◆实验研究◆

金锁固精丸加味方对链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠的保护作用研究

温紫凌[1,2]，梁谋[1,2]

1. 广州中医药大学，广东 广州 510006
2. 广州中医药大学顺德医院，广东 佛山 528300

［摘要］**目的：**观察金锁固精丸加味方对糖尿病肾病大鼠的保护作用。**方法：**将糖尿病肾病大鼠随机分组，分为中药常规剂量组、中药加倍剂量组、雷帕霉素组及模型对照组，并设置正常对照组。在造模给药后第12周，观察各组大鼠的一般情况，检测空腹血糖（FBG）、血尿素氮（BUN）、血肌酐（SCr）、总胆固醇（TC）、24 h尿白蛋白定量（24 hUAlb）和血清白蛋白（Alb）水平，并用过碘酸-雪夫反应（PAS）染色光镜下及电镜下观察各组大鼠肾组织病理变化。**结果：**生化指标方面，与雷帕霉素组比较，中药加倍剂量组的TC、SCr、BUN及24 hUAlb水平显著降低（$P<0.05$），中药常规剂量组的Alb、FBG、SCr、BUN及24 hUAlb水平均无明显差异（$P>0.05$）；与中药常规剂量组比较，中药加倍剂量组的SCr、BUN、24 hUAlb明显下降（$P<0.05$）。病理方面，与雷帕霉素组比较，中药组可显著抑制糖尿病肾病大鼠的肾小球系膜区域增生（$P<0.05$），中药加倍剂量组可显著抑制肾小球肥大（$P<0.05$）；与中药常规剂量组比较，中药加倍剂量组更能有效抑制肾小球肥大（$P<0.05$）。**结论：**金锁固精丸加味方可改善糖尿病肾病大鼠的肾功能，修复肾脏的病理损伤，且具有一定的剂量依赖。

［关键词］糖尿病肾病；金锁固精丸加味方；雷帕霉素；中医药；肾功能
［中图分类号］R587.2 ［文献标志码］A ［文章编号］0256-7415（2023）15-0001-07
DOI：10.13457/j.cnki.jncm.2023.15.001

Protective Effect of Modified Jinsuo Gujing Pills on Streptozotocin-Induced Diabetic Kidney Disease in Rats

WEN Ziling[1,2], *LIANG Mou*[1,2]

1. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou Guangdong 510006, China; 2. Shunde Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Foshan Guangdong 528300, China

Abstract: Objective: To observe the protective effect of modified Jinsuo Gujing Pills on diabetic kidney disease rats. **Methods:** Diabetic kidney disease rats were randomly divided into the conventional dose group of Chinese medicine, the double dose group of Chinese medicine, the Rapamycin group, and the model control group, and a normal control group was set up. After 12 weeks of modeling and administration, observe the general situation of rats in each group, detect fasting blood glucose (FBG), blood urea nitrogen (BUN), blood creatinine (SCr), total cholesterol (TC), 24-hour urinary albumin (24

［收稿日期］2023-03-10
［修回日期］2023-05-24
［基金项目］佛山市自筹经费类科技计划项目（2020001005156）
［作者简介］温紫凌（1996-），女，在读硕士研究生，E-mail：137856559@qq.com。
［通信作者］梁谋（1981-），男，主任医师，E-mail：12975216@qq.com。

hUAlb), and serum albumin (Alb) levels, and observe the pathological changes of renal tissue in each group under light and electron microscopy using Periodic Acid– Schiff (PAS) staining. **Results:** In terms of biochemical indicators, compared with the Rapamycin group, the TC, SCr, BUN, and 24 hUAlb levels in the double dose group of Chinese medicine were significantly reduced ($P<0.05$), while the Alb, FBG, SCr, BUN, and 24 hUAlb levels in the conventional dose group of Chinese medicine showed no significant difference ($P>0.05$). Compared with the conventional dose group of Chinese medicine, the SCr, BUN, and 24 hUAlb of the double dose group of Chinese medicine decreased significantly ($P<0.05$). Pathologically, compared with the Rapamycin group, the Chinese medicine group could significantly inhibit the proliferation of the mesangial region of diabetic kidney disease rats ($P<0.05$), and the Chinese medicine double dose group could significantly inhibit the glomerular hypertrophy ($P<0.05$). Compared with the conventional dose group of Chinese medicine, the double dose group of Chinese medicine was more effective in inhibiting glomerular hypertrophy ($P<0.05$). **Conclusion:** The modified Jinsuo Gujing Pills can improve renal function and repair pathological damage in diabetic kidney disease rats, and has a certain dose–dependent effect.

Keywords: Diabetic kidney disease; Modified Jinsuo Gujing Pills; Rapamycin; Traditional Chinese medicine; Renal function

糖尿病肾病以蛋白尿为主要临床症状，而蛋白质属于人体的“精微”，蛋白尿的形成，即精微的外溢，与脾肾亏虚、肾气不固、精气外泄关系密切[1]，金锁固精丸加味方是在金锁固精丸的基础上进行加减形成的经验方，目前临床观察对减少肾性蛋白尿有较好的疗效。对临床常见的糖尿病肾病的疗效如何，尚待进一步研究。目前，相关研究表明，高糖环境下雷帕霉素可抑制肾小球系膜增殖，减少肾小球肥大的发生，进而有效抑制并改善糖尿病肾病的恶化进程[2]。本研究通过该方对大鼠糖尿病肾病模型的治疗，并与雷帕霉素相对比，观察并评估金锁固精丸加味方对糖尿病肾病大鼠治疗作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物 雄性 SPF 级 SD 大鼠 100 只[合格证号：XCXK(粤)2018-0002]，体质量 90～110 g，日龄 28～30 d，均购于广东省实验动物中心。实验于广东省第二中医院(广东省中医药工程技术研究院)SPF 级动物实验室进行并通过伦理审查(编号：048582)，恒温 25 ℃左右，12 h 光照/12 h 无光照环境，饮水充足。

1.2 试剂及饲料 pH4.5 无菌枸橼酸缓冲液(C0013，500 mL/瓶)、链脲佐菌素(S8050，1 g/瓶)均购于中国武汉骏泰生物技术有限公司。高糖高脂饲料(成分百分比为：蛋白质 20%，碳水化合物 35%，脂肪 45%)购自中国常州鼠一鼠二生物科技有限公司。常规饲料由广东省实验动物中心提供[SPF 级实验动物饲料，成分：粗蛋白 ≥ 180 g/kg，粗纤维 ≤ 50 g/kg，粗脂肪 ≥ 40 g/kg]。

1.3 药物 金锁固精丸加味方颗粒剂配方：沙苑子、金樱子、芡实、莲子、茯苓、太子参各 15 g，柴胡、五味子各 12 g，龙骨、牡蛎各 20 g，黄芪 30 g，玉米须、泽泻各 10 g，水蛭 3 g。均为颗粒剂，全部由广东一方制药有限公司生产。西罗莫司(雷帕霉素)口服溶液由杭州中美华东制药有限公司生产(国药准字 H20051081，50 mL∶50 mg/瓶)。

1.4 实验分组 实验分为 5 组，分别为正常对照组(SD 大鼠，饮用水灌胃)、模型对照组(造模后饮用水灌胃)、中药常规剂量组(中药标准剂量 12.78 g/kg 体质量，灌胃)、中药加倍剂量组(中药加倍剂量 25.56 g/kg 体质量，灌胃)、雷帕霉素组(雷帕霉素剂量 0.5 mg/kg 体质量，灌胃)。

1.5 大鼠造模及喂养 将 100 只 SD 大鼠(200±20)g 健康 SPF 级雄性 SD 大鼠，随机分为正常对照组(n = 20)，糖尿病肾病造模组(n = 80)。糖尿病肾病造模组采用高糖高脂饲料喂养 1 个月，联合腹腔注射链脲佐菌素 2 次。用无菌枸橼酸缓冲液(0.1 mol/L，pH4.5)配置成 8 mg/mL 链脲佐菌素溶液，首次链脲佐

菌素注射量为 30 mg/kg 体质量，注射后观察大鼠状态，并取尾部血测量血糖，1 周后再次腹腔注射链脲佐菌素 35 mg/kg 体质量。成模标准定为 72 h 后测空腹血糖(FBG)＞16.7 mmol/L(每天尾尖取血测量)。正常对照组用常规饲料喂养 1 个月结合腹腔注射枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液(0.1 mol/L，pH4.5)，注射量与造模组相当容积。糖尿病肾病大鼠造模成功后，所有正常对照组及糖尿病肾病造模组的大鼠改为常规饲料继续饲养。

1.6　干预方法　将金锁固精丸加味方用温开水溶解，使得中药浓度 1.278 g/mL。按中国成人标准体质量 60 kg 的人的剂量每天 1 剂，即生药总量为 210 g。参考《药理实验方法学》[3]，换算人-大鼠的金锁固精丸加味方口服标准剂量：大鼠的剂量为 12.78 g/kg 体质量[等效计量换算公式：D1=D2×R1/R2×(W2/W1)1/3，D1 是大鼠每公斤体质量用药剂量，D2 是人每千克体质量用药剂量，R1 是人的体型系数，R2 是大鼠体型系数，W1 为大鼠体质量，W2 为成人的体质量按 60 kg 计算]。将成模型的糖尿病肾病大鼠随机分为 4 组，其中中药常规剂量组按正常人的标准药量换算大鼠的标准剂量为 12.78 g/kg 体质量，按大鼠体质量取中药剂量并灌胃；中药加倍剂量组使用加倍剂量 25.56 g/kg 体质量，按大鼠体质量取中药剂量并灌胃；雷帕霉素组则先将雷帕霉素用饮用水配置成 0.05 mg/mL 的溶液，按 0.5 mg/kg 体质量，灌胃(根据预实验，按 1 mg/kg 体质量用药，大鼠死亡较多，遂合适剂量为 0.5 mg/kg 体质量)；模型对照组则使用饮用水灌胃。余下正常对照组予相当容积饮用水灌胃。造模成功当天即用药物治疗，连续给药 12 周。

1.7　相关生化指标检测方法　血液检验：分别在用药前、用药后 12 周(实验结束)于眼内眦静脉取血，送广州金域医学检验中心检测 FBG、血尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)及白蛋白(Alb)；尿液检验：用代谢笼留取 24 h 尿液，送广州金域医学检验中心查 24 h 尿白蛋白定量(24 hUAlb)。

1.8　大鼠肾脏组织光镜、电镜检查　苏木素-伊红(HE)染色光镜：新鲜肾组织固定于 4%多聚甲醛，石蜡包埋切片，PAS 染色，光学显微镜下观察肾组织病理改变；电镜：新鲜肾组织取样 1 mm^3 大小，2.5%戊二醛电镜固定液固定后，再以 0.1 mol/L 磷酸缓冲液(PBS)(pH7.4)配制的 1%锇酸避光室温固定，渗透包埋，超薄切片，染色，透射电子显微镜下观察，采集图像分析。观察各组大鼠肾组织病理变化。

1.9　统计学方法　各组生化指标数值以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，用 SPSS27.0 统计学软件进行正态性检验和方差齐性检验。本次研究各组数据全部符合正态分布($P>0.05$)，多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA)检验。方差齐时采用 LSD 法，方差不齐时采用盖姆斯-豪厄尔法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　各组大鼠实际入组数量及造模前血清及尿液生化指标比较　见表 1。造模前行血清及尿液生化指标检测，差异无统计学意义($P>0.05$)。造模前拟定糖尿病肾病造模组 80 只，其中 72 只大鼠造模成功，8 只大鼠注射链脲佐菌素后血糖仍未达到 16.7 mmol/L，予以剔除，成模率为 90%。将 72 只糖尿病肾病大鼠分成中药常规剂量组(n=18)、中药加倍剂量组(n=18)、雷帕霉素组(n=18)、模型对照组(n=18)。6 只造模组大鼠在药物治疗过程中死亡，包括中药常规剂量组 1 只，中药加倍剂量组 1 只，雷帕霉素组 2 只，模型对照组 2 只，死亡率为 8%；正常对照组全部存活。66 只造模组大鼠完成为时 12 周的实验，其中中药常规剂量组 17 只，中药加倍剂量组 17 只，雷帕霉素组 16 只，及模型对照组 16 只。

表 1　各组大鼠造模前血清及尿液生化指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	鼠数	血清 Alb(g/L)	TC(mmol/L)	FBG(mmol/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	24 hUAlb(mg/L)
正常对照组	20	51.39±1.99	1.66±0.39	5.04±0.71	4.39±0.51	28.88±3.18	156.65±47.52
中药常规剂量组	20	50.42±2.45	1.61±0.33	5.10±0.69	4.12±0.45	30.84±3.92	183.96±26.12
中药加倍剂量组	20	50.84±2.37	1.63±0.40	5.01±0.87	4.08±0.70	31.37±4.50	163.15±48.98
雷帕霉素组	20	51.26±2.35	1.67±0.43	4.76±0.72	4.21±0.53	31.84±3.29	158.53±40.71
模型对照组	20	49.85±1.62	1.69±0.60	4.96±0.70	4.11±0.77	31.42±3.88	150.98±43.12
P值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 给药结束后各组大鼠 SCr、BUN、24 hUAlb 比较 见表 2。与正常对照组比较，造模组（包括中药常规剂量组、中药加倍剂量组、雷帕霉素组及模型对照组）的 SCr、BUN、24 hUAlb 水平均明显升高（$P<0.05$）；模型对照组的 SCr、BUN 及 24 hUAlb，与中药常规剂量组、中药加倍剂量组及雷帕霉素组比较，均出现明显升高（$P<0.05$）；与雷帕霉素组比较，中药加倍剂量组的 SCr、BUN、24 hUAlb 水平显著降低（$P<0.05$），而中药常规剂量组大鼠的 SCr、BUN、24 hUAlb 无明显差异（$P>0.05$）；中药加倍剂量组 BUN 水平低于中药常规剂量组（$P<0.05$）。

表 2 给药结束后各组大鼠 SCr、BUN、24 hUAlb 比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	鼠数	SCr（μmol/L）	BUN（mmol/L）	24 hUAlb（mg/L）
正常对照组	20	28.67 ± 3.20②	5.68 ± 0.45②	139.43 ± 25.96②
中药常规剂量组	17	39.56 ± 4.73①②	9.42 ± 1.45①②	363.18 ± 78.99①②
中药加倍剂量组	17	35.71 ± 2.81①②③	8.02 ± 0.94①②③④	323.97 ± 70.19①②③
雷帕霉素组	16	43.13 ± 5.54①②	9.56 ± 1.30①②	405.11 ± 71.27①②
模型对照组	16	58.69 ± 9.43①	10.98 ± 1.33①	864.97 ± 240.60①

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$；③与雷帕霉素组比较，$P<0.05$；④与中药常规剂量组比较，$P<0.05$

2.3 给药结束后各组大鼠 FBG、Alb、TC 比较 见表 3。与正常对照组比较，造模组（包括中药常规剂量组、中药加倍剂量组、雷帕霉素组及模型对照组）的 FBG、TC 水平明显升高，Alb 明显降低（$P<0.05$）；与模型对照组比较，中药常规剂量组、中药加倍剂量组及雷帕霉素组 FBG、TC 水平较低，Alb 水平较高（$P<0.05$）；与雷帕霉素组比较，中药常规剂量组及中药加倍剂量组大鼠的 FBG 及 Alb 水平则无明显差异（$P>0.05$），中药常规剂量组及中药加倍剂量组的 TC 均显著降低（$P<0.05$）；中药加倍剂量组 Alb 水平与中药常规剂量组比较，差异有统计学意义（$P<0.05$）。

表 3 给药结束后各组大鼠 FBG、Alb、TC 比较（$\bar{x}\pm s$）

组 别	鼠数	FBG（mmol/L）	Alb（g/L）	TC（mmol/L）
正常对照组	20	5.57 ± 0.82②	40.40 ± 0.68②	1.46 ± 0.09②
中药常规剂量组	17	20.40 ± 2.36①②	32.88 ± 2.56①②	1.81 ± 0.38①②③
中药加倍剂量组	17	19.86 ± 2.86①②	36.25 ± 2.04①②④	1.99 ± 0.30①②③
雷帕霉素组	16	21.38 ± 2.63①②	34.28 ± 2.49①②	2.54 ± 0.55①②
模型对照组	16	27.70 ± 4.81①	29.92 ± 2.73①	3.39 ± 0.82①

注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$；③与雷帕霉素组比较，$P<0.05$；④与中药常规剂量组比较，$P<0.05$

2.4 各组大鼠肾脏电镜下病理学指标比较 见表 4。肾小球基底膜厚度方面，各组别间比较无明显差异（$P>0.05$）。肾脏系膜区域面积方面，与正常对照组比较，模型对照组及雷帕霉素组的系膜区平均面积明显升高（$P<0.05$）；与雷帕霉素组比较，中药组（包括中药常规剂量组及中药加倍剂量组）的系膜区平均面积均下降（$P<0.05$），中药组组间比较无明显差异（$P>0.05$）。肾小球平均面积方面，与正常对照组比较，造模组（包括模型对照组、中药组及雷帕霉素组）的肾小球平均面积均明显增加（$P<0.05$），与雷帕霉素组比较，中药加倍剂量组的肾小球平均面积明显下降（$P<0.05$），中药常规剂量组则无显著差异（$P>0.05$）；与中药常规剂量组比较，中药加倍剂量组的肾小球平均面积显著偏小（$P<0.05$）。

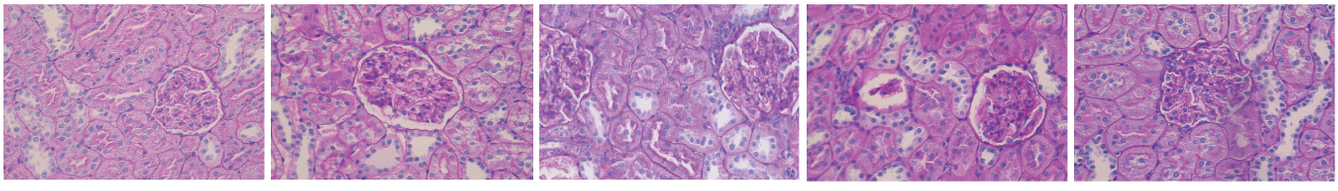
2.5 各组大鼠肾脏病理学改变比较 见图 1～2。图 1 光镜下结果显示：正常对照组肾小球、肾小管未见异常。模型对照组大鼠肾脏组织可见肾小囊囊腔明显变窄，肾小球病变，球囊粘连，毛细血管袢

与近端小管粘连，足细胞增生明显，肾小管管腔内可见坏死、脱落的上皮细胞及细胞碎片。肾间质见炎症细胞浸润。中药常规剂量组、中药加倍剂量组、雷帕霉素组，以上症状均得到改善。图2电镜下结果显示：电镜下，正常对照组(图2-1)，血管基底膜均匀，内皮细胞完整，管腔内可见红细胞，足突无融合，系膜区结构未见增生。中药常规剂量组(图2-2)，血管基底膜均匀，内皮细胞损伤，管腔内可见红细胞，足突融合较多。未见系膜基质和系膜细胞增生。中药加倍剂量组(图2-3)，视野中血管基底膜均匀，内皮细胞有轻微损伤，管腔内可见红细胞，足突融合较多，系膜区结构正常，未见系膜基质和系膜细胞增生。雷帕霉素组(图2-4)，血管基底膜均匀，内皮细胞有轻微损伤，管腔内可见红细胞，足突局部融合，系膜区结构见系膜基质增生和系膜细胞轻微增生。模型对照组(图2-5)，视野中血管基底膜不均匀，见免疫复合物沉积，内皮细胞损伤，管腔内可见红细胞，足突融合，系膜区结构可见系膜基质和系膜细胞增生。综上，雷帕霉素组及中药组均可有效抑制基底膜、系膜基质和系膜细胞增殖，从而改善肾功能，改善糖尿病肾病患者症状。

表4　各组大鼠肾脏电镜下病理学指标比较($\bar{x}\pm s$)

组　别	鼠数	基底膜平均厚度(nm)	系膜区域平均面积(μm²)	肾小球平均面积(μm²)
正常对照组	20	191.11±35.01	316.98±102.21②	315.59±38.68②
中药常规剂量组	17	210.67±39.26	448.05±57.51①②③	1 030.68±203.39①②
中药加倍剂量组	17	165.44±46.83	433.42±32.81①②③	727.42±226.53①②③④
雷帕霉素组	16	194.40±41.94	637.09±42.34①②	1 213.07±90.88①②
模型对照组	16	209.55±53.03	839.98±80.18①	1 561.41±168.24①

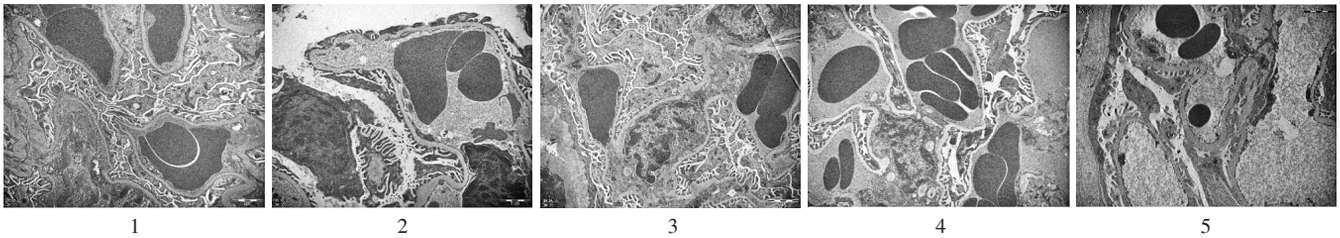
注：①与正常对照组比较，$P<0.05$；②与模型对照组比较，$P<0.05$；③与雷帕霉素组比较，$P<0.05$；④与中药常规剂量组比较，$P<0.05$



1　2　3　4　5

注：1. 正常对照组；2. 中药常规剂量组；3. 中药加倍剂量组；4. 雷帕霉素组；5. 模型对照组

图1　各组大鼠肾组织病理形态学改变(PAS，×400)



1　2　3　4　5

注：1. 正常对照组；2. 中药常规剂量组；3. 中药加倍剂量组；4. 雷帕霉素组；5. 模型对照组

图2　各组大鼠肾组织病理形态学改变(透射电镜检测，×10 000)

3　讨论

糖尿病肾病主要症状为蛋白尿及肾功能损伤，为基因与环境两者影响下形成的疾病[4]。炎性因子增加、氧化应激反应增加、肾脏灌注不足、缺氧和肾素-血管紧张素-醛固酮系统的影响均导致糖尿病肾病的发病[5]。脂代谢紊乱可导致进一步损伤肾功能，同时肾病的进展又与加重血脂紊乱关系密切，目前考虑血脂异常加重可能增加炎症介质的产生[6]。并且

高血糖环境下，氧化应激反应加强[7]，肾小球系膜细胞异常增殖，分泌细胞因子，系膜基质增生，导致肾小球肥大及基膜增生，肾小球呈弥漫性损害，进而出现肾小球硬化[8]。以上均是糖尿病肾病的发病因素。

目前，中医根据糖尿病肾病的症状，命名为水肿、虚劳、关格等。肾主开阖，肾脏对精微的固守，源于肾气的充足。若久病及肾，肾气虚衰，肾脏封藏之功减退，蛋白质等精微可经过尿液外溢于人体[1]。仝小林教授等[9]认为糖尿病肾病以气虚为主，标以瘀和浊为主要体现。因此，以益气固涩、化瘀降浊辨证论治，是中医治疗糖尿病肾病的重中之重。金锁固精丸加味方具有健脾益气、补肾固涩、利水祛瘀的功效。沙苑子、五味子、金樱子、芡实等四者补肾固涩利水，付璐等[10]认为沙苑子总黄酮可抑制甘油三酯合成，改善血脂代谢以延缓慢性肾脏病的恶化。芡实-金樱子药对可起到益肾固精缩尿的作用。金樱子中的槲皮素，可以抑制血管内皮生长因子的分泌，达到抗凋亡及保护肾功能的作用。而芡实富含β-胡萝卜素及维生素E等抗氧化活性因子，通过抗氧化起到肾脏保护的治疗作用[11]。相关研究表明，五味子乙素可下调肾脏高迁移率族蛋白B1(HMGB1)和Toll样受体4(TLR4)的表达，进而降低HMGB1、TLR4、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等细胞因子和炎症介质的分泌，进而达到保护糖尿病肾病患者肾功能的功效[7]。莲子的核心成分为多酚及阿朴啡类生物碱，均可抗自由基，抑制氧化反应，从而减少对细胞膜的损伤。并利用其抗聚、抗凝的作用，抑制血栓形成，维持肾脏血流动力学的稳定[12]。玉米须具有利湿消肿之功，玉米须多糖不仅能调控血糖，还可明显减少24 hUAlb，减轻肾损伤，降低血脂水平。此外，玉米须提取物可下调肾脏转化生长因子β1(TGF-β1)的表达，阻碍肾小球系膜区增生，减少炎性介质的产生[13]。黄芪、柴胡有补肾固摄、益气扶正、升举阳气的功效。黄芪甲苷可利用NLRP3/Caspase-1通路，抑制肾间质纤维化[14]。柴胡皂苷A可保护糖尿病大鼠自噬活性，提高肾脏还原型谷胱甘肽(GSH)水平，增强超氧化物歧化酶(SOD)活性，通过恢复自噬能力和增强抗氧化能力以保护肾功能[15]。龙骨与牡蛎，平肝潜阳、补肾收敛。太子参益气健脾生津，肥胖的糖尿病肾病患者体内的大量脂肪细胞会导致胰岛素抵抗，而太子参环肽E可加快分化3T3-L1前脂肪细胞，通过提高脂肪组织的胰岛素敏感性，加强脂肪细胞摄取葡萄糖的作用，达到调控机体血糖的目的[16]。茯苓健脾淡渗，泽泻利水渗湿，茯苓-泽泻此药对可增强利水除湿之功，通调水道。周小文等[17]研究表明，茯苓-泽泻可下调肝组织AQP8和AQP9 mRNA的表达，进而改善脂代谢紊乱。水蛭功效为活血化瘀，肾组织JAK2/STAT1/STAT3信号通路可介导肾脏的炎性反应，水蛭冻干粉可通过糖尿病肾病大鼠的抗氧化，抑制炎症介质，从而降低蛋白尿水平，发挥改善肾功能的重要作用[18]。综合上述药物的药理作用，金锁固精丸加味方对糖尿病肾病的良好治疗效果可能与抑制通路活化、减少蛋白尿、提高胰岛素敏感性、清除自由基、下调炎症因子、抑制肾小球系膜区域增生及调节脂代谢等作用有关。

综上，经金锁固精丸加味方干预后，可改善糖尿病肾病大鼠血糖、血脂、肾功能、蛋白尿、血清Alb水平，改善肾小球肥大，阻碍肾小球系膜区域增殖，抑制肾组织病理恶化。在糖尿病肾病大鼠的生化指标方面，金锁固精丸加味方及雷帕霉素均可改善糖尿病大鼠SCr、BUN、24 hUAlb、TC、FBG、Alb水平。与雷帕霉素比较，不同剂量的金锁固精丸加味方均可进一步降低糖尿病肾病大鼠的SCr、BUN、24 hUAlb、TC水平，但与中药常规剂量组比较，中药加倍剂量组在改善SCr、BUN、24 hUAlb水平方面更有优势。提示与雷帕霉素比较，金锁固精丸加味方在降低糖尿病肾病大鼠的SCr、BUN、24 hUAlb方面更有效，但呈剂量依赖性。在糖尿病肾病大鼠的肾脏组织病理表现中，其具体表现为：抑制系膜基质和系膜细胞的增生方面，对比雷帕霉素，金锁固精丸加味方在不同剂量下均效用更佳；在抑制肾小球肥大方面，对比雷帕霉素组及常规剂量组，加倍剂量的金锁固精丸加味方更有优势，而常规剂量的金锁固精丸加味方与雷帕霉素对比，其效用无显著差异。提示不同剂量的金锁固精丸加味方均可显著抑制糖尿病肾病大鼠的肾小球系膜区域增生，而加倍剂量的金锁固精丸加味方可显著改善肾小球肥大，呈剂量依赖性。

[参考文献]

[1] 刘洋，郭璐萱，郝娜. 基于“虚气流滞”理论探讨肾性蛋白尿的病机特点及治则治法[J]. 环球中医药，2022，15(12)：2419-2422.

[2] 陈洁，陈兴强，符薇薇. 雷帕霉素对高糖诱导的大鼠肾系膜细胞增殖、凋亡和细胞周期的影响[J]. 中国免疫学杂志，2017，33(1)：5.

[3] 魏伟，吴希美，李元建. 药理实验方法学[M]. 北京：人民卫生出版社，2010：95.

[4] REIDY K，KANG H M，HOSTETTER T，et al. Molecular mechanisms of diabetic kidney disease[J]. Journal of Clinical Investigation，2014，124(6)：2333-2340.

[5] LARSEN P R，DAVIES T F. Williams Textbook of Endocrinology[M]. Philadelphia：Saunders/Elsevier，2003.

[6] 龙凯，朱昭章，卢岚，等. 慢性肾脏病3、4期患者脂代谢紊乱相关因素分析[J]. 山东医药，2013，53(48)：3.

[7] 刘达，李丛宇，徐一方，等. 五味子治疗糖尿病及其并发症作用机制的研究进展[J]. 中医药导报，2021，27(11)：128-132，141.

[8] THRAILKILL K M，CLAY BUNN R，FOWLKES J L. Matrix metalloproteinases：their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Endocrine，2009，35(1)：1-10.

[9] 仝小林，周强，赵林华，等. 糖尿病肾病的中医辨治经验[J]. 中华中医药杂志，2014，29(1)：3.

[10] 付璐，王景霞，姚骏凯，等. 沙苑子总黄酮对肾阳虚高脂血症模型大鼠血脂、甘油三酯合成途径的影响[J]. 北京中医药大学学报，2018，41(1)：31-38.

[11] 李潇然，王雪莹，张华，等. 基于网络药理学的芡实-金樱子药对治疗糖尿病肾病的分子机制研究[J]. 中国医药导报，2021，18(36)：34-39，198.

[12] 楼小慧. 莲子提取物对大鼠急性肾缺血再灌注损伤的影响研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2014，15(9)：796-798.

[13] 曲萌，侯勤龙，翁诗雅，等. 玉米须多糖对高糖诱导的肾小球系膜细胞增殖及炎症因子表达的影响[J]. 北华大学学报(自然科学版)，2020，21(4)：461-465.

[14] 袁计红，段连香，臧秀娟，等. 黄芪甲苷对糖尿病肾病大鼠肾间质纤维化NLRP、Caspase-1表达的研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2022，23(11)：998-1001，1036.

[15] 陈晨，李芳. 柴胡皂苷A抑制链脲佐菌素联合高脂高糖饮食诱导的糖尿病大鼠肾氧化应激和自噬损伤[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志，2022，31(6)：558-564.

[16] 张伟云，姚芳华，王青，等. 太子参环肽类化合物Pseudostellarin E对3T3-L1前脂肪细胞分化和葡萄糖吸收的作用[J]. 时珍国医国药，2018，29(5)：1028-1030.

[17] 周小文，王雅欣，闫振乾，等. 茯苓-泽泻药对对高脂血症痰浊证ApoE~(-/-)小鼠肝、肾组织中水通道蛋白的作用研究[J]. 中国中医基础医学杂志，2022，28(6)：886-891.

[18] 杨帆，曹晨，方敬，等. 水蛭冻干粉对糖尿病肾病大鼠肾组织损伤的保护作用[J]. 中草药，2021，52(4)：1020-1025.

(责任编辑：吴凌，李海霞)