

本文引用:孙雯怡,罗旺辉,周 铖,陈珍妮,李洋洋,罗 琳,唐 群,张 熙.三七总皂苷预处理对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究[J].湖南中医药大学学报,2018,38(1):21-26.

三七总皂苷预处理对大鼠肾缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究

孙雯怡,罗旺辉,周 铖,陈珍妮,李洋洋,罗 琳,唐 群*,张 熙*
(湖南中医药大学,湖南 长沙 410208)

〔摘要〕 目的 探讨三七总皂苷对大鼠肾缺血再灌注损伤(renal ischemia reperfusion injury, RIRI)的保护作用,并研究其对氧化应激及炎症级联反应的影响。方法 将40只雄性SD大鼠随机均分为假手术组,模型组,三七总皂苷低、中、高剂量[40、80、160 mg/(kg·d)]预处理组,分别予以相应干预,连用5 d。在最后1次给药1 h后采用切除右肾、夹闭左肾动脉45 min后再灌注3 h的方法建立RIRI模型。五组均于再灌注3 h后经腹主动脉采血5 mL,检测血清中尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)活性;取肾组织常规切片和HE染色,光镜下观察肾组织病理学改变;免疫组化法检测细胞间黏附因子-1(ICAM-1)、核因子- κ B p65(NF- κ B p65)蛋白表达。结果 与假手术组比较,模型组的SCr、BUN、MDA含量明显增高,SOD活性降低,光镜下可见肾小管损伤明显,免疫组化显示ICAM-1、NF- κ B p65蛋白表达明显增高,差异有统计学意义($P < 0.01$);与模型组比较,三七总皂苷各剂量组的SCr、BUN、MDA水平明显降低,SOD活性增高,肾组织病理学改变明显减轻,ICAM-1、NF- κ B p65表达显著降低,差异有统计学意义($P < 0.01$);三七总皂苷中、高剂量组组间比较,各指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 三七总皂苷可通过减轻氧化应激和炎性损伤,有效改善大鼠肾缺血再灌注损伤。

〔关键词〕 三七总皂苷;肾缺血再灌注损伤;核因子- κ B p65;细胞间黏附因子-1

〔中图分类号〕 R285.5;R692 **〔文献标志码〕** A **〔文章编号〕** doi:10.3969/j.issn.1674-070X.2018.01.006

Protective Effect and Mechanism Research of Panax Notoginseng Saponins Pretreatment on Renal Ischemia Reperfusion Injury of Rats

SUN Wenyi, LUO Wanghui, ZHOU Cheng, CHEN Zhenni, LI Yangyang, LUO Lin, TANG Qun*, ZHANG Xi*
(Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410208, China)

〔Abstract〕 Objective To investigate the protective effect and its mechanism of panax notoginseng saponins (PNS) on renal ischemia reperfusion injury (RIRI) in rats. **Methods** 40 male SD rats were randomly divided into the sham-operation group, model group, low dose, medium dose, high dose [40, 80, 160 mg/(kg·d)] PNS groups. All rats were administered for 5 d, respectively. After ending treatment for 1 h, the RIRI model was established. After reperfusion for 3 h, the levels of urine nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr), the content of malondialdehyde (MDA) and the activity of superoxide dismutase (SOD) in serum were measured. The pathological changes of kidney tissue were investigated by optical microscopy and hematoxylin-eosin(HE) staining techniques. The levels of intercellular cell adhesion molecule-1(ICAM-1) and nuclear fac-

〔收稿日期〕 2017-03-27

〔基金项目〕 国家自然科学基金青年项目(81503442,81603470);中西医结合基础湖南省“十二五”重点学科开放基金资助项目(ZXJCK201503);湖南省大学生研究性学习和创新性实验计划项目(2015-216);湖南省教育厅优秀青年项目(17B197,16B196)。

〔作者简介〕 孙雯怡,女,在读本科,研究方向:肾病中西医结合防治。

〔通讯作者〕 *唐 群,男,副教授,硕士研究生导师,E-mail:tangqun460@126.com; *张 熙,女,教授,硕士研究生导师,E-mail:zhangxi5381281@163.com。

tor kappa B p65 (NF- κ B p65) in renal tissue were evaluated by immunohistochemical staining. **Results** Compared with sham-operation group, the levels of serum Cr, BUN, MDA and renal tissue ICAM-1, NF- κ B p65 increased in model group, the injury of renal tubule was obvious, SOD decreased, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). Compared with model group, the levels of serum Cr, BUN, MDA and renal tissue ICAM-1, NF- κ B p65 in PNS groups decreased, pathological injury of kidney tissue relieved, while SOD increased, the differences were statistically significant ($P < 0.01$). The indicators between PNS groups were not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusion** PNS can improve the RIRI in rats through decreasing oxidative stress and inflammation.

[Keywords] panaxoto ginseng saponins; renal ischemia reperfusion injury; nuclear factor kappa B p65; intercellular cell adhesion molecule-1

缺血-再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)是指遭受一定时间缺血的组织恢复血供后,组织损伤程度加重的病理现象。肾脏是对缺血十分敏感的器官,肾缺血再灌注损伤(renal ischemia-reperfusion injury, RIRI)与诸多肾脏疾病的发病有密切关联,是导致急性肾功能衰竭的主要原因之一^[1]。RIRI是多因素、多方面及多途径所介导的动态发展过程,可能与炎症反应、氧自由基生成过多、Ca²⁺超载、细胞凋亡、氧化应激等多因素有关^[2]。

三七总皂苷(panaxotoginsengsaponins, PNS)是三七[*Panax notoginseng*(Burk.) F. H. Chen]的主要成分,具有活血化瘀的功效。目前研究发现,三七总皂苷具有减轻氧化应激损伤、减少炎症因子释放等作用^[3],可缓解临床上常见的缺血再灌注损伤。但PNS对RIRI作用如何,尚不明确。本实验主要研究不同剂量三七总皂苷预处理对RIRI的保护作用及核因子- κ B p65(nuclear factor kappa B p65, NF- κ B p65)在RIRI中的作用机制,现将方法与结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级健康雄性SD大鼠,体质量250~280 g,由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供,许可证号:SCXK(湘)2013-0004。动物饲养于湖南中医药大学SPF级实验动物中心,许可证号:SYXK(湘)2013-0005。饲养环境为多层层流架,恒温20~26℃,湿度控制在40%~70%,12 h昼夜交替,以标准饲料喂养并自由饮水三级过滤纯净水,适应性喂养7 d后开始造模。

1.1.2 药物 PNS购自广西梧州制药(集团)股份有限公司,商品名:注射用血栓通(冻干粉)。PNS用时

以0.9%生理盐水配制成相应浓度混悬液。

1.1.3 试剂 尿素氮(blood urine nitrogen, BUN)、血肌酐(secrumcreatinine, SCr)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所;细胞间黏附因子-1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)抗体购于武汉博士德生物有限公司;NF- κ B p65抗体购于北京博奥森生物技术有限公司;通用型二步法检测试剂盒、DAB显色试剂盒购于北京中杉金桥生物有限公司,型号分别为PV-9000、ZLI-9018,批号分别为K166722D、K166724B。

1.1.4 主要仪器 中科美菱DW-HL100型超低温冰箱,徕卡RM2235型轮转石蜡切片机, Motic BA410研究型显微镜, Motic 6.0数码医学图像分析系统,上海恒平752型紫外线可见分光光度计。

1.2 方法

1.2.1 分组及干预 造模前称质量,取体质量为(280±20)g的健康大鼠40只,苦味酸染色法编号。按照完全随机设计的方法,将大鼠均分为假手术(Sham)组、模型(RIRI)组、三七总皂苷低剂量预处理(L-PNS)组、三七总皂苷中剂量预处理(M-PNS)组、三七总皂苷高剂量预处理(H-PNS)组,每组8只。五组大鼠均与造模前5天开始灌胃给药,1次/d,并于第5天给药1 h后造模。L-PNS组、M-PNS组、H-PNS组每日给药剂量分别为40、80、160 mg/kg,临用前将注射用血栓通(冻干粉)去盖,内容物用0.9%生理盐水配制成相应浓度混悬液,给药体积均为10 mL/kg; Sham组、RIRI组予等体积的生理盐水灌胃。

1.2.2 造模及模型成功判定 参考 Sayhan 等^[4]造模方法,采用切除右肾、夹闭左肾动脉 45 min 后再灌注 3 h 的方法建立 RIRI 模型。实验组动物均于术前 12 h 禁食,自由饮水,称质量。用 10%水合氯醛(3.5 mL/kg)腹腔注射,充分麻醉后仰卧位固定于鼠板上,剪毛备皮、消毒,沿腹中线逐层切开 4~5 cm 的切口。先游离右侧肾蒂,结扎右侧肾蒂后切除右肾,再暴露左肾,钝性分离肾周脂肪及筋膜,小心分离左肾动、静脉,保护输尿管。其后,RIRI 组及 L-PNS、M-PNS、H-PNS 三组用无损伤动脉夹夹闭左肾动脉,肾脏颜色由鲜红变暗紫色,说明缺血成功。阻断左肾动脉 45 min 后松开动脉夹,观察肾 5 min,肾脏颜色由暗紫变为鲜红,恢复原来颜色,说明再灌注成功,逐层缝合关闭腹腔消毒;若松开后 5 min 未变为正常鲜红色,说明灌注不成功,应弃去。术中应用 37 °C 生理盐水使大鼠保持充分的水化。Sham 组打开腹腔切除右肾,只小心分离左肾动、静脉,不阻断左肾动脉血流,其余操作同上。

1.2.3 标本采集及处理 各组于肾脏再灌注 3 h 后,再次打开大鼠腹腔,经腹主动脉充分采血,室温下离心 10 min (3 000 r/min),留取血清标本装入 2 mL 离心管,置于-20 °C 保存,用于检测肾功能和抗氧化指标。大鼠处死后分离左侧肾脏周围结缔组织,切取左肾,纵行剖开,用 4 °C 生理盐水冲洗表面血液,滤纸吸干表面水分,将肾脏用 4%多聚甲醛固定,用于苏木素-伊红(HE)染色和免疫组织化学检测。

1.3 指标检测

1.3.1 肾功能指标及氧化应激指标检测 取保存好的血清,通过相关试剂盒检测 BUN、SCr、MDA、SOD。BUN 测定采用二乙酰一脲显色法,SCr 测定采用碱性苦味酸比色法,MDA 测定采用 TBA 法,SOD 测定采用羟胺法。根据试剂盒说明书,用 752 型紫外线可见分光光度计测定其吸光值,通过相应公式计算 BUN、SCr、MDA、SOD 水平。

1.3.2 肾组织学观察 取 4%多聚甲醛固定好的肾组织,常规乙醇脱水、透明、浸蜡和包埋等步骤制成蜡块后,切取约 4 μm 厚的组织切片,染色前切片常规脱蜡入水,最后行 HE 染色。在光镜下观察肾小

球、肾小管、肾间质变化及炎性细胞浸润情况。

1.3.3 免疫组化检测肾组织 ICAM-1、NF-κB p65 蛋白水平表达 二步法:脱蜡、水化组织切片;3% H₂O₂ 去离子水孵育 10 min,蒸馏水冲洗 2 min×3 次;切片浸入 0.1M 枸橼酸缓冲液 (0.01 mol/L, pH6.0) 中,于微波炉中加热至沸腾,热抗原修复 5 min,冷至室温,PBS(pH7.2~7.6)冲洗 2 min×3 次;滴加一抗,37 °C 孵育 2h,PBS 冲洗 2 min×3 次;滴加聚合物辅助酶,37 °C 孵育 2 h,PBS 冲洗 2 min×3 次;滴加辣根酶标记山羊抗兔/小鼠 IgG 多聚体,37 °C 孵育 2 h,PBS 冲洗 2 min×3 次;新鲜配制的 DAB 溶液显色 2~5 min;水洗后,苏木素复染,梯度酒精脱水,二甲苯透明,中性树脂胶封片。ICAM-1 蛋白表达于胞浆,呈棕黄色颗粒;NF-κB p65 蛋白表达位于胞浆和(或)胞核,呈棕黄色颗粒。每张切片在 10×40 倍光镜下随机选取 10 个视野,采用 Motic 6.0 数码医学图像分析系统计算平均光密度值 A,并以此作为半定量参数反映 ICAM-1、NF-κB p65 蛋白表达水平。数值越大,表示相应蛋白表达水平越高。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析,计量资料以“ $\bar{x} \pm s$ ”表示,数据进行正态性以及组间方差齐性检验,当数据满足正态性且组间方差齐时,采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),使用 LSD 法进行检验后多重比较;若数据不符合正态分布或方差不齐,采用非参数检验-K 多个独立样本检验(Kruskal-Wallis 检验)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肾功能指标变化

与 Sham 组比较,RIRI 组的血 BUN 和 SCr 水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.01),证明造模成功;与 RIRI 组比较,L-PNS 组、M-PNS 组、H-PNS 组的血 BUN 和 SCr 水平明显降低,差异有统计学意义(P<0.01),说明预先用 PNS 处理后肾功能得到改善。见表 1。

2.2 氧化应激相关指标变化

与 Sham 组比较,RIRI 组的血清 MDA 含量显著升高,SOD 活性显著降低,差异有统计学意义(P<0.01);与 RIRI 组比较,L-PNS 组、M-PNS 组、H-

表1 各组大鼠血尿素氮和血肌酐水平的比较 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	BUN/mmol·L ⁻¹	SCr/ μ mol·L ⁻¹
Sham组	-	7.456±0.665	71.04±4.21
RIRI组	-	25.79±0.70**	278.5±5.5**
L-PNS组	40	20.51±0.54*** $\Delta\Delta$	201.8±6.8*** $\Delta\Delta$
M-PNS组	80	12.27±0.41*** $\Delta\Delta$	129.8±6.0*** $\Delta\Delta$
H-PNS组	160	11.76±0.57*** $\Delta\Delta$	125.0±8.1*** $\Delta\Delta$
<i>F</i>		1 286	1 314
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与Sham组比较,** $P<0.01$;与RIRI组比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

PNS组的血清MDA含量明显下降,且SOD活性明显上升,差异有统计学意义($P<0.01$)。见表2。

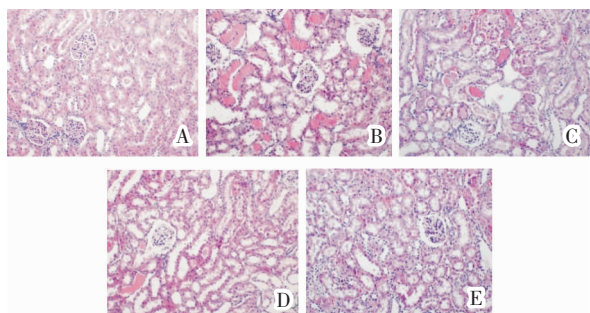
表2 各组大鼠血清MDA含量、SOD活性比较 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹
Sham组	-	4.945±0.339	260.5±4.3
RIRI组	-	13.640±0.750**	128.0±5.7**
L-PNS组	40	8.150±0.570*** $\Delta\Delta$	191.4±4.2*** $\Delta\Delta$
M-PNS组	80	6.580±0.509*** $\Delta\Delta$	231.3±4.1*** $\Delta\Delta$
H-PNS组	160	6.275±0.840*** $\Delta\Delta$	235.6±3.8*** $\Delta\Delta$
<i>F</i>		233.8	1 084
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与Sham组比较,** $P<0.01$;与RIRI组比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

2.3 肾组织学变化

光镜下观察,Sham组肾小球和肾小管结构清晰,小管上皮细胞排列整齐,未见明显炎细胞浸润。与Sham组相比,RIRI组肾小管结构明显破坏,肾小管上皮细胞可见不同程度的肿胀、变性、坏死,可见细胞核消失、刷状缘脱落,肾小管扩张、管腔内可见管型,间质充血、水肿、炎细胞浸润。与RIRI组相比,L-PNS组、M-PNS组、H-PNS组肾组织损伤明显减轻,仅见少量肾小管上皮细胞轻度肿胀、空泡坏死,肾间质炎细胞浸润明显减少。见图1。



注:A、B、C、D、E分别为Sham组、RIRI组、L-PNS组、M-PNS组、H-PNS组。

图1 各组大鼠肾组织病理学改变光镜图(HE,×200)

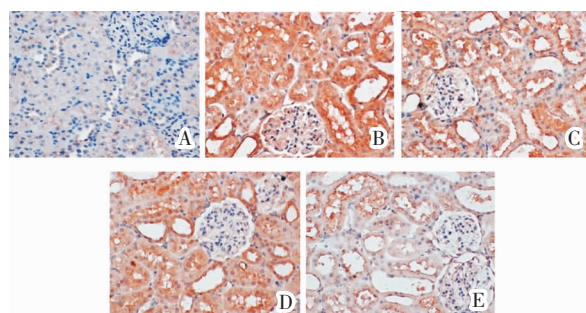
2.4 免疫组化 ICAM-1、NF- κ B p65 蛋白表达水平变化

ICAM-1蛋白在肾小球、肾血管和肾间质等部位均有表达,以肾小球内皮细胞胞浆阳性表达为显著。NF- κ B p65蛋白主要表达在肾小管上皮细胞胞浆和胞核内,在肾小球内几乎无表达。Sham组中ICAM-1、NF- κ B p65蛋白几乎无表达,而RIRI组ICAM-1、NF- κ B p65表达明显高于Sham组,差异有统计学意义($P<0.01$);与RIRI组相比较,L-PNS组、M-PNS组、H-PNS组ICAM-1、NF- κ B p65蛋白表达明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$);M-PNS组、H-PNS组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表3,图2、图3。

表3 各组大鼠肾组织 ICAM-1、NF- κ B p65 蛋白表达平均光密度值比较 ($\bar{x}\pm s, n=8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	ICAM-1	NF- κ B p65
Sham组	-	0.098±0.028	0.093±0.015
RIRI组	-	0.405±0.023**	0.430±0.024**
L-PNS组	40	0.307±0.020*** $\Delta\Delta$	0.295±0.017*** $\Delta\Delta$
M-PNS组	80	0.206±0.022*** $\Delta\Delta$	0.203±0.026*** $\Delta\Delta$
H-PNS组	160	0.184±0.020*** $\Delta\Delta$	0.184±0.025*** $\Delta\Delta$
<i>F</i>		213.8	268.0
<i>P</i>		0.000	0.000

注:与Sham组比较,** $P<0.01$;与RIRI组比较, $\Delta\Delta P<0.01$ 。

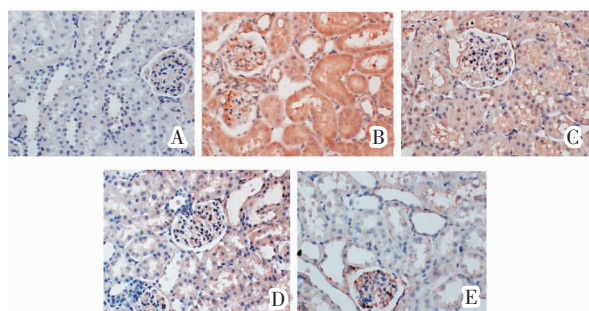


注:A、B、C、D、E分别为Sham组、RIRI组、L-PNS组、M-PNS组、H-PNS组。

图2 各组大鼠 NF- κ B p65 免疫组化表达光镜图 (免疫组化,×400)

3 讨论

肾脏是全身灌注量最大的器官,对缺血及缺血再灌注均较敏感,一旦肾脏血流供应中断,则易发生功能紊乱和代谢障碍。肾缺血再灌注损伤是临床上一种常见的病理生理现象,常发生于感染、休克、创伤及肾手术、肾移植等过程中,易导致急性肾衰竭。



注:A、B、C、D、E 分别为 Sham 组、RIRI 组、L-PNS 组、M-PNS 组、H-PNS 组。

图 3 各组大鼠 ICAM-1 免疫组化表达光镜图
(免疫组化,×400)

氧自由基生成过多是造成 RIRI 的重要因素之一。肾脏的血流量丰富,在缺血再灌注后氧自由基产生的机会相对较多。当大量生成的氧自由基超过机体的清除能力,使体内还原物质被消耗,迅速攻击细胞膜,导致脂质过氧化增强,引起细胞膜损伤、线粒体功能障碍、细胞溶解和组织水肿等损害作用^[2]。MDA 是生物体内自由基作用于脂质发生脂质过氧化的终产物,其含量水平可间接显示氧自由基对机体细胞受攻击的程度。而 SOD 活性反映了体内内源性抗氧化体系的功能,其可催化超氧阴离子自由基发生歧化反应,平衡体内氧自由基^[9]。因此,当大鼠发生 RIRI 时,测定其 MDA 含量和 SOD 活性可反映体内氧化应激程度。本实验结果显示,与 Sham 组相比,RIRI 组中 MDA 含量明显升高,SOD 活性明显降低,提示了氧自由基生成过多参与肾脏损伤的病理生理过程。而应用不同剂量 PNS 预处理后,肾组织 MDA 含量较 RIRI 组均降低,SOD 活性均上升,提示 PNS 可以缓解氧化应激对组织的损伤,即在一定范围内,预处理药物 PNS 剂量越高对肾缺血再灌注损伤的保护作用越好,这种保护作用可能与抑制氧化应激有关。

炎症级联反应是造成 RIRI 的另一重要因素。肾缺血再灌注时,激活一些细胞因子、黏附分子等炎症介质,并可级联放大,促使血管通透性增加,从而造成血管功能障碍及组织损伤^[6]。ICAM-1 可作为炎症反应的敏感指标,其功能主要是刺激细胞活化、信号转导、增殖及分化,是免疫应答、炎症细胞黏附和渗出等过程的分子基础^[7]。研究^[8]表明,当大鼠发生

RIRI 时,肾组织 ICAM-1 表达上调,BUN、Scr 升高,肾小管坏死评分升高,而且 ICAM-1 的表达与 BUN、Scr、肾小管坏死评分呈正相关。在本次实验中,Sham 组肾组织中 ICAM-1 表达量很少,而 RIRI 组 ICAM-1 的表达明显升高,主要见于肾小球毛细血管内皮细胞,提示炎症级联反应参与了肾脏损伤的病理生理过程。

NF- κ B 是一种转录因子,可调控炎症反应。静息状态下,NF- κ B 以非活性状态(p50/p65 异源二聚体)与 I κ B α 结合。在细胞受到某些炎症因子、氧化应激等刺激时,使 I κ B 磷酸化及降解,使原与 I κ B α 结合的 NF- κ B 的核定位信号域暴露,NF- κ B 进入细胞核内,并与核内 DNA 特定靶部位结合,启动相关靶基因转录,参与调节炎症因子、黏附因子表达及炎症反应。李路超等^[9]研究发现,脑缺血再灌注损伤时,嗅鞘细胞胞浆内磷酸化 I κ B α (P-I κ B α),胞浆和胞核显著增加,提示当细胞受到缺氧的刺激时,胞浆 NF- κ B 抑制剂 I κ B α 被磷酸化降解,对 p50、p65 抑制作用减弱,p50、p65 从胞浆转位入胞核增加,且表达增强。有研究表明^[7],NF- κ B 信号通路与 ICAM-1 的表达密切相关。ICAM-1 基因转录起始位点上游约 200 bp 处有 NF- κ B 的结合位点,NF- κ B 被激活后,通过与 ICAM-1 基因启动子区域的 NF- κ B 位点结合,促进 ICAM-1 基因的转录增强。同时,黏附因子(VCAM-1、ICAM-1)等又可诱导 NF- κ B 进一步活化,形成了正反馈调节,导致过度炎症反应^[10]。因此,NF- κ B p65 蛋白的表达水平可反映炎症反应的发生强度。在本实验中,Sham 组肾组织中 NF- κ B 几乎无表达,而 RIRI 组 NF- κ B 的表达明显升高,主要见于肾小管上皮细胞。给予不同剂量 PNS 预处理后,肾组织 ICAM-1、NF- κ B 蛋白表达均下降,即在一定范围内,随着 PNS 剂量增大,两种蛋白的下降程度越多。以此可推测,用 PNS 预处理后,PNS 可能是作用于 NF- κ B 信号传导通路,抑制 NF- κ B 的活性,从而促使 ICAM-1 表达水平下降,抑制大鼠肾缺血再灌注后炎症级联反应,从而减轻损伤。

三七是我国特有的传统中药材,其性甘、温,微苦,主入肝、胃、大肠经,有“化瘀止血,消肿定痛”之

功。PNS 为三七的主要活性成分,临床常用于心、脑血管缺血性疾病,有改善局部血液循环之功效。以往研究证实 PNS 具有抗缺血再灌注损伤作用,主要通过抗氧化应激、抑制炎症反应、阻滞细胞内钙超载改善能量代谢、减少细胞凋亡等途径保护组织器官再损伤^[11]。张运辉等^[12]研究显示,PNS 可以通过降低 MDA 水平、增强 SOD 活性,从而清除自由基,抑制氧化应激损伤;王卉等^[13]发现 PNS 能使 TLR4 蛋白表达明显降低,I κ B α 蛋白含量显著增高,其机制可能与抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路,减少炎症反应有关。在本次实验中,通过建立大鼠 RIRI 模型,可以发现 PNS 可以降低血清 MDA 含量、增加 SOD 活性,减少 ICAM-1、NF- κ B p65 蛋白表达,与以往实验结果相符^[12-13]。

综上所述,三七总皂苷可以通过减轻氧化应激和抑制炎症级联反应,进而减轻 RIRI,起保护肾脏作用。同时三七总皂苷对炎症反应的抑制作用可能与对 NF- κ B 信号传导通路的抑制有关,但二者的确切关系仍有待进一步研究。

参考文献:

- [1] ZHENG Y, LU M, MA L, et al. Osthole ameliorates renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Journal of Surgical Research*,2013,183(1):347-354.
- [2] 蒋冠军,刘修恒.肾缺血再灌注损伤的机制与药物防治研究[J]. *职业与健康*,2015,31(19):2735-2737.
- [3] 李光,邢小燕,张美双,等.中药三七对缺血/再灌注损伤的保护作用及应用前景[J]. *中国药理学通报*,2015,31(10):1340-1344.
- [4] SAYHAN M B, KANTER M, OGUZ S, et al. Protective effect of *Urtica dioica* L. on renal ischemia/reperfusion injury in rat[J]. *Journal of Molecular Histology*,2012,43(6):692-698.
- [5] CHEN G, FU Y, WU X. Protective effect of *Salvia miltiorrhiza* extract against renal ischemia-reperfusion-induced injury in rats [J]. *Molecules*,2012,17(2):1191-1202.
- [6] STOJANOVIC D, CVETKOVIC T, STOJANOVIC M, et al. Crosstalk of inflammatory mediators and lipid parameters as early markers of renal dysfunction in stable renal transplant recipients with regard to immunosuppression[J]. *Annals of Transplantation*,2013,18(3):414-423.
- [7] 董盈妹,刘亚南,林丽丽,等.ICAM-1 与支气管哮喘关系及中医药研究进展[J]. *中国中医急症*,2016,25(10):1911-1914.
- [8] 马帅军,张更,曹志强,等.肾缺血-再灌注损伤大鼠 SDF-1、ICAM-1 表达与肾小管坏死评分的相关性研究[J]. *器官移植*,2014,5(5):294-298.
- [9] 李路迢,刘旺华,李花,等.健脾补土法组方含药血清对体外嗅鞘细胞低氧/复氧损伤模型 P65、P50 及磷酸化 I κ B α 表达的影响[J]. *湖南中医药大学学报*,2016,36(8):17-21.
- [10] 黄小平,卢金冬,丁煌,等.黄芪和三七的主要有效成分配伍对脑缺血/再灌注小鼠 NF- κ B 信号通路及炎症因子表达的影响[J]. *中国药理学通报*,2015,31(1):141-146.
- [11] 姜丽,宁可,包怡敏.三七总皂苷抗缺血再灌注损伤机制研究进展[J]. *中华中医药学刊*,2016,34(2):267-270.
- [12] 张运辉,伍大华,袁春云,等.二苯乙炔苷和三七总皂苷配伍对 A β 25-35 致 PC12 细胞损伤影响的研究[J]. *湖南中医药大学学报*,2015,35(9):20-22.
- [13] 王卉,杨育红,庞子为,等.三七总皂苷通过 TLR4/NF- κ B 信号通路抑制异丙肾上腺素诱导的心肌细胞肥大[J]. *中药药理与临床*,2014,30(2):58-62.

(本文编辑 杨瑛)