

复方黄连胶囊对大鼠糖尿病肾病及血液流变学异常的干预作用

刘 圣¹, 唐丽琴^{1,2}, 陈象青¹, 陈礼明¹, 张善堂¹, 魏 瑜²

(1. 安徽医科大学附属省立医院, 安徽 合肥 230001; 2. 安徽医科大学药理研究所, 安徽 合肥 230032)

摘 要:目的 探讨复方黄连胶囊(CRCC)对大鼠糖尿病肾病(DN)及血液流变学异常的干预作用。方法 以链脲佐菌素(STZ)复制早期DN大鼠模型,动物分为对照组、模型组、3个CRCC(1.09、2.18、4.36 g/kg)治疗组、消渴丸治疗组,30 d后检测空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、胰岛素(INS)、尿蛋白(Upro)及血液流变学;光镜和电镜观察肾组织形态学和超微结构的改变。结果 与模型组比较,CRCC治疗组糖尿病大鼠FBG、BUN、Scr及Upro水平降低,INS升高;全血黏度、血浆黏度、红细胞聚集指数(AI)、红细胞刚性指数(IR)和纤维蛋白原的量(fib)降低,红细胞压积(HCT)和红细胞变形指数(IED)无变化;肾组织形态学异常和超微结构病变改善。结论 CRCC对早期DN大鼠微血管病变具有明显的干预作用,延缓慢性病理进展,但不能阻断DN,其机制可能与改善血液流变学有关。

关键词:复方黄连胶囊;糖尿病肾病;血液流变学

中图分类号:R285.5

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)07-1044-05

Effect of Compound *Rhizoma Coptidis* Capsula on diabetic nephropathy and hemorrheological abnormalities in rats

LIU Sheng¹, TANG Li-qin^{1,2}, CHEN Xiang-qing¹, CHEN Li-ming¹, ZHANG Shan-tang¹, WEI Yu²

(1. Affiliated Provincial Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230001, China; 2. Institute of Clinical Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

Abstract: **Objective** To explore the effect of Compound *Rhizoma Coptidis* Capsula (CRCC) on early diabetic nephropathy (DN) and hemorrheological abnormalities in rats. **Methods** The rat model of DN was induced by injection of streptozotocin (STZ). The rats were divided into six groups; normal group, model group, three CRCC treatment groups, and Xiaoke Wan (XKW) treatment group. The fasting blood glucose (FBG), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), insulin (INS), urinary protein (Upro), and hemorrheology were tested; The pathological changes and ultrastructures in renal tissue of diabetic rats were observed by optical and electron micrography in diabetic rats 30 d after the treatment. **Results** Compared to model group, CRCC could reduce the levels of FBG, BUN, Scr in blood, and Upro in 24-hour urine, and increase the level of INS in blood, and reduce blood and plasma viscosity, red cell aggregation index (AI), index of rigidity (IR), and fibrinogen level (fib), but it could not significantly alter hematocrit (HCT) and index of erythrocyte deformability (IED). CRCC could ameliorate the pathological changes and ultrastructural lesion in renal tissue of DN rats. **Conclusion** CRCC could alleviate the disorder of glucose in blood, improve the renal function, and slow down the progression of microvascular complications in DN rats. The mechanism is probable by the intervention in hemorrheological abnormalities.

Key words: Compound *Rhizoma Coptidis* Capsula (CRCC); diabetic nephropathy (DN); hemorrheology

糖尿病微血管病变主要造成肾脏、视网膜微血管和神经系统等损伤,严重危害患者的身体健康^[1],成为一个迫切需要解决的问题。《太平圣惠方》载的黄连散由黄连、葛根等组成,具有清热、滋阴、消渴之功效,用于阴虚内热之消渴证,其处方中黄连所含

有的小檗碱具有降血糖、调血脂等作用^[2,3],葛根所含的葛根素可显著改善糖尿病小鼠的胰岛素抵抗和对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)大鼠肾功能具有保护作用^[4,5]。将黄连散制备成复方黄连胶囊(Compound *Rhizoma Coptidis* Capsule, CRCC),

在其前期降血糖实验的基础上^[6,7],进一步研究其对链脲佐菌素(STZ)诱导的早期DN大鼠生化指标、血液流变学、肾组织病理形态学和超微结构的影响,探索其对糖尿病微血管病变作用及其可能的机制。

1 材料

1.1 实验动物:Wistar 雄性大鼠,体质量180~220 g,安徽医科大学实验动物中心提供,动物合格证:皖医实动准字01号。

1.2 药品与试剂:CRCC 处方由黄连 *Coptis chinensis* Franch.、葛根 *Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi、麦冬 *Ophiopogon japonicus* (L. f.) Ker-Gawl.、枇杷叶 *Eriobotrya japonica* (Thunb.) Lindl. 组成,由合肥市和义堂饮片有限责任公司提供;CRCC 相当于生药7 g/g,含盐酸小檗碱12.6%、葛根素8.4%,安徽省立医院制剂研究室制备(用前研磨,以0.5%羧甲基纤维素钠配制混悬液);消渴丸购于广州中一药业有限公司(用前研磨,以0.5%羧甲基纤维素钠配制混悬液);STZ 购于Sigma公司;羧甲基纤维素钠(CMC-Na)购于上海化学试剂采购供应站;葡萄糖测定试剂盒和尿素氮(BUN)测定试剂盒均购于日本和光纯药工业株式会社;尿液总蛋白液体试剂盒和肌酐(Scr)液体试剂盒购于德赛诊断系统(上海)有限公司;胰岛素放射免疫分析药盒购于原子高科股份有限公司。

1.3 仪器:7600型全自动生化分析仪(日本日立);LBY-N6A型旋转式血液黏度计(北京普利生);ST4型血凝仪(法国STAGO);LKB-NOVA型超薄切片机(瑞典LKB);OLYMPUS BX51F32H01型光学显微镜;JEM-1230型电子透射式显微镜。

2 方法

2.1 动物模型复制、分组及给药:大鼠适应性饲养1周后,参照文献方法^[8],禁食不禁水12 h,ip STZ(溶于0.1 mol/L 枸橼酸钠缓冲液)80 mg/kg,72 h后大鼠眼眶采血测定空腹血糖(FBG),选择FBG值为13.8~30 mmol/L的动物进行实验。模型大鼠60只,随机分为5组:模型组,CRCC低、中、高剂量(分别相当于生药1.09、2.18、4.36 g/kg,低剂量相当于临床人用等效剂量)组,消渴丸组(0.80 g/kg,相当于临床人用2倍等效量),每组12只,另取正常动物8只作为对照组,共6组。动物除模型组及对照组ig给予0.5% CMC-Na,其余各组ig给予相应药物,每天1次,连续给药30 d。实验过程中死亡动物剔除,不予统计。

2.2 标本收集:实验30 d时,提前2 d,置大鼠于代谢笼中,收集24 h尿液,3 000 r/min离心15 min,取上清液。动物禁食不禁水12 h,末次给药后1 h,水合氯醛麻醉,打开腹腔,腹主动脉取血,一部分用3 000 r/min离心30 min,取血清;一部分用肝素抗凝;一部分用枸橼酸抗凝。切取左侧肾脏,去除包膜,称质量,每组取3只大鼠,切取肾皮质,2.5%戊二醛预固定待作电镜观察,余肾组织经10%中性甲醛固定进行光镜观察。

2.3 生化指标测定:应用7600型全自动生化分析仪测定血清FBG、BUN、Scr和尿液尿蛋白(Upro);放射免疫法测定血清胰岛素(INS)。

2.4 血液流变学测定:肝素抗凝血样,用旋转式黏度计测定全血黏度、血浆黏度、红细胞压积(HCT);枸橼酸抗凝血样,用ST4型血凝仪测定纤维蛋白原(fib)的量。

2.5 肾组织病理形态学观察:经10%中性甲醛固定的肾组织常规脱水、石蜡包埋、制成厚3 μ m切片,行过碘酸雪夫氏反应(periodic acid Schiff, PAS),用于显示组织和细胞内糖原染色。每张切片在光镜下观察5个肾小球,将肾小球系膜增生分为4级进行半定量分析:0级为系膜区未见明显改变,PAS染色呈淡弱阳性;1级为系膜增生呈散在分布,PAS染色呈阳性;2级为系膜增生呈弥漫性分布,PAS染色呈强阳性;3级为系膜增生程度呈弥漫性分布、团块状聚集,毛细血管腔狭窄、闭塞,PAS染色呈强阳性。

2.6 肾组织超微结构观察:取肾皮质,剪成1 mm²大小,2.5%戊二醛预固定、1%饿酸固定、常规处理、环氧树脂包埋、切片、染色、装片,20 000倍电镜下观察肾小球毛细血管基底膜、足细胞、肾小管上皮细胞、线粒体等超微结构改变并摄片。

2.7 统计分析:应用SPSS 12.0统计软件,组间采用单因素方差分析(One Way Anova),选择LSD和S-A-K显著性检验法,所有数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,肾组织病理形态学半定量分析采用秩和检验。

3 结果

3.1 对DN大鼠生化指标的影响:与对照组相比,模型组大鼠FBG、BUN、Scr、Upro明显升高,INS明显降低。与模型组相比,CRCC中、高剂量组大鼠FBG明显降低,INS明显升高,并显著降低BUN、Scr、Upro,消渴丸具有相似效应,结果见表1。

3.2 对DN大鼠血液流变学的影响:与对照组相比,模型组大鼠全血黏度在各种切变率下,血浆黏度

在高切变率下均明显增高;与模型组相比,CRCC 和消渴丸均具有降低全血和血浆黏度作用,结果见表 2。测定大鼠 HCT 和 fib,并通过公式^[9]计算出红细

胞聚集指数(AI)、红细胞刚性指数(IR)和红细胞变形指数(IED),结果见表 3。

3.3 对肾组织病理形态学的影响:对照组动物肾小

表 1 CRCC 对 DN 大鼠血清 FBG、INS、BUN、Scr 和 Upro 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effect of CRCC on FBG, INS, BUN, and Scr in serum and Upro level in urine of DN rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	FBG/(mmol·L ⁻¹)	INS/(pmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	Scr/(μmol·L ⁻¹)	24 h Upro/mg
对照	—	8	3.97±0.74	58.91±15.64	6.29±1.82	40.50±0.92	7.28±1.61
模型	—	7	25.29±2.85**	15.10±7.81**	23.14±5.52**	55.00±7.32**	23.63±3.50**
CRCC	1.09	7	18.75±6.84*	28.74±13.07	17.84±1.49**	46.86±2.19**	13.88±3.38**
	2.18	8	18.09±7.48*	35.78±11.20*	17.58±3.90**	46.38±3.46**	13.81±4.62**
	4.36	8	16.28±4.42**	65.55±22.68**	9.19±0.14**	46.25±2.43**	12.42±4.36**
消渴丸	0.80	8	14.26±5.70**	50.10±18.00**	10.73±4.10**	46.38±2.97**	13.59±3.18**

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

表 2 CRCC 对 DN 大鼠全血和血浆黏度的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of CRCC on whole blood and plasma viscosity of DN rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	全血黏度/(mPa·s)			血浆黏度/(mPa·s)
			低切 (10 s ⁻¹)	中切 (60 s ⁻¹)	高切 (120 s ⁻¹)	高切 (120 s ⁻¹)
对照	—	8	6.07±1.68	3.77±0.83	3.39±0.68	1.12±0.07
模型	—	6	14.24±2.24**	7.37±0.97**	5.66±0.21**	1.27±0.05**
CRCC	1.09	6	11.67±0.98*	6.92±0.60	5.48±0.37	1.28±0.04
	2.18	7	10.85±1.41**	6.24±0.12*	5.11±0.27**	1.19±0.06*
	4.36	8	10.56±1.99**	5.79±0.84**	5.17±0.38*	1.13±0.09**
消渴丸	0.80	7	10.05±1.15**	6.07±0.95*	5.08±0.42*	1.18±0.08*

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

表 3 CRCC 对 DN 大鼠 HCT、AI、IR、IED 和 fib 的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of CRCC on HCT, AI, IR, IED, and fib of DN rats ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	动物/只	HCT/%	AI	IR	IED	fib/(g·L ⁻¹)
对照	—	8	30.00±6.91	1.76±0.18	5.71±0.36	1.00±0.13	3.72±0.21
模型	—	6	45.17±3.06**	2.43±0.14**	8.28±0.60**	1.12±0.09	5.61±0.38**
CRCC	1.09	6	43.67±3.88	2.22±0.21	7.61±1.36	1.05±0.09	4.24±0.36**
	2.18	7	42.57±3.69	2.16±0.17*	6.63±0.63**	1.08±0.13	4.30±0.34**
	4.36	8	40.87±6.86	2.07±0.36*	6.76±0.84**	1.02±0.08	3.96±0.54**
消渴丸	0.80	7	41.71±4.57	2.17±0.07**	6.87±0.61**	0.99±0.14	3.89±0.38**

与对照组比较: ** $P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

** $P<0.01$ vs control group; * $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs model group

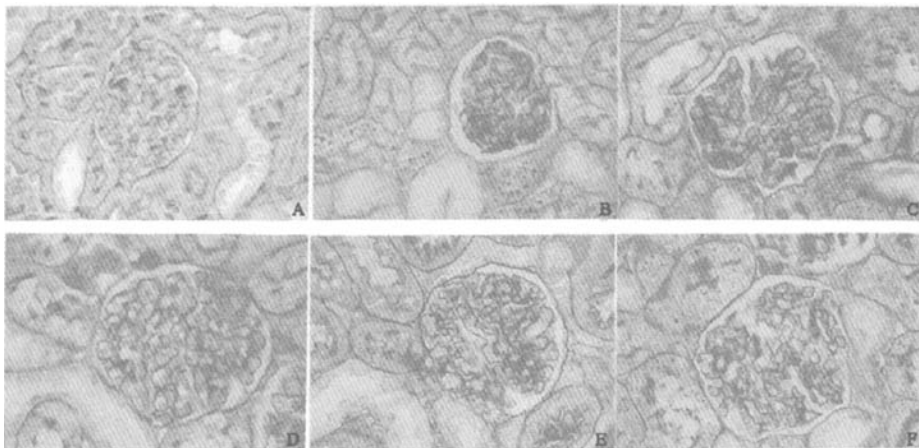
球系膜区未见明显改变,PAS 染色呈淡弱阳性;模型组肾小球系膜基质增厚,PAS 染色呈强阳性,毛细血管腔狭窄或闭塞,同时见肾小管肿胀,肾小管上皮细胞胞浆内紫红色糖原颗粒增多,肾小球系膜增生程度显著强于对照组 ($P<0.01$);各 CRCC 组肾小球系膜基质增厚程度减轻,着色程度减弱,肾小管上皮细胞胞浆内颗粒减少,消渴丸组也有相似效应。与模型组相比,各治疗组肾小球系膜增生程度明显减轻 ($P<0.01$),结果见图 1。半定量结果见表 4。

3.4 对 DN 大鼠肾组织超微结构的影响:对照组大鼠肾小球毛细血管样结构清晰、基底膜未增厚,足细胞较完整、排列较整齐,足突与基底膜垂直;模型

组大鼠肾小球毛细血管基底膜不规则增厚、系膜区扩张伴电子致密物形成,足细胞不完整,足突排列紊乱、形成融合,同时可见肾小管上皮细胞肿胀,线粒体圆整;CRCC 低剂量组大鼠肾小球毛细血管基底膜呈梳齿状增厚,足细胞不完整,足突排列较整齐,融合现象减轻;CRCC 中、高剂量组大鼠肾小球毛细血管基底膜增厚明显改善,足细胞较完整,足突排列较整齐,融合现象明显减轻;消渴丸组与 CRCC 组作用相似,结果见图 2。

4 讨论

STZ 通过对实验动物胰岛β细胞的选择性破坏诱导糖尿病及其并发症动物模型,按剂量 80 mg/kg



A-对照组 B-模型组 C~E-CRCC 1.09、2.18、4.36 g · kg⁻¹组 F-消渴丸组
A-control group B-model group C~E-CRCC 1.09, 2.18, and 4.36 g · kg⁻¹ groups F-Xiaoke Pill group

图 1 CRCC 对 DN 大鼠肾组织病理形态学的影响

Fig. 1 Effect of CRCC on pathomorphology in renal tissue of DN rats

表 4 CRCC 对 DN 大鼠肾组织病理形态学的影响

Table 4 Effect of CRCC on pathomorphology in renal tissue of DN rats

组别	剂量/ (g · kg ⁻¹)	肾小 球数	等级结果				P 值
			0	1	2	3	
对照	—	15	10	5	0	0	—
模型	—	15	0	2	4	9	<0.001***
CRCC	1.09	15	0	7	6	2	<0.01**
	2.18	15	0	8	7	0	<0.001***
	4.36	15	0	8	7	0	<0.001***
消渴丸	0.80	15	0	10	5	0	<0.001***

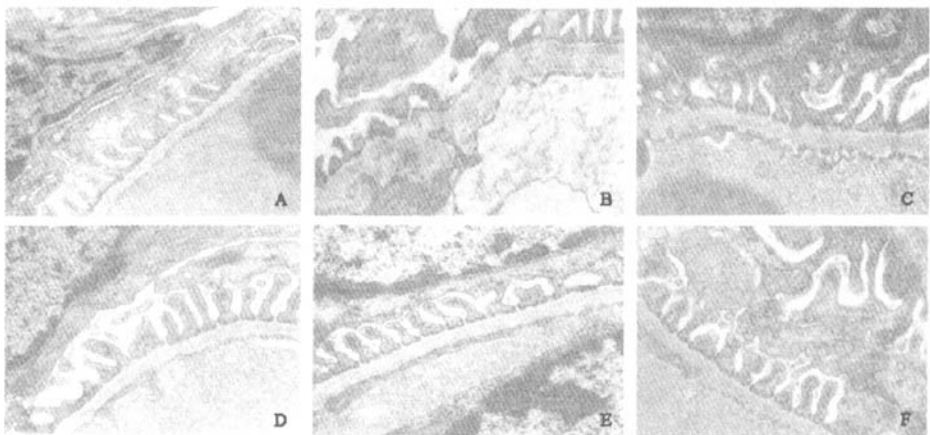
与对照组比较: ***P<0.001

与模型组比较: **P<0.01 ***P<0.001

***P<0.001 vs control group

P<0.01 *P<0.001 vs model group

ip 单次给药,72 h 后大鼠出现尿量、饮水增多现象,86% 大鼠血糖在 13.8 mmol/L 以上。在 30 d 实验过程中,模型组大鼠血糖均维持在 13.8 mmol/L 以上,且表现出多饮、多食、多尿、消瘦的糖尿病症状,并出现 BUN、Scr 及 Upro 明显升高现象。因此,复制早期 DN 模型是成功的。预试验,STZ 60~100 mg/kg ip 单次给药,低剂量造模成功率低,高剂量,成功率高,但血糖 30 mmol/L 以上,第一周内体质量轻的大鼠出现大量死亡现象。因此,最好选择体质量 200 g 以上大鼠,调整合适给药剂量使模型组动物血糖维持在 13.8~30 mmol/L,并将实验室控制在室温为宜。



A-对照组 B-模型组 C~E-CRCC 1.09、2.18、4.36 g · kg⁻¹组 F-消渴丸组
A-control group B-model group C~E-CRCC 1.09, 2.18, and 4.36 g · kg⁻¹ groups F-Xiaoke Pill group

图 2 CRCC 对 DN 大鼠肾组织超微结构的影响

Fig. 2 Effect of CRCC on ultrastructure in renal tissue of DN rats

一般情况观察,DN 模型大鼠明显消瘦,精神逐渐萎靡、反应迟钝,后期少数出现尾、足坏死现象。CRCC 和消渴丸治疗组动物精神状态尚好,动作自如,无尾、足坏死和便秘现象。CRCC 对 STZ 诱导的早期 DN 大鼠有降低 FBG,升高 INS 作用,与其对四氧嘧啶诱导的糖尿病大鼠作用相似^[6]。DN 模型大鼠 30 d 时,BUN、Scr、Upro 均较对照组升高,提示早期 DN 大鼠肾脏细胞处于增殖和肥大状态,肾功能已严重减退。CRCC 治疗组大鼠 BUN、Scr 及 Upro 明显下调,表明其对早期 DN 大鼠肾功能损伤有干预作用。CRCC 对尿蛋白、白蛋白、微球白蛋白等影响,将在其对糖尿病视网膜病变影响的过程中进行进一步研究。

对糖尿病微血管病变病人血液流变学研究表明:患者全血黏度、血浆黏度、AI 和 fib 的量增加,这些异常增加了外周血管阻力,使微血管血流减慢,血流量减少,局部缺血缺氧,造成 DN 和糖尿病视网膜病变;DN 明显和视网膜病变患者,红细胞变形性明显降低,且病变程度与红细胞变形性有直接相关性;DN 和神经病变患者,血浆黏度增加。因此,认为血液流变学异常在糖尿病微血管病变发生和发展过程中起着重要作用^[10~12]。血液流变学测定表明,模型组大鼠全血黏度、血浆黏度和 fib 的量显著增高,HCT 也明显增高,CRCC 治疗组大鼠全血黏、血浆黏度和 fib 的量明显降低,由公式计算出 AI 值也明显降低,表明 CRCC 能改善 STZ 所致 DN 大鼠的血液流变学异常。测定大鼠 HCT,治疗组与模型组无变化,这可能与早期 DN 大鼠 HCT 增高并不显著有关,也可能是因为样本血浆量少造成测定结果误差,因此由公式计算出 IR 和 IED 值仅提供参考。

高血糖可刺激肾小球系膜区细胞外基质(ECM)的合成,使系膜基质增宽,最后导致肾小球硬化或/和坏死,是DN 的肾组织学变化^[13]。PAS 染色表明,模型组肾小球系膜基质明显增厚,染色呈强阳性,毛细血管腔狭窄或闭塞,少数肾小球出现萎缩、硬化现象;肾小管肿胀、结节状,肾小管上皮细胞胞浆内紫红色糖原颗粒增多。各 CRCC 组肾小球系膜基质增厚减轻,肾小管上皮细胞胞浆内颗粒减少。表明 CRCC 能明显抑制肾小球系膜基质增生作用,改善肾小球组织形态学病变程度,这可能部分与其降血糖作用,抑制 ECM 合成有关。

足细胞损伤后发生一系列的表型改变,足突融合,回缩,消失,胞体缩小,足细胞从基底膜上脱落,使基底膜区域性裸露,裂隙膜遭到破坏,大量蛋白从此滤过,使肾小球形成“高滤过、高灌注和高跨膜区”,最终形成肾小球硬化、肾功能进行性丧失^[14]。电镜观察,DN 模型组大鼠肾小球毛细血管基底膜不规则增厚,系膜区扩张伴电子致密物形成,足细胞不完整,排列不整齐,形成融合,足细胞的足突从基底膜上脱落,使基底膜区域性裸露。CRCC 治疗组肾小球毛细血管基底膜增生程度明显减轻,足细胞的超微结构和功能明显改善,表明 CRCC (复方黄连胶囊)有延缓 DN 微循环病变作用,此机制可能与改善血液流变学异常有关。

参考文献:

- [1] Cypress M, Tomky D. Microvascular complications of diabetes [J]. *Nurs Clin North Am*, 2006, 41(4): 719-736.
- [2] Tang L Q, Wei W, Chen L M, et al. Effect of Berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2006, 108(1): 109-115.
- [3] 付燕,胡本容,汤强,等.药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响 [J]. *中草药*, 2005, 36(4): 548-551.
- [4] 曹莉,顾振纶,茅彩萍.葛根素对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响 [J]. *中草药*, 2006, 37(6): 901-904.
- [5] 李强翔,钟惠菊,肖杨,等.葛根素对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用 [J]. *中国临床康复*, 2006, 10(31): 64-66.
- [6] 唐丽琴,魏伟,陈礼明,等.复方黄连胶囊降血糖作用的实验研究 [J]. *中国新药杂志*, 2006, 15(18): 1555-1557.
- [7] 刘圣,唐丽琴,陈礼明,等.复方黄连胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 TGF- β_1 与IV型胶原蛋白表达的影响 [J]. *中国中药杂志*, 2008, 33(1): 68-72.
- [8] 张均田.现代药理实验方法学 [M]. 北京:北京医科大学中国协和医科大学联合出版社,1998.
- [9] 何作云,王瑞兴.临床细胞流变学 [M]. 重庆:重庆大学出版社,1997.
- [10] Bauduceau B, Renaudeau C, Mayaudon H, et al. Modification of hemorheological parameters in microvascular complications of diabetes [J]. *Diabete Metab*, 1995, 21(3): 188-193.
- [11] Cymerys M, Pupek-Musialik D. The role of rheological factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Pol Merkuri Lekarski*, 2000, 8(49): 489-493.
- [12] Negrean V, Suci I, Sampelean D, et al. Rheological changes in diabetic microangiopathy [J]. *Rom J Intern Med*, 2004, 42(2): 407-413.
- [13] Heilig C W, Concepcion L A, Riser B L, et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype [J]. *J Clin Invest*, 1995, 96(4): 1802-1814.
- [14] Ichikawa I, Ma J, Motojima M, et al. Podocyte damage damages podocytes: autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2005, 14(3): 205-210.

复方黄连胶囊对大鼠糖尿病肾病及血液流变学异常的干预作用

作者：[刘圣](#)，[唐丽琴](#)，[陈象青](#)，[陈礼明](#)，[张善堂](#)，[魏瑜](#)，[LIU Sheng](#)，[TANG Li-qin](#)，[CHEN Xiang-qing](#)，[CHEN Li-ming](#)，[ZHANG Shan-tang](#)，[WEI Yu](#)

作者单位：[刘圣](#),[陈象青](#),[陈礼明](#),[张善堂](#),[LIU Sheng](#),[CHEN Xiang-qing](#),[CHEN Li-ming](#),[ZHANG Shan-tang](#)([安徽医科大学附属省立医院, 安徽, 合肥, 230001](#))，[唐丽琴](#),[TANG Li-qin](#)([安徽医科大学附属省立医院, 安徽, 合肥, 230001](#);[安徽医科大学药理研究所, 安徽, 合肥, 230032](#))，[魏瑜](#),[WEI Yu](#)([安徽医科大学药理研究所, 安徽, 合肥, 230032](#))

刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名：[CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年，卷(期)：2008, 39 (7)

参考文献(14条)

1.[Cypress M](#);[Tomky D](#) [Microvaseular complications of diabetes](#)[外文期刊] 2006 (04)

2.[Tang L Q](#);[Wei W](#);[Chen L M](#) [Effect of Berberine on diabetes induced by alloxan and a high-fat/high-cholesterol diet in rats](#)[外文期刊] 2006 (01)

3. [付燕](#);[胡本容](#);[汤强](#) [药根碱、小檗碱、黄连煎剂及模拟方对小鼠血糖的影响](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2005 (04)

4. [曹莉](#);[顾振纶](#);[茅彩萍](#) [葛根素对糖尿病小鼠胰岛素抵抗的影响](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2006 (06)

5. [李强翔](#);[钟惠菊](#);[肖杨](#) [葛根素对糖尿病肾病大鼠肾功能的保护作用](#)[期刊论文]-[中国临床康复](#) 2006 (31)

6. [唐丽琴](#);[魏伟](#);[陈礼明](#) [复方黄连胶囊降血糖作用的实验研究](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#) 2006 (18)

7. [刘圣](#);[唐丽琴](#);[陈礼明](#) [复方黄连胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织TGF-β 1与N型胶原蛋白表达的影响](#)[期刊论文]-[中国中药杂志](#) 2008 (01)

8. [张均田](#) [现代药理实验方法学](#) 1998

9. [何作云](#);[王瑞兴](#) [临床细胞流变学](#) 1997

10. [Bauduceau B](#);[Renaudeau C](#);[Mayaudon H](#) [Modification of hemorheological parameters in microvascular complications of diabetes](#) 1995 (03)

11. [Cymerys M](#);[Pupek-Musialik D](#) [The role of rheological factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy](#) 2000 (49)

12. [Negrean V](#);[Suciu I](#);[Sampelean D](#) [Rheological changes in diabetic microangiopathy](#)[外文期刊] 2004 (02)

13. [Heilig C W](#);[Concepcion L A](#);[Riser B L](#) [Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in a normal glucose milieu mimics the diabetic phenotype](#)[外文期刊] 1995 (04)

14. [Ichikawa I](#);[Ma J](#);[Motojima M](#) [Podocyte damage damages podocytes:autonomous vicious cycle that drives local spread of glomerular sclerosis](#)[外文期刊] 2005 (03)

本文读者也读过(10条)

1. [张学彬](#) [川芎嗪对糖尿病肾病大鼠肾功能、血浆内皮素水平及血液流变学的影响](#)[期刊论文]-[山东医药](#) 2010, 50 (43)

2. [张权](#) [糖尿病及其并发症的中药治疗](#)[期刊论文]-[吉林中医药](#)2011, 31 (1)

3. [柴可夫](#).[杨明华](#).[杨苏蓓](#).[钱俊文](#).[黄晓玲](#).[王溶溶](#) [糖肾颗粒对糖尿病小鼠糖脂代谢及肾功能的影响](#)[期刊论文]-[浙江中医药大学学报](#)2008, 32 (2)

4. [唐丽琴](#).[魏伟](#).[陈礼明](#).[刘圣](#).[TANG Li-qin](#).[WEI Wei](#).[CHEN Li-ming](#).[LIU Sheng](#) [复方黄连胶囊降血糖作用的实验研究](#)[期刊论文]-[中国新药杂志](#)2006, 15 (18)

5. [曹志国](#), [李亚军](#), [王莹莹](#), [吴金玲](#) [消渴丸在非胰岛素依赖型糖尿病中的临床应用](#) [期刊论文] - [中国现代药物应用](#) 2009, 3 (6)
6. [褚芹](#), [王琳](#), [刘国真](#), [CHU Qin](#), [WANG Lin](#), [LIU Guo-zhen](#) [针刺对糖尿病肾病血液流变学影响的临床随机对照研究](#) [期刊论文] - [针刺研究](#) 2007, 32 (5)
7. [林静](#) [糖尿病肾病肾实质改变与彩色多普勒血流指数间关系探讨](#) [期刊论文] - [咸宁学院学报 \(医学版\)](#) 2004, 18 (4)
8. [商进春](#), [徐凤珍](#), [SHANG Jin-chun](#), [XU Feng-zhen](#) [川芎嗪对糖尿病肾病患者血浆内皮素水平及血液流变学的影响](#) [期刊论文] - [西部医学](#) 2009, 21 (3)
9. [刘小美](#), [宋菊敏](#), [刘丽琼](#), [舒适](#), [吴中华](#), [施建玲](#), [LIU Xiao-mei](#), [SONG Ju-min](#), [LIU Li-qiong](#), [SHU Shi](#), [WU Zhong-hua](#), [SHI Jian-ling](#) [复方黄连降糖片对2型糖尿病模型大鼠肝脏低密度脂蛋白受体基因表达的影响](#) [期刊论文] - [山东中医杂志](#) 2006, 25 (12)
10. [李冬魁](#), [张荐](#), [Li Dong-kui](#), [Zhang Jian](#) [益肾汤对糖尿病及糖尿病肾病患者血液流变学指标的影响](#) [期刊论文] - [中国组织工程研究与临床康复](#) 2007, 11 (29)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200807030.aspx