

肾复康对肾纤维化模型大鼠转化生长因子- β_1 、Smad2、Smad7 表达的影响

刘劲松 林 哲 郑燕姣

(湖南省中医院研究院附属医院肾内科,长沙,410006)

摘要 目的:评价肾复康对纤维化模型大鼠的疗效和对肾组织转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)、Smad2、Smad7 表达的影响。方法:选取 SD 大鼠 70 只,完全随机分为假手术组、肾复康组及模型组,其中肾复康组及模型组均接受肾间质纤维模型制备,将造模第 2 天肾复康组接受不同剂量肾复康灌胃,对照组及假手术组接受同等体积的生理盐水灌胃,均干预 21 d。干预结束收集各组 24 h 尿液,检测 24 h 尿蛋白(24 UP)、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平的变化,并断头取材,用苏木精-伊红(HE)染色评价各组肾组织的病理变化,免疫组化法检测各组肾组织 TGF- β_1 的变化,用 Western blotting 法检测 Smad2、Smad7 水平。结果:与假手术组比较,肾复康组及模型组 24 UP、SCr 及 BUN 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,肾复康组 24 UP、SCr 及 BUN 水平有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着肾复康剂量升高趋势更明显。与假手术组比较,肾复康组及对模型组肾组织病理学评分均明显升高,其中肾复康组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着肾复康剂量的增加病理学评分逐渐下降;假手术组肾组织仅有少量 TGF- β_1 、Smad2 表达,模型组 Smad2、TGF- β_1 呈高表达,随着肾复康剂量的增加 Smad2、TGF- β_1 水平逐渐下降。造模后 Smad7 水平下降,肾复康干预后 Smad7 水平有所上调,并随着水平的增加而上调趋势更明显。结论:肾复康可明显改善肾间质纤维化模型大鼠病情,其作用机制可能与介导肾脏组织 TGF- β_1 、Smad2、Smad7 有关,且具有剂量依赖性

关键词 肾纤维化;肾复康;大鼠;肾功能;转化生长因子- β_1 ;Smad2;Smad7;作用机制

Effects of Shenfukang on the Expression of TGF- β_1 , Smad2 and Smad7 in Renal Fibrosis Model Rats

Liu Jinsong, Lin Zhe, Zheng Yanjiao

(Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Hunan Institute of TCM Hospitals, Changsha 410006, China)

Abstract Objective: To evaluate the therapeutic effects of Shenfukang on fibrosis model rats and to observe its effect on the expression of TGF- β_1 , Smad2 and Smad7 in renal tissues. **Methods:** A total of 70 SD rats were randomly divided into sham operation group, Shenfukang group and model group. The rats in both Shenfukang group and model group were treated with renal interstitial fibrosis model. Rats receiving different doses of Shenfukang gavage on the 2nd day after building the model. Model group and sham operation group received equal volume of saline gavage, and both group were given intervention for 21 days. At the end of the intervention, the urine of each group was collected for 24 h, and the urinary protein in 24 h (24 UP), serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN) levels were detected. The samples were collected after being decapitated. HE staining was used to evaluate the pathological changes of renal tissue in each group, immunohistochemical method was used to detect the changes of TGF-beta 1 protein in renal tissue in rats, Western blotting method was used to detected Smad2, Smad7 concentration. **Results:** 1) Compared with the sham operation group, the levels of 24 UP, SCr and BUN in the Shenfukang group and model groups significantly increased ($P < 0.05$). Compared with the model group, the level of 24 UP, SCr and BUN decreased ($P < 0.05$), and with the increasing dose of Shenfukang the trend was more obvious. 2) Compared with the sham operation group, the renal tissue pathological score of Shenfukang group and model group were significantly increased, among which the pathological score of Shenfukang group was lower than the model group ($P < 0.05$), and the pathological score decreased gradually with the increase of the dosage of Shenfukang. 3) There was little expression of TGF- β_1 and Smad2 in renal tissue of the sham operation group and high expression of TGF- β_1 and Smad2 in the model group. The concentration of TGF- β_1 and Smad2 decreased gradually with the increase of Shenfukang concentration. After modeling, the concentration of Smad7 decreased, and the concentration of Smad7 was increased after Shenfukang intervention, and the trend was more obvious with the increase of concentration. **Conclusion:** Shenfukang can obviously improve the condition of rats with renal interstitial fibrosis. Its mechanism may be related to the mediate of TGF- β_1 , Smad2, and Smad7 in kidney tissues in a dose-dependent manner

Key Words Renal fibrosis; Shenfukang; Rats; Renal function; TGF-beta 1; Smad2; Smad7; Mechanism of action

中图分类号:R289.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.035

肾间质纤维化是诸多肾脏疾病发生发展过程中的共同病理过程^[1-3],肾纤维化的发生提示肾功能恶化,因此深入研究肾纤维化的机制,探索有效的干预措施抑制肾纤维化过程是减少诸多肾脏疾病和延缓其病情发展的关键。肾纤维化属于中医学“水肿”“关格”“虚劳”等范畴,历代医家认为肾纤维化过程中素体正气逐渐虚损,邪毒日渐瘀滞,长期的正邪相争后形成邪盛正虚的病理变化^[4-6]。近年来中草药以其毒性低、疗效显著等优势被众多科研工作者纳入研究。肾复康是我院经验方,由土黄芪、太子参、生地黄、山茱萸、茯苓、白花蛇舌草、蝉花、丹参、大黄等药物组成,有显著的健脾补肾、泻浊排毒的作用,本研究尝试通过 HE 染色实验、免疫组化实验、Western blotting 检测,观察肾复康对肾纤维化模型大鼠的影响,旨在为中医防治肾纤维化提供新思路及实验依据,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取 SPF 级 SD 大鼠 70 只,雌雄各半,体重(200 ± 20)g,由湖南中医药大学实验动物中心提供,实验动物质量合格证号为 No3567824。饲养条件:温度(23 ± 1)°C,湿度(50 ± 1)%,以 12/12 h 为光暗周期。

1.1.2 药物 肾复康(生黄芪 30 g、太子参 15 g、生地黄 15 g、山茱萸 15 g、茯苓 15 g、白花蛇舌草 30 g、忍冬藤 30 g、蝉花 15 g、丹参 15 g、大黄 8 g),由湖南省中医药研究院中心药房提供。

1.1.3 试剂与仪器 24 UP 测试盒(南京建成生物工程研究所产品,批号 20170819)、SCr 测试盒(南京建成生物工程研究所产品,批号 20179812)、BUN 测试盒(南京建成生物工程研究所产品,批号 20170521)、TGF- β_1 一抗(美国 CST 生物公司,型号:BY-3283R)、Smad2(美国 CST 生物公司,型号:BY-3551R)、Smad7(美国 CST 生物公司,型号:BY-3526R)。4%多聚甲醛溶液(上海西塘生物试剂有限公司),苏木精-伊红(HE)(上海西塘生物试剂有限公司),盐酸溶液(上海西塘生物试剂有限公司)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 1)分组:于实验条件下适应环境 3 d 后,随机挑选 10 只作为假手术组,其余大鼠禁食 12 h 后进行造模,造模成功后随机分为肾复康组(低剂量组 15 只、中剂量组 15 只及高剂量组 15 只)及模型组(15 只)^[7]。各组在性别、体重、鼠龄等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有

可比性。

2)模型制备:将大鼠进行禁食不禁水 12 h 后利用 10%水合氯醛以 0.3 mL/kg 的剂量进行麻醉,造模过程根据大鼠的麻醉情况可适当补充水合氯醛,充分麻醉后将大鼠以右侧卧位的体位固定于手术台上,将左侧腹部皮毛剔除,露出手术部分,利用 75%乙醇常规消毒后从背部距左侧肋脊角 1.5 cm 处做一长约 2 cm 的斜切口,用分离钳将皮肤肌肉逐层钝性分离,直至将左侧肾脏充分暴露,随后将左侧输尿管钝性分离暴露,并在近肾门处和输尿管上 1/3 处进行双重结扎,最后将左侧肾脏回纳原位后逐层缝合。

1.2.2 干预方法 1)给药剂量:根据成人与大鼠用药剂量换算法肾复康制作成水平 4.58、9.16、18.32 g/(kg · d)进行灌胃。将大鼠腹腔注射 10%水合氯醛,2 ~ 3 mL/kg 腹腔麻醉。模型组行左侧输尿管结扎术,假手术组仅游离左侧输 L 尿管但不结扎,肾复康组、模型组在造模成功后,动物清醒 1 h 后灌胃给药。假手术组(4 mL 蒸馏水灌胃)、模型组(4 mL 蒸馏水灌胃)、肾复康组,各组造模后每日灌胃 2 次,时间分别为 9:00 和 15:00,连续 21 d,直到处死为止。

1.2.3 检测指标与方法 1)24 UP、SCr、BUN 水平:处死前 1 d 收集各组笼内 24 h 尿液,根据相关的试剂盒说明书进行 24 UP、SCr、BUN 水平的检测。2)肾脏组织病理学观察:各组随机选取 3 只大鼠,将左肾取出后置于 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h,并按说明书进行脱水、石蜡包埋,随后将蜡块进行修切后制成 4 μm 厚度的切片,并将切片进行苏木精-伊红染色,随后用显微镜观察各组左肾组织的染色结果。参参考文献^[8]对结果进行评分,0 分为肾脏组织未见病理性改变;1 分为肾脏组织出现轻度肾小管扩张、萎缩或坏死,病变范围 $\leq 1/4$;2 分为肾脏组织出现中度肾小管扩张、萎缩或坏死,1/4 < 病变范围 $\leq 1/2$;3 分为肾脏组织出现中度肾小管扩张、萎缩或坏死,病变范围 $> 1/2$ 。每个切片随机选取 5 个视野,取平均值作为最终结果。3)用 Western blotting 检测 Smad2 Smad7 和转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)水平:各组随机选取 3 只大鼠,剪取左肾组织约 100 mg,加入裂解液充分裂解组织,将溶液高速离心(4 °C, 1 000 r/min)15 min,抽取上清液进行蛋白定量,并根据相应的蛋白水平计算上样量。将各组标本溶液于金属浴锅 100 °C 条件下变性 10 min,按照碧云天胶体配制说明书事先配制电泳胶体,加入样本后进行电泳,后进行转膜、染色、封闭蛋白,最后将反应

表 1 5 组 24 UP、SCr、BUN 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	24 UP(mg)	SCr(mmol/L)	BUN($\mu\text{mol/L}$)
假手术组($n=10$)	18.95 \pm 2.44	76.89 \pm 1.25	24.14 \pm 2.54
模型组($n=15$)	34.83 \pm 3.36 *	278.83 \pm 34.10 *	35.15 \pm 3.27 *
肾复康低剂量组[$n=15, 4.58 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	22.96 \pm 2.79 * Δ	190.35 \pm 12.10 * Δ	22.24 \pm 4.01 * Δ
肾复康中剂量组[$n=15, 9.16 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	25.83 \pm 2.94 * Δ	224.81 \pm 18.61 * Δ	18.47 \pm 3.93 * Δ
肾复康高剂量组[$n=15, 18.32 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	28.93 \pm 2.24 * Δ	255.02 \pm 20.17 * Δ	14.24 \pm 3.24 * Δ

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

膜置于化学发光成像仪上,加入 ECL 发光液显影,随后进行 A 值读取。4) 免疫组化检测 TGF- β_1 水平:各组随机选取 3 只大鼠,将左肾取出后置于 4% 多聚甲醛溶液中固定 24 h,并按说明书进行脱水、石蜡包埋,随后将蜡块进行修切后制成 4 μm 厚度的切片,将切片经过新鲜二甲苯、梯度乙醇、自来水、磷酸盐缓冲液(PBS)分别冲洗后将切片置于抗原修复液中进行修复,随后加入内源性过氧化物酶阻断剂,充分反应后连续使用 PBS 浸洗,后加入非特异性染色阻断剂后加入 1:1 000 配制的 TGF- β_1 抗体,将反应物置于 4 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱内孵育 24 h,随后再次用 PBS 浸洗,最后用自来水浸洗去除切片表面的 PBS,用二氨基联苯胺(Diaminobenzidine, DAB)进行显色后用苏木精染色,随之自来水冲洗、返蓝、乙醇、二甲苯浸泡后用中性树脂封片,最后在光镜下读片。

1.3 统计学方法 所有数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。多组间均数的比较采用单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 5 组 24 UP、SCr、BUN 比较 与假手术组比较,肾复康组及模型对照组 24 UP、SCr 及 BUN 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,肾复康组 24 UP、SCr 及 BUN 水平有所下降,差异有统计学意义($P < 0.05$),且随着肾复康剂量升高趋势更明显。见表 1。

2.2 5 组肾脏组织病理学比较 与假手术组比较,肾复康组及模型组肾组织病理评分均明显升高,其中肾复康组评分低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),随着肾复康剂量的增加病理评分逐渐下降。见表 2。

2.3 5 组 TGF- β_1 、Smad2 Smad7 比较 假手术组肾组织仅有少量 TGF- β_1 、Smad2 表达,模型组 Smad2、TGF- β_1 呈高表达,随着肾复康水平的增加 Smad2、TGF- β_1 水平逐渐下降。造模后 Smad7 水平下降,肾复康干预后 Smad7 水平有所上调,并随着水平的增加而上调趋势更明显。见表 3~4 及图 1。

表 2 5 组肾脏组织病理学比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	病理学
假手术组($n=10$)	0
模型组($n=15$)	2.43 \pm 0.52 *
肾复康低剂量组[$n=15, 4.58 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	2.33 \pm 1.13 * Δ
肾复康中剂量组[$n=15, 9.16 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	1.89 \pm 0.94 * Δ
肾复康高剂量组[$n=15, 18.32 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	1.2 \pm 0.79 * Δ

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 5 组 TGF- β_1 阳性细胞数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	阳性细胞(个)	A 值
假手术组($n=10$)	118.24 \pm 24.24	0.28 \pm 0.03
模型组($n=15$)	326.71 \pm 54.27 *	0.10 \pm 0.03 *
肾复康低剂量组[$n=15, 4.58 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	201.53 \pm 36.45 * Δ	0.23 \pm 0.04 * Δ
肾复康中剂量组[$n=15, 9.16 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	189.43 \pm 40.86 * Δ	0.18 \pm 0.03 * Δ
肾复康高剂量组[$n=15, 18.32 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	142.52 \pm 14.37 * Δ	0.15 \pm 0.04 * Δ

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 5 组 Smad2、Smad7/内参(IOD 比值)比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Smad2/内参 IOD 比值	Smad7/内参 IOD 比值
假手术组($n=10$)	0.74 \pm 0.02	5.64 \pm 0.03
模型组($n=15$)	3.29 \pm 0.14 *	0.48 \pm 0.28 *
肾复康低剂量组[$n=15, 4.58 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	2.58 \pm 0.12 * Δ	1.26 \pm 0.13 * Δ
肾复康中剂量组[$n=15, 9.16 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	1.53 \pm 0.11 * Δ	1.99 \pm 0.13 * Δ
肾复康高剂量组[$n=15, 18.32 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$]	0.83 \pm 0.37 * Δ	2.82 \pm 0.24 * Δ

注:与假手术组比较, * $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$

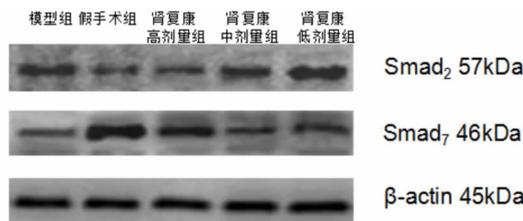


图 1 5 组 Smad2、Smad7 蛋白表达

3 讨论

古代医学书籍并无“肾纤维化”这一说法,结合该病的临床症状认为其属于“水肿”“关格”“虚劳”

等范畴。此病与脾肾两脏关系密切,脾肾分清泌浊能力是否正常是关于本病是否发生的关键,而脾肾的清泌浊能力有赖于气化而进行。机体中肺、脾、肝等功能的异常均可影响气化,肾气亏虚更是气化异常的根本,气化不足则机体分清泌浊障碍,则水液、毒物无法及时转输及运化,从而产生了湿浊、血瘀等病理产物^[7-8]。有临床资料显示,肾纤维化是形成是一个漫长的、难治的过程,久病必虚,随着正气逐渐耗损,邪毒瘀积渐盛,正邪相争后致邪盛正虚,故肾纤维化形成的各个阶段均以正气虚损为主,瘀血形成为标^[9-12]。基于此有研究人员对治疗肾纤维化的中药复方进行数据挖掘分析,结果显示补益药使用频率占首位,随之是活血化瘀药及清热药^[13]。在单味药使用总结中发现黄芪是使用频率最高的中药,依次是大黄、当归、丹参、川芎、牛膝、山药。可见正因为存在“正虚”,故补益药占据比例最大,而本研究发现,活血化瘀药使用频率仅次于补益类药物,因此我们认为活血化瘀亦是治疗肾纤维化的基本方法。本研究所使用肾复康由我院肾病专家肖德才教授根据肾脏病中医病因、病机,总结几十年临床经验所创立。方中黄芪、太子参有益气之功,生地黄、山茱萸以及茯苓可加强健脾功效,且有补肾作用;现代药理学研究显示黄芪可明显增强机体免疫能力,而山茱萸可明显改善肾小球滤过功能。白花蛇舌草、忍冬藤、蝉花、大黄、丹参具有清热泻浊、排毒化瘀的功效,现代药理学证实白花蛇舌草、大黄等提取物有明显消炎效应,并可显著降低肌酐改善肾功能。肾复康药物配伍共奏健脾益肾,泄浊排毒,充分体现辨证施治的特点^[14]。前期研究已证实,肾复康可明显改善原发性膜性肾病患者的临床症状,减少尿蛋白,提高机体免疫^[15]。本研究观察了5组肾组织病理学改变,其中假手术组并未出现明显异常,而造模组出现了不同程度肾小管扩张、萎缩或坏死,其中肾复康组随着水平的升高病情逐渐改善,并且大鼠的肾功能亦有了明显改善,这证实了肾复康确可在一定程度改善肾功能。

在对作用机制的研究中我们对各组的肾脏组织的TGF- β_1 /Smad信号通路进行检测,机体具有多种因子可导致肾纤维化,各种致纤维化因子之间亦存在复杂的关系,TGF- β 是具有明显的促进肾纤维化生物学效应^[16],对于肾脏细胞的增殖、分泌、迁移及凋亡过程均有参与^[17-19]。Smad是目前认为的细胞内唯一存在的TGF- β 相应酶激活物,可介导TGF- β 的细胞内信号传导,TGF- β_1 可将细胞膜表面相应的

I型受体相结合,形成复杂的Smad2、Smad3及Smad7等因子,Smad2可诱使生物因子并核移位转入细胞内产生生物效应,Smad7是TGF- β 蛋白在信号通路中的负调控因子,在肾小球及肾小管组织有丰富的表达,TGF- β_1 /Smad信号通路是着眼肾纤维化的关键^[20-21]。研究中假手术组肾组织仅有少量TGF- β_1 、Smad2表达,模型组Smad2、TGF- β_1 高表达,随着肾复康水平的增加Smad2、TGF- β_1 水平逐渐下降。造模后Smad7水平下降,肾复康干预后Smad7水平有所上调,并随着水平的增加而上调得趋势更明显。这提示肾复康可通过抑制TGF- β 对Smads的激活,从而抑制TGF β /Smad信号通路的转导,减少肾纤维化程度,且其作用效应具有一定的剂量依赖性。

参考文献

- [1] Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(12): 684-696.
- [2] Du QH, Peng C, Zhang H. Polydatin; a review of pharmacology and pharmacokinetics [J]. Pharm Biol, 2013, 51(11): 1347-1354.
- [3] 李明亮, 杜洁. 肾纤维化信号通路的研究进展 [J]. 医学综述, 2013, 19(18): 3275-3278.
- [4] 郭刚. 肺间质纤维化中医辨治探析 [J]. 光明中医, 2010, 25(10): 1753-1754.
- [5] 刘玉宁. 肾间质纤维化的中医病机和治法探讨 [J]. 新中医, 2006, 38(11): 1-3.
- [6] 耿金平, 长春艳, 张超, 等. 肾间质纤维化的中医诊疗进展 [J]. 医学信息, 2015, 28(7): 339-340.
- [7] 吴金玉, 唐子惠. 复方中药治疗肾间质纤维化研究进展 [J]. 湖南中医杂志, 2015, 31(10): 170-171.
- [8] 陈细明. 慢性移植性肾病纤维化的TGF- β -Smad信号转导机制的免疫组化研究 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2007.
- [9] 赵海, 晏子友. 浅议肾间质纤维化的病因病机 [J]. 山西中医, 2006, 22(2): 62-63.
- [10] 张全乐, 张红霞. 基于“阴阳互根、互用”理论探究难治性肾病综合征中医证治 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(3): 273-275.
- [11] 李钦, 范强, 高博, 等. 肾间质纤维化发病机制研究现状分析 [J]. 卫生职业教育, 2017, 35(4): 155-158.
- [12] 刘道刚, 曾敏, 高洪燕, 等. 生、熟地黄缓解肾间质纤维化的作用及其机制研究 [J]. 中药材, 2015, 38(12): 2507-2510.
- [13] 韩达妮, 李伟, 姚燕, 等. 活血通络方对缺血性肾病早期大鼠肾组织及单核细胞趋化蛋白1表达的影响 [J]. 中国医药, 2014, 9(10): 1485-1489.
- [14] 肖波飞, 钟颖, 张晓白, 等. 益肾健脾降浊排毒法治疗慢性肾衰竭30例疗效观察 [J]. 湖南中医杂志, 2013, 29(10): 44-46.
- [15] 刘劲松, 周琳, 荣光辉. 肾复康治疗原发性膜性肾病的临床研究 [J]. 中国医药指南, 2016, 14(4): 187-188.
- [16] 秦明哲, 张翥. 中药影响整合素连接激酶在肾小管间质纤维化中表达的研究进展 [J]. 临床医药文献(连续型电子期刊), 2016, 3(16): 3328-3329.

切)值均显著低于模型组,仅有 IED 值较模型组高;模型组的 EET、HCT、 η p、 η b(高、中、低切)、IEA 等值均显著高于对照组,仅有 IED 值较对照组低。血脂是指血液中的脂质成分,其中较为常见的包括磷脂、三酰甘油以及胆固醇等 3 种类型^[13-15]。近年来,随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,人们的血脂水平也慢慢随之升高^[16-17]。临床血脂代谢异常是引发脑卒中、高血压、糖尿病和冠心病等疾病的重要危险因素,因此降低血脂异常升高对于心脑血管疾病的防治具有非常重要的意义^[18]。低密度脂蛋白作为一种脂蛋白颗粒,可以运载胆固醇进入外周组织细胞,同时也可以被氧化成氧化低密度脂蛋白,其携带的胆固醇可以沉积在动脉壁上造成动脉粥样硬化^[19]。降脂合剂则是土家族地区用于治疗痰湿等证的经验方,具有很好的活血以及祛痰化痰的功效。

综上所述,降脂合剂对于实验性高脂血症大鼠的血脂代谢以及血液黏浓聚凝状态具有较好的调节作用,同时降脂合剂还能够有效降低大鼠体内 LDL 氧化易感性,在血脂和血流异常方面降脂合剂还能够起到不错的调节和治疗效果。

参考文献

[1] 谢慧臣,刘芬,杨强. 降脂合剂对高脂血症大鼠血脂谱及血液流变学的影响[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(1):55-59.

[2] 谢慧臣,刘芬,田春漫,等. 降脂合剂对高脂血症大鼠 LDL-C 氧化易感性及肝细胞 LDL-R 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):245-249.

[3] 王素敏,张杰,李兴琴,等. 车前子对高脂血症大鼠机体自由基防御机能的影响[J]. 中国老年学杂志,2003,23(8):529-530.

[4] Zhu YJ, Wang C, Song G, et al. Toll-like receptor-2 and 4 are associated with hyperlipidemia [J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6):8241-8246.

[5] 钱卫东,方祝元,陈艺,等. 降脂抗氧化合剂对高血压合并高脂血症患者血管内皮功能的影响[J]. 中成药,2014,36(5):929-933.

[6] Oikonomou E, Siasos G, Tousoulis D. Atherogenesis and hyperlipidemia a not straightforward association: We really need a novel bio-

marker? [J]. Int J Cardiol, 2016, 202:586-588.

[7] Jeong SJ, Park JG, Kim S, et al. Extract of *Rhus verniciflua* stokes protects the diet-induced hyperlipidemia in mice [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(11):2049-2058.

[8] 张振强,贾亚泉,宋军营,等. 高脂血症合并脑缺血对模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):183-187.

[9] 马爱勤,王连芝,赵惠,等. 中青年高脂血症患者营养门诊干预效果分析[J]. 山东医药,2015,55(12):54-55,56.

[10] Yu HH, Chen PC, Yang YH, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study [J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1):11-18.

[11] 孙青,王淑娥,付舒倩,等. 大豆肽对实验性高脂血症大鼠血脂的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2169-2170, 2171.

[12] 谢慧臣,刘芬,杨强. 降脂合剂对高脂血症大鼠血脂及血流异常的调节和抑制作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2012,38(5):937-942.

[13] 周晓欢,杨玉春,张源明,等. 高血压及高脂血症与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 西部医学,2014,26(12):1645-1647.

[14] 蒋锐,姜海斌,易法云,等. 参七合剂对高脂血症患者载脂蛋白 A I、B 及血液流变学指标的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(22):3790-3792.

[15] 孙德春,张国龙,侯旭辉,等. 量子降脂仪的安全性评价[J]. 中国药物与临床,2017,17(11):1591-1595.

[16] 马毅,曹军平,徐丽,等. 黄连素联合二甲双胍对实验性高脂血症的降血脂作用[J]. 实验动物与比较医学,2014,34(3):228-231.

[17] Shimizu S. Transitioning From Generic To Protected Brand Drug In Patients With Dm, Hypertension And Hyperlipidemia [J]. Value Health, 2015, 18(7):A402-403.

[18] Lee YY, Lee L, Hong L, et al. Trio H's (Hyperglycemia, Hypertension, Hyperlipidemia): Undiagnosed Modifiable Risk Factors In Malaysia Rural Community [J]. Value Health, 2015, 18(7):A620-621.

[19] 胡华,张迎春,许焯勃,等. 高脂血症叠加慢性不可预见性应激模型大鼠 open-field 行为学特征分析[J]. 中华医学杂志,2015, 95(23):1854-1858.

(2018-05-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 3098 页)

[17] 邢静萍,陈楠. Smad 与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(5):302-304.

[18] 贾利宁,马晓桃,杨阳,等. Sorafenib 通过抑制 TGF- β /Smad 途径延缓肾纤维化的研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2016,37(3):378-382,398.

[19] 马晓燕,崔峥,闫渊. 肾衰饮对肾纤维化大鼠 TGF- β 1/Smad 信号

通路的作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(12):1059-1062.

[20] 曾锦江,米华. TGF- β /Smad 信号通路在肾纤维化中的研究进展 [J]. 广东医学,2017,38(15):2412-2415.

[21] 李明亮,杜洁. 肾纤维化信号通路的研究进展 [J]. 医学综述, 2013,19(18):3275-3278.

(2018-01-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)