

· 实验研究 ·

大黄对实验性糖尿病大鼠肾脏肥大及高滤过作用的影响

南京金陵医院 全军肾脏病研究所(南京 210002)

杨俊伟 黎磊石

内容提要 肾脏肥大和高滤过是糖尿病肾病出现最早的病理生理特征。本研究利用中药大黄抑制糖尿病的肾脏肥大, 试图达到控制其高滤过现象。实验结果表明, 大黄能明显地抑制糖尿病肾脏肥大及其组织中蛋白质、DNA含量的增加; 大黄治疗组的菊粉清除率明显低于非治疗组; 此外, 大黄还能使糖尿病血清甘油三酯、胆固醇水平降低。结论: 大黄可以通过影响糖尿病肾病肾脏肥大, 降低高滤过和纠正血脂代谢紊乱, 治疗实验性糖尿病肾病动物模型。

关键词 糖尿病 肾脏肥大 高滤过

糖尿病肾病出现最早的病理生理改变是其肾脏肥大, 以及肾脏高滤过现象^①。抑制糖尿病的肾脏肥大, 可以控制其肾小球的高滤过, 从而减轻糖尿病的肾脏病变^②。我们以往的研究已经证实, 中药大黄醇提物能够抑制肾脏的代偿性肥大^③。本实验观察了大黄醇提物对实验性糖尿病大鼠肾脏肥大和高滤过的疗效, 探讨该药的作用机理。

材料和方法

一、动物 雄性SD大鼠 26 只, 体重 180 ± 6 g, 轻度乙醚麻醉下, 经尾静脉注入链脲菌素(STZ) 50 mg/kg(溶于 0.1 mmol/L 枸橼酸缓冲液, pH 4.0, 4℃); 对照组仅给等量该缓冲液。72 h 后, 测定空腹血糖 13~25 mmol/L 者列入观察。

二、实验分组 动物分成正常对照组(6 只); 糖尿病组(11 只); 糖尿病大黄治疗组(9 只)。后两组注射 STZ, 其中治疗组在 STZ 注射后 24 h 给大量醇提物(本院制剂室提供), 剂量 1 g/kg·d, 连续灌胃治疗 28 天; 余者给等量水。

三、观察指标 大鼠在 STZ 注射前后检测血糖、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、胆固醇和甘油三酯等水平。治疗后第 28 天测定整体肾功能以及组织中蛋白质、DNA 含量。

四、检测方法 参照文献^④肾组织中蛋白质测定用考马斯亮蓝 G 250 法, DNA 用紫外光度计检测; 硫代巴比妥酸法测定菊粉含量; 血糖、BUN、Cr、胆固醇、甘油三酯等均由自动生化分析仪(日立 7150 型)测定。

五、统计 所有实验数据以 $\bar{x} \pm S$ 表示, 组间差异用 t 检验。

结 果

一、大黄对糖尿病肾脏肥大的作用 见表 1。大鼠在 STZ 注射 28 天形成糖尿病后, 体重减轻, 肾脏重量明显增加, 肾重/体重比值明显高于正常对照组。肾组织中蛋白质、DNA 含量也明显增加。应用大黄治疗后, 该组肾重明显低于糖尿病非治疗组, 肾重/体重比值也较非治疗组低, 但仍高于正常对照组。同时, 治疗组大

表 1 大黄对糖尿病肾脏肥大的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	体重(g)	肾重(g)	肾重/体重($\times 10^{-3}$)	肾组织(mg/肾组织)		
				蛋白质	DNA	蛋白质/DNA
正常对照	252.5 ± 25.9	0.84 ± 0.09	3.33 ± 0.21	134.8 ± 26.5	2.55 ± 0.66	50.2 ± 8.8
糖尿病	$182.0 \pm 37.3^*$	$1.35 \pm 0.23^*$	$7.21 \pm 1.30^*$	$303.6 \pm 48.1^*$	$5.95 \pm 1.11^*$	$57.4 \pm 11.0^*$
大黄治疗	197.8 ± 28.3	$0.93 \pm 0.13 \Delta$	$4.76 \pm 0.76 \Delta$	$179.7 \pm 33.9 \Delta$	$3.51 \pm 0.79 \Delta$	$48.6 \pm 7.2 \Delta$

与正常对照组比较 * $P < 0.01$; 与糖尿病组比较 $\Delta P < 0.05$

鼠肾组织中蛋白质、DNA含量也低于非治疗组。

二、大黄对糖尿病大鼠肾功能的影响 见表2。糖尿病大鼠的菊粉清除率明显高于正常对照组，大黄治疗组次之，正常对照组最低。尿量也以糖尿病组最多，大黄治疗组次之，正常大鼠最低。此外，糖尿病大鼠平均动脉压高于正常大鼠，但大黄对血压的影响不大。

表2 大黄对糖尿病大鼠肾功能的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	平均动脉压 (kPa)	菊粉清除率		尿量 ($\mu\text{L}/\text{min}$)
		ml/min	ml/min·g肾组织	
正常对照	13.8 $\pm$ 0.8	1.67 $\pm$ 0.22	1.91 $\pm$ 0.16	7.3 $\pm$ 2.1
糖尿病	15.9 $\pm$ 0.5**	3.30 $\pm$ 0.94*	2.41 $\pm$ 0.51*	34.7 $\pm$ 16.8*
大黄治疗	15.0 $\pm$ 0.9**	2.15 $\pm$ 0.44* Δ	2.38 $\pm$ 0.32**	28.6 $\pm$ 14.2* Δ

与正常对照组比较* $P < 0.01$ ，** $P < 0.05$ ；与糖尿病组比较 $\Delta P < 0.05$

表3 大黄对糖尿病大鼠生化代谢的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	血糖	甘油三酯	胆固醇	BUN	Cr
	(mmol/L)				($\mu\text{mol/L}$)
正常对照	6.63 $\pm$ 0.84	0.22 $\pm$ 0.05	0.64 $\pm$ 0.08	6.31 $\pm$ 1.12	47.2 $\pm$ 5.3
糖尿病	20.03 $\pm$ 0.67*	0.73 $\pm$ 0.23*	1.16 $\pm$ 0.22*	8.70 $\pm$ 2.14*	64.4 $\pm$ 9.2*
大黄治疗	19.23 $\pm$ 1.98*	0.27 $\pm$ 0.07 Δ	0.80 $\pm$ 0.11 Δ	7.62 $\pm$ 2.41*	59.6 $\pm$ 6.6*

与正常对照组比较* $P < 0.01$ ；与糖尿病组比较， $\Delta P < 0.05$

一、实验性糖尿病动物模型 本项研究利用国际上常用的静脉注射STZ的方法，建立糖尿病动物模型。由于血糖 $> 25 \text{ mmol/L}$ 时，大鼠不出现肾脏肥大和高滤过⁽⁵⁾，因此，本项实验选择血糖范围在13~25 mmol/L的大鼠为糖尿病观察对象。本组糖尿病大鼠除去多尿、血糖明显升高外，其血清甘油三酯、胆固醇明显升高，BUN和Cr也高于正常对照组。同时，肾重明显增加，肾重/体重比值升高；组织中蛋白质、DNA含量增加；而且其菊粉清除率也较正常对照组明显升高。说明该模型不仅发生明显的生化代谢紊乱，同时也出现了肾脏肥大和高滤过现象。此时，其肾脏病理生理变化，与人类的胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)的初期肾脏变化非常相似，适合于进行糖尿病肾脏的防治研究工作。

二、大黄对糖尿病肾脏肥大及高滤过的疗效 本项研究从整体肾功能、肾重量及其组织中蛋白质、DNA含量等诸方面观察了大黄对糖尿病肾脏肥大和高滤过作用的影响，首次证实了大黄能抑制糖尿病的肾脏肥大。本组实验动物用大黄治疗4周后，肾重量较未治疗组明显减轻(-30.4%)，肾重/体重比值降低也很显著；同时，肾组织中蛋白质、DNA含量减少。由此可见，大黄确能使糖尿病肾脏肥大得以控制，而肾组织中蛋白质/DNA比值的变化，进一步说明其作用是

三、大黄对糖尿病大鼠生化代谢的影响 见表3。糖尿病大鼠血糖明显升高，大黄有降低血糖的趋势。此外，糖尿病大鼠血清甘油三酯、胆固醇、Cr和BUN均较正常大鼠高。应用大黄治疗后，血清中甘油三酯、胆固醇水平明显降低，接近正常大鼠水平。BUN和Cr也较非治疗组有减低的趋势，但没有统计学意义。此外，血浆总蛋白水平大黄治疗组 $53.6 \pm 7.4 \text{ g/L}$ ，明显高于非治疗组的 $45.5 \pm 9.0 \text{ g/L}$ ($P < 0.05$)。

讨 论

糖尿病肾脏肥大及其高滤过现象是其出现最早的肾脏病理生理改变，其中以肾脏肥大最为明显，即使到了晚期肾功能不全时仍是如此。能否控制糖尿病肾脏肥大，常是本病治疗有无成效的一个标志⁽⁴⁾。

通过抑制肾脏细胞肥大而实现的。

糖尿病另一个出现较早的肾脏病变是肾小球高滤过现象，即表现为此时肾小球滤过率明显增加。本组实验大鼠在应用大黄治疗后，其菊粉清除率明显降低(即GFR下降)。这与同组大鼠肾重量变化是相符的。说明应用大黄能够使糖尿病高滤过现象得到一定程度的控制。

此外，研究还发现大黄对脂质代谢也有一定的作用。本组大鼠经大黄治疗后，血清甘油三酯和胆固醇水平明显降低。而血清BUN和Cr水平呈下降趋势，无统计学意义，可能与实验周期短有关。

三、大黄影响糖尿病肾脏肥大和高滤过的机理 我们以往的研究工作已经证实，大黄能够抑制体外培养的系膜细胞和小管上皮细胞的增殖；抑制单侧肾切除后代偿性肾脏肥大；影响慢性肾衰时的氮质代谢；对脂质代谢有良性作用以及抑制系膜细胞C-myc癌基因表达^(3,6,7)。通过本项研究，作者发现大黄能够抑制糖尿病肾脏肥大，降低其肾小球高滤过，以及改善脂质代谢紊乱。糖尿病肾脏肥大与GFR升高有着密切关系⁽²⁾。研究表明，大鼠静脉注射STZ后，即出现组织中蛋白质、DNA含量增多，同时伴有肾脏重量增加，体积增大；约72 h后才出现明显的GFR增加。由此，我们认为，本组实验中观察到的大黄治疗组大鼠GFR

降低, 与其先抑制了糖尿病肾脏肥大有密切的联系。

近几年来, 随着多肽生长因子研究的深入, 特别是胰岛素样生长因子 I (IGF-I) 与糖尿病肾脏肥大关系的研究⁽⁸⁾, 使得人们对其发生机理有较为深入的了解。大黄抑制肾脏肥大的作用是否与此有关还待日后进一步探讨。

参 考 文 献

1. Schwieger J, et al. Renal hypertrophy, growth factors, and nephropathy in diabetes mellitus. *Semin Nephrol* 1990; 10: 2422.
2. Corts P, et al. Relationship between renal function and metabolic alterations in early streptozotocin-induced diabetes in rats. *Diabetes* 1978; 36: 80.

3. 杨俊伟, 等. 大黄对单侧肾切除后肾代偿性肥大的影响. *江苏医药* 1992; 20: 319.
4. Tuttle KR, et al. Treatment of diabetic nephropathy: a rational approach based on its pathophysiology. *Semin Nephrol* 1991; 11: 220.
5. Seyer-Hansen K. Renal hypertrophy in experimental diabetes. *Kidney Int* 1983; 23: 643.
6. 杨俊伟, 等. 大黄延缓慢性肾衰进展的实验研究. *金陵医院学报* 1991; 4: 387.
7. 刘志红, 等. 大黄素对系膜细胞 C-myc 癌基因的影响. *透析与移植杂志* 1992; 1: 23.
8. Ritz E, et al. Influence of growth hormone and insulinlike growth factor-I on kidney function and kidney growth. *Pediatric Nephrol* 1991; 5: 509.

止痢汤加甲氧苄氨嘧啶治疗细菌性痢疾 472 例

解放军第 107 医院(山东烟台 264002) 梁贯洲 孙俐丽

我院采用止痢汤加甲氧苄氨嘧(TMP)治疗细菌性痢疾(菌痢)472 例, 疗效满意, 现报告如下。

临床资料 全部病例诊断均符合 1981 年总后卫生部颁发的“细菌性痢疾防治方案”中的诊断标准。治疗组 472 例, 男 421 例, 女 51 例, 年龄 2~83 岁, 平均 32 岁; 急性典型菌痢 305 例, 急性非典型菌痢 167 例; 便培养痢疾杆菌阳性 180 例。对照组 100 例, 男 68 例, 女 32 例, 年龄 6~80 岁, 平均 33 岁; 急性典型菌痢 66 例; 急性非典型菌痢 34 例; 便培养痢疾杆菌阳性 37 例。两组均有发热、腹痛、腹泻、里急后重、粘液便及脓血便等临床症状。两组比较, 无显著性差异 ($P > 0.05$)。

治疗方法 治疗组: 采用止痢汤(由于石榴皮、白头翁、黄柏各 30 g 加水 300 ml, 煎至 100 ml)30 ml, 1 天 3 次口服; TMP 0.2 g, 1 天 2 次口服, 2 天为 1 个疗程, 1 个疗程未愈者再加服 1 个疗程。儿童酌减。伴有高热、脱水者, 根据临床情况给予口服补液或静脉补液等对症治疗。对照组: 临床症状较轻无发热者用黄连素 0.3~0.5 g, 1 天 3 次口服。临床症状重伴有高热或脱水者补液加用庆大霉素 8~24 万 u, 1 天 1 次。治疗前、后及治疗期间均做便常规、便培养及血、尿常规等检查, 部分患者做了乙状结肠镜检查。

结 果

一、疗效评定标准 临床症状、体征消失, 大便常规正常, 便培养痢疾杆菌阴性者为治愈。

二、结果

1. 疗效 治疗组 472 例中 2 天内治愈 408 例 (86.4%), 3 天内治愈 52 例 (11.0%), 3 天以上治愈 12 例 (2.5%); 平均治愈天数 2.18 天。对照组治愈 88 例 (88.0%) 疗程均在 3 天以上; 平均治愈天数 4.5 天。两组比较差异有显著性意义 ($P < 0.01$)。

2. 主要症状、体征消失时间 治疗组、对照组发热分别为 1.09、2.39 天; 腹痛为 1.34、3.02 天; 腹泻为 1.8、2.5 天; 里急后重为 1.4、3.07 天; 大便次数正常为 1.71、2.35 天; 便常规正常为 1.65、3.02 天。治疗组便培养痢疾杆菌阳性者治后 2.01 天转阴。

3. 乙状结肠镜检查 治疗组有 92 例曾做乙状结肠镜检查, 其中 52 例肠粘膜正常, 35 例肠粘膜轻度充血、水肿及有少量出血点, 只有 5 例可见溃疡。出院时检查肠粘膜全部正常。对照组检查 21 例, 其中 18 例肠粘膜正常, 3 例肠粘膜轻度水肿或充血, 出院前检查均正常。

4. 药物的副作用 治疗组 472 例中除 2 例服药后有轻度恶心外, 未见其它副作用。

体 会 止痢汤中石榴皮内含有鞣酸, 有固涩作用, 体外试验时对痢疾杆菌有抑菌、杀菌作用, 敏感率 83.7%。白头翁主要含有白头翁素, 有镇静、镇痛、抗痉挛作用, 对肠粘膜有收敛作用, 体外试验时对痢疾杆菌有较强抑菌作用。黄柏清热燥湿解毒, 体外试验对多种细菌有抑菌作用, 且对痢疾杆菌的作用最强。TMP 可协同增强杀菌作用, 以上数种药物成份相互配合, 达到了短程高效的目的。

Study on Antithrombotic Effect of *Gynostemma Pentaphyllum*

Tan Huo (谭 获), Liu Ze-lin (刘泽霖), Liu Min-juan (刘敏娟), et al

The Second Affiliated Hospital, Guangzhou Medical College, Guangzhou (510260)

Human blood samples were investigated in vitro to observe the antithrombotic effect of water extract of *Gynostemma pentaphyllum* (GP). The results showed that GP could inhibit significantly the platelet aggregation induced by ADP and compound agonists ($P < 0.05$), accelerate obviously the disaggregation ($P < 0.05$) and inhibit effectively the experimental thrombosis ($P < 0.05$). The delayed effects of GP on KPTT, PT, TT, AT, RVV-RT, RVV-CT suggested that this drug could decrease the activity of multiple coagulation factors. And it showed that GP could accelerate the erythrocyte electrophoresis rate. This study revealed that GP is an antithrombotic agent affecting the links of thrombotic chain which is worthwhile to be studied further.

Key words *Gynostemma pentaphyllum*, thrombosis, coagulative function, erythrocyte electrophoresis

(Original article on page 278)

Study on Reducing Hyperlipemia and Anti-oxidation with Xue Zhi Ling (血脂灵)

Cui Guo-fang (崔国方), He Bing-xian (何秉贤), Wu Fu-en (吴福恩)

Affiliated Hospital, Xingjiang Medical College, Urumqi (830000)

92 cases with complete clinical data among 125 hyperlipemia patients were randomly divided into two groups: 51 cases in the Xue Zhi Ling (血脂灵) treatment group and 41 cases in the control group with medication of panagin. The drugs were administered to all patients for 12 weeks and the blood lipid was then examined at the 4th, 8th, 12th week after medication respectively. In treatment group, there was the effect of lowering TC, TC-HDL/HDL and raising HDL at the 4th week ($P < 0.05$). However, there were no significant difference in above-mentioned parameters at the 4th, 8th and 12th week respectively. The experiment also showed that Xue Zhi Ling could reduce TG at the 8th and 12th week ($P < 0.05$). While there was no significant difference between that of the 8th and 12th weeks. The mean reduction of TC, TG and TC-HDL/HDL were 18.7%, 19.5% and 27.6% respectively, while the elevation of HDL in average was 17.4%. All of the lipid indexes in control group had no significant changes at any stage. In addition, it was shown that Xue Zhi Ling could decrease serum LPO at 12th week ($P < 0.05$). The results indicated that the Xue Zhi Ling has the effect of regulating the hyperlipemia and anti-oxidation.

Key words Xue Zhi Ling, panagin, lipemia, lipo-peroxidate

(Original article on page 281)

Effects of Rheum on Renal Hypertrophy and Hyperfiltration of Experimental Diabetes in Rat

Yang Jun-wei (杨俊伟), Li Lei-shi (黎磊石)

Institutes of Nephrology, Jingling Hospital, Nanjing (210002)

Renal hypertrophy and elevated glomerular filtration rate (GFR) appeared in early stage of diabetic nephropathy (DN). In order to investigate the effect of *Rheum officinale* (RO) on the renal hypertrophy, streptozotocin induced diabetic rats with moderate hyperglycemia were divided into two groups, receiving RO (RO-DN) or not (DN), and one group of non-diabetic control (C) was set up. At the 28th day, DN group exhibited heavier kidney weight (+61%), more protein (+133%) and