

青钱柳水提物对糖尿病肾病大鼠血脂、血凝和脂质过氧化的影响

王晓红¹, 孔登², 李万忠¹

(1. 潍坊医学院药学院, 山东潍坊 261053) (2. 潍坊医学院基础医学院, 山东潍坊 261053)

摘要: 本文研究了青钱柳水提物 (ACP) 对糖尿病肾病 (DN) 大鼠脂代谢、血凝、纤溶和脂质过氧化的影响。以高脂高糖饮食加小剂量 STZ 诱导 DN 大鼠模型, 随机分为模型组、二甲双胍组 (0.20 g/kg/day) 和低、中、高 ACP 给药组 (0.05, 0.10, 0.15 g/kg/day)。药物干预 8 周, 观察大鼠一般状态, 记录血糖、尿蛋白变化, 试验结束后, 测定血清血脂指标、血浆血凝和纤溶指标以及肝脏脂质过氧化指标。实验表明: ACP 给药组能显著降低 DN 大鼠血糖、尿蛋白以及 TC、TG、LDL-C、FFA、D-Dimer、PTA 和 MDA 含量 ($p < 0.05$), 其中 TG 最高降幅 58.03%; 显著提高 HDL-C、PT、APTT、TT、FIB、INR、PT-R、APTT-R、T-AOC、SOD、GSH-Px 和 CAT 水平 ($p < 0.05$), 其中 PT 最高升幅 74.60%; 且各指标与血糖值相关, FFA 与血糖显著相关 ($r = 0.9990$)。提示 ACP 对试验性 DN 模型大鼠具有降血脂、抗脂质过氧化、抑制高凝状态、活化纤溶系统从而保护肾功能的作用。

关键词: 青钱柳; 糖尿病肾病; 血凝; 血脂; 脂质过氧化

文章编号: 1673-9078(2016)6-1-6

DOI: 10.13982/j.mfst.1673-9078.2016.6.001

Effects of Aqueous Extracts from *Cyclocarya paliurus* Leaves on Blood Lipids, Hemagglutination, and Lipid Peroxidation in Rats with Diabetic Nephropathy

WANG Xiao-hong¹, KONG Deng², LI Wan-zhong¹

(1. College of Pharmacy, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

(2. Department of Basic Medicine, Weifang Medical University, Weifang 261053, China)

Abstract: The aim of this study was to investigate the effect of aqueous extracts from *Cyclocarya paliurus* leaves (ACP) on lipid metabolism, hemagglutination, fibrinolysis, and lipid peroxidation in rats with diabetic nephropathy (DN). A diet high in fat and sugar and a low dose of streptozotocin (STZ) were used to induce the DN rat model. Then the animals were divided into five groups: control; metformin; and low-, medium-, and high- dose (0.05, 0.10, 0.15 g/kg/day) ACP groups. After an eight-week experimental period, the general condition, blood glucose, and urine protein levels of rats were measured. After the experiment, indicators of serum lipids, plasma blood coagulation, fibrinolysis, and liver lipid peroxidation were measured. The results showed that the prothrombin activity (PTA) and levels of blood glucose, urine protein, total cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), free fatty acids (FFAs), D-dimers, and malondialdehyde (MDA) were significantly decreased ($p < 0.05$), and the largest reduction (58.03%) was seen in TG levels. The levels of high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), fibrinogen (FIB), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px), and hydrogen peroxidase (CAT), and the values for prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), international normalized ratio (INR), prothrombin time-ratio (PT-R), activated partial thromboplastin time-ratio (APTT-R), and total antioxidant capacity (T-AOC) were significantly increased ($p < 0.05$), and the highest increase (74.60%) was seen in PT value. These indicators were correlated with levels of blood glucose, and FFA levels also showed a significant correlation with blood glucose ($r = 0.9990$).

Key words: *Cyclocarya paliurus*; diabetic nephropathy; blood lipids; hemagglutination; lipid peroxidation

收稿日期: 2015-07-25

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81274049); 潍坊医学院科技创新基金项目 (K1302024); 山东省中医药科学技术研究项目 (2015-231, 2015-235)

作者简介: 王晓红 (1979-), 女, 讲师, 研究方向为天然产物有效成分分离分析

通讯作者: 李万忠 (1970-), 男, 博士, 副教授, 研究方向为药效物质筛选及中药新药研究

随着国家经济发展、人们生活水平提高以及生活方式改变, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)逐渐成为世界范围内的常见病、多发病, 是一种严重危害人民身体健康的慢性疾病。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是临床上常见的一种微血管并发症, 是DM患者死亡的主要原因之一, 也是导致终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的最主要病因^[1]。流行病学调查显示约1/3的1型DM患者和越来越多的2型DM患者合并有DN, DN患病率日益增高, 严重影响患者的正常生活, 并给人们带来较大经济压力, 已成为一项威胁人类健康的世界性问题^[2]。DN的临床表现除DM本身症状外主要为肾病综合征, 出现大量蛋白尿、水肿、血浆蛋白低下、高血脂^[3]、血液高凝^[4]等。而高凝、高血脂和蛋白尿直接相互影响, 在临床治疗中除降糖治疗外还需要重视降低血脂和改善患者体内高凝状态, 才能有效预防DN的发生和发展^[5]。另有研究表明, 氧化应激^[6]在DN及血管病变过程中为一独立的参与因素, 激活几乎所有DM并发症相关的病理通路, 导致机体抗氧化能力下降, 氧自由基生成增加, 脂质过氧化作用增强, 破坏细胞膜结构, 使细胞肿胀、坏死^[7]。可见, 体内高凝状态和纤溶活性减弱、氧化应激及高血脂是DN发生发展过程中的重要因素。

青钱柳(*Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk, CP), 又名摇钱树、麻柳, 胡桃科, 乃冰川四纪幸存下来的珍稀树种, 仅存于中国, 属于国家二级保护树种, 我国南方多省均有发现, 多以零星分布。青钱柳因含有大量生物活性物质而具有独特的保健和药用价值, 以青钱柳新鲜芽叶加工炮制的青钱柳茶具有调节血糖, 激活胰岛器官功能, 促进血糖代谢以及降脂、降压、提高免疫力等诸多功效^[8-10], 被称为“降糖神茶”, 是糖尿病治疗史上划时代的重大发现, 并获得美国食品药品监督管理局(FDA)认可, 成为我国第一个获得美国FDA认可的保健茶。

本研究考察青钱柳水提物(aqueous extracts from CP, ACP)对DN模型大鼠脂代谢、血凝、纤溶和脂质过氧化等相关指标的影响, 探讨ACP抑制DN高凝状态、降血脂和抗氧化的应用价值, 为进一步开发利用青钱柳植物资源, 研究新型干预DN的中药新药提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 试验材料

1.1.1 试验动物

SPF级雄性Wistar大鼠, 体重180~220 g, 由淮

坊医学院实验动物中心提供, 许可证号SCXK(鲁)20120002; 高糖高脂饲料购于北京博泰宏达生物技术有限公司。

1.1.2 药材与试剂

青钱柳叶 *Cyclocarya paliurus* (Batal.) Iljinsk, 湖南省张家界市; 青钱柳水提物由潍坊医学院药学专业实验室自制; 链脲佐菌素(STZ), 购于sigma公司; 考马斯亮蓝, 抗氧化及各血脂指标检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; 血凝试剂盒购自上海太阳生物技术公司; 其他试剂均为分析纯。

1.1.3 试验仪器

Biotek 酶标仪, 美国基因有限公司; Stago-STA 血凝仪, 法国Stago公司; Roche-Hiachi Modular 全自动生化分析仪, 瑞士Roche公司; UV-8000 紫外可见分光光度计, 上海元析仪器有限公司。

1.2 试验方法

1.2.1 ACP体外抗脂质过氧化作用

健康Wistar大鼠禁食12 h后, 麻醉, 心脏取血, 取其新鲜肝脏, 剪碎, 在冰浴下用生理盐水制成10%组织匀浆。取肝匀浆1.5 mL, 依次加入0、0.25、0.50、1.00、2.00、3.00 mg/mL ACP 0.10 mL, 再向各管中分别加入H₂O₂ 0.10 mL, 37 °C温浴反应30 min。按MDA试剂盒硫代巴比妥酸法测定各管MDA含量, 并计算抑制率。另取1%肝组织匀浆50 μL, 加入3 mL考马斯亮蓝试剂, 在595 nm处测吸光度, 照考马斯亮蓝试剂盒方法检测蛋白含量。

1.2.2 DN大鼠模型建立及分组给药

SPF级雄性Wistar大鼠, 180~220 g, 适应性喂养1周。按体重编号, 随机抽取12只为空白对照组, 用普通饲料喂养。造模大鼠喂以高脂高糖饲料, 第6周禁食12 h, STZ溶液35 mg/kg左侧下腹部腹腔注射, 空白组注射相同剂量的柠檬酸缓冲液。造模后, 取连续3 d空腹血糖介于16.7~25.0 mmol/L、尿量>原尿量×150%的大鼠, 继续喂养1周, 用代谢笼收集24 h尿液, 记录24 h尿量, 检测尿白蛋白含量, 以尿白蛋白排泄率>20 μg/min者, 确定DN模型建立成功。

将造模成功的大鼠随机分为模型对照组, 阳性对照组(0.20 g/kg/day 二甲双胍), 低、中、高ACP给药组(0.05、0.10、0.15 g/kg/day ACP), 每组12只。灌胃给药, 空白组和模型组大鼠给予同剂量蒸馏水, 连续给药8周。试验动物在同一条件下, 室温保持在20~24 °C, 相对湿度70%, 12 h交替照明, 自由饮水, 标准饮食。

1.2.3 标本收集与指标检测

试验结束后,大鼠禁食不禁水。次日水合氯醛麻醉,心脏取血,分别制备血浆与血清,按试剂盒使用说明测定血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)、游离脂肪酸(FFA)以及血浆中凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、国际标准化比率(INR)、凝血酶原时间比率(Pt-R)、APTT比率(APTT-R)、D二聚体(D-Dimer)。采血后立即取肝脏,按1.2.3项下方法测定肝组织匀浆中丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物(GSH-Px)、过氧化氢酶(CAT)、总抗氧化能力(T-AOC)及蛋白含量。

1.2.4 数据分析

采用SPSS 16.0对试验数据进行统计学分析,试验结果以 $\bar{x} \pm SD$ 表示。

2 结果与讨论

2.1 ACP 体外抗脂质过氧化作用

H₂O₂ 作为自由基诱发剂可通过产生超氧阴离子和羟自由基激发体内脂质过氧化反应,形成的过氧化脂质(LPO)大部分由肝细胞产生,分解也主要在肝脏。MDA 是 LPO 的主要降解产物,故可通过测量肝脏MDA 含量反映脂质过氧化的程度。

表 1 ACP 对体外脂质过氧化的抑制作用 (n=6, $\bar{x} \pm S$)

Table 1 Inhibitory effect of ACP on lipid peroxidation *in vitro*

| (n=6, $\bar{x} \pm S$) | | |
|-------------------------|-------------------|------------|
| ACP/(mg/mL) | MDA/(nmol/mgprot) | 抑制率/% |
| 0 | 14.72±1.07 | - |
| 0.25 | 9.43±0.41 | 35.95±3.07 |
| 0.50 | 6.99±0.56 | 52.53±4.45 |
| 1.00 | 5.90±0.49 | 59.91±5.33 |
| 2.00 | 4.14±0.33 | 71.89±6.27 |
| 3.00 | 4.27±0.44 | 70.97±7.42 |

ACP 对 H₂O₂ 诱导大鼠肝脏体外脂质过氧化的抑制作用结果见表 1,未加药组肝匀浆中 MDA 含量高于各给药组,说明试验条件下肝组织匀浆中发生了脂质过氧化反应。随着药物浓度的升高,MDA 含量逐渐下降,抑制率增强。说明 ACP 对大鼠肝脏脂质过氧化反应具有一定的抑制作用,且在试验浓度范围内抑制作用具有浓度依赖性。此结果与段小群等^[11]报道的青钱柳多糖体外抗脂质过氧化作用效果相似,有效抑制浓度略高于文献记载,由此证明多糖为 ACP 作用的物质基础。考马斯亮蓝试剂盒测得大鼠肝组织匀浆中蛋白含量为 1.09 g/L。

2.2 试验动物一般状况

试验期间,正常组生长良好,饮食与反应正常。模型组大鼠逐渐出现多饮、多尿、多食等症状,活动减少,精神萎靡,蜷卧拱背,尾部糜烂,皮毛凌乱无光泽。模型组大鼠初期体重均有所增加,为高脂高糖饮食影响,而后,随着病情的加重,模型组大鼠体重增长减缓,至后期体重明显下降。ACP 高、中、低剂量组大鼠治疗后以上状态均有所改善。试验过程中试验动物死亡率约 10%,空白组未出现死亡。造模后模型组大鼠血糖明显升高,但随着病情的延长,并未见持续升高的明显趋势,ACP 各剂量组可显著降低 DN 大鼠血糖。

2.3 ACP 对 DN 大鼠尿蛋白排泄量的影响

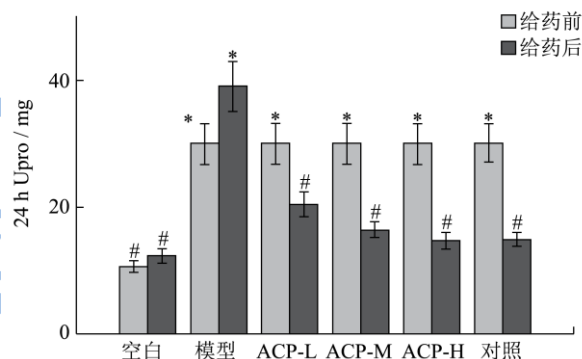


图 1 ACP 对 DN 大鼠尿蛋白含量的影响 ($\bar{x} \pm S$)

Fig.1 Effect of ACP on urine protein content of experimental rats with DN

注: *和空白组相比 $P < 0.05$; #和模型组相比 $p < 0.05$; ACP-L、ACP-M、ACP-H 分别代表 ACP 低、中、高剂量给药组。

微量蛋白尿是临床诊断早期 DN 的主要线索,给药前后 DN 大鼠 24 h 尿蛋白(Upro)排泄量见图 1,STZ 腹腔注射后 5 周,即喂饲高脂高糖饮食 11 周,造模大鼠已出现明显蛋白尿 ($p < 0.05$),尿糖+++ ,尿量倍增,血肌酐、尿素氮含量均升高,提示试验大鼠已出现一定程度的肾功能损伤,各给药组大鼠尿蛋白排泄相应减少,而模型组大鼠却愈发严重,为后期出现死亡大鼠的原因之一。结果表明试验方法制备的 ACP 和对照药物二甲双胍能够通过减少 DN 患者尿微量蛋白的排泄,保护肾功能,减轻肾脏的负荷。

2.4 ACP 对 DN 大鼠血脂的影响

脂代谢异常是糖尿病的危险因素,在糖尿病早期即可出现,随着病程进展,血脂紊乱愈加明显。本研究中,采用高脂高糖饮食加小剂量 STZ 成功诱导

DN 大鼠模型。DN 大鼠呈现的高血脂状态一方面为高脂高糖饮食所致，另一方面归于胰岛素绝对或相对不足而引起血脂代谢紊乱，可见 DN 与高血脂互为因果关系，均是影响糖尿病患者生存质量的隐形杀手。由表 2 结果可知，与空白组相比，DN 模型大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 和 FFA 水平明显升高 ($p < 0.05$)，而 HDL-C 含量下降，提示试验建立的 DN 模型大鼠体内已发生血脂代谢紊乱。低、中、高剂量 ACP 给药组和阳性对照组可显著降低 DN 大鼠血清 TC、TG、LDL-C、FFA 水平，升高 HDL-C 含量 ($p < 0.05$)，其中 TC 降幅分别为 24.34%、18.52%、34.92% 和 30.16%；TG 降幅分别为 33.16%、25.39%、58.03% 和 52.33%；

LDL-C 降幅分别为 28.17%、21.13%、33.80% 和 23.94%；FFA 降幅分别为 29.27%、36.59%、46.34% 和 46.34%；HDL-C 升幅分别为 124.44%、131.11%、184.44% 和 195.56%。可见 ACP 对 DN 大鼠血脂水平有明显改善作用，与阳性药物二甲双胍作用相当，这与叶振南等在对高脂模型大鼠中的研究结果相似^[9]。近年来，国内外关于天然产物降血脂活性研究较多，如决明子、黑木耳、马尾藻等^[7]，然而天然产物成分多样，作用复杂，研究尚需逐步深入，目前发现其降血脂作用机制可为抑制胆固醇合成、增强脂类代谢酶活性和脂质减少等。以上结果表明，ACP 可通过调节脂蛋白水平，促进胆固醇转运而发挥降血脂作用。

表 2 ACP 对 DN 大鼠血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 和 FFA 影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of ACP on concentration of serum TC, TG, HDL-C, LDL-C and FFA

| | 空白组 | 模型组 | 低剂量组 | 中剂量组 | 高剂量组 | 阳性对照 |
|----------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| n | 12 | 9 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| TC/(mmol/L) | 1.24±0.26 [#] | 1.89±0.31 [*] | 1.43±0.24 [#] | 1.54±0.12 | 1.23±0.27 [#] | 1.32±0.25 [#] |
| TG/(mmol/L) | 0.82±0.08 [#] | 1.93±0.18 [*] | 1.29±0.10 [#] | 1.44±0.15 [#] | 0.81±0.10 [#] | 0.92±0.09 [#] |
| HDL-C/(mmol/L) | 1.32±0.11 [#] | 0.45±0.08 [*] | 1.01±0.11 | 1.04±0.13 [#] | 1.28±0.15 [#] | 1.33±0.10 [#] |
| LDL-C/(mmol/L) | 0.49±0.17 | 0.71±0.15 | 0.51±0.10 [#] | 0.56±0.07 | 0.47±0.06 [#] | 0.54±0.04 [#] |
| FFA/(mmol/L) | 0.21±0.10 [#] | 0.41±0.16 [*] | 0.29±0.25 | 0.26±0.11 [#] | 0.22±0.12 [#] | 0.22±0.12 [#] |

注：*和空白组相比 $p < 0.05$ ；#和模型组相比 $p < 0.05$ 。

2.5 ACP 对 DN 大鼠血凝指标的影响

表 3 ACP 对 DN 大鼠血凝与纤溶的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of ACP on blood coagulation and fibrinolysis in rats with DN

| | 空白组 | 模型组 | 低剂量组 | 中剂量组 | 高剂量组 | 阳性对照 |
|----------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|
| n | 12 | 9 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| PT/sec | 18.64±0.65 [#] | 10.55±0.96 [*] | 15.37±1.33 [#] | 18.85±1.36 [#] | 18.42±1.56 [#] | 16.77±1.46 [#] |
| APTT/sec | 28.02±0.14 [#] | 21.46±1.13 [*] | 24.56±1.86 | 30.06±3.36 [#] | 29.33±2.37 [#] | 26.66±2.32 [#] |
| TT/sec | 41.32±1.25 [#] | 35.45±3.16 [*] | 36.47±2.29 | 40.33±3.77 [#] | 42.16±4.14 [#] | 40.05±3.88 [#] |
| FIB/(g/L) | 3.32±0.35 [#] | 2.01±0.19 [*] | 2.15±0.19 | 2.35±0.22 | 2.59±0.23 [#] | 3.16±0.23 [#] |
| PTA/% | 73.34±4.73 [#] | 83.66±7.54 [*] | 79.70±7.63 | 59.64±6.61 [#] | 75.77±7.43 [#] | 71.52±3.43 [#] |
| INR | 1.75±0.13 | 1.59±0.14 | 1.70±0.16 | 1.92±0.17 | 2.31±0.17 [#] | 1.75±0.17 [#] |
| PT-R | 1.61±0.14 | 1.42±0.12 | 1.68±0.15 | 1.73±0.12 [#] | 2.01±0.19 [#] | 1.63±0.18 [#] |
| APTT-R | 0.86±0.08 | 0.71±0.07 | 0.81±0.06 | 1.01±0.11 [#] | 0.77±0.08 | 0.79±0.08 |
| D-Dimer (mg/L) | 0.09±0.01 [#] | 0.19±0.02 [*] | 0.13±0.01 [#] | 0.11±0.01 [#] | 0.12±0.01 [#] | 0.10±0.01 [#] |

注：*和空白组相比 $p < 0.05$ ；#和模型组相比 $p < 0.05$ 。

2 型 DM 患者体内常表现为高凝状态，各项血凝指标可分别反映内源性和外源性凝血系统状况，是引起血栓等 DN 微血管病变的重要因素^[13]。D-Dimer 是一个特异性的纤溶过程标记物，主要反映纤维蛋白溶解功能。由表 3 结果可知，与空白组相比，DN 模型大鼠血浆中 PT、APTT、TT、FIB 水平的下降和 D-Dimer 水平的升高具有显著性 ($p < 0.05$)，提示试验中建立

的 DN 模型大鼠体内呈现一定的高凝状态，而 PTA 升高，INR、PT-R、APTT-R 水平下降不显著 ($p > 0.05$) 或虽有改变但仍属正常指标范围。低、中、高剂量 ACP 给药组和阳性对照组可不同程度逆转上述指标的异常 ($p < 0.05$)，其中高剂量 ACP 组对 PT、APTT、TT、FIB、PTA、INR、PT-R、APTT-R、D-Dimer 改善的幅度依次为 74.60%、36.67%、18.93%、28.86%、9.43%、

45.28%、41.55%、8.45%和 36.84%；二甲双胍对以上指标改善的幅度依次为 58.96%、24.23%、12.98%、57.21%、14.51%、6.92%、14.79%、11.27%和 47.37%，二者作用相当 ($p > 0.05$)。研究显示，高脂血症时高水平的脂蛋白一方面通过抑制纤溶系统，促进血栓形成，另一方面通过氧化修饰形成脂质沉积，引起肾小球硬化，最终均会加重蛋白尿。可见 ACP 对 DN 大鼠凝血功能紊乱的改善作用，可能是由于 ACP 的降糖、降脂及抗氧化作用消除了引起高血凝的始动因素。ACP 通过改善 DN 大鼠高脂、高凝状态及活化纤溶系统，防止微血栓形成，减少 DN 大鼠尿微量白蛋白的排泄，从而保护肾功能。

2.6 ACP 抗 DN 大鼠脂质过氧化作用

MDA 是脂质过氧化物的降解产物，是氧化应激反应的标志产物，它会降低机体内一些主要抗氧化酶如 SOD、GSH-PX、CAT 等活性，使 T-AOC 降低，导致机体多种氧化应激损伤。表 4 为各组大鼠肝组织中各抗氧化指标水平，与空白组相比，DN 模型大鼠

肝组织中 MDA 含量明显升高 ($p < 0.05$)，SOD、GSH-PX、CAT 和 T-AOC 显著降低 ($p < 0.05$)，提示试验中建立的 DN 模型大鼠除发生脂质代谢紊乱外，还加重了体内脂质过氧化作用程度。低、中、高剂量 ACP 给药组和阳性对照组可不同程度改善以上氧化应激损伤 ($p < 0.05$)，各组 T-AOC 分别提高了 49.47%、53.47%、63.49%和 23.66%；SOD 活力分别提高了 17.29%、38.85%、49.39%和 5.33%；GSH-Px 活力分别提高了 70.78%、33.19%、79.86%和 52.01%；CAT 活力分别提高了 16.53%、31.21%、23.87%和 22.85%；MDA 含量降幅分别为 18.86%、31.65%、31.48%和 32.49%，可见，ACP 具有良好抗氧化作用，且优于阳性对照组。有文献报道青钱柳多糖通过增强机体抗氧化能力发挥抑制脂质过氧化的作用^[9,14]，而植物多酚的抗氧化活性也广为关注，如红酒多酚、山楂多酚等。故分析 ACP 作用的物质基础可能为多糖和多酚类，而抗脂质过氧化作用的发挥为增强机体抗氧化能力、调节体内抗氧化酶活性和抑制脂质过氧化产物 MDA 生成的结果。

表 4 ACP 对 DN 大鼠肝组织中脂质过氧化指标的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effects of ACP on liver lipid peroxidation in rats with DN

| | 空白组 | 模型组 | 低剂量组 | 中剂量组 | 高剂量组 | 阳性对照 |
|--------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| <i>n</i> | 12 | 9 | 10 | 11 | 11 | 11 |
| T-AOC/(U/mg prot) | 8.76±0.46 [#] | 5.03±0.51 [*] | 7.52±0.57 | 8.72±0.82 [#] | 8.22±0.59 [#] | 6.22±0.60 [#] |
| SOD/(U/mg prot) | 178.11±10.34 [#] | 113.83±12.90 [*] | 133.52±12.24 [#] | 158.06±13.33 [#] | 170.05±16.49 [#] | 154.05±12.49 [#] |
| MDA/(nmol/mg prot) | 3.88±0.28 [#] | 5.94±0.48 [*] | 4.82±0.34± | 4.06±0.41 [#] | 4.07±0.43 [#] | 4.01±0.37 [#] |
| GSH-Px/U | 915.95±50.03 [#] | 359.14±35.89 [*] | 613.32±47.36 [#] | 478.35±39.87 [#] | 645.93±60.44 [#] | 545.93±35.89 [#] |
| CAT/(U/mg prot) | 8.07±0.33 [#] | 4.99±0.42 [*] | 5.82±0.61 [#] | 6.55±0.58 [#] | 6.78±0.51 [#] | 6.13±0.59 [#] |

注：*和空白组相比 $p < 0.05$ ；#和模型组相比 $p < 0.05$ 。

2.7 DN 大鼠血糖、尿蛋白与血脂、血凝、脂质过氧化相关性分析

表 5 DN 大鼠血糖、尿蛋白含量对血脂、血凝和脂质过氧化指标的相关系数

Table 5 Correlation coefficients of blood glucose and urine protein content with the indicators of blood lipids, blood coagulation, and lipid peroxidation

| blood lipid | <i>r</i> (BG) | <i>r</i> (Upro) | coagulate | <i>r</i> (BG) | <i>r</i> (Upro) | lipid peroxidation | <i>r</i> (BG) | <i>r</i> (Upro) |
|-------------|---------------|-----------------|-----------|---------------|-----------------|--------------------|---------------|-----------------|
| CHOL | 0.9450 | 0.9255 | PT | 0.9048 | 0.8415 | T-AOC | 0.9852 | 0.9914 |
| TG | 0.9273 | 0.8874 | APTT | 0.8992 | 0.8854 | SOD | 0.9580 | 0.9170 |
| HDL-C | 0.9898 | 0.9362 | TT | 0.9714 | 0.9748 | MDA | 0.9837 | 0.9813 |
| LDL-C | 0.9317 | 0.9784 | FIB | 0.7495 | 0.7043 | GSH-Px | 0.7705 | 0.7561 |
| FFA | 0.9990 | 0.9876 | D-Dimer | 0.9534 | 0.9758 | CAT | 0.8881 | 0.8616 |

以各组大鼠的血糖 (BG) 值和尿蛋白 (Upro) 含量分别对血脂、血凝和脂质过氧化指标进行相关性分析，结果 TC、TG、LDL-C、FFA、D-Dimer、MDA 与血糖和尿蛋白含量成正相关，HDL-C、PT、APTT、TT、FIB、SOD、GSH-PX、CAT 和 T-AOC 与血糖和

尿蛋白含量成负相关，相关系数见表 5。由表 5 可以看出各指标与血糖、尿蛋白含量均具有一定相关性，其中，与血糖的相关性更显著 ($P < 0.01$)，说明 DN 大鼠体内肾功能衰竭，尿蛋白加重对血脂、血凝状态的异常和脂质过氧化程度加重有关联，但是这些指标

改变与血糖变化更直接相关,因此,对于DN患者来讲,除保护肾脏,改善肾功能外,血糖控制仍不可忽视。

3 结论

3.1 试验方法制备的ACP能改善DN大鼠一般状况,降低血糖,减少蛋白尿排泄,改善肾功能,具体作用机制和物质基础将进一步深入研究,并择机另文发表。

3.2 采用喂饲高脂饮食加小剂量STZ诱导的DN模型大鼠经过20周的试验周期,体内出现脂质过氧化、高血脂、高凝状态,ACP可不同程度的改善DN大鼠体内的血脂代谢和血凝功能紊乱,缓解脂质过氧化程度,从而保护DN微血管病变。

3.3 DN大鼠体内各血脂、血凝和脂质过氧化指标的改变与体内血糖水平具有直接相关性,此亦为导致多种糖尿病并发症的原因,因此,严格的血糖控制仍不失为减缓糖尿病并发症发生发展的第一要义。

3.4 综上所述,ACP可通过改善DN大鼠体内高血脂、高凝状态、活化纤溶系统、抑制脂质过氧化反应而防止微血栓形成的作用,进而减少DN大鼠尿微量白蛋白的排泄,保护肾功能,减轻肾脏的负荷。

参考文献

- [1] Kaur M, Bedi O, Sachdeva S, et al. Rodent animal models: from mild to advanced stages of diabetic nephropathy [J]. *Inflammopharmacology*, 2014, 22(5): 279-293
- [2] Jennette J C. Diabetic nephropathy. in: *Fundamentals of renal pathology* [M]. Springer, New York, 2007, 132-141
- [3] Kolati SR, Kasala ER, Bodduluru LN, et al. BAY 11-7082 ameliorates diabetic nephropathy by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammation via NF- κ B pathway [J]. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2015, 39(2): 690-699
- [4] Domingueti CP, Dusse LM, Carvalho Md, et al. Hypercoagulability and cardiovascular disease in diabetic nephropathy [J]. *Clinica Chimica Acta*, 2013, (415): 279-285
- [5] 梁朝霞,马小波,张高明,等. 2型糖尿病肾病血凝四项与血脂检测的临床意义[J]. *现代诊断与治疗*, 2014,25(23): 5441-5442
LIANG Zhao-xia, MA Xiao-bo, ZHANG Gao-ming, et al. Clinical significance of coagulation and blood lipid detection in type 2 diabetic nephropathy [J]. *Modern Diagnosis and Treatment*, 2014, 25(23): 5441-5442
- [6] Zhang MH, Feng L, Gu JF, et al. The attenuation of moutan cortex on oxidative stress for renal injury in ages-induced mesangial cell dysfunction and streptozotocin-induced diabetic nephropathy rats [J]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2014, <http://dx.doi.org/10.1155/2014/463815>
- [7] 湛素华,王维民,蔡璐,等. 马尾藻岩藻聚糖硫酸酯对高脂血症小鼠抗脂质过氧化的作用[J]. *现代食品科技*, 2015, <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1620.TS.20150722.1547.010.html>
CHEN Su-hua, WANG Wei-min, CAI Lu, et al. Anti-lipoperoxidation effects of sargassum fucoidans in hyperlipidemic mice [J]. *Modern Food Science and Technology*. 2015, <http://www.cnki.net/kcms/detail/44.1620.TS.20150722.1547.010.html>
- [8] Wang, Q Q, Jiang, C H, Fang, S Z, et al. Antihyperglycemic, antihyperlipidemic and antioxidant effects of ethanol and aqueous extracts of *Cyclocarya paliurus* leaves in type2 diabetic rats [J]. *Journal of Ethnopharmacology*, 2013, 150(3): 1119-1127
- [9] 叶振南,李楠,盛丹丹,等. 青钱柳多糖对高脂血症大鼠血脂及抗脂质过氧化作用的影响[J]. *现代食品科技*, 2014,30(4): 1-5,20
YE Zhen-nan, LI Nan, SHENG Dan-dan, et al. Effect of *Cyclocarya paliurus* polysaccharide on hyperlipidemia and anti-lipid peroxidation in hyperlipidemic rats [J]. *Modern Food Science and Technology*. 2014, 30(4): 1-5, 20
- [10] Xie J H, Liu X, Shen M Y, et al. Purification, physicochemical characterisation and anticancer activity of a polysaccharide from *Cyclocarya paliurus* leaves [J]. *Food Chemistry*, 2013,136(3-4): 1453-1460
- [11] 段小群,张小芳,卢曦,等. 青钱柳多糖体外抗脂质过氧化作用研究[J]. *中药材*, 2010,33(10):1618-1621
DUAN Xiao-qun, ZHANG Xiao-fang, LU Xi, et al. Study on the anti-lipid peroxidation *in vitro* of the polysaccharides from *Cyclocarya paliurus* [J]. *Journal of Chinese Medicinal Materials*, 2010, 33(10): 1618-1621
- [12] 蔡景英,柳亢宗,胡继军. 糖尿病肾病患者血脂异常及血清脂蛋白(a)与糖尿病肾病的关系[J]. *临床内科杂志*, 2005, 22(6):403-405
CAI Jing-ying, LIU Hang-zong, HU Ji-jun. Relation of blood lipid abnormality and serum lipoprotein (a) with diabetic nephropathy [J]. *Journal of Clinical Internal Medicine*, 2005, 22(6): 403-405
- [13] Ishii H, Hiraoka M, Tanaka A, et al. Recombinant annexin-2 inhibits the progress of diabetic nephropathy in a diabetic mouse model via recovery of hypercoagulability [J]. *Thromb*

Haemost, 2007, 97(1): 124-128

Cyclocarya paliurus (Batal.) Iljinskaja polysaccharides [J].

[14] Xie J H, Shen M Y, Xie M Y, et al. Ultrasonic-assisted extraction, antimicrobial and antioxidant activities of

Carbohydr Polym, 2012, 89(1): 177-18

现代食品科技