

【实验研究】

人参对自发性糖尿病小鼠的肾脏保护作用及机制研究*

刘媛媛¹, 刘轶凡¹, 胡洁¹, 肖遥², 田楚箫¹, 周楠¹, 傅强^{1△}

(1. 北京中医药大学东直门医院, 北京 100700;

2. 北京中医药大学第三附属医院肾内科, 北京 100029)

摘要: **目的** 观察人参对自发性2型糖尿病(db/db)小鼠糖脂代谢、炎症反应及氧化应激的影响,探讨其肾脏保护作用的内在机制。**方法** 选取8周龄雄性自发性2型糖尿病db/db小鼠18只,分为模型组、人参组、二甲双胍组,另取同周龄雄性同窝野生型db/m小鼠6只为正常组,干预9周后测量小鼠的体质量、6小时尿蛋白定量(six hours urinary total protein, 6hUTP)及微量白蛋白与尿肌酐比值(albumin/urine creatinine ratio, ACR)。采用病理染色观察小鼠肾脏病理改变。检测血清甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、糖化血清白蛋白(glycated serum protein, GSP)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平,以及氧化应激指标过氧化氢酶(catalase, CAT)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平,炎症因子白细胞介素 1β (interleukin 1β , IL- 1β)、白介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)水平。**结果** 与正常组比较,模型组小鼠体质量、ACR、6hUTP显著升高($P<0.01$),肾脏病理可见肾小球肥大,系膜细胞增殖,系膜基质扩张,纤维组织增生,大片炎细胞浸润等典型表现,血清TG、TC、GSP、BUN、MDA、IL- 1β 、IL-6、TNF- α 显著升高($P<0.05$),SOD、CAT显著下降($P<0.05$)。与模型组比较,人参组上述指标均有改善($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且能显著降低SCr($P<0.01$)。与二甲双胍组比较,人参组上述指标差异无统计学意义。**结论** 人参可能通过改善炎症反应、氧化应激,调节糖脂代谢,发挥对糖尿病小鼠肾脏的保护作用。

关键词: 人参;益气法;糖尿病肾脏病;炎症;氧化应激**中图分类号:** R285 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-3250(2023)02-0234-06Study on Nephroprotective Effect and Mechanism of
Ginseng in Spontaneously Diabetic MiceLIU Yuanyuan¹, LIU Yifan¹, HU Jie¹, XIAO Yao², TIAN Chuxiao¹, ZHU Nan¹, FU Qiang^{1△}

(1. Dongzhimen hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, 100700, China;

2. Third Affiliated Hospital, Beijing University of Chinese Medicine Beijing 100029, China)

Abstract: **Objective** To observe the effects of Ginseng on glucolipid metabolism, inflammatory response, and oxidative stress in spontaneous type 2 diabetic db/db mice and to explore the underlying mechanisms of renal protective effects of Ginseng. **Methods** 18 8-week-old male spontaneous type 2 diabetic db/db mice were selected and divided into the model group, Ginseng group, and Metformin group. 6 male wild-type db/m mice of the same litter at the same week of age were selected as a control group. All indexes were measured after 9 weeks of intervention. Six hours urinary total protein (6hUTP) and albumin/creatinine ratio (ACR) were measured and the pathological changes of the kidney in mice were observed by pathological staining. The serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), glycated serum protein (GSP), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) levels, as well as oxidative stress indexes catalase (CAT), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD) levels, inflammatory factors Interleukin 1β (IL- 1β), Interleukin 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor α (TNF- α) levels were all measured. **Results** Compared with the normal control group, model group mice had higher body mass, ACR and 6hUTP ($P<0.01$). Their renal pathology showed typical manifestations of diabetic nephropathy such as glomerular hypertrophy, the proliferation of thylakoid cells, expansion of thylakoid stroma, the proliferation of fibrous tissue, and extensive infiltration of inflammatory cells. Their serum TG, TC, GSP, BUN, MDA, IL- 1β , IL-6, TNF- α were higher ($P<0.05$), SOD, CAT were significantly decreased ($P<0.05$). Compared with the model group, the above indexes in the ginseng group were improved ($P<0.05$, $P<0.01$), and SCr levels of Ginseng group were significantly reduced ($P<0.01$). Compared with the metformin group, there was no significant difference in the above indexes in Ginseng group. **Conclusion** Ginseng can provide good protection to the kidney of spontaneously diabetic mice by improving inflammatory response, oxidative stress, and regulating lipid metabolism.

Key words: Ginseng; Benefiting Qi method; Diabetic kidney disease; Inflammation; Oxidative stress

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(8200151369)-基于肠道菌群-LPS/TLR4/NF- κ B炎症通路的黄连人参药对治疗2型糖尿病机制研究

作者简介:刘媛媛(1996-),女,内蒙古人,在读硕士研究生,从事中医药防治内分泌代谢疾病研究。

△通讯作者:傅强(1982-),女,北京人,副主任医师,硕士研究生导师,从事中医药防治内分泌代谢疾病研究, Tel: 010-84015829, E-mail: 13693332059@163.com。

糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病重要的微血管并发症,我国约有20%~40%的糖尿病患者合并DKD,现已成为慢性肾脏病和终末期肾病的主要原因^[1-2]。早期肾脏病变具有可逆性,进入显性蛋白尿期后则发展迅速且不可逆,因此DKD的早期防治尤为重要。现代医学尚无治疗DKD的有效药物,主要通过管理血糖、血压延缓其发展,中医药具有疗效好、副作用小等优点,为DKD的早期防治提供了可能^[3]。

人参为五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根,经晒干者称生晒参,经蒸熟并干燥者称红参,有大补元气、生津止渴之效,是临床治疗糖尿病及其并发症的有效药物。研究发现,人参的有效成分具有抗衰老、抗疲劳、调节免疫力等药理作用^[4]。炎症与氧化应激被认为是DKD发生发展的重要病理机制,并可进一步激活其他DKD进展相关的机制通路^[5-7],故本研究以此为切入点,观察了人参对自发性糖尿病小鼠糖脂代谢、肾功能、肾脏病理等的影响,旨在探讨其对肾脏保护作用及内在机制,以指导临床治疗。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级8周龄雄性自发性2型糖尿病db/db(C57BLKS)小鼠18只,体质量35~40 g;同周龄雄性同窝野生型db/m小鼠6只,体质量20~25 g,均购自常州卡文斯实验动物有限公司[实验动物许可证号:SCXK(苏2016-0010)]。饲养于北京中医药大学东直门医院SPF级环境屏障动物实验室[SYXK(京)2020-0013],饲养环境温度为20~26℃,日温差≤3℃,相对湿度40%~70%,12 h光/暗周期。常规喂养饲料及饮用水,基础饲料配方:糖水化合物65%、蛋白质24.2%、脂肪10.3%,由北京华阜康生物科技股份有限公司提供(货号1022)。动物实验方案经北京中医药大学动物福利委员会批准(编号为21-19),实验期间按照3R原则给予实验动物人道关怀。

1.2 药物

生晒参饮片(产地:吉林)由东直门医院草药房自同仁堂采购并鉴定,依据临床常规煎煮方法,取生晒参3 g(剂量依据预实验确定)置于砂锅中,加蒸馏水500 mL,浸泡30 min,武火煮沸,改文火煎煮45 min,用双层棉纱布过滤;再加入蒸馏水300 mL,武火煮沸,改文火煎煮30 min,过滤后将两次滤液合并浓缩至含生药39 mg/mL,分装后4℃保存,每周按上述方法煎煮一次备用。盐酸二甲双胍片(0.5 g/片,中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370),称取1.5 g盐酸二甲双胍片并粉碎,用蒸馏水配成浓度为19.5 mg/mL的盐酸二甲双胍混

悬液,4℃储存备用,用时室温放置60 min,振摇使其混匀,每周配置一次。

1.3 试剂及仪器

总胆固醇(total cholesterol, TC)测定试剂盒、甘油三酯(triglyceride, TG)测定试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)测定试剂盒、肌酐(creatinine, Cr)测定试剂盒、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)测定试剂盒、糖化血清白蛋白(glycated serum protein, GSP)测定试剂盒、苏木素-伊红染色液、马松染液、爱先蓝-糖原染液均购自南京建成生物工程研究所(货号分别为A111-1-1、A110-1-1、A113-1-1、C011-2-1、C013-2-1、A037-2-1、D006、D026-1-2、D033-1-1);尿微量白蛋白试剂盒购自上海酶联生物科技有限公司(货号:ML063626-2);丙二醛(glycated serum protein, MDA)比色法测试盒、总超氧化物歧化酶(total superoxide dismutase, T-SOD)比色法测试盒、过氧化氢酶(catalase, CAT)比色法测试盒、白介素1 β (interleukin1 β , IL-1 β) ELISA试剂盒、白介素6(interleukin 6, IL-6) ELISA试剂盒、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α) ELISA试剂盒均购自武汉Elabscience公司(货号分别为E-BC-K025-M、E-BC-K020-M、E-BC-K031-M、E-MSEL-M0003、E-MSEL-M0001、E-MSEL-M0002);bx51型光学显微镜,日本Olympus公司;MK3型酶标仪,德国赛默飞世尔仪器有限公司;D1008E型涡旋机,美国SCILOGEX公司;ICV-450型电热恒温培养箱,日本ASONE公司;H1650-W型台式微量高速离心机,湖南湘仪离心机有限公司;RM2135型石蜡切片机,德国Leica公司;EG1140H型包埋机,德国Leica公司。

1.4 分组及给药

18只db/db小鼠随机分为模型组、人参组、二甲双胍组,以6只db/m小鼠为正常组。人参组给予0.39 g/kg生晒参水煎剂灌胃、二甲双胍组给予0.195 g/kg药物混悬液灌胃、模型组、正常组给予等体积蒸馏水灌胃(10 mL/kg),每日1次,连续灌胃9周。小鼠剂量(g/kg)=9.1 \times 人的临床剂量(g/kg)^[8]。

1.5 观察指标与标本收集

观察小鼠的精神状态、活动情况、毛发、饮食、饮水、排便、排尿等情况,每周测量小鼠体质量。取材前使用代谢笼收集各组小鼠6 h尿液,4℃3000 r/min,离心15 min,计算尿量,取上清液按照试剂盒说明书步骤检测并计算得出尿微量白蛋白与尿肌酐比值(albumin/urine creatinine ratio, ACR)及6 h尿微量白蛋白(six hours urinary total protein, 6 h UTP)。灌胃9周后将小鼠处死,处死前禁食水12 h,3%戊巴比妥腹腔注射麻醉后进行摘眼球取血,1200 g离心20 min,收集上清液分装保存于-80℃冰箱。摘取肾

脏,一半置于4%多聚甲醛中固定,另一半置于冻存管中,-80℃冰箱保存。

1.6 肾脏病理学检查

将固定后的肾组织取出,石蜡包埋、切片、进行苏木精-伊红(hematoxylin-eosin staining, HE)染色、糖原(periodic acid-schiff stain, PAS)染色和马松(Masson)染色,封片后光学显微镜下观察小鼠肾脏病理改变。

1.7 血清指标测定

糖脂代谢指标:甘油磷酸氧化酶法检测小鼠血清TG、TC,双试剂直接法检测LDL-C,果糖胺法测定GSP的表达水平。肾功能指标:肌氨酸氧化酶法检测小鼠血清Cr,脲酶法检测小鼠血清BUN表达水平。氧化应激指标:比色法测定CAT、MDA、SOD的表达水平;炎症指标:酶联免疫吸附法检测小鼠血清IL-1β、IL-6、TNF-α表达水平。

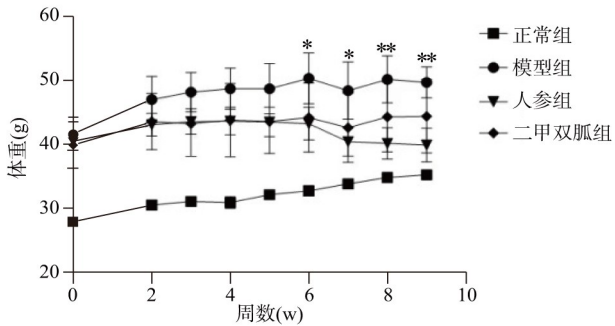
1.8 统计学方法

本实验采用SPSS20.0统计软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。符合正态分布使用单因素方差分析(One-way ANOVA),若数据方差齐,两两比较采用独立样本t检验及Dunnnett检验;若数据方差不齐,使用DunnnettT3检验。不符合正态分布使用非参数检验进行分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况及体重比较

正常组小鼠毛色光亮,行动敏捷,体型瘦长,活动频繁。模型组、人参组、二甲双胍组小鼠形体肥胖,动作迟缓,活动少,摄食及饮水增多,灌胃后期模型组小鼠出现竖毛,体温偏低,对外界刺激反应迟钝的现象。db/db小鼠灌胃前体质量约40 g,db/m小鼠体质量约25 g。与模型组比较,人参组体质量增长趋势减缓,自第6周起差异有统计学意义(第6、7周 $P < 0.05$,第8、9周 $P < 0.01$)。人参组与二甲双胍组无差异无统计学意义。见图1。



注:人参组与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

图1 各组小鼠9周体质量变化($n = 6$)

2.2 尿蛋白指标变化

如表1所示,与正常组比较,模型组尿蛋白显著

升高($P < 0.01$)。与模型组比较,人参组ACR、6 h UTP显著下降($P < 0.01$)。二甲双胍组6hUTP显著下降($P < 0.01$),ACR有下降趋势,但差异无统计学意义。人参组与二甲双胍组比较,差异无统计学意义。

表1 各组小鼠尿蛋白水平比较($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	ACR (mg/mmol)	6hUTP (mg)
正常组	31.83±5.59	31.64± 4.94
模型组	222.71±35.30 ^{##}	135.82±19.26 ^{##}
人参组	145.03±16.54 ^{**}	78.00±15.56 ^{**}
二甲双胍组	169.07±22.0	75.46±13.44 ^{**}

注:与正常组比较,^{##} $P < 0.01$;与模型组比较,^{**} $P < 0.01$;尿蛋白及尿微量白蛋白与尿肌酐比值(albumin/urine creatinine ratio, ACR);6小时蛋白定量(six hours urinarytotalprotein,6hUTP)

2.3 肾脏组织病理形态变化

小鼠肾脏HE染色结果显示:正常组肾脏组织结构大体正常,肾小球未见明显增大,系膜细胞、系膜基质、肾小囊未见明显异常,肾间质未见明显异常及纤维化。模型组与正常组比较,肾小球肥大明显,毛细血管袢扩张充血严重,系膜细胞增殖,系膜基质扩张,肾小囊变窄,肾间质严重充血水肿,纤维组织增生,可见大片严重的炎细胞浸润。与模型组比较,人参组及二甲双胍肾小球肥大较轻,毛细血管袢扩张充血,系膜细胞增殖,系膜基质扩张,肾小囊变窄较小,见图2。

小鼠肾脏PAS染色结果显示,正常组毛细血管袢扩张,系膜基质正常。模型组系膜细胞增殖,系膜基质扩张,肾小囊变窄。与模型组相比,人参组和二甲双胍组系膜细胞增殖,系膜基质扩张较轻,见图2。

小鼠肾脏Masson染色结果显示:正常组纤维化增生不明显,模型组纤维化增生明显。与模型组相比,人参组和二甲双胍组纤维化程度较轻,见图3。

2.4 糖脂代谢指标变化

如表2所示,与正常组比较,模型组TG、TC、GSP均有显著升高($P < 0.05$),LDL-C有升高趋势,但差异无统计学意义。与模型组比较,人参组TC、TG显著下降($P < 0.01$),GSP明显降低($P < 0.05$),LDL-C有下降趋势,但差异无统计学意义。二甲双胍组TG显著下降($P < 0.01$),TC、GSP、LDL-C均明显下降($P < 0.05$),人参组与二甲双胍组差异无统计学意义。

表2 各组小鼠血脂及血清白蛋白水平比较($n = 6, \bar{x} \pm s$) (mmol/L)

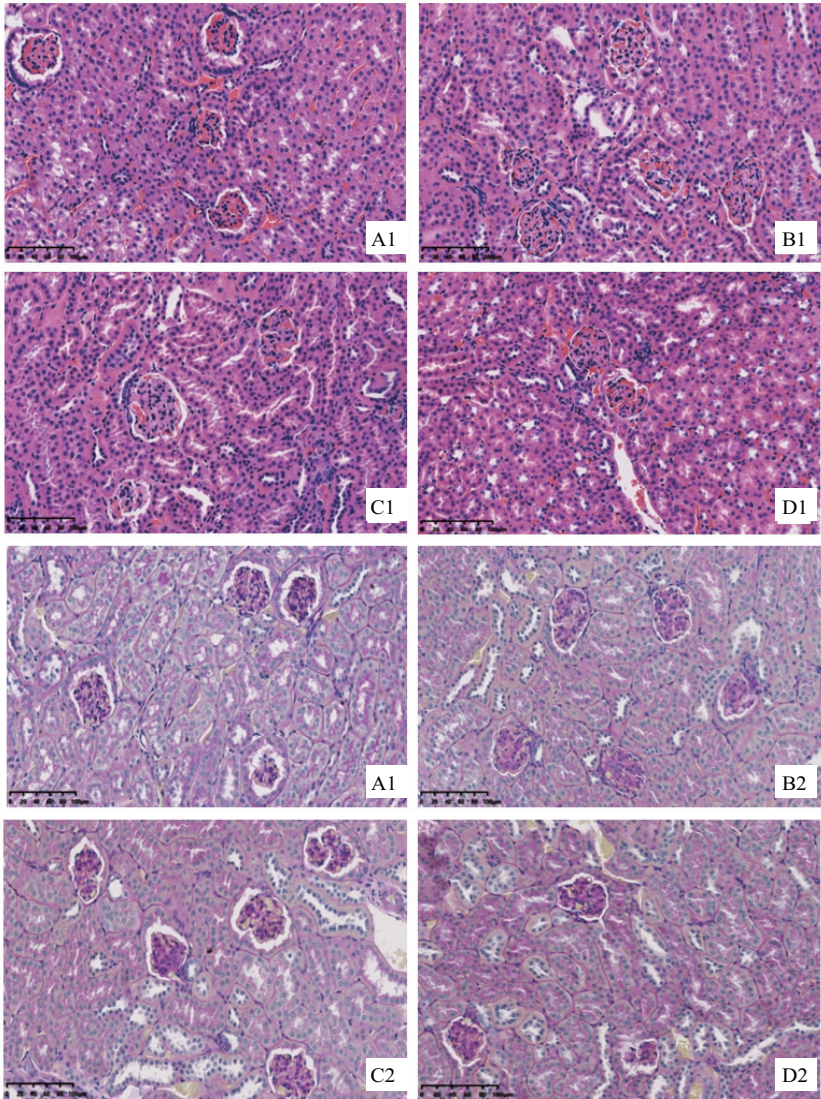
组别	TG	TC	LDL-C	GSP
正常组	0.71±0.10	2.68±0.32	0.24±0.13	4.20±0.23
模型组	1.59±0.22 [#]	4.47±0.71 [#]	0.50±0.26	6.43±0.20 [#]
人参组	1.08±0.22 ^{**}	2.84±0.33 ^{**}	0.27±0.21	5.68±0.40 [*]
二甲双胍组	1.22±0.11 ^{**}	3.07±0.47 [*]	0.23±0.07 [*]	5.51±0.54 [*]

注:与正常组比较,[#] $P < 0.05$;与模型组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;血清甘油三酯(triglyceride, TG);总胆固醇(total cholesterol, TC);低密度脂蛋白(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C);糖化血清白蛋白(glycated serum protein, GSP)

2.5 肾功能指标变化

如表 3 所示,与正常组比较,模型组 BUN 显著升高($P<0.05$),SCr 升高,但差异无统计学意义。

与模型组比较,人参组和二甲双胍组 BUN、SCr 均明显下降($P<0.01$),但两组间差异无统计学意义。



注:苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining,HE)、糖原染色(periodic acid-schiff stain,PAS);
HE:A1 正常组、B1 模型组、C1 人参组、D1 二甲双胍组;PAS:A2 正常组、
B2 模型组、C2 人参组、D2 二甲双胍组

图 2 各组小鼠肾组织光镜下病理学观察(HE×200、PAS×200)

表 3 各组小鼠肾功能水平比较($n=6,\bar{x}\pm s$)		
组别	BUN(mmol/L)	SCr(umol/L)
正常组	5.28±1.01	205.86±11.37
模型组	8.65±0.60 [#]	228.56±21.96
人参组	6.31±0.37 ^{**}	173.76± 3.18 ^{**}
二甲双胍组	5.41±0.85 ^{**}	174.19± 3.81 ^{**}

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$;血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN);血肌酐(serum creatinine,SCr)

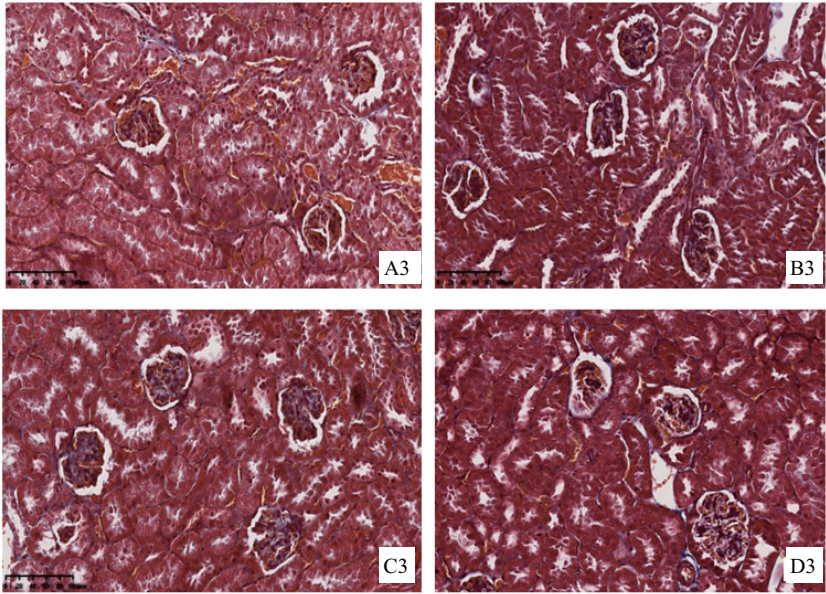
2.6 氧化应激指标变化

如表 4 所示,与正常组比较,模型组 SOD、MDA 均显著升高($P<0.05$),CAT 显著下降($P<0.05$);与

模型组比较,人参组 SOD、MDA 显著下降($P<0.01$),CAT 显著升高($P<0.05$);二甲双胍组 SOD、MDA 显著下降($P<0.01$),CAT 显著升高($P<0.01$),人参组与二甲双胍组差异无统计学意义。

表 4 各组小鼠血清氧化应激水平比较($n=6,\bar{x}\pm s$)			
组别	SOD(U/mL)	CAT(U/mL)	MDA(μmol/L)
正常组	109.78±2.96	22.99±0.42	6.53±0.86
模型组	99.74±6.31 [#]	17.36±2.57 [#]	9.99±1.01 [#]
人参组	119.25±6.92 ^{**}	23.74±3.15 [*]	7.71±1.77 ^{**}
二甲双胍组	112.94±3.88 ^{**}	24.25±2.71 ^{**}	7.05±0.49 ^{**}

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD);过氧化氢酶(catalase,CAT);丙二醛(malondialdehyde,MDA)



注:马松染色(Masson)A3 正常组、B3 模型组、C3 人参组、D3 二甲双胍组
图 3 各组小鼠肾组织光镜下纤维化情况比较 (Masson×200)

2.7 炎症指标变化

如表 5 所示,与正常组比较,模型组血清炎症因子 IL-6、IL-1β、TNF-α 均显著升高 ($P<0.05$)。与模型组比较,人参组 IL-6、IL-1β、TNF-α 均显著下降 ($P<0.01$),二甲双胍组 IL-6、IL-1β 显著下降 ($P<0.01$),TNF-α 下降明显 ($P<0.05$),人参组与二甲双胍组差异无统计学意义。

表 5 各组小鼠药物血清炎症指标水平比较 ($n=6, \bar{x} \pm s$) (pg/mL)

组别	IL-6	IL-1β	TNF-α
正常组	12.39±3.35	20.37±5.40	15.17±0.73
模型组	31.81±3.64 [#]	53.45±4.46 [#]	32.76±4.28 [#]
人参组	19.62±4.93 ^{**}	32.50±7.56 ^{**}	22.60±1.35 ^{**}
二甲双胍组	18.60±4.69 ^{**}	34.12±4.86 ^{**}	24.64±2.52 [*]

注:与正常组比较,[#] $P<0.05$;与模型组比较,^{*} $P<0.05$,^{**} $P<0.01$;白介素 6 (interleukin 6, IL-6);白介素 1β (Interleukin 1β, IL-1β);肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factorα, TNF-α)

3 讨论

国医大师吕仁和教授认为,DKD 是由于消渴病(糖尿病)内热伤阴耗气,日久损及肾络,痰湿瘀诸邪胶结形成“微型癥瘕”,致肾体受损,肾用失司^[9]。气虚是贯穿以上病理过程的关键病机,故益气法是贯穿治疗始终的关键治法。人参作为治疗消渴病益气药物的代表,可补五脏之气,生津液、安精神。《名医别录》还记载人参有“止消渴,通血脉,破坚积”的作用。本团队早期临床研究发现,以人参、黄连为主要成分的“三黄安消胶囊”具有明显的降血糖、降血脂、降血压的效果^[10]。前期依托国家自然科学基金课题研究发现,人参、黄连药对可以起到调节肠道菌群、改善胰岛素抵抗的作用^[11]。可见,

人参在 2 型糖尿病及其并发症的防治中的关键药物,但人参单味药防治 DKD 的研究相对不足。本研究对人参对糖尿病动物模型的药效学进行评价,并从氧化应激及炎症反应角度探究在人参保护肾脏的内在机制。

实验选用 db/db 小鼠,具有极度肥胖、多食、多饮、多尿等糖尿病典型临床症状,是研究 2 型糖尿病及其并发症的理想模型。其存在显著的糖脂代谢紊乱,约在 16 周龄左右可见明显的蛋白尿及肾小球滤过率的轻度下降,与人类的肾脏疾病病理改变相似,可出现肾小球肥大、系膜基质扩张等多种病理变化^[12]。本研究中,模型组 18 周龄的 db/db 小鼠出现了显著糖脂代谢异常,GSP、TC、TG、LDL-C 显著升高,并出现了显著的蛋白尿和肌酐的轻度升高,其肾脏病理改变符合,与文献报道基本一致。研究首先从糖脂代谢、尿蛋白、肾功能等方面对人参药效学进行了评价。其中由于 db/db 小鼠随机血糖波动较大,故选用 GSP 以反映机体 2~3 周的血糖代谢情况,有较强的敏感性和稳定性^[13]。经人参干预后,反应糖脂代谢的 GSP、TG、TC、LDL-C 均显著改善,效果与二甲双胍相近,反映人参具有良好的调节糖脂代谢的作用。在尿蛋白方面,人参干预后显著下降了 ACR、6hUTP,提示人参对肾小球滤过膜损伤具有一定保护作用。在肾功能方面,db/db 小鼠 SCr 具有上升趋势,但尚无显著差异,可能与肾脏损伤尚不严重,仍具有一定的代偿功能有关。但经人参干预后,BUN、SCr 显著下降,病理染色所见肾脏病理改变较模型组明显减轻,纤维化减少,说明人参具有保护肾功能的作用,这也印证了气虚对消渴病进展的影响。

机体的 SOD 活性、MDA 和 CAT 含量是表征氧化应激水平的常用指标。研究表明,在 2 型糖尿病的动物模型中,常出现 SOD、CAT 下降,MDA 升高等氧化应激表现。由于胰岛 B 细胞 SOD、CAT 水平下降且活性较低,ROS 可以直接损伤胰岛 B 细胞,ROS 还可以作为细胞内信使,通过多种途径诱导内皮细胞和足细胞损伤及凋亡,诱发肾脏炎症,引起肾损伤、蛋白尿产生^[14]。炎症因子在 DKD 中起着重要的作用,常见的炎症因子如 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 等,在疾病中往往都呈现升高趋势,大量炎症因子聚集在肾脏中,一方面可以激活 NF- κ B 通路,加重炎症反应,另一方面导致 ROS 增加,进一步加重氧化应激反应^[15-17]。本研究从氧化应激与炎症角度初步探究人参的起效机制,可观察到人参提升了抗氧化防御体系中关键酶 SOD、CAT 的水平,下降了反映氧化损伤程度的 MDA,起到良好的抗氧化能力。除此之外,通过人参干预后,db/db 小鼠的 IL-6、IL-1 β 、TNF- α 均下降,说明其具有抗炎反应的重要作用。部分研究表明,人参的活性成分如人参皂苷 Rg1、人参皂苷 CK 能够改善血清氧化应激指标、下调炎症因子,增强肾组织抗氧化能力,增强机体抗疲劳能力,与本研究结果具有一致性^[18-20]。

本研究采用二甲双胍作为阳性药物对照,二甲双胍为 2 型糖尿病一线用药,研究证实其具有抗炎、抗氧化应激、保护肾功能的作用^[21-23]。中药人参在药效学方面,与二甲双胍改善炎症、氧化应激方面的作用大致相似,但研究中采用剂量为前期实验确定的动物最佳剂量,相当于临床剂量的 3 g,相信通过适当配伍和调节剂量,其疗效能进一步提升。诚然,本研究在药效学外,仅对其作用机制进行了初步探讨,这有待于后续深入研究。

综上所述,人参可以通过改善炎症与氧化应激,调节糖脂代谢,发挥对自发性糖尿病小鼠的肾脏保护作用,本研究为临床应用人参防治 DKD 提供了一定科学依据。

参考文献:

[1] ZHANG L, LONG J, JIANG W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China [J]. N Engl J Med, 2016, 375 (9): 905-906.

[2] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S135-S151.

[3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2021, 41 (4): 388-410.

[4] 王月,翟华强,鲁利娜,刘傲雪,王佳琳,郭亚芳,郭怡祯,王晶娟. 人参的本草考证及现代研究综述[J]. 世界中医药, 2017, 12 (2): 470-473, 476.

[5] CHARLTON A, GARZARELLA J, Jandeleit-Dahm KAM, et al. Oxidative Stress and Inflammation in Renal and Cardiovascular

Complications of Diabetes[J]. Biology (Basel), 2020, 10 (1): 18.

[6] HE J, LI J, LIU H, et al. Scandoside Exerts Anti-Inflammatory Effect Via Suppressing NF- κ B and MAPK Signaling Pathways in LPS-Induced RAW 264. 7 Macrophages[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19 (2): 457.

[7] PEREZ-MORALES RE, DEL PINO MD, VALDIVIELSO JM, et al. Inflammation in Diabetic Kidney Disease [J]. Nephron, 2019, 143 (1): 12-16.

[8] 徐叔云. 药理实验方法学第三版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 202-203.

[9] 赵进喜, 王世东, 肖永华. 吕仁和诊疗糖尿病“二五八六三”经验[M]. 北京: 中华中医药出版社, 2018: 119.

[10] 姜淼. 三黄安消改善 2 型糖尿病胰岛素抵抗作用的临床研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2003.

[11] 孙瑞茜. 2 型糖尿病清热益气治法的传承及机制研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2020.

[12] SHARMA K, MCCUE P, DUNN SR. Diabetic kidney disease in the db/db mouse [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2003, 284 (6): F1138-44.

[13] 罗金花, 何来鹏, 袁满. 糖化血清白蛋白对糖尿病诊断价值的 meta 分析[J]. 中国当代医药, 2021, 28 (32): 23-27.

[14] ROJAS J, BERMUDEZ V, PALMAR J, et al. Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy [J]. J Diabetes Res, 2018: 9601801.

[15] STIEGER N, WORTHMANN K, TENG B, et al. Impact of high glucose and transforming growth factor- β on bioenergetic profiles in podocytes [J]. Metabolism, 2012, 61 (8): 1073-1086.

[16] KARUNASAGARA S, HONG GL, PARK SR, et al. Korean red ginseng attenuates hyperglycemia-induced renal inflammation and fibrosis via accelerated autophagy and protects against diabetic kidney disease[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 254: 112693.

[17] QIAO S, LIU R, LV C, et al. Bergenin impedes the generation of extracellular matrix in glomerular mesangial cells and ameliorates diabetic nephropathy in mice by inhibiting oxidative stress via the mTOR/ β -TrCP/Nrf2 pathway[J]. Free Radic Biol Med, 2019, 145: 118-135.

[18] 杨敬, 代俞燕, 熊燕影, 等. 人参皂苷 Rg1 对糖尿病肾病大鼠血清氧化应激指标、炎症因子及肾组织 TGF- β 1、MCP-1 mRNA 的影响[J]. 现代生物医学进展, 2020, 20 (5): 853-856+918.

[19] 刘妮, 安丽萍. 人参皂苷 CK 对 2 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用[J]. 北华大学学报(自然科学版), 2019, 20 (3): 315-319.

[20] 刘飞祥, 林子璇, 张怀亮, 张振强, 杨克勤, 范晓飞, 徐进, 王永涛, 赵玉男. 人参抗疲劳的作用机制和潜在靶点研究[J]. 中国中药杂志, 2019, 44 (24): 5479-5487.

[21] KANG Z, ZENG J, ZHANG T, et al. Hyperglycemia induces NF- κ B activation and MCP-1 expression via downregulating GLP-1R expression in rat mesangial cells; inhibition by metformin[J]. Cell Biol Int, 2019, 43 (8): 940-953.

[22] KAWANAMI D, TAKASHI Y, TANABE M. Significance of Metformin Use in Diabetic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21 (12): 4239.

[23] ZHANG S, XU H, YU X, et al. Metformin ameliorates diabetic nephropathy in a rat model of low-dose streptozotocin-induced diabetes[J]. Exp Ther Med, 2017, 14 (1): 383-390.