维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号：0253-3626(2002)04-0430-03

阿魏酸钠对糖尿病大鼠肾脏抗氧化酶的影响

赵同峰[1]，邓华聪[1]，肖玉君[1]，赵江佩[2]，孙 辽[1]，郑 丹[1]，彭永梅[3]
（1. 重庆医科大学临床学院内分泌科，重庆 400016；2. 河南省焦作市第一人民医院神经内科，焦作 454000；
3. 重庆铁路医院内科，重庆 400014）

【摘 要】目的：探讨阿魏酸钠（SF）对糖尿病大鼠肾脏抗氧化酶的影响。方法：对链脲佐菌素（STZ）诱导的糖尿病肾病大鼠灌胃给予SF110mg/kg/d，治疗8周，测定各组大鼠肾重/体重、血尿素氮(BUN)、血、尿肌酐、肌酐清除率(Ccr)、24h尿蛋白定量、血清果糖胺(FMN)、血清及肾脏超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、丙二醛（MDA）等。结果：糖尿病对照组大鼠肾重/体重、BUN、血肌酐（Scr）、Ccr、24h尿蛋白定量、血清FMN显著高于正常对照组，治疗组肾重/体重、BUN、Ccr、24h尿蛋白定量、血清FMN显著低于糖尿病组。糖尿病对照组大鼠肾脏和血清SOD、CAT活性显著低于正常对照组，MDA显著高于正常对照组，经SF治疗的糖尿病大鼠肾脏和血清SOD、CAT活性显著高于糖尿病对照组，MDA显著降低。结论：SF通过保护肾脏抗氧化酶，减轻氧化应激对糖尿病大鼠肾脏产生保护作用。

【关键词】糖尿病；糖尿病肾病；阿魏酸钠；抗氧化酶；丙二醛
【中国图书分类法分类号】R797.9 【文献标识码】A 【收稿日期】2001-11-06

The effects of sodium ferulate on renal antioxidant enzymes in diabetic rats

ZHAO Tongfeng, et al
(Department of Endocrinology, College of Clinical Medicine, Chongqing Medical University)

【Abstract】*Objetive*: To investigate the effects of sodium ferulate (SF) on the activity of renal antioxidant enzymes in diabetic rats. *Methods*: The diabetic rats induced by streptozotocin (STZ) were treated with SF (110mg/kg) per day for 8 weeks. The renal weight/body weight, blood urea nitrogen (BUN), serum and urinary creatinine, clearance rate of creatinine (Ccr), proteinuria, the fructosamine (FMN) in serum and the antioxidant enzymes, including superoxide dismutase (SOD) and catalase (CAT) in serum and renal cortex were measured. The malondialdehyde (MDA) in renal cortex and serum were also measured. *Results*: The levels of BUN, serum creatinine(Scr), Ccr, proteinuria and the FMN in serum, renal weight/body weight in the group of treatment were significantly lower than those in diabetic control group. In the diabetic control group, there were a higher level of MDA and a lower activity of SOD and CAT in serum and renal cortex than those in the normal control group. The abnormalities were significantly ameliorated in the group of treatment. *Conclusion*: Administration of SF to diabetic rats induced by STZ can ameliorate diabetic nephropathy. The benifficial effects may contribute to the reduced oxidant injury and the improvement of the activities of antioxidant enzymes in kidney.

【Key words】Sodium ferulate; Malondialdehyde; Antioxidant enzymes; Diabetes mellitus; Diabetic nephropathy

阿魏酸钠（SF）是中药川芎、当归的主要成分阿魏酸的钠盐，具有多种药理作用[1]。本研究旨在观察SF对糖尿病大鼠肾脏抗氧化酶的影响并探讨其对肾脏保护作用的机制。

1 材料与方法

1.1 糖尿病大鼠模型的建立与分组

体重150～200g的雄性Wistar大鼠（购于重庆医科大学实验动物中心）24只，随机分为三组，每组8只：①正常对照组（N组）；②糖尿病对照组（DM组）；③治疗组（SF组）。用0.1mol/L无菌枸橼酸-枸橼酸钠缓冲液（pH4.2）将链脲佐菌素(STZ，Sigma公司)配成0.45%的溶液，动物禁食10h后，左下腹腔注射STZ，72h后尾静脉采血，查血糖（BG）≥16.65mmol/L者为DM大鼠[2]。实验期间自由进水、进食，不使用胰岛素及其他降糖药物。SF组每日以SF（广东利民治药厂提供）110mg/kg灌胃，N组和DM组灌胃给予等量的生理盐水，为期8周。

1.2 标本收集

各组大鼠喂养8周后，于代谢笼中收集24h尿，离心，于

作者介绍：赵同峰（1971- ），男，博士，
主要研究方向：糖尿病肾病。

维普资讯 http://www.cqvip.com

-30℃冰箱中保存待查，之后从眶静脉采血，分离血清，处死大鼠取双肾，去掉肾包膜称重后，取肾皮质制成匀浆，-70℃保存待查各指标。

1.3 检测指标

①24h尿蛋白测定：考马斯亮兰法；②血、尿肌酐：除蛋白苦味酸法；③血尿素氮（BUN）：二乙酰一肟法；④血清果糖胺（FMN）：果糖胺法；⑤血清及肾脏超氧化物歧化酶（SOD）：化学比色法；⑥血清及肾脏过氧化氢酶（CAT）：钼酸铵法；⑦血清及肾脏丙二醛（MDA）：比色法；前述实验试剂盒均购于南京建成生物工程公司。⑧血甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）：分别用GPO-PAP法和HOD-PAP法，试剂盒购于北京中生物工程高技术公司；⑨BG：葡萄糖氧化酶-过氧化酶法，试剂盒购于保定长城临床试剂公司；⑩肌酐清除率（Ccr）：根据公式计算，并以体重进行矫正。

1.4 统计方法

所有指标均以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用方差分析。以P<0.05为有显著性差异。

2 结 果

2.1 实验动物的一般情况

三组大鼠在实验结束后均死亡一只；DM组和SF组血糖显著高于N组(P<0.01)，SF组BG与DM组相比有一定程度的降低，但无显著性差异(P>0.05)；DM组肾重/体重显著高于N组(P<0.01)，SF组显著低于DM组(P<0.05)，表1。

2.2 血清FMN、TG、TC的变化

DM组FMN显著高于N组(P<0.01)，SF组显著低于DM组(P<0.05)；SF组TG水平与N组和DM组相比有一定程度的降低，但无显著性差异(P>0.05)，N组和DM组TG水平亦无显著性差异；DM组TC显著高于N组，与DM组相比，SF组TC有一定程度的降低，但无显著性差异(P>0.05)，表1。

2.3 24 h尿蛋白定量

DM组24 h尿蛋白定量显著高于N组(P<0.01)，SF组显著低于DM组(P<0.01)，表2。

2.4 肾功能的变化

DM组血BUN、血肌酐（Scr）、Ccr显著高于N组(P<0.01)，SF组血BUN、Ccr显著低于DM组(P<0.01，P<0.05)，SF组Scr高于N组、低于DM组，但均无显著性差异(P>0.05)，表2。

2.5 血清SOD、CAT、MDA的变化

DM组血清SOD、CAT活性显著低于N组(P<0.01)，SF组二者水平显著高于DM组(P<0.05)。DM

表1 各组大鼠血糖（BG）、血甘油三酯（TG）、总胆固醇（TC）、血清果糖胺（FMN）、肾重/体重水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	鼠数	BG (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC(mmol/L)	FMN(mmol/L)	肾重/体重 ($\times 10^2$)
N	7	4.81 ± 0.36	1.00 ± 0.41	2.07 ± 0.32	1.78 ± 0.19	0.73 ± 0.09
DM	7	26.58 ± 9.45#	1.03 ± 0.45	2.57 ± 0.45*	3.12 ± 0.23#	1.16 ± 0.19#
SF	7	19.29 ± 7.03#	0.88 ± 0.30	2.49 ± 0.26	2.77 ± 0.25#★	1.01 ± 0.10#★

与N组相比：*P< 0.05，#P<0.01；与DM组相比：★P<0.05

表2 各组大鼠血尿素氮（BUN）、血肌酐（Scr）、肌酐清除率（Ccr）、24h尿蛋白水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	Ccr[ml/(min · kg)]	24h尿蛋白(mg/24h)
N	7	8.75 ± 0.54	72.96 ± 19.10	2.96 ± 0.68	12.28 ± 3.31
DM	7	14.45 ± 2.34#	138.62 ± 23.54#	5.17 ± 1.15#	36.93 ± 8.12#
SF	7	11.86 ± 1.56#★	107.29 ± 38.66	3.88 ± 0.84●	21.91 ± 8.39*★

与N组相比：*P< 0.05，#P<0.01；与DM组相比：●P<0.05，★P<0.01

表3 各组大鼠血清、肾脏皮质超氧化物歧化酶（SOD）、过氧化氢酶（CAT）、丙二醛（MDA）水平（$\bar{x}\pm s$）

组别	鼠数	血清SOD (NU/ml)	血清CAT (U/ml)	血清MDA (nmol/ml)	肾脏SOD (NU/mg · prot)	肾脏CAT (U/mg · prot)	肾脏MDA (nmol/mg · prot)
N	7	169.86 ± 56.58	25.10 ± 1.74	9.34 ± 2.76	25.29 ± 1.89	6.08 ± 0.82	2.48 ± 0.94
DM	7	87.38 ± 19.82#	16.05 ± 3.17#	90.89 ± 13.57#	18.42 ± 1.69#	4.72 ± 0.76#	5.07 ± 0.81#
SF	7	133.33 ± 35.36●	21.68 ± 1.99*●	37.14 ± 11.03#★	22.89 ± 1.33*★	5.52 ± 0.47●	3.77 ± 1.01*●

与N组相比：*P< 0.05，#P<0.01；与DM组相比：●P<0.05，★P<0.01

维普资讯 http://www.cqvip.com

组MDA显著高于N组水平($P< 0.01$)，SF组显著低于DM组水平($P< 0.01$)，表3。

2.6 肾组织SOD、CAT、MDA水平

DM组肾脏SOD、CAT活性显著低于N组($P< 0.01$)，SF组SOD、CAT活性显著高DM组($P<0.01$，$P<0.05$)。DM组肾脏MDA显著高于N组 ($P<0.01$)，SF组显著低于DM组($P<0.05$)，表3。

3 讨 论

高糖状态下氧自由基的生成增多，抗氧化酶SOD、CAT等活性的低下，使机体抗氧化能力减弱、氧化应激增强[3~5]。过量的自由基及其诱发的脂质过氧化损伤在促发糖尿病肾脏病变中具有重要作用[6]。Kedziora-Komatowska等[7]曾报道DM大鼠尿蛋白的排泄量与MDA的含量显著正相关。而用抗氧化药物保护糖尿病大鼠肾脏抗氧化酶活性、抑制脂质过氧化反应，可显著延缓糖尿病肾病（DN）的进展[8]。SF是一种较好的抗氧化剂，可有效保护SOD、CAT的活性，抑制脂质过氧化反应[1]。本研究发现糖尿病大鼠血清和肾脏SOD、CAT活性明显降低、MDA明显升高，SF可显著升高糖尿病大鼠肾脏和血清的SOD、CAT活性、降低MDA水平，表明糖尿病大鼠的抗氧化体系遭到破坏，SF可显著提高其抗氧化能力。本研究还发现与糖尿病对照组相比，治疗组大鼠的肾功能指标显著好转、肾重与体重之比显著降低、尿蛋白明显减少，表明SF对糖尿病大鼠的肾脏具有保护作用，机制可能与其保护抗氧化酶活性、清除自由基、抑制脂质过氧化反应有关。

高糖条件下蛋白质可与葡萄糖等还原糖发生非酶促糖基化反应，首先形成早期糖化产物Amadori产物（FMN即为一种早期的糖化产物），再经过进一步脱水、缩合形成不可逆性晚期糖基化终产物（AGEs），后者在DN的发生、发展中起着重要的作用[9]。虽然有研究发现氧自由基在非酶糖化的早期阶段就产生，并认为非酶糖化开始于还原糖的自身氧化[10]，但Fu等[11]在胶原蛋白-葡萄糖的反应体系中发现无氧环境和抗氧化剂不能影响果糖赖氨酸(FL)的形成，但能抑制羧甲基赖氨酸(CML)和戊糖甙啶（pentosidine）（二者均为晚期糖化产物）的形成和胶原蛋白的交联，提示氧化作用主要在非酶糖化的第二阶段，亦即从Amadori产物转变为AGEs的过程中起作用。因此本研究治疗组血清FMN与对照组相比显著降低可能与治疗组血糖有一定程度的降低有关，而不大可能是SF抗氧化的结果。

DM可发生异常的高脂血症，高脂血症及氧自由基诱发的脂质过氧化在DN的进展中起着重要的作用[12]。本研究中糖尿病组大鼠TC显著升高，TG无显著性变化，可能与大鼠喂养的时间较短有关。有资料显示SF是一种有效的降脂药物[13]，但在本研究中SF未能表现出良好的降脂效果，因此对于其降脂作用还需要进一步研究。

总之，本研究表明SF具有保护糖尿病大鼠肾脏抗氧化酶，抑制氧化应激，延缓DN发展的作用，具有较好的临床应用前景。

参 考 文 献

[1] 赵同峰，邓华聪. 阿魏酸钠的药理研究新进展[J]. 西北药学杂志，2001;3:135-136.

[2] 于德民，吴 锐. 实验性链脲佐菌素糖尿病动物模型的研究[J]. 中国糖尿病杂志，1995;3:105-109.

[3] Baynes JW. Role of oxidative stress in the development of complications in diabetes[J]. Diabetes, 1991;40:405-409.

[4] Wolf G, Thasis F. Hyperglycaemia-pathophysiological aspects at the cellular level [J]. Nephrol Dial Transplant, 1995; 10:1109-1112.

[5] Koya D, Haneda M, Kikkawa, et al. D-alpha-tocopherol treatment prevents glomer-ular dysfunctions in diabetic rats through inhibition of protein kinase C-diacylglycerol pathway [J]. Biofactors, 1998;7:69-76.

[6] Ha H, Kim KH. Pathogenesis of diabetic nephropathy:the role of oxidative stress and protein kinase C [J]. Diabetes Res Clin Pract, 1999;45:147-151.

[7] Kedziora-Komatowska K. Effect of angiotensin convertase inhibitors and AT1 angiotensin receptor antagonists on the development of oxidative stress in the kindey of diabetic rats [J]. Clin Chim Acta, 1999;287:19-27.

[8] Ha H, Yu MR, Kim KH. Melatonin and Taurine reduce early glomerulopathy in diabetic rats [J]. Free Radical Biology & Medicine, 1999;26:944-950.

[9] Salahudeen AK, Kanji V, Reckelhoff JF, et al. Pathogenesis of diabetic nephropathy: a radical approach[J]. Nephrol Dial Transplant, 1997;12:664-668.

[10] Wells-Kencht KJ, Zyzal DV, Litchfield JE, et al. Mechanism of autoxidative glycosyl-ation: Identification of glyoxal and arabinose as intermediates in the autoxidative

（下转第444页）

维普资讯 http://www.cqvip.com

[2]比较了ED组与正常组中的教育程度，结果表明两组之间受教育程度无显著差异，受教育程度与ED患病率没有显著相关性。而MMAS的研究中[6]将教育程度分为高中、大学、研究生三个等级，提示较高社会经济状况，特别是受过较高教育者可能较少患ED。本研究在不考虑年龄时，CIEF总得分和各问题得分表现为受教育程度越高，其得分越高，但在同一年龄组内，不同教育程度与CIEF得分和性频率的差异无显著性；在Logistic回归模型分析里，不管是评分还是自评ED中，教育均被选入模型，其回归系数为负值，而在同一年龄组内，ED的相关因素并没有教育，年龄因素是产生这种假象的原因。

早泄也反映性功能状况，是性生活不协调的重要方面，它逐渐成为就诊的原因。国内研究其患病率占成年男性的35%～50%[7]。本组早泄的患病率仅为8.1%，但在各年龄组中的患病率不同，随年龄增大而呈上升趋势，即在18～29岁组中早泄的患病率为0.9%，在60～69岁组中为34.9%。这与对早泄定义的理解不同得出的结论不一致有关，如按配偶的满意程度等来计算，早泄的患病率会高些。早泄的Logistic回归模型分析显示手术，焦虑，吸烟量与吸烟年数为其危险因素；而性频率增加，不会导致早泄。

性交频率是指每月性交的次数，它反映性功能状况。从各年龄组来看，低年龄组的性交频率显著高于高龄组，即从每月性交次数<10次/月和≥10次/月作为标准，如在18～29岁组为<10次/月43.5%、≥10次/月56.5%；60～69岁组为<10次/月98.5%、≥10次/月1.5%。这反映在中老年男子中年龄因素不仅影响ED的患病率，同时也影响着性交的次数。多元线型逐步回归分析在不同年龄组内都选入了婚姻，夫妻关系，表明有无性伴侣或婚姻生活以及夫妻关系的好坏影响着性活动的频率。在一些年龄组，职业、家境、教育程度同性交频率有一定的关系，可能与接受较高教育的人有理想的职业，满意的经济生活及和谐的家庭环境有关。

参 考 文 献

[1] 冷 静，王益鑫，黄旭元，等. 上海市1582例中老年男子勃起功能障碍流行病学调查 [J]. 中国男科学杂志，2000; 14(1)29-31.

[2] Koskimaki J, Hakama M, Huhtala H, et al. Effect of erectile dysfunction on frequency of intercourse: A population based prevalence study in Finland [J]. J Urol, 2000; 164:367-370.

[3] Johannes C B, Araujo A B, Feldman H A, et al. Incidence of erectile dysfunction in men 40 to 69 years old: longitudinal results from the Massachusetts Male Aging Study [J]. J Urol. 2000; 163:460-463.

[4] Benet A E, Melman A. The epidemiology of erectile dysfunction [J]. J Urol Clinics North America, 1995; 22(4): 699-709.

[5] Melman A, Gingell J C. The epidemiology and pathophysiology of erectile dysfunction [J]. J Urol, 1999; 161:5-11.

[6] Feldman H A, Goldstein I, Hatzichriston D G, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusetts Male Aging Study [J]. J Urol, 1994; 151:54-61.

[7] 郭应禄. 男性生殖系统常见疾病 [M]. 北京：北京医科大学出版社，2000 ;97.

（上接第432页）

modification of proteins by glucose [J]. Biochemistry, 1995;34: 3702-3709.

[11] Fu MX, Wells-Kencht KJ, Blackledge JA, et al. Glycation, glycoxidation, and crossli-nking of collagen by glucose. Kinetics, mechanism, and inhibition of late stage of the Malliard reaction [J]. Diabetes, 1994;43:676-683.

[12] Bucala R, Makita Z, Koshinsky T, et al. Lipid advanced glycosylation: Pathway for lipid oxidation in vivo [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1993;90:6434-6438.

[13] 王宇辉，周超凡. 中药降脂研究进展[J]. 中国中药杂志，1999;3:184-185.