

黄杞总黄酮对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠主动脉损伤的保护作用

韦 洁, 李燕婧*, 陈晓军, 黄秋燕
(广西中医药研究院, 广西中药质量标准研究重点实验室, 广西南宁 530022)

摘要: **目的** 探讨黄杞总黄酮对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠主动脉损伤的保护作用。**方法** 高脂饲料结合腹腔注射 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯 (5 mg/kg) 诱导 GK 大鼠动脉粥样硬化后, 将其随机分为 5 组, 模型组, 二甲双胍组, 阿托伐他汀组, 黄杞总黄酮高、低剂量组, 以 Wistar 大鼠为正常对照组。各组 (除模型组和正常对照组外) 大鼠分别灌胃给予二甲双胍 (150 mg/kg)、阿托伐他汀 (10 mg/kg)、黄杞总黄酮 (500、250 mg/kg), 持续 8 周, 检测空腹血糖、HDL、LDL、TG、TC 水平。然后, 离体主动脉环灌流法评价黄杞总黄酮对离体胸主动脉舒缩功能的影响, HE 染色、Masson 染色观察主动脉病理变化, Real-time PCR 法检测主动脉 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达。**结果** 黄杞总黄酮降低空腹血糖、LDL、TG、TC 水平, 抑制去甲肾上腺素介导的主动脉收缩, 改善主动脉损伤, 下调 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。**结论** 黄杞总黄酮可通过抑制主动脉收缩和 *NF-κB* 信号通路、降低炎症因子表达来对 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠主动脉损伤起到保护作用。

关键词: 黄杞; 总黄酮; 2 型糖尿病; 动脉粥样硬化; 主动脉损伤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2018)07-1458-06
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.002

Protective effects of total flavonoids from *Engelhardtia roxburghiana* on aorta injury in rats with type 2 diabetes and complication of atherosclerosis

WEI Jie, LI Yan-jing*, CHEN Xiao-jun, HUANG Qiu-yan
(Guangxi Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine Quality Standards, Guangxi Institute of Chinese Medicine & Pharmaceutical Science, Nanning 530022, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the protective effects of total flavonoids from *Engelhardtia roxburghiana* Wall. (TFER) on aorta injury in rats with type 2 diabetes and complication of atherosclerosis. **METHODS** GK rats fed with high fat diet were intraperitoneally injected with *N*-nitro-*L*-arginine-methyl ester hydrochloride (5 mg/kg) to induce atherosclerosis, which were then randomly divided into five groups, model group, metformin group, atorvastatin group, high-dose TFER group and low-dose TFER group, Wistar rats were taken as normal control group. The rats in the various groups (except for the model group and the normal control group) were given 8-week intragastrical administration of metformin (150 mg/kg), atorvastatin (10 mg/kg), TFER (500, 250 mg/kg), respectively, after which fasting blood glucose, HDL, LDL, TG, TC levels were measured. Then the effect of TFER on diastolic and systolic function of isolated thoracic aorta was evaluated by isolated vascular perfusion method, the pathologic changes of thoracic aorta were observed by HE staining and Masson staining, and the mRNA expressions of *NF-κB p65* and *ICAM-1* in thoracic aorta were detected by real time-PCR. **RESULTS** TFER decreased fasting blood glucose, LDL, TG, TC levels, inhibited aorta contraction induced by norepinephrine, improved aorta injury, and down-regulated the mRNA expressions of *NF-κB p65* and *ICAM-1*. All the differences had statistical significances ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **CONCLUSION** TFER can exhibit protective effects on aorta injury in rats with type 2

收稿日期: 2017-11-24
基金项目: 广西中药质量标准研究重点实验室青年骨干创新基金资助项目 (桂中重自 201508)
作者简介: 韦 洁 (1988—), 女, 硕士, 助理研究员, 从事中药药理学研究。Tel: 18776762005, E-mail: abedefgwj@126.com
* 通信作者: 李燕婧 (1979—), 女, 副主任药师, 从事中药药理学研究。Tel: 13878126053, E-mail: 124756736@qq.com

diabetes and complication of atherosclerosis by inhibiting aorta contraction and NF- κ B signal pathway, and decreasing expressions of inflammatory factors.

KEY WORDS: *Engelhardtia roxburghiana* Wall. ; total flavonoids; type 2 diabetes; atherosclerosis; aorta injury

糖尿病是严重威胁人类健康的慢性病之一，其主要危害在于血管并发症，包括大血管、微血管病变。研究表明，70% ~ 80% 2 型糖尿病患者的主要死亡原因并非糖尿病本身，而是心血管疾病并发症，如冠心病、脑中风等^[1-2]。同时，患者常伴随一些心血管疾病危险因素，通过推动动脉粥样硬化的形成，最终加速心血管并发症的发生^[3]，这些因素包括高血糖、胰岛素抵抗、脂质紊乱、氧化应激、炎症反应、晚期糖基化终末产物等^[4-5]。其中，以核转录因子 (NF- κ B) 信号通路为主的血管炎性反应是糖尿病心血管并发症病理变化中的重要指标，其所调控表达的众多细胞因子、黏附因子和趋化因子成为血管病变的重要标记物^[6-7]。

课题组前期证实，黄杞总黄酮 (TFER) 在四氧嘧啶致小鼠糖尿病模型中发挥了明显的降糖作用，并在多种血栓模型中有良好的抗血栓作用^[8-9]。此外，该成分还能改善急性血瘀大鼠血液流变高黏性，降低游离脂肪酸 (FFA)、高密度脂蛋白 (HDL)、低密度脂蛋白 (LDL)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 水平^[10]。因此，本实验中选择自发性 2 型糖尿病动物—GK 大鼠，采用高脂饲料及腹腔注射 *N*-硝基-*L*-精氨酸甲酯 (*L*-NAME) 共同诱导 2 型糖尿病合并动脉粥样硬化 (T2DM/AS) 模型，探究黄杞总黄酮对大鼠主动脉损伤的保护作用机制，为其改善糖尿病血管病变提供实验依据。

1 材料

1.1 动物及饲料 清洁级雄性 Goto-Kakisaki (GK) 大鼠和 SPF 级 Wistar 大鼠均购于上海斯莱克实验动物有限公司，动物许可证号 SCXK (沪) 2012-0002。普通饲料由广西中医药研究院提供；高脂饲料组成为猪油 10%、胆固醇 1%、猪胆盐 0.2%、鸡蛋黄 5%、丙硫氧嘧啶 0.07%、普通饲料 83.73%，由广西中医药研究院自制。饲养温度保持在 20 ~ 25 ℃，相对湿度在 55% 左右，动物自由进食饮水，按每日 12 h 进行昼夜循环。

1.2 试药 黄杞 *Engelhardtia roxburghiana* Wall. 叶采自广西上思，经广西中医药研究院中药所专家鉴定为正品。黄杞总黄酮由广西中医药研究院化学所提取制备，并进行质量控制^[11]。盐酸二甲双胍

片 (中美上海施贵宝制药有限公司，批号 AA62812)；阿托伐他汀钙片 (辉瑞制药有限公司，批号 L80727)；胆固醇、猪胆粉、丙硫氧嘧啶、*L*-NAME 均购自上海源叶生物科技有限公司；重酒石酸去甲肾上腺素 (NE) (上海禾丰制药有限公司)；水合氯醛 (国药集团化学试剂有限公司)；HDL、LDL、TG、TC 试剂盒 (南京建成生物工程研究所)；苏木素伊红 (HE) 染色试剂盒、Masson 三色染色试剂盒 (北京雷根生物技术有限公司)；RNA 抽提试剂盒、PrimeScript 反转录试剂盒、SYBR 定量试剂盒、琼脂糖凝胶 (日本宝生物工程株式会社)。大鼠 β -actin 引物，正向 5'-GGAGAT-TACTGCCCTGGCTCHCTA-3'，反向 5'-GACT-CHATCHGTACTCHCTGCTTGCTG-3'；大鼠 NF- κ B p65 引物，正向 5'-CGACGTATTGCTGTGCCTTCH-3'，反向 5'-TTGAGATCTGCCCAGGTGGTA -3'；大鼠 ICAM-1 引物，正向 5'-GCTTCHTGCAC-CATCHACTGTGTA-3'，反向 5'-ATGAGGTTCHTT-GCCCACCTG-3'，均由宝生物工程 (大连) 有限公司合成。

1.3 仪器 Accu-Chek Active 血糖仪 (美国罗氏公司)；生物机能试验系统 (成都泰盟科技有限公司)；高速冷冻离心机 (德国 Hettich 科学仪器公司)；Multiskan GO 酶标仪 (美国赛默飞世尔科技公司)；Gel Doc XR + 紫外凝胶成像仪 (美国 Bio-Rad 公司)；7300 实时荧光定量 PCR 仪 (美国 Applied Biosystems 公司)；水平电泳仪 (北京六一仪器厂)；石蜡包埋机、组织切片机、光学显微镜 (德国徕卡公司)。

2 方法

2.1 模型建立 取 GK 大鼠给予高脂饲料喂养 4 周，同时在第 1 ~ 14 天腹腔注射一氧化氮合酶 (NOS) 抑制剂 *L*-NAME (5 mg/kg)，以诱导动脉粥样硬化形成^[12]。在第 4 周结束时测定空腹血糖，取空腹血糖值 > 11.1 mmol/L 的大鼠进行实验。

2.2 分组及给药 将造模大鼠按空腹血糖水平随机分为模型组，二甲双胍组 (150 mg/kg)，阿托伐他汀组 (10 mg/kg)，黄杞总黄酮高、低剂量组 (500、250 mg/kg)，每组 8 只，继续给予高脂饲料喂养；另取 8 只 Wistar 大鼠作为正常对照组，给予

普通饲料喂养。分组后，正常对照组、模型组大鼠灌胃给予等量蒸馏水，其他各组灌胃给予相应剂量药物，均持续 8 周。

2.3 血清学指标测定 在给药第 2、4、6、8 周末大鼠尾静脉取血，测定空腹血糖。于第 8 周末腹主动脉取血，离心后测定血清 HDL、LDL、TG、TC 水平。

2.4 胸主动脉病理检查 第 8 周末取部分胸主动脉，冰上除去周围组织及腔内积血，4% 多聚甲醛固定，脱水、透明、石蜡包埋、切片，按 HE 染色试剂盒和 Masson 三色染色试剂盒说明书分别进行 HE、Masson 染色，观察病理变化。

2.5 胸主动脉 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达检测 第 8 周末取部分胸主动脉，冰上除去周围组织及腔内积血，将主动脉放入 RNA 液中保存，用于总 RNA 抽提和检测。以正常组织作为阴性对照，β-actin 作为内标，通过 2^{-ΔΔCt} 法进行相对定量分析。

2.5.1 cDNA 合成 灭菌无酶 EP 管中依次加入胸主动脉组织提取物总 RNA、gDNA Eraser、5 g × DNA Eraser Buffer、Rnase Free dH₂O，42 ℃ 下反应 2 min，4 ℃ 下保持，去除基因组 DNA。然后，依次加入上述反应液、PrimeScript RT Enzyme Mix1、RT primer Mix、5 × primescript Buffer 2、Rnase Free dH₂O，37 ℃ 下反应 15 min，85 ℃ 下反应 5 s，4 ℃ 下保持，进行逆转录反应。

2.5.2 PCR 反应 在灭菌无酶 EP 管中依次加入逆转录反应液、SYBR Premix Ex Taq II、PCR F-Primer、PCR R-Primer、ROX Reference Dye、Rnase Free dH₂O。采用两步法进行 PCR 扩增，β-actin、*NF-κB p65*、*ICAM-1* 反应条件为 95 ℃ 下预变性 30 s，95 ℃ 下 5 s，60 ℃ 下 31 s，扩增 40 个循环。

2.6 离体胸主动脉舒缩功能检测 取模型组大鼠，小心摘取胸主动脉，置于盛有预先通有 O₂ 的冰冷

K-H 液平皿中，除去血管腔内积血，分离并除去血管周围脂肪及结缔组织，剪成 3 mm × 4 mm 动脉环，通过上下钢丝悬挂连接张力换能器，接入生物机能实验系统。然后，给予动脉环 1 g 的前负荷进行平衡，以 60 mmol/L KCl 预收缩血管，张力变化在 1 g 以上为可利用血管，洗脱至基线后开始实验，考察在 NE (1 × 10⁻⁵ mol/L) 预收缩的情况下，黄杞总黄酮 (6.7 × 10⁻⁵、2 × 10⁻⁴、6 × 10⁻⁴、1.8 × 10⁻³、5.4 × 10⁻³、1.62 × 10⁻² mg/mL) 对离体血管的舒缩作用，对照组给予等量生理盐水。

2.7 统计学分析 采用 SPSS 16.0 软件进行处理，数据以 ($\bar{x} \pm s$) 表示，多组样本均数的两两比较采用单因素方差分析，方差齐性采用 Dunnet-*t* 检验，方差不齐采用非参数检验；两组独立样本均数比较采用独立样本 *t* 检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 黄杞总黄酮对大鼠血糖、血脂的影响 表 1 显示，与正常对照组比较，模型组大鼠血糖水平显著升高 (*P* < 0.01)；与模型组比较，给药第 2 ~ 8 周二甲双胍组、黄杞总黄酮高剂量组血糖水平显著下降 (*P* < 0.05，*P* < 0.01)，而给药第 4 ~ 8 周黄杞总黄酮低剂量组血糖水平显著下降 (*P* < 0.01)。表 2 显示，给药第 8 周模型组大鼠 HDL、LDL、TC 水平显著升高，与正常对照组比较有显著差异 (*P* < 0.01)；与模型组比较，阿托伐他汀组、黄杞总黄酮各剂量组可显著降低 LDL、TG、TC 水平 (*P* < 0.05，*P* < 0.01)。

3.2 黄杞总黄酮对大鼠胸主动脉病理变化的影响 图1、2 显示，模型组大鼠胸主动脉内膜层呈现一定肿胀，并伴有内皮裸露和纤维排列紊乱等病理变化，并且中膜层胶原纤维异常增殖。给药 8 周后，黄杞总黄酮各剂量组均能显著改善主动脉搏管内膜肿胀、胶原纤维异常增殖等病理变化。

表 1 黄杞总黄酮对大鼠血糖的影响 ($\bar{x} \pm s$ ，*n* = 8)

Tab. 1 Effect of TFER on blood glucose of rats ($\bar{x} \pm s$ ，*n* = 8)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	血糖/(mmol·L ⁻¹)				
		第 0 周	第 2 周	第 4 周	第 6 周	第 8 周
正常对照组	—	6.88 ± 0.34	7.14 ± 0.40	6.48 ± 0.35	6.56 ± 0.86	6.62 ± 0.68
模型组	—	12.42 ± 0.64 ^{▲▲}	13.14 ± 0.57 ^{▲▲}	13.82 ± 0.58 ^{▲▲}	14.64 ± 0.58 ^{▲▲}	15.82 ± 0.92 ^{▲▲}
二甲双胍组	150	11.96 ± 0.86	11.96 ± 0.73 [#]	10.84 ± 0.40 ^{###}	9.92 ± 0.18 ^{##}	9.18 ± 0.23 ^{##}
阿托伐他汀组	10	12.10 ± 0.80	12.70 ± 0.52	12.98 ± 0.70	13.82 ± 0.58	14.62 ± 0.74
黄杞总黄酮高剂量组	500	12.14 ± 0.82	12.06 ± 0.76 [#]	11.52 ± 0.72 ^{##}	10.52 ± 1.07 ^{##}	9.82 ± 0.81 ^{##}
黄杞总黄酮低剂量组	250	12.02 ± 0.69	12.54 ± 0.62	11.90 ± 1.05 ^{##}	11.28 ± 1.09 ^{##}	10.66 ± 1.38 ^{##}

注：与正常对照组比较，^{▲▲}*P* < 0.01；与模型组比较，[#]*P* < 0.05，^{###}*P* < 0.01

表 2 黄杞总黄酮对大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)
Tab. 2 Effect of TFER on blood lipid of rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	HDL/(mmol·L ⁻¹)	LDL/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	—	0.65 ± 0.13	0.62 ± 0.06	2.30 ± 0.39	1.82 ± 0.24
模型组	—	2.19 ± 0.42 ^{▲▲}	4.07 ± 0.52 ^{▲▲}	2.64 ± 0.44	8.37 ± 0.31 ^{▲▲}
二甲双胍组	150	1.87 ± 0.15	2.97 ± 0.39 ^{##}	2.08 ± 0.40	7.39 ± 0.97
阿托伐他汀组	10	2.03 ± 0.09	2.76 ± 0.40 ^{##}	1.27 ± 0.33 ^{##}	7.10 ± 0.42 ^{##}
黄杞总黄酮高剂量组	500	1.76 ± 0.26	3.09 ± 0.54 [#]	1.42 ± 0.36 ^{##}	6.91 ± 0.99 [#]
黄杞总黄酮低剂量组	250	1.59 ± 0.23 [#]	2.97 ± 0.40 ^{##}	1.89 ± 0.17 ^{##}	7.16 ± 0.81 [#]

注:与正常对照组比较,▲▲ $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

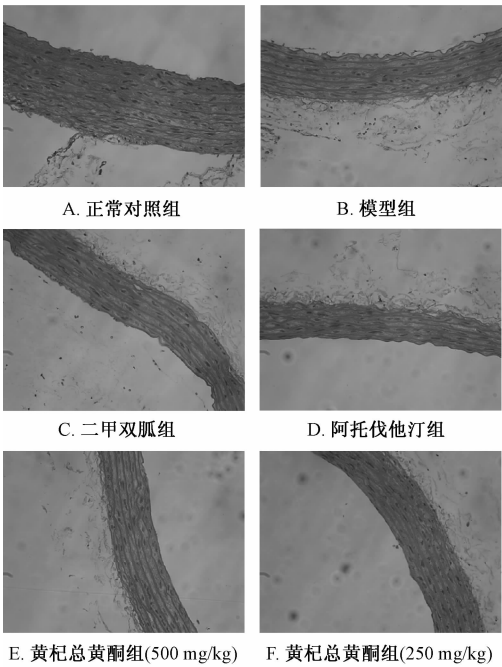


图 1 大鼠胸主动脉 HE 染色 (200 ×)
Fig. 1 HE staining of thoracic aortas of rats (200 ×)

3.3 黄杞总黄酮对大鼠 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达的影响 图 3 显示,与正常对照组比较,模型组 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达均显著增加;与模型组比较,二甲双胍组、阿托伐他汀组、黄杞总黄酮各剂量组两者 mRNA 表达均显著下调 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

3.4 黄杞总黄酮对大鼠离体胸主动脉收缩功能的影响 图 4 显示,与正常对照组比较,不同质量浓度黄杞总黄酮均可显著舒张由 NE 介导的血管收缩反应 ($P < 0.01$)。

4 讨论

在糖尿病并发动脉粥样硬化疾病中,脂质代谢异常导致血液流动不畅,引起血管内皮损伤,从而通过血小板黏附、巨噬细胞浸润、脂质过氧化等过程产生一系列血管炎症反应,加剧血管粥样斑块形成^[13-14],其中脂质代谢异常和内皮损伤是主动脉

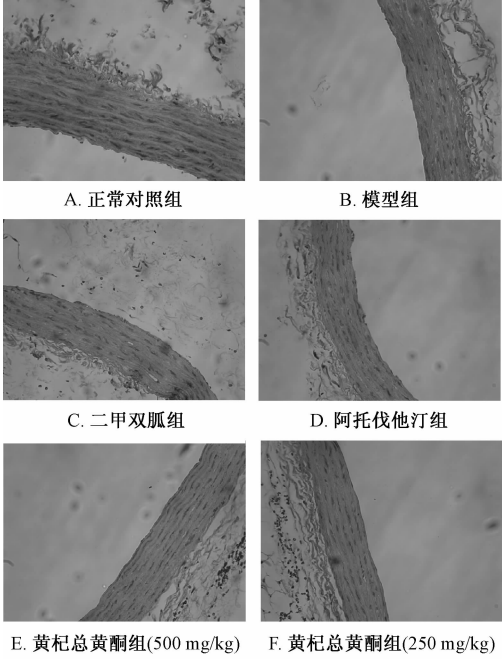
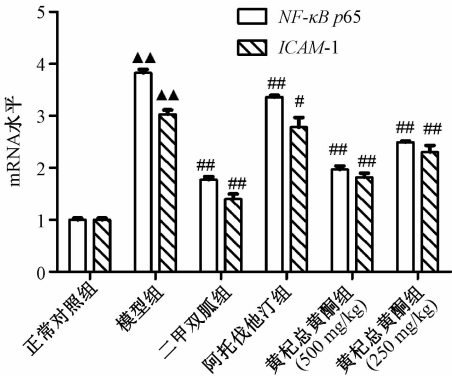
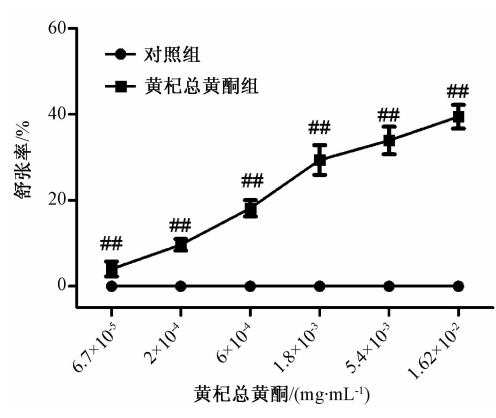


图 2 大鼠胸主动脉 Masson 染色 (200 ×)
Fig. 2 Masson staining of thoracic aortas of rats (200 ×)



注:与正常对照组比较,▲▲ $P < 0.01$;与模型组比较,[#] $P < 0.05$,^{##} $P < 0.01$

图 3 黄杞总黄酮对大鼠 *NF-κB p65*、*ICAM-1* mRNA 表达的影响
Fig. 3 Effects of TFER on *NF-κB p65*, *ICAM-1* mRNA expressions in rats



注：与对照组比较，##*P* < 0.01

图 4 黄杞总黄酮对大鼠主动脉收缩的影响
Fig. 4 Effect of TFER on aorta contraction of rats

功能改变的病理基础。本实验结果显示，黄杞总黄酮可在降糖的基础上同时降低血清 LDL、TG、TC 水平，有助于减轻因脂质代谢异常而引起的血管脂质过氧化损伤。

随着糖尿病病情的发展，以主动脉为主的大血管常出现血管重构，表现为血管壁增厚、胶原纤维化、内径增加等^[15]，本实验结果与上述结论一致。HE、Masson 染色结果显示，给药 8 周后，黄杞总黄酮各剂量组均能显著改善主动脉血管内膜肿胀、胶原纤维异常增殖等病理变化，延缓了糖尿病主动脉重构的进程。

然后，采用糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠的离体血管环实验来考察黄杞总黄酮对 NE 介导的主动脉收缩反应的抑制作用。结果显示，该成分可显著抑制血管收缩，可改善糖尿病合并动脉粥样硬化时主动脉的僵硬程度。

多项研究表明，以 NF-κB 炎性信号为主的血管炎性反应在动脉粥样硬化进程中起着重要作用^[16-17]，它通过调节众多基因（如 ICAM-1、TNF-α、IL-6、VCAM-1 等）的表达来触发炎症因子风暴和免疫反应^[12]。ICAM-1 是一种细胞黏附分子，主要表达于血管内皮细胞上，可介导单核细胞向血管内皮炎症部位的黏附、渗出，从而损伤血管内皮^[18]。本实验发现，在糖尿病合并动脉粥样硬化大鼠的胸主动脉中检测出 NF-κB p65 亚基及其所调控的黏附分子 ICAM-1 过表达，与多项研究结果一致。同时，黄杞总黄酮可明显下调胸主动脉 NF-κB p65、ICAM-1 mRNA 表达，表明该成分可能参与了主动脉炎性损伤的调控，通过抑制 NF-κB 炎性信号、减少下游炎性因子表达来达到减轻血管内皮炎

性损伤的作用，这对动脉粥样硬化、高血压等糖尿病并发症的治疗具有积极意义。鉴于血管内皮损伤在动脉粥样硬化形成过程中的重要作用，今后将开展黄杞总黄酮对血管内皮保护作用机制的研究。

参考文献：

[1] Beckman J A, Creager M A, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management [J]. *JAMA*, 2002, 287 (19) : 2570-2581.

[2] 陈冯梅, 郭志荣, 武 鸣, 等. 腰围和 BMI 动态变化对 2 型糖尿病发病的影响 [J]. *中华预防医学杂志*, 2015, 49 (12) : 1092-1097.

[3] Tabas I, Williams K J, Borén J. Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications [J]. *Circulation*, 2007, 116 : 1832-1844.

[4] Menini S, Iacobini C, Ricci C, *et al.* Protection from diabetes-induced atherosclerosis and renal disease by *D*-carnosine-octylester: effects of early *vs* late inhibition of advanced glycation end-products in Apoe-null mice [J]. *Diabetologia*, 2015, 58 (4) : 845-853.

[5] Rask-Madsen C, King G L. Proatherosclerotic mechanisms involving protein kinase C in diabetes and insulin resistance [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25 (3) : 487-496.

[6] Funk S D, Yurdagul A Jr, Orr A W. Hyperglycemia and endothelial dysfunction in atherosclerosis: lessons from type 1 diabetes [J]. *Int J Vasc Med*, 2012, 2012 (22) : 569654.

[7] Natarajan R, Nadler J L. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004, 24 (9) : 1542-1548.

[8] 钟正贤, 周桂芬, 陈学芬, 等. 黄杞总黄酮的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2000, 11 (6) : 495-496.

[9] 李燕婧, 袁志林, 钟正贤, 等. 罗汉茶总黄酮抗血栓形成作用的实验研究 [J]. *中国中医药科技*, 2015, 22 (1) : 36-38.

[10] 钟正贤, 周桂芬, 陈学芬, 等. 黄杞总黄酮活血化瘀作用研究 [J]. *广西中医药*, 1999, 22 (4) : 45-48.

[11] 覃兰芳, 赖发祥, 刘布鸣, 等. 特色壮药材罗汉茶质量标准研究 [J]. *中医药导报*, 2012, 18 (11) : 76-77.

[12] 衡先培, 黄苏萍, 程心玲, 等. 丹括方干预糖尿病动脉粥样硬化大鼠糖脂代谢及氧化应激研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33 (2) : 244-251.

[13] Spence J D, Perkins D G, Kline R L, *et al.* Hemodynamic modification of aortic atherosclerosis. Effects of propranolol *vs* hydralazine in hypertensive hyperlipidemic rabbits [J]. *Atherosclerosis*, 1984, 50 (3) : 325-333.

[14] Hansson G K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352 (16) : 1685-1695.

[15] 呼永河, 侯 君, 郑德志, 等. 参芪复方对糖尿病模型大鼠血管病变的保护作用及机制 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34 (9) : 1078-1085.

[16] Kempe S, Kestler H, Lasar A, *et al.* NF-kappaB controls the

global pro-inflammatory response in endothelial cells: evidence for the regulation of a pro-atherogenic program[J]. *Nucleic Acids Res*, 2005, 33(16): 5308-5319.

[17] Wang X, Chen Q, Pu H, *et al.* Adiponectin improves NF- κ B-mediated inflammation and abates atherosclerosis progression in

apolipoprotein E-deficient mice[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15: 33.

[18] Muller W A. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration[J]. *Annu Rev Pathol*, 2011, 6: 323-344.

保元排毒丸对单侧输尿管梗阻大鼠 TGF- β 1、Smad3、Smad7 表达的影响

王身菊，张玲，朱美凤，唐丽君，郑宏香，陈岱*
(南京中医药大学附属常州市中医医院，江苏常州 213000)

摘要：目的 观察保元排毒丸对单侧输尿管梗阻（UUO）大鼠 TGF- β 1、Smad3、Smad7 表达的影响。**方法** 48 只大鼠随机分为假手术组，UUO 组，厄贝沙坦组，保元排毒丸低、中、高剂量组，每组 8 只。假手术组和 UUO 组大鼠灌胃生理盐水，其他组大鼠灌胃相应药物 14 d。末次灌胃 24 h 后，Masson 染色观察肾组织病理变化，Western blot、RT-PCR 分别检测 TGF- β 1、Smad3、Smad7 蛋白、mRNA 表达。**结果** 与 UUO 组比较，保元排毒丸各剂量组和厄贝沙坦组肾纤维化程度明显减轻（ $P < 0.01$ ），TGF- β 1、Smad3 表达明显降低（ $P < 0.05$ ），Smad7 表达明显升高（ $P < 0.05$ ）。**结论** 保元排毒丸可通过下调 TGF- β 1、Smad3 表达，上调 Smad7 表达来延缓 UUO 大鼠肾纤维化。

关键词：保元排毒丸；单侧输尿管梗阻（UUO）；TGF- β 1；Smad3；Smad7

中图分类号：R285.5 文献标志码：A 文章编号：1001-1528(2018)07-1463-05
doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2018.07.003

Effects of Baoyuan Paidu Pills on the expressions of TGF- β 1, Smad3 and Smad7 in rats with unilateral ureteral obstruction

WANG Shen-ju, ZHANG Ling, ZHU Mei-feng, TANG Li-jun, ZHENG Hong-xiang, CHEN Dai*
(Changzhou TCM Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Changzhou 213000, China)

ABSTRACT: AIM To investigate the effects of Baoyuan Paidu Pills (BPP) on the expressions of TGF- β 1, Smad3 and Smad7 in rats with unilateral ureteral obstruction (UUO). **METHODS** Forty-eight rats were randomly divided into six groups, sham-operation group, UUO group, irbesatan group, high-dose BPP group, medium-dose BPP group, low-dose BPP group, with eight rats in each group. The rats in the sham-operation group and UUO group were intragastrically administrated with normal saline, which in the other groups were intragastrically administrated with corresponding drugs for fourteen days. The pathological changes of renal tissue were observed by Masson staining after 24 h of last intragastric administration. The protein and mRNA expressions of TGF- β 1, Smad3 and Smad7 were detected by Western blot and RT-PCR, respectively. **RESULTS** The various BPP dose groups and irbesatan group displayed their superiority to the UUO group in terms of significantly reduced renal fibrosis degree（ $P < 0.01$ ）, significantly decreased expressions of TGF- β 1 and Smad3（ $P < 0.05$ ）, and significantly

收稿日期：2018-01-15
基金项目：江苏省常州市科技局项目（CJ20160042）
作者简介：王身菊（1971—），女，博士，主任中医师，从事肾脏病的中西医结合治疗和研究工作。Tel: 13815025618, E-mail: shen-juwang@163.com
* 通信作者：陈岱（1962—），男，主任医师，从事肾脏病的临床治疗和研究工作。Tel: 13506110116, E-mail: czyysnked116@163.com