

红花清肝十三味丸对急性肝损伤大鼠的影响

卢任玲^{1,2}, 马丽杰²

(1. 山东药品食品职业学院, 山东 威海 264210; 2. 内蒙古医科大学, 内蒙古 呼和浩特 010059)

摘要: **目的** 探讨红花清肝十三味丸对急性肝损伤大鼠的影响。**方法** 48 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、水飞蓟宾组 (0.1 g/kg) 及红花清肝十三味丸低、中、高剂量组 (0.25、0.5、1 g/kg), 连续灌胃 8 d, 末次给药 1 h 后, 除正常组外, 各组大鼠注射四氯化碳-花生油溶液以建立急性肝损伤模型。生化法测定血清 ALT、ALP、TP 及肝脏 MDA 水平, ELISA 法检测肝组织 CAT、GSH-Px 水平, HE 染色观察肝脏病理变化, 流式细胞术检测肝细胞凋亡率, Western blot 法检测 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS、caspase-3、cleaved caspase-3 的蛋白表达。**结果** 与模型组比较, 红花清肝十三味丸组大鼠肝组织损伤程度明显改善; ALT、ALP、MDA 水平, 肝细胞凋亡率, TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS、cleaved caspase-3 蛋白表达降低 ($P<0.01$), 并且中、高剂量组 CAT、GSH-Px 活性升高 ($P<0.01$)。**结论** 红花清肝十三味丸通过抑制氧化损伤、炎症反应和凋亡过程改善大鼠急性肝损伤, 从而发挥保肝效应。

关键词: 红花清肝十三味; 急性肝损伤; CCl₄; 凋亡

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)02-0564-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2022.02.043

急性肝损伤通常是由于微生物感染、滥用药物、过度饮酒等造成的肝功能突然异常, 是肝硬化和肝癌的主要始动因素。若未及时治疗会迅速恶化, 可能会发展成为急性肝衰竭^[1]。目前国内外尚无理想的治疗肝损伤药物, 因此开发及筛选有效药物逆转肝损伤的发生发展已成为目前研究的热点。临床上针对急性肝损伤, 多采用保肝降酶等治疗方案, 以改善其临床症状, 促进机体恢复。随着中医药现代化研究进展, 中药在治疗急性肝损伤起到了很好的临床疗效, 逐渐成为研究热点^[2-3]。

红花清肝十三味丸出自《中国医学百科全书·蒙医学》, 是由红花、牛黄、紫檀香 3 味主药, 水牛角、木香、梔子、川楝子、诃子、麦冬等 10 味辅药组成的中药复方制剂。蒙医认为, 该复方中的君药红花可以清肝热, 调经、活血消肿; 梔子、紫檀香可以清血热; 银朱可以清脉热; 水牛角可以清热、凉血、解毒; 麦冬可以清希拉热。各药合用对治疗肝热症及肝功能减退有很好的疗效^[4]。研究证明, 红花清肝十三味丸在临床治疗慢性脂肪性肝炎、慢性乙型肝炎疗效显著^[5-6]。然而, 在治疗急性肝损伤方面的研究仍然匮乏。本研究旨在建立 CCl₄ 诱导的急性肝损伤模型, 研究红花清肝十三味丸对急性肝损伤大鼠的保护作用, 并初步探究其作用机制, 为临床合理用药提供依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠 48 只, 体质量 (200 $\pm$ 20) g, 购自中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心, 动物生产合格证号 SCXK-(军) 2012-0004, 温度 20~25 $^{\circ}\text{C}$, 相对湿度 40%~70%, 每天光照 12 h, 自由摄食饮水。

1.2 试剂与药物 红花清肝十三味丸 (批号 168172) 购自内蒙古蒙药股份有限公司; 水飞蓟宾胶囊 (批号 H20040299) 购自天士力制药集团。谷丙转氨酶 (ALT, 批号 C009-3-1)、碱性磷酸酶 (ALP, 批号 A059-1-1)、总蛋白 (TP, 批号 A095-2-1)、丙二醛 (MDA, 批号 A003-1-2)、过氧化氢酶 (CAT, 批号 A007-1-1) 检测试剂盒购自南京建成生物工程研究所; 谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px, 批号 BC1195) 检测试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司; TNF- α (批号 ab6671)、IL-6 (批号 ab208113)、iNOS (批号 ab3523)、caspase-3 (批号 ab13847)、cleaved caspase-3 (批号 ab2302) 抗体购自英国 Abcam 公司; IL-1 β (批号 12703s) 购自美国 Cell Signaling Technology 公司。

1.3 药物配制 药物研磨成细粉后过筛, 加 1% 吐温 80 研磨均匀, 加蒸馏水溶解并稀释, 分别配成质量浓度为 0.025、0.05、0.1 g/mL 的红花清肝十三味丸灌胃液和质量浓度为 0.01 g/mL 的水飞蓟宾灌胃液, 用前摇匀。将 CCl₄ 与花生油按 1:1 比例混匀, 配制造模液。

1.4 仪器 CTR6000 荧光显微镜 (德国 Leica 公司); Centrifuge 5415R 低温高速离心机 (德国 Eppendorf 公司); Tanon-5200 化学发光成像分析仪 (北京原平皓生物技术公司); Multiskan MK3 酶标仪、HM355S 全自动石蜡切片机 (美国 Thermo 公司)。

2 方法

2.1 分组及给药 48 只大鼠适应性喂养 1 周后, 随机分为正常对照组, 模型组, 红花清肝十三味丸低、中、高剂量组 (0.25、0.5 g、1 g/kg, 分别相当于临床成人日用量

收稿日期: 2020-03-19

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (81360676)

作者简介: 卢任玲 (1993—), 女, 硕士, 从事中蒙药理学研究。Tel: (0631) 6086520, E-mail: 584872289@qq.com

0.5、1、2 倍的等量),水飞蓟宾组 (0.1 g/kg), 每组 8 只, 正常对照组和模型组灌胃给予蒸馏水, 其余各组大鼠灌胃给予相应药物, 给药量均为 1 mL/100 g, 每天 1 次, 持续 8 d。

2.2 模型的建立 末次灌胃给药 1 h 后, 正常对照组大鼠腹腔注射 1 mL/kg 的花生油, 模型组、给药组大鼠注射同样剂量的造模液, 给药量均为 0.1 mL/100 g。大鼠禁食不禁水 24 h 后, 水合氯醛麻醉处死, 剥离肝脏。

2.3 生化指标检测 按照试剂盒说明, 将各组血液以 3 500 r/min 离心 10 min, 取上清液, 检测血清 ALT、ALP、TP 水平; 取大鼠肝脏, 制备肝组织匀浆, 检测 MDA 水平及 CAT、GSH-Px 活性。

2.4 肝组织形态学检测 取大鼠肝脏右小叶组织于 10% 福尔马林固定后, 经组织脱水、透蜡、包埋、切片、脱脂脱蜡后苏木精-伊红 (HE) 染色, 在光学显微镜下观察肝组织结构改变。

2.5 肝细胞凋亡率检测 取少量新鲜大鼠肝组织加入胰酶, 恒温 37 ℃ 消化 30 min, 10% 胎牛血清终止消化, 收集细胞悬液, 800 r/min 离心 5 min, 弃上清, 加入 PBS 洗涤 2 次, 弃上清, 加膜联蛋白 V-碘化丙啶 (Annexin V-PI)

进行联合染色, 上机检测凋亡率。

2.6 肝组织炎症、凋亡蛋白检测 采用 Western blot 法。取大鼠肝脏组织, 加入预冷的 RIPA 裂解液提取蛋白后测定其浓度, SDS-PAGE 凝胶分离蛋白并转移至 NC 膜上, 脱脂奶粉封闭 1 h, 加入一抗稀释液, 4 ℃ 冰箱过夜; TBST 洗涤 3 次, 加入二抗稀释液, 室温孵育 1 h, TBST 洗涤 3 次, 加入 ECL 发光液显影和定影, 使用 Tanon-5200 化学发光成像分析仪扫描, 统计灰度值并计算相对表达量。以 β -actin 为内参, 结果以待测因子与 β -actin 条带灰度值的相对比值表示 (待测因子正常组比值为 1)。

2.7 统计学分析 通过 SPSS 13.0 软件进行处理, 计量资料均以 ($\bar{x}\pm s$) 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 红花清肝十三味丸对大鼠肝功能指标的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠血清 ALT、ALP 水平升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 红花清肝十三味丸组、水飞蓟宾组大鼠两者水平降低 ($P<0.01$); 急性肝损伤后, 各组大鼠血清 TP 水平无显著差异 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 红花清肝十三味丸对大鼠肝功能指标的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	ALT/(U·L ⁻¹)	ALP/(U·L ⁻¹)	TP/(U·L ⁻¹)
正常对照组	—	11.10±1.98	18.29±2.43	53.85±3.26
模型组	—	57.55±5.02 ^{##}	33.38±4.49 ^{##}	51.02±5.89
红花清肝十三味丸低剂量组	0.25	34.31±4.11 ^{**}	27.29±5.68 ^{**}	50.55±3.56
红花清肝十三味丸中剂量组	0.5	30.49±4.31 ^{**}	24.82±3.78 ^{**}	51.76±3.61
红花清肝十三味丸高剂量组	1	29.24±3.52 ^{**}	21.70±2.80 ^{**}	53.01±3.52
水飞蓟宾组	0.1	33.23±3.52 ^{**}	25.99±3.58 ^{**}	52.05±3.97

注:与正常对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

3.2 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏氧化应激指标的影响 与正常对照组比较, 模型组大鼠肝脏组织中 MDA 水平升高 ($P<0.01$), CAT、GSH-Px 活性降低 ($P<0.01$); 与模型组

比较, 红花清肝十三味丸组、水飞蓟宾组大鼠肝脏 MDA 水平降低 ($P<0.01$), 红花清肝十三味丸中、高剂量组和水飞蓟宾组大鼠 CAT、GSH-Px 活性升高 ($P<0.01$), 见表 2。

表 2 红花清肝十三味丸对大鼠脏氧化应激指标的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)	CAT/(U·mg ⁻¹)	GSH-Px/(U·mg ⁻¹)
正常对照组	—	2.33±0.23	167.62±8.56	70.95±7.26
模型组	—	5.53±0.55 ^{##}	81.47±7.29 ^{##}	40.79±5.33 ^{##}
红花清肝十三味丸低剂量组	0.25	4.71±0.38 ^{**}	85.91±6.81	42.74±6.89
红花清肝十三味丸中剂量组	0.5	3.81±0.39 ^{**}	133.36±8.50 ^{**}	68.16±7.96 ^{**}
红花清肝十三味丸高剂量组	1	3.26±0.42 ^{**}	159.00±15.91 ^{**}	74.56±7.18 ^{**}
水飞蓟宾组	0.1	4.21±0.36 ^{**}	163.22±16.35 ^{**}	73.21±6.82 ^{**}

注:与正常对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

3.3 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏组织形态学的影响 如图 1 所示, 正常对照组大鼠肝脏小叶结构清晰, 小叶肝板排列整齐, 未见明显炎症; 模型组肝小叶结构紊乱, 中央静脉周围多数融合坏死, 多数肝细胞肿胀呈气球样变, 易见凋亡小体, 窦细胞反应活跃, 伴混合性炎细胞浸润; 而红花清肝十三味丸组和水飞蓟宾组肝小叶损伤程度明显改善, 中央静脉周围小坏死灶和凋亡小体明显减少, 炎细胞浸润明显减轻。

3.4 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏炎症指标的影响 与正

常对照组比较, 模型组大鼠肝组织 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、iNOS 的蛋白表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 红花清肝十三味丸组、水飞蓟宾组四者蛋白表达降低 ($P<0.01$), 并呈剂量依赖性, 见表 3、图 2。

3.5 红花清肝十三味丸对大鼠肝细胞凋亡的影响 如表 4、图 2 所示, 与正常对照组比较, 模型组大鼠肝组织 cleaved caspase-3 表达升高 ($P<0.01$); 与模型组比较, 红花清肝十三味丸组大鼠肝组织 cleaved caspase-3 表达降低 ($P<0.01$), 但各组 caspase-3 蛋白表达无显著差异 ($P>0.05$)。

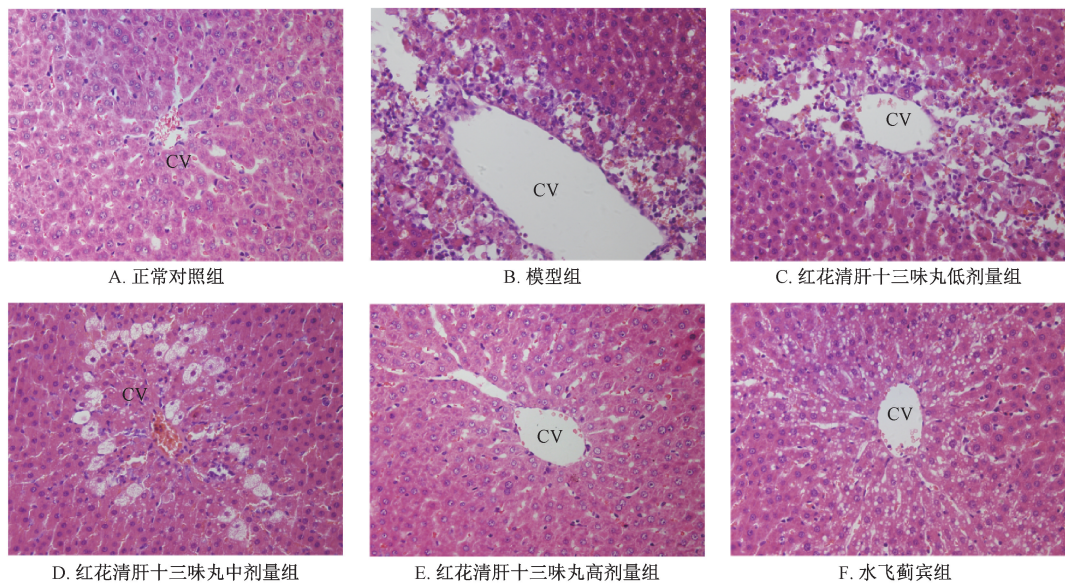
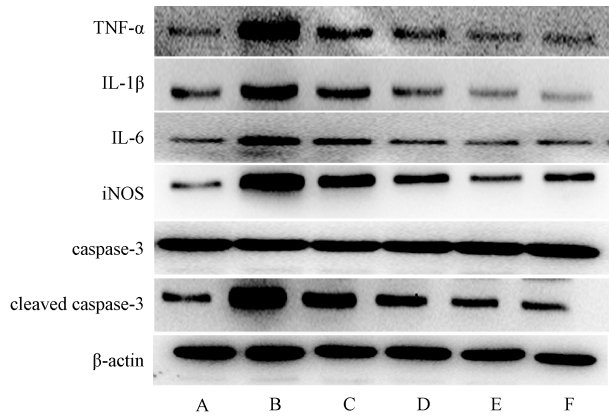


图 1 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏组织形态学的影响

表 3 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏炎症指标的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	TNF- α	IL-1 β	IL-6	iNOS
正常对照组	—	1.00 $\pm$ 0.05	1.00 $\pm$ 0.10	1.00 $\pm$ 0.06	1.00 $\pm$ 0.29
模型组	—	16.00 $\pm$ 0.90 ^{##}	3.92 $\pm$ 0.42 ^{##}	8.58 $\pm$ 0.97 ^{##}	12.41 $\pm$ 1.62 ^{##}
红花清肝十三味丸低剂量组	0.25	2.81 $\pm$ 0.16 ^{**}	1.38 $\pm$ 0.10 ^{**}	3.03 $\pm$ 0.40 ^{**}	7.10 $\pm$ 0.66 ^{**}
红花清肝十三味丸中剂量组	0.5	1.94 $\pm$ 0.15 ^{**}	0.99 $\pm$ 0.07 ^{**}	1.16 $\pm$ 0.09 ^{**}	4.17 $\pm$ 0.47 ^{**}
红花清肝十三味丸高剂量组	1	1.15 $\pm$ 0.14 ^{**}	0.86 $\pm$ 0.09 ^{**}	1.10 $\pm$ 0.06 ^{**}	1.31 $\pm$ 0.14 ^{**}
水飞蓟宾组	0.1	1.24 $\pm$ 0.21 ^{**}	0.78 $\pm$ 0.12 ^{**}	1.12 $\pm$ 0.11 ^{**}	2.38 $\pm$ 0.23 ^{**}

注:与正常对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。



注: A 为正常对照组, B 为模型组, C 为红花清肝十三味丸低剂量组, D 为红花清肝十三味丸中剂量组, E 为红花清肝十三味丸高剂量组, F 为水飞蓟宾组。

图 2 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏炎症和凋亡蛋白表达的影响

表 5、图 3 显示,与正常对照组比较,模型组大鼠肝细胞凋亡率升高 ($P<0.01$);与模型组比较,红花清肝十三味丸组和水飞蓟宾组肝细胞凋亡率降低 ($P<0.01$)。

4 讨论

肝脏作为人体中最大的消化腺,在机体解毒和主代谢中的作用举足轻重^[7]。近年来,中药材被广泛用于治疗肝

表 4 红花清肝十三味丸对大鼠肝脏凋亡蛋白的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	caspase-3	cleaved caspase-3
正常对照组	—	1.00 $\pm$ 0.09	1.00 $\pm$ 0.07
模型组	—	1.02 $\pm$ 0.09	6.70 $\pm$ 0.60 ^{##}
红花清肝十三味丸低剂量组	0.25	0.95 $\pm$ 0.14	3.97 $\pm$ 0.28 ^{**}
红花清肝十三味丸中剂量组	0.5	1.03 $\pm$ 0.14	2.46 $\pm$ 0.18 ^{**}
红花清肝十三味丸高剂量组	1	1.02 $\pm$ 0.04	1.08 $\pm$ 0.12 ^{**}
水飞蓟宾组	0.1	1.06 $\pm$ 0.04	0.95 $\pm$ 0.16 ^{**}

注:与正常对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

表 5 红花清肝十三味丸对大鼠肝细胞凋亡率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

组别	剂量/($\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$)	凋亡率/%
正常对照组	—	15.87 $\pm$ 1.91
模型组	—	56.49 $\pm$ 2.53 ^{##}
红花清肝十三味丸低剂量组	0.25	41.12 $\pm$ 2.59 ^{**}
红花清肝十三味丸中剂量组	0.5	31.74 $\pm$ 2.38 ^{**}
红花清肝十三味丸高剂量组	1	15.94 $\pm$ 1.73 ^{**}
水飞蓟宾组	0.1	15.72 $\pm$ 1.67 ^{**}

注:与正常对照组比较,^{##} $P<0.01$;与模型组比较,^{**} $P<0.01$ 。

病。红花清肝十三味丸作为蒙医传统药方,在保肝方面具有极高的药用价值^[8]。CCl₄可诱导产生大量自由基,破坏肝细胞膜,导致膜通透性增强,最终引起血清 ALT 和 ALP

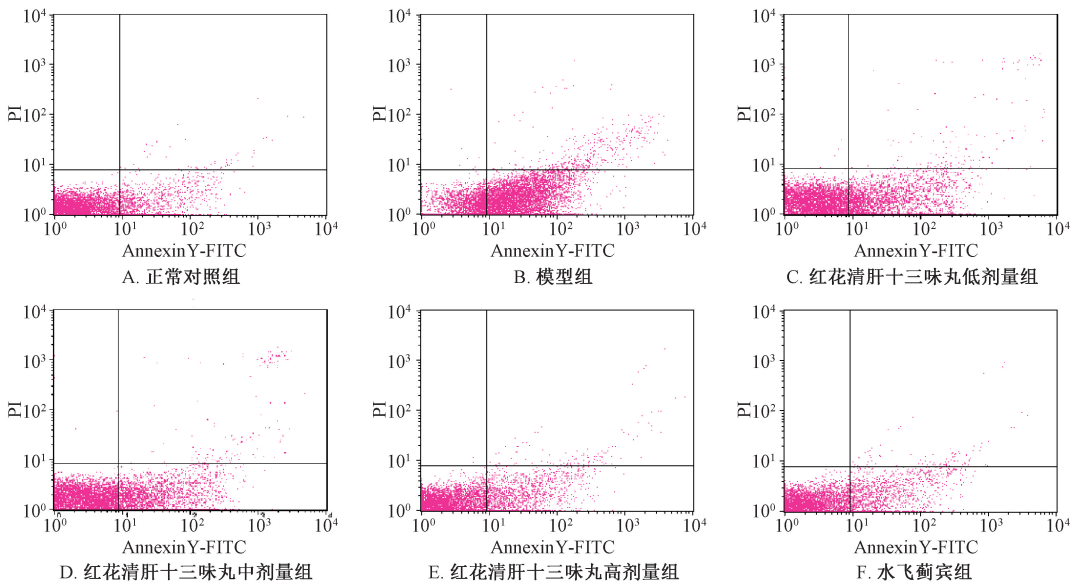


图 3 红花清肝十三味丸对大鼠肝细胞凋亡率的影响 ($\bar{x}\pm s$, $n=8$)

水平升高，二者通常作为诊断肝损伤严重程度的指标^[9-10]。研究发现，模型组大鼠血清 ALT 和 ALP 水平升高。此外，临床诊断通常通过肝脏病理改变作为急性肝损伤的检验标准。本研究的病理切片染色结果表明，模型组肝小叶结构紊乱，中央静脉周围和小叶周围带可见多数坏死灶，多数肝细胞肿胀呈气球样变，伴混合性炎细胞浸润，窦细胞反应活跃，结合血清指标表明急性肝损伤模型建立成功。而红花清肝十三味丸组能使 ALT、ALP 水平降低，且能抑制 CCl₄ 引起肝脏的病理学改变和损伤，表明其在保护肝细胞膜稳定性及减轻肝脏损伤程度上起着重要作用。此外，红花清肝十三味丸对蛋白合成相关的 TP 作用并不显著，这表明其保肝作用并不影响肝脏合成蛋白功能。

机体含有多种酶促（例如，GSH-Px 和 CAT）和非酶促（例如，抗坏血酸）的抗氧化剂，以维持内源性氧化还原平衡。CCl₄ 可通过诱导自由基的产生，使得平衡被打破，造成肝脏发生脂质过氧化反应，导致细胞、线粒体等生物膜的流动性降低，通透性增高，组织内抗氧化酶活性降低，肝脏抵御氧化损伤能力下降，进而引起肝脏损伤^[11]。MDA 是自由基攻击生物膜多不饱和脂肪酸最终产物，通常用于监测脂质过氧化反应程度^[12]。本研究发现，红花清肝十三味丸组能提高 CAT、GSH-Px 活性，减少 MDA 积聚，表明药物通过增加抗氧化酶的活力，清除自由基及减少脂质过氧化反应，从而减轻 CCl₄ 引起的肝损伤。

大多数肝损伤的病理进程都伴随炎症反应的发生，肝脏氧化应激与炎症的发生密切相关。氧化应激能够激活机体的 Kupffer 细胞，释放出大量的促炎因子 TNF-α、IL-1β 和 IL-6 等，而这些介质能作用于内皮细胞、肝星状细胞和肝细胞，随后募集免疫细胞以引发炎症反应^[13]。此外，当肝组织损伤时，肝脏中大量表达 iNOS，催化大量 NO 产生，参与肝炎的发病过程，对肝脏具有毒性作用^[14]。研究发现，红花清肝十三味丸组能够抑制模型组 TNF-α、IL-1β、

IL-6 和 iNOS 蛋白的表达，表明药物通过抑制炎症反应减轻 CCl₄ 引起的肝损伤。

细胞凋亡在肝炎的产生、发展中的作用至关重要。caspase-3 对凋亡具有执行功能，当 caspase-3 被激活后断裂为 cleaved caspase-3 片段，则会启动凋亡过程，是凋亡发生的直接原因^[15]。本研究发现，模型组肝细胞的凋亡率升高，凋亡蛋白 cleaved caspase-3 蛋白的表达增加，红花清肝十三味丸组能明显抑制二者的升高，表明药物通过抑制凋亡减轻 CCl₄ 引起的肝损伤。

综上所述，红花清肝十三味丸可通过抑制氧化损伤、炎症反应，减轻肝细胞凋亡，来改善大鼠的急性肝损伤。然而，关于红花清肝十三味丸在发挥保肝作用的具体机制有待进一步研究。

参考文献：

[1] Blasco-Algora S, Masegosa-Ataz J, Gutierrez-Garcia M L, et al. Acute-on-chronic liver failure: pathogenesis, prognostic factors and management[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(42): 12125-12140.

[2] Wang W, Zhang Y, Li H, et al. Protective effects of sesquiterpenoids from the root of *Panax ginseng* on fulminant liver injury induced by lipopolysaccharide/*D*-galactosamine[J]. *J Agric Food Chem*, 2018, 66(29): 7758-7763.

[3] Zhang X, Feng J, Su S, et al. Hepatoprotective effects of *Camellia nitidissima* aqueous ethanol extract against CCl₄-induced acute liver injury in SD rats related to Nrf2 and NF-kappaB signalling[J]. *Pharm Biol*, 2020, 58(1): 239-246.

[4] 包晓连. 蒙药红花清肝十三味丸研究进展[J]. *中国民族医药杂志*, 2019, 25(10): 42-43.

[5] 包额尔敦朝克图. 蒙医治疗高脂血症性脂肪肝的临床观察[J]. *中国民族医药杂志*, 2017, 23(7): 19-20.

[6] 倪 文. 蒙药红花清肝十三味丸联合恩替卡韦治疗慢性乙

型肝炎的临床观察[J]. 中国民族医药杂志, 2018, 24(4): 13-14.

[7] Rutkowski D T. Liver function and dysfunction-a unique window into the physiological reach of ER stress and the unfolded protein response[J]. *FEBS J*, 2019, 286(2): 356-378.

[8] 斯 琴. 蒙药制剂古日古木-13 防治脂肪肝的疗效研究[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(79): 198: 203.

[9] Susilo R, Winarni D, Husen S A, *et al.* Hepatoprotective effect of crude polysaccharides extracted from *Ganoderma lucidum* against carbon tetrachloride-induced liver injury in mice[J]. *Vet World*, 2019, 12(12): 1987-1991.

[10] Jayesh K, Helen L R, Vysakh A, *et al.* Protective role of *Terminalia bellirica* (Gaertn.) Roxb fruits against CCl₄ induced oxidative stress and liver injury in rodent model[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2019, 34(2): 155-163.

[11] Hozzein W N, Al-Khalaf A A, Mohany M, *et al.* The potential protective effect of two actinomycete extracts against carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats [J]. *Environ Sci Pollut Res Int*, 2019, 26(4): 3834-3847.

[12] Abdelhafez O H, Fawzy M A, Fahim J R, *et al.* Hepatoprotective potential of *Malvaviscus arboreus* against carbon tetrachloride-induced liver injury in rats[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8): e202362.

[13] Chiu Y J, Chou S C, Chiu C S, *et al.* Hepatoprotective effect of the ethanol extract of *Polygonum orientale* on carbon tetrachloride-induced acute liver injury in mice [J]. *J Food Drug Anal*, 2018, 26(1): 369-379.

[14] Tseng T H, Lin W L, Chang C K, *et al.* Protective effects of morus root extract (MRE) against lipopolysaccharide-activated RAW264. 7 cells and CCl₄-induced mouse hepatic damage[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1376-1388.

[15] Yang Y, Chen J, Yang L, *et al.* Combination of metformin and luteolin synergistically protects carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity: mechanism involves antioxidant, anti-inflammatory, antiapoptotic, and Nrf2/HO-1 signaling pathway [J]. *Biofactors*, 2019, 45(4): 598-606.

化癥通络中药对糖尿病肾病大鼠氧化应激和炎症的干预作用及其机制研究

李雅纯¹, 方 敬¹, 郭 帅¹, 杨 帆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** 探讨化癥通络中药通过抑制 Nrf2 信号通路对糖尿病肾病大鼠氧化应激和炎症的干预作用。**方法** SD 大鼠随机分为正常对照组和造模组, 造模组采用高脂饲料喂养联合链脲佐菌素腹腔注射建立糖尿病大鼠模型, 成模大鼠随机分为模型组、化癥通络中药组和厄贝沙坦组, 各组大鼠分别给予饮用水或相应药物灌胃 16 周。于 16 周末检测大鼠随机血糖 (RBG)、24 h 尿蛋白定量 (24 h UTP)、肾功能、氧化应激相关指标 SOD 活性与 MDA 水平和炎症相关指标 TNF-α 与 IL-1β 水平, 观察肾脏病理改变, 免疫荧光检测 Nrf2 核转移情况, Western blot 检测肾组织中 Nrf2 的核表达及通路相关蛋白 Keap1 和 HO-1 的表达情况。**结果** 与模型组比较, 化癥通络中药组大鼠 24 hUTP 减少 ($P<0.01$), Scr 和 BUN 水平下降 ($P<0.01$), 肾脏病理得到明显改善, MDA 水平降低, SOD 活性升高 ($P<0.05$, $P<0.01$), 炎症因子 TNF-α 和 IL-1β 水平降低 ($P<0.05$), Nrf2 核转移增加, Keap1 表达量减少, HO-1 表达升高 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 化癥通络中药可以改善糖尿病肾病大鼠的氧化应激和炎症反应从而达到肾脏保护作用, Nrf2/HO-1 信号通路可能是其作用机制之一。

关键词: 糖尿病肾病; 化癥通络中药; 氧化应激; 炎症; Nrf2

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2022)02-0568-06

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2022.02.044

收稿日期: 2020-08-18
基金项目: 国家自然科学基金项目 (81373804)
作者简介: 李雅纯 (1993—), 女, 博士生, 从事中医内科学肾病方面基础及临床研究。E-mail: 915829816@qq.com
* 通信作者: 陈志强 (1963—), 男, 博士, 主任医师, 博士生导师, 从事中医内科学肾病方面基础及临床研究。E-mail: chenzhqiang2011@163.com
网络出版日期: 2021-04-29
网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1368.R.20210429.1021.004.html>