

# 黄芪多糖对高血脂大鼠肾脏的保护机制研究

黄昊乐(宁波市鄞州人民医院肾内科, 浙江 宁波 315040)

**摘要:** 目的 探讨黄芪多糖对高血脂大鼠肾皮质辅酯酶的影响, 初步研究其肾脏保护机制。方法 采用高脂饲料制备高血脂大鼠, 黄芪多糖腹腔给药连续 8 周, 测定血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、肾脏丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、肾皮质辅酯酶及观察肾脏形态学。结果 黄芪多糖使血清 Cr, BUN, TC, TG 等明显降低, 肾组织 MDA 明显降低, 肾组织 SOD 明显升高, 肾皮质辅酯酶明显升高且与 Cr 呈良好的负性相关( $r = -0.993 0$ ); 但肾组织形态学未明显改善。结论 黄芪多糖具有明显的降脂抗氧化作用, 能减少脂质过氧化产物, 对高血脂大鼠具有一定的肾脏保护作用, 其机制可能与其促进肾皮质辅酯酶表达增加有一定的关系。

**关键词:** 黄芪多糖; 肾脏; 抗氧化; 高血脂; 辅酯酶

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)06-0693-03

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.013

## Study on Renal Protective Mechanism of Astragalus Polysaccharides on Hyperlipidemia Rats

HUANG Haole(Ningbo Yinzhou People's Hospital, Ningbo 315040, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effects of Astragalus polysaccharides(APS) on rat renal cortex colipase high cholesterol, and preliminary study of renal protection mechanisms. **METHODS** Hyperlipidemia rat model was established by high fat diet. APS intraperitoneal administration for 8 weeks, serum Cr, BUN, TC, TG, kidney MDA, SOD, colipase and renal morphology were observed. **RESULTS** APS could significantly decrease serum Cr, BUN, TC, TG and renal tissue MDA, rise renal tissue SOD and renal colipase. Serum Cr had good negative correlation with renal colipase( $r = -0.993 0$ ). However, renal tissue morphology didn't significantly improve. **CONCLUSION** APS has lipid antioxidant effect, can reduce lipid peroxidation product, so as to protect hyperlipidemia rat renal. The mechanism may be related to renal colipase expression promotion.

**KEY WORDS:** Astragalus polysaccharides; kidneys; antioxidant; hyperlipidemia; colipase

黄芪为豆科植物膜荚黄芪 *Astragalus membranaceus* (Fisch.) Bge. 和内蒙古黄芪 *A. mongholicus* (Fish.) Bge. var. *mongholicus* (Bge.) Hsiao 的干燥根, 味甘、性温, 入肺、归脾经。黄芪多糖是豆科植物蒙古黄芪或膜荚黄芪的干燥根经提取、浓缩、纯化而成的水溶性杂多糖, 由己糖醛酸、葡萄糖、果糖、鼠李糖、阿拉伯糖、半乳糖醛酸和葡萄糖醛酸等组成, 是黄芪的主要活性成分之一, 可作为免疫促进剂或调节剂, 同时具有抗病毒<sup>[1]</sup>、抗肿瘤<sup>[2]</sup>、抗衰老、抗辐射<sup>[3]</sup>、抗应激、抗氧化等作用。文献报道黄芪多糖对糖尿病大鼠肾脏具有保护作用<sup>[4-6]</sup>。本实验采用高脂饲料诱导制备高血脂大鼠模型, 探讨黄芪多糖对高血脂大鼠肾皮质辅酯酶的影响, 初步阐述其对肾脏保护的机制。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物

Wistar 大鼠, ♂, 购自上海市西普尔-必凯实验动物有限责任公司, 实验动物许可证号:

SCXK(沪)2008-0016。

### 1.1 材料

肌酐(Cr, 批号: 20120908)、尿素氮(BUN, 批号: 20120908)、胆固醇(TC, 批号: 20120918)、甘油三酯(TG, 批号: 20120910)、丙二醛(MDA, 批号: 20120910)、超氧化物歧化酶(SOD, 批号: 20120908)、苏木精-伊红(HE, 批号: 20120914)染色相关试剂盒等均购至南京建成生物工程研究所; 辅酯酶试剂盒(上海杰美公司, 批号: GMS50041.2); 黄芪多糖(美国泛华医药公司, 批号: 100926)。

### 1.2 高血脂大鼠模型的制备

健康 Wistar 大鼠, ♂, 40 只, 给予普通标准饲料, 适应性饲养一周后; 取 10 只大鼠作为正常对照组给予普通标准饲料, 其余大鼠给予高脂饲料(配方: 基础饲料中白糖 10%、猪油 10%、蛋黄粉 10%、胆固醇 2%), 连续喂养 8 周。给予高脂饲料大鼠分成 3 组, 每组 10 只, 分别为黄芪多糖高、低剂量组及模型组, 其中高剂量组每日腹腔

给予黄芪多糖 100 mg·kg<sup>-1</sup>，低剂量 50 mg·kg<sup>-1</sup>，模型组与正常组每日给予等量生理盐水，给药同时给予高脂饲料，连续 8 周。

### 1.3 标本收集与测定

实验进行至 8 周末，大鼠禁食 12 h，麻醉后腹主动脉取血，离心，取上清液，分别测定血清 Cr，BUN，TC，TG。取肾脏，分别测定肾组织 MDA、SOD 含量，肾脏 HE 染色，采用比色法测定肾皮质 Colipase。

### 1.4 统计学处理

数据结果用  $\bar{x} \pm s$  表示，采用 SPSS 18.0 统计分析，数据采用 *t* 检验，*P*<0.05 有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 黄芪多糖对血清 Cr、BUN 的影响

与正常对照组比较，模型组 Cr、BUN 均明显升高(*P*<0.01)。与模型组比较，黄芪多糖高、低剂量组 Cr 均显著性降低(*P*<0.01)；黄芪多糖高剂

组明显降低 BUN(*P*<0.05)，结果见表 1。

### 2.2 黄芪多糖对血脂的影响

与正常对照组比较，模型组血清 TC、TG 均显著性升高(*P*<0.01)。与模型组比较，黄芪多糖高剂量组明显降低血清 TC(*P*<0.05)；黄芪多糖能降低 TG，但无显著性差异，结果见表 1。

### 2.3 黄芪多糖对肾组织 MDA 与 SOD 的影响

与正常对照组比较，模型组肾组织 MDA 明显升高、SOD 明显下降(*P*<0.01)。与模型组比较，黄芪多糖高剂量组肾组织 MDA 明显下降、SOD 明显升高(*P*<0.05)，黄芪多糖低剂量组对 MDA 无明显影响，但能显著性升高 SOD(*P*<0.01)，结果见表 1。

### 2.4 黄芪多糖对肾皮质辅脂酶的影响

与正常对照组比较，模型组肾皮辅脂酶明显下降(*P*<0.01)。与模型组比较，黄芪多糖高、低剂量组肾皮质辅脂酶明显升高(*P*<0.01 或 *P*<0.05)，结果见表 1。

表 1 黄芪多糖对各指标的影响(*n*=10,  $\bar{x} \pm s$ )

Tab 1 Effect of APS on the different indexes(*n*=10,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	Cr/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	MDA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{mg}^{-1}$	辅脂酶/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
正常对照组	30.12±5.65	4.16±1.08	4.06±0.87	1.22±0.42	8.03±1.98	6.46±1.50	0.20±0.02
模型组	68.44±7.23 <sup>2)</sup>	7.16±1.65 <sup>2)</sup>	6.87±1.24 <sup>2)</sup>	2.21±0.65 <sup>2)</sup>	15.32±3.66 <sup>2)</sup>	4.13±1.41 <sup>2)</sup>	0.10±0.01 <sup>2)</sup>
黄芪多糖高剂量	48.33±4.87 <sup>2)4)</sup>	4.45±1.45 <sup>3)</sup>	4.75±0.98 <sup>3)</sup>	1.48±0.54	12.16±2.68 <sup>3)</sup>	5.04±1.58 <sup>1)3)</sup>	0.15±0.02 <sup>2)4)</sup>
黄芪多糖低剂量	56.53±5.58 <sup>2)4)</sup>	6.19±1.23 <sup>2)</sup>	5.75±1.15 <sup>2)</sup>	1.96±0.70	13.45±3.58 <sup>2)</sup>	5.98±1.30 <sup>4)</sup>	0.12±0.02 <sup>2)3)</sup>

注：与正常对照组比较，<sup>1)</sup>*P*<0.05，<sup>2)</sup>*P*<0.01；与模型组比较，<sup>3)</sup>*P*<0.05，<sup>4)</sup>*P*<0.01

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup>*P*<0.05, <sup>1)</sup>*P*<0.01; compared with model group, <sup>3)</sup>*P*<0.05, <sup>4)</sup>*P*<0.01

### 2.5 血清 Cr 与肾皮质辅脂酶的关系

血清 Cr 与肾皮质辅脂酶呈负相关，相关系数 *r*=-0.993 0，呈良好的负线性关系，表明肾皮质 Colipase 与肾脏损害程度呈一定的相关，同时也显示了黄芪多糖对肾脏的保护作用。结果见图 1。

### 2.6 黄芪多糖对肾组织形态学的影响

正常大鼠肾脏组织切片经 HE 染色后，肾组织正常，无异变；模型组与正常大鼠比较，肾组织挤压明显，肾小管变性较明显；黄芪多糖组未明

显改善肾损伤。结果见图 2。

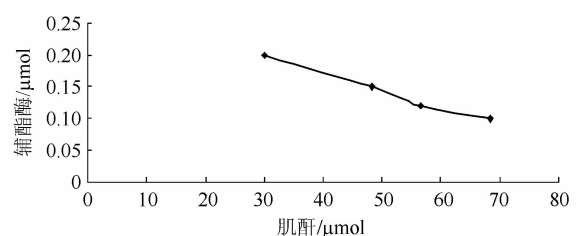


图 1 血清肌酐与肾皮质 Colipase 的线性关系图

Fig 1 Relationship of serum Cr and renal cortex colipase

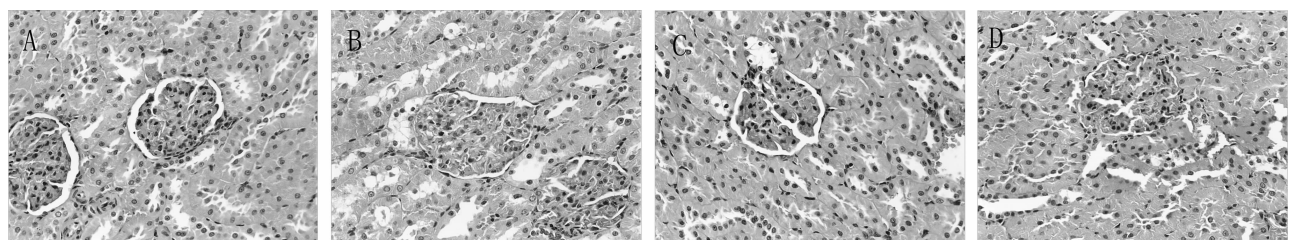


图 2 黄芪多糖对肾脏组织形态学的影响(200×)

A-正常对照组；B-模型组；C-黄芪多糖高剂量组；D-黄芪多糖低剂量组

Fig 2 Effect of APS on kidney tissue morphology(200×)

A-normal control group; B-model group; C-APS high-dose group; D-APS low-dose group

### 3 讨论

目前,关于黄芪多糖对肾脏的保护作用研究虽然已较多,但是主要是针对糖尿病肾病,如王岩岩等<sup>[7]</sup>报道黄芪多糖对糖尿病大鼠肾小管的保护作用,其不仅增加糖尿病大鼠的尿量,而且对肾小管的超微结构也有显著的改善。毛淑梅等<sup>[5]</sup>报道黄芪多糖对糖尿病大鼠具有改善肌酐清除率、尿微量白蛋白排泄率,还能改善肾脏的超微结构。但是对高血脂引起的肾损害报道较少。

本实验主要研究黄芪多糖对高脂因素引起肾脏损害的保护作用。采用高脂饲料诱导高脂大鼠,造成肾脏的脂质过氧化物产生,从而导致肾脏的损害。因此本实验主要测定了血脂、Cr、BUN等血清指标,判断高脂饲料诱导的高脂大鼠血脂情况及对肾脏损害的情况。高血脂主要使肾脏细胞膜脂质氧化,产生氧自由基损害细胞膜,导致细胞的坏死,从而造成肾脏的损害,导致肾功能的下降。同时测定了肾皮质辅脂酶,辅脂酶是胰脂肪酶(CIPs)基因编码的功能单位,当胰腺分泌该前体蛋白时,在CIPs基因的N末端断裂下肠抑素,从而形成一个成熟的蛋白辅脂酶,再进入肠道<sup>[8]</sup>。辅脂酶可协助CIPs消化食物中的脂肪<sup>[9]</sup>。文献报道高脂血症组大鼠在尿蛋白增高的同时有血清及肾组织辅脂酶明显降低,并且大鼠尿蛋白与肾组织辅脂酶浓度呈负相关。这提示高血脂具有一定肾毒性,其对肾脏的损害可能与辅脂酶的调节有关<sup>[10]</sup>。这与本实验结果一致。

本实验发现黄芪多糖可使血清Cr、BUN、TC、TG等明显降低,肾组织MDA明显降低,肾组织SOD明显升高,肾皮质辅脂酶明显升高且与血清Cr呈良好的负性相关( $r = -0.993\ 0$ )。Cr、BUN的上升表明高血脂已经对肾脏的功能造成一定的损害,而黄芪多糖可降低这2项指标;肾组织抗氧化指标的测定,表明高血脂已经对肾组织细胞膜造成一定的损害,而黄芪多糖可通过抗氧化的途径消除过氧化物,提高消除氧离子酶的活性;但黄芪多糖未能改善肾组织形态学,表明黄芪多糖虽能改善高血脂造成肾损害的功能性指标,但对病程的进展影响较小。虽然Cr和BUN与肾组织

形态学存在一定的相关性,但本实验中未明显表现出一定的相关性,可能与高血脂诱导肾损害模型特点有关:高脂血症引起的肾脏损害进展是十分缓慢的<sup>[11]</sup>。同时对于中药而言,可能需要更长的疗程或更大的剂量去改善肾组织形态学;肾皮质辅脂酶明显升高且与血清Cr呈良好的负性相关( $r = -0.993\ 0$ ),表明黄芪多糖保护肾脏的机制可能与通过促进增加肾皮质辅脂酶的表达。

### REFERENCES

- [1] ZHENG L B, WEI Q, LIU X L, et al. *In vitro* anti-viral activity of APS on CVB3 [J]. *China Pharm Guide*(中国医药指南), 2011, 9(13): 45-47.
- [2] ZHENG A H, WU G Q, XUE Q. Clinical efficacy of chemotherapy in the treatment of advanced thermal APS injection combined with intravenous non-small cell lung cancer [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med*(中华中医药学刊), 2012, 20(4): 880-883.
- [3] WANG R, ZHENG J, ZHENG W X, et al. Effect of APS on large doses of radiation injury in rat testis 60Coy interstitial cells [J]. *J Zhengzhou Univ(Med Sci)*(郑州大学学报:医学版), 2012, 47(6): 791-793.
- [4] QU YR, LIU B. Protective effect of APS on renal of diabetic rats [J]. *Acta Acad Med Zunyi*(遵义医学院院报), 2007, 30(3): 243-244.
- [5] MAO S M, LI C D, LI J J, et al. Effect of APS on renal aquaporins 2 expression and the protective effect on kidney in diabetic rats [J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2010, 30(16): 2301-2303.
- [6] KANG B, MAO S M, LI C D, et al. Protective effect of APS on diabetic rats early polyuria [J]. *Chin Pharm Bull*(中国药理学通报), 2009, 25(11): 1470-1473.
- [7] WANG Y Y, KANG B, LI G Z, et al. Protective effect of APS on diabetic rat renal tubular [J]. *Clin J Tradit Chin Med*(中医药临床杂志), 2008, 21(5): 445-447.
- [8] MILLER R, D'AGOSTINO D, ERLANSON-ALBERTSSON C, et al. Enterostatin deficiency increases serum cholesterol but does not influence growth and food intake [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2009, 297(4): 856-861.
- [9] ALVES B N, MARSHALL K, TAMANG D L, et al. Lipid-dependent cytotoxicity by the lipase PLRP2 and by PLRP2-positive cytotoxic T lymphocytes(CTLs) [J]. *Cell Biochem Funct*, 2009, 27(5): 296-308.
- [10] XIAO Y, XIE H, ZHENG M, et al. Simvastatin on kidney damage in rats protection mechanisms [J]. *Chin J Gerontol*(中国老年学杂志), 2011, 31(7): 2698-2700.
- [11] WU J, SUN M, CHEN M S, et al. Simvastatin protection hyperlipidemia mechanism of renal damage in rats [J]. *Chin J Mod Med*(中国现代医学杂志), 2006, 16(23): 3568-3570.

收稿日期: 2013-08-23