

# 怀山药提取物DM-2治疗C-BSA诱导的慢性肾炎的实验研究

多力坤·马木特<sup>1</sup>, 玛伊热·阿卜杜克热木<sup>2</sup>, 伊克拉木·伊力哈木<sup>2</sup>, 买吾拉尼江·依孜布拉<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>新疆沙乐美生物科技有限公司, 新疆 乌鲁木齐

<sup>2</sup>新疆医科大学临床医学部, 新疆 乌鲁木齐

<sup>3</sup>新疆医科大学中心实验室, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2024年1月30日; 录用日期: 2024年3月18日; 发布日期: 2024年3月27日

## 摘要

目的: 研究怀山药提取物DM-2对阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)诱导的慢性肾炎模型大鼠的治疗作用。方法: SD大鼠70只, 雄性, 随机分为正常对照组、慢性肾炎模型组、雷公藤多苷阳性对照组(6.5 mg/kg)、醋酸泼尼松阳性对照组(8.0 mg/kg)以及怀山药提取物DM-2低、中、高剂量(1.0, 2.0, 4.0 g/kg)给药组; 采用C-BSA制备肾炎模型大鼠, 用怀山药提取物DM-2进行药物干预4周, 检测DM-2对肾炎模型大鼠24 h尿蛋白量水平的影响; 检测血清总蛋白、胆固醇白蛋白及血清肌酐和尿素氮的含量的影响, 同时通过HE染色方法观察DM-2对肾炎模型大鼠肾脏组织病理形态的影响。结果: C-BSA诱导肾炎模型大鼠尿蛋白以及血清肌酐和尿素氮显著增加( $P < 0.05$ ), 同时血清白蛋白含量显著降低( $P < 0.05$ )。DM-2低、中、高剂量给药组以及雷公藤多苷和醋酸泼尼松阳性对照组大鼠尿蛋白以及血清肌酐和尿素氮显著降低( $P < 0.05$ ); DM-2中、高剂量给药组以及雷公藤多苷和醋酸泼尼松阳性对照组大鼠血清白蛋白含量显著增加( $P < 0.05$ )。HE染色结果显示, DM-2中、高剂量和醋酸泼尼松给药组大鼠肾脏病变病理特征显著减轻。结论: 怀山药提取物DM-2对C-BSA诱导的慢性肾炎大鼠具有良好的治疗作用, 能够成为治疗慢性肾炎的候选植物药。

## 关键词

怀山药, 慢性肾炎, 阳离子化牛血清白蛋白

## Experimental Study on the Treatment of *Dioscorea opposita* Thunb. Extract DM-2 on C-BSA Induced Chronic Nephritis Rat Model

\*通讯作者。

文章引用: 多力坤·马木特, 玛伊热·阿卜杜克热木, 伊克拉木·伊力哈木, 买吾拉尼江·依孜布拉. 怀山药提取物 DM-2 治疗 C-BSA 诱导的慢性肾炎的实验研究[J]. 中医学, 2024, 13(3): 500-508. DOI: 10.12677/tcm.2024.133078

**Duolikun·Mamuti<sup>1</sup>, Mayire·Abudukeremu<sup>2</sup>, Yikelamu·Yilihamu<sup>2</sup>,  
Maiwulanjiang·Yizibula<sup>3\*</sup>**<sup>1</sup>Shalemei Biotechnology Co. Ltd., Urumqi Xinjiang<sup>2</sup>Department of Clinical Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang<sup>3</sup>Central Laboratory, Xinjiang Medical University, Urumqi XinjiangReceived: Jan. 30<sup>th</sup>, 2024; accepted: Mar. 18<sup>th</sup>, 2024; published: Mar. 27<sup>th</sup>, 2024**Abstract**

**Objective:** To study the therapeutic effect of *Dioscorea opposita* Thunb. extract DM-2 on cationized bovine serum albumin (C-BSA) induced chronic nephritis rat model. **Methods:** 70 SD male rats were randomly divided into normal control group, chronic nephritis model group, tripterygium glycoside positive control group (6.5 mg/kg), prednisone acetate positive control group (8.0 mg/kg) and DM-2 low, medium and high dose groups (1.0, 2.0, 4.0 g/kg). C-BSA was used to prepare nephritis model rats, all administration groups received relevant medicine for consecutive 4 weeks. The effect of DM-2 on 24 h urinary protein level of nephritis model rats was detected. The contents of serum total protein, cholesterol albumin, serum creatinine and urea nitrogen were detected, effects of DM-2 on the morphology of renal tissue in rats with nephritis were observed by HE staining method. **Results:** Urinary protein, serum creatinine and urea nitrogen level were significantly increased ( $P < 0.05$ ), while serum albumin contents were significantly decreased ( $P < 0.05$ ) in rats with C-BSA induced nephritis rat model. Urine protein, serum creatinine and urea nitrogen in DM-2 low, medium and high dose groups and tripterygium glycosides and prednisone acetate positive control group were significantly decreased ( $P < 0.05$ ); Serum albumin content in DM-2 medium and high dose groups and tripterygium glycosides and prednisone acetate positive control group were significantly increased ( $P < 0.05$ ). HE staining results showed that the pathological features of renal lesions were significantly reduced in DM-2 medium, high dose and prednisone acetate groups. **Conclusion:** DM-2 has a good therapeutic effect on C-BSA-induced chronic nephritis in rats, and can be a candidate plant drug for chronic nephritis.

**Keywords*****Dioscorea opposita* Thunb., Chronic Nephritis, Cationized Bovine Serum Albumin**

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Open Access

**1. 引言**

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis, CGN), 简称慢性肾炎, 是由多种因素引起的原发于肾小球的免疫炎症性疾病[1], 其主要临床表现有蛋白尿、血尿、水肿和高血压, 可有不同程度的肾功能减退, 最终发展为慢性肾衰[2]。有人分析, 国内导致终末期肾功能衰竭的各种病因中, 慢性肾炎占居第一位, 达 64.1% [2], 因此, 对慢性肾炎有效治疗方法的研究是当今医学界的重要课题之一。然而, 慢性肾炎的发病机理尚不明确, 认为与免疫介导密切相关[3]。现代医学临床上用激素类药物和免疫抑制剂治疗慢性肾炎, 但其毒性大, 副作用多, 且仍然有部分患者难以取得满意的疗效, 最终引起肾脏功能衰竭而依赖肾脏替代治疗[4] [5]。

山药是我国传统的药食同源食物之一，不仅具有的药用价值还有很高的营养价值，它营养丰富，风味独特，不含任何有害物质，为当今世界绿色保健食品之王[6]。山药主要集中在河南沁阳县(旧属怀庆府)，故名“怀山药”，是河南省“四大怀药”之一。山药是重要的根茎作物，亦是全球重要的粮食作物之一。是科植物薯蓣的干燥根茎，始载于《神农本草经》，被列为上品[7] [8]。它具有补脾养胃，生津益肺，补肾涩精等功效[9]。现代药理研究表明，怀山药中的有效成分具有抗肿瘤、心血管保护、抗氧化、降血糖等作用[10] [11] [12] [13]。但有关其治疗肾脏疾病方面的研究甚少。DM 是新疆乌鲁木齐沙乐美生物科技有限公司法定人多力坤·马木特(中医主治医师)以山药活性成分为主要成分研制一个保健产品，最初是为了给予患有代谢综合征的患者提供一种可以辅助性的调节血脂、血糖，安全的可以长期使用的特殊营养制剂。前期研究中我们对 DM 的成分进行分离，并发现 DM 和其 85%的水提醇沉后的上清液 DM-2 对阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)患者和 AD 模型小鼠具有一定的改善学习记忆能力的药效[14] [15]。目前，我们课题组正在开展对 DM 和 DM-2 的其他潜在药效研究。本研究利用怀山药提取物 DM-2 干预 C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠，初步判断其对慢性肾炎大鼠的治疗效果，为其临床上广泛用于治疗慢性肾炎提供研究基础和实验依据。

## 2. 材料与方法

### 2.1. 仪器与试剂

#### 2.1.1. 药品与试剂

怀山药提取物 DM-2 由中国科学院新疆理化技术研究所提；雷公藤多苷片(批号：0411105，浙江恩德制药有限公司)；醋酸泼尼松片(批号：050710，新疆华康药业有限责任公司)弗氏不完全佐剂(批号：104K8926，美国 Sigma 公司)；小牛血清白蛋白(BSA)、无水乙二胺(EDA)和碳化二亚胺(EDC)来自美国 Sigma 公司，均为分析纯试剂。

#### 2.1.2. 实验动物

SD 大鼠，雄性、SPF 级、体质量 18~22 g，由新疆医科大学实验动物中心提供，实验动物生产许可证号：SCXK(新)2016-0003。动物实验在新疆医科大学实验动物中心 SPF 级无菌层流环境中进行，实验单位使用许可证号：SYXK(新)2011-0001。

#### 2.1.3. 实验仪器

64R 型低温高速离心机(美国 Beckman 公司)；DW-86L286 型超低温冰箱(中国海尔公司)；BSA224S-CW 型分析天平(北京赛多利斯天平有限公司)；卓越 400 全自动生化测定仪(上海科华实验系统有限公司)；Leica DM3000 生物显微镜图像采集分析系统(德国徕卡公司)。

## 2.2. 实验方法

### 2.2.1. DM-2 的制备

怀山药提取物 DM-2 由中国科学院新疆理化技术研究所提。具体制备方法：将 DM 总提取物粉末(500 g)与 1.5 L 超纯水在室温条件下搅拌数分钟，将粉末充分溶解。之后，药物溶液里加无水乙醇使乙醇浓度调到 50%~55%之间，在 4℃静置 24 小时，收集上清液，弃除沉淀；随后，在上清液里继续加无水乙醇，使乙醇浓度调到 80%~85%之间，在 4℃静置 24 小时，弃除沉淀，收集上清液进行干燥即得 DM-2，备用。

### 2.2.2. C-BSA 诱导的慢性肾炎模型造模及给药

将 70 只雄性 SD 大鼠随机分为 7 个组，每组 10 只。分别为正常对照组、慢性肾炎模型组、雷公藤多苷阳性对照组(6.5 mg/kg)、醋酸泼尼松阳性对照组(8.0 mg/kg)以及怀山药提取物 DM-2 低、中、高剂量

给药组(1.0 g/kg, 2.0 g/kg, 4.0 g/kg)。各组小鼠均在 SPF 级动物房内用普通饲料喂养、自由饮食饮水。除正常对照组外, 其余各组大鼠参考 Border 的方法[16], 进行改良建立 C-BSA 诱导的大鼠慢性肾炎模型。首先制备浓度为 2 mg/ml 的 C-BSA 溶液, 以 1 ml 的体积于大鼠的腹腔、背后及腋下作多点皮下注射, 对每只大鼠进行预免疫 1 周。第二周, 制备 1 mg/ml 浓度的 C-BSA 溶液, 在无菌条件下尾静脉注射, 初始注射体积为 0.5 ml, 注射时的注射量逐渐递增, 直至递增至 2.5 ml, 每日注射 1 次; 同时雷公藤多苷和醋酸泼尼松阳性对照组及 DM-2 给药组大鼠灌胃给药相应的药物溶液 1.0 ml/100g, 连续 4 周; 正常对照组和模型组大鼠灌胃相同体积的生理盐水。

### 2.2.3. 生化指标

#### 1) 24 h 尿蛋白量水平的测定

造模完成后, 分别于给药干预第 2 周和 4 周时将各组大鼠置于代谢笼中收集 24 h 尿液使用生化分析仪检测测定 24 h 尿蛋白量水平。

#### 2) 血清总胆固醇、血清总蛋白、白蛋白以及肌酐和血清尿素氮的检测

在药物干预 4 周最后一次给药 1 h 后, 各组大鼠眼眶静脉丛取血(约 2~3 ml), 低温离心(4℃, 10,000 r/min) 15 分钟, 分离血清, 通过生化分析仪用相应的试剂盒检测各组大鼠血清中的总蛋白、总胆固醇、白蛋白以及肌酐和血清尿素氮的含量。

### 2.2.4. 肾脏组织病理形态学检测

#### 1) 肾脏组织切片的制备

末次给药 1 h 后处死所有大鼠, 并对每一只大鼠尸体仔细剖验, 分别从每组取 6 只大鼠的肾脏组织, 在冰冷的生理盐水中漂洗, 除去血液, 放入 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h 以上(4℃)。经前后固定后, 首先梯度酒精脱水, 即浓度从 50%→70%→80%→95% I→95% II→100% 乙醇 I→100% 乙醇 II, 每一级酒精脱水时间约为 30 min。再经二甲苯透明处理用二甲苯 I、II 透明各 20 min。浸蜡与包埋。切片前先将载玻片在温肥皂水中浸泡 2~4 个小时再用自来水冲洗干净, 放入 70℃ 烤箱烤干过酸后用自来水冲洗干净, 最后经蒸馏水洗两遍后再次放入 70℃ 烤箱烤干, 取出放凉后将切片泡在 95% 酒精中, 用前可取出玻片用高压消毒的绸布擦拭干净。制备切片时用石蜡切片机制片, 以注射点为中心做连续冠状切片多套, 片厚 5 μm, 裱于经多聚赖氨酸处理的清洁玻片上, 制成的切片置于 70℃ 烤箱中烤 2~3 小时, 放入 50℃ 烤箱过度。经烤好的切片用锡纸包裹后放入 4℃ 冰箱保存以备各种染色。

#### 2) 苏木素 - 伊红染色(HE 染色)

用事先制备的切片脱蜡到水, 切片浸入二甲苯 20 分钟, 洗去石蜡, 切片浸入二甲苯 II 10 分钟, 用 5 分钟以 100% 乙醇洗去二甲苯, 放入 100% 乙醇 15 分钟。接着按顺序放入 95%、80%、70%、50% 乙醇中各 5 分钟后以蒸馏水洗 5 分钟。染色时将切片放入苏木精溶液染色 20 分钟, 蒸馏水洗去浮色, 1% 盐酸乙醇分化数秒洗去如细胞质等不应上色的部分后再次蒸馏水冲洗半小时以上。以 0.5%~1% 伊红溶液复染 10 分钟使胞质染成红色。将切片放入 100% 乙醇中彻底脱水 4~5 分钟后按顺序把切片放入 95% 乙醇 I、II 中脱水兼分化伊红颜色各 1 分钟。透明处理时先入二甲苯 1 分钟再入二甲苯 II 彻底透明 5 分钟。最后切片上加 1~2 滴中性树胶加盖玻片封固以备显微镜观察、用 Leica DM3000 生物学显微镜及病理组织图象采集分析系统观察分析并拍照。

### 2.2.5. 数据统计

所有数据均用 SPSS23.00 软件进行分析。统计学数据以均数 ± 标准差(mean ± SD)表示, 多组间比较用单因素方差分析法(ANOVA), 两组间比较采用 SNK 法。以  $P < 0.05$  有统计学意义。

### 3. 结果

#### 3.1. DM-2 对 C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠 24 h 尿蛋白含量的影响

分别对 C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠进行 DM-2 干预 2 周和 4 周后对各组大鼠 24 h 尿蛋白量的含量进行检测。结果显示,与正常对照组比较模型组大鼠 2 周和 4 周的 24 h 尿蛋白量含量明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,给药 2 周后只醋酸泼尼松阳性对照组大鼠 24 h 尿蛋白量含量显著降低( $P < 0.05$ ),其他组大鼠给药 2 周后的 24 h 尿蛋白量含量没有显著变化( $P > 0.05$ );给药 4 周后 DM-2 低、中、高剂量给药组大鼠以及雷公藤多苷和醋酸泼尼松阳性对照组大鼠 24 h 尿蛋白量含量均显著降低( $P < 0.05\sim 0.01$ ),见表 1。

**Table 1.** Results of 24 h urinary protein content of each group rat (n = 10~8,  $\bar{x} \pm SD$ )

**表 1.** 各组大鼠 24 h 尿蛋白含量的变化结果(n = 10~8,  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	24 h 尿蛋白含量(mg)	
	给药2周	给药4周
正常对照组	1.78 ± 0.17	1.66 ± 0.29
模型组	2.14 ± 0.28 <sup>#</sup>	2.34 ± 1.43 <sup>#</sup>
雷公藤多苷组(6.5 mg/kg)	1.85 ± 0.46	0.33 ± 0.04 <sup>**</sup>
醋酸泼尼松组(8.0 mg/kg)	1.28 ± 0.57 <sup>*</sup>	0.39 ± 0.14 <sup>**</sup>
DM-2低剂量组(1.0 g/kg)	2.12 ± 0.84	1.96 ± 0.16 <sup>*</sup>
DM-2中剂量组(2.0 g/kg)	2.03 ± 0.44	1.97 ± 0.03 <sup>*</sup>
DM-2高剂量组(4.0 g/kg)	2.12 ± 0.45	2.04 ± 0.108 <sup>*</sup>

注:与正常组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P < 0.01$ 。

#### 3.2. DM-2 对 C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠血清总胆固醇、总蛋白及白蛋白含量的影响

末次给药 1 h 后,从各组大鼠采血分离血清,对血清里面的总蛋白,白蛋白以及总胆固醇的含量进行检测。结果显示,与正常组比较,模型大鼠血清总胆固醇和白蛋白的含量明显升高( $P < 0.05$ );与模型组比较,雷公藤多苷和醋酸泼尼松阳性对照组大鼠血清总蛋白和白蛋白含量明显增多( $P < 0.05$ ),DM-2 中、高剂量给药组大鼠血清白蛋白含量明显增加( $P < 0.05$ ),醋酸泼尼松和 DM-2 中、高剂量给药组大鼠血清总胆固醇明显减少( $P < 0.05$ ),见表 2。

**Table 2.** Changes of serum cholesterol, total protein and albumin level in each group (n = 10~8,  $\bar{x} \pm SD$ )

**表 2.** 各组血清胆固醇、总蛋白及白蛋白含量的变化(n = 10~8,  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	总蛋白含量	白蛋白含量	总胆固醇含量
正常对照组	67.16 ± 3.22	52.46 ± 1.55	1.92 ± 0.25
模型组	64.5 ± 3.81	44.2 ± 2.62 <sup>#</sup>	2.76 ± 1.27 <sup>#</sup>
雷公藤多苷组(6.5 mg/kg)	67.58 ± 1.54 <sup>*</sup>	47.47 ± 2.21 <sup>*</sup>	2.19 ± 0.28
醋酸泼尼松组(8.0 mg/kg)	70.17 ± 3.91 <sup>*</sup>	50.28 ± 3.95 <sup>*</sup>	1.67 ± 0.30 <sup>*</sup>
DM-2低剂量组(1.0 g/kg)	63.13 ± 2.56	44.89 ± 2.58	2.02 ± 0.37
DM-2中剂量组(2.0 g/kg)	67.09 ± 2.98	47.49 ± 2.33 <sup>*</sup>	1.74 ± 0.24 <sup>*</sup>
DM-2高剂量组(4.0 g/kg)	66.53 ± 3.92	49.31 ± 2.98 <sup>*</sup>	1.79 ± 0.52 <sup>*</sup>

注:与正常组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ 。

### 3.3. DM-2 对 C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠血清肌酐和尿素氮含量的影响

末次给药 1 h 后, 从各组大鼠采血分离血清, 对血清里面肌酐和尿素氮水平进行检测。结果显示, 与正常组比较, 模型大鼠血清肌酐和尿素氮的含量显著增加( $P < 0.05$ ); 与模型组比较, DM-2 低、中、高三个剂量给药组以及醋酸泼尼松阳性对照组肌酐和尿素氮含量显著降低( $P < 0.05$ ), 雷公藤多苷阳性对照组大鼠肌酐含量显著降低( $P < 0.05$ ), 见表 3。

**Table 3.** Changes of serum creatinine and blood urea nitrogen level in each group ( $n = 10\sim 8$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

**表 3.** 各组血清肌酐、尿素氮含量的变化( $n = 10\sim 8$ ,  $\bar{x} \pm SD$ )

组别	肌酐含量( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮含量( $\text{mmol/L}$ )
正常对照组	$35.6 \pm 5.70$	$5.81 \pm 0.67$
模型组	$51.4 \pm 7.78^{\#}$	$6.84 \pm 0.72^{\#}$
雷公藤多苷组(6.5 mg/kg)	$38.8 \pm 7.49^*$	$6.33 \pm 0.71$
醋酸泼尼松组(8.0 mg/kg)	$38.3 \pm 6.71^*$	$5.97 \pm 0.61^*$
DM-2低剂量组(1.0 g/kg)	$39.1 \pm 2.71^*$	$6.03 \pm 0.67^*$
DM-2中剂量组(2.0 g/kg)	$37.87 \pm 5.49^*$	$6.34 \pm 0.39^*$
DM-2高剂量组(4.0 g/kg)	$41.6 \pm 4.72^*$	$5.70 \pm 0.33^*$

注: 与正常组比较,  $^{\#}P < 0.05$ ; 与模型组比较,  $^*P < 0.05$ 。

### 3.4. 肾组织 HE 染色结果

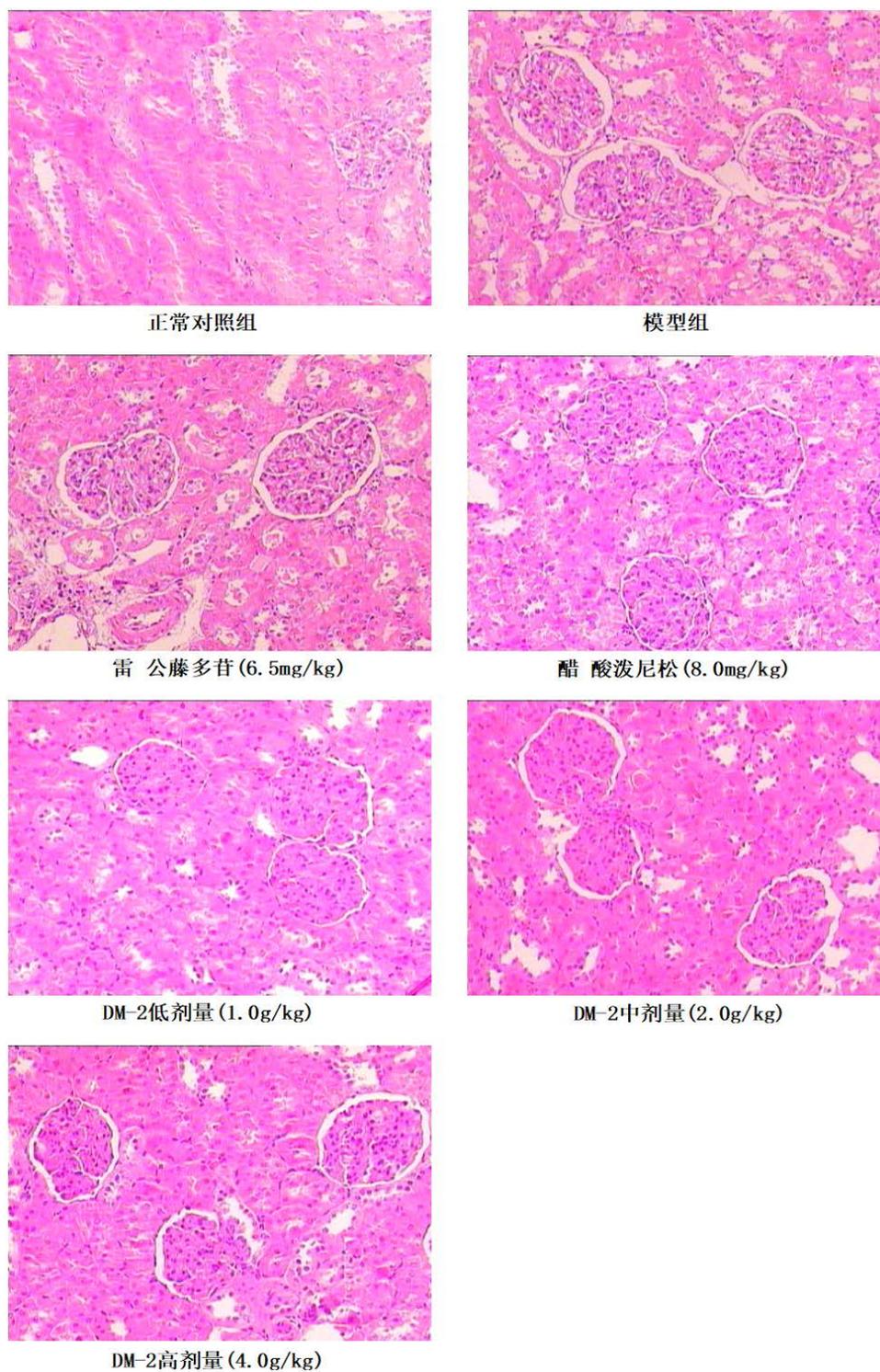
与正常对照组比较, 模型组大鼠肾脏出现肾小管扩张、肾小管蛋白管型、间质炎细胞浸润、再生肾小管、肾小球鲍曼氏囊增厚等病理改变。DM-2 低、中、高三个剂量给药组以及醋酸泼尼松和雷公藤多苷给药组大鼠肾脏组织上的病理改变比模型组大鼠明显减轻, 见图 1。

## 4. 讨论

慢性肾小球肾炎, 临床症状多样, 病变缓慢, 随着病情的延长多伴有肾功能减退, 是我国造成慢性肾脏病的主要原因, 并最终导致终末期肾脏病。全球慢性肾脏病患者呈逐年增多的趋势, 导致选择透析治疗的患者数量及医疗费用迅速增长, 给患者生活质量和经济发展带来沉重的冲击。因此, 对慢性肾脏病的原发病进行有效防治是当今医学界的一大课题。近年来中药治疗慢性肾炎研究取得了一定成就, 随着实验研究的深入, 中医药治疗慢性肾炎的机理研究已有长足的进步, 并已深入到细胞和分子生物学的层次[2] [3] [4]。

蛋白尿是肾脏病变程度的标志, 在慢性肾炎病变的进行性发展中有至关重要的作用[17] [18]。首先尿蛋白直接对肾小管上皮细胞和肾小球系膜细胞造成损害, 同时, 尿蛋白所刺激产生的多种生长因子促使成纤维细胞及肾小管上皮细胞合成和分泌肾脏细胞外基质, 同时抑制组织对肾脏细胞外基质的降解, 导致大量的肾脏细胞外基质肾间质的纤维化和沉积。除此之外, 尿蛋白丢失引起血浆蛋白含量明显降低, 血浆胶体渗透压下降, 出现水肿等; 如果尿蛋白大量丢失, 加上在低蛋白饮食时, 很容易出现负氮平衡, 从而导致继发性贫血等很多疾病。机体长时间处于负氮平衡会出现组织、细胞得不到足够的蛋白质补充, 导致身体渐渐消瘦, 甚至引起恶液质。因此, 降低蛋白尿延缓肾病进展应是药物治疗发挥主要作用的主要指标之一。我们的研究结果显示, C-BSA 诱导的慢性肾炎模型大鼠 24 h 尿蛋白含量明显升高, 出现尿蛋白丢失。DM-2 干预治疗后第 2 周尿蛋白含量虽然有下降的趋势, 但与模型组比较没有显著性差异, 给药 4 周后 DM-2 低、中、高三个剂量给药组大鼠尿蛋白含量均明显的降低, 从而阻止或减轻尿蛋白对肾脏和

全身造成的损害。同时，模型大鼠血清白蛋白含量明显降低，除了 DM-2 低剂量给药组大鼠意外，其他给药组大鼠血清白蛋白含量明显升高。再次提示，DM-2 能够降低减轻慢性肾炎对全身造成的损害。



**Figure 1.** Effect of DM-2 on pathological morphological changes of kidney in chronic nephritis model rats (HE  $\times 200$  times)

**图 1.** DM-2 对慢性肾炎模型大鼠肾脏病理形态改变的影响(HE  $\times 200$  倍)

另外,本研究模型组大鼠血清总胆固醇含量显著升高,DM-2中、高两个剂量给药组大鼠和醋酸泼尼松给药组大鼠血清总胆固醇含量明显减少。高脂血症可导致肾小球系膜细胞(MC)内脂质沉积增多、MC数量及功能改变、细胞外基质产生增多、降解减少从而导致肾小球硬化从而诱发或加重肾小球固有细胞的损伤[2]。DM-2中、高两个剂量给药组大鼠血清总胆固醇含量明显低于模型组,表明昆 DM-2 能够治疗慢性肾炎的机制可能包括通过降低血脂,以减少高血脂引起的血小板聚集和微血栓形成以及炎症介质的释放,从而保护肾小球收到损伤。

血清肌酐由于其分子量小(113 d),可自由通过肾小球滤出,肾小管的分泌量也很少,也不被重吸收,所以血清肌酐含量的改变是反应肾小球的滤过功能是否正常的一个重要指标之一。同时,血尿素氮作为人体蛋白质代谢的终末产物,血液中尿素也通过肾小球滤过。所以血尿素氮也是测定肾小球的滤过率的一个关键指标。我们的研究结果显示,模型组大鼠血清肌酐和血清血尿素氮含量较正常组明显升高,DM-2低、中、高三个剂量给药组以及醋酸泼尼松阳性对照组肌酐和尿素氮含量明显降低。说明 DM-2 能够明显改善肾小球的滤过功能及肾小管的分泌功能。

除此之外,肾组织 HE 染色结果显示,模型组大鼠肾组织形态较正常对照组有明显差异,提示 C-BSA 诱导的肾炎病变效果明显;DM-2 低、中、高三个剂量给药以及醋酸泼尼松和雷公藤多苷对大鼠肾脏组织上的病理改变有改善作用,其中尤其是 DM-2 低、中、高三个剂量给药组以及醋酸泼尼松给药组较为明显。

山药是我国传统的药食同源食物之一,本实验结果显示,山药提取物 DM-2 能够显著降低慢性肾炎模型大鼠的 24 h 尿蛋白含量,降低血清肌酐、尿素氮水平,降低血清总胆固醇含量,减轻肾炎大鼠肾组织病理损害,保护肾功能,药效与醋酸泼尼松相当。提示 DM-2 对 C-BSA 肾炎大鼠模型具有较好的药效,可其确切得机制尚未清楚,期待于今后对其进行更加深入和系统的实验和临床研究,为中药治疗慢性肾炎 DN 提供有益的线索。

## 基金项目

新疆医科大学大学生创新训练计划项目(202310760010),新疆医科大学博士科研启动基金项目(XJMUYJ20210604)。

## 参考文献

- [1] 陆再英,钟南山.内科学[M].北京:人民卫生出版社,2009:508-511.
- [2] 伍小波.昆明山海棠治疗慢性肾炎的实验研究及其作用机制的初步探讨[D]:[硕士学位论文].重庆:重庆大学,2006.
- [3] 杨珍.益肾清利颗粒干预慢性肾炎 NF- $\kappa$ B 信号通路的临床及实验研究[D]:[硕士学位论文].南京:南京中医药大学,2014.
- [4] 刘旭航,李光,邹韬博,等.肾茶对大鼠 C-BSA 慢性肾炎模型治疗作用的实验研究[J].中医药信息,2014(6):12-15.
- [5] 张秋.祛风活血法治疗慢性肾炎蛋白尿的理论与实验研究[D]:[硕士学位论文].北京:北京中医药大学,2012.
- [6] 谢兴源.山药的主要成分及其应用价值[J].现代农业科技,2009(6):76-77.
- [7] Chen, H.M., Hu, Z., Liu, D.L., et al. (2019) Composition and Physicochemical Properties of Three Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) Starches: A Comparison Study. *Molecules (Basel, Switzerland)*, **24**, 2973. <https://doi.org/10.3390/molecules24162973>
- [8] Sun, Y.P., Liu, T., Si, Y.P., et al. (2019) Integrated Metabolomics and 16S rRNA Sequencing to Investigate the Regulation of Chinese Yam on Antibiotic-Induced Intestinal Dysbiosis in Rats. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, **47**, 3382-3390. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1649271>
- [9] Zhang, B., Guo, K., Lin, L.S., et al. (2018) Comparison of Structural and Functional Properties of Starches from the

- Rhizome and Bulbil of Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.). *Molecules (Basel, Switzerland)*, **23**, 427. <https://doi.org/10.3390/molecules23020427>
- [10] Itharat, A., Thongdeeying, P. and Ruangnoo, S. (2014) Isolation and Characterization of a New Cytotoxic Dihydrophenanthrene from *Dioscorea membranacea* Rhizomes and Its Activity against Five Human Cancer Cell Lines. *Journal of Ethnopharmacology*, **156**, 130-134. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.009>
- [11] Liu, Y.H., Lin, Y.S., Liu, D.Z., *et al.* (2014) Effects of Different Types of Yam (*Dioscorea alata*) Products on the Blood Pressure of Spontaneously Hypertensive Rats. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, **73**, 1371-1376. <https://doi.org/10.1271/bbb.90022>
- [12] Li, Q.-M., Li, Y., Zou, J.-H., *et al.* (2020) Influence of Adding Chinese Yam (*Dioscorea opposita* Thunb.) Flour on Dough Rheology, Gluten Structure, Baking Performance, and Antioxidant Properties of Bread. *Foods*, **9**, 256. <https://doi.org/10.3390/foods9030256>
- [13] Niu, C.-S., Chen, W., Wu, H.-T., *et al.* (2010) Decrease of Plasma Glucose by Allantoin, an Active Principle of Yam (*Dioscorea* spp.), in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **58**, 12031-12035. <https://doi.org/10.1021/jf103234d>
- [14] 阿布杜萨拉木·阿吾提, 多力坤·马木特, 卡迪尔亚·卡衣沙尔, 等. 中药提取物 DM-1 对阿尔茨海默病小鼠能量代谢及中枢胆碱能神经功能的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2020(17): 2668-2671.
- [15] 买吾拉尼江·依孜布拉, 帕丽旦·吾术尔, 多力坤·马木特. 中药复方制剂 DM 对阿尔茨海默病的临床短期效果观察研究[J]. 药物资讯, 2022, 11(3): 189-194.
- [16] Border, W.A. (1982) Induction of Membranous Nephropathy in Rabbits by Administration of an Exogenous Cationic Antigen. *Journal of Clinical Investigation*, **69**, 451-461. <https://doi.org/10.1172/JCI110469>
- [17] 陈华, 张建梅, 刘景城. 蛋白尿与慢性肾脏慢性病变的研究进展[J]. 实用儿科临床杂志, 2001, 16(4): 236-237.
- [18] 王志黎, 高常柏, 付滨. 付滨治疗肾性蛋白尿经验及验案举隅[J]. 中国民间疗法, 2021, 29(18): 32-34.