

止消通脉宁颗粒对糖尿病肾病证候的作用机制研究

袁 易¹,汪家春²,王 征³,储智勇²,王旭慧¹,沈 越²,张 术²,栾 洁² (1上海市普陀区中心医院药剂科,上海 200062; 2中国人民解放军海军医学研究所,上海 200433; 3上海清风阁医药科技有限公司,上海 200092)

摘要 **目的:**研究止消通脉宁颗粒对糖尿病肾病的治疗作用。**方法:**用血液流变仪检测血液瘀滞度,观察止消通脉宁颗粒的活血化瘀作用。通过灌胃给予甲状腺素 3 mg,利血平(0.01 mg/10 g)来制造小鼠阴虚模型并观察止消通脉宁颗粒对小鼠体重及耐力试验的影响。限制小鼠进食 1周,制造气虚模型并观察止消通脉宁颗粒对小鼠体重和外周血中 T 淋巴细胞百分数的影响。**结果:**与模型组相比,止消通脉宁颗粒能明显改善大鼠的血液的瘀滞状态,延长小鼠耐力实验存活时间,升高大鼠体重、胸腺指数、脾脏指数。**结论:**止消通脉宁颗粒能降低血瘀大鼠全血比粘度,有效改善血液瘀滞状态;对阴虚小鼠状态有较好的改善作用;同时对气虚小鼠也有一定治疗作用。

关键词 止消通脉宁颗粒;糖尿病肾病;活血化瘀;补气

中图分类号: R 28 R 965 文献标识码: A 文章编号: 1006- 0111(2009)04- 0261- 03

Study on mechanism of action of Zhixiao Tongmai ning granules on diabetic nephropathy

YUAN Yi¹, WANG Jiachun², WANG Zheng³, CHU Zhiyong², WANG Xuhui¹, SHEN Yue², ZHANG Shu², LUAN Jie² (1. Department of Pharmacy, Central Hospital of Putuo District, Shanghai 200062, China; 2. Naval Medical Research Institute of PLA, Shanghai 200433, China; 3. Qingfengge Pharmaceutical Science and Technology Co., Ltd. Shanghai 200092, China)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects of Zhixiao Tongmai ning granules on diabetic nephropathy. **Methods** The blood stasis of rats were detected by blood rheometer to investigate the effects of activating blood circulation to dissipate blood stasis of Zhixiao Tongmai ning granules. The yin deficiency model of mice were made by intragastric administration of thyroxin (3 mg) and reserpine (0.01 mg/10 g) for investigating the effects of body weight of rats and endurance test. Mice qi deficiency model of were made by limiting mice food intake for one week for investigating the effects of body weight of rats and lymphocyte percentage of peripheral blood. **Results** Compared with model group, Zhixiao Tongmai ning granules can improve condition of blood stasis on rats, extend survival time of mice on staying power experiment, increase body weight of rats, index number of thymus, index number of spleen. **Conclusion:** Zhixiao Tongmai ning granules can decrease whole blood specific viscosity of blood stasis rats, effectively improve condition of blood stasis. Zhixiao Tongmai ning granules have the effect of improving the condition of yin deficiency mice, also have part of therapeutic action on mice with qi deficiency.

KEY WORDS Zhixiao Tongmai ning granules, diabetic nephropathy, promoting blood circulation to remove blood stasis, invigorating qi

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病主要的微血管病变之一, 是 1 型糖尿病的主要死亡原因; 而在 2 型糖尿病中, 其严重性仅次于冠状动脉和脑血管动脉粥样硬化病变。如何阻止糖尿病肾病的进展, 已成为近年医学研究的热点问题。临床应用证明, 止消通脉宁具有延缓糖尿病肾病人肾功能衰竭和改善病人生存质量的功效^[1-4], 且未发现与药物相关的副反应。在此基础上, 将其开发成

符合国家新药标准的中成药具有重要的经济和社会效益。止消通脉宁颗粒是在总结北京中医药大学吕仁和教授治疗糖尿病肾病 30 多年临床经验方剂的基础上, 改进制剂工艺而得^[1,2]。处方主要由黄芪、大黄、瓦楞子等组成, 具有益气培元、补肾健脾、化瘀散结、泄浊解毒的功效。临床用于糖尿病肾病、高血压肾损害、慢性肾炎、肾囊肿等各种原因引起的肾功能不全和脾肾虚损兼血瘀、湿浊邪毒内停者。本研究拟观察其对活血化瘀、滋阴补气之功效, 为临床应用提供实验依据。

1 材料和方法

基金项目: 上海市科委中药现代化专项基金 (No. 05DZ19710)。

作者简介: 袁易 (1972-), 女, 副主任药师。Tel: (021) 52663229

E-mail: yuany0625@yahoo.com.

通讯作者: 储智勇。Tel: (021) 81883186 E-mail: zhijongchu@tm.com.

1.1 材料 实验动物: ICR小鼠, 清洁级, 动物合格证号 SCXK(沪) 2002-001Q SD大鼠, 清洁级, 动物合格证号 SCXK(沪) 2002-001Q。止消通脉宁颗粒(1g浸膏粉相当于生药 7.37g 上海清枫医药科技有限公司, 批号 20051011); 六味地黄丸组(河南省宛西制药股份有限公司, 批号 060376); 利血平(上海复旦复华药业有限公司, 批号 050201)。血液流变仪 LBY-N6B(北京普利生仪器有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 止消通脉宁颗粒的活血化瘀作用 SD大鼠 60只, 随机分为 6组, 分别灌胃蒸馏水, 丹参片 2.4g/kg 止消通脉宁颗粒 7.2 14.4 和 28.8g/kg 1次/d 连续 8d, 于末次给药后 2h 皮下注射 0.8mL/kg 的肾上腺素注射液, 对照组皮下注射等体积生理盐水, 4h 后再注射 1次, 并于 2次间隔中, 将大鼠置于冰水中刺激 5min 随后禁食; 次日乙醚麻醉大鼠, 心脏采血 5mL, 注入肝素化试管内, 血液流变仪检测。

1.2.2 止消通脉宁颗粒的滋阴补气作用

1.2.2.1 止消通脉宁颗粒对阴虚模型^[5]小鼠体重及耐力试验的影响 取 20~25g ICR小鼠 60只, 雌雄各半, 随机分为正常对照组, 模型组, 六味地黄丸组(3.6g/kg), 止消通脉宁颗粒高、中、低 3个剂量组(57.6 28.8 和 14.4g/kg), 除正常对照组外, 其余各组动物灌胃给予甲状腺素 3mg, 利血平(0.01mg/10g), 1次/d 连续 10d 同时灌胃相应药物或蒸馏水, 1次/d 连续 10d 并于末次给药后 1h 将

小鼠尾部负重(相当于小鼠体重 10% 的重物), 将动物放入 20℃水中, 记录其存活时间。

1.2.2.2 止消通脉宁颗粒对气虚小鼠体重和外周血中 T淋巴细胞百分数的影响 取 18~22g 昆明种小鼠 60只, 雌雄各半, 随机分为正常对照组, 模型组, 六味地黄丸组, 止消通脉宁颗粒高、中、低 3个剂量组, 除正常对照组外, 其余各组限制进食量[食料量为 100(g/kg·d)], 1周, 造成气虚模型, 同时给药物或蒸馏水, 并于末次给药后 1h, 尾部取血涂片, 血涂片自然干燥后, 置甲醛-丙酮缓冲液中固定 1min 蒸馏水冲洗数次, 自然凉干, 将涂片浸入孵育染色液中 45min 用蒸馏水冲洗, 待干后置甲基绿溶液复染 5min 自然干燥, 浸入二甲苯中漂洗 3min, 在油镜下计数 200个淋巴细胞, 计算 T淋巴细胞百分数。

1.3 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS10.0 软件进行方差分析。

2 结果

2.1 止消通脉宁颗粒的活血化瘀作用 结果表明, 血瘀型大鼠不同切变率下全血比粘度, 血浆比粘度均非常显著增高, 提示大鼠出现血瘀现象。止消通脉宁颗粒 3个剂量组均明显降低血瘀模型大鼠的全血比粘度, 高、中剂量组对低、中、高 3个切变率有明显降低作用, 提示止消通脉宁颗粒能改善血液的瘀滞状态(表 1)。

表 1 止消通脉宁颗粒对“血瘀”大鼠血液流变学的影响 ($n=10 \bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	低切	中切	高切	血浆
正常对照组	-	10.8 ± 1.11	5.93 ± 0.69	4.65 ± 0.57	1.35 ± 0.10
模型组	-	17.9 ± 2.28 ¹⁾	8.20 ± 1.03 ¹⁾	6.15 ± 0.60 ¹⁾	1.55 ± 0.18
丹参片组	2.4	12.7 ± 0.88 ¹⁾	6.94 ± 0.49 ²⁾	5.39 ± 0.46 ²⁾	1.44 ± 0.14
止消通脉宁颗粒组					
高剂量组	28.8	12.30 ± 0.83 ²⁾	6.41 ± 0.39 ²⁾	4.87 ± 0.35 ²⁾	1.38 ± 0.15
中剂量组	14.4	12.90 ± 1.16 ²⁾	6.88 ± 0.36 ¹⁾	5.37 ± 0.29 ²⁾	1.46 ± 0.29
低剂量组	7.2	14.80 ± 1.61 ²⁾	7.47 ± 0.54	5.78 ± 0.42	1.52 ± 0.11

¹⁾ $P < 0.01$, 与正常对照组比较; ²⁾ $P < 0.01$ 与模型组比较。

2.2 止消通脉宁颗粒的滋阴补气作用^[6]

2.2.1 止消通脉宁颗粒对阴虚模型小鼠体重及耐力试验的影响 结果表明, 模型组小鼠体重与耐力实验中存活时间明显低于正常对照组, 表明肾虚模型成功, 止消通脉宁颗粒各剂量组小鼠体重与耐力实验存活时间均明显高于模型组, 表明止消通脉宁颗粒对肾阴虚型小鼠有一定治疗作用(见表 2)。

2.2.2 止消通脉宁颗粒对气虚小鼠体重和外周血中 T淋巴细胞百分数的影响 实验结果表明, 控制

饲料分笼饲养后 1周, 造成了气虚模型, 模型组小鼠体重、胸腺指数、脾脏指数及 T淋巴细胞百分数明显低于正常组, 给予止消通脉宁颗粒后情况要明显好于模型组, 但尚未达到正常对照组水平。表明止消通脉宁颗粒对气虚小鼠有一定治疗作用。(见表 3 表 4)。

3 讨论

糖尿病属中医“消渴病”范畴。糖尿病肾病则为消渴病继发病证。中医学将其归属于消渴病继发

“水肿”、“胀满”、“尿浊”、“关格”等范畴。在其辨证和治疗方面,前人积累了丰富的经验。古人多从肾虚立论,而现代医家普遍重视其血瘀病机,常用补肾

活血法,益气养阴、活血化瘀法,益气活血、健脾除湿法等治疗糖尿病肾病,在改善症状、保护肾功能等方面,皆有一定疗效。

表 2 止消通脉宁颗粒对阴虚模型小鼠体重及耐力实验的影响 (n = 10 $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	药前体重 (g)	药后体重 (g)	存活时间 (s)
正常对照组	-	25.9 ± 1.21	33.2 ± 3.13	461 ± 61.8
模型组	-	25.4 ± 2.02	23.7 ± 4.15 ¹⁾	282 ± 56.3 ¹⁾
六味地黄丸组	3.6	25.4 ± 1.38	28.2 ± 3.17 ²⁾	387 ± 70.7 ³⁾
止消通脉宁颗粒组				
高剂量组	57.6	25.9 ± 2.21	31.3 ± 3.39 ³⁾	407 ± 81.3 ³⁾
中剂量组	28.8	26.1 ± 1.83	28.2 ± 3.41 ²⁾	366 ± 52.2 ²⁾
低剂量组	14.4	26.1 ± 1.47	27.8 ± 3.20 ²⁾	307 ± 89.2 ²⁾

¹⁾ P < 0.01, 与正常对照组比较; ²⁾ P < 0.05 ³⁾ P < 0.01, 与模型组比较。

表 3 止消通脉宁颗粒对气虚小鼠体重及胸腺及脾脏指数的影响 (n = 10 $\bar{x} \pm s$)

组别	体重 (g)	胸腺 (mg)	脾脏 (mg)	胸腺指数 (mg/10 g)	脾指数 (mg/10 g)
正常对照组	24.5 ± 1.8	93.6 ± 13.8	112.5 ± 18.0	38.0 ± 4.2	46.0 ± 6.1
模型对照组	18.6 ± 1.7 ²⁾	53.5 ± 14.9 ²⁾	64.7 ± 12.7 ²⁾	28.5 ± 6.1 ²⁾	34.9 ± 6.5 ²⁾
六味地黄丸	22.7 ± 1.6 ¹⁾	83.0 ± 15.2 ⁴⁾	97.7 ± 14.0 ¹⁾⁴⁾	36.4 ± 4.5 ⁴⁾	42.9 ± 3.7 ³⁾
止消通脉宁颗粒组					
高剂量组	22.9 ± 1.7 ¹⁾⁴⁾	85.6 ± 12.9 ⁴⁾	98.0 ± 12.6 ¹⁾⁴⁾	37.5 ± 5.7 ⁴⁾	42.8 ± 4.8 ⁴⁾
中剂量组	21.8 ± 1.6 ²⁾⁴⁾	78.0 ± 17.0 ¹⁾⁴⁾	92.4 ± 16.8 ¹⁾⁴⁾	35.5 ± 5.8 ³⁾	42.0 ± 5.0 ³⁾
低剂量组	21.1 ± 3.3 ²⁾⁴⁾	72.6 ± 13.0 ²⁾⁴⁾	86.7 ± 15.04 ²⁾⁴⁾	34.3 ± 4.4 ³⁾	40.9 ± 4.9 ³⁾

¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 与正常对照组相比; ³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01, 与模型组相比。

表 4 止消通脉宁颗粒对气虚小鼠 T 淋巴细胞百分数的影响 (n = 10 $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	给药前体重 (g)	给药后体重 (g)	T 淋巴细胞数	T 淋巴细胞百分数
正常对照组	-	20.7 ± 1.2	24.5 ± 1.8	101.1 ± 10.7	50.6 ± 5.4
模型对照组	-	20.4 ± 1.4	18.6 ± 1.7 ²⁾	78.8 ± 10.6 ²⁾	39.4 ± 5.3 ²⁾
六味地黄丸	3.6	20.3 ± 1.2	22.7 ± 1.6 ¹⁾	93.8 ± 10.3 ⁴⁾	46.9 ± 5.2 ⁴⁾
止消通脉宁颗粒组					
高剂量组	14.4	20.5 ± 1.3	22.9 ± 1.7 ¹⁾⁴⁾	95.6 ± 11.5 ⁴⁾	47.8 ± 5.8 ⁴⁾
中剂量组	28.8	20.6 ± 1.4	21.8 ± 1.6 ²⁾⁴⁾	92.1 ± 9.7 ⁴⁾	46.1 ± 4.9 ⁴⁾
低剂量组	57.6	20.5 ± 1.1	21.1 ± 3.3 ²⁾⁴⁾	88.9 ± 10.7 ¹⁾³⁾	44.5 ± 5.4 ¹⁾³⁾

¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01 与正常对照组相比; ³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01, 与模型组相比。

现代药理研究认为,黄芪主要含有三萜皂苷、黄酮类、氨基酸、多糖类等成分,研究表明具有免疫调节、抗炎降压、镇静镇痛、保肝、护心、清除多种自由基等作用;瓦楞子是方中佐药,主要成分是碳酸钙,常用于治疗胃炎、消化性溃疡的复方制剂中;大黄是方中使药,主要含有蒽醌类、二苯乙烯苷类、色酮类、鞣质等成分,具有泻下、抗菌、抗炎、镇痛、降压、降血脂等药理作用。

吕仁和教授对糖尿病肾病各期临床证候学进行研究,研制出止消通脉宁等适合糖尿病肾病不同阶段的中药验方,取得了良好疗效。本研究结果表明,止消通脉宁颗粒能降低血瘀大鼠全血比粘度,有效改善血液瘀滞状态;对阴虚小鼠状态具较好的改善作用;同时对气虚小鼠也有一定治疗作用。通过本次实验,初步证明止消通脉宁对糖尿病肾病的相关

证候具有明显的改善作用,为其新药研究、临床应用提供实验依据。

参考文献:

- [1] 孙 军. 止消通脉宁治疗早期糖尿病肾病的临床研究 [J]. 北京中医, 1999, 4: 50
- [2] 吕仁和. 糖尿病及其并发症中西医治疗学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 147
- [3] 赵进喜, 牟 新, 王世东, 等. 止消通脉宁颗粒治疗糖尿病肾病肾功能不全代偿期 33 例疗效观察 [J]. 河南中医, 2004, 24(8): 20
- [4] 王耀献, 原爱红, 黄 哲, 等. 止消通脉宁对糖尿病大鼠肾脏功能和形态的影响 [J]. 中国医药学报, 1998, 13(6): 66
- [5] 余宗亮, 丁 霞, 蔡宝昌, 等. 山茱萸炮制前后对肾阴虚模型小鼠的药效学研究 [J]. 中药药理与临床, 2007, 23(6): 50
- [6] 刁金国, 盛梅笑. 黄芪及其制剂对肾脏病治疗机制的研究概况 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(6): 556