

# 川芎嗪对缺氧复氧诱导 H9C2 细胞损伤及凋亡的影响及其机制研究

岑晴云, 蔡清香, 刘慧慧, 吴财能

广州中医药大学第一附属医院, 广东 广州 510405

**[摘要]** **目的:** 探讨川芎嗪在缺氧复氧诱导 H9C2 细胞损伤中的保护作用。**方法:** 体外培养 H9C2 心肌细胞, 构建心肌细胞缺氧复氧损伤及川芎嗪预处理模型。细胞随机分为 5 组: 对照组 (NC 组)、缺氧复氧损伤组 (HR 组)、川芎嗪预处理 L 组 (TMP-L 组, 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )、M 组 (TMP-M 组, 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) 和 H 组 (TMP-H 组, 800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。心肌细胞损伤程度以心肌细胞活力 (OD 值)、乳酸脱氢酶 (LDH) 活性、超氧化物歧化酶 (SOD) 活性和丙二醛 (MDA) 含量表示; 细胞凋亡程度通过细胞凋亡率测定, 并检测 bcl-2 和 bax 基因的表达。**结果:** 与 NC 组比较, HR 组细胞活力显著减弱, LDH 释放量显著增加, SOD 活性降低, MDA 含量增多, 出现大量心肌细胞凋亡, bcl-2 mRNA 表达显著下降, bax mRNA 表达显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 与 HR 组比较, TMP-M 组和 TMP-H 组细胞活力显著增强, LDH 释放量显著减少; SOD 活性增强, MDA 含量下降; TMP-L 组、TMP-M 组和 TMP-H 组心肌细胞凋亡率及 bcl-2 mRNA 表达显著下降, bax mRNA 表达显著升高, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。**结论:** 川芎嗪预处理能减轻心肌细胞的缺氧复氧损伤, 其作用可能与提高心肌细胞活力、增强 SOD 活性、降低 LDH 释放量、减少 MDA 生成、抑制心肌细胞凋亡有关。

**[关键词]** 川芎嗪; 缺氧复氧; 细胞凋亡; 细胞实验; H9C2 细胞

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 11-0019-04

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.005

## Study on Effect of Tetramethylpyrazine on Injury and Apoptosis of H9C2 Cells Induced by Hypoxia-reoxygenation and Its Mechanism

CEN Qingyun, CAI Qingxiang, LIU Huihui, WU Caineng

**Abstract:** **Objective:** To discuss the protective effect of tetramethylpyrazine on injury of H9C2 cells induced by hypoxia-reoxygenation. **Methods:** Established the model of myocardial cells with injury induced by hypoxia-reoxygenation and pretreatment of tetramethylpyrazine by culturing H9C2 myocardial cells in vitro. The cells were divided into 5 groups randomly, including the control group (NC group), the hypoxia-reoxygenation (HR group), the tetramethylpyrazine pretreatment group L (TMP-L group, 60  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ), group M (TMP-M group, 200  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) and group H (TMP-H group, 800  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ). The injury degree of myocardial cells was indicated by such indexes as viability of myocardial cells (OD value), activity of lactate dehydrogenase (LDH), activity of superoxide dismutase (SOD) and content of malondialdehyde (MDA); the apoptosis degree was evaluated by the apoptosis rate, and the expression of bcl-2 and bax gene was detected. **Results:** Comparing with the NC group, the viability of cells in the HR group was significantly reduced, the release amount of LDH was significantly increased, the activity of SOD was decreased, the content of MDA was increased, the apoptosis of numerous myocardial cells occurred, the expression of bcl-2 mRNA was significantly decreased, and the expression of bax mRNA was significantly increased, differences being significant ( $P < 0.05$ ). Comparing with the HR group, the viability of cells in the TMP-M group and the TMP-H group was significantly enhanced, the release amount of LDH was significantly decreased; the activity of SOD was increased, the content of MDA was decreased; the apoptosis rate and the expression of bcl-2 mRNA of myocardial cells in the TMP-L group, the TMP-M group and the TMP-H group was significantly decreased, and the expression of bax mRNA was significantly increased, differences being significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Pretreatment of tetramethylpyrazine can alleviate the hypoxia-reoxygenation injury of myocardial cells, and its effect may be related to improving the viability of myocardial cells and activity of SOD, reducing the release amount of LDH, decreasing the formation of MDA and inhibiting

**[收稿日期]** 2018-06-01

**[基金项目]** 广东省中医药局科研项目 (20162073)

**[作者简介]** 岑晴云 (1984-), 女, 主治医师, 研究方向: 临床麻醉心肌保护。

**[通信作者]** 吴财能, E-mail: wucaineng861010@163.com。

the apoptosis of myocardial cells.

**Keywords:** Tetramethylpyrazine; Hypoxia-reoxygenation; Apoptosis; Cell experiment; H9C2 cells

心肌缺血再灌注损伤(Myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)是心脏缺血性疾病和心脏外科手术围术期常见的病理生理现象,由心肌细胞在冠脉灌注血流中断后再恢复灌注引起,导致心肌出现能量代谢障碍甚至血管无复流改变,临床上表现为心肌顿抑、心肌收缩及舒张功能下降及反复发作的心律失常事件<sup>[1]</sup>。因此,如何减少心肌缺血再灌注损伤已成为心脏血运重建治疗领域的新挑战。本研究拟通过体外培养 H9C2 心肌细胞,构建 H9C2 心肌细胞缺氧复氧损伤模型,观察川芎嗪(Tetramethylpyrazine, TMP)对缺氧复氧诱导 H9C2 细胞损伤及细胞凋亡的转导机制的影响,为 TMP 在心肌保护方面的应用提供理论依据。

## 1 材料与与方法

1.1 细胞标本 H9C2 心肌细胞株(北京中科院细胞中心)。

1.2 试剂及仪器 胎牛血清(杭州四季青公司); DMEM/F12 培养基(美国 Hyclone 公司); 乳酸脱氢酶(LDH)检测试剂盒、超氧化物歧化酶(SOD)检测试剂盒、丙二醛(MDA)检测试剂盒(南京建成生物工程研究所); 四甲基偶氮唑蓝(MTT)(美国 Amresco 公司); Annexin V-FITC/PI 双标记法测细胞凋亡率试剂盒(奥地利 Bender 公司); 紫外分光光度计(日本 Shimadzu UV-2401PC); 酶标仪(澳大利亚 Biocell 公司); IP400 三气培养箱(日本雅马拓公司)。

1.3 细胞制备 细胞复苏:取出存放于液氮冻存管中的 H9C2 细胞放入 37℃ 水浴箱中解冻,无菌条件下吸出细胞悬液,置于离心管中,加入 10 mL 培养基后吹打悬浮细胞。细胞提取及孵育:将离心管置于离心机以 700 r/min 转速离心 5 min,弃上清后加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基吹打,适当稀释后,以 10<sup>5</sup>/mL 的密度移入培养瓶并置于培养箱(37℃, 5% CO<sub>2</sub>)中孵育,2~3 天传代 1 次。

1.4 模型制备 对照组(NC 组):按正常流程孵育 H9C2 心肌细胞;缺氧复氧损伤组(HR 组):将无血清 DMEM/F12 培养液移入待用的 H9C2 心肌细胞培养瓶中,调整三气培养箱参数为缺氧状态(37℃, 95% N<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>≤2%),再将培养瓶置于三气培养箱中孵育 3 h,取出后放于恒温培养箱中再孵育 3 h。TMP 预处理 L 组(TMP-L 组), M 组(TMP-M 组)和 H 组(TMP-H 组):将无血清 DMEM/F12 培养液移入待用的 H9C2 心肌细胞培养瓶,再加入不同浓度 TMP 预处理后,缺氧及复氧的孵育流程同 HR 组。TMP-L 组、TMP-M 组、TMP-H 组的浓度分别为 60 μg/mL、200 μg/mL、800 μg/mL<sup>[2]</sup>。

1.5 MTT 比色法测定细胞存活率 用酶联免疫检测仪在 490 nm 波长处测定光吸收值(OD 值)。与实验孔平行设不加细胞只加培养基的空白对照孔。细胞存活率 = 实验组光 OD 值 /

对照组 OD 值 × 100%<sup>[3]</sup>。

1.6 测定乳酸脱氢酶(LDH)活力 在缺氧前、缺氧末期及复氧末期,取不同处理组的细胞培养基,按检测试剂盒说明书操作。LDH 活力(U/L)=(测定管 A 值 - 测定空白管 A 值)/(标准管 A 值 - 标准空白管 A 值) × 标准管浓度(2 μmol/mL) × 1 000 mL × 稀释倍数<sup>[4]</sup>。

1.7 测定 SOD 活性和 MDA 含量 收集 H9C2 细胞,经超声破碎处理后分别按照试剂盒说明测定 SOD 活性和 MDA 含量<sup>[5]</sup>。

1.8 检测心肌细胞凋亡 用 Annexin V/FITC, PI 双染流式细胞仪,按照试剂盒说明检测心肌细胞凋亡。

1.9 测定心肌细胞 bcl-2 mRNA 与 bax mRNA 表达水平 心肌细胞总 RNA 提取后,采用紫外光检测样品纯度和定量。

1.10 统计学方法 采用 SPSS13.0 软件包进行数据分析,计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,多样本均数比较采用单因素方差分析,两变量比较采用 Pearson 积差相关分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组细胞 OD、LDH、SOD 及 MDA 变化比较 见表 1。与 NC 组比较,HR 组细胞活力显著减弱,LDH 释放量显著增加,SOD 活性降低,MDA 含量增多。与 HR 组比较,TMP-M 组和 TMP-H 组细胞活力显著增强,LDH 释放量显著减少;SOD 活性增强,MDA 含量下降,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 TMP-L 组比较,TMP-M 组与 TMP-H 组 LDH 释放量,MDA 含量均下降( $P < 0.05$ ),TMP-H 组 SOD 活性升高( $P < 0.05$ )。与 TMP-M 组比较,TMP-H 组 OD 值升高,MDA 含量下降( $P < 0.05$ )。

表 1 各组细胞 OD、LDH、SOD 及 MDA 变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	OD 值	LDH(U/L)	SOD(U/mg)	MDA(nmol/mg)
NC 组	0.33 ± 0.01	10.5 ± 3.1	178.8 ± 7.4	0.9 ± 0.2
HR 组	0.20 ± 0.01 <sup>①</sup>	98.1 ± 4.9 <sup>①</sup>	117.5 ± 6.1 <sup>①</sup>	4.4 ± 0.1 <sup>①</sup>
TMP-L 组	0.21 ± 0.02	73.9 ± 2.6	123.6 ± 12.8	3.9 ± 0.2
TMP-M 组	0.24 ± 0.01 <sup>②</sup>	59.4 ± 1.3 <sup>②③</sup>	137.0 ± 7.4 <sup>②</sup>	2.8 ± 0.3 <sup>②③</sup>
TMP-H 组	0.26 ± 0.01 <sup>④</sup>	42.5 ± 3.7 <sup>②③</sup>	146.0 ± 12.8 <sup>②③</sup>	2.0 ± 0.3 <sup>②③④</sup>

与 NC 组比较,① $P < 0.05$ ;与 HR 组比较,② $P < 0.05$ ;与 TMP-L 组比较,③ $P < 0.05$ ;与 TMP-M 组比较,④ $P < 0.05$

2.2 各组细胞凋亡率、bcl-2 mRNA、bax mRNA 表达水平比较 见表 2。与 NC 组比较,HR 组出现大量心肌细胞凋亡,bcl-2 mRNA 表达显著下降,bax mRNA 表达显著升高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );与 HR 组比较,TMP-L 组、TMP-M 组和 TMP-H 组心肌细胞凋亡率及 bcl-2 mRNA 表达显

著下降, bax mRNA 表达显著升高, 差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 TMP-L 组比较, TMP-M 组 bcl-2 mRNA 表达显著升高( $P < 0.05$ ); TMP-H 组细胞凋亡率及 bax mRNA 表达下降, bcl-2 mRNA 表达上升( $P < 0.05$ )。与 TMP-M 组比较, TMP-H 组细胞凋亡率及 bax mRNA 表达下降, bcl-2 mRNA 表达上升( $P < 0.05$ )。

表2 各组细胞凋亡率、bcl-2 mRNA、bax mRNA 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	细胞凋亡率(%)	bcl-2 mRNA	bax mRNA
NC 组	1.50 ± 3.10	2.50 ± 0.33	0.88 ± 0.13
HR 组	40.90 ± 7.20 <sup>①</sup>	0.94 ± 0.25 <sup>①</sup>	2.30 ± 0.25 <sup>①</sup>
TMP-L 组	30.80 ± 7.40 <sup>②</sup>	0.92 ± 0.48	2.04 ± 0.35
TMP-M 组	27.30 ± 6.90 <sup>②</sup>	1.37 ± 0.30 <sup>②③</sup>	1.80 ± 0.24 <sup>②</sup>
TMP-H 组	19.00 ± 7.60 <sup>②③④</sup>	1.90 ± 0.46 <sup>②③④</sup>	1.50 ± 0.36 <sup>②③④</sup>

与 NC 组比较, ① $P < 0.05$ ; 与 HR 组比较, ② $P < 0.05$ ; 与 TMP-L 组比较, ③ $P < 0.05$ ; 与 TMP-M 组比较, ④ $P < 0.05$

### 3 讨论

随着冠脉支架植入术、冠状动脉溶栓术、经皮腔内冠状动脉成形术等心脏介入手术的广泛开展, 冠心病患者的生存率较以前显著提高, 但伴随的再灌注损伤仍严重影响后期心肌功能的恢复, 因此解决心肌缺氧后复氧产生的再灌注损伤对临床具有重要的意义。目前的体外研究发现, 氧自由基(OFR)的大量释放、细胞凋亡、钙超载是 MIRI 过程极为重要的病理生理改变<sup>[6-7]</sup>。此外, 心肌酶如 LDH 的大量释放则反映了心肌的损伤程度, 已被作为常用的检测指标。

OFR 在心肌细胞缺血状态下被大量释放, 诱发失控的氧化应激反应, 进而损伤细胞膜; 更为重要的是 OFR 具有强烈的引发膜脂质过氧化作用, 生成终产物 MDA, 进一步加剧膜的损伤, 使得 LDH 透过细胞膜被大量释放入血, 心肌细胞活力下降<sup>[8]</sup>。机体基于氧化-抗氧化的平衡机制, SOD 作为体内重要的抗氧化酶亦释放增多, 用以清除体内过度释放的自由基, 减少细胞膜的损伤。因此 MDA 常被用于间接反映机体的氧化损伤, 而 SOD 反映抗氧化能力。本研究发现 H9C2 细胞缺氧复氧后细胞活力显著减弱, LDH 释放量显著增加, 提示心肌细胞大量损伤; 同时 MDA 含量明显增加, SOD 活性显著降低, 说明心肌细胞损伤与其膜脂过氧化有关。

机体氧化应激状态下大量产生的 OFR 除损伤细胞膜, 还是细胞凋亡重要的启动因子, 同时钙超载亦促进细胞凋亡, 细胞凋亡增多则进一步加重 MIRI。研究发现, 再灌注期通过抑制心肌凋亡可显著减少心肌梗塞面积、改善心肌收缩功能<sup>[9]</sup>。心肌细胞凋亡受多基因调控, 其中 bax、bcl-2 基因被认为是最重要的 2 个基因。bax 与 bcl-2 基因结构相似, 但作用相反。Bax 基因促进细胞凋亡, 而 bcl-2 表达产物可阻断 bax、fas 等基因产物激活细胞凋亡信号传递系统的最后通路, 从而促进细

胞成活<sup>[10-11]</sup>。本研究发现, 与 NC 组比较, HR 组出现大量心肌细胞凋亡, TMP 组心肌细胞凋亡率则较 HR 组显著下降。与 NC 组比较, HR 组和 TMP 组的 bcl-2 表达均显著下降, bax 表达均显著升高。而随着川芎嗪预处理浓度的提升, bcl-2 的表达呈上升趋势, bax 的表达则呈下降趋势, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

TMP 是中药川芎的有效成分, 具有保护血管内皮、活血化瘀、抗血小板聚集等作用。动物实验发现, TMP 对 MIRI 具有保护作用, 其主要机制有: ①促进一氧化氮(NO)合成, 抑制内皮素(ET)水平, 保护血管内皮并逆转其功能紊乱<sup>[12-13]</sup>; ②清除 OFR, 减少脂质过氧化, 减轻心肌能量代谢障碍<sup>[12-14]</sup>; ③减轻缺血组织细胞的钙超载<sup>[12-13]</sup>; ④降低细胞缺血再灌注损伤后肿瘤坏死因子的表达水平<sup>[13-14]</sup>。本研究发现, 与 HR 组比较, TMP-L 组、TMP-M 组、TMP-H 组 LDH、MDA 含量均明显降低, 细胞活力和 SOD 活性明显升高, 其中 TMP-H 组差异最为显著。bcl-2 表达升高的同时 bax 的表达下降, 心肌细胞凋亡率下降, 提示 TMP 在缺血再灌注损伤的心肌细胞中能提高细胞抗氧化能力, 降低细胞损伤程度。

本研究利用 H9C2 心肌细胞建立缺氧复氧损伤模型和 TMP 预处理模型, 并通过细胞活力等一系列指标评估心肌细胞的损伤程度, 结果表明一定浓度范围内的 TMP 预处理可减轻心肌细胞的缺氧复氧损伤, 且随 TMP 预处理浓度的增加心肌损伤呈减少趋势; 其作用可能与提高心肌细胞活力、增强 SOD 活性、降低 LDH 释放量、减少 MDA 生成、抑制心肌细胞凋亡有关, 其具体机制及进一步的临床心肌保护应用尚需进一步研究。

### 【参考文献】

- [1] Dorge H, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of hibernation, stunning, and ischemic preconditioning[J]. Thorac Cardiovasc Surg, 1998, 46(2): 255-263.
- [2] Malliopolou V, Xinaris C, Mourouzis I, et al. High glucose protects embryonic cardiac cells against simulated ischemia[J]. Mol Cell Biochem, 2006, 284(1): 87-93.
- [3] 李晓宇, 赵焕新, 王晓樑, 等. H9C2 细胞株在心肌缺血/复氧实验中的应用[J]. 中国心血管病研究, 2009, 7(5): 374-377.
- [4] 吴财能, 曹莹, 江鹏, 等. 舒芬太尼预处理对烫伤大鼠心肌损伤的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2010, 30(4): 509-510.
- [5] 吴财能, 屠伟峰, 江鹏. 舒芬太尼预处理对烫伤大鼠早期脂质过氧化的影响[J]. 广东医学, 2009, 30(2): 169-170.
- [6] Carden DL, Granger DN. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury[J]. Pathol, 2000, 190(3): 255-266.

- [7] Tessier-Vetzel D, Tissier R, Waintraub X, et al. Isoflurane inhaled at the onset of reperfusion potentiates the cardioprotective effect of ischemic preconditioning through a NO-dependent mechanism[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2006, 47(3): 487-492.
- [8] 刘胜中, 杨双强. 心肌缺血/再灌注损伤机制研究进展[J]. 实用医院临床杂志, 2007, 4(1): 88-90.
- [9] Rakhit RD, Mojat MH, Marber MS, et al. Mitochondria as targets for nitric oxide-induced protection during simulated ischemia and reoxygenation in isolated neonatal cardiomyocytes[J]. Circulation. 2001, 103(21): 2617-2623.
- [10] Hofstaetter B, Taimor G, Insette J, et al. Inhibition of apoptotic responses after ischemic stress in isolated hearts and cardiomyocytes[J]. Basic Res Cardiol, 2002, 97(6): 479-488.
- [11] Qin F, Shite J, Mao W, et al. Selegiline attenuates cardiac oxidative stress and apoptosis in heart failure: association with improvement of cardiac function[J]. Pharmacol, 2003, 461(3): 149-158.
- [12] 顾迎春, 于晓玲, 郭维军. 川芎嗪后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 国际心血管病杂志, 2009, 36(5): 304-307.
- [13] Qian WD, Xiong XJ, Fang ZY, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on myocardial ischemia-reperfusion injury[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 1-9.
- [14] 王峰, 李建生, 高剑峰. 川芎嗪、参附注射液及联合应用预处理对心肌缺血再灌注损伤大鼠心肌的保护作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2015, 21(16): 147-151.
- (责任编辑: 冯天保, 钟志敏)

## 灯盏益肾颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏组织病理影响的研究

杜义斌<sup>1</sup>, 谢铭君<sup>2</sup>, 段艳蕊<sup>1</sup>, 易欢<sup>2</sup>

1. 云南中医学院第一附属医院, 云南 昆明 650021; 2. 云南中医学院, 云南 昆明 650500

**[摘要]** 目的: 观察灯盏益肾颗粒对糖尿病肾病 (Diabetic nephropathy, DN) 大鼠肾脏组织病理的影响, 探讨灯盏益肾颗粒对 DN 可能的作用靶点和机制, 为实验用药治疗 DN 提供依据。方法: 雄性 SD 大鼠 90 只随机分成正常组 (A 组)、模型组 (B 组)、盐酸贝那普利组 (C 组)、灯盏益肾低、中、高剂量组 (D、E、F 组)。链脲佐菌素 (STZ) 55 mg/kg 一次性腹腔注射建立 DN 模型, 给予不同实验因素干预后, 观察实验大鼠的一般情况; 测定尿微量白蛋白/尿肌酐 (Urine Microalbumin to Urine Creatinine, ACR)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC)、肌酐 (Serum Creatinine, SCr)、尿素氮 (Blood Urea Nitrogen, BUN) 等指标; 取肾脏组织, HE、PAS、Masson 染色后, 用光镜观察各组大鼠的肾脏组织病理改变。结果: 与本组造模前比较, B、C、D、E、F 组大鼠造模后的血糖和 24-hrUP 升高 ( $P < 0.05$ )。与 A 组比较, B、C、D、E、F 组大鼠血糖和 24 h 尿蛋白 (24-hour Urinary Protein, 24-hrUP) 升高 ( $P < 0.05$ ); B 组 ACR 明显升高 ( $P < 0.01$ ), 肾小球系膜基质增生、肾小球基底膜 (GBM) 增厚、肾小管管腔扩张、肾小管上皮细胞空泡样变性明显; 肾皮质坏死、肾小管坏死、肾组织炎性细胞浸润明显 ( $P < 0.01$ )。与 B 组比较, C、D、E、F 组 ACR、BUN、CysC 降低, 肾小球系膜基质增生、GBM 增厚、肾小管管腔扩张、肾小管上皮细胞空泡样变性改善 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); D、E、F 组肾皮质坏死、肾小管坏死、肾组织炎性细胞浸润改善 ( $P < 0.05$ ); 与 C 组比较, D、E、F 组肾皮质坏死、肾小管坏死、肾组织炎性细胞浸润改善 ( $P < 0.05$ ); 与 C、D 组比较, E、F 组 ACR、CysC 降低 ( $P < 0.05$ ); E、F 组肾小球系膜基质增生、GBM 增厚、肾小管管腔扩张、肾小管上皮细胞空泡样变性改善 ( $P < 0.05$ )。结论: 灯盏益肾颗粒可减少糖尿病肾病大鼠 ACR 排泄量、减轻肾功能损伤、减轻肾脏组织病理病变。上述效应在一定范围内呈剂量依赖性。

**[关键词]** 糖尿病肾病 (DN); 灯盏益肾颗粒; 肾脏病理; 动物实验; 大鼠

**[中图分类号]** R587.2; R692 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0256-7415 (2018) 11-0022-06

**DOI:** 10.13457/j.cnki.jncm.2018.11.006

**[收稿日期]** 2018-06-01

**[基金项目]** 云南省科技计划面上项目 (2014FZ105)

**[作者简介]** 杜义斌 (1968-), 男, 主任医师, 研究方向: 老年肾脏病。

**[通信作者]** 谢铭君, E-mail: 54699260@qq.com。