Wistar 大鼠,体质量 180~220 g,雌雄各半。禁食 4 h 后眼眶取血,测定血糖。根据血糖值,将动物随机分为 5 组,即正常对照组、糖复康 2、4、8 g/kg 3 个剂量组、优降糖 50 mg/kg,每组均为 10 只动物,雌雄各半。均 ig 给药,每天 1 次,连给 2 周,ig 容积均为 1 mL/100 g,正常对照组 ig 等容积的 0.5% CMC。分别于末次给药后 4 h 测定大鼠血糖,观察糖复康的降血糖作用。

2.3 糖复康的活血作用^[3-4]

2.3.1 糖复康对高黏滞血症大鼠血液黏度的影响

选用健康 Wistar 大鼠,体质量 240~265 g,随机分为 6 组,即正常对照组、模型对照组、糖复康 2、4、8 g/kg 3 个剂量组、阳性药复方丹参 2 g(药粉,含辅料)/kg(下同)组,每组均为 10 只,雌雄各半。ig 给药,ig 容积均为 1 mL/100 g,每天 1 次,连给 10 d,模型对照组及正常对照组均 ig 等容积的 0.5% CMC。末次给药后 1 h,除正常对照组外,其余各组均尾 iv 10% 高分子右旋糖酐 1 mL/kg,注射后 10 min,腹主动脉取血 5 mL,用 3.8% 枸橼酸钠抗凝(抗凝剂与全血的比为 1:9),在 BRL—500 E 型锥板黏度计上测定不同切速下的全血液黏度,观察糖复康对血液黏度的作用。

2.3.2 对大鼠颈动脉血栓形成时间的影响

选用健康 Wistar 大鼠,体质量 200~220 g,随机分为 5 组,即正常对照组、糖复康 2、4、8 g/kg 3 个剂量组、阳性药复方丹参片 2 g/kg 组,每组均为 10 只,雌雄各半。ig 给药,ig 容积均为 1 mL/100 g,模型对照组及正常对照组均 ig 等容积的 0.5% CMC。每天给药 1 次,连给 10 d。各组大鼠均于末次给药后 1 h,ip 戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉,分离一侧颈动脉约 15 mm,用 BT87—3 型血栓形成仪刺激电极及温度传感器钩于颈动脉上,以 1.5 mA 的电流持续刺激血管壁 7 min,然后停止刺激,同时由温

度传感器监测血管表面温度的变化。当血栓形成、堵塞血流时,血管远心端温度突降,仪器报警,将从刺激开始至报警的时间作为血栓形成时间(OT值)并记录,观察糖复康的作用。

3 结果

3.1 糖复康对糖尿病肾病的防治作用

3.1.1 一般观察

假手术组大鼠体质量增长明显,精神状态良好,动作自如,毛色正常;模型组大鼠明显消瘦,反应迟钝,竖毛,有3只出现白内障;糖复康高剂量组精神状态好于模型对照组,竖毛较少,反应较好,无白内障,糖复康低、中剂量组与模型组比较无明显差异,各有3只、2只出现白内障;阳性药组动物表现也明显好于模型组,仅1只动物有白内障。体质量变化见表1。

3.1.2 对24 h尿量、尿蛋白量的影响

与假手术组比较,模型组大鼠24 h尿量、尿蛋白的量明显增加;与模型组比较,糖复康中、高剂量明显

减少24 h尿量和尿蛋白的量。结果见表2、表3。

3.1.3 对血糖水平的影响

与假手术组比较,模型组大鼠血糖水平明显升高;与模型组比较,糖复康中、高剂量明显降低大鼠血糖,表明其有降血糖作用。结果见表4。

3.1.4 对血液生化参数与尿液生化参数的影响

与假手术组比较,模型组大鼠血清肌酐、24 h肌酐排出量明显减少,尿肌酐、尿素氮明显减少,肌酐清除率 $[\text{尿肌酐}/(\text{血肌酐} \times \text{尿量})/1.440]$ 明显减小,表明已形成明显的肾功能障碍。与模型组比较,糖复康高剂量组的尿肌酐、24 h肌酐排出量明显增加,肌酐清除率明显增加,表明试药对肾功能有明显的改善作用。血脂测定结果显示,与假手术组比较,模型组大鼠TG、TCH明显升高;与模型组比较,糖复康3个剂量均明显降低TG,对TCH、HDL、LDL无明显影响。结果见表5。

3.1.5 对血液、尿液、微量成分的影响

表1 糖复康对糖尿病肾病大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g			
		0周	给药4周	给药8周	给药10周
假手术		254.3±28.5(10)	312.4±42.9(10)	244.8±52.3(10)	350.3±54.2(10)
模型		190.2±11.45△△(13)	181.6±23.7△△(11)	184.6±35.7△△(9)	179.2±37.4△△(9)
糖复康	2	193.3±10.8(12)	196.3±26.8(10)	185.7±28.7*(9)	189.8±25.9(8)
	4	191.8±23.5(12)	180.6±28.5(11)	189.0±21.7(9)	186.1±21.6(9)
	8	191.0±14.4(12)	201.5±37.6(11)	212.0±50.4(10)	219.9±42.6*(10)
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	188.3±1.14(12)	192.4±26.8(11)	179.2±24.8(10)	180.0±23.6(8)

与假手术组比较:△△ $P < 0.01$;与模型组比较: * $P < 0.05$;括号内为动物数,下表同

表2 糖复康对糖尿病肾病大鼠24 h尿量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	24 h尿量/mL		
		给药4周	给药8周	给药10周
假手术		5.5±1.13(10)	5.2±0.97(10)	5.7±1.53(10)
模型		20.3±5.34△△(11)	19.7±6.17△△(9)	18.8±6.50△△(9)
糖复康	2	19.6±8.97(10)	15.7±7.94(9)	15.4±8.15(8)
	4	17.6±6.12(10)	14.7±5.31(9)	13.9±4.64(9)
	8	17.8±8.05(11)	13.2±3.56(10)	12.5±4.02*(10)
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	18.9±6.91(11)	12.8±3.34*(10)	10.5±1.70** (8)

与假手术组比较:△△ $P < 0.01$;与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表3 糖复康对糖尿病肾病大鼠24 h尿蛋白量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	24 h尿蛋白量/mL		
		给药4周	给药8周	给药10周
假手术		3.76±0.87(10)	3.49±0.77(10)	3.81±0.82(10)
模型		14.53±4.22△△(11)	13.86±5.44△△(9)	13.24±4.41△△(9)
糖复康	2	12.12±5.70(10)	10.38±5.21(9)	10.48±4.70(8)
	4	11.07±4.43(10)	9.57±3.44(9)	8.68±2.83*(9)
	8	10.39±3.77(11)	8.59±2.10*(10)	8.19±2.23** (10)
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	11.53±4.34(11)	8.10±1.97*(10)	7.38±1.13** (8)

与假手术组比较:△△ $P < 0.01$;与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

表4 糖复康对糖尿病肾病大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)			
		给药前	给药4周	给药8周	给药10周
假手术		5.57±0.46(10)	6.02±0.55(10)	5.60±0.48(10)	5.87±0.47(10)
模型		17.49±1.40 ^{△△} (13)	19.86±3.05 ^{△△} (11)	19.36±3.20 ^{△△} (9)	19.34±3.77 ^{△△} (9)
糖复康	2	17.71±1.15(12)	19.79±2.36(10)	17.96±3.51(9)	15.41±4.93(8)
	4	17.75±1.18(12)	21.58±4.48(10)	18.41±3.91(9)	14.83±4.51 [*] (9)
	8	17.75±1.37(12)	18.99±3.59(11)	14.98±4.07 [*] (10)	14.12±3.98 ^{**} (10)
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	17.73±1.14(12)	19.77±4.02(11)	15.63±3.85 [*] (10)	13.62±3.19 ^{**} (8)

与假手术组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$ $**P < 0.01$

表5 糖复康对糖尿病肾病大鼠血液生化、尿液生化参数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	尿量/mL	尿肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	肌酐量/ μmol	尿尿素/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)	血肌酐/($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	肌酐清除率/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)	血脂/($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)			
									TG	TCH	HDL	LDL
假手术		10	5.65±1.53	9769.0±2885.6	54.0±20.1	7.12±1.06	30.8±2.06	1.21±0.44	0.30±0.04	1.55±0.22	1.08±0.42	0.60±0.10
模型		9	18.7±6.56 ^{△△}	1641.0±651.1	29.6±14.0 ^{△△}	11.9±2.83 ^{△△}	49.3±18.1 [△]	0.46±0.25	0.62±0.31 [△]	1.96±0.19 ^{△△}	1.25±0.17	0.59±0.11
糖复康	2	8	15.4±8.15	3408.4±1717.1	42.9±13.8	11.5±1.24	40.2±14.1	0.78±0.44	0.35±0.09	1.76±0.31	1.03±0.34	0.53±0.12
	4	9	13.9±4.64	3333.2±3229.2	42.7±37.8	11.8±2.17	37.0±14.9	0.91±0.86	0.38±0.11	1.85±0.45	1.21±0.22	0.55±0.24
	8	10	12.5±4.02 [*]	3921.3±1816.1	46.2±18.7 [*]	9.92±1.59	35.9±9.68	0.96±0.48 [*]	0.33±0.13	1.82±0.29	1.20±0.19	0.54±0.09
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	8	10.5±1.70 ^{**}	5259.2±2544.6	52.6±18.6 [*]	10.8±1.22	35.2±8.22	0.96±0.53 [*]	0.43±0.13	1.85±0.33	1.17±0.24	0.59±0.10

与假手术组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$ $**P < 0.01$

与假手术组比较,模型组大鼠血清胰岛素的量明显减少,糖化血红蛋白的量明显增加,尿微量白蛋白及尿微球蛋白也有增加,表明已形成糖尿病肾病。与模型组比较,糖复康高剂量明显减少尿蛋白的量,中剂量明显减少尿微球蛋白的量,各试药组的胰岛素水平有升高的趋势,对糖化血红蛋白有降低的趋势,表明糖复康对糖尿病肾病大鼠血液、尿液中微

量成分有明显的改善作用。结果见表6。

3.1.6 对肾脏脏器系数的影响

与假手术组比较,模型组大鼠肾脏肥大,脏器系数明显增大,显示肾脏已有病变。与模型组比较,糖复康中、高剂量组肾脏脏器系数明显减小,表明其对肾脏病变有明显改善作用。结果见表7。

3.1.7 肾组织病理学检查

表6 糖复康对糖尿病肾病大鼠血液、尿液微量成分的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	尿ALB/ μg	微球蛋白/($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	胰岛素/($\text{mIU} \cdot \text{mL}^{-1}$)	HBAlc/($\text{mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$)
假手术		10	4.92±5.50	0.57±0.20	2.90±0.54	2.9±0.20
模型		9	11.4±11.3	1.30±1.36	1.98±0.98 [△]	10.5±0.72 ^{△△}
糖复康	2	8	9.05±8.43	3.28±3.05	2.74±1.59	16.2±13.6
	4	9	12.5±13.0	0.57±0.20 [*]	2.25±0.62	13.2±6.93
	8	10	1.98±1.67 [*]	2.92±2.66	2.56±1.41	9.34±3.57
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	8	5.53±7.09	6.74±9.51	1.92±0.92	8.01±2.85

与假手术组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$

表7 糖复康对糖尿病肾病大鼠肾脏脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	体质量/g	肾脏质量/g	肾脏脏器系数
假手术		10	354.1±55.6	1.02±0.17	0.29±0.03
模型		9	177.2±38.6 ^{△△}	1.43±0.21 ^{△△}	0.82±0.12 ^{△△}
糖复康	2	8	186.5±25.1	1.38±0.23	0.74±0.09
	4	9	186.2±20.8	1.31±0.18	0.71±0.09
	8	10	223.7±34.3 [*]	1.52±0.21	0.69±0.08 [*]
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	8	180.3±22.7	1.23±0.18	0.68±0.09 [*]

与假手术组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$; 与模型组比较: $*P < 0.05$

假手术组:肾被膜光滑,皮髓质结构清楚,肾小球未见缩小或肥大,数目未见减少,各肾小管上皮细胞未见变性或坏死,管腔中未见管型及结石,肾间质未见炎性细胞明显浸润及纤维组织增生,肾盂上皮

完整。模型对照组:肾体积增大,皮质相对变窄,髓质增宽,部分肾小球体积明显增大,部分肾小管上皮细胞变性,个别肾间质可见多发性脓肿改变。与模型组比较,糖复康中、高剂量组肾病变明显减轻,肾小球

体积明显减小,个别动物肾小管上皮细胞仍见变性,其余未见明显改变。与模型组比较,阳性药对照组肾病明显减轻,肾小球及肾小管的形态与糖复康高剂量组大致相似。

随机选取各剂量组每个动物的肾切片10个正切的肾小球,测其直径,结果见表8。表8结果显示,糖复康高剂量明显抑制肾小球直径的增大,表明其对糖尿病肾病大鼠的肾脏有明显的改善作用。

表8 糖复康对糖尿病肾病大鼠肾小球直径的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	肾小球直径/ μm
假手术		10	100.4±5.56
模型		9	117.4±5.87 $\Delta\Delta$
糖复康	2	8	114.4±7.70
	4	9	116.3±9.68
	8	9	107.7±6.13**
糖适平+洛丁新	0.015+0.002	8	110.1±6.66*

注:糖复康8g/kg剂量组有1只动物的标本固定不良

与假手术组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$;与模型组比较:* $P < 0.05$

** $P < 0.01$

3.2 糖复康的降血糖作用

3.2.1 对四氧嘧啶致大鼠高血糖的影响

表9 糖复康对四氧嘧啶所致高血糖大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)		
		给药前	给药1周	给药2周
正常		5.88±0.61(10)	6.00±1.08(10)	6.58±0.59(10)
模型		22.61±2.82 $\Delta\Delta$ (10)	20.31±1.83 $\Delta\Delta$ (9)	20.08±2.50 $\Delta\Delta$ (8)
糖复康	2	22.21±2.81(10)	16.47±5.77(9)	16.50±4.98(9)
	4	22.69±2.58(10)	17.54±3.81(9)	13.75±4.92** (8)
	8	22.78±2.01(10)	16.08±3.79** (10)	12.18±2.93** (9)
苯乙双胍	0.05	22.44±4.19(10)	11.78±4.86** (9)	10.93±3.63** (9)

与正常组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$;与模型组比较:** $P < 0.01$

表10 糖复康对正常大鼠血糖的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)		
		给药前	给药1周	给药2周
正常		6.18±0.54(10)	6.20±0.50(10)	6.49±0.67(10)
糖复康	2	6.35±0.55(10)	6.44±0.61(10)	6.58±0.71(10)
	4	6.46±0.60(10)	6.37±0.61(10)	6.59±0.71(10)
	8	6.32±0.57(10)	6.57±0.59(10)	6.65±0.62(10)
优降糖	0.05	6.43±0.70(10)	4.38±0.77** (10)	4.55±0.70** (10)

与正常组比较:** $P < 0.01$

表11 糖复康对高黏滞血症大鼠血液黏度的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	全血黏度/(mPa·s)			
		7.5/s ⁻¹	18.8/s ⁻¹	37.5/s ⁻¹	75/s ⁻¹
正常		5.34±0.60	3.29±0.49	2.93±0.43	2.63±0.42
模型		12.42±2.48 $\Delta\Delta$	6.94±1.39 $\Delta\Delta$	5.30±0.59 $\Delta\Delta$	4.46±0.42 $\Delta\Delta$
糖复康	2	12.12±1.19	7.03±1.31	5.62±0.90	4.73±0.65
	4	9.48±3.04*	5.14±1.41*	4.20±0.88**	3.64±0.72**
	8	8.52±2.07**	4.73±1.26**	4.02±0.85**	3.51±0.55**
复方丹参	2	9.66±2.44*	5.40±0.96*	4.42±0.77*	3.88±0.49*

与正常组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$;与模型组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与正常组比较,模型组大鼠血糖明显升高,表明已形成高血糖模型。与模型组比较,给药2周,糖复康中、高剂量组血糖明显下降,表明糖复康有明显的降血糖作用,详见表9。

3.2.2 对正常大鼠血糖的影响

与正常组比较,连续给药2周,糖复康各剂量组血糖无明显差别,表明糖复康对正常大鼠无降血糖作用,优降糖50mg/kg有明显的降血糖作用,见表10。

3.3 糖复康的活血作用

3.3.1 对高黏滞血症大鼠血液黏度的影响

与正常组比较,模型组动物各切速下的全血黏度明显升高,表明造模成功。与模型组比较,糖复康中、高剂量明显抑制各切速下全血黏度的升高,表明有明显的活血作用,结果见表11。

3.3.2 对大鼠颈动脉血栓形成时间的影响

与正常组比较,糖复康中、高剂量明显延长大鼠颈动脉血栓形成时间,该作用与剂量呈正相关,结果见表12。

表 12 糖复康对颈动脉血栓形成时间的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	OT 值/s
正常		596.3 ± 81.3
糖复康	2	641.7 ± 121.5
	4	698.6 ± 107.4*
	8	735.7 ± 109.8**
复方丹参	2	778.4 ± 121.5**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

4 讨论

4.1 糖尿病肾病模型的复制

链脲佐菌素能选择性损伤胰岛β细胞,引起实验性高血糖,有持续时间长、较稳定的特点;切除一侧肾脏,是为了加重剩余的另一侧肾脏的负担,加快病变的进程,使其更快地形成糖尿病肾病。结果显示,模型组大鼠血糖明显升高,并能持续10周;造模4周,24 h尿量、尿蛋白均明显升高;造模10周,肾脏明显肥大,肾功能明显异常,血清肌酐、尿肌酐均明显升高,肾小球直径明显增大,表明糖尿病肾病模型复制成功。

4.2 糖复康的降血糖作用

高血糖是造成糖尿病肾病的重要原因。已有实验证明,对血糖进行有效的控制,能防止糖尿病肾病的发生和发展,因此控制血糖是防治糖尿病肾病的重要措施之一。本实验结果显示,糖复康对高血糖大鼠具有明显的降血糖作用,提示糖复康可通过降低血糖达到防治糖尿病肾病的目的。

4.3 糖复康降低尿蛋白的作用

尿蛋白是糖尿病肾病重要的临床特征,是肾脏病变的指标。造模一个月,模型组动物尿蛋白的排出量明显增多,显示肾脏已发生病变,并持续至10周。实验结果显示,糖复康能明显减少尿蛋白的排出,表明对糖尿病肾病有很好的防治作用。

4.4 糖复康改善肾功能的作用

糖尿病肾病大鼠由于肾脏受损,肾功能不全,导致血清肌酐、尿素氮明显升高,尿肌酐排出量、肌酐清除率明显降低,大量的有毒物质滞留在体内,加重病变。实验结果显示,糖复康能明显降低血肌酐,增加肌酐清除率,表明其对肾功能有明显的改善作用。

4.5 糖复康调血脂的作用

脂肪代谢紊乱也是糖尿病肾病重要的临床表

现,由此产生的小血管循环障碍,是糖尿病肾病发生的重要机制。改善脂肪代谢也是防治糖尿病肾病的手段之一。实验结果显示,糖复康能明显降低血清甘油三酯,表明其亦可能通过改善脂肪代谢达到防治糖尿病肾病的目的。

4.6 糖复康活血化瘀的作用

糖尿病肾病病变部位主要在肾,临床肾气两虚最为突出,瘀血为主要兼夹之邪,贯穿病程的始终,尤其是小血管循环障碍,是糖尿病肾病发生的重要机制。针对糖尿病肾病的这个特点,采用益气养阴、活血化瘀的方法进行治疗,可以达到标本同治。实验证明,糖复康能明显降低“血瘀”大鼠的全血黏度,改善微循环障碍小鼠的耳廓微循环,抑制血栓形成,提示糖复康能通过活血化瘀达到防治糖尿病肾病的目的。

4.7 糖复康控制肾脏肥大的作用

肾脏肥大是糖尿病肾病早期重要的病理特征,能否控制肾脏肥大是药物对糖尿病肾病有无疗效的重要标志。本实验结果显示,糖复康能明显减小糖尿病肾病大鼠肾脏脏器系数,表明能明显抑制肾脏的肥大,达到保护和恢复肾脏功能的目的。

4.8 糖复康延缓肾脏病变的作用

糖尿病肾病大鼠的肾体积增大,皮质相对变窄,髓质增宽,部分肾小管上皮细胞变性,个别肾间质可见多发性脓肿改变。给予糖复康治疗后,大鼠肾小球体积明显减小,肾病变明显减轻,表明能明显延缓糖尿病肾病的病理进程。

综上所述,糖复康胶囊具有可靠的实验依据及临床基础,证明其多组分、多靶点的协同作用与糖尿病肾病的复杂的病理机制相符合,其治疗思路 and 效果具有明显的优势,具备开发成一个治疗糖尿病肾病新药的潜能。

参考文献

- [1] 赵雁,魏执真. 止消通脉宁对早期糖尿病大鼠肾脏肥大及高滤过的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2000, 23(1): 29-32.
- [2] 徐淑云主编. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [3] 陈奇主编. 中药药理研究方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993.

(收稿日期 2008-11-21)

欢 迎 投 稿

欢 迎 订 阅