

黄芪甲苷对肾性高血压大鼠肾脏的保护作用及机制研究

何自育^{1,2}, 杨育红¹, 王洪新¹ (1. 辽宁医学院基础医学院, 辽宁 锦州 121001; 2. 锦州市解放军第二〇五医院 肾病风湿血液科, 辽宁 锦州 121000)

摘要: **目的** 观察黄芪甲苷对肾性高血压大鼠的保护作用及其机制。**方法** 将60只SD雄性大鼠按照经典两肾一夹(2-kidney-1-clip, 2K1C)型肾性高血压大鼠模型方法建模, 将成模大鼠随机分为模型组, 黄芪甲苷低、高剂量组, 依那普利组, 同时设假手术组。各组大鼠灌胃给药8周后, 观察各组大鼠血压及肾脏组织学变化, 血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonaldehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)和诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)水平以及肾脏组织Cu-Zn-SODmRNA、iNOSmRNA表达情况。**结果** (1)应用黄芪甲苷干预后大鼠尾动脉收缩压明显降低, 尤其黄芪甲苷高剂量组收缩压与依那普利组相仿; 光镜下可见模型组肾小球毛细血管塌陷, 肾小球萎缩、硬化、坏死, 肾间质可见大量炎症细胞和红细胞浸润等; 黄芪甲苷高剂量组、依那普利组未见肾小球萎缩、坏死, 肾间质仍偶见炎症细胞浸润。(2)与假手术组比较, 模型组血清SOD、NO和iNOS显著降低, MDA显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪甲苷低、高剂量组血清SOD、NO和iNOS显著升高, MDA显著降低($P < 0.05$)。黄芪甲苷高剂量组血清SOD显著低于依那普利组, 血清MDA、NO和iNOS显著高于依那普利组($P < 0.05$)。(3)黄芪甲苷低、高剂量组大鼠肾脏组织Cu-Zn-SODmRNA、iNOSmRNA表达均显著升高($P < 0.05$), 其中黄芪甲苷高剂量组高于低剂量组($P < 0.05$), 表现出良好的剂量关系。**结论** 黄芪甲苷能够有效降低肾性高血压大鼠肾脏损伤, 其机制可能与抗氧化应激和调节血管收缩功能有关。

关键词: 黄芪甲苷; 肾性高血压; 氧化应激; 机制

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)04-0446-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.04.014

Protective Effect and Mechanism of Astragaloside on Kidney of Rats with Renovascular Hypertension

HE Ziyu^{1,2}, YANG Yuhong¹, WANG Hongxin¹ (1. Preclinical Medicine School, Liaoning Medical University, Jinzhou 121001 Liaoning, China; 2. Department of Hematology & Nephrology, No. 205 Hospital of the People's Liberation Army, Jinzhou 121000 Liaoning, China)

Abstract: **Objective** To observe the protective effect and mechanism of astragaloside on kidney of rats with renovascular hypertension. **Methods** Sixty male SD rats were given two-kidney one-clip treatment to induce renovascular hypertension. And then the modeled rats were randomly divided into model group, low-dose astragaloside group, high-dose astragaloside group and enalapril group. Moreover, sham operation group was built. Rats in each group were given intragastric administration for 8 weeks. After treatment, the changes of serum superoxide dismutase (SOD), malonaldehyde (MDA), nitric oxide (NO) and inducible NO synthase (iNOS) levels, expression levels of Cu-Zn-SOD mRNA and iNOS mRNA, and the histology of renal tissue were observed. **Results** (1) In the model group, histological changes of glomerular capillary collapse, glomerular atrophy, sclerosis and necrosis, amount of inflammatory cells and red blood cells infiltration in the renal interstitium were found. In high-dose astragaloside group and enalapril group, glomerular atrophy and necrosis were alleviated, and inflammatory cells infiltration in the renal interstitium was occasionally seen. (2) Serum SOD, NO and iNOS levels were decreased, and MDA level was

收稿日期: 2014-02-20

作者简介: 何自育, 硕士, 主治医师, 研究方向: 肾病治疗及机制。Email: xhaz1919@163.com。通讯作者: 杨育红, 硕士, 教授, 研究方向: 药理学。Email: 13941696406@139.com。

基金项目: 国家自然科学基金(30973898/C190702); 辽宁省教育厅优秀人才基金(2008RC33)。

increased significantly in the model group ($P < 0.01$). Serum SOD, NO and iNOS levels were increased, and MDA was decreased significantly in low- and high-dose astragaloside groups ($P < 0.05$). High-dose astragaloside group had lower SOD level and higher MDA, NO and iNOS levels than enalapril group ($P < 0.05$). (3) Cu-Zn-SOD mRNA and iNOS mRNA expression levels were increased in low- and high-dose astragaloside group ($P < 0.05$ compared with those in the model group), and high-dose astragaloside had the highest expression levels ($P < 0.05$).

Conclusion Astragaloside can effectively relieve the kidney damage of rats with renovascular hypertension, and its mechanism may be related with counteracting oxidative stress and regulating vasoconstriction.

Keywords: Astragaloside; Renovascular hypertension; Oxidative stress; Mechanism

肾脏是维持正常血压的重要脏器,同时也是高血压损害的主要靶器官。高血压肾损害易与高血压形成恶性循环,严重影响患者的预后。有报道^[1]显示,单纯高血压 15 年后约有 42 % 的患者出现肾脏并发症,其中 10 % 因肾功能衰竭死亡^[2]。而高血压导致终末期肾病是引起终末期肾病的第 2 位常见原因^[2]。研究高血压肾脏损害具有重要的现实意义。黄芪甲苷是中药黄芪的主要活性成分之一,具有免疫调节、器官保护、抗氧化自由基损伤、抗炎等作用,对高血压肾损害有一定的辅助治疗作用^[3]。本研究观察黄芪甲苷对肾性高血压大鼠肾脏的保护作用,探讨其调节机制。

1 材料与方法

1.1 动物 健康雄性 SD 大鼠 70 只,8 周龄,体质量 200~240 g,平均体质量(220 ± 5)g,由辽宁医学院动物实验中心提供,动物合格证号:0082567。

1.2 仪器 常温低速离心机、BioRad 图像分析系统、倒置相差电子显微镜,上海精密仪器有限公司生产;内径 0.2mm 银制肾动脉夹,上海奥尔科特生物科技有限公司。

1.3 药剂 黄芪甲苷,山西森弗生物技术有限公司,批号:HQ090312,纯度 98 %;依那普利注射液,江苏常州制药厂有限公司生产,批号:国药准字 H20010498;大鼠超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)试剂盒、诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)多克隆抗体、Taq 酶 Mix、RT-PCT 试剂盒、DNA Marker 和 Trizol,武汉博士德生物工程有限公司。

1.4 建模、分组及给药 70 只 SD 雄性大鼠在适应性喂养 1 周后,应用鼠尾仪测量大鼠尾动脉基础血压。除假手术组 10 只外,其余 60 只大鼠按照经典两肾一夹(2-kidney-1-clip, 2K1C)型肾性高血压大鼠模型方法建模(建模组)^[4]: 2 % 戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,腹部左侧切口打开腹腔,应用止血钳

钝性分离左肾动脉,应用银制肾动脉夹将左肾动脉夹闭,右肾不做处理,分层关闭腹腔。假手术组仅钝性分离腹左肾动脉未用银夹夹闭。每周末应用鼠尾仪测量大鼠尾动脉收缩压,4~8 周后血压平稳,收缩压在 140 mmHg 以上为建模成功^[5],共成模 56 只,将成模大鼠随机分为模型组($n=14$),黄芪甲苷低剂量组($n=14$)、高剂量组($n=13$),依那普利组($n=15$)。各组分别给予生理盐水 $200 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、黄芪甲苷 200、800 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,依那普利 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,灌胃给药 8 周,灌胃时间为每天上午 1 次。室温 $18 \text{ }^{\circ}\text{C} \sim 20 \text{ }^{\circ}\text{C}$,相对湿度 69 %,12 h 交替照明,大鼠自由饮水,禁食。

1.5 观察指标

1.5.1 血清指标检测 实验结束,对所有动物称空腹体质量,2 % 戊巴比妥钠 $40 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,心脏取血,3500 r/min 离心 10 min,分离血清, $-80 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 低温保存集中检测。应用黄嘌呤氧化酶法测定 SOD,应用分光光度法测丙二醛(malonaldehyde, MDA),应用硝酸还原酶法测定一氧化氮(nitric oxide, NO),应用化学比色法测定 iNOS 活性,操作步骤严格按照试剂盒说明书进行。

1.5.2 血压变化及肾脏组织学观察 术前及每周末应用鼠尾仪测量大鼠尾动脉收缩压观察血压变化情况。另取大鼠右侧肾脏,用生理盐水冲洗,并用滤纸拭干,取部分肾脏去除包膜,放入 4 % 甲醛溶液中固定,石蜡包埋,连续切片,HE 染色,观察大鼠肾脏组织学变化。

1.5.3 肾脏组织 Cu-Zn-SOD、iNOS 基因表达检测

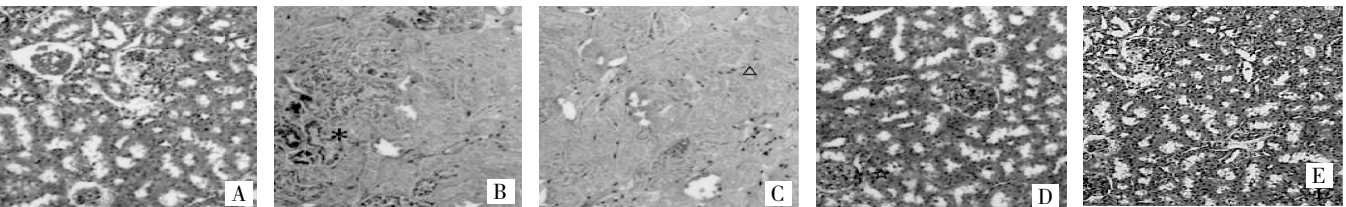
另取肾脏组织约 100 mg,加入 Trizol 1 mL 低温下研磨,按照说明书提取肾脏总 RNA, D(260/280),检测总 RNA 浓度和纯度,各管内 RNA 浓度调为 $1.0 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,RNA 电泳观察 28S、18S 带, cDNA 合成按照逆转录试剂盒说明书进行,RT-PCR 扩增,总体积为 20 μL ,包括去离子水 7.6 μL , 2 倍 TaqPCR Master Mix 10 μL ,引物各 0.8 μL , cDNA 0.8 μL 。Cu-Zn-SOD 引物序列

为: 5' TTC GAG CAG AAG GGA AGC GGT CAA 3'; iNOS 引物序列为: 5' CCA AGA ACG TCE TCA CCA TG 3'; 内参 GAPDH 引物序列为: 5' CAA AGT TGT CAT GGA TGA CCA TGG AGA AGG CTG GG3'。反应条件为 95 ℃ 3 min, 1 个循环; 95 ℃ 变性 50 s, 55 ℃ 退火 50 s, 72 ℃ 延伸 50 s, 共 31 个循环, 最后 72 ℃ 延伸 10 min, 反应结束后取终产物 6 μL, 1.5 % 琼脂糖凝胶电泳, 应用凝胶分析系统分析实验结果, 测定目的基因以及内参分光光度值, 计算两者比值。

1.6 统计学处理方法 数据以均值 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 应用 SPSS17.0 统计软件, 多组间显著性检验采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血压变化 模型复制手术操作过程中大鼠死亡 4 只。手术前, 模型复制的大鼠与假手术组大鼠尾动脉收缩压比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 术后 1 周模型复制大鼠尾动脉收缩压开始稳定升高且高于假手术组($P < 0.05$)。用药 8 周, 黄芪甲苷低、高剂量组以及依那普利组大鼠尾动脉收缩压明显低于模型组($P < 0.05$, $P < 0.01$), 但仍高于假手术组($P < 0.05$, $P < 0.01$); 而黄芪甲苷高剂量组与依那普利组大鼠尾动脉收缩压比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1, 表 2。



A. 假手术组; B. 模型组, * 为损伤进展的营养不良性钙化; C. 黄芪甲苷低剂量组, Δ 肾小球炎症细胞浸润, 肾小球萎缩; D. 黄芪甲苷高剂量组, ☆ 为炎症细胞浸润; E. 依那普利组

图 1 大鼠肾组织 HE 染色图(100 ×)

Figure 1 HE staining results for of rats renal tissue(100 ×)

2.3 各组大鼠血清 SOD、MDA、NO 和 iNOS 变化比较 与假手术组比较, 模型组血清 SOD、NO 和 iNOS 显著降低($P < 0.05$, $P < 0.01$), MDA 显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 黄芪甲苷低、高剂量组血清 SOD、NO 和 iNOS 显著升高, MDA 显著降低 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。黄芪甲苷低剂量组血清 SOD 显著低于依那普利组($P < 0.01$), 血清 MDA、NO 和 iNOS 显著高于依那普利组 ($P < 0.05$)。黄芪甲苷高剂量组血清 SOD 显著低于依那普利组 ($P < 0.05$), 血清 MDA、NO 和 iNOS 显著高于依那普利组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 各组大鼠术后尾动脉收缩压变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Changes of tail artery systolic pressure after operation					
组别	n	术前 /mmHg	术后 1 周 /mmHg	术后 4 周 /mmHg	术后 8 周 /mmHg
假手术组	10	106.3 ± 2.9	106.7 ± 3.8	107.1 ± 3.5	106.9 ± 4.2
建模组	56	106.9 ± 3.5	124.1 ± 5.4*	138.7 ± 7.8**	143.5 ± 8.5**

注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 2 各组大鼠用药后尾动脉收缩压变化 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Changes of tail artery systolic pressure after administration					
组别	n	用药前 /mmHg	用药 1 周 /mmHg	用药 4 周 /mmHg	用药 8 周 /mmHg
假手术组	10	106.9 ± 4.2	106.7 ± 3.8	106.8 ± 3.5	106.5 ± 4.1
模型组	14	143.4 ± 8.2**	147.4 ± 8.8**	150.4 ± 8.3**	152.4 ± 8.5**
黄芪甲苷低剂量组	14	143.9 ± 8.4	145.8 ± 8.2*	140.1 ± 7.8 [#]	134.2 ± 8.2 ^{Δ#}
黄芪甲苷高剂量组	13	143.8 ± 8.8	143.9 ± 8.7	135.2 ± 8.1 ^Δ	128.3 ± 7.8 ^{ΔΔ}
依那普利组	15	143.1 ± 8.4	140.2 ± 8.1	132.4 ± 8.3 ^Δ	127.1 ± 7.2 ^{ΔΔ}

注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 与依那普利组比较, [#] $P < 0.05$ 。

2.2 大鼠肾脏组织学变化 光镜下可见假手术组肾小球肾小管形态正常; 模型组肾小球毛细血管塌陷, 肾小球萎缩、硬化、坏死, 部分肾小球代偿性肥大, 肾间质可见大量炎症细胞和红细胞浸润等; 黄芪甲苷低剂量组, 仍可见肾小球炎症细胞浸润, 肾小球萎缩、硬化、坏死, 但较模型组明显减轻; 黄芪甲苷高剂量组与依那普利组, 可见肾小球肥大减轻, 平均直径减小, 未见肾小球萎缩、坏死, 肾间质仍偶见炎症细胞浸润。见图 1。

表 3 各组大鼠血清 SOD、MDA、NO 和 iNOS 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of serum SOD, MDA, NO and iNOS levels in rats					
组别	n	SOD/U·ml ⁻¹	MDA/nmol·L ⁻¹	NO/nmol·L ⁻¹	iNOS/U·mg ⁻¹
假手术组	10	121.35 ± 10.28	1.75 ± 0.38	48.37 ± 15.24	0.47 ± 0.13
模型组	14	72.18 ± 6.15**	4.01 ± 0.57**	45.71 ± 7.26*	0.40 ± 0.08*
黄芪甲苷低剂量组	14	88.23 ± 7.37 ^{Δ##}	2.81 ± 0.41 ^{Δ#}	55.16 ± 20.28 ^{Δ#}	0.51 ± 0.09 ^{Δ#}
黄芪甲苷高剂量组	13	97.37 ± 10.22 ^{ΔΔ#}	2.11 ± 0.42 ^{ΔΔ#}	80.28 ± 25.37 ^{ΔΔ##}	0.71 ± 0.13 ^{ΔΔ##}
依那普利组	15	102.55 ± 15.37 ^{ΔΔ}	2.02 ± 0.58 ^{ΔΔ}	47.13 ± 18.03 ^Δ	0.45 ± 0.17 ^Δ

注: 与假手术组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, ^Δ $P < 0.05$, ^{ΔΔ} $P < 0.01$; 与依那普利组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

2.4 各组大鼠肾脏组织 Cu-Zn-SODmRNA、iNOSmRNA 表达情况 黄芪甲苷低、高剂量组大鼠肾脏组织 Cu-Zn-SODmRNA、iNOSmRNA 表达较模型组显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 且高剂量黄芪甲苷组上述指标显著高于低剂量黄芪甲苷组 ($P < 0.05$), 表现出良好的剂量关系。见表 4、图 2、图 3。

表 4 各组大鼠肾脏组织 Cu-Zn-SODmRNA、iNOSmRNA 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Comparison of Cu-Zn-SODmRNA, iNOSmRNA expression in kidney tissue of rats

组别	n	Cu-Zn-SOD mRNA 灰度值	iNOS mRNA 灰度值
假手术组	10	0.648 ± 0.022	0.352 ± 0.018
模型组	14	0.355 ± 0.013**	0.347 ± 0.015
黄芪甲苷低剂量组	14	0.367 ± 0.028 ^{△#}	0.491 ± 0.042 ^{△△#}
黄芪甲苷高剂量组	13	0.503 ± 0.031 ^{△△#☆}	0.553 ± 0.055 ^{△△##☆}
依那普利组	15	0.560 ± 0.041 ^{△△}	0.357 ± 0.020

注: 与假手术组比较, ** $P < 0.01$; 与模型组比较, [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$; 与依那普利组比较, [#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$; 与黄芪甲苷低剂量组比较, [☆] $P < 0.05$ 。

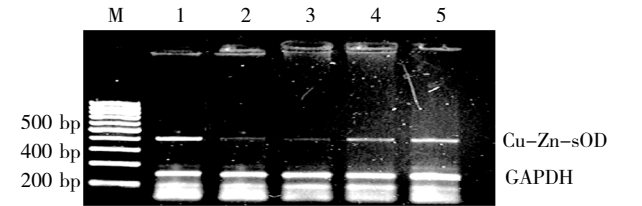


图 2 各组大鼠肾脏组织 Cu-Zn-SOD mRNA RT-PCR 电泳图
Figure 2 Rat renal Cu-Zn-SOD iNOS mRNA expression detected by RT-PCR and electrophoresis

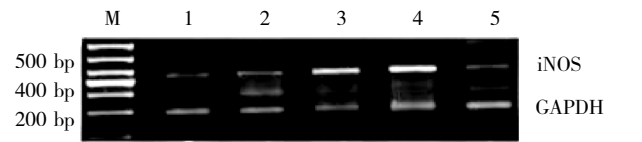


图 3 各组大鼠肾脏组织 iNOS mRNA RT-PCR 电泳图
Figure 3 Rat renal iNOS mRNA expression detected by RT-PCR and electrophoresis

3 讨论

近年来临床发现, 单纯西药降压不能完全延缓和逆转肾损害。中西药联合应用, 对高血压肾病患者肾功能具有保护作用, 可以延缓高血压肾病的进展。黄芪甲苷具有免疫调节、器官保护、抗氧化自由基损伤、强心、保护内皮屏障功能、降糖作用、抗细胞凋亡、抗炎等作用^[6]。目前已有研究^[7-8]表明黄芪甲苷对高血压、高血压性心脏病、糖尿病、糖尿病肾病等有较好的治疗效果, 但对肾性高血压和高血压肾脏损害的相关研究仍缺乏研究和报道。

本研究应用 2K1C 型肾性高血压大鼠模型方法建

模, 观察不同剂量黄芪甲苷对肾性高血压大鼠肾脏的影响, 以及黄芪甲苷对肾性高血压肾脏影响的调节机制。术后 1 周模型复制的大鼠尾动脉收缩压开始稳定升高, 术后 8 周已形成稳定的高血压, 符合文献报道^[9]。而应用黄芪甲苷进行干预治疗后大鼠尾动脉收缩压明显降低, 其中高剂量组与依那普利组比较差异无统计学意义, 提示黄芪甲苷具有很好的降压作用。从各组大鼠肾脏形态学变化结果来看, 黄芪甲苷高剂量组肾小球肥大减轻, 未见肾小球萎缩、坏死, 肾间质仍偶见炎症细胞浸润, 炎症反应较轻, 与依那普利组表现相近, 也表明黄芪甲苷对肾性高血压肾脏病变具有保护作用。

高血压引起肾脏损伤涉及多种原始病因, 其中氧化应激损伤是高血压肾脏损伤的重要发病机制之一^[10]。肾脏氧供十分丰富, 高血压引起肾脏高灌注状态, 产生大量的氧自由基, 损伤细胞膜系统, 从而造成细胞形态和功能损伤^[11]。超氧化物歧化酶(SOD)是体内唯一可以直接清除氧自由基的酶, 也是肾脏组织抵御自由基损伤的重要机制^[12]。MDA 是脂质过氧化反应的重要产物之一, 其含量多少可以反映脂质过氧化程度^[13]。本研究结果显示黄芪甲苷可以使大鼠血清 SOD 水平升高, MDA 降低, 同时使肾脏组织中 Cu-Zn-SOD mRNA 表达升高, 表明黄芪甲苷可以通过抗氧化、清除氧自由基等机制减轻肾脏损害。

高血压肾脏损伤另一个重要发病机制是肾脏血管舒缩功能失调引起肾脏微循环障碍^[14]。目前研究^[15]证实, 一氧化氮(NO)是血管内皮依赖性舒张因子的主要形式, 也是引起肾脏微循环障碍的重要原因。生理剂量 NO 可以通过调节血管紧张素, 抑制血小板聚集, 清除氧自由基, 维持血管渗透压, 抑制血管平滑肌细胞增殖等起到对肾脏具的保护作用^[16]。iNOS 是 NO 合成的限速酶, 对 NO 的合成起到了重要作用^[17]。本研究中黄芪甲苷低、高剂量组血清 NO 和 iNOS 显著升高, 肾脏组织 iNOSmRNA 表达水平也显著升高, 表明黄芪甲苷可能通过诱导 iNOS 表达增加从而促进 NO 生成, 起到调节血管舒缩功能保护肾脏的作用。

综上所述, 黄芪甲苷对 2K1C 肾性高血压大鼠肾脏有保护作用, 其机制可能与抗氧化应激和调节血管收缩功能有关。这对于防止高血压肾脏损伤发病机制的研究具有重要的意义, 也为黄芪甲苷治疗高血压肾脏损伤提供了理论依据。

参考文献:

[1] 刘力生. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19 (8): 701-708.

- [2] The multiple risk factor intervention trial research groups. Mortality after 16 years for participants randomized to the multiple risk factor intervention trial[J]. *Circulation*, 1996, 94(5): 946-951.
- [3] 李真真, 徐志懿, 关新强, 等. 黄芪甲苷对异丙肾上腺素诱导心肌梗死保护作用[J]. *安徽医科大学学报*, 2013, 48(3): 275-278.
- [4] Mulvany M. Small artery remodeling in hypertension[J]. *Curr Hypert Rep*, 2002, 4(1): 19-55.
- [5] Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, et al. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension[J]. *N Eng J Med*, 1990, 323(1): 22-27.
- [6] 胡灿, 李茹柳, 莫全毅, 等. 白术和黄芪不同提取部位对小肠上皮细胞增殖的影响[J]. *中药新药与临床药理*, 2010, 21(2): 156-160.
- [7] 孙雪芳, 王洪新, 梁灵君, 等. 黄芪多糖通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制脂多糖诱导的大鼠心肌细胞肥大[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(2): 208-212.
- [8] Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, et al. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(6): 987-990.
- [9] Aggarwal R, Bansal D, Bansal F, et al. Interleukin-5, interleukin-6, interleukin-8 and tumour necrosis factor- α levels obtained within 24-h of admission do not predict high-risk infection in children with febrile neutropenia[J]. *Indian J Med Microbiol*, 2013, 31(3): 226-229.
- [10] Paul J, Lijnen, Jos F, et al. Downregulation of manganese superoxide dismutase by angiotensin II in cardiac fibroblasts of rats: Association with oxidative stress in myocardium [J]. *American Journal of Hypertension*, 2010, 23(10): 1128-1135.
- [11] Mark A. Lovich, Natalie K, Bruno, Charles P, et al. Use of ultra pure nitric oxide generated by the reduction of nitrogen dioxide to reverse pulmonary hypertension in hypoxemic swine[J]. *Nitric Oxide*, 2011, 24(4): 204-212.
- [11] Ahmad A, Singhal U, Hossain MM, et al. The role of the endogenous antioxidant enzymes and malondialdehyde in essential hypertension[J]. *J Clin Diagn Res*, 2013, 7(6): 987-990.
- [12] 余帆, 徐彤彤, 吕祥威, 等. 血清 SOD、MDA、MPO 检测在心肌缺血再灌注损伤治疗中的应用价值[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(1): 218-220.
- [13] 王月芬, 叶山东, 邢燕. 吡格列酮对 STZ 糖尿病大鼠肾组织氧化应激的影响[J]. *中国药理学通报*, 2013, 29(1): 85-88.
- [14] Bonny O, Firsov D. Circadian regulation of renal function and potential role in hypertension [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2013, 22(4): 439-444.
- [15] Vaziri ND, Ni Z, Oveisi F. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in chronic renal insufficiency[J]. *Hypertension*, 2002, 39: 125-141.
- [16] Hyndman KA, MacDonell AH, Jennifer S, et al. Extracellular signal-regulated kinases 1/2 signaling pathways are not involved in endothelin regulation of mouse inner medullary collecting duct nitric oxide production[J]. *Life Sciences*, 2012, 91(13): 578-582.
- [17] Welch WJ, Chabrashvili T, Solis G, et al. Role of extracellular superoxide dismutase in the mouse angiotensin slow pressor response[J]. *Hypertension*, 2006, 48(5): 934-941.

(编辑: 修春)

胆胃双和汤对胆汁反流性胃炎大鼠的防治作用及对胃肠激素的影响

蒋宝平^{1,2}, 田磊³, 张雯¹, 许立^{1,2} (1. 南京中医药大学, 江苏 南京 210023; 2. 江苏省中药药效与安全性评价重点实验室, 江苏 南京 210023; 3. 南京中医药大学附属医院, 江苏 南京 210029)

摘要: **目的** 探讨胆胃双和汤对胆汁反流性胃炎大鼠模型的防治作用及对胃泌素(GAS)、胃动素(MTL)、瘦素(LEP)、前列腺素 E₂(PGE₂)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白介素-1 β (IL-1 β)含量的影响。**方法** 自制反流液给大鼠灌胃复制胆汁反流性胃炎大鼠模型, 以铝碳酸镁片和枸橼酸莫沙比利分散片合用为对照, 观察胆胃双和汤对胆汁反流性胃炎大鼠防治作用及对 GAS、MTL、LEP、PGE₂、TNF- α 、IL-1 β 含量和胃黏膜病理组织学改变的影响。**结果** 胆汁反流性胃炎模型大鼠胃黏膜出现炎症及变性坏死, 且 GAS、MTL、LEP、PGE₂ 含量降低, TNF- α 、IL-1 β 含量升高($P < 0.05$, $P < 0.01$); 胆胃双和汤能升高 GAS、MTL、LEP、PGE₂ 含量, 降低 TNF- α 、IL-1 β 含量, 减轻胃黏膜损伤。**结论** 胆胃双和汤具有防治胃黏膜损伤的作用, 可能与调节 GAS、MTL、LEP、PGE₂、TNF- α 、IL-1 β 的含量有关。

关键词: 胆胃双和汤; 胆汁反流性胃炎; 胃泌素; 胃动素; 瘦素; 前列腺素 E₂; 肿瘤坏死因子 α ; 白介素-1 β

收稿日期: 2014-04-22

作者简介: 蒋宝平, 女, 硕士, 助理研究员, 研究方向: 心血管药理。Email: j.bp@163.com。通讯作者: 许立, 教授, 研究方向: 中药药理与毒理学。Email: xuli64@163.com。

基金项目: 国家自然科学基金项目(81102885); 江苏省中医药局科技项目(LZ11194); 江苏高校优势学科建设工程资助项目。