

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.07.016

ROS 对糖尿病大鼠血脂代谢及肾脏组织中 VEGF 的影响^{*}

陈海兰¹, 卢黎明², 郭海霞², 高 宇³, 薛 晶⁴

1. 中国人民解放军第九八一医院肾脏内分泌科, 河北承德 067000; 2. 中国人民解放军第九八一医院卫勤处, 河北承德 067000; 3. 承德医学院附属医院内分泌科, 河北承德 067000; 4. 河北省承德医学院形态实验中心, 河北承德 067000

摘 要:目的 探讨地黄寡糖(ROS)对糖尿病大鼠血脂代谢及肾脏组织中血管内皮生长因子(VEGF)的影响。方法 将 40 只 SPF 级大鼠按照随机数字表法分为健康组、DM 组、ROS 组及药物对照组, 每组 10 只。DM 组、ROS 组及药物对照组大鼠均建立糖尿病模型。ROS 组及药物对照组分别采用 200 mg/(kg·d) 的 ROS 及二甲双胍灌胃, 剩余两组灌胃等体积生理盐水, 治疗 22 d。治疗结束后, 检测血脂代谢指标、肾脏重量、肾脏病理组织切片、肾脏组织中 VEGF 阳性率及蛋白。结果 与健康组比较, DM 组、ROS 组、药物对照组总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)升高, 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低, 经药物干预后, ROS 组、药物对照组 TC、TG 明显低于 DM 组, HDL-C 明显高于 DM 组, 且 ROS 组 TG 明显低于药物对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。与健康组比较, ROS 组、药物对照组大鼠肾脏重量及肾脏指数均明显增加, 药物干预后, 与 DM 组比较, ROS 组及药物对照组肾脏重量及肾脏指数明显降低, 差异有统计学意义($P<0.05$)。健康组大鼠肾脏结构完整, 肾小球基质分布清晰, 未见增生及肥大; DM 组大鼠肾小球基质模糊, 毛细血管增厚, 炎症反应浸润严重, 肾小球出现肥大; 经药物干预的 ROS 组及药物对照组上述病理情况均好转, 症状减轻。健康组、DM 组、ROS 组及药物对照组大鼠肾脏组织中 VEGF 蛋白相对表达量分别为 1.00 ± 0.15 、 3.03 ± 0.33 、 1.45 ± 0.27 、 1.50 ± 0.30 , 组间比较, 差异有统计学意义($F=109.100$, $P<0.001$)。DM 组 VEGF 蛋白相对表达量明显高于健康组, 差异有统计学意义($t=17.880$, $P<0.001$)。ROS 组及药物对照组 VEGF 蛋白相对表达量明显低于 DM 组, 差异有统计学意义($t=11.870$ 、 10.990 , $P<0.001$)。结论 灌胃 ROS 能够改善糖尿病大鼠血脂代谢指标, 降低肾脏重量, 这与抑制 VEGF 表达具有相关性。

关键词:糖尿病; 地黄寡糖; 血脂代谢; 血管内皮生长因子

中图法分类号:R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)07-0919-05

Effect of ROS on blood lipid metabolism and VEGF level in kidney tissue of diabetic rats^{*}

CHEN Hailan¹, LU Liming², GUO Haixia², GAO Yu³, XUE Jing⁴

1. Department of Nephroendocrinology, the 918st Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chengde, Hebei 067000, China; 2. Department of Medical Service, the 981st Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Chengde, Hebei 067000; 3. Department of Endocrinology, the Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000 China; 4. Experiment Center of Morphology, Chengde Medical College, Chengde, Hebei 067000, China

Abstract:Objective To explore the effect of rehmannia glutinosa oligosaccharides (ROS) on blood lipid metabolism and vascular endothelial growth factor (VEGF) level in kidney tissue of diabetic rats. **Methods** A total of 40 SPF rats were divided into healthy group, DM group, ROS group and drug control group, ten rats in each group. Diabetic models were established in DM group, ROS group and drug control group. ROS group and drug control group were given 200 mg/(kg·d) ROS and metformin respectively, the remaining two groups were given the same volume of saline, treatment for 22 d. **Results** The total cholesterol (TC), triacylglycerol (TG) in DM group, ROS group and drug control group increased, high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) decreased compared with those in healthy group. After drug intervention, the TC, TG in ROS group and drug control group were significantly lower than those in DM group, HDL-C was significantly higher than

^{*} 基金项目: 河北省承德市科学技术研究与发展计划项目(201606A100)。

作者简介: 陈海兰, 女, 副主任医师, 主要从事糖尿病与脂代谢研究。

本文引用格式: 陈海兰, 卢黎明, 郭海霞, 等. ROS 对糖尿病大鼠血脂代谢及肾脏组织中 VEGF 的影响[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(7):

that in DM group, and the TG in ROS group was significantly lower than that of drug control group ($P < 0.05$). The kidney weight and kidney index of rats in ROS group and drug control group significantly increased compared with those in healthy group. After drug intervention, the kidney weight and kidney index of ROS group and drug control group significantly decreased compared with those in DM group ($P < 0.05$). The kidney of rats in healthy group was intact, the distribution of glomerular matrix was clear, no hyperplasia or hypertrophy. Glomerular matrix blur in DM group, capillary thickening, infiltration of inflammatory response, glomerular hypertrophy. Both the ROS group and the drug intervention group improved, symptoms abated. The relative expression of VEGF proteins in kidney tissues of healthy group, DM group, ROS group and drug control group were 1.00 ± 0.15 , 3.03 ± 0.33 , 1.45 ± 0.27 , 1.50 ± 0.30 , the differences were statistically significant ($F = 109.100$, $P < 0.001$). The relative expression of VEGF protein in DM group was significantly higher than that in healthy group ($t = 17.880$, $P < 0.001$). The relative expression of VEGF protein in ROS group and drug control group were significantly lower than that in DM group ($t = 11.870$, 10.990 , $P < 0.001$). **Conclusion** Gavage of ROS could improve the index of blood lipid metabolism and reduce the weight of kidney in diabetic rats, which might relate to the inhibition of VEGF expression.

Key words: diabetes mellitus; rehmannia glutinosa oligosaccharide; blood lipid metabolism; vascular endothelial growth factor

糖尿病属于内分泌系统高发疾病,具有慢性进展性,糖尿病的产生由多环境、多因素共同导致。我国糖尿病患者发病率逐年升高,严重危害患者生命健康。糖尿病患者机体代谢系统受到损伤,从而进一步导致多种疾病产生,其中肾脏首先受到损伤,主要表现在肾脏功能衰退,对降糖物质的排泄减少,且导致药物在机体停留时间增加,肾脏负担加重。目前,药物是治疗糖尿病疾病的主要方式,但是治愈难度大,因此了解其发病机制及寻找有效药物对于改善糖尿病患者生存及预后具有重要帮助^[1]。近年来,中药因其药源广泛性在治疗糖尿病中逐渐受到重视。地黄是玄参科植物,生物活性广泛,具有清热、凉血、补血等功能。地黄寡糖(ROS)为地黄主要成分,现代药理学发现 ROS 具有增加机体免疫,改善内分泌功能及抗自由氧等作用。糖尿病的产生及发展与血管增生具有重要关联。血管内皮生长因子(VEGF)生物活性广泛,在多种病理组织中发挥不同作用^[2]。但是目前关于 ROS 对糖尿病中 VEGF 的影响研究较少,因此,本研究通过建立糖尿病大鼠模型,观察 ROS 对血脂代谢及肾脏组织中 VEGF 的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 40 只 SPF 级 SD 大鼠,雌雄各半,购自常州卡文斯动物实验,平均体质量 $0.10 \sim 0.15$ kg,在常温下进行无菌饮食 2 周,按照《实验动物管理条例》规定进行实验。

1.2 药品与试剂 二甲双胍(批号:020413)购自正安医药集团有限公司;兔抗人 VEGF 抗体购自北京百奥莱博科技有限公司;链脲佐菌素(STZ)购自上海佰世凯生物化学科技有限公司;甲醛、乙醇购自泰州华宇医疗器械有限公司。

1.3 方法

1.3.1 分组及糖尿病大鼠建模 40 只 SPF 级大鼠

按照随机数字表法分为健康组、DM 组、ROS 组及药物对照组,每组 10 只,雌雄各半。DM 组、ROS 组及药物对照组大鼠均建立糖尿病模型。糖尿病模型通过高脂饲料联合 STZ 建立。高脂饲料配方:基础饲料、猪油、蔗糖、蛋白占比分别为 68%、10%、20%、2%。饲养 60 d 后空腹 15 h 后注射 STZ(30 mg/kg),连续 7 d 检测血糖值,血糖 ≥ 16.7 mmol/L 则建模成功,进行下一步实验。

1.3.2 干预方法 建模 7 d 后,ROS 组采用 ROS 灌胃,药物对照组采用二甲双胍灌胃,健康组及 DM 组采用生理盐水灌胃,剂量均为 $200 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,干预时间均为 22 d。

1.3.3 血脂代谢指标检测 采集大鼠空腹静脉血 2 mL 于 EP 管中,4 000 r/min 离心后保留血清,采用生化分析仪检测总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、三酰甘油(TG)水平。

1.3.4 肾脏重量检测 血脂代谢指标检测结束后,采用颈部脱臼方法处死大鼠,分离肾脏,采用电子天平称重,计算方法:肾脏指数 = $[\text{器官重量}(\text{g})/\text{动物体质量}(\text{g})] \times 1\,000$ 。

1.3.5 HE 染色进行肾脏组织形态学观察 实验结束后,将肾脏采用甲醛固定,石蜡包埋,进行 $4 \mu\text{m}$ 切片,乙醇脱水,封片,染色,置于 200 倍显微镜下观察肾小球间质等病理结构,其余肾脏组织置于低温冰箱保存备用。

1.3.6 免疫组织化学(免疫组化)检测肾脏组织 VEGF 阳性表达情况 肾脏组织采用 10% 的甲醛固定,切片,脱蜡,脱水,置于 37.5°C 0.5 h 后加入 1% 的乙二胺四乙酸(EDTA)溶液,血清封闭 0.5 h,加入一抗,4 $^\circ\text{C}$ 过夜,加入兔抗人 VEGF 抗体,加入二抗 0.5 h 后,复染,封闭。阳性细胞为淡黄色至棕褐色,显微镜观察选取 200 倍下 20 个视野,计算细胞阳

性率。

1.3.7 Western blot 检测 VEGF 蛋白相对表达量 肾脏组织加入胰蛋白裂解液，离心后取上清液加入样孔，进行电泳，聚偏二氟乙烯(PVDF)膜 TBS 浸泡 10 min，反复用磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗，每次 5 min，分别加入兔抗人 VEGF、GAPDH 抗体(1：500)、过氧化物酶标记二抗(1：2 000)，分别杂交，PBS 冲洗。后将 PVDF 膜浸入 ECL 工作液，随后进行检测，获取图像。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件进行数据处理及统计分析。呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，多组间比较采用方差分析，多组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 ROS 对各组大鼠血脂代谢指标的影响 与健康组比较，DM 组、ROS 组、药物对照组血脂指标 TC、TG 升高，HDL-C 降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)；经药物干预后，ROS 组、药物对照组 TC、TG 明显低于 DM 组，HDL-C 明显高于 DM 组，差异有统计学意义($P < 0.05$)；且 ROS 组 TG 明显低于药物对照组，差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 ROS 对各组大鼠血脂代谢指标的影响 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

组别	<i>n</i>	TC	TG	HDL-C
健康组	10	1.01±0.20	0.66±0.15	0.92±0.24
DM 组	10	1.95±0.33 ^a	1.86±0.70 ^a	0.56±0.20 ^a
ROS 组	10	1.58±0.21 ^{ab}	1.22±0.46 ^{ab}	0.82±0.10 ^{ab}
药物对照组	10	1.48±0.30 ^{ab}	1.69±0.53 ^{abc}	0.73±0.26 ^{ab}
<i>F</i>		21.170	13.680	5.381
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.036

注：与健康组比较，^a $P < 0.05$ ；与 DM 组比较，^b $P < 0.05$ ；与 ROS 组比较，^c $P < 0.05$ 。

2.2 ROS 对各组大鼠肾脏重量及指数的影响 与健

康组比较，DM 组、ROS 组、药物对照组大鼠肾脏重量及肾脏指数均明显增加，差异有统计学意义($P < 0.05$)；药物干预后，与 DM 组比较，ROS 组及药物对照组肾脏重量及肾脏指数明显降低，差异有统计学意义($P < 0.05$)；ROS 组与药物对照组上述指标比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 ROS 对各组大鼠肾脏重量及指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	肾脏重量(g)	肾脏指数(%)
健康组	10	0.670±0.064	0.332±0.045
DM 组	10	0.919±0.036 ^a	0.488±0.035 ^a
ROS 组	10	0.754±0.021 ^{ab}	0.362±0.026 ^{ab}
药物对照组	10	0.743±0.030 ^{ab}	0.359±0.033 ^{ab}
<i>F</i>		65.700	38.880
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注：与健康组比较，^a $P < 0.05$ ；与 DM 组比较，^b $P < 0.05$ 。

2.3 ROS 对各组大鼠肾脏组织的影响 健康组大鼠肾脏结构完整，肾小球基质分布清晰，未见增生及肥大；DM 组大鼠肾小球基质模糊，毛细血管增厚，炎症反应浸润严重，肾小球出现肥大；经药物干预的 ROS 组及药物对照组上述病理情况均好转，症状减轻。见图 1。

2.4 免疫组化检测肾脏组织中 VEGF 阳性表达 健康组、DM 组、ROS 组及药物对照组大鼠肾脏组织中 VEGF 阳性表达率分别为 (15.49±2.09)%、(34.30±5.40)%、(20.39±3.02)%、(21.04±3.15)%，组间比较，差异有统计学意义($F = 49.530$ ， $P < 0.05$)。DM 组 VEGF 阳性表达率明显高于健康组，差异有统计学意义($t = 10.290$ ， $P < 0.001$)。ROS 组及药物对照组 VEGF 阳性表达率明显低于 DM 组，差异有统计学意义($t = 7.125、6.723$ ， $P < 0.001$)，但 ROS 组及药物对照组比较，差异无统计学意义($t = 0.471$ ， $P = 0.643$)。见图 2。

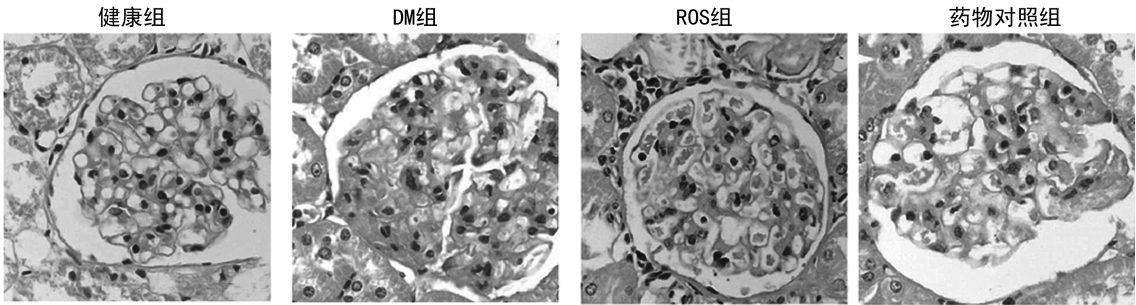


图 1 各组大鼠肾脏组织形态学观察结果

2.5 Western blot 检测肾脏组织 VEGF 蛋白表达情况 健康组、DM 组、ROS 组及药物对照组大鼠肾脏组织中 VEGF 蛋白相对表达量分别为 1.00±0.15、3.03±0.33、1.45±0.27、1.50±0.30，组间比较，差异有统计学意义($F = 109.100$ ， $P < 0.001$)。DM 组 VEGF 蛋白相对表达量明显高于健康组，差异有统计

学意义($t = 17.880$ ， $P < 0.001$)。ROS 组及药物对照组 VEGF 蛋白相对表达量明显低于 DM 组，差异有统计学意义($t = 11.870、10.990$ ， $P < 0.001$)。ROS 组及药物对照组 VEGF 蛋白相对表达量比较，差异无统计学意义($t = 0.392$ ， $P = 0.699$)。见图 3。

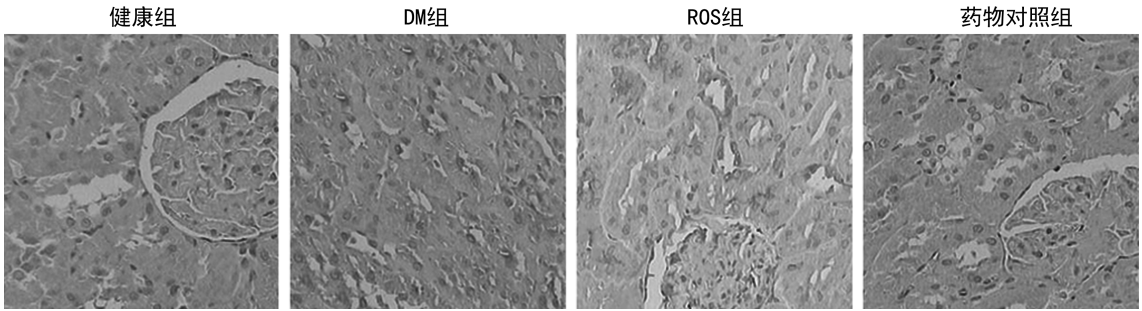


图 2 各组大鼠肾脏组织 VEGF 阳性表达情况

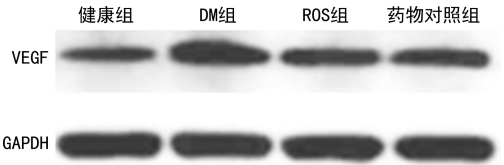


图 3 各组大鼠肾脏组织 VEGF 蛋白表达情况

3 讨 论

糖尿病是全球高发内分泌系统疾病,且 30% 的患者会累及其他器官,并发症发生率最高的机体器官是肾脏。随着糖尿病疾病的发生、发展,机体肾脏代谢平衡遭到破坏,持续高血糖、血脂会提高血液黏稠度,增加微血管疾病的发生,最终导致糖尿病肾病。中药在临床疾病的治疗中具有重要作用,地黄作为治疗糖尿病传统药物之一,历史悠久,本研究通过建立糖尿病大鼠模型,灌胃 ROS,观察其对糖尿病的疗效。

传统医学将糖尿病归属到消渴范畴,首见于《内经》体系,理论逐渐完善于唐宋,历代医家对消渴论述较为丰富。隋朝《诸病源候论》提及“肾虚肾燥则渴,不能传致水液,故随饮小便”,表示糖尿病与肾脏密切相关。地黄为治疗糖尿病疾病的传统药物,具有内热消渴,凉血清热等功效^[3]。ROS 是中药传统地黄的主要成分,能够有效治疗糖尿病疾病,改善血脂代谢紊乱,主要通过降低肝糖异常分泌,进而降低 TC、TG。糖尿病患者临床表现为血脂代谢及水失衡,血浆中 TC、TG 明显升高, HDL-C 降低,表明机体葡萄糖稳态遭到破坏。而 ROS 能够改善糖尿病大鼠血脂代谢紊乱,是通过改善胰岛素抵抗而改善血脂、血糖代谢。二甲双胍为常见糖尿病用药,但是与 ROS 比较,ROS 能够有效改善血脂代谢失衡,降血糖作用较温和,二甲双胍降血脂同时能诱发 TG 升高,导致不良反应发生。本研究结果显示,与 DM 组比较,ROS 组及药物对照组大鼠血脂代谢指标均出现改善,ROS 与二甲双胍比较,对血脂改善效果更佳。

糖尿病患者肾脏是最早受到损伤的器官,持续高糖可能改变肾脏微环境,增加肾脏排泄负担,加重肾脏损伤,导致肾脏增生、肥大,而肾脏重量是直接反映肾脏肥大的主要指标,准确度较高^[4]。本研究结果显示,糖尿病大鼠建模成功后,肾脏重量增加,这与肾脏功能损伤关系密切。从现代药理学角度来讲,ROS 能够通过改善血管内皮通透性,从而减少糖尿病大鼠肾

脏中有害物质,多环节、多信号共同作用降低大鼠肾脏重量,改善毛细血管增厚情况,降低肾小球滤过率,避免出现肾脏肥大^[5]。本研究结果显示,ROS 组及药物对照组肾脏重量均明显低于 DM 组,说明 ROS 能够通过降低糖尿病大鼠肾脏重量而改善病情。

VRGF 分泌合成主要靠肾脏完成,是一种特异度较高的血管内皮生长因子。在健康人体中其表达减少,在糖尿病患者机体内表达升高,其主要原因是糖尿病患者机体内外氧气交换不足导致机体处于缺氧状态,激活 VEGF 表达。以往研究显示,VEGF 能够加快血管新生,提高内皮细胞生物活性,加快糖尿病肾脏发生、发展^[6]。此外,VEGF 升高时能够在细胞膜中形成特定通道,提高血管内外通透性,加快多种大分子物质穿过,增加肾脏负担,加重糖尿病肾病病情。VEGF 能够通过分泌大量细胞因子增加肾小球基质厚度,进一步增强炎症反应,恶化病情。而以地黄为主要成分的 ROS 药物能抑制糖尿病大鼠血管重建,改善血瘀^[2]。糖尿病肾病大鼠存在血运不畅,伤及脉络,可加快机体微环境紊乱。ROS 具有抑制 VEGF 表达,在缺氧疾病中能够明显降低 VEGF。康伟等^[7]研究表明,地黄具有降低恶性肾炎中 VEGF 水平,改善血管炎症反应。本研究结果显示,ROS 与二甲双胍均能够降低糖尿病大鼠肾脏组织中 VEGF,与 DM 组差异较大,说明 ROS 能够通过抑制 VEGF 表达而改善糖尿病病情,加快好转。

综上所述,灌胃 ROS 能够改善糖尿病大鼠血脂代谢指标,降低肾脏重量,这可能与抑制 VEGF 表达具有一定的关系。

参考文献

[1] NUNES M L, HENRIQUE M P, GUERRA D K R, et al. Current epidemiology of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes; a national multicenter study in Brazil [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 989-990.

[2] LIN C J, LAN Y M, OU M Q, et al. Expression of miR-217 and HIF-1 α /VEGF pathway in patients with diabetic foot ulcer and its effect on angiogenesis of diabetic foot ulcer rats [J]. J Endocrinol Invest, 2019, 42 (11): 1307-1317.

[3] 王胜娟, 陈瑶, 李朝玲, 等. 地黄对于糖尿(下转第 928 页)

要特征,细胞凋亡途径主要有线粒体和死亡受体发生的凋亡,Caspase 家族成员在调节细胞凋亡过程中发挥重要作用^[12]。Caspase-3 是其重要成员之一,是细胞凋亡的“执行者”,其受 Caspase-8 介导的细胞死亡受体途径和 Caspase-9 介导的细胞线粒体途径的细胞凋亡过程^[13]。因此,为进一步探讨土贝母水提物含药血清诱导人肺癌 A549 和 H1299 细胞的凋亡的可能作用机制,本研究采用 Western blot 试验检测给予土贝母水提物含药血清处理的人肺癌 A549 和 H1299 细胞中凋亡相关蛋白表达的变化。结果表明,土贝母水提物含药血清处理的肺癌细胞中 Cleaved-Caspase-9、Cleaved-Caspase-3 的表达水平显著升高,并显著增加促凋亡蛋白 Bax 的表达水平,显著抑制抗凋亡蛋白 Bcl-2 的表达,对 Cleaved-Caspase-8 表达无显著影响。结果表明,土贝母水提物含药血清可能通过影响人肺癌细胞中 Caspase 介导的线粒体凋亡途径诱导其凋亡,发挥抑制肺癌细胞增殖的作用。

本研究探讨了土贝母水提物含药血清诱导肺癌细胞凋亡的作用,初步探讨其可能的作用机制,结果表明土贝母水提物含药血清体外抗肺癌作用显著,其可能是通过影响人肺癌细胞中 Caspase 介导的线粒体凋亡途径诱导其凋亡。本研究结果为土贝母是否可作为治疗肺癌的进一步深入研究和指导临床用药提供了新思路。

参考文献

[1] SHARMA P, MEHTA M, DHANJAL D S, et al. Emerging trends in the novel drug delivery approaches for the treatment of lung cancer[J]. Chem Biol Interact, 2019, 309(25):108720.

[2] ADJEI A A. Lung cancer worldwide[J]. J Thorac Oncol, 2019, 14(6):956.

[3] BANIK K, HARSHA C, BORDOLOI D, et al. Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer[J]. Cancer Lett, 2018, 416(1):75-86.

[4] 晁旭, 赵英永, 魏敏慧, 等. 土贝母皂苷-Ⅱ对人肝癌细胞 HepG2 增殖及细胞周期的影响[J]. 江苏医药, 2012, 38

(15):1740-1742.

[5] 林洁, 王国全, 李翠娟, 等. 加味左金汤灌胃的 SD 大鼠血清通过激活细胞线粒体途径促进人胃癌细胞凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(10):911-917.

[6] ARDING J J, ABOU-ALFA G K. Systemic therapy for hepatocellular carcinoma [J]. Chin Clin Oncol, 2013, 2(4):37.

[7] JIANG Y, LIU L S, SHEN L P, et al. Traditional Chinese medicine treatment as adjuvant therapy in completely resected stage I B—Ⅲ A non-small-cell lung cancer: study protocol for a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. Clin Lung Cancer, 2019, 20(5):e541-e547.

[8] XU Z H, FEI Z, ZHU Y Z, et al. Traditional Chinese medicine Ze-Qi-Tang formula inhibit growth of non-small-cell lung cancer cells through the p53 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2019, 234(24):180-188.

[9] BANIK K, RANAWARE AM, DESHPANDE V, et al. Honokiol for cancer therapeutics: a traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets[J]. Pharmacol Res, 2019, 144:192-209.

[10] SHI B, SHI J, QIN H. Effect of medicated serum of curcumae radix extract on mRNA expression of TIMP-1, MMPs-13 and α1-collagen of HSC-T6 cell [J]. Saudi Pharm J, 2017, 25(4):509-512.

[11] YIN Y, FENG L, WANG L, et al. The role of curcumae rhizoma-sparganii rhizoma medicated serum in epithelial-mesenchymal transition in the triple negative breast cancer: pharmacological role of CR-SR in the TBNC[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 99:340-345.

[12] VAN OPDENBOSCH N, LAMKANFI M. Caspases in cell death, inflammation, and disease [J]. Immunity, 2019, 50(6):1352-1364.

[13] ZHU J, ZHANG W, ZHANG Y, et al. Effects of Spica prunellae on Caspase-3-associated proliferation and apoptosis in human lung cancer cells in vitro[J]. J Cancer Res Ther, 2018, 14(4):760-763.

(收稿日期:2020-06-20 修回日期:2021-01-12)

(上接第 922 页)

病大鼠微炎症反应状态的作用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(15):2828-2830.

[4] ZHANG L, YANG L, SHERGIS J, et al. Chinese herbal medicine for diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials [J]. BMJ Open, 2019, 9(4):653-659.

[5] SHENG T W, MULLINS T P, MELANIE F, et al. Modeling heart failure risk in diabetes and kidney disease: limitations and potential applications of transverse aortic

constriction in high-fat-fed mice[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2018, 314(6):R858-R869.

[6] 郑彦强, 王俊芳, 王爱华. 血清 VEGF、FABP4 在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(1):75-78.

[7] 康伟, 徐燕颖. 地黄多糖对糖尿病肾病大鼠模型的治疗作用及对 RAGE/NF-κB 信号通路的影响[J]. 天津中医药, 2015, 32(6):364-367.

(收稿日期:2020-06-11 修回日期:2020-12-17)