

肾衰养真胶囊对慢性肾衰竭营养不良大鼠 Leptin - 下丘脑 NPY、POMC 轴的影响

邓 聪¹ 魏连波² 黄丽雯¹ 李玉明¹ 龚春水¹

摘要 **目的** 观察肾衰养真胶囊对慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 营养不良大鼠瘦素 (leptin, LP) - 下丘脑神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 及阿片 - 促黑素细胞皮质素原 (proopiomelanocortin, POMC) 轴的影响。**方法** 42 只 SD 雄性 SPF 级大鼠, 随机选取正常组 8 只, 其余大鼠采用 5/6 肾切除同时予 4% 酪蛋白饮食制作 CRF 营养不良大鼠模型, 观察其营养不良发生时间, 随机分为肾衰养真胶囊组 (SSYZC 组) 11 只、复方 α -酮酸组 (对照组) 11 只、模型组 12 只。治疗 4 周后, 检测肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、24 小时尿蛋白 (24 hour urine protein, 24 h Upr)、白蛋白 (albumin, ALB)、血红蛋白 (haemoglobin, Hb)、胰岛素样生长因子-1 (type-1 insulin like growth factor, IGF-1)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG), 动态观察摄食量及体重变化, 应用放射免疫法检测血浆瘦素 (leptin, LP)、下丘脑神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 和 RT-PCR 法检测下丘脑 OB-Rb mRNA、NPY mRNA 和 POMC mRNA 表达水平。**结果** CRF 大鼠在术后 10 周末出现营养不良, SSSYZC 组大鼠摄食量、体重显著增高 ($P < 0.05$), 肾功能及营养状况明显改善 ($P < 0.05$), 肾衰养真胶囊可降低血浆 LP、NPY 水平 ($P < 0.05$); 可上调下丘脑 NPY mRNA 表达 ($P < 0.01$) 及下调 OB-Rb mRNA、POMC mRNA 表达 ($P < 0.01$)。**结论** 肾衰养真胶囊可能通过上调下丘脑 NPY mRNA 表达及下调 OB-Rb mRNA、POMC mRNA 表达, 从而促进大鼠摄食, 改善 CRF 营养不良。

关键词 肾衰养真胶囊; 慢性肾衰竭; 营养不良; 瘦素; 神经肽 Y; 阿片-促黑素细胞皮质素原

Effects of Shenshuai Yangzhen Capsule on Hypothalamic Leptin-Neuropeptide and Proopiomelanocortin Axes in Chronic Renal Failure Rats with Malnutrition DENG Cong, WEI Lian-bo, HUANG Li-wen, et al *Zhujiang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou (510282)*

ABSTRACT **Objective** To investigate the effect of Shenshuai Yangzhen Capsule (SYC) on hypothalamic leptin-neuropeptide Y (NPY) and proopiomelanocortin (POMC) axes in chronic renal failure (CRF) rats with malnutrition (MN). **Methods** Forty-two male SD rats of SPF grade were established into CRF-MN model by 5/6 nephrectomy and 4% casein diet, the happening time of MN in them was recorded. Rats successfully modeled were randomized into three groups, 11 rats in Group A treated with SYC, 11 in group B treated with composite α -keto acid and 12 in Group C was untreated. Besides, a normal control group was set up with 8 healthy rats. After being treated for 4 weeks, the renal function related indices, including serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), 24 hour urine protein (24 h Upro), albumin (ALB), haemoglobin (Hb) insulin like growth factor-1 (IGF-1), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) were measured, and body weight, food intake in rats were observed dynamically, blood leptin and NPY level in rats were determined by radioimmunoassay; mRNA expressions of OB-Rb, NPY and POMC in hypothalamus were detected with RT-PCR. **Results** CRF rats revealed MN at the end of 10th week after modeling. Compared with Group C, the condition of MN in Group A was significantly improved, showing increase of food intake and body weight ($P < 0.05$), marked improvement of renal function ($P < 0.05$), decrease of LP and NPY levels in plasma ($P < 0.05$), as well as up-regulated NPY mRNA expression and down-regulated mRNA expressions of OB-Rb and POMC in hypothalamus ($P < 0.01$).

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30672768); 广东省自然科学基金资助项目 (No. 06024428); 广州市科技基金资助项目 (No. 2006Z3-E5051-1); 南方医科大学开发基金资助项目 (No. 200601); 珠江医院院长基金资助项目 (No. 200302)

作者单位: 1. 广州市南沙中心医院 (广州 511457); 2. 南方医科大学珠江医院中西医结合肾病中心, 国家中医药管理局肾病重点学科

通讯作者: 魏连波, Tel: 13380091131, E-mail: weilianbo@163.com

Conclusion SYC can improve the malnutrition condition in rats with CRF, which is possibly by way of depressing OB-Rb and POMC mRNA expression and upgrading NPY mRNA expression in hypothalamus.

KEYWORDS Shenshuai Yangzhen Capsule; chronic renal failure; malnutrition; leptin; neuropeptide Y; proopiomelanocortin

营养不良是慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 的重要并发症, 可导致免疫功能低下、贫血等, 甚至导致多脏器衰竭, 是 CRF 死亡率和预后的重要预测因素。据报道 23% ~ 76% 血透患者及 18% ~ 50% 腹透患者合并存在营养不良^[1]。肾衰养真胶囊 (Shenshuai Yangzhen Capsule, SSSYZC) 是魏连波教授多年治疗 CRF 营养不良的经验方, 有效率达 87.1%, 并已获得国家发明专利 (专利号: 02134502.3)^[2,3]。研究证明该药具有不同程度的改善 CRF 营养不良的作用^[4-8]。在此基础上, 本实验观察肾衰养真胶囊对 CRF 营养不良大鼠瘦素 (leptin, LP) - 下丘脑神经肽 Y (neuropeptide Y, NPY) 及阿片 - 促黑素细胞皮质素原 (proopiomelanocortin, POMC) 轴的影响, 进一步探讨该方改善 CRF 营养不良的作用机制。

材料与方 法

1 材 料

1.1 实验动物 2 月龄雄性 SD 大鼠, 42 只, SPF 级, 体重 180 ~ 220 g, 由南方医科大学实验动物中心提供, 合格证号: 粤检动字 2005A047。

1.2 受试药物 肾衰养真胶囊由黄芪、当归、人参、大黄等药物组成, 由广东省药材公司提供, 经本校中药制剂室鉴定, 并由本校中药新药实验室按处方比例提取制成胶囊, 每克含生药 5.67 g。复方 α -酮酸, 0.63 g/片 (北京费森尤斯卡比医药有限公司生产, 批号: U1430)。

1.3 主要试剂 酪蛋白, 购自广东环凯微生物科技公司; 肌酐 (serum creatinine, Scr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、24 小时尿蛋白 (24 hour urine protein, 24 h Upr)、白蛋白 (albumin, ALB)、血红蛋白 (haemoglobin, Hb) 试剂盒, 购自南京建成生物工程研究所; 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (triglyceride, TG) 试剂盒, 购自中生北控生物科技股份有限公司; 胰岛素样生长因子-1 (type-I insulin like growth factor, IGF-1) ELISA 试剂盒, 购自武汉博士得生物工程有限公司; NPY 放免试剂盒、LP 放免试剂盒, 购自解放军总医院科技开发中心放免所; RNeasy Mini Kit, 购自 QIAGEN 公司; RNA PCR Kit (AMV) Ver 3.0, 购自 TAKARA 公司; 100bp DNA Ladder Marker, 购自

TIANGEN 公司; DEPC, 购自上海生工生物工程有限公司; RNAl locker, 购自 TIANDZ 公司。

2 方 法

2.1 模型制作 大鼠适应性饲养 7 天, 按体重随机选取 8 只为正常组, 余采用二步法 5/6 肾切除制作 CRF 模型, 参照文献^[6]腹腔注射 10% 水合氯醛麻醉, 皮肤消毒后切开大鼠左腹壁, 暴露左肾, 切开上、下两极的包膜, 呈放射状切除左肾上、下两极, 切除约 70%, 迅速用明胶海绵轻压在残留肾的创面后, 依次缝合关腹。10 天后经右腹壁暴露右肾, 血管钳夹住血管, 结扎, 摘除右肾。第二次术后予 4% 酪蛋白喂养, 制作 CRF 营养不良模型。

2.2 分组和给药 大鼠随机分为: 肾衰养真胶囊组 (SSYZC 组) 11 只、复方 α -酮酸组 (对照组) 11 只、模型组 12 只, 分别给予肾衰养真胶囊 0.28 g/mL [成人用量 85 g/d 生药量, 换算为大鼠剂量 8 g/(kg·d) 生药量]、复方 α -酮酸 0.21 g/mL [成人用量 7.56 ~ 15.12 g/d, 换算为大鼠剂量 1 g/(kg·d)]、生理盐水灌胃。每 200 g 大鼠灌胃量 1 mL, 1 次/d, 连续给药 4 周。正常组不施加任何干预。

2.3 标本收集 灌胃 4 周末, 代谢笼收集 24 h 尿液, 检测 24 h UPr。禁食 12 h, 10% 水合氯醛腹腔麻醉, 腹主动脉采血, 分别留取全血和血清进行生化检测。取 2 mL 全血放入已加抑肽酶 (500 U/mL) 的 EDTA2Na 抗凝管, 离心 (4 °C, 3 000 r/min, 10 min) 分离血浆待测 LP、NPY。下丘脑参照《肾脏病临床备要》^[9]取材, 取矢状面第三脑室上缘 1 mm 和乳头体前上部的下丘脑组织, 置于 DEPC 浸泡过的含 RNAl locker 液的 EP 管内, -70 °C 保存待测。

2.4 观察指标及方法

2.4.1 CRF 营养不良模型 主要观察成模的时间, 大鼠存活率, 精神状态、活动度、毛发光泽度等。

2.4.2 摄食量和体质量 动态观察治疗前及治疗期间大鼠摄食量 (g) 及体质量 (g) 的变化, 由同一人同一测量工具操作。

2.4.3 生化指标检测 Scr 采用苦味酸 (除蛋白) 法、BUN 采用二乙酰 - 胍法、24 h Upr 采用考马斯亮蓝法、AIB 采用溴甲酚绿比色法、Hb 采用 HICN 比色法、TC 采用 CHOD-PAP 法、TG 采用 GPO-PAP 法,

经紫外分光光度计检测吸光度后换算结果。IGF-1 采用 ELISA 法按试剂盒操作说明进行。

2.4.4 血浆 LP、NPY 水平测定 采用放免法按试剂盒操作说明进行，每份标本作双管测定，在 γ 计数仪上计数，用软件绘制标准曲线并计算出 LP、NPY 含量。

2.4.5 下丘脑 OB-Rb mRNA、NPY mRNA、POMC mRNA 水平测定 取冻存下丘脑，按试剂盒操作说明提取总 RNA，用核酸蛋白定量分析仪测定其纯度和含量。RT-PCR 采用两步法，按试剂盒操作说明进行，逆转录得到 cDNA，再进行 PCR 扩增目的片段。根据文献及 Genebank 检索设计引物序列⁽¹⁰⁻¹²⁾，内参 GAPDH，由上海博亚生物技术有限公司合成，见表 1。OB-Rb 扩增条件：94 °C 5 min，94 °C 1 min，56 °C 1 min，72 °C 1 min，35 个循环，72 °C 5 min。NPY 扩增条件：94 °C 5 min，94 °C 1 min，60 °C 1 min，72 °C 1 min，35 个循环，72 °C 5 min。POMC 扩增条件：94 °C 5 min，94 °C 1 min，54 °C 1 min，72 °C 1 min，35 个循环，72 °C 5 min。以上反应体系均为 50 μ L。取扩增产物 6 μ L 于 2% 琼脂糖凝胶电泳，经紫外透射仪观察拍照，在 Quantity One 凝胶成像分析软件分析各条带光密度 (OD) 值，结果以 OB-Rb、NPY、POMC 和 GAPDH 的比值表示。

表 1 OB-Rb、NPY、POMC、GAPDH 的引物序列

名称	引物	bp
OB-Rb	Forward: 5'-TATGTCATTGTACCGATAATTATT-3'	370 bp
	Reverse: 5'-CAGAGAAGTTAGCACTGTT-3'	
NPY	Forward: 5'-GCTAGGTAACAACGAATGGGG-3'	288 bp
	Reverse: 5'-CACACTGTTGAAGATCGTAAG-3'	
POMC	Forward: 5'-TAGGATCCCCGGAAGTACGTCATG-3'	452 bp
	Reverse: 5'-ATAAGCTTGAAGAGCGTACCAGCC-3'	
GAPDH	Forward: 5'-TGCCTTCTTGTGACAAAGTGG-3'	386 bp
	Reverse: 5'-CATTGCTCACAATCTTGAGGGAG-3'	

3 统计学方法 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析，实验资料结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示，显著性标准为 $P < 0.05$ ，组间比较方差齐采用 One-Way ANOVA；方差不齐采用 Kruskal-wallis，两两比较方差齐采用 LSD；方差不齐采用 Dunnett T3，重复测量用重复测量数据的方差分析。

结 果

1 CRF 营养不良模型 造模 10 周末检测 Scr: (102.33 \pm 16.52) μ mol/L, BUN: (21.22 \pm 4.36) mmol/L, ALB: (30.49 \pm 2.67) g/L, Hb: (95.16 \pm 2.27) g/L, IGF-1: (335.10 \pm 22.52) mg/L, 体重: (373.62 \pm 48.48) g, 与正常组 (474.00 \pm 24.70) g 比

较体重减少，符合 CRF 营养不良模型⁽⁹⁾，存活率 61.8% (21/34)，与正常组大鼠比较，模型组大鼠精神萎靡，食欲减退，体重增加缓慢，皮毛枯槁无光泽。

2 治疗后各组摄食量、体重变化 (图 1) 与模型组及对照组比较，SSYZC 组大鼠每天摄食量随治疗时间延长呈逐步上升趋势，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型组比较，SSYZC 组大鼠体重水平显著升高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

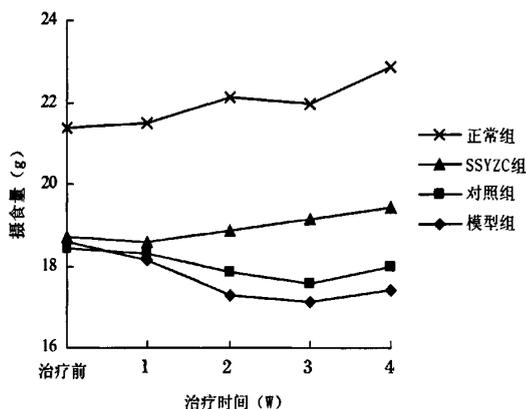


图 1 各组大鼠每天摄食量的动态变化

3 各组 Scr、BUN、24 h Upr、ALB、Hb、IGF-1、TC、TG 比较 (表 2) 与正常组比较，模型组 Scr、BUN、24 h Upr 显著升高 ($P < 0.01$)；Alb、Hb、IGF-1 显著下降 ($P < 0.01$)。与模型组比较，SSYZC 组 Scr、BUN 水平显著降低 ($P < 0.05$)；SSYZC 组和对照组 24 h Upr、Alb、Hb、IGF-1 水平均显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)，且 SSYZC 组和对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；SSYZC 组 TC 水平显著升高 ($P < 0.05$)。

4 各组血浆 LP、NPY 含量与下丘脑 OB-Rb mRNA、NPY mRNA、POMC mRNA 表达比较 (表 3, 图 2) 与正常组比较，模型组 LP、NPY、OB-Rb mRNA、POMC mRNA 均显著升高 ($P < 0.01$)，NPY mRNA 显著下降 ($P < 0.01$)。与模型组及对照组比较，SSYZC 组血浆 LP、NPY 含量，OB-Rb mRNA 和 POMC mRNA 表达显著降低，NPY mRNA 表达显著升高 ($P < 0.05, P < 0.01$)。

讨 论

CRF 患者需长期低蛋白饮食，加上体内尿毒素蓄积、酸中毒、胃肠道功能紊乱等因素引起的厌食、恶心呕吐，使进食受限将进一步加重营养不良的发生发展。本课题前期实验观察发现经肾衰真胶囊治疗后可改善蛋白血症，食欲明显改善，体重有所增加⁽⁴⁻⁸⁾。CRF 时常伴有高 LP 血症⁽¹³⁾，血中 LP 水平与蛋白质摄入量

表 2 各组 Scr、BUN、24 h Upr、Alb、Hb、IGF-1、TC、TG 比较 ($\bar{x} \pm s$)

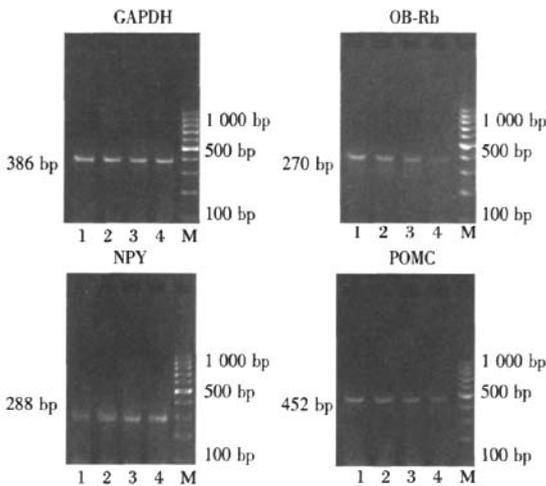
组别	n	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	24 h Upr (mg/24 h)	ALB (g/L)	Hb (g/L)	IGF-1 (ng/L)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常	8	42.88 \pm 5.38	6.29 \pm 1.29	14.74 \pm 4.50	35.58 \pm 1.40	144.01 \pm 3.05	437.91 \pm 19.08	1.05 \pm 0.29	0.74 \pm 0.31
模型	7	171.14 \pm 59.59*	40.03 \pm 16.15*	95.89 \pm 10.38*	27.09 \pm 3.57*	83.54 \pm 3.20*	319.08 \pm 16.50*	0.96 \pm 0.18	0.78 \pm 0.17
对照	7	141.14 \pm 29.59	22.20 \pm 4.17	54.44 \pm 5.75 Δ	31.24 \pm 1.86 $\Delta\Delta$	100.26 \pm 4.31 $\Delta\Delta$	373.40 \pm 12.02 $\Delta\Delta$	1.01 \pm 0.30	0.82 \pm 0.20
SSYZC	7	90.43 \pm 12.96 Δ	17.71 \pm 4.51 Δ	50.18 \pm 5.14 Δ	31.40 \pm 2.31 $\Delta\Delta$	100.33 \pm 5.99 $\Delta\Delta$	380.60 \pm 28.09 $\Delta\Delta$	1.26 \pm 0.28 $\Delta\Delta$	0.97 \pm 0.16

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 各组血浆 LP、NPY 含量与下丘脑 OB-Rb mRNA、NPY mRNA、POMC mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	LP(mg/L)	NPY(mg/L)	OB-Rb mRNA	NPY mRNA	POMC mRNA
正常	8	1.99 \pm 0.53	683.36 \pm 208.23	0.43 \pm 0.06	0.62 \pm 0.03	0.53 \pm 0.03
模型	7	4.33 \pm 1.50*	1882.83 \pm 235.34*	0.81 \pm 0.06*	0.42 \pm 0.03*	0.67 \pm 0.04*
对照	7	4.20 \pm 0.62	1212.13 \pm 379.94 Δ	0.62 \pm 0.08 $\Delta\Delta$	0.46 \pm 0.03 Δ	0.63 \pm 0.04
SSYZC	7	2.74 \pm 0.44 $\Delta\Delta\Delta$	871.75 \pm 236.19 $\Delta\Delta$	0.51 \pm 0.07 $\Delta\Delta\Delta$	0.56 \pm 0.03 $\Delta\Delta\Delta$	0.57 \pm 0.03 $\Delta\Delta$

注:与正常组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$;与对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$



注:1:模型组;2:对照组;3:SSYZC组;4:正常组;M:Marker

图 2 各组下丘脑 OB-Rb mRNA、NPY mRNA、POMC mRNA 表达比较

呈显著负相关;与血清白蛋白、转铁蛋白呈负相关;与蛋白分解率呈负相关^[14,15],提示高 LP 血症可能是导致 CRF 营养不良的重要因素。LP 是肥胖基因 (obese gene, OB) 编码的具有激素样作用的蛋白多肽,具有广泛的生物学效应,其主要生理功能是感受机体的营养状况,通过抑制 NPY 神经元调节食物摄入和能量代谢来调节体重。LP 进入血液循环后,通过位于脉络丛中的 LP 受体转运至脑脊液中,在下丘脑 LP 与其长型受体 (OB-Rb) 结合,从而抑制食欲。目前认为该作用主要通过两条途径:(1)降低 NPY 的合成来抑制摄食;(2)激活 POMC,使其产生 α -MSH 来封闭 NPY 的作用。下丘脑是 LP 受体的高表达区,下丘脑的 NPY、POMC 等神经元上存在着 LP 受体并受 LP 影响其表

达^[16]。NPY 是天然存在的食欲信息传递因子,具有明显的促进食欲作用。POMC 是一类神经肽的前体分子,经转录后加工可形成促黑皮质素 (melanocortins, MC),其为一类激素的总称包括: α -MSH、 β -内啡肽等,其中 α -MSH 具有抑制摄食、增加能量消耗的作用。

CRF 营养不良属于中医学“关格”、“虚劳”等范畴。其病机为脾肾衰败,气血亏虚,湿浊中阻。关键在脾胃。若脾胃衰败,则出现纳呆、运化无力,不能化生气血,这与 CRF 患者不能进食所需要的营养,出现营养不良、厌食、免疫功能低下、频发感染,最后导致多脏器衰竭死亡是一致的^[17]。肾衰养真胶囊由黄芪、当归、大黄、人参等药物组成。方中黄芪、人参补肺脾之气以富元,当归益血和营以生血,三者共奏补气生血之效。大黄通腑降浊,既防人参、当归壅滞,又佐人参、当归之温。使该方攻补兼施,标本同治,共奏益气养血泻浊之功。药理研究表明,黄芪可保护肝脏粗面内质网,并使粗面内质网增加,即增加细胞内 rRNA 和 mRNA 含量,抑制核糖核酸酶活性,从而促进蛋白质合成^[18]。大黄能够改善 CRF 大鼠的氮质血症,减少蛋白尿,促进代谢物排出^[19]。本实验结果显示模型组大鼠存在高 LP 血症及高 NPY 血症,与文献报道一致。经肾衰养真胶囊治疗后,血浆 LP 及 NPY 水平显著降低,下丘脑 OB-Rb mRNA、POMC mRNA 表达水平显著下调;NPY mRNA 表达量显著上调,同时 SSYZC 组大鼠食欲及体重增加,血 Scr、BUN、24 h Upr 显著下降,低蛋白血症改善,Hb、IGF-1、TC、TG 均较模型组显著上升,提示肾衰养真胶囊可能通过促进血浆 LP、NPY 排泄,下调下丘脑 OB-Rb mRNA 表达,上调食欲促进因子 NPY mRNA 的表达,下调食欲抑制 POMC mRNA 表达减少其对 NPY 的抑制作用,从而起到促进摄食,增加

能量物质的摄入,改善 CRF 营养不良的作用。

参 考 文 献

- [1] Stenvinkel P. Malnutrition and chronic inflammation as risk factors for cardiovascular disease in chronic renal failure [J]. *Blood Purif*, 2001, 19(2):143-151.
- [2] Wei LB, Chen B, Ye R. Treatment of complications due to peritoneal dialysis for chronic renal failure with traditional Chinese medicine [J]. *J Tradit Chin Med*, 1999, 19(1):3-9.
- [3] 魏连波. 慢性肾功能衰竭腹膜透析并发症的中医治疗 [J]. *中医杂志*, 2002, 38(4):222-224.
Wei LB. Treatment of traditional Chinese medicine on complication of peritoneal dialysis in chronic renal failure [J]. *J Tradit Chin Med*, 2002, 38(4):222-224.
- [4] 黄琳, 魏连波, 耿穗娜, 等. 肾衰养真胶囊对慢性肾衰竭大鼠蛋白质营养不良及 ALB、IGF-1 基因表达的影响 [J]. *四川中医*, 2004, 22(8):13-15.
Huang L, Wei LB, Geng SN, et al. Effect of Shenshuaiyangzhen Capsule on protein malnutrition and ALB, IGF-1 mRNA expressions in chronic renal failure (CRF) rats [J]. *Sichuan J Tradit Chin Med*, 2004, 22(8):13-15.
- [5] 黄琳, 魏连波, 耿穗娜, 等. 肾衰养真胶囊对慢性肾衰竭大鼠蛋白质营养不良及 IGF-1 基因表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004, 5(6):319-325.
Huang L, Wei LB, Geng SN, et al. Effect of Shenshuaiyangzhen Capsule on protein malnutrition and IGF-1 mRNA expressions in chronic renal failure (CRF) rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Nephrol*, 2004, 5(6):319-325.
- [6] 黄琳, 魏连波, 耿穗娜, 等. 肾衰养真胶囊治疗慢性肾衰竭大鼠低白蛋白血症 [J]. *浙江中西医结合杂志*, 2004, 14(11):687-690.
Huang L, Wei LB, Geng SN, et al. Effect of Shenshuaiyangzhen Capsule on protein malnutrition in chronic renal failure (CRF) rats [J]. *Zhejiang J Integr Tradit Chin West Med*, 2004, 14(11):687-690.
- [7] 袁钢, 魏连波, 李玉明, 等. 肾衰养真胶囊对肾衰贫血大鼠及 EPO 基因表达的影响 [J]. *中成药*, 2005, 27(7):836-838.
Yuan G, Wei LB, Li YM, et al. Effect of Shenshuaiyangzhen Capsule on EPO mRNA expressions in chronic renal failure rats on hemophthisis [J]. *Chin Tradit Patent Med*, 2005, 27(7):836-838.
- [8] 马志刚, 魏连波, 黄琳, 等. 肾切除 CRF 大鼠营养不良与慢性炎症状态以及肾衰养真胶囊的干预试验 [J]. *陕西中医*, 2004, 25(8):762-764.
Ma ZG, Wei LB, Huang L, et al. Effect of Shenshuaiyangzhen Capsule on hypotheptasia and chronic inflammation in chronic renal failure rats by 5/6 nephrectomy [J]. *Shaanxi J Tradit Chin Med*, 2004, 25(8):762-764.
- [9] 魏连波, 刘冠贤, 叶任高. 肾脏病临床备要 [M]. 北京:人民卫生出版社, 1997:339-340.
Wei LB, Liu GX, Ye RG, editors. *Renal disease clinical therapy* [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1997:339-340.
- [10] Liu M, Shen L, Doi D, et al. Neuropeptide Y and lipid increase apolipoprotein AIV gene expression in rat hypothalamus [J]. *Brain Res*, 2003, 971(2):232-238.
- [11] Grauerholz BL, Jacobson JD, Handler MS, et al. Detection of proopiomelanocortin mRNA in human and rat caudal medulla by RT-PCR [J]. *Pept*, 1998, 19(5):938-948.
- [12] Wang MW, Zhou YT, Newgard CB, et al. A novel leptin receptor isoform in rat [J]. *FEBS Lett*, 1996, 392(2):87-90.
- [13] Menon V, Wang X, Greene T, et al. Factors associated with serum leptin in patients with chronic kidney disease [J]. *Clin Nephrol*, 2004, 61(3):163-169.
- [14] Young GA, Woodrow G, Kendall S, et al. Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(11):2318-2323.
- [15] Johansen KL, Mulligan K, Tai V, et al. Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1998, 9(6):1080-1084.
- [16] Hohmann JG, Teklemichael DN, Weinschenker D, et al. Obesity and endocrine dysfunction in mice with deletions of both neuropeptide Y and galanin [J]. *Mol Cell Biol*, 2004, 24(7):2978-2985.
- [17] Li YM, Wei LB, Deng C. Effect of Shenshuai Yangzhen Capsule on remnant renal tissue following 5/6 nephrectomy in malnutrition rats with chronic renal failure [J]. *J Southern Med Univ*, 2007, 27(6):787-791.
- [18] 马洪, 江晓霞, 施守勤, 等. 黄芪对糖尿病肾病血浆蛋白及尿蛋白作用的观察 [J]. *中国中西医结合杂志*, 1998, 18(11):647.
Ma H, Jiang XX, Shi SQ, et al. Effect of Huangqi on plasma albumen and urine protein in diabetic nephropathy rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*, 1998, 18(11):647.
- [19] 杨俊伟, 黎磊石. 人黄延缓慢性肾衰进展的实验研究 [J]. *中华肾脏病杂志*, 1993, 9(2):65-68.
Yang JW, Li LS. Effect of Dahuang on chronic renal failure [J]. *Chin J Nephrol*, 1993, 9(2):65-68.

(收稿:2009-10-19 修回:2010-01-26)