

• 实验研究 •

中药有效组分调控 p38MAPK 改善糖尿病动脉粥样硬化兔炎症反应的机理研究 *

靳昭辉¹, 高 普^{1△}, 宋光熠², 刘征堂¹, 靳 冰¹, 相田园¹

(1. 中国中医科学院西苑医院, 北京 100091; 2. 辽宁省基础医学研究所, 辽宁 沈阳 110005)

摘要: **目的** 对中药组分(30%黄连生物碱、40%麦冬多糖、30%三七总皂苷)干预 p38MAPK 信号转导通路改善糖尿病动脉粥样硬化(diabetic atherosclerosis, DA)兔炎症反应进行研究。**方法** 静脉推注四氧嘧啶并且配合腹主动脉内膜球囊损伤术诱导雄性纯种新西兰大白兔的 DA 模型,之后给予中药配伍组分高、中、低剂量组及辛伐他汀组干预。**结果** 中药组分各组及辛伐他汀组对(p38mitogen-activated protein kinase) p38MAPK 表达有下调作用,中药组分高剂量组及辛伐他汀组可降低 hs-CRP、IL-6、TNF- α 、ET、ICAM-1、VCAM-1,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);中剂量组可降低 hs-CRP、IL-6、ET、VCAM-1,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);低剂量组可降低 hs-CRP,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);中药组分高、中剂量组降低了 FBG、GHB、GSP,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);中药组分低剂量组降低了 FBG,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,辛伐他汀组没有明显统计学差异($P > 0.05$)。**结论** 中药组分可能通过干预 p38MAPK 信号转导通路,改善 DA 兔的炎症反应。

关键词: 中药有效组分; 糖尿病动脉粥样硬化; p38MAPK 信号通路; 炎症反应

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2017)05-0001-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2017.05.001

随着我国人口老龄化的到来,糖尿病在社会疾病谱中占比逐年增长,到 2030 年,全球总人口将超过 3.6 亿^[1]。糖尿病及其并发症如糖尿病性动脉粥样硬化将成为世界各国严重的医疗负担。糖尿病内环境中有一独特病理生理改变就是由糖尿病所引发的慢性低度炎症,其在糖尿病动脉粥样硬化的发生发展中起着至关重要的作用^[2]。p38MAPK 作为 MAPKs 超家族成员之一,是分子质量 38kD 的,由 360 个氨基酸组成磷酸化蛋白激酶。p38MAPK 可经高度保守三级级联途径特异性调节炎症细胞的增殖、分化和黏附迁移过程^[3-5]。

在前期国家自然科学基金课题“中药多糖组分干预蛋白非酶糖基化和改善心肌缺血的机理研究”研究中我们发现^[6-15]:糖尿病血管病变与体内高糖环境引

起的炎症反应有着密切的关系,中药配伍组分由黄连生物碱、麦冬多糖、三七总皂苷组成,能够降低糖化血红蛋白、糖化血清蛋白水平,减轻炎性病变及血管损伤,减轻大鼠心肌、肾脏和视网膜组织的病理改变程度。本实验对中药配伍组分调控 p38MAPK 改善糖尿病动脉粥样硬化兔炎症反应进行了研究。

1 材料与方法

1.1 动物

雄性纯种新西兰大白兔,由辽宁长生生物技术有限公司提供,体质量(2.5 ± 0.3)kg。实验动物许可证号:SCXK(辽)2010-0001,许可证为辽宁省科学技术厅签发,购入后正常饲养 7d。大白兔饲料由辽宁长生生物技术有限公司提供。单笼喂养,自由饮食,温度(22 ± 2)℃、湿度(70 ± 5)%,实验前适应性喂养 1 周。

* 基金项目: 国家自然科学基金(81374026)

收稿日期: 2017-10-11

作者简介: 靳昭辉(1984-),女,河北保定人,中国中医科学院西苑医院博士后,主治医师,研究方向:老年病的中医药基础与临床研究。

△通信作者: 高普, E-mail: gaopubj2011@126.com

1.2 药物

中药组分 (30%三七总皂苷,40%麦门冬多糖、30%黄连生物碱);四氧嘧啶(BDH Limited Poole England,5272460J);辛伐他汀(杭州默沙东制药有限公司,140213)。

1.3 主要试剂

南京建成生物工程研究所提供生化指标试剂盒,一抗、二抗试剂盒;快速血糖测试条,三诺 SXT-1 快速血糖测试仪。

1.4 主要仪器

318C 酶标仪(上海三科仪器有限公司生产),UV-1801 紫外/可见分光光度计(北京北分瑞利分析仪器公司生产)。

1.5 实验方法

1.5.1 模型制备及分组

适应性喂养 1 周雄性新西兰大白兔后,从大兔耳缘静脉抽血检测空腹血糖、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、血总胆固醇、甘油三酯,随机选取 10 只作为空白对照组,剩余大兔耳缘静脉推注 5%四氧嘧啶 100mg/kg·bw,6h 和 12h 腹腔注射 10%葡萄糖 10mL/只,72h 后测 FBG,选取 13.5mmol/L≤FBG≤23.5mmol/L 兔,将其随机分为每组 10 只的 5 个实验组:模型组、中药组分低剂量组、中药组分中剂量组、中药组分高剂量组、辛伐他汀组。空白对照组喂食普通饲料 30g/(kg·d),每日分 4 餐喂养。实验组喂含 5%猪油、0.5%胆酸和 2%胆固醇的高脂饲料 30g/(kg·d),灌胃给予中药配伍组分及对照药物,剂量见表 1。1 周后用实验各组在 40mg/kg·bw 戊巴比妥钠麻醉下球囊导管行腹主动脉内膜球囊损伤术^[16-17],腹主动脉内膜球囊损伤术后继续喂养 10 周上述饲料及药物。每天灌胃给药 2 次。

表 1 各组动物用药剂量

分组	药物	用量 mg/(kg·d)	临床等效 剂量倍数	动物数量 /只
1	高剂量组分	450	9	10
2	中剂量组分	150	3	10
3	低剂量组分	50	1	10
4	辛伐他汀组	0.8	1	10
5	模型组对照	—		10
6	空白组对照	—		10

注:中药配伍组分为 30%黄连生物碱、40%麦门冬多糖、30%三七总皂苷

1.5.2 检测指标

(1)给药结束后,兔在麻醉处死前空腹 12h,取血并分离血清。检测血糖 (GLU)、糖化血红蛋白 (GHB)、糖化血清蛋白 (GSP)内皮素 (ET)、白细胞介素-6 (IL-6)、血清高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)、肿瘤坏死因子 (TNF-α)、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1 (VCAM-1)。

(2)实验结束时将各组雄性新西兰大白兔麻醉,处死,由腹腔至胸腔往上剪开,用胸腔撑开器撑开肋骨,再把兔的心脏剪下,放入预冷 PBS 中清洗干净,剪除心脏上残余的血管及脂肪,用拭镜纸将水分吸干,留取左心室组织^[17],采用 Western blot 法测丝裂原活化蛋白激酶 P38 (P38MAPK)的表达。

1.5.3 统计学处理

采用统计软件 SPSS17.0 进行统计分析,数据用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较应用单因素方差分析 (one-way ANOVA),两组间比较采用 LSD 法,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

实验用兔 85 只,实验前空腹血糖为 4.5~5.9mmol/L、血总胆固醇为 2.9~4.4mmol/L、甘油三酯为 0.5~0.9mmol/L、低密度脂蛋白胆固醇为 2.2~1.5mmol/L、高密度脂蛋白胆固醇为 1.9~3.7mmol/L。75 只兔耳缘静脉推注 5%四氧嘧啶 100mg/kg·bw,死亡 8 只,72h 后测 FBG,FBG>23.5mmol/L 的兔 2 只,FBG<13.5mmol/L 的兔 5 只,予以剔除。

2.2 中药组分对糖尿病动脉硬化兔 GLU、GHB、GSP 的影响

结果示:中药组分高、中剂量组降低了 FBG、GHB、GSP,与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);中药组分低剂量组降低了 FBG,与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$);与模型组比较,辛伐他汀组没有明显统计学差异 ($P > 0.05$),见表 2。

2.3 中药组分对糖尿病动脉硬化兔 TNF-α、hs-CRP、IL-6、ET 的影响

中药组分高剂量组及辛伐他汀组可降低 hs-CRP、IL-6、TNF-α、ET,与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);中剂量组可降低 hs-CRP、IL-6、ET,与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.01$);低剂量组可降低 hs-CRP,与模型组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$),见表 3。

表 2 中药组分对糖尿病兔 GLU、GHB、GSP 的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	给药前 GLU/(mmol·L ⁻¹)	给药后 GLU/(mmol·L ⁻¹)	GSP/(mmol·mgprot ⁻¹)	GHB/(mmol·mgprot ⁻¹)
模型对照组	18.52±3.31	17.85±3.78	53.71±6.62	46.48±5.57
空白对照组	5.51±0.39**	5.42±0.38**	32.35±5.48**	25.46±4.45**
中药组分高剂量组	19.13±4.22**	10.57±3.47**	41.38±5.94**	38.62±3.56**
中药组分中剂量组	18.85±3.54**	12.84±3.79**	44.94±6.81**	39.88±4.79**
中药组分低剂量组	18.44±3.56**	13.57±4.23*	47.34±6.12	41.28±5.24
辛伐他汀对照组	18.59±3.66**	16.38±4.49	50.27±6.46	43.64±5.68

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

表 3 中药组分对糖尿病动脉硬化兔 TNF- α 、hs-CRP、IL-6、ET 的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	TNF- α /(ng·L ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	ET/(ng·L ⁻¹)
模型对照组	45.8±3.77	1.76±0.42	15.6±3.41	132.5±12.4
空白对照组	38.9±3.50**	0.51±0.28**	5.24±1.82**	89.2±10.8**
中药组分高剂量组	40.1±3.14**	0.86±0.21**	7.49±2.02**	97.6±11.4**
中药组分中剂量组	41.2±3.60	0.92±0.37**	11.3±2.44*	108.7±10.8**
中药组分低剂量组	41.9±3.22	1.14±0.35*	13.4±2.94	115.3±10.8
辛伐他汀对照组	39.3±3.41**	0.73±0.24**	6.97±2.35**	92.9±10.8**

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.4 中药组分对糖尿病动脉硬化兔 P38MAPK、ICAM-1、VCAM-1 的影响

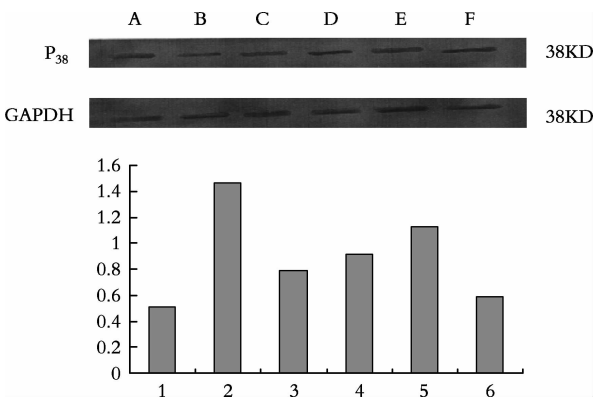
中药组分高剂量组及辛伐他汀组可降低 ICAM-1、VCAM-1,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.01$);中剂量组可降低 VCAM-1,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.01$)中药配伍组分高、中、低剂量组及辛伐他汀组对 P38MAPK 表达有下调作用,与模型组比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 4。

表 4 中药组分对糖尿病动脉硬化兔 p38MAPK、ICAM-1、VCAM-1 的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	ICAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	VCAM-1/($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	P38MAPK
模型对照组	312.68±27.06	540.65±25.0	1.461±0.068
空白对照组	244.47±25.30**	459.50±25.40**	0.508±0.025**
中药组分高剂量组	263.74±24.03**	468.09±25.31**	0.786±0.069**
中药组分中剂量组	278.79±25.19	473.14±27.29**	0.913±0.110**
中药组分低剂量组	292.32±27.83	501.22±30.95	1.126±0.123**
辛伐他汀对照组	271.87±23.39	461.32±29.94**	0.589±0.069**

注:与模型对照组比较,* $P<0.05$,** $P<0.01$

2.5 Western blot 法测 P38MAPK 的表达图表见图 1。



注:1/A 空白对照组,2/B 模型对照组,3/C 中药大剂量组,4/D 中药中剂量组,5/E 中药小剂量组,6/F 辛伐他汀组

图 1 丝裂原活化蛋白激酶 P38(P38MAPK)

3 讨论

3.1 糖尿病动脉粥样硬化炎症反应机制

随着社会的发展,糖尿病慢性并发症如糖尿病动脉粥样硬化等将成为世界各国严重的医疗负担^[18]。糖尿病动脉粥样硬化有其独特的发病机制,目前“炎症学说”是主流学说。炎症因子在动脉粥样硬化的发病的各个过程(早期炎症反应期、脂纹期、斑块成熟期、破裂期)均起着十分关键的作用。当糖尿病合并动脉粥样硬化时,有病变以小血管为主,病变部位斑

块呈现弥漫性,多支血管病变,狭窄程度较重等特点,说明在 DA 患者中,炎症机制是糖尿病动脉粥样硬化发病的主要机制^[18]。干预糖尿病动脉粥样硬化的一个重要切入点就是抑制糖尿病的慢性低度炎症反应。

3.2 p38MAPK 信号通路与糖尿病动脉粥样硬化炎症反应

糖尿病动脉粥样硬化是一种慢性血管炎性疾病,其发生发展过程涉及多种炎症因子、黏附分子等,其中炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、ET^[19]在血管疾病的发生、发展过程中的慢性炎症反应中起着重要作用,其水平的异常升高与 AS 的形成密切相关^[20],黏附分子主要为 ICAM-1、VCAM-1^[21-22]等。糖尿病患者的血清 hs-CRP 偏高,与健康人比较差异显著。推测其体内有炎症反应,表明糖尿病可能是一种细胞因子介入的炎症反应的免疫性疾病。

多项研究结果显示,p38MAPK 信号通路激活后可诱导分泌炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、ET^[23-24],组织黏附分子 ICAM-1、VCAM-1^[25-26]表达水平亦显著升高,从而放大炎症反应,其水平的异常升高与 AS 的形成密切相关;加用 p38MAPK 信号通路抑制剂 SB203580^[25-26]干预可显著抑制黏附反应和超氧化物的产生,减轻炎症反应,因此,调控 p38MAPK 信号通路可以改善糖尿病动脉粥样硬化,减轻其炎症反应。

3.3 中药配伍组分治疗 DA 的理论依据

中医理论认为 DA 的发病由多种因素参与如:外感六淫、内伤七情、禀赋不足、饮食不节,其导致阴虚燥热兼有血瘀,这也是消渴病及其并发症的主要病机。本研究依据这一理论,结合传统的药性药效理论以及现代研究进展,以滋阴清热、活血祛瘀为治则,组成以黄连生物碱、麦冬多糖、三七总皂苷组成的配伍组分。黄连的主要成分黄连生物碱性具有清热燥湿,泻火解毒的功效,可促进胰岛 B 细胞再生与功能恢复,增强胰岛素的敏感性,降低体内胰高血糖素水平,促进外周组织对葡萄糖的酵解^[27],提高 SOD 活性,抑制 p38MAPK,改善炎症反应^[28]。麦冬的有效成分麦冬多糖有养阴生津功效;其具有增强胰岛素的敏感性、降低血糖的作用,可能与其有效改善炎症反应有关^[29]。三七有散瘀止血的功效;三七的主要成分三七总皂苷能阻止或下调病理状态下内皮细胞 ICAM-1、VCAM-1 的激活和表达,减少粘附反应,具

有抗炎症、影响自由基生成、改善微循环、增强免疫力等药理作用^[30-31]。

中药配伍组分对四氧嘧啶静脉推注诱发糖尿病后,行腹主动脉球囊损伤术拉伤内皮并饲高脂饲料建立糖尿病动脉粥样硬化兔模型具有防治作用。中药配伍组分降低糖尿病动脉粥样硬化兔模型血清降低血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP、ET 等炎症因子水平,降低 ICAM-1、VCAM-1 等黏附因子的水平,降低 p38MAPK 蛋白表达水平,进而提示,中药配伍组分可能通过调控 p38MAPK 信号传导通路抑制炎症反应而控制 DA 的发生发展过程。

参考文献:

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030 [J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(5): 1047-1053.
- [2] Natali A, Toschi E, Baldeweg S, et al. Clustering of insulin resistance with vascular dysfunction and low-grade inflammation in type 2 diabetes [J]. *Diabetes*, 2006, 55(4): 1133-1140.
- [3] Martin-Blanco E. p38 MAPK signalling cascades: ancient roles and new functions [J]. *Bioessays*, 2000, 22(7): 637-645.
- [4] Raingeaud J, Whitmarsh A J, Barrett T, et al. MKK3- and MKK6-regulated gene expression is mediated by the p38 mitogen-activated protein kinase signal transduction pathway [J]. *Mol Cell Biol*, 1996, 16(3): 1247-1255.
- [5] 王蒙, 陈绍良. P38MAPK 信号通路与心血管疾病关系的研究进展 [J]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(30): 5968-5970.
- [6] 蒋可, 高普, 刘剑刚, 等. 麦冬和黄连组分配伍对糖尿病大鼠心肌组织的保护作用 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(2): 144-146.
- [7] 孙其伟, 刘剑刚, 高普. 冬连胶囊干预糖尿病大鼠早期视网膜病变的实验研究 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2007, 13(4): 280-282.
- [8] 孙其伟. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病及早期视网膜病变的临床与实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [9] 孙其伟, 高普. 中药复方治疗糖尿病视网膜病变的临床与实验研究概况 [C]// 第五次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会, 2006: 430-432.
- [10] 孙其伟, 高普. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病及早期视网膜病变的临床研究[C]// 全国中医药防治老年病

- 及老年呼吸疾病学术讲坛, 2007: 60-61.
- [11] 刘征堂, 高普. 蛋白质非酶糖基化在糖尿病高血压发病中的机理研究[C]//第五次全国中西医结合养生学与康复医学学术研讨会, 2006: 439-440.
- [12] 王锐. 冬连胶囊改善 2 型糖尿病胰岛 β 细胞分泌功能的临床及实验研究 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2009.
- [13] 李颖. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病及早期肾脏病变的临床及实验研究[D]. 北京: 中国中医科学院, 2007.
- [14] 孙其伟, 刘剑刚, 高普. 冬连胶囊对糖尿病视网膜病变大鼠 C 反应蛋白、白细胞介素-6 及肿瘤坏死因子水平的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2008, 14(12): 913-914.
- [15] 孙其伟, 刘剑刚, 高普. 冬连胶囊治疗老年 2 型糖尿病早期视网膜病变临床研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2009, 16(1): 67-68.
- [16] 相田园, 高普, 宋光熠, 等. 中药配伍组分改善糖尿病大血管病变的作用机制[J]. 中国中医基础医学杂志, 2017, 23(1): 68-70.
- [17] 相田园, 靳冰, 宋芊, 等. 中药配伍组分改善糖尿病血管病变大兔氧化应激损伤的机理研究 [J]. 环球中医药, 2016, 9(3): 287-291.
- [18] 张文斌. PKC 信号通路在树突状细胞介导糖尿病动脉粥样硬化炎症反应中作用及机制探讨 [D]. 上海: 复旦大学, 2013.
- [19] Kwon IS, Yim JH, Lee HK, et al. Lobaric Acid Inhibits VCAM-1 Expression in TNF- α -stimulated vascular smooth muscle cells via modulation of NF- κ B and MAPK signaling pathways [J]. Biomol Ther (Seoul), 2016, 24(1): 25-32.
- [20] Chang WC, Yu YM, Chiang SY, et al. Ellagic acid suppresses oxidised low-density lipoprotein-induced aortic smooth muscle cell proliferation: studies on the activation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and proliferating cell nuclear antigen expression [J]. Br J Nutr, 2008, 99(4): 709-714.
- [21] Benson V, McMahon AC, Lowe HC. ICAM-1 in acute myocardial infarction: a potential therapeutic target [J]. Curr Mol Med, 2007, 7(2): 219-227.
- [22] Wu S, Xu H, Peng J, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. Biochimie, 2015, 110: 62-72.
- [23] Tham C L, Hazeera Harith H, Wai Lam K, et al. The synthetic curcuminoid BHMC restores endotoxin-stimulated HUVEC dysfunction: specific disruption on enzymatic activity of p38 MAPK [J]. Eur J Pharmacol, 2015, 749: 1-11.
- [24] Kim MH, Kang HM, Kim CE, et al. Ramipril inhibits high glucose-stimulated up-regulation of adhesion molecules via the ERK1/2 MAPK signaling pathway in human umbilical vein endothelial cells [J]. Cell Mol Biol Lett, 2015, 20(5): 937-947.
- [25] Benson V, McMahon AC, Lowe HC. ICAM-1 in acute myocardial infarction: a potential therapeutic target [J]. Curr Mol Med, 2007, 7(2): 219-227.
- [26] Wu S, Xu H, Peng J, et al. Potent anti-inflammatory effect of dioscin mediated by suppression of TNF- α -induced VCAM-1, ICAM-1 and EL expression via the NF- κ B pathway [J]. Biochimie, 2015, 110: 62-72.
- [27] 李晓苗, 王海军, 李源, 等. 黄连素降糖作用机制研究进展 [J]. 陕西医学杂志, 2012, 41(11): 1547-1549.
- [28] 李航, 骆英, 熊景, 等. 盐酸小檗碱治疗糖尿病肾病的临床和实验研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(12): 1714-1717.
- [29] 陆洪军, 宋丽娜, 付天佐, 等. 麦冬多糖对亚急性衰老小鼠皮肤组织衰老程度的影响 [J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(8): 2160-2162.
- [30] 李玉卿, 朱月春, 赵文娟, 等. 三七总皂苷免疫调节作用研究进展 [J]. 云南中医中药杂志, 2015, 36(6): 96-98.
- [31] 王鑫丽, 农祥. 三七总皂苷的药理作用及其抗皮肤光老化的作用机制 [J]. 皮肤病与性病, 2015, 37(3): 151-153.
- (编辑: 徐建平)
- (英文摘要见第 12 页)

Effect of Breviscapine Yishen Granules on TGF- β /Smad Transduction Pathway in Diabetic Nephropathy Rats

DU Yibin¹, DUAN Yanrui¹, WANG Yadong², YI Huan², XIE Mingjun²

(1. The First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, China;

2. Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, China)

ABSTRACT: Objective To observe the effect of breviscapine Yishen Granule on TGF- β -Smad transduction pathway in diabetic nephropathy (DN) rats, and to explore its preventive and therapeutic effects on DN. **Methods** The 90 male SD rats were randomly divided into normal group (group A), model group (group B), hydrochloric acid Benner Pury group (group C), and the Breviscapine Yishen granules' group were divided into low, middle and high dose group (group C, D, E). While, with streptozotocin (STZ) intraperitoneal injection of 55mg/kg to set up DN model. After given different experimental factors intervention, observed The levels of cystatin C (CysC), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN) and urinary protein/urine creatinine (Up/Ucr) by biochemical detection. And observed the expression of TGF- β 1, Smad 2, Smad 7, collagen type IV and fibronectin (FN) in renal tissue of rat models was detected by immunohistochemistry. **Results** The levels of of E, F Up/Ucr, Cys C, BUN group was lower than that of B group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); The expression of TGF- β 1, Smad 2, type IV collagen, FN protein in group E and F renal tissue was significantly lower than that of group B ($P < 0.01$), lower than group C and D ($P < 0.05$), the expression of Smad 7 protein was higher than group B ($P < 0.05$), more than group C and D ($P < 0.05$). **Conclusion** Breviscapine Yishen granule can inhibit the activation of TGF- β -Smad signaling pathway in renal tissue of diabetic nephropathy rats, and reduce the expressions of type IV collagen and FN protein in tissues. The effect of medium and high dose group was better than that of low dose group and Benner Pury hydrochloride group.

KEY WORDS: diabetic nephropathy; breviscapine Yishen granules; experimental study; TGF- β -Smad signaling pathway

(原文见第 1 页)

Effects of Traditional Chinese Medicine Composition on the Inflammatory Response of Atherosclerosis Rabbit Model by Controlling p38MAPK

JIN Zhaohui¹, GAO Pu¹, SONG Guangyi², LIU Zhengtang¹, JIN Bing¹, XIANG Tianyuan¹

(1. Geriatric Research Center of Xiyuan Hospital of China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100091, China;

2. Liaoning Basic Medical Research Institute, Shenyang 110005, China)

ABSTRACT: Objective The purpose of this study was to explore the effects of traditional Chinese medicine composition (TCMC) on inflammatory reaction of diabetic atherosclerotic rabbit model by intervening p38mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signal pathway. **Methods** DA rabbits were established by alloxan intravenous injection with abdominal aorta intima balloon injury, then intervened by TCMC of high, medium, low dose or simvastatin respectively. **Results** The expression of p38MAPK in the combination of high, medium, low dose and simvastatin group was reduced, and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The high dose group and simvastatin group had lower effects on hs-CRP, IL-6, TNF- α , ET, ICAM-1, VCAM-1 and the difference was statistically significant ($P < 0.01$). The medium dose group can reduce hs-CRP, IL-6, TNF- α , ET, VCAM-1 and the comparison of the model group is statistically significant ($P < 0.01$). The low-dose group decreased hs-CRP, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The high and medium-dose group of TCMC had reduced the FBG, GHB and GSP of the diabetic arteriosclerosis rabbits, significantly lower than the model group ($P < 0.01$). The low-dose group of TCMC had a reduced effect on FBG, which was significantly lower than that in the model group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference between simvastatin group and model groups ($P > 0.05$). **Conclusion** The traditional Chinese medicine composition may be able to inhibit inflammatory reaction of atherosclerotic rabbit model by intervening p38mitogen-activated protein kinase (p38MAPK) signal pathway.

KEY WORDS: traditional Chinese medicine composition; diabetic atherosclerosis; p38MAPK signaling pathway; inflammatory reaction