

葛花总黄酮通过 Nrf2/HO-1 信号通路对 1 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用

罗 影¹, 左中夫², 程 雪¹, 张 俏³, 刘 畅¹, 闵连秋¹

(1. 锦州医科大学附属第一医院神经内科一病区, 辽宁 锦州 121001; 2. 锦州医科大学解剖学教研室, 辽宁 锦州 121001; 3. 锦州医科大学附属第一医院神经内科三病区, 辽宁 锦州 121001)

摘要: **目的** 研究葛花总黄酮对 1 型糖尿病大鼠肾脏的保护作用。**方法** 50 只大鼠腹腔注射 55 mg/kg 链脲佐菌素诱导 1 型糖尿病模型, 随机分为模型组, 葛花总黄酮低、中、高剂量组 (50、100、200 mg/kg), 二甲双胍组 (75 mg/kg), 灌胃给药 12 周, 另取 10 只正常大鼠作为正常对照组。12 周后, 检测各组大鼠血糖、血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、丙二醛 (MDA) 水平及超氧化物歧化酶 (SOD) 活性, HE 染色观察大鼠肾脏病理改变, 免疫组织化学染色、Western blot 检测大鼠肾脏核因子 NF-E2 相关因子 (Nrf2)、血红素氧合酶-1 (HO-1) 蛋白表达。**结果** 与正常对照组比较, 模型组大鼠血糖、Scr、BUN、MDA 水平及 Nrf2 表达增加, SOD 活性及 HO-1 表达降低; 给予葛花总黄酮后, 上述指标均有所改善, 以 100、200 mg/kg 剂量更明显。**结论** 葛花总黄酮可通过降低血糖、增强机体抗氧化能力来改善 1 型糖尿病大鼠肾脏损伤, 其机制可能是激活 Nrf2/HO-1 信号通路。

关键词: 葛花总黄酮; 1 型糖尿病; Nrf2/HO-1 信号通路; 氧化应激

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)11-3178-05

doi: 10. 3969/j. issn. 1001-1528. 2021. 11. 047

糖尿病肾病人群逐年增加^[1], 其主要致病因素为高血糖、高血压和胆固醇水平^[2]。氧化应激为机体的抗氧化系统失衡, 为糖尿病肾病的重要发病机制之一。因此, 控制血糖水平及抑制氧化应激反应对防治糖尿病肾病尤为重要^[3-5]。核因子 NF-E2 相关因子 (nuclear factor erythroid-2-related factor-2, Nrf2) 与氧化应激密切相关, Nrf2 对调节氧化应激所引发的细胞损伤修复过程尤为重要^[5-6]。过量的活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 会导致 Nrf2/Kelch 样 ECH 相关蛋白-1 (Keap1) 复合物的破坏, 进而与 Keap1 解耦联, 调节体内的氧化应激失衡^[7]。Nrf2 的激活会上调其下游关键的抗氧化酶血红素氧合酶-1 (heme oxygenase-1, HO-1) 的表达, 进而拮抗体内的氧化应激反应^[8]。

随着中医药的发扬光大, 天然中药提取物在治疗糖尿病肾病中扮演重要的角色^[9-10]。葛花为传统中药, 又名葛条花, 可清热消渴。葛花总黄酮为葛花的有效活性成分之一。现代药理学发现, 葛花总黄酮能降低血糖并发挥强大的抗氧化功能^[11]。研究发现, 葛花总黄酮可有效降低 1 型糖尿病 (T1DM) 小鼠血糖及清除氧自由基, 缓解糖尿病导致的认知功能损伤^[12]。然而, 葛花总黄酮对 T1DM 大鼠肾脏的影响尚不清楚。本研究通过链脲佐菌素 (streptozotocin, STZ) 制备 T1DM 模型, 从氧化应激方面考

虑葛花总黄酮对 T1DM 大鼠肾脏的缓解作用, 为糖尿病肾病的防治提供新的可能药物。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 SD 大鼠 60 只, 购自锦州医科大学实验动物中心, 实验动物生产许可证号 SCXK (辽) 2009-2017, 体质量 180~220 g。实验操作遵循国家《实验动物管理条例》。

1.2 试剂 盐酸二甲双胍 (中美上海施贵宝制药有限公司, 批号 02000913, 0.5 g/片); 葛花总黄酮 (由锦州医科大学化学实验室提供, 纯度大于 85%), 溶于蒸馏水中配成所需要质量浓度。STZ (美国 Sigma 公司); 兔抗大鼠 Nrf2、兔抗大鼠 HO-1、小鼠抗大鼠 β -actin (英国 Abcam 公司); HE 染色试剂盒、荧光二抗、Western blot 二抗 (上海碧云天生物科技有限公司); MDA、SOD 检测试剂盒 (北京索莱宝科技有限公司)。

1.3 仪器 酶标仪 (美国 Thermo 公司); 荧光倒置显微镜 (日本 Olympus 公司); 石蜡切片机 (德国 SLEE 公司); 水平电泳仪 (美国 Bio-Rad 公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 SD 大鼠稳定 2 周后按 55 mg/kg 剂量腹腔一次性注射 STZ, 72 h 后尾静脉采血测血糖, 将血糖浓度

收稿日期: 2020-01-09

基金项目: 中国博士后科学基金项目 (2017M612870); 辽宁省自然科学基金项目 (201602340, 201602273)

作者简介: 罗 影 (1979—), 女, 主管护师, 研究方向为糖尿病肾病。Tel: 13898356110, E-mail: 909119778@qq.com

网络出版日期: 2021-04-09

网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210409.1151.002.html>

大于 16.7 mmol/L 者定为 1 型糖尿病大鼠模型, 随机分成 5 组, 分别为模型组, 葛花总黄酮低剂量组 (50 mg/kg)、中剂量组 (100 mg/kg)、高剂量组 (200 mg/kg), 二甲双胍组 (75 mg/kg), 另取 10 只正常大鼠作为正常对照组, 成模 1 周后灌胃给药, 每天 1 次, 剂量依据文献 [12-13] 及本课题组预实验。

2.2 标本采集及指标测定 实验过程中检测大鼠空腹血糖, 处死前取血离心, 分离得到的血清在-20℃下冻存, 待测 Scr、BUN 水平。12 周后, 每组取 5 只大鼠, 固定后处死, 取出肾脏, 石蜡包埋、切片, 进行 HE 染免疫组织化学染色; 另各组取 5 只大鼠肾脏, 依据质量加蛋白裂解液, 冰上剪碎, 在 4℃下离心 25 min 后取上清, -20℃保存用于 Western blot 检测。

2.3 血清指标检测 空腹血糖、Scr、BUN 水平检测采用全自动生化分析仪, MDA 水平、SOD 活性检测采用 ELISA 试剂盒, 具体步骤按照相关说明书执行。

2.4 HE 染色 固定石蜡包埋制备的切片脱蜡后, PBS 洗 3 次, 苏木素浸染 2 min, 自来水冲洗, 伊红浸染 1 min, 自来水冲洗, 脱水透明后封片, 拍照观察。

2.5 大鼠肾脏 Nrf2 表达检测 固定石蜡包埋制备的切片脱蜡后, PBS 洗 3 次, 加入 3% H₂O₂, 在室温下静置 12 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min, 3% 山羊血清室温孵育 30 min, 不洗, 滴加兔抗大鼠 Nrf2 (1:600), 在 4℃下过夜, PBS 洗 3 次, 每次 3 min。滴加二抗, 在室温下静置 30 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min, 滴加 SABC 试剂, 在室温下静置 30 min, PBS 洗 3 次, 每次 3 min, DAB 显色, 复染、脱水、透明封片后在 200 倍视野下每张切片随机挑选 6 个部位拍照, 以棕黄色为判断阳性表达的标准, 应用 Image J 软件分析同视野下阳性细胞与总细胞数的比值, 作为 Nrf2 表达阳性率。

2.6 大鼠肾脏 Nrf2、HO-1 相对表达检测 采用 BCA 法检测蛋白浓度, 电泳时加入 15 μL 样品, 在 120 V 下电泳, 转膜后 1% BSA 封闭 2 h, 加入一抗 (Nrf2, 1:8 000; HO-1, 1:10 000), 在 4℃下孵育过夜, TBST 洗 4 次, 每次 5 min, 加入二抗室温 2 h, TBST 洗 4 次, 每次 5 min, ECL 显影, 以 β-actin 为内参, 采用 Image J 软件分析灰度值。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 19.0 软件进行处理, 数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较采用单因素方差分析。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 葛花总黄酮对大鼠血糖的影响 治疗后, 与正常对照组比较, 模型组大鼠血糖升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 葛花总黄酮各剂量组及二甲双胍组大鼠血糖降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 并呈剂量依赖性, 以 100、200 mg/kg 剂量作用更明显, 见表 1。

3.2 葛花总黄酮对大鼠 Scr、BUN 水平的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠 Scr、BUN 水平升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 葛花总黄酮各剂量组及二甲双胍组大鼠 Scr、

BUN 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 以 100、200 mg/kg 剂量作用更明显, 见表 2。

表 1 葛花总黄酮对大鼠血糖的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	造模前血糖/ (mmol·L ⁻¹)	造模 12 周后血糖/ (mmol·L ⁻¹)
正常对照组	6.51±0.54	6.97±0.83**
模型组	6.65±0.76	21.16±1.24
葛花总黄酮 50 mg/kg 组	6.38±0.58	19.15±1.31*
葛花总黄酮 100 mg/kg 组	6.53±0.48	15.37±0.98**
葛花总黄酮 200 mg/kg 组	6.47±0.62	10.34±0.84**
二甲双胍 75 mg/kg 组	6.49±0.55	8.39±0.77**

注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

表 2 葛花总黄酮对大鼠 Scr、BUN 水平的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	Scr/(μmol·L ⁻¹)	BUN/(mmol·L ⁻¹)
正常对照组	27.91±1.06**	6.86±0.62**
模型组	48.64±1.68	18.09±0.88
葛花总黄酮 50 mg/kg 组	46.22±1.27*	17.16±0.71*
葛花总黄酮 100 mg/kg 组	38.36±1.21**	13.81±0.75**
葛花总黄酮 200 mg/kg 组	32.79±1.08**	8.39±0.60**
二甲双胍 75 mg/kg 组	28.65±1.46**	7.05±0.57**

注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3.3 葛花总黄酮对大鼠肾脏病理学的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾小球体积增大, 细胞外基质增生, 并可见肾小管上皮细胞水肿; 与模型组比较, 葛花总黄酮 100、200 mg/kg 组及二甲双胍组上述情况有所改善, 见图 1。

3.4 葛花总黄酮对大鼠氧化应激的影响 与正常组比较, 模型组大鼠血清 MDA 水平升高 ($P<0.01$), SOD 活性降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 葛花总黄酮各剂量组及二甲双胍组大鼠 MDA 水平降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), SOD 活性增加 ($P<0.05$, $P<0.01$), 见表 3。

表 3 葛花总黄酮对大鼠氧化应激的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)
正常对照组	3.54±0.62**	94.23±3.42**
模型组	10.62±1.03	41.73±2.44
葛花总黄酮 50 mg/kg 组	9.39±0.97*	43.17±2.03*
葛花总黄酮 100 mg/kg 组	7.17±0.88**	65.22±2.49**
葛花总黄酮 200 mg/kg 组	5.83±0.63**	86.27±3.10**
二甲双胍 75 mg/kg 组	9.08±0.86*	45.23±2.46*

注: 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3.5 葛花总黄酮对大鼠肾组织 Nrf2 表达的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾组织 Nrf2 表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 葛花总黄酮 100、200 mg/kg 组大鼠肾组织 Nrf2 表达升高 ($P<0.01$), 见图 2、表 4。

3.6 葛花总黄酮对大鼠肾组织 Nrf2、HO-1 表达的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠肾组织 Nrf2 表达升高 ($P<0.01$), HO-1 表达降低 ($P<0.01$); 与模型组比较, 葛花总黄酮 100、200 mg/kg 组 Nrf2、HO-1 表达均升高 ($P<0.01$), 见图 3、表 4。

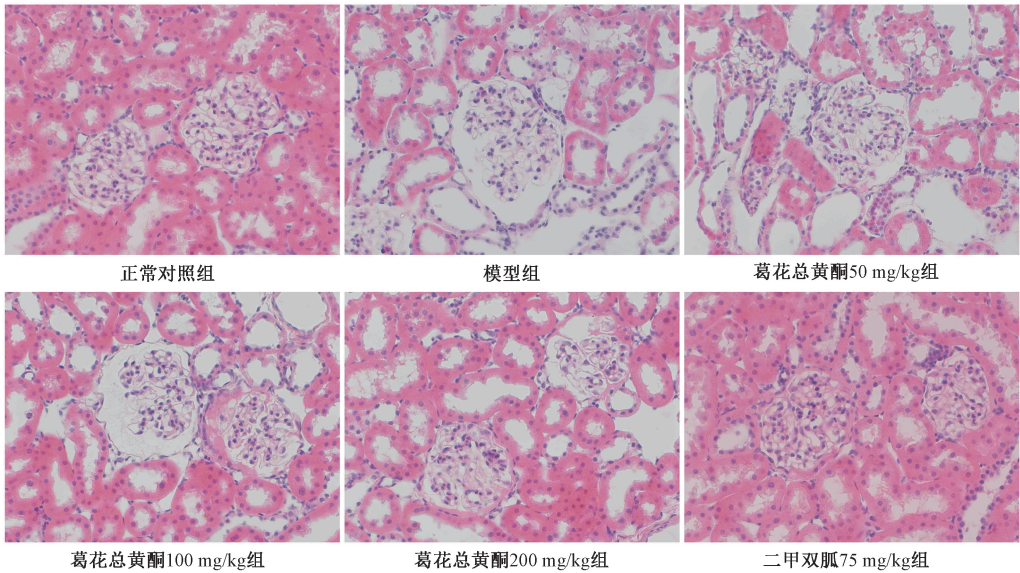


图 1 葛花总黄酮对大鼠肾脏组织结构的影响（HE 染色，×400）

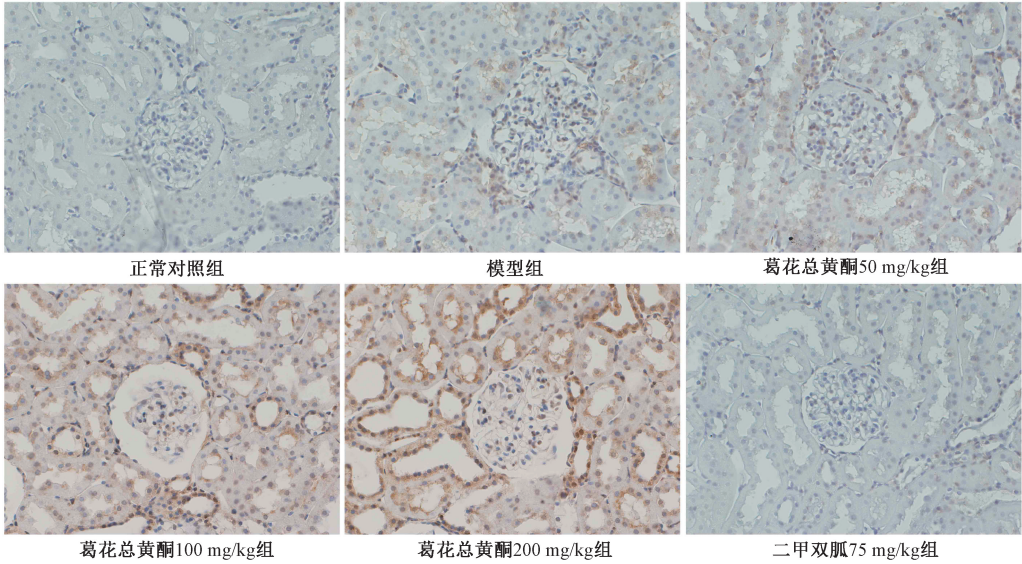


图 2 各组大鼠肾脏组织 Nrf2 表达（免疫组织化学染色，×400）

表 4 葛花总黄酮对大鼠肾组织 Nrf2、HO-1 表达的影响（ $\bar{x}\pm s$ ， $n=5$ ）

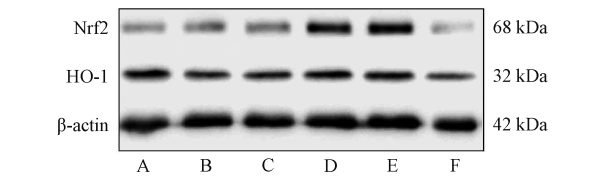
组别	免疫组化		Western blot	
	Nrf2 阳性率/%	(Nrf2/ β -actin)/%	(HO-1/ β -actin)/%	
正常对照组	4.22 $\pm$ 0.57 **	5.47 $\pm$ 0.59 **	32.70 $\pm$ 2.44 **	
模型组	11.94 $\pm$ 1.25	13.07 $\pm$ 1.16	14.09 $\pm$ 1.22	
葛花总黄酮 50 mg/kg 组	12.41 $\pm$ 1.26	13.14 $\pm$ 1.20	14.18 $\pm$ 1.32	
葛花总黄酮 100 mg/kg 组	36.29 $\pm$ 2.31 **	38.91 $\pm$ 2.55 **	28.08 $\pm$ 2.11 **	
葛花总黄酮 200 mg/kg 组	46.82 $\pm$ 2.61 **	48.13 $\pm$ 2.73 **	30.46 $\pm$ 2.40 **	
二甲双胍 75 mg/kg 组	11.46 $\pm$ 1.30	12.47 $\pm$ 1.12	13.78 $\pm$ 2.23	

注:与模型组比较,** $P<0.01$ 。

4 讨论

预计至 2025 年，全球糖尿病人群将高达 3 亿^[14]。糖尿病肾病为糖尿病常见并发症，会引起肾结构异常，如系膜扩张、肾小球硬化、氧化应激和炎症失衡等^[15]，为肾功能不全患者致病的重要原因^[16]。因此，探索一种更安全的

治疗糖尿病肾病的药物尤为重要。糖尿病肾病状态下，高糖血症、炎症因子等可引起活性氧族（ROS）堆积，进而加重糖尿病肾病^[17]，而外源性给予抗氧化应激药物可对糖尿病肾病产生保护作用及减缓糖尿病肾病的发生发展^[6, 18]。在本实验中，发现葛花总黄酮 100、200 mg/kg 组



注：A 为正常对照组，B 为模型组，C 为葛花总黄酮 50 mg/kg 组，D 为葛花总黄酮 100 mg/kg 组，E 为葛花总黄酮 200 mg/kg 组，F 为二甲双胍 75 mg/kg 组。

图 3 各组大鼠肾组织 Nrf2、HO-1 表达

及二甲双胍 75 mg/kg 组可降低 T1DM 大鼠血糖、血肌酐和血尿素氮水平，同时 HE 染色显示大鼠肾组织损伤程度明显减轻，以上结果提示，本实验设计合理，动物模型稳定，能够验证葛花总黄酮对 T1DM 大鼠的预防保护作用。

近年来研究发现，Nrf2 信号通路对包括糖尿病肾病在内的多种以氧化应激为主要发病机制的疾病都具有保护作用。因此，在糖尿病肾病中通过诱导 Nrf2 治疗的理论是有说服力的，动物研究明确支持这种方法的有效性^[19]。许多研究表明，Nrf2 激活剂，无论是合成的还是天然的，都能在糖尿病和小鼠模型中提供肾脏保护，改善蛋白尿、肾氧化损伤、炎症、基质沉积、纤维化和组织病理学损伤^[20-22]。一些 Nrf2 激动剂也存在于一些传统上与肾脏健康相关的中药制剂、茶叶和东方食物来源中^[23-24]。Mittal 等^[25]证实，激活 Nrf2 通路后可减轻糖尿病小鼠肾功能不全及氧化应激水平。本研究发现，T1DM 大鼠肾脏 Nrf2 表达有所增加，这可能为肾脏对抗氧化应激的适应性反应，然而 HO-1 表达却降低，这可能与氧化应激反应过度消耗了自身 Nrf2/HO-1 通路激活而上调的 HO-1，进而引起氧化应激损伤。而给予葛花总黄酮治疗后，葛花总黄酮 100、200 mg/kg 组抗氧化能力增加，MDA 水平降低，SOD 活性增加，同时大鼠肾脏 Nrf2、HO-1 表达增加，提示葛花总黄酮在一定程度上可以激活 Nrf2 的表达，上调 HO-1 的表达，进而对抗 T1DM 大鼠肾脏损伤。本研究中，二甲双胍对 Nrf2/HO-1 通路的调节作用并不明显，这可能由于二甲双胍并不通过该通路调节 T1DM 大鼠肾脏损伤，而主要通过调节腺苷酸活化蛋白激酶（AMP activated protein kinase, AMPK）、磷酸化 p38 丝裂原活化蛋白激酶（phosphorylated p38 mitogen-activated protein kinase, p-p38MAPK）等通路对发挥防治糖尿病肾病的作用^[26]。

综上所述，葛花总黄酮可通过降低 T1DM 大鼠血糖、血肌酐和血尿素氮水平，增强大鼠抗氧化能力进而缓解 T1DM 大鼠肾脏损伤，其机制可能与降低血糖和激活 Nrf2/HO-1 信号通路有关。当然，T1DM 发病机制复杂，葛花总黄酮对调控此信号通路进而对 T1DM 大鼠肾脏损伤的防治效果有待进一步深入探讨。

参考文献：

[1] Xu Y, Zhang Q, Luo D, *et al.* Low molecular weight fucoidan ameliorates the inflammation and glomerular filtration function of diabetic nephropathy [J]. *J Appl Phycol*, 2017, 29 (1) :

531-542.
[2] Xie R, Zhang H, Wang X Z, *et al.* The protective effect of betulinic acid (BA) diabetic nephropathy on streptozotocin (STZ) -induced diabetic rats[J]. *Food Funct*, 2017, 8(1) : 299-306.
[3] El-Horany E S, Abd-Ellatif R N, Watany M, *et al.* NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patients[J]. *Int Union Bio Mol Life*, 2017, 69(8) : 623-630.
[4] Cheng Y L, Liu C, Cui Y, *et al.* Sporidiobolus parosseus wall-broken powder ameliorates oxidative stress in diabetic nephropathy in type-2 diabetic mice by activating the Nrf2/ARE pathway[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(15) : 8394-8403.
[5] Hong Y A, Lim J H, Kim M Y, *et al.* Extracellular superoxide dismutase attenuates renal oxidative stress through the activation of AMPK in diabetic nephropathy[J]. *Antioxid Redox Sign*, 2017, 28(17) : 1543-1561.
[6] 马世江, 靳 玫, 沈长波, 等. 海洋天然产物 Epoxysorbicillinol 通过诱导 Nrf2 核转位对 APP/PS1 转基因 AD 小鼠的保护作用 [J]. *中成药*, 2017, 39 (10) : 2171-2175.
[7] Alloul-Ramdhani M, Tensen C P, El Ghalbzouri A. Performance of the N/TERT epidermal model for skin sensitizer identification *via* Nrf2-Keap1-ARE pathway activation [J]. *Toxicol In Vitro*, 2014, 28(5) : 982-989.
[8] Basu A, Roy S S, Bhattacharjee A, *et al.* Vanadium (Ⅲ) - L-cysteine protects cisplatin-induced nephropathy through activation of Nrf2/HO-1 pathway[J]. *Free Radical Res*, 2015, 50(1) : 1-17.
[9] 李瑞杰, 张素英, 李瑞静, 等. 银杏叶提取物对早期糖尿病肾病大鼠肾脏保护作用机制研究 [J]. *中国中医急症*, 2019, 28(3) : 475-478.
[10] 马 珍, 黄丹民, 张卫华, 等. 波叶青牛胆提取物对糖尿病肾病小鼠药效及急性毒性 [J]. *中成药*, 2015, 37 (1) : 6-12.
[11] 艾 明, 杨 芳, 孙 明, 等. 葛花总黄酮对糖尿病小鼠视网膜 MDA、SOD 的影响 [J]. *临床眼科杂志*, 2012, 20 (4) : 374-376.
[12] 李 阔, 王丽轩, 姬春雪, 等. 葛花总黄酮对 1 型糖尿病小鼠脑内氧化应激及认知功能的影响 [J]. *广东医学*, 2016, 37(5) : 665-669.
[13] 王晓芹, 邓小燕, 晓 斌, 等. 茶多酚通过降脂、抗炎、抗氧化以及调控 TGF-β/Smad 信号通路缓解 2 型糖尿病 [J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(3) : 46-50.
[14] Mahendran G, Thamotharan G, Sengottuvelu S, *et al.* Anti-diabetic activity of *Swertia corymbosa* (Griseb.) Wight ex C. B. Clarke aerial parts extract in streptozotocin induced diabetic rats[J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(3) : 1175-1183.
[15] Huang L, Khardori R. Pathogenesis of diabetic nephropathy managing diabetic nephropathies in clinical practice [M]. Switzerland: Springer International Publishing, 2017.
[16] Aldemir O, Turgut F, Gokce C. The association between

methylation levels of targeted genes and albuminuria in patients with early diabetic kidney disease[J]. *Renal Failure*, 2017, 39(1): 597-601.

[17] Sha J, Sui B, Su X, *et al.* Alteration of oxidative stress and inflammatory cytokines induces apoptosis in diabetic nephropathy[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5): 7715-7723.

[18] Civantos E, Bosch E, Ramirez E, *et al.* Sitagliptin ameliorates oxidative stress in experimental diabetic nephropathy by diminishing the miR-200a/Keap-1/Nrf2 antioxidant pathway [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2017, 10(6): 207-222.

[19] Bao L, Li J, Zha D, *et al.* Chlorogenic acid prevents diabetic nephropathy by inhibiting oxidative stress and inflammation through modulation of the Nrf2/HO-1 and NF-κB pathways[J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 54(1): 245-253.

[20] Al-Waili N, Al-Waili H, Al-Waili T, *et al.* Natural antioxidants in the treatment and prevention of diabetic nephropathy; a potential approach that warrants clinical trials [J]. *Redox Rep*, 2017, 22(3): 99-118.

[21] Cui W, Min X, Xu X, *et al.* Role of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 3797802.

[22] Sun W, Liu X, Zhang H, *et al.* Epigallocatechin gallate upregulates NRF2 to prevent diabetic nephropathy *via* disabling KEAP1[J]. *Free Radical Bio Med*, 2017, 108(7): 840-857.

[23] Cai H, Liu F, Zuo P, *et al.* Practical application of antidiabetic efficacy of *Lycium barbarum* polysaccharide in patients with type 2 diabetes[J]. *Med Chem*, 2015, 11(4): 383-390.

[24] Sun Q, Meng Q, Jiang Y, *et al.* Protective effect of ginsenoside Rb1 against intestinal ischemia-reperfusion induced acute renal injury in mice [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e80859.

[25] Mittal R, Kumar A, Singh D P, *et al.* Ameliorative potential of rutin in combination with nimesulide in STZ model of diabetic neuropathy: targeting Nrf2/HO-1/NF-κB and COX signalling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2017, 26(3): 755-768.

[26] 余 丹. 二甲双胍对糖尿病肾病的保护作用及其抗氧化应激机制[J]. *临床与病理杂志*, 2017, 37(4): 862-867.

丹参酮 IIA 对反复流产小鼠模型蜕膜组织、胎盘膜联蛋白 A5 表达的影响

段志颖¹, 童星丽², 黄紫微¹, 谈 勇^{2*}

(1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210029; 2. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 探讨丹参酮 IIA 对反复流产小鼠模型子宫蜕膜组织、胎盘膜联蛋白 A5 (AnxA5) 的影响。**方法** DBA/2 与 CBA/J 交配为 RSA 小鼠, 随机分为模型组, 低、中、高剂量组 (丹参酮 IIA), 西药组 (阿司匹林), 中西药结合组 (丹参酮低剂量+阿司匹林), 每组 8 只; BALB/c 与 CBA/J 交配为正常妊娠小鼠, 作为正常组, 共 10 只。正常组、模型组小鼠给予同体积含 0.4% 二甲亚砷、1% 羧甲基纤维素的蒸馏水灌胃, 其余组给予同体积对应药物灌胃, 14 d 后取材, 统计小鼠胚胎丢失率, ELISA 检测血清雌二醇 (E2)、凝血酶原 (PT)、孕酮 (P) 水平, Western blot、免疫组织化学 (IHC) 检测膜联蛋白 A5 (AnxA5) 表达。**结果** 与正常组比较, 模型组胚胎丢失率升高 ($P<0.01$), 蜕膜组织、胎盘组织中 AnxA5 表达降低 ($P<0.05$); 与模型组比较, 治疗组胚胎丢失率降低 ($P<0.05$), 蜕膜组织、胎盘组织中 AnxA5 表达升高 ($P<0.05$)。**结论** 丹参酮 IIA 能上调反复流产小鼠子宫蜕膜、胎盘组织中 AnxA5 表达, 改善子宫、胎盘血供情况, 降低胚胎丢失率。

关键词: 丹参酮 IIA; 反复流产; 蜕膜组织; 胎盘; 膜联蛋白 A5

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)11-3182-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.11.048

收稿日期: 2020-05-20

基金项目: 江苏省创新课题科研计划 (KYCX19_1206); 江苏省中医院院级课题 (K2018y69)

作者简介: 段志颖 (1992—), 女, 硕士生, 从事不孕症等相关研究。E-mail: duanzhiyingnjucm@163.com

* 通信作者: 谈 勇 (1956—), 女, 教授, 主任中医师, 从事不孕症、辅助生殖技术等相关研究。E-mail: xijun1025@163.com