

## 降脂通络软胶囊对膜性肾病大鼠肾保护作用及对肾组织 Bcl-2 和 Bad 表达的影响

陈文军<sup>1</sup>, 陈素枝<sup>1</sup>, 靳晓华<sup>2</sup>, 檀金川<sup>3\*</sup>

1. 天津中医药大学, 天津 300193

2. 河北医科大学, 河北 石家庄 050011

3. 河北省中医院, 河北 石家庄 050011

**摘要:** 目的 观察降脂通络软胶囊对膜性肾病大鼠模型血液生化指标及对肾组织 Bcl-2、Bad 表达的影响, 探讨降脂通络软胶囊对膜性肾病大鼠的肾保护作用 and 可能机制。方法 将 60 只 SD 大鼠随机选取 10 只为对照组, 其余 50 只进行造模, 造模成功后将大鼠随机分为模型组、贝那普利组和降脂通络软胶囊 (25、50、100 mg/kg) 组, 每组各 10 只, 各组按相应剂量给药, 在给药的第 4 周末检测大鼠 24 h 尿蛋白定量 (UTP) 及血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr) 水平; 采用电镜、免疫荧光观察肾脏病理形态学变化, 免疫组化及 Real-time PCR 法检测各组大鼠肾组织 Bcl-2、Bad 的表达情况。结果 与模型组比较, 各给药组 UTP、TC、TG 均有所降低 ( $P < 0.05$ ), 各给药组 TP、ALB 均有所升高 ( $P < 0.05$ )。降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组 UTP、TC、TG、TP、ALB 比较差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 各给药组及模型组 BUN、Scr 均未见明显变化, 差异不显著 ( $P > 0.05$ )。与模型组相比, 各给药组大鼠肾组织中 Bcl-2 mRNA 的表达较模型组明显上调, Bad mRNA 表达下调, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); 降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组 Bcl-2、Bad 比较差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 ( $P < 0.05$ )。结论 降脂通络软胶囊对膜性肾病大鼠的肾保护作用可能与其上调肾组织中 Bcl-2 mRNA 表达, 下调 Bad mRNA 表达, 抑制足细胞凋亡、修复受损足细胞有关。

**关键词:** 降脂通络软胶囊; 膜性肾病; Bcl-2; Bad; 足细胞凋亡

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 0253-2670(2016)18-3263-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.18.020

## Renal protection of Jiangzhi Tongluo Soft Capsule on membranous nephropathy rats and effects on expression of Bcl-2 and Bad in renal tissue

CHEN Wen-jun<sup>1</sup>, CHEN Su-zhi<sup>1</sup>, JIN Xiao-hua<sup>2</sup>, TAN Jin-chuan<sup>3</sup>

1. Tianjin University of Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China

2. Hebei Medicine University, Shijiazhuang 050011, China

3. Hebei Provincail Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050011, China

**Abstract: Objective** To observe the effects of Jiangzhi Tongluo Soft Capsule on blood biochemical indexes and expression of Bcl-2 and Bad in membranous nephropathy (MN) rats, explore the renal protective effects and possible mechanism of Jiangzhi Tongluo Soft Capsule on MN rats. **Methods** Total 60 SD rats were randomly selected, 10 for normal group, the other 50 for MN model establishment, then randomly divided into model group, Benazepril group, and Jiangzhi Tongluo Soft Capsule group (25, 50, and 100 mg/kg), each group was treated according to the corresponding dose. The 24 h urinary protein quantitative (UTP), serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), total protein (TP), albumin (ALB), blood urea nitrogen (BUN), and serum creatinine (Scr) in rats in the 4th weekend were tested; The renal pathological morphology changes were observed by electron microscope and immunofluorescence technique, and detecting the expression of Bcl-2, Bad by immunohistochemical and real-time PCR methods. **Results** Compared with the model group, UTP, TC, and TG in the treatment groups were lower ( $P < 0.05$ ), TP and ALB in the treatment groups were increased ( $P < 0.05$ ), and the differences of UTP, TC, TG, TP and ALB in Jiangzhi Tongluo Soft Capsule 50,

收稿日期: 2016-03-29

作者简介: 陈文军 (1987—), 女, 博士研究生, 研究方向为中医内科学肾病。Tel: 15533926765 E-mail: dkscfield@126.com

\*通信作者 檀金川 E-mail: dkscfield@126.com

100 mg/kg groups, and Benazepril group have no statistical significance ( $P > 0.05$ ), and the effect was better than Jiangzhi Tongluo Soft Capsule 25 mg/kg group ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal group, the difference of BUN and Scr in the treatment groups and model group has no statistically significant ( $P > 0.05$ ). Compared with the model group, the expression of Bcl-2 mRNA significantly raised ( $P < 0.05$ ), and the expression of Bad mRNA was lower ( $P < 0.05$ ); There was no statistically significant difference compared with Benazepril group and Jiangzhi Tongluo Soft Capsule 50 and 100 mg/kg groups ( $P > 0.05$ ), and the effect was better than that in Jiangzhi Tongluo Soft Capsule 25mg/kg group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The renal protection of Jiangzhi Tongluo Soft Capsule on MN rats may be related to the function of raising the expression of Bcl-2, downgrading the expression of Bad, inhibiting the sertoli cell apoptosis, and repairing the damaged cells.

**Key words:** Jiangzhi Tongluo Soft Capsule; membranous nephropathy; Bcl-2; Bad; sertoli cell apoptosis

膜性肾病是原发性肾小球肾炎常见的病理类型之一,其发病主要是由于肾小球上皮免疫复合物沉积,引起补体活化及膜攻击复合物形成,最终导致足细胞损伤所引起。近年来,随着细胞凋亡研究的不断深入,证实细胞凋亡参与膜性肾病的发生发展,而且是造成肾小球硬化、终末期肾病的重要因素之一<sup>[1]</sup>。

降脂通络软胶囊的主要成分为姜黄中提取的总姜黄素,具有行气活血、化瘀通络的作用,在临床上主要用于高脂血症及糖尿病、冠心病的辅助调脂治疗<sup>[2-3]</sup>。对于姜黄素在糖尿病肾病、阿霉素肾病中的应用已有相关研究<sup>[4-5]</sup>,但是在膜性肾病中的治疗应用尚未见报道。本实验就膜性肾病大鼠肾组织凋亡相关基因 Bcl-2、Bad 水平变化及降脂通络软胶囊干预的影响进行研究,探讨降脂通络软胶囊对膜性肾病大鼠的肾保护作用及其作用机制,为其临床应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

健康清洁级雄性 SD 大鼠 60 只,体质量为(180±20)g,由河北医科大学动物实验中心提供,动物许可证号 SYXK(冀)2008-0026。

### 1.2 药物及主要试剂

降脂通络软胶囊,神威药业集团有限公司生产,批号 150917;盐酸贝那普利,深圳信立泰药业股份有限公司生产,批号 FA20150902。牛血清白蛋白(BSA)、碳化二亚胺、弗氏不完全佐剂、羊抗大鼠 IgG,美国 Sigma 公司;无水乙二胺,上海仪峰化学制品厂;FITC 标记抗小鼠 IgG、FITC 标记抗山羊 IgG、羊抗大鼠 Bcl-2 多克隆抗体、羊抗大鼠 Bad 多克隆抗体、SABC 免疫组化试剂盒,北京中杉生物技术有限公司;小鼠抗大鼠 C3,美国 Santa Cruz 公司;TRNzol 总 RNA 提取试剂,天根生化科技有限公司;PrimeScript<sup>TM</sup> RT reagent Kit

with gDNA Erase, TaKaRa 公司;SYBR<sup>®</sup> Premix Ex Taq<sup>TM</sup> II (Tli RNaseH Plus), ROX plus, TaKaRa 公司;DL2 000 DNA Marker, TaKaRa 公司;引物合成,Invitrogen 公司。

### 1.3 仪器

透析袋,美国 Fisher Scientific 公司;真空冷冻干燥仪,北京博医康实验仪器有限公司;Hitachi 7170A 型全自动生化分析仪,日本日立;H-H-W21-600 电热恒温水浴,天津太斯特设备厂;TDL-5-A 高速离心机,上海安亭科技仪器厂;BX51T-PHD-J11 显微镜,日本 Olympus;Image-Pro Plus 多功能真彩色细胞图像分析管理系统,美国 Media Cybernetics 公司;QL-902 涡旋振荡仪,海门市其林贝尔公司;NANODROP 2000 分光光度计,ABI7500 Thermo scientific;荧光定量 PCR 仪,Applied Biosystems 公司;H-7650 型透射电子显微镜,日本 HITACHI 株式会社。

## 2 方法

### 2.1 模型的制备

60 只 SD 大鼠普通饲料适应性饲养 1 周,检测尿蛋白均为阴性者纳入实验。随机选取 10 只为对照组,其余大鼠进行造模。参照改良 Border 法<sup>[1]</sup>制作阳离子化牛血清白蛋白(C-BSA)药物,将 1 mg C-BSA 加入到 0.5 mL PBS 中,并与等量弗氏不完全佐剂混合,充分乳化,于腋下、腹股沟多点 sc 进行预免疫,隔日 1 次,共 3 次。然后进行正式免疫,将 2.5 mg C-BSA 加入到 1 mL PBS 中进行尾 iv,每周 3 次,共 4 周,造模结束后大鼠 24 h 尿蛋白定量(UTP)≥20 mg 即为造模成功。

### 2.2 动物分组、给药及指标检测

将造模成功大鼠随机分为模型组、阳性对照贝那普利(10 mg/kg)组及降脂通络软胶囊(25、50、100 mg/kg)组,每组各 10 只。对照组与模型组大鼠每日 ig 生理盐水 3 mL;贝那普利组大鼠 ig 盐酸

贝那普利 (按 10 mg/kg 溶于 3 mL 蒸馏水); 降脂通络软胶囊组大鼠 ig 降脂通络软胶囊 (按 25、50、100 mg/kg 溶于 3 mL 蒸馏水), 各组均每天给药 1 次, 连续给药 4 周。于实验结束前 1 d 禁食不禁水, 留取大鼠 24 h 尿液, 采用双缩脲法测定大鼠 UTP。大鼠禁食 12 h 后, 麻醉动物, 腹主动脉取血, 采用全自动生化分析仪检测大鼠血清总胆固醇 (TC)、三酰甘油 (TG)、总蛋白 (TP)、白蛋白 (ALB)、尿素氮 (BUN)、肌酐 (Scr) 水平。

### 2.3 电镜检查

取肾下极皮质 1 mm<sup>3</sup>, 迅速投入 4 °C 预冷的 2.5%戊二醛固定液 1 h, 在 4 °C 1%的锇酸中固定 2 h, 乙醇梯度脱水, 100%丙酮脱水, 丙酮和树脂混合液中浸透 15 min, 纯树脂中浸透 30 min, 环氧树脂包埋, 切片, 醋酸铀、柠檬酸铅双重电子染色, 采用透射电镜观察肾小球基底膜、足细胞等的变化情况。

### 2.4 IgG 和补体 C3 检测

采用间接免疫荧光法检测 IgG 和补体 C3 的量。取新鲜肾皮质组织, 在冰上制成 5 μm 切片后经冷丙酮固定 5~10 min, 晾干; 然后用 0.01 mol/L PBS 冲洗 5 min×3 次; 滴加 1 滴 (5 μL) 一抗 (1:50), 置湿盒内于 37 °C 孵育 30 min, 冲洗 5 min×3 次; 滴加 1 滴 (5 μL) FITC 标记二抗 (1:50), 置湿盒内于 37 °C 孵育 30 min, 冲洗 5 min×3 次; 甘油磷酸缓冲液封片, 荧光显微镜下观察标本的荧光强度并拍照记录。

### 2.5 Bcl-2 和 Bad 的免疫组织化学检测

采用 SABC 法检测肾组织中 Bcl-2 和 Bad 的表达情况。大鼠肾组织经 4%多聚甲醛固定, 梯度乙醇脱水 (70%乙醇 30 min、80%乙醇 60 min、95%乙醇 90 min×2、100%乙醇 120 min×2), 二甲苯透明 40 min, 60 °C 石蜡中 80 min×2, 铜制模具包埋, 组织切片 3~5 μm, 60 °C 过夜。将切片置于二甲苯 20 min、100%乙醇 5 min、80%乙醇 5 min 脱蜡, PBS 冲洗 2 次, 3%甲醇双氧水室温放置 30 min, 蒸馏水冲洗 1 次, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min×3。然后进行抗原修复, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min×3。切片上滴加正常山羊血清封闭液, 室温 20 min。甩去多余液体, 不洗。切片上滴加一抗, 4 °C 过夜, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min×3, 滴加二抗, 37 °C、20 min, 0.1 mol/L PBS 冲洗 5 min×3, 滴加辣根酶标记链霉卵白素工作液, 37 °C、20 min, 0.1 mol/L

PBS 冲洗 5 min×3。DAB 显色, 苏木素复染, 中性树脂封片, 显微镜观察, 阳性结果为可见染色呈棕黄色或棕褐色颗粒表达。

### 2.6 Bcl-2 和 Bad 的 Real-time PCR 检测

采用 Real-time PCR 法检测肾组织中 Bcl-2 和 Bad mRNA 的表达情况。取新鲜肾皮质, 采用 Trizol 法提取总 RNA, 进行 RNA 的浓度测定, 然后经逆转录合成 cDNA, 反应后取 5 μL cDNA 进行 PCR 反应。PCR 引物由 Invitrogen 公司设计, 引物序列: GAPDH 引物 (引物长度 131 bp): 上游 5'-CCTTCCGT-GTTCCTACCCC-3'; 下游 5'-GCCCAGGATGCCC-TTTAGTG-3'; Bcl-2 引物 (引物长度 101 bp): 上游 5'-GGGCTACGAGTGGGATACTGGAG-3'; 下游 5'-CGGGCGTTCGGTTGCTCT-3'; Bad 引物 (引物长度 104 bp): 上游 5'-GGCAGCCAATAAC-AGTCATCA-3'; 下游 5'-CCTCCTCCATCCCTT-CATCTT-3'。PCR 反应条件: 95 °C、30 s, 95 °C、5 s, 60 °C、40 s, 扩增 45 个循环。结果以 GAPDH 为内参, 采用 2<sup>-ΔΔCt</sup> 法进行相对定量分析。

### 2.7 统计学处理

数据分析采用 SPSS 17.0 统计软件, 数值以  $\bar{x} \pm s$  表示, 计量资料先进行正态性检验和方差齐性检验, 方差齐时多组间比较采用单因素方差分析、组间的多重比较采用 LSD 法, 方差不齐时采用秩和检验。

## 3 结果

### 3.1 各组大鼠 UTP、TC、TG、TP、ALB、BUN 和 Scr 比较

与模型组比较, 各给药组 UTP、TC、TG 均有所降低 ( $P < 0.05$ ), 各给药组 TP、ALB 均有所升高 ( $P < 0.05$ )。降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组 UTP、TC、TG、TP、ALB 比较差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 ( $P < 0.05$ )。与对照组比较, 各给药组及模型组 BUN、Scr 均未见明显变化, 差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 结果见表 1。

### 3.2 各组大鼠电镜检查结果比较

图 1 结果显示, 对照组大鼠肾小球基底膜均匀无增厚, 足突结构正常无融合; 模型组大鼠肾小球上皮下可见少量电子致密物沉积, 基底膜呈不规则虫噬状增厚, 足突融合、消失; 各给药组大鼠肾小球上皮下未见明显电子致密物沉积, 基底膜增厚、足突融合情况较模型组为轻。降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组基底膜增厚、足突融合情况较降脂通络软

表 1 各组大鼠 UTP 及血清 TC、TG、TP、ALB、BUN、Scr 比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 1 Comparison on UTP and TC, TG, TP, ALB, BUN, and Scr in serum of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	UTP/ (mg·24 h <sup>-1</sup> )	TC/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	TP/ (g·L <sup>-1</sup> )	ALB/ (g·L <sup>-1</sup> )	BUN/ (mmol·L <sup>-1</sup> )	Scr/ (μmol·L <sup>-1</sup> )
对照	—	7.15±0.69*	1.45±0.07*	0.42±0.06*	68.92±1.44*	43.60±1.01*	6.96±1.15	31.63±3.01
模型	—	41.51±3.15	4.51±0.14	0.89±0.07	52.40±1.57	25.99±0.62	6.71±1.17	32.10±6.12
贝那普利	10	25.98±2.37* <sup>△</sup>	2.88±0.08* <sup>△</sup>	0.57±0.09* <sup>△</sup>	62.76±1.65* <sup>△</sup>	36.14±1.64* <sup>△</sup>	6.84±0.99	32.30±4.81
降脂通络软胶囊	25	30.69±2.48*	3.47±0.12*	0.69±0.10*	57.55±1.48*	33.22±1.87*	6.80±0.61	31.52±3.33
	50	25.44±2.60* <sup>△</sup>	2.85±0.11* <sup>△</sup>	0.55±0.08* <sup>△</sup>	63.44±1.30* <sup>△</sup>	36.91±0.92* <sup>△</sup>	6.88±1.19	30.85±5.78
	100	25.29±3.20* <sup>△</sup>	2.81±0.08* <sup>△</sup>	0.53±0.08* <sup>△</sup>	64.02±0.95* <sup>△</sup>	36.57±1.57* <sup>△</sup>	6.98±1.24	31.41±1.70

与模型组比较: \**P*<0.05, 与降脂通络软胶囊 25 mg·kg<sup>-1</sup> 组比较: <sup>△</sup>*P*<0.05, 下同

\**P*<0.05 vs model group; <sup>△</sup>*P*<0.05 vs Jiangzhi Tongluo Soft Capsule 25 mg·kg<sup>-1</sup> group, same as below

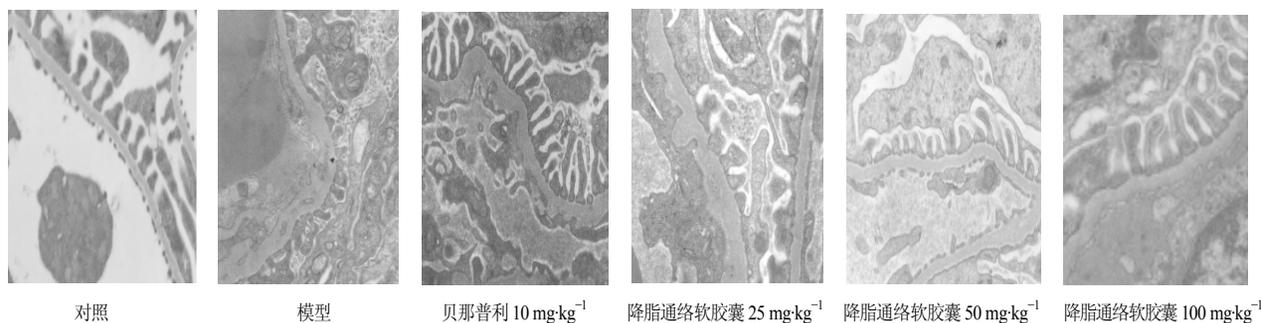


图 1 各组大鼠肾组织透射电镜超微结构比较

Fig. 1 Comparison on TEM ultrastructure of renal tissue of rats in each group

胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组严重。

### 3.3 各组大鼠免疫荧光检查结果比较

图 2 结果显示, 对照组大鼠肾小球未见 IgG 及 C3 沉积; 模型组大鼠肾小球明显可见 IgG 和 C3 沉积于毛细血管壁及部分系膜区, 呈粗颗粒状弥漫性分布, 荧光染色强阳性; 各给药组大鼠肾小球 IgG 和 C3 沉积减少, 呈细颗粒状沿毛细血管壁散在分布, 荧光染色强度较模型组弱。降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 IgG、C3 沉积情况及荧光染色强度较降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组严重。

### 3.4 各组大鼠肾组织 Bcl-2 和 Bad 免疫组化表达情况

图 3 结果显示, 对照组大鼠 Bcl-2 呈棕褐色大

颗粒状表达于肾小球脏层上皮细胞及肾小管上皮细胞, 染色呈强阳性; 模型组 Bcl-2 表达较对照组明显减少, 染色强度较弱; 各给药组大鼠 Bcl-2 表达较模型组多, 呈棕褐色小颗粒状表达于足细胞及肾小管, 染色强度较模型组强; 降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 Bcl-2 表达情况及染色强度较降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组少。对照组大鼠肾小球未见 Bad 表达, 仅在肾小管上皮细胞胞浆有少量表达, 染色强度较弱; 模型组 Bad 表达较对照组明显增多, 呈棕褐色颗粒状表达于肾小球足细胞及肾小管上皮细胞, 染色呈强阳性; 各给药组大鼠 Bad 表达较模型组减少, 染色强度较模型组弱;

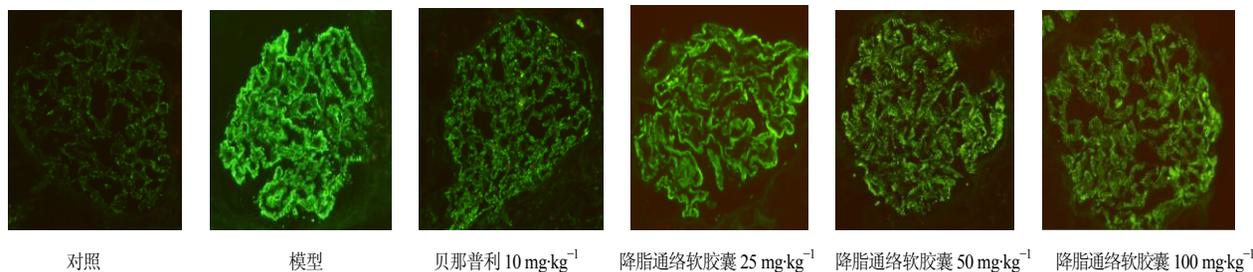


图 2 各组大鼠肾组织免疫荧光观察比较

Fig. 2 Comparison on immunofluorescence of renal tissue of rats in each group

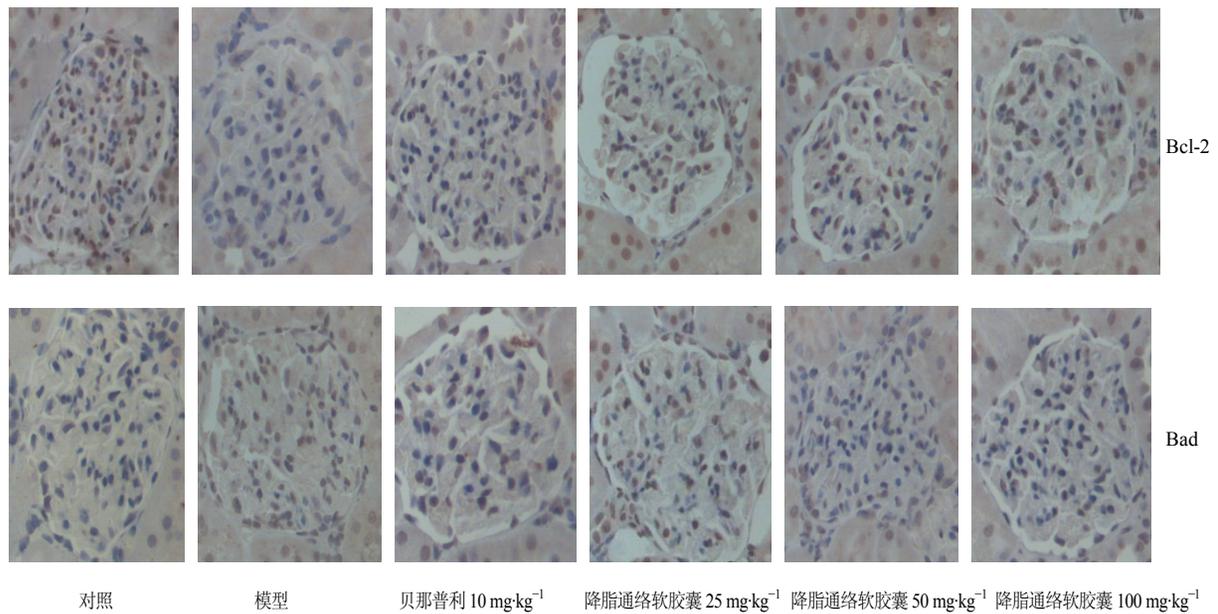


图 3 各组大鼠肾组织 Bcl-2 和 Bad 阳性表达比较 (免疫组化)

Fig. 3 Comparison on Bcl-2 and Bad protein expression of rats in each groups (immunohistochemical staining)

降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 Bad 表达情况及染色强度较降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组多。

### 3.5 各组大鼠肾组织 Bcl-2 和 Bad mRNA 表达情况

表 2 结果显示, 与对照组比较, 模型组大鼠肾组织可见 Bcl-2 mRNA 表达减少, Bad mRNA 表达增多; 与模型组相比, 各给药组大鼠肾组织中 Bcl-2 mRNA 的表达较模型组明显上调, Bad mRNA 表达下调, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); 降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组与贝那普利组 Bcl-2、Bad mRNA 表达比较差异不显著 ( $P > 0.05$ ), 效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组 ( $P < 0.05$ )。

表 2 各组大鼠肾组织 Bcl-2 和 Bad mRNA 表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

Table 2 Comparison on Bcl-2 and Bad mRNA in kidney tissue of rats in each group ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	Bcl-2	Bad
对照	—	$1.000 \pm 0.000^*$	$1.000 \pm 0.000^*$
模型	—	$0.485 \pm 0.027$	$1.904 \pm 0.173$
贝那普利	10	$0.764 \pm 0.025^{*\Delta}$	$1.349 \pm 0.097^{*\Delta}$
降脂通络软胶囊	25	$0.590 \pm 0.039^*$	$1.648 \pm 0.155^*$
	50	$0.761 \pm 0.033^{*\Delta}$	$1.402 \pm 0.113^{*\Delta}$
	100	$0.757 \pm 0.041^{*\Delta}$	$1.414 \pm 0.211^{*\Delta}$

## 4 讨论

足细胞凋亡作为引起足细胞损伤的重要原因逐渐引起人们的重视<sup>[4]</sup>。足细胞凋亡受机体内凋亡基因的调控, 膜性肾病时机体凋亡调控基因激活可引起足细胞凋亡脱落, 基底膜裸露, 细胞外基质增多, 肾小球硬化, 严重可导致终末期肾病的发生。Bcl-2 (抑凋亡基因)、Bad (促凋亡基因) 作为细胞凋亡调控家族 Bcl-2 家族的主要成员, 附着于线粒体外膜而存在, 在细胞接受凋亡刺激后可通过调节位于线粒体外膜的渗透性转运孔 (mPTP) 形成, 协调二者的相互作用调控细胞凋亡。在正常肾小球中, Bcl-2 基因高表达于肾小球脏层上皮细胞及肾小管上皮细胞, Bad 基因不表达, 或仅在肾小管上皮细胞胞浆有少量表达, Bcl-2/Bad 的协调平衡及相互作用在维持肾小球固有细胞数量及细胞结构方面起着重要作用; 病理情况下, 凋亡通路激活可上调促凋亡基因表达、下调抑凋亡基因表达, 导致足细胞凋亡脱落、肾小球硬化、终末期肾病发生。

降脂通络软胶囊中的主要成分姜黄素具有调脂、抗凝、抑制细胞凋亡等作用<sup>[5-6]</sup>。周瑞等<sup>[7]</sup>研究发现, 姜黄素能够上调血管阻断大鼠模型脑组织 NR2A 水平, 下调 NR2B 水平, 抑制大鼠海马神经细胞凋亡, 对缺血性神经细胞凋亡具有治疗作用。虞燕萍等<sup>[8]</sup>应用 H9c2 大鼠心肌细胞制作缺血/再灌注细胞模型, 并予姜黄素进行干预, 结果证实

姜黄素能够通过增加丝氨酸磷酸化和减少酪氨酸磷酸化而降低细胞凋亡相关基因糖原合成酶激酶 3 (GSK-3) 活性, 延缓 mPTP 的开放, 抑制心肌细胞凋亡的发生。张边江<sup>[9]</sup>应用降脂通络软胶囊干预阿霉素肾病大鼠, 发现降脂通络软胶囊可明显减轻阿霉素造成的肾小球系膜细胞和系膜基质沉积, 减轻肾小管间质损伤程度, 延缓肾小球硬化进程。本研究结果发现, 降脂通络软胶囊能够降低膜性肾病大鼠蛋白尿、改善血脂代谢、提高血浆蛋白水平, 对于减轻基底膜增厚、足突融合也有一定效果, 且降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组。同时应用免疫组化及 Real Time PCR 技术检测肾组织 Bcl-2、Bad 基因水平, 发现降脂通络软胶囊能够上调肾组织 Bcl-2 基因水平, 下调肾组织 Bad 水平, 且降脂通络软胶囊 50、100 mg/kg 组效果优于降脂通络软胶囊 25 mg/kg 组, 这也提示只有在一定剂量范围内降脂通络软胶囊才能达到较好的抑制细胞凋亡作用。

综上所述, 降脂通络软胶囊对于膜性肾病大鼠肾功能有保护作用, 可能通过上调肾组织 Bcl-2 基因表达, 下调肾组织 Bad 基因表达, 抑制足细胞凋亡、修复受损足细胞有关, 为降脂通络软胶囊在临床上进一步应用提供了理论依据, 但其具体作用机制还不十分明确, 值得进一步探讨。

#### 参考文献

- [1] Ding G, Reddy K, Kapasi A A, *et al.* Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2002, 283(1): F173-F180.
- [2] 谢英, 和渝斌, 张世新, 等. 降脂通络软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗混合型高脂血症的临床研究 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2014, 34(9): 1059-1063.
- [3] 杜宝俊, 涂秀华, 张华健, 等. 降脂通络软胶囊治疗高脂血症气滞血瘀型 313 例临床观察 [J]. *中医杂志*, 2013, 54(16): 1398-1400.
- [4] 邹敏书, 余健, 聂国明, 等. 1,25-二羟基维生素 D3 减少 Heymann 肾炎鼠足细胞凋亡脱落 [J]. *中国药师*, 2009, 12(1): 34-36.
- [5] 朱元贵, 陈晓春, 陈志哲, 等. 姜黄素对皮层神经元氧化损伤的保护作用 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(10): 1153-1157.
- [6] 唐瑰琦, 廖端芳, 虞勤慧. 姜黄素对高脂血症大鼠 ApoA-I 及高密度脂蛋白亚类的影响 [J]. *时珍国医国药*, 2014, 25(9): 2081-2082.
- [7] 周瑞, 徐春红, 李军, 等. 姜黄素对缺血/再灌注大鼠海马神经细胞凋亡及 NR2A、NR2B 表达的影响 [J]. *中国药理学通报*, 2008, 24(10): 1314-1318.
- [8] 虞燕萍, 周承亮, 傅云峰, 等. 姜黄素对缺血再灌注 H9c2 心肌细胞凋亡和 GSK-3 表达及其磷酸化的影响 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2013, 33(2): 240-243.
- [9] 张边江. 降脂通络软胶囊对阿霉素肾病大鼠肾损伤保护作用的研究 [J]. *中成药*, 2006, 28(2): 272-274.