

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.36.005

金樱子提取液对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用*

周钰娟^{1,2} 廖前进¹ 罗玉平³ 许金华² 秦振启² 张秋菊^{2Δ} 何国平^{4Δ}

(1 湖南省肿瘤医院/中南大学湘雅医学院附属肿瘤医院 湖南 长沙 410000; 2 南华大学生物化学与分子生物学教研室 湖南 衡阳 421001; 3 南华大学附属二医院药剂科 湖南 衡阳 421001; 4 中南大学护理学院 湖南 长沙 420008)

摘要 目的: 研究金樱子提取液对糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)大鼠的肾脏保护作用。**方法:** 在高糖高脂饲料喂食 SD (Sprague-Dawley) 大白鼠的基础上腹腔注射链脲佐菌素(streptozotocin, STZ)诱导糖尿病肾病大鼠模型, 随机分为糖尿病肾病模型组(DN 组)和金樱子治疗组(DN+RLM 组), 同时另设正常对照组(NC 组)和金樱子对照组(NC+RLM 组)。检测金樱子提取液对各组大鼠血糖(fasting blood-glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated haemoglobin, GHb)、24 小时尿微量白蛋白和尿量、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及肾脏结构的影响。**结果:** 与 DN 大鼠相比, 糖尿病肾病大鼠经金樱子提取液治疗后, 大鼠 FBG、GHb 水平、24 h 尿微量白蛋白、24 h 尿量、肾脏指数明显降低, 血脂紊乱、肾功能损害以及 DN 肾脏病理明显改善, 且无明显副作用。**结论:** 金樱子提取液可明显降低 DN 大鼠血糖, 改善 DN 大鼠血脂、肾功能紊乱及肾脏病理变化, 对糖尿病大鼠肾脏具有较强的保护作用。

关键词: 金樱子; 糖尿病肾病; 肾功能; 肾脏病理

中图分类号: R587.1; R285.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)36-7019-06

Renal Protective Effect of Extracts from Rosa LaevigataMickx.on Diabetic Nephropathy Rats*

ZHOU Yu-juan^{1,2}, LIAO Qian-jin¹, LUO Yu-ping³, XU Jin-hua², QIN Zhen-q², ZHANG Qiu-ju^{2Δ}, HE Guo-ping^{4Δ}

(1 Hunan Cancer Hospital/the Affiliated Cancer Hospital Of Xiangya School Of Medicine, Central South University, Changsha, Hunan, 410000, China; 2 Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China; 3 Pharmacy department, the Second Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan, 421001, China; 4 Nursing School of Central South University, Changsha, Hunan, 420008, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the renal protective effect of extracts from Rosa LaevigataMickx (RLM) on diabetic nephropathy rats. **Methods:** After fed with a high-fat/high-sucrose/high-cholesterol diet, SD rats were administered STZ in a single dose of 65mg/kg intraperitoneally (i.p.) to establish the diabetic nephropathy model, and then the diabetic nephropathy rats were randomly selected and divided into two groups as follows: Diabetic nephropathy model group (DN), Diabetic nephropathy + Rosa LaevigataMickx. group (DN + RLM, fed with extracts of RLM, 5 g/kg/d). And normal SD rats were into divided two groups as follows: normal control group (NC), and normal control + Rosa LaevigataMichx. group (NC + RLM, fed with extracts of RLM, 5 g/kg/d). The fasting blood-glucose(FBG), glycosylated haemoglobin(GHb), urine microalbumin and urine volume in 24 h, blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), total cholesterol(TC), triglyceride(TG) and the renal pathology change were measured in every group. **Results:** Compared with the DN group, diabetic nephropathy rats which were treated with extracts of RLM, the disorder of FBG, GHb, urine microalbumin and urine volume in 24h, dyslipidemia, renal dysfunction and the renal pathological change were significantly ameliorated, and there was no noticeable side effects of RLM on the rats. **Conclusion:** RLM is able to ameliorate the disorder of plasma blood glucose, dyslipidemia, renal dysfunction and renal pathological change, and has obvious renal protective effect on diabetic nephropathy rats.

Key words: Rosa LaevigataMickx; Diabetic nephropathy; Renal function; Renal pathology

Chinese Library Classification: R587.1; R285.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)36-7019-06

前言

作为糖尿病(diabetes, DM)最常见的并发症, 糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是导致糖尿病死亡和终末期肾功

能衰竭(End-stage renal disease, ESRD)的主要原因^[1,2]。研究显示, 预计 2030 年全世界罹患糖尿病的人数将达到 5.5 亿, 而其中 30%-50% 的患者可能并发 DN^[3], 严重威胁人类生命健康。因此, 如何有效控制或延缓糖尿病患者并发糖尿病肾病显得尤为

* 基金项目: 湖南省自然科学基金项目(13JJ4077); 湖南省科技厅课题(2010FJ6025)

作者简介: 周钰娟(1978-), 女, 讲师, 博士, E-mail: yujany_zhou@163.com

Δ 通讯作者: 张秋菊, 教授, E-mail: jqz0907@163.com; 何国平, 教授, E-mail: hgpcsu@yahoo.com.cn

(收稿日期: 2014-05-23 接受日期: 2014-06-19)

重要。金樱子(*Rosa Laevigata* Mickx, RLM)又名刺梨子、刺榆子等。在我国南部分布广泛,产量高。具有主治脾泻下痢,止水利便,涩精气的功效。民间常用来治疗消渴症,即糖尿病。我们前期利用金樱子生药喂食实验性糖尿病 SD 大鼠,发现金樱子对实验性糖尿病 SD 大鼠的血糖、血脂紊乱具有明显的改善作用,显著减轻大鼠肾脏的氧化应激损伤,从而保护糖尿病大鼠肾脏^[4-8],同时发现金樱子提取液在体外也具有较强的抗氧化作用^[9]。然而,采用生药喂食的给药方式有其局限性,主要取决于 SD 大鼠主动摄取,使给药时间不定,以及给药量不够准确,限制了实验结果的准确性。金樱子成分虽然比较复杂,但是其成分极易浸泡溶于水。因此,为了更好的掌握金樱子给药途径的有效性和准确性,并进一步评估其对糖尿病肾病的防治作用,本研究通过改良的传统中药熬煎方法获取金樱子水提取液,探讨金樱子水提取液对糖尿病肾病大鼠的肾脏保护作用。

1 材料与方法(与前期研究相一致^[7])

1.1 实验动物

按照中国动物福利立法开展动物实验,报批南华大学伦理委员会,获批后实施。SD(Sprague-Dawley)健康雄性大白鼠 60 只,购于南华大学实验动物部(许可证号:SYXK(湘)2009-0011),平均体重为 $150\text{ g} \pm 20\text{ g}$ 。室温为 25°C 左右,相对湿度为 70%左右,适应性喂养 1 周后用于实验。

1.2 药品、试剂及仪器

金樱子水提取液(含生药量 2.5 g/mL)购于衡阳市中草药材公司。熬煎方法简略表述如下:金樱子生药去籽,在中草药粉末机中磨成粉末状,加入中草药煎药机(ZG-280,湖南省吉首市中诚制药机械厂),加水浸泡约 30 min,随后进行熬煎,直至提取液终浓度为 2.5 g/mL 。美国 Sigma 公司生产的链尿佐菌素(streptozotocin, STZ),以 0.1 mol/L , pH4.2 的枸橼酸钠缓冲液在临用前进行配制,并保存于冰浴中,最好在 10 min 内用完,以免降低 STZ 的效价。

血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂盒购自罗氏生物技术有限公司,糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, GHb)检测试剂盒购自南京建成生物技术有限公司,大鼠尿微量白蛋白 ELISA 检测试剂盒购自上海市德波生物技术有限公司,血糖试纸购自三诺公司。

全自动生化分析仪(HITACH-7150, 日本日立公司),全波段酶标仪(Bio-Rad 公司),722 型可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司),台式离心机(长沙平凡仪器仪表有限公司)。

1.3 糖尿病大鼠模型建立与分组

适应性喂养 1 周后的 SD 大白鼠,给予 8 h 禁食不禁水,初次血糖检测无异常的大鼠才能用于后续实验。取 SD 大鼠 40 只喂食高糖高脂饲料(由南华大学动物部提供,其中含蔗糖 37%,猪油 10%,胆固醇 2%)8 周后,禁食不禁水 8 h,同时检测血糖,并经腹腔一次性注射 STZ(65 mg/kg)制作糖尿病大鼠模型。腹腔注射 3 天后血糖试纸测定空腹血糖值(fasting blood glucose, FBG) $>14\text{ mmol/L}$ 者视为造模成功。因有 7 只造模未成功予以剔除,其余大鼠随机分为两组,即糖尿病肾病模型组(DN 组)17 只,金樱子治疗组(DN+RLM 组)16 只。另外取正常

同龄 SD 大鼠 20 只,随机分为正常对照组(NC 组)和金樱子对照组(NC+RLM 组),各 10 只/组。DN+RLM 组和 NC+RLM 组大鼠分别以灌胃的方式喂服金樱子提取液(5 g/kg/d)一次, DN 组和 NC 组予以等体积生理盐水灌服。造模成功分组后,所有实验大鼠均以普通饲料喂养,正常饮水,连续给药 16 周后结束实验。实验期间保持笼具卫生,红霉素软膏涂抹大鼠尾部取血伤口以防感染。

1.4 标本采集

以代谢笼收集尿液用于 24 小时尿量和 24 小时尿微量白蛋白的测定,定期禁食不禁水 8 小时后,取尾静脉血采用血糖仪测定 FBG。

实验结束时给予水合氯醛麻醉后处死动物,处死前 8h 禁食不禁水,采用腹主动脉穿刺收集血液,用于测定血清 TC、TG、BUN、Scr、GHb 等浓度。剥离双侧肾脏,称重,计算肾脏指数(肾重/体重),留取部分肾组织分别固定于 10%福尔马林、2.5%戊二醛中,其余部分保存于 -80°C 冰箱或液氮中备用。

1.5 检测指标和测定方法

1.5.1 一般情况、体重及肾脏指数 实验全程详细观察并记录大鼠精神状态、活动情况、毛色等,同时记录每日饮水量和饲料量,体重(BW)每 4 周称一次。实验结束时,取右肾并精确称量(KW),按公式 $\text{KW}/\text{BW} = \text{肾重}(\text{mg})/\text{体重}(\text{g})$ 计算肾脏指数(KW/BW)。

1.5.2 24 小时尿微量白蛋白和尿量的影响 代谢笼收集 24 小时尿液并记录 24 小时尿量变化,每 4 周一次,同时 ELISA 法检测 24 小时尿微量白蛋白,严格按照试剂盒说明书操作执行。

1.5.3 血糖、糖化血红蛋白及血生化指标测定 实验过程中,每 4 周一次,禁食不禁水 8 小时后尾静脉取血,血糖仪测定空腹血糖并记录。实验结束时,腹主动脉取血并收集,血糖仪测定空腹血糖,全自动生化分析仪检测 TC、TG、BUN、Scr;糖化血红蛋白检测试剂盒检测血液中 GHb 水平。上述操作严格按照试剂盒说明书执行。

1.5.4 肾组织形态学观察 实验结束时,迅速剖离双肾,并肉眼观察其大体形态,剥离包膜后称量右肾重量。留取部分右肾组织予 10%的福尔马林固定,行石蜡包埋,常规切片,进行 HE 染色和 PAS 染色,光镜下观察肾组织形态学变化并拍照。

1.6 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 15.0 进行分析。数值均以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,各组比较用单因素方差分析(One-way ANOVA)分析数据; $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 金樱子提取液对 DN 模型大鼠一般情况的影响

在本次 DN 造模过程中,有 7 只 SD 大鼠造模未成功予以剔除。造模成功分组后, DN 组有 2 只死亡, DN+RLM 有 1 只死亡,而 NC 组和 NC+RLM 均无死亡。最后进入统计的实验动物数分别为: DN 组 15 只, DN+RLM 组 15 只, NC 组 10 只, NC+RLM 组 10 只。整个实验过程中, NC 组和 NC+RLM 组大鼠一般状况和精神状态均较好、毛发光泽鲜亮、反应与活动均灵敏迅速、体重逐步增加; DN 组大鼠一般情况则较差、精神萎

靡、反应迟钝、动作迟缓、弓背蜷体、毛竖枯燥无光泽,体重缓慢增加,饮水量和24 h尿量增加明显,大鼠尾部皮肤可见角化或溃烂,眼睛出现白内障;而糖尿病肾病大鼠经金樱子提取液治疗后,即DN+RLM组大鼠,上述症状明显改善,但大鼠一般情况较正常对照组稍差。

2.2 金樱子提取液对DN模型大鼠体重的影响

如图1A所示,各组SD大鼠在实验起始时(0周)体重无明显差异,当喂食高糖高脂饲料时,大鼠体重快速增加,8周后

其体重明显较普通饲料喂养大鼠的高($P<0.05$),但STZ腹腔注射诱导糖尿病后,其体重增加速度明显变慢;而喂服金樱子提取液治疗之后,与DN组比较,大鼠体重增加速度又逐步加快,但仍较NC组和NC+RLM组低($P<0.05$);实验结束前后比较(图1B),DN组体重差值最小,DN+RLM组体重差值较大,明显高于DN组($P<0.05$),但仍低于NC组和NC+RLM组($P<0.05$),而大鼠体重差值在NC组和NC+RLM组之间无明显变化($P>0.05$)。

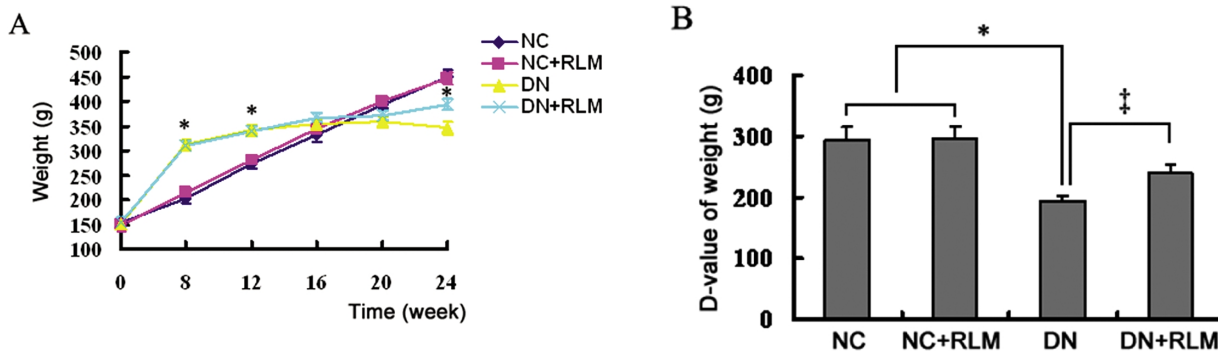


图1 各组大鼠体重变化比较

Fig.1 Changes of weight in every groups

注:A:各组大鼠体重变化曲线,B:各组大鼠实验前后体重差值变化,与NC组比较,* $P<0.05$;与DN组比较,‡ $P<0.05$ 。

Note: A: Changes of weight in every group rats, B: Comparison of D-value of weight in every groups rats* $P<0.05$, vs NC group; ‡ $P<0.05$, vs DN group.

2.3 金樱子提取液对DN模型大鼠肾脏指数的影响

以各组大鼠右侧肾脏重量计算肾脏指数。实验结束时计算肾脏指数,结果发现(表1),大鼠肾重、肾脏指数在DN组最大,

DN+RLM组较DN组明显降低($P<0.05$),但仍较NC组和NC+RLM组高($P<0.05$),而大鼠肾重及肾脏指数在NC组和NC+RLM组无明显差异($P>0.05$)。

表1 各组大鼠肾重及肾脏指数比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of kidney weight and kidney index in every group($\bar{x} \pm s$)

Group	n	Weight	kidney weight	kidney index ($\times 1000$)
NC	10	447.6 $\pm$ 14.6	1.213 $\pm$ 0.20	2.71 $\pm$ 0.28
NC+RLM	10	446.3 $\pm$ 11.8	1.215 $\pm$ 0.18	2.72 $\pm$ 0.32
DN	15	345.2 $\pm$ 12.6 *	2.081 $\pm$ 0.27 *	6.03 $\pm$ 0.63 *
DN+RLM	15	393.5 $\pm$ 10.3 *, ‡	1.607 $\pm$ 0.14 *	4.08 $\pm$ 0.41 *, ‡

注:与NC组比较,* $P<0.05$;与DN组比较,‡ $P<0.05$ 。

Note: * $P<0.05$, vs NC group; ‡ $P<0.05$, vs DN group.

2.4 金樱子提取液对DN大鼠血糖、糖化血红蛋白的影响

如表2所示,在0周时实验各组大鼠血糖无明显差别。SD大鼠喂食高糖高脂饲料8周时,其血糖值较正常饲料喂食大鼠略有升高,后经STZ造模以后,空腹血糖在DN组明显升高且随实验进程逐渐增加,而金樱子提取液治疗后空腹血糖升高缓慢,明显低于DN组($P<0.01$),但高于NC组($P<0.01$);空腹血糖在NC组和NC+RLM组间无明显区别($P>0.05$)。

实验结束时检测了各组大鼠GHb水平。如图2所示,DN组大鼠GHb水平明显高于NC组($P<0.01$),而糖尿病肾病大鼠经金樱子提取液处理后(DN+RLM组),血清GHb水平明显降低($P<0.05$),但仍高于NC组($P<0.05$);NC与NC+RLM两组大鼠血清GHb水平无明显变化($P>0.05$)。

2.5 金樱子提取液对DN大鼠24小时尿微量白蛋白和尿量的

影响

由图3可知,SD大鼠在喂食高糖高脂饲料8周的基础上,STZ诱导造模约4周后(即实验12周时),与NC组比较,DN组和DN+RLM组大鼠的24 h尿微量白蛋白、24 h尿量明显升高,且随着实验进程逐渐增加($P<0.05$),但糖尿病模型大鼠经金樱子提取液治疗后,其24 h尿微量白蛋白、24 h尿量较DN组大鼠明显减少($P<0.05$);NC和NC+RLM组比较,24 h尿微量白蛋白、24 h尿量差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.6 金樱子提取液对DN大鼠肾功能及血脂的影响

实验结束时检测了各组大鼠血清BUN、Scr、TC、TG水平。如表3所示,DN组大鼠BUN、Scr、TC、TG水平明显高于NC组($P<0.01$),出现明显的肾功能损害和血脂代谢异常,而DN大鼠经金樱子提取液处理后(DN+RLM组),大鼠肾功能损害

表 2 各组大鼠血糖的变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)Table 2 Changes of FBS in every groups(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Group	n	0 week	8 weeks	12 weeks	16 weeks	20 weeks	24 weeks
NC	10	6.18± 0.62	6.09± 0.94	6.17± 0.91	6.24± 0.12	6.31± 0.17	6.39± 0.97
NC+RLM	10	6.21± 0.72	6.17± 0.82	6.32± 0.19	6.27± 0.85	6.43± 0.16	6.69± 0.76
DN	15	6.15± 0.81	7.92± 1.82	16.7± 2.64*	21.54± 4.18*	26.41± 3.69*	31.37± 2.38*
DN+RLM	15	6.16± 0.69	7.88± 1.59	11.83± 1.48*	13.59± 2.41*, ‡	16.82± 2.71*, ‡	19.64± 1.42*, ‡

注:与 NC 组比较, *P<0.01; 与 DN 组比较, ‡P<0.05。

Note: *P<0.01, vs NC group; ‡P<0.05, vs DN group.

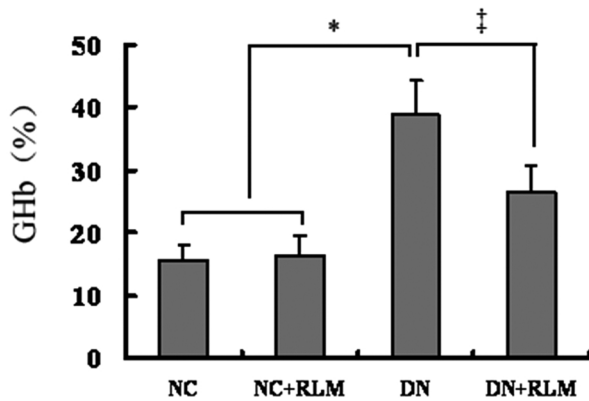


图 2 各组大鼠糖化血红蛋白比较

Fig.2 Comparison of GHb in every groups

注:与 NC 组比较, *P<0.05; 与 DN 组比较, ‡P<0.05。

Note: *P<0.05, vs NC group; ‡P<0.05, vs DN group.

和血脂代谢异常明显得以改善, 上述各参数明显下降(P<0.05),但仍较 NC 组高(P<0.05);上述参数在 NC 与 NC+RLM

组间大鼠无明显变化(P>0.05)。

2.7 形态学观察

大体观察:NC 和 NC+RLM 组大鼠肾脏大小正常,暗红色,表面光滑,易剥离;DN 组大鼠肾脏体积明显增大,苍白色,质地变硬;而 DN 大鼠经金樱子治疗后(DN+RLM 组),多数大鼠肾脏质地中等,其体积较 DN 组明显变小,但仍较 NC 组大鼠有所增大。

HE 染色和 PAS 染色显示(图 4):NC 组和 NC+RLM 两组大鼠肾小球结构清晰,毛细血管管腔清晰,细胞外基质分布均匀,肾小球囊壁光滑,未见增生及纤维化改变;DN 组大鼠肾小球体积明显增大,肾小球肿胀,结构模糊,部分肾小球呈分叶状,结节状病变或弥漫性萎缩,毛细血管管腔受压,基质分布不均,肾小囊腔变窄,部分肾小管上皮细胞空泡变性、肿胀明显,间质中淋巴细胞灶状浸润及少量纤维组织增生;DN 大鼠经金樱子提取液处理后,肾小球体积轻度增大、充血,肾小球结构较清楚,系膜区轻度增宽,毛细血管受压不明显,可见毛细血管基底膜部分不规则增厚,肾小球囊无粘连,肾小管上皮细胞轻度肿胀,间质可见少许炎症细胞浸润。

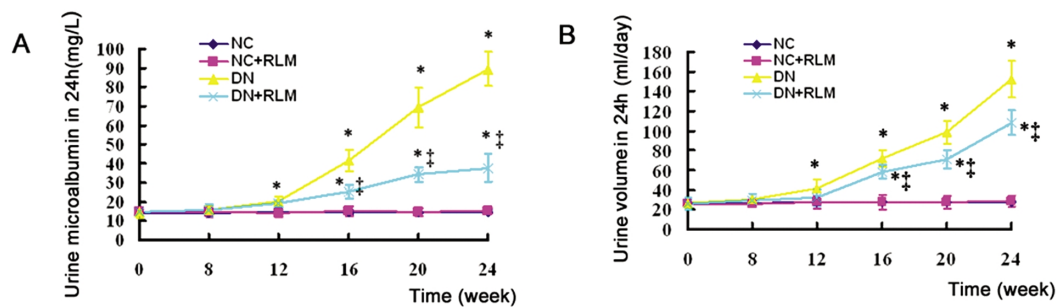


图 3 各组大鼠 24 h 尿微量白蛋白、24 h 尿量比较

Fig.3 Comparison of urine in 24 h in every group

注:A:24 h 尿微量白蛋白,B:24 h 尿量与 NC 组比较, *P<0.01; 与 DN 组比较, ‡P<0.05。

Note: A: Urine microalbumin in 24 h; B: Urine volume in 24 h *P<0.01, vs NC group; ‡P<0.05, vs DN group.

表 3 各组大鼠肾功能、血脂的变化(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)Table 3 Changes of kidney functions and blood lipids in every groups rats(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

Group	n	BUN	Scr	TC	TG
NC	10	7.55± 0.71	70.78± 11.54	2.54± 0.16	0.81± 0.27
NC+RLM	10	8.13± 0.62	71.32± 10.08	2.64± 0.27	0.97± 0.28
DN	15	17.49± 2.71*	158.71± 14.83*	4.27± 0.41*	1.82± 0.24 *
DN+RLM	15	11.29± 1.75 *, ‡	107.34± 15.34 *, ‡	3.04± 0.31 ‡	1.27± 0.18 ‡

注:与 NC 组比较, *P<0.01; 与 DN 组比较, ‡P<0.05。

Note: *P<0.01, vs NC group; ‡P<0.05, vs DN group.

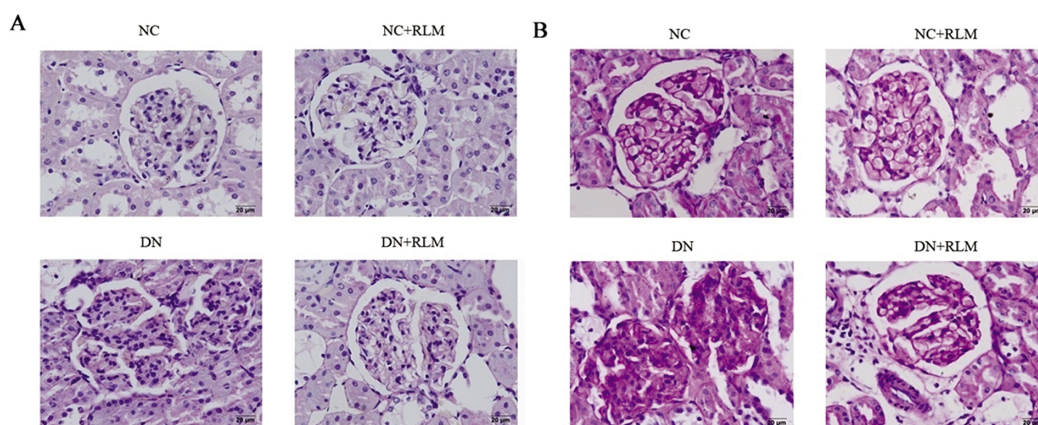


图4 大鼠肾组织形态学观察(HE染色,PAS染色)(×40)

Fig.4 Observation of morphology with HE and PAS dye in rat renal tissue(×40)

注:A:HE染色;B:PAS染色。

Note: A: HE dye; B: PAS dye.

3 讨论

目前认为糖尿病肾病是多因素参与,在一定遗传背景及部分危险因素的共同作用下所致的疾病^[10],诸如高血糖、高血压、肥胖、遗传,甚至年龄增长,尤以高血糖、高血压最为主要^[10],如有效控制血糖,在一定程度上,糖尿病并发症的发生可极大地被延缓或降低。然而,实际上很难有效控制好血糖^[11,12]。临床常以糖化血红蛋白水平作为反映糖尿病长期血糖控制的精确指标,在一定程度上也可反映糖尿病肾脏损害的程度^[13]。DN的病理特征,早期主要为肾小球肥大、细胞外和系膜区基质积聚并导致基底膜不规则增厚,肾小球逐渐出现结节样病变等改变,晚期则为肾小球硬化,间质纤维化等改变^[14-16]。因此,临床上DN发病比较隐匿,临床症状早期不明显,主要是出现微量蛋白尿,然而,随着病情的进展,逐步出现肾功能损害,尿蛋白持续升高,一旦进展至临床蛋白尿期,肾小球的滤过率呈进行性下降,此时肾损害难以逆转,可迅速发展至尿毒症期^[17,18]。而控制血糖和血压,低蛋白饮食,服用降脂和血管紧张素等药物^[11,12],很大程度上可减缓糖尿病肾病的发生发展。

在我国,糖尿病发病率逐年上升,目前罹患人数已达到9200万^[19],已成为威胁人民健康的重大社会问题。因此,针对糖尿病及其并发症,积极探寻与开发低廉且效果好的防治药物具有重要的现实意义。目前,借助祖国的传统医学,从中草药中进行挖掘用于DM、DN等疾病的防治,已凸显出较强的优势^[20]。这主要得益于中草药来源丰富,易于获取,且价格低廉,其活性成分主要为黄酮类、皂苷和脂类,具有广泛的药理作用^[21]。本研究采用的金樱子就是属于这类药物,民间常用来治疗消渴症,即糖尿病。

在本研究中我们发现,与DN大鼠相比,糖尿病肾病大鼠经金樱子提取液治疗后,一般情况明显得以改善,大鼠血糖、糖化血红蛋白水平明显降低,24h尿微量白蛋白和24h尿量明显减少,血脂紊乱和肾功能损害也明显被改善。提示金樱子提取液对实验性DN大鼠具有较强的降血糖作用,改善糖尿病肾病大鼠血脂、肾功能紊乱。研究显示肾脏肥大是糖尿病肾病最

早、最明显的肾脏病理改变,常以肾重/体重比值(即肾脏指数)作为衡量肾脏肥大的客观指标,而能否有效控制肾脏肥大是判断DN治疗是否有效的标志之一^[22]。在本研究中检测显示,DN大鼠肾重及肾脏指数明显增大,DN大鼠肾小球体积明显增大,系膜区基质沉积显著增多,基底膜厚薄不均且明显增厚,部分肾小球呈分叶状、结节状病变或弥漫性萎缩;而DN大鼠经金樱子提取液治疗后,肾脏肥大可得以有效控制,肾脏指数明显减小,肾组织上述病理形态变化明显得以改善,但尚未恢复至正常状态。

综合上述结果可说明,金樱子提取液可明显降低DN大鼠的血糖,改善DN大鼠血脂、肾功能紊乱,改善DN大鼠肾脏病理变化,抑制肾脏肥大,从而延缓或抑制糖尿病肾病的发生发展,对糖尿病大鼠肾脏起保护作用。

参考文献(References)

- [1] Jha JC, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. New Insights Into the Use of Biomarkers of Diabetic Nephropathy [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21(3): 318-326
- [2] Jorsal A, Tarnow L, Lajer M, et al. The PPAR gamma 2 Pro12Ala variant predicts ESRD and mortality in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy[J]. *Mol Genet Metab*, 2008, 94(3): 347-351
- [3] Whiting DR, Guariguata L, Weil C, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2011, 94(3): 311-321
- [4] 周钰娟,廖前进,张秋菊,等.金樱子对糖尿病大鼠肾MCP-1表达的影响[J]. *现代生物医学进展*, 2009, 9(23): 4425-4427
Zhou Yu-juan, Liao Qian-jin, Zhang Qiu-ju, et al. Effect of Rosa laevigata on expression of MCP-1 in rats with diabetic nephropathy [J]. *Progress in Modern Biomedicine*, 2009, 9(23): 4425-4427
- [5] 周钰娟.金樱子对糖尿病大鼠肾脏氧化应激的影响研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2007
Zhou Yu-juan. The effect of Rosa laevigata Michx. on oxidative stress in experimental diabetic rats[D]. Hengyang: University Of South China, 2007
- [6] Zhou YJ, Liao QJ, Luo YP, et al. Renal protective effect of Rosa laevigata Michx. by the inhibition of oxidative stress in

- streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Molecular medicing reports , 2012, 5(6): 1548-1554
- [7] 周钰娟. 金樱子对实验性糖尿病肾病抗氧化和抗炎作用机制研究 [D]. 长沙:中南大学, 2012
- Zhou Yu-juan. The research of antioxidation and anti-inflammation of Rosa Laevigata Michx. on experimental diabetic nephropathy rats[D]. Changsha: Central South University, 2012
- [8] 周钰娟, 罗玉平, 廖前进, 等. 金樱子对实验性糖尿病大鼠氧化应激反应的影响[J]. 中南医学科学, 2012, 40(5): 452-456, 483
- Zhou Yu-juan, Luo Yu-ping, Liao Qian-jin, et al. Effect of Rosa Laevigata Michx. on oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. Journal of Medical Sciece in Central South China, 2012, 40(5): 452-456, 483
- [9] 周钰娟, 罗玉平, 许金华, 等. 金樱子提取液体外抗氧化作用研究[J]. 现代生物医学进展, 2012, 9(23): 7057-7060, 7043
- Zhou Yu-juan, Luo Yu-ping, Xu Jin-hua, et al. Study on Antioxidant Activities of Extracts from Rosa Laevigata Mickx. in vitro[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2012, 9(23): 7057-7060, 7043
- [10] Lewis G, Maxwell AP. Risk factor control is key in diabetic nephropathy[J]. Practitioner. 2014, 258(1768): 13-17, 2
- [11] Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. The Diabetes Control and Complications Trial: the gift that keeps giving [J]. Nat Rev Endocrinol, 2009, 5(10): 537-545
- [12] Bouhanick B, Barigou M, Kantambadouno JB, et al. Glycaemic control and complications of diabetes: what about? [J]. Presse Med, 2013, 42(5): 849-854
- [13] Robinson TW, Freedman BI. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy[J]. J Ren Nutr, 2013, 23(3): 199-202
- [14] Blantz RC, Singh P. Glomerular and Tubular Function in the Diabetic Kidney[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(3): 318-326
- [15] Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170: 36-47
- [16] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 21(4): 556-563
- [17] Kistler AD. Albuminuria in the diabetic patient: practical management[J]. Praxis (Bern 1994), 2013, 102(20): 1229-1235
- [18] de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort[J]. Arch Intern Med, 2011, 171(5): 412-420
- [19] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101
- [20] Tzeng TF, Liou SS, LIU IM. The Selected Traditional Chinese Medicinal Formulas for Treating Diabetic Nephropathy: Perspective of Modern Science[J]. J Tradit Complement Med, 2013, 3(3): 152-158
- [21] RONG J, Cheung CY, Lau AS, et al. Induction of heme oxygenase-1 by traditional Chinese medicine formulation ISF-1 and its ingredients as a cytoprotective mechanism against oxidative stress [J]. Int J Mol Med, 2008, 21(4): 405-411
- [22] Fioretto P, Mauer M. Diabetic nephropathy: diabetic nephropathy-challenges in pathologic classification [J]. Nat Rev Nephrol, 2010, 6(9): 508-510

(上接第 7174 页)

- [17] Hung ZL, Urade Y, Hayaishi Q. Prostaglandins and adenosine in the regulation of sleep and wakefulness[J]. Curr Opin Pharmacol, 2007, 7(1): 33-38
- [18] Ongini E, Caporali MG. Differential effects of dopamine D-1 and D-2 receptor agonist on EEG activity and behavior in the rabbit [J]. Neuropharmacology, 1987, 26(4): 355-360
- [19] Sebban C, Zhang XQ, Tesolin-Deeros B, et al. Changes in EEG spectral power in the prefrontal cortex of conscious rats elicited by drugs interacting with dopaminergic and noradrenergic transmission [J]. Br J Pharmacol, 1999, 128(5): 1045-1054
- [20] Bromberg-Martin ES, Hikosaka O. Midbrain dopamine neurons signal preference for advance information about upcoming rewards [J]. Neuron, 2009, 63(1): 119-126
- [21] Salamone JD, Correa M, Farrar A, et al. Effort-related functions of nucleus accumbens dopamine and associated forebrain circuits [J]. Psychopharmacology, 2007, 193(3): 461-482
- [22] Brozoski TJ, Brown R, Rosvold HE, et al. Cognitive deficit caused by regional depletion of dopamine in the prefrontal cortex of rhesus monkeys[J]. Science, 1979, 205(4409): 929-931
- [23] Meyer-Lindenberg A, Kohn PD, Kolachana B, et al. Midbrain dopamine and prefrontal function in humans: interaction and modulation by COMT genotype[J]. Nat Neurosci, 2005, 8(5): 594-596
- [24] Sarter M, Bruno JP, Turehij. Basal forebrain afferent Projections modulating cortical acetylcholine, attention, and implications for neuropsychiatric disorders[J]. Ann N Y Acad Sci, 1999, 877: 368-382
- [25] Schultz W, Apicella P, Ljungberg T. Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task[J]. J Neurosci, 2003, 13(3): 900-913
- [26] Phillips GD, Setzu E, Vugler A, et al. Immunohistochemical assessment of mesotelencephalic dopamine activity during the acquisition and expression of Pavlovian versus instrumental behaviours[J]. Neuroscience, 2003, 117(3): 755-767