

黄芩苷联用对乙酰氨基酚的协同镇痛作用

白庆云, 田锦鸿, 曹春蓉, 许斌衡, 胡 甜, 王春宝
(宜春学院化学与生物工程学院, 江西 宜春 336000)

摘要: **目的** 探讨黄芩苷和对乙酰氨基酚联合使用的协同镇痛作用和机制。**方法** 采用醋酸扭体法建立小鼠疼痛模型, 检测黄芩苷、对乙酰氨基酚以及两者联用时镇痛作用的 ED_{50} , 运用等辐射分析法分析黄芩苷与对乙酰氨基酚联用的相互作用关系, 采用 ELISA 法检测小鼠血清和脑组织中 PGE_2 、LTA4、TNF- α 、NF- κ B 水平。**结果** 单用对乙酰氨基酚的 ED_{50} 为 90.81 mg/kg, 单用黄芩苷的 ED_{50} 为 39.67 mg/kg, 两者联用时的 ED_{50} 为对乙酰氨基酚 29.18 mg/kg、黄芩苷 10.65 mg/kg; 黄芩苷与对乙酰氨基酚联用时的 ED_{50} 实测值落在等辐射图相加线的左侧, 说明黄芩苷联用对乙酰氨基酚能够增强镇痛作用。与对照组比较, 黄芩苷组、对乙酰氨基酚组以及联合用药组小鼠血清和脑组织中 PGE_2 、TNF- α 、NF- κ B 水平降低 ($P < 0.05$), 其中联合用药组小鼠作用最佳。此外, 与对照组比较, 黄芩苷组和联合用药组小鼠血清和脑组织中的 LTA4 水平降低 ($P < 0.05$)。**结论** 黄芩苷联用对乙酰氨基酚具有协同镇痛作用, 其作用机制可能涉及花生四烯酸的代谢和 NF- κ B 通路。

关键词: 黄芩苷; 对乙酰氨基酚; 协同镇痛

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)09-3013-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.050

疼痛是多种疾病的伴随症状, 是一直困扰人类健康的严重问题^[1]。如何有效缓解疼痛, 减轻其对人们生理和心理引起的损害, 是长久以来备受关注的研究热点^[2]。由于疼痛的发生机制颇为复杂, 涉及多个环节, 使用单个药物往往难以达到理想的镇痛效果, 所以联合用药越来越多地被应用于疼痛的治疗^[3]。通过将机制不同的 2 种或 2 种以上镇痛药物联合使用, 不但镇痛效果可以相加或者协同增效, 还能使药物用量减少, 毒副作用降低, 从而获得更好的治疗效果^[4-6]。

对乙酰氨基酚属于非甾体类抗炎药, 是常用的解热镇痛药, 用于缓解轻、中度疼痛, 但其镇痛作用不强, 且具有明显的消化系统不良反应^[7], 过量使用会引起严重的肝损伤甚至肝功能衰竭^[8]。黄芩苷是黄芩中提取的黄酮类成分, 具有抑菌、利尿、抗炎、抗变态、解痉、镇痛、抗炎、保肝等作用^[9]。关于黄芩苷和对乙酰氨基酚联合使用治疗疼痛的研究尚未见报道。本实验通过建立小鼠醋酸扭体疼痛模型, 采用扭体次数、等辐射分析法对黄芩苷和对乙酰氨基酚联合应用的镇痛作用进行分析, 并对其机制进行初步探索。

1 材料

1.1 动物 SPF 级雌性 ICR 小鼠, 购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司, 实验动物生产许可证号 SCXK (湘) 2016-0002, 体质量 18~22 g, 适应环境 3 d, 室温 20~24 ℃, 标准饲料喂饲, 自由饮水。

1.2 试剂与药物 对乙酰氨基酚 (纯度 $\geq 99.0\%$, 上海麦克林生化科技有限公司, 货号 103-90-2); 黄芩苷 (纯度 $\geq 98\%$, 上海英索生物科技有限公司, 货号 B20570)。CMC-Na、醋酸 (上海麦克林生化科技有限公司, 货号 C804628、E801077); PGE_2 试剂盒 (上海研谨生物科技有限公司, 货号 F00512); LTA4、NF- κ B 试剂盒 (武汉云克隆科技股份有限公司, 货号 CEA497Ge、SEB824 Mu); TNF- α 试剂盒 (上海联科生物科技有限公司, 货号 EK282HS-48)。

1.3 仪器 M200 型酶标仪 (瑞士 Tecan 公司); DHP-9082 型恒温孵育箱 (上海一恒科学仪器有限公司); QB-9001 型微孔板振荡器 (海门市其林贝尔仪器制造有限公司)。

2 方法

2.1 造模 0.6% 醋酸溶液腹腔注射建立疼痛模型, 剂量为 10 mL/kg, 记录造模后 20 min 内小鼠扭体次数 (小鼠产生腹部内凹、躯体扭曲和后肢伸张等行为反应), 作为疼痛评价指标, 计算疼痛抑制率, 公式为疼痛抑制率 = (对照组扭体次数 - 实验组扭体次数) / 对照组扭体次数 $\times 100\%$ 。

2.2 分组与给药 将造模成功后的 小鼠分为对照组 (10 只)、黄芩苷组 (50 只)、对乙酰氨基酚组 (50 只)、联合用药组 (40 只)。对照组小鼠灌胃给予生理盐水和 0.1% CMC-Na 溶液; 黄芩苷组小鼠分别灌胃给予 15、22.5、33.8、50.6、75.9 mg/kg 黄芩苷; 对乙酰氨基酚组小鼠分别灌胃给予 40、60、90、135、202.5 mg/kg 对乙酰氨基酚;

收稿日期: 2020-09-28

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81960748); 江西省教育厅科研项目 (GJJ190840); 福建省中青年教育科研项目 (JT180491); 福建省自然科学基金青年创新项目 (2019J05117)

作者简介: 白庆云 (1977—), 女, 博士, 副教授, 研究方向为药物性肝损伤及中药的保肝活性。E-mail: baiqingyun@163.com

联合用药组小鼠按黄芩和昔对乙酰氨基酚 ED_{50} 剂量的 50%、25%、12.5%、6.25% 分别灌胃给药,灌胃容量为 10 mL/kg。给药后 30 min,按“2.1”项下方法造模,记录扭体次数。

2.3 ELISA 法检测小鼠血清 PGE_2 、 LTA_4 、 $TNF-\alpha$ 、 $NF-\kappa B$ 和脑组织 PGE_2 、 LTA_4 水平 40 只小鼠随机分为对照组、黄芩昔组 (39.67 mg/kg)、对乙酰氨基酚组 (90.81 mg/kg)、联合用药组 (19.84 mg/kg 黄芩昔+45.41 mg/kg 对乙酰氨基酚),给药后 30 min,按“2.1”项下方法造模,10 min 后取血和脑组织。血液冰上静置 2 h 后,3 000 r/min 离心 10 min,取上清备用;脑组织加入 5 倍量 0.1 mol/L 预冷 PBS,用匀浆机研磨,将匀浆液 12 000 r/min 离心 10 min,取上清备用。按 ELISA 试剂盒说明书加入各反应液,反应完成后,于酶标仪在 450 nm 波长处检测光密度 (OD) 值,计算小鼠血清 PGE_2 、 LTA_4 、 $TNF-\alpha$ 、 $NF-\kappa B$ 和脑组织 PGE_2 、 LTA_4 水平。

2.4 统计学分析 通过 SPSS 21 软件进行处理,计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间比较采用单因素方差分析。药物 ED_{50} 和 95% 可信区间的计算采用 Graphpad Prism 5.0 软件进行处理,理论上相加点的 ED_{50} 与实测点的 ED_{50} 比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 对乙酰氨基酚对小鼠扭体次数的影响 与对照组比较,对乙酰氨基酚各剂量组小鼠扭体次数减少 ($P < 0.01$),且随着剂量的增加,扭体次数减少,疼痛抑制率升高,见表 1。对乙酰氨基酚的 ED_{50} 为 90.81 mg/kg,95% 可信限为 80.84~145.35 mg/kg。

表 1 对乙酰氨基酚对小鼠扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	扭体次数/次	抑制率/%
对照组	35.80±1.57	—
40 mg/kg 对乙酰氨基酚组	26.10±0.93**	27.09±0.03
60 mg/kg 对乙酰氨基酚组	24.90±0.93**	30.45±0.03
90 mg/kg 对乙酰氨基酚组	19.50±1.25**	45.53±0.04
135 mg/kg 对乙酰氨基酚组	17.70±0.74**	50.65±0.02
202.5 mg/kg 对乙酰氨基酚组	14.23±0.89**	60.27±0.03

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

3.2 黄芩昔对小鼠扭体次数的影响 与对照组比较,黄芩昔各剂量组小鼠扭体次数减少 ($P < 0.01$),且随着剂量的增加,扭体次数减少,疼痛抑制率升高,见表 2。黄芩昔 ED_{50} 为 39.67 mg/kg,95% 可信限为 30.02~52.30 mg/kg。

表 2 黄芩昔对小鼠扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	扭体次数/次	抑制率/%
对照组	38.45±1.12	—
15 mg/kg 黄芩昔组	27.27±1.02**	29.08±0.03
22.5 mg/kg 黄芩昔组	24.73±1.00**	35.70±0.03
33.8 mg/kg 黄芩昔组	22.27±1.12**	42.08±0.03
50.6 mg/kg 黄芩昔组	19.10±0.61**	50.33±0.02
75.9 mg/kg 黄芩昔组	16.55±1.00**	56.97±0.03

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

3.3 黄芩昔联合对乙酰氨基酚对小鼠扭体次数的影响 与对照组比较,联合用药各剂量组小鼠扭体次数减少 ($P < 0.01$),在 1/2~1/16 ED_{50} 剂量范围内,随着剂量的增加,扭体次数减少,疼痛抑制率升高,见表 3。两药联用的 ED_{50} 为黄芩昔 10.65 mg/kg、对乙酰氨基酚 29.18 mg/kg,95% 可信限为 9.90~12.40、27.01~33.85 mg/kg。

表 3 黄芩昔联合对乙酰氨基酚对小鼠扭体次数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量	扭体次数/次	抑制率/%
对照组	—	26.70±2.12	—
1/2 ED_{50} 组	19.84 mg/kg 黄芩昔+45.41 mg/kg 对乙酰氨基酚	5.90±1.53**	77.90±5.84
1/4 ED_{50} 组	9.92 mg/kg 黄芩昔+22.70 mg/kg 对乙酰氨基酚	7.50±2.42**	71.91±8.95
1/8 ED_{50} 组	4.96 mg/kg 黄芩昔+11.35 mg/kg 对乙酰氨基酚	11.10±2.91**	58.43±10.87
1/16 ED_{50} 组	2.48 mg/kg 黄芩昔+5.68 mg/kg 对乙酰氨基酚	15.40±3.75**	42.32±13.72

注:与对照组比较,** $P < 0.01$ 。

3.4 黄芩昔与对乙酰氨基酚的相互作用 等辐射分析法是一种准确定量分析药物之间相互作用的方法^[10],在等辐射图中,将 2 种药物单独使用时的强度 (用 ED_{50} 表示) 分别标绘在 X 轴、Y 轴上,两点相连形成相加线,如果药物联用后强度落在此相加线左侧,则表示两药为协同作用;如果落在该线上,则代表两药为相加作用;如果落于右侧,则两药为拮抗作用。由图 1 可知,坐标轴上 A、C 两点分别为黄芩昔和对乙酰氨基酚单用时的 ED_{50} ,A、C 两点相连即为相加线,D 点为两者理论上相加的 ED_{50} ,B 点为两者联用的实测 ED_{50} 。B、D 两点的 ED_{50} 比较差异显著,具有统计学意义 ($P < 0.05$);由于 B 点落在相加线左侧,因此可以判定黄芩昔和乙酰氨基酚在镇痛效果上呈现协同作用。

3.5 黄芩昔联合对乙酰氨基酚对小鼠脑组织和血清 PGE_2 、

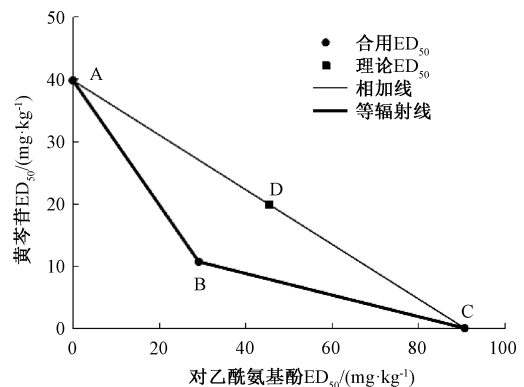
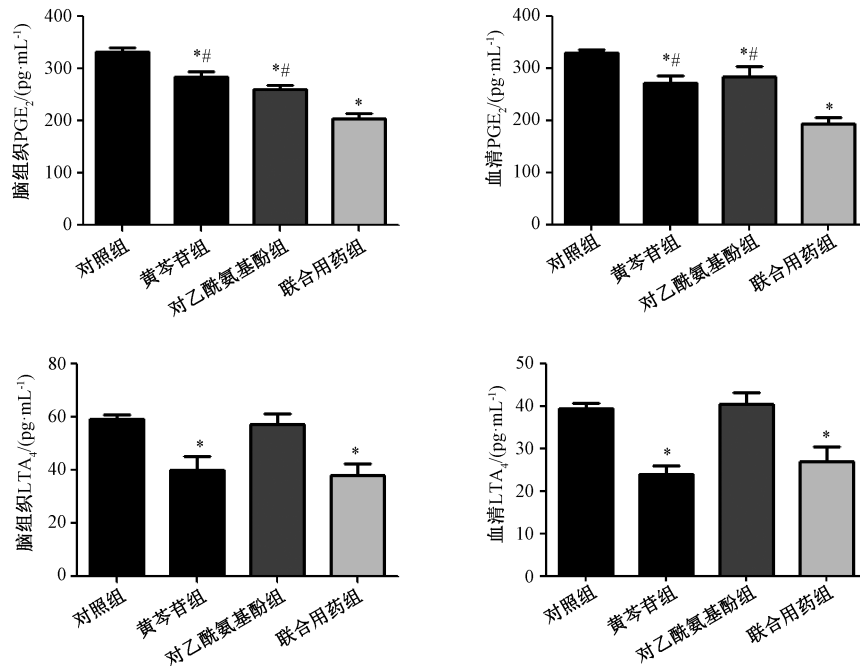


图 1 黄芩昔与对乙酰氨基酚相互作用的等辐射分析

LTA4 水平的影响 与对照组比较,各用药组小鼠脑组织和

血清中 PGE_2 水平降低 ($P<0.05$), 其中联合用药组作用更显著 ($P<0.05$); 黄芩苷组和联合用药组小鼠脑组织和血

清中 LTA_4 水平降低 ($P<0.05$), 对乙酰氨基酚组无明显变化 ($P>0.05$), 见图 2。

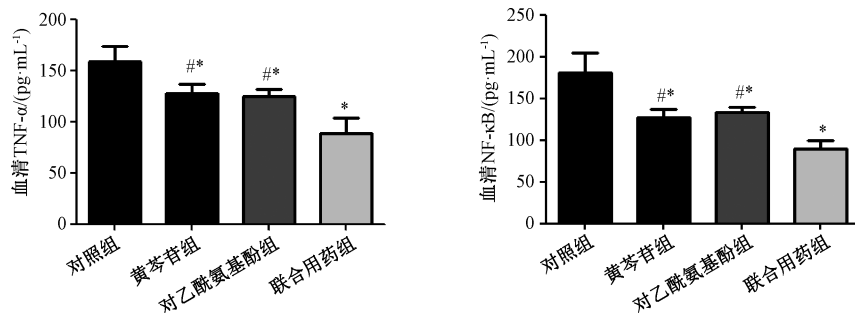


注: 与对照组比较, * $P<0.05$; 与联合用药组比较, # $P<0.05$ 。

图 2 黄芩苷联合对乙酰氨基酚对小鼠脑组织和血清中 PGE_2 、 LTA_4 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

3.6 黄芩苷联合对乙酰氨基酚对小鼠血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 水平的影响 与对照组比较, 各用药组小鼠血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、

$\text{NF-}\kappa\text{B}$ 水平降低 ($P<0.05$), 其中联合用药组作用更显著 ($P<0.05$), 见图 3。



注: 与对照组比较, * $P<0.05$; 与联合用药组比较, # $P<0.05$ 。

图 3 黄芩苷联合对乙酰氨基酚对小鼠脑组织和血清 $\text{TNF-}\alpha$ 、 $\text{NF-}\kappa\text{B}$ 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

4 讨论

对乙酰氨基酚属于非成瘾性镇痛药, 在临床上应用较为广泛, 常用于治疗感冒发烧、肌肉酸痛, 关节疼痛, 痛经, 术后疼痛、癌症疼痛等^[11-12]。对乙酰氨基酚在 40~202.5 mg/kg 范围内, 随着剂量的增加, 扭体次数减少, 抑制率升高, 说明对乙酰氨基酚具有镇痛作用。黄芩苷作为黄芩的主要活性成分, 已被研究证明其可以减轻实验性关节炎的炎症反应和疼痛^[13], 对神经痛^[14]、偏头痛^[15]和牙齿术后疼痛^[16]也有镇痛效果。黄芩苷在 15~79.5 mg/kg 范围内, 随着剂量的增加, 扭体次数减少, 抑制率升高, 证明黄芩苷具有镇痛作用。

对乙酰氨基酚是多种复方药物的组成成分, 在使用时

极有可能因剂量叠加而过量^[17], 导致胃肠道反应的发生和肝肾损害^[18]。寻找具有不同作用机制的镇痛药物与之联用可以增强其镇痛疗效, 降低用量, 从而减少或者避免不良反应发生^[19-20]。本研究显示, 对乙酰氨基酚和黄芩苷联用, 在一定剂量范围内, 随着联用剂量的增加, 小鼠扭体次数减少, 抑制率升高。两药联用的实测 ED_{50} 小于两药单用的理论 ED_{50} ($P<0.05$), 通过等辐射分析可以判断, 两药联用是协同增效的作用关系。

对乙酰氨基酚镇痛的主要机制是减少 PGE_2 的产生, PGE_2 是花生四烯酸经环氧合酶途径 (COX) 生成的代谢产物, 是一种重要的致炎致痛物质^[21]。对乙酰氨基酚可同时抑制中枢和外周的 COX2, 减少 PGE_2 的产生, 发挥抗炎镇

痛作用^[22]。研究发现,黄芩苷的抗炎镇痛机制可能与抑制 COX2 酶活性,减少 PGE₂ 的产生有关^[23]。本研究结果显示,单用对乙酰氨基酚或黄芩苷均能降低小鼠脑组织和血清 PGE₂ 水平,而联合用药组降低 PGE₂ 水平作用更佳,说明两者联用协同镇痛的机制之一是抑制中枢和外周的 PGE₂ 产生。LTA 是花生四烯酸经脂氧酶途径代谢的产物,LTB4 是由 LTA4 水解酶生成的,两者都是重要的致炎致痛物质。研究表明,黄芩苷能调节花生四烯酸的代谢,从而减少其下游代谢产物 LTA 和 LTB 的水平,减轻过敏性鼻炎的炎症反应^[24]。本研究结果显示,黄芩苷能降低小鼠脑组织和血清 LTA4 水平,而对乙酰氨基酚对小鼠脑组织和血清 LTA4 水平无明显影响,联合用药组小鼠脑组织和血清 LTA4 水平也降低。由此可知,在中枢和外周,黄芩苷既能抑制花生四烯酸环氧酶代谢途径,又能抑制脂氧酶代谢途径,从而降低 PGE₂ 和 LTA4 水平,而对乙酰氨基酚只降低环氧酶途径的代谢产物 PGE₂ 水平,两者联用可降低 LTA4 水平,并使 PGE₂ 水平进一步降低。

NF-κB 是诱导性转录因子家族,可被 TNF、白介素等激活,进而调节与炎症、细胞存活、增殖和分化相关基因的快速转录^[25]。研究表明,黄芩苷可以抑制溃疡性结肠炎大鼠 NF-κB 信号通路^[26];对乙酰氨基酚可以降低 IL-1β 诱导的人类星形胶质细胞系中的 NF-κB 核易位^[27]。本研究结果显示,单用黄芩苷或对乙酰氨基酚均可降低血清 NF-κB、TNF-α 水平,两者联用后 NF-κB 和 TNF-α 水平更低,说明黄芩苷和对乙酰氨基酚联用协同镇痛的机制与抑制 NF-κB 信号通路有关。

综上所述,黄芩苷联合对乙酰氨基酚对急性炎性疼痛具有协同镇痛作用,且联用后两者用量均减少,可有效减少对乙酰氨基酚的不良反应,其协同镇痛机制可能与减少花生四烯酸的代谢产物和抑制 NF-κB 信号通路有关,但其更全面的作用机制尚待进一步研究。

参考文献:

[1] Hochberg U, Elgueta M F, Perez J. Interventional analgesic management of lung cancer pain [J]. *Front Oncol*, 2017, 7: 17.

[2] Watts R, Thiruvengadarajan V, Calvert M, et al. The effect of perioperative esmolol on early postoperative pain: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 2017, 33(1): 28-39.

[3] Yan J W, McLeod S L, Iansavitchene A. Ketamine-propofol versus propofol alone for procedural sedation in the emergency department: a systematic review and meta-analysis [J]. *Acad Emerg Med*, 2015, 22(9): 1003-1013.

[4] Polat R, Peker K, Güllöksüz Ç T, et al. Comparison of the postoperative analgesic effects of paracetamol-codeine phosphate and naproxen sodium-codeine phosphate for lumbar disk surgery [J]. *Kaohsiung J Med Sci*, 2015, 31(9): 468-472.

[5] Yamamoto A, Kiguchi N, Kobayashi Y, et al. Pharmacological

relationship between nicotinic and opioid systems in analgesia and corticosterone elevation [J]. *Life Sci*, 2011, 89(25-26): 956-961.

[6] Smith M T. Differences between opioids and their combinations revisited [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2008, 21(5): 596-601.

[7] Sjoukes A, Venekamp R P, van de Pol A C, et al. Paracetamol (acetaminophen) or non-steroidal anti-inflammatory drugs, alone or combined, for pain relief in acute otitis media in children [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 12(12): CD011534.

[8] Lee W M. Acetaminophen (APAP) hepatotoxicity-isn't it time for APAP to go away? [J]. *J Hepatol*. 2017, 67(6): 1324-1331.

[9] 吴缠婷, 周良良, 邹婉清, 等. 黄芩苷的药理特性及其作用机制研究进展 [J]. *中华中医药学刊*, 2022, 40(2): 63-67.

[10] 陈 鸿, 潘宁玲, 王国林. 等辐射分析法的原理及应用 [J]. *国外医学. 麻醉学与复苏分册*, 2004, 25(5): 267-269.

[11] Chou R. 2009 clinical guidelines from the American Pain Society and the American Academy of Pain Medicine on the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain: what are the key messages for clinical practice? [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2009, 119(7-8): 469-477.

[12] National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Osteoarthritis: national clinical guideline for care and management in adults [M]. London: Royal College of Physicians of London, 2008.

[13] Wang C X, Song Y, Wang X, et al. Baicalin ameliorates collagen-induced arthritis through the suppression of janus kinase 1 (JAK1) /signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) signaling in mice [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 24: 9213-9222.

[14] Boadas-Vaello P, Vela J M, Verdu E. New pharmacological approaches using polyphenols on the physiopathology of neuropathic pain [J]. *Curr Drug Targets*, 2017, 18(2): 160-173.

[15] Sun Y Y, Zhang W J, Dong C L, et al. Baicalin alleviates nitroglycerin-induced migraine in rats via the trigeminovascular system [J]. *Phytother Res*, 2017, 31(6): 899-905.

[16] Isola G, Matarese M, Ramaglia L, et al. Efficacy of a drug composed of herbal extracts on postoperative discomfort after surgical removal of impacted mandibular third molar: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial [J]. *Clin Oral Investig*, 2019, 23(5): 2443-2453.

[17] Wise J. True risks of paracetamol may be underestimated, say researchers [J]. *Brit Med J*, 2015, 350: h1186.

[18] Wiliński J, Lechowicz M, Kameczura T, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol in self-therapy of various disorders in students of different fields of study [J]. *Folia Med Cracov*, 2015, 55(2): 49-59.

[19] Kraglund F. Acetaminophen plus a nonsteroidal anti-

- inflammatory drug decreases acute postoperative pain more than either drug alone[J]. *J Am Dent Assoc*, 2014, 145(9): 966-968.
- [20] 江永伟, 张 晗, 徐 斌, 等. 针刺及针药复合镇痛的研究进展[J]. *世界中医药*, 2020, 15(21): 3184-3187.
- [21] Shetty N, Patil A K, Ganeshkar S V, et al. Comparison of the effects of ibuprofen and acetaminophen on PGE2 levels in the GCF during orthodontic tooth movement: a human study[J]. *Prog Orthod*, 2013, 14(1): 6.
- [22] Lee Y S, Kim H, Brahim J S, et al. Acetaminophen selectively suppresses peripheral prostaglandin E2 release and increases COX-2 gene expression in a clinical model of acute inflammation[J]. *Pain*, 2007, 129(3): 279-286.
- [23] Chou T C, Chang L P, Li C Y, et al. The antiinflammatory and analgesic effects of baicalin in carrageenan-evoked thermal hyperalgesia[J]. *Anesth Analg*, 2003, 97(6): 1724-1729.
- [24] Chen S Z, Chen G R, Shu S, et al. Metabolomics analysis of baicalin on ovalbumin-sensitized allergic rhinitis rats[J]. *R Soc Open Sci*, 2019, 6(2): 181081.
- [25] Hayden M S, Ghosh S. Regulation of NF- κ B by TNF family cytokines[J]. *Semin Immunol*, 2014, 26(3): 253-266.
- [26] Shen J, Cheng J Z, Zhu S G, et al. Regulating effect of baicalin on IKK/I κ B/NF- κ B signaling pathway and apoptosis-related proteins in rats with ulcerative colitis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 73: 193-200.
- [27] Mancini F, Landolfi C, Muzio M, et al. Acetaminophen down-regulates interleukin-1 β -induced nuclear factor- κ B nuclear translocation in a human astrocytic cell line [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 353(2): 79-82.

水蛭冻干粉对糖尿病肾病大鼠瘀血阻络证相关指标的干预作用

杨 帆¹, 李雅纯¹, 郭 帅¹, 陈志强^{1,2*}

(1. 河北中医学院, 河北 石家庄 050091; 2. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 研究水蛭冻干粉对糖尿病肾病大鼠瘀血阻络证相关指标的干预作用, 探讨其对糖尿病肾脏损伤保护的机制。**方法** 大鼠以高脂饲料联合腹腔注射链脲佐菌素(STZ) 35 mg/kg 进行造模, 给予水蛭冻干粉灌胃 16 周, 第 16 周后留取大鼠血、尿、肾组织行进一步检测。**结果** 与正常组比较, 模型组大鼠血糖、24 h 尿蛋白定量、肾功能、肾脏指数、血脂、血液流变学、凝血常规及可溶性 P 选择素、vWF 水平均升高 ($P < 0.01$), 肾脏组织病理出现损伤; 与模型组比较, 水蛭冻干粉各剂量组均可改善上述指标 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 肾脏病理损失减轻, 但对血糖水平无明显影响 ($P > 0.05$)。**结论** 水蛭冻干粉可通过纠正大鼠脂代谢紊乱、改善血液流变学及凝血-纤溶功能异常, 抑制血小板过度活化, 减轻内皮细胞损伤, 进而降低大鼠尿蛋白排泄, 改善肾功能, 减轻肾脏病理损伤, 从而发挥肾脏保护作用。

关键词: 水蛭冻干粉; 糖尿病肾病; 血液流变学; 凝血常规; 可溶性 P 选择素; vWF

中图分类号: R285.5

文献标志码: B

文章编号: 1001-1528(2022)09-3017-06

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.09.051

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一, 其发病率正逐年上升, 据国外报道, 20%~40% 的糖尿病患者合并糖尿病肾病^[1-2]。而我国糖尿病肾病导致终末期肾病的比例也日渐增加, 现已成为中老年人终末期肾病的首要原因^[3]。

中医学认为瘀血阻滞肾脏络脉是糖尿病肾病的主要病机之一^[4]。因此, 化瘀通络、消除络脉瘀血是治疗糖尿病肾病之关键。然而络病之瘀多病根深伏, 病情顽缠, 属沉

痼疾, 非一般草木之品所能取效, 必藉以虫类药搜邪剔络, 因虫类之品为血肉之质, 又有动跃攻冲之性, 体阴用阳, 能深入隧络, 直达病所, 攻剔痼结之瘀痰, 旋转阳动之气, 从而使络痹易开, 结邪易去。为此, 本实验选择了“在破血药中功列第一, 只破瘀血而不伤新血”的水蛭作为研究对象。课题组前期研究已经证实了糖尿病肾病大鼠瘀血阻络证的存在^[5], 故本实验以此大鼠模型为基础, 通过灌胃给予水蛭冻干粉, 观察其对糖尿病肾病大鼠瘀血阻

收稿日期: 2020-11-13

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81373804); 河北省科研能力提升重点项目 (KTZ2019024)

作者简介: 杨 帆 (1983—), 男, 博士, 研究方向为慢性肾脏病的中医药治疗。Tel: 13831192776, E-mail: hbxydc@163.com

* **通信作者:** 陈志强 (1962—), 男, 教授, 主任医师, 博士生导师, 从事慢性肾脏病的临床及科研工作。Tel: 13930486188, E-mail: chenzhqi2011@163.com