

# 三参饮对病毒性心肌炎慢性期 Rho/Rock 信号通路的作用

王保奇<sup>1</sup>, 殷子杰<sup>1\*</sup>, 程志清<sup>2</sup>

(1. 河南中医学院, 郑州 450008; 2. 浙江中医药大学, 杭州 310053)

**[摘要]** **目的:**观察小分子 G 蛋白(Rho)及 Rho 相关激酶(Rho/Rock)信号通路在病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化形成中的作用及三参饮治疗机制。**方法:**将 120 只 BALB/c 小鼠于第 1 次 ip 含柯萨奇病毒(CVB3) 50% 组织细胞感染量(TCID<sub>50</sub> 1 × 10<sup>-5</sup>)的 1:2 000 病毒稀释液 0.2 mL/只后, 分别在第 14, 28 天再次 ip 相同剂量, 60 d 后存活小鼠为病毒性心肌炎(VMC)心肌纤维化模型。将存活小鼠随机分为模型组、卡托普利组、三参饮高、中、低剂量组。灌胃治疗 45 d 后, 采用 ELISA 检测血清 I 型前胶原(P I NP)、Ⅲ型前胶原(P Ⅲ NP), 采用半定量 RT-PCR 法检测 Rock 的基因表达; 放免法检测血清血管紧张素 II(Ang II)。采用雄性 BALB/c 小鼠间断多次 ip CVB3 的方法, 建立 VMC 心肌纤维化模型。将存活小鼠随机分为模型组、卡托普利组、三参饮高、中、低剂量组。其中三参饮治疗组按高、中、低剂量 3, 2, 1 g·kg<sup>-1</sup>, 卡托普利治疗组按 45 mg·kg<sup>-1</sup> ig, 模型对照组、正常对照组 ig 等量生理盐水, 每日 1 次。治疗 45 d 后, ELISA 检测血清 P I NP, P Ⅲ NP, 半定量 RT-PCR 法检测 Rock 的基因表达; 放免法检测血清 Ang II。**结果:**与正常组相比, 模型组小鼠心肌 P I NP, P Ⅲ NP 合成明显增高, 与正常组相比差异有统计学意义(P < 0.05); 与模型组比较三参饮能够明显减少血清 P I NP, P Ⅲ NP 表达, 差异有统计学意义(P < 0.05); Rho/Rock 信号通路在病毒性心肌炎慢性期中表达水平较正常组升高, 而经三参饮治疗后表达水平降低, 差异有统计学意义(P < 0.05)。模型组 Ang II 的含量也有相同的变化趋势(P < 0.05)。**结论:**在慢性病毒性心肌炎心肌纤维化过程中, Rho/Rock 信号通路是 Ang II 刺激成纤维细胞(CFBs)增殖和胶原合成的胞内信号转导机制之一, 三参饮可通过阻断其传导抑制心肌纤维化。

**[关键词]** 三参饮; 心肌纤维化; 信号转导通路; Rho/Rock

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0140-05

**[doi]** 10.11653/syjf2014060140

## Intervention Effect of Sanshen Decoction on Rho/Rock Signal Transduction Pathway in Chronic Phase Viral Myocarditis Mice

WANG Bao-qi<sup>1</sup>, YIN Zi-jie<sup>1\*</sup>, CHENG Zhi-qing<sup>2</sup>

(1. Henan University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Zhengzhou 450008, China;

2. Zhejiang University of TCM, Hangzhou 310053, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the role of Rho/Rock signal transduction pathway in the myocardial fibrosis (MF) in chronic phase viral myocarditis mice, and to study the therapeutic mechanism of Sanshen decoction (SD). **Method:** Hundred and twenty BALB/c rats were inoculated ip with diluted coxsackievirus B3 (CVB3) EMEM solution fortnightly interval to establish the model of viral myocarditis (VMC) with MF. The survival model mice were randomized into 5 groups: model group, captopril group, high-, middle- and low-dosage SD groups. All the rats were treated by infusing the stomach with the medicine. The therapeutic dose of SD groups was respectively 3, 2, 1 g·kg<sup>-1</sup>, and the captopril group was 45 mg·kg<sup>-1</sup>, the model group and normal group were given the equivalence saline by gavage. Then N-terminal procollagen I propeptide (P I NP) and N-

**[收稿日期]** 20130628(007)

**[基金项目]** 浙江省自然科学基金项目(Y207808); 郑州市科技创新团队项目(121PCXTD520); 河南中医学院博士科研基金项目(BSJJ2010-14, BSJJ2009-46)

**[通讯作者]** \* 殷子杰, 主治医师, 博士, 从事中医药防治心血管疾病研究, E-mail: yzj78915@163.com

terminal procollagen III propeptide (P III NP) were detected by the means of enzyme-linked immunosorbant assay (ELISA), and the gene expression of Rock1 was detected by RT-PCR, and the content of angiotensin II (Ang II) in serum by radioimmunoassay. **Result:** SD could decrease P I NP and P III NP obviously ( $P < 0.05$ ), compared with the normal group. The expression levels of Rho/Rock signal pathway were higher than normal group ( $P < 0.05$ ) in the chronic phase of VMC. The contents of Ang II in serum in model group were higher than the normal group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The activation of Rho/Rock signal transduction pathway is one of the mechanism of the CFBs proliferation and collagen synthesis stimulated by Ang II in myocardial fibrosis of VMC. Sanshen decoction can inhibit the restrain myocardial fibrosis by blocking the signal pathway.

**[Key words]** Sanshen decoction; myocardial fibrosis; signal transduction pathway; Rho/Rock

病毒性心肌炎进程中肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的激活及神经激素-细胞因子系统的长期、慢性激活是影响胶原合成的主要因素。尤其是血管紧张素 II (Ang II) 在胶原合成中起了主要作用。而 Ang II 刺激成纤维细胞(CFBs)增殖和胶原合成受体后的确切的胞内信号转导机制目前尚未完全清楚。汪祥海<sup>[1]</sup>通过培养的新生 SD 大鼠 CFBs 上观察到,Ang II 刺激 CFBs 增殖和胶原合成至少部分是通过 RhoA/Rho 激酶信号通路所介导。本实验利用 BALB/c 小鼠腹腔注射柯萨奇病毒 B3 造成慢性心肌炎心肌纤维化模型,通过观察实验小鼠心肌胶原含量变化、Rock 在心肌纤维化过程中的表达变化来说明 Rho/Rock 激酶信号通路在心肌纤维化形成中的作用机制及三参饮的抗心肌纤维化作用。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康雄性 BALB/c 小鼠,体重 14 ~ 16 g,购自上海斯莱克实验动物有限公司,浙江中医药大学动物实验中心饲养,动物质量合格证号 SCXK(沪)2003-0003,饲养于清洁动物房内,动物饲养设施条件合格证;SYXK(浙)2003-0003。

**1.2 药物** 三参饮(人参、丹参、苦参,按 3:2:6 组成),高、中、低剂量组规格为每 1 mL 含生药分别为 3,2,1 g,水煎醇提,喷雾干燥,浙江中医药大学药学院制剂室提供。卡托普利片(批号 0602102,浙江得恩德制药有限公司)。

**1.3 病毒** 柯萨奇 B3 病毒(CVB3, Nancy 株,  $TCID_{50} = 10^{-5}$ ),由复旦大学附属中山医院病毒性心肌病重点实验室惠赠,本实验室  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  低温冰箱保存。

**1.4 试剂** 琼脂糖(上海 Sangon 生物工程技术公司),Trizol 及逆转录试剂盒(上海 Sangon 生物工程技术公司),PCR 试剂盒(批号 BK8217,大连宝生物工程有限公司),PCR 试剂(大连宝信生物工程有限公司),DL 2 000 Marker(批号 CB4803,大连宝信生

物工程有限公司), $5 \times \text{TBE}$ [Tris 54 g,硼酸 27.5 g,  $0.5 \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$  EDTA(pH 8.0)200 mL];溴化乙锭溶液(EB),质量浓度  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ,Ang II 放射法试剂盒(北京华英生物技术研究所,批号 20101031)。血清 I 型、III 型胶原(P I NP, P III NP)酶联免疫吸附法试剂盒(Biosource,深圳依诺金生物科技有限公司,批号 091211);引物序列如下:Rock1 上游 5'-TGGCTATTATGGACGAGA-3',下游 5'-CTGGCATTGCTGAAGGT-3',扩增产物 480 bp; $\beta$ -actin 上游 5'-TTCTTTGCAGCTCCTTCG-3';下游 5'-TCTCCATGTCCGTCCTCCAGT-3',扩增产物 298 bp,引物由上海 Sangon 生物工程技术公司合成。

**1.5 仪器** 石蜡切片机(MICROW HM340E,德国),BMJ-III 型包埋机及冷冻台(中国江苏),HPIAS-1000 病理图文分析系统(中国武汉同济千屏影像工程公司),VITEK 比色计(美国 HACH 公司),GNP-9080 型隔水式恒温培养箱(上海),PCR 合成仪(MJ Research),PTC-200 透射电镜(Philips Tacnai 10,荷兰)。

## 2 方法

**2.1 动物分组及模型的制备** 按照预实验估计约 30% 死亡率,将 120 只健康雄性 BALB/c 小鼠参照王振涛及王保奇等<sup>[2-3]</sup>成功造模方法及预实验结果,随机分出 10 只作为正常对照组,注射不含病毒的 Eagle's 液,40 只为造模组。造模组首次 ip 接种内含 CVB3 50% 组织细胞感染量( $TCID_{50}$ )  $1 \times 10^{-5}$  的 1:2 000 病毒稀释液 0.2 mL/只后常规饲养,在第 14 天第 2 次 ip 接种 1:1 600 CVB3 病毒液 0.2 mL/只,第 28 天第 3 次 ip 1:800 浓度 CVB3 病毒液 0.2 mL/只,60 d 后成活小鼠为病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化模型小鼠,10 只正常对照组小鼠 ip 不含病毒的 Eagles 液,注射时间、剂量及次数同造模组。随后存活小鼠随机分为 5 组,分别为模型组、卡托普利组、三参饮高、中、低剂量组(分别按成

人剂量的 30, 20, 10 倍 ig, 分别为 3, 2, 1 g·kg<sup>-1</sup>), 卡托普利治疗组按 45 mg·kg<sup>-1</sup> ig, 模型对照组、正常对照组 ig 给予等量生理盐水, 每日 1 次, 疗程为 45 d。

## 2.2 观察指标及检测方法

**2.2.1 标本的采集** 小鼠摘眼球取血后分离血清待测, 处死后立即取二部分心脏, 一部分(包括部分心尖、右心室和室间隔部)放入预先消毒和 DEPC 处理过的冻存管中立即置于液氮中, 用作后续 RT-PCR 实验。另一部分心肌(包括有部分左右心室和室间隔)立即放在 10% 中性缓冲甲醛(pH 7.4)固定液中固定, 做石蜡包埋和切片。

**2.2.2 检测 Rock1** 取 100 mg 保存于液氮中的心脏组织通过总 RNA 抽提及鉴定, RNA 纯度及浓度检测, 聚合酶链反应等步骤进行检测。

**2.2.3 放免法检测 Ang II** 小鼠摘眼球取血后分离血清。按说明书进行加样如下: 准备对照品和样品, 加对照品和样品及抗体混匀在 40 °C 下孵育 16 h, 加<sup>125</sup>I 混匀在 40 °C 下孵育 16 h; 加入 GAR 和 NRS 混匀在室温下孵育 90 min, 再加缓冲液混匀离心 20 min, 吸取上清, 读数、推算结果。

**2.2.4 检测血清 P I NP、P III NP** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测。严格参照相应试剂盒说明书进行操作检测。

**2.3 统计学处理** 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 16.0 for Windows 软件进行统计分析, 两组间比较采用 *t* 检验, 多组间比较采用方差分析, 以  $P < 0.05$  为有显著性差异。

## 3 结果

**3.1 一般情况** 造模期间模型组小鼠死亡 43 只。存活小鼠随机分为模型组 14 只, 卡托普利组 13 只, 高、中剂量组 13 只, 低剂量组 14 只。治疗期间, 小鼠饮食有所增加, 皮毛光泽度较前改善, 活动度增加, 卡托普利组改善较明显。正常组治疗期间无死亡, 模型组死亡 5 只, 卡托普利组死亡 2 只, 高、中剂量组各死亡 1 只, 低剂量组死亡 2 只。

**3.2 P I NP、P III NP 检测** 与正常组相比, 造模小鼠心肌 P I NP、P III NP 合成明显增高( $P < 0.05$ ), 与模型组相比经三参饮及卡托普利治疗后, 治疗各组均可见 P I NP、P III NP 合成明显减少( $P < 0.05$ ), 而各治疗组之间及治疗组与正常组相比差异无统计学意义。组间剂量依赖性不明显。见表 1。

**3.3 对小鼠心肌 Ang II 含量的影响** 与正常组比较造模后, Ang II 含量在模型组小鼠血清中明显升高( $P < 0.05$ )。经过三参饮及卡托普利治疗后可以

表 1 三参饮对病毒性心肌炎慢性期小鼠血清 I 型、III 型前胶原表达量的影响( $\bar{x} \pm s$ )  $\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$

组别	剂量 /g·kg <sup>-1</sup>	n	P I NP	P III NP
正常	-	10	1.70 ± 0.35 <sup>2)</sup>	21.71 ± 8.38
模型	-	9	3.46 ± 0.26 <sup>1)</sup>	38.01 ± 9.46 <sup>1)</sup>
卡托普利	0.045	11	1.78 ± 0.48 <sup>2)</sup>	26.38 ± 4.73 <sup>2)</sup>
三参饮	3	12	1.86 ± 0.35 <sup>2)</sup>	5.44 ± 7.00 <sup>2)</sup>
	2	12	1.77 ± 0.34 <sup>2)</sup>	29.19 ± 5.34 <sup>2)</sup>
	1	12	1.82 ± 0.38 <sup>2)</sup>	26.45 ± 5.90 <sup>2)</sup>

注: 与正常组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与模型组比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$  (表 2 ~ 3 同)。

发现, 三参饮高、中、低剂量组、卡托普利组 Ang II 明显减少, 与模型组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 三参饮对病毒性心肌炎慢性期小鼠血清中 Ang II 表达的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	Ang II /ng·L <sup>-1</sup>
正常	-	10	120.24 ± 24.96
模型	-	9	187.85 ± 18.50 <sup>1)</sup>
卡托普利	0.045	11	136.14 ± 40.20 <sup>2)</sup>
三参饮	3	12	130.06 ± 35.58 <sup>2)</sup>
	2	12	127.29 ± 35.89 <sup>2)</sup>
	1	12	134.96 ± 33.72 <sup>2)</sup>

**3.4 对小鼠心肌细胞 Rock1 信号通路相对定量分析** 与正常组小鼠相比造模后, 心肌 Rock1 的表达中, 模型组小鼠明显升高( $P < 0.05$ )。而经过三参饮及卡托普利治疗后发现, Rock1 在三参饮高、中、低剂量组、卡托普利组中的表达明显减少, 与正常组相比差异无统计学意义, 与模型组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ), 各治疗组之间差异无显著性。三参饮各治疗组治疗效果呈一定的浓度依赖性, 浓度越高, 疗效越佳。见表 3。

表 3 三参饮各组小鼠心肌内 Rock1 相对表达量的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	n	Rock1/β-actin
正常	-	10	1.95 ± 0.39 <sup>2)</sup>
模型	-	9	3.41 ± 0.85 <sup>1)</sup>
卡托普利	0.045	11	2.16 ± 0.74 <sup>2)</sup>
三参饮	3	12	2.22 ± 0.91 <sup>2)</sup>
	2	12	2.05 ± 0.65 <sup>2)</sup>
	1	12	1.56 ± 0.48 <sup>2)</sup>

## 4 讨论

病毒性心肌炎一般归属于中医学“温病”、“心悸”、“怔忡”“胸痹”“虚劳”范畴。其慢性期及该阶段导致的心肌纤维化在中医学中并无明确病名。祖国医学认为 VMC 病变至恢复期和慢性期时除气阴耗伤外并可兼有血瘀阻络、热毒残留,这正是病毒性心肌炎慢性期迁延不愈,导致出现心肌纤维化,并可进一步发展成扩张型心肌病的重要病理机制。因此,针对病毒性心肌炎慢性期心肌纤维化阶段虚、毒、瘀的基本病机,我们采用益气养阴、清热解毒、活血通络三法,拟以三参饮治疗。

三参饮由人参、苦参、丹参三药组成,以益心气养心阴、清热解毒、活血化瘀为主要治疗方法。方中人参具有益心气养心阴之作用为君药,而苦参清热解毒为臣,佐以丹参活血化瘀。诸药合用,切中病机,达到扶正祛邪、标本兼治的效果。现代研究已证实人参具有一定的抗纤维化作用,如孔宏亮等研究发现<sup>[4]</sup>人参皂苷 Rb1 (Gs-Rb1) 可通过下调 TGF $\beta_1$ , CTGF, ET-1 等蛋白和 mRNA 等介导慢性心力衰竭大鼠的心肌重构效应保护作用。而苦参中的主要成分苦参素、苦参碱等也可以通过一定的途抑制纤维化的发生,如朱新业等研究发现<sup>[5]</sup>,苦参碱可通过降低血清 III 型胶原(PC III)、层黏蛋白(LN)、TGF $\beta_1$ , 抑制心肌胶原 III (Co III) 表达显著减轻心肌间质纤维化。丹参也具有多方面的作用来抗制纤维化的发生,如促进损伤细胞的修复,抑制炎症因子释放;清除氧自由基;抑制胶原生成,促进病理沉积胶原的降解;抑制间质细胞活化等<sup>[6]</sup>。

Rho 激酶是 RhoA/Rho 激酶信号通路的关键因子。近来有研究发现<sup>[7]</sup>, Rho 激酶可能参与调控 Ang II 诱导心肌纤维化,抑制 Rho 激酶还可显著改善自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rat, SHR)心血管重构及小鼠心肌梗死后左室重构,提示 Rho 激酶在心血管重构中具有重要作用。有研究<sup>[8]</sup>,在培养的新生 SD 大鼠心肌成纤维细胞上观察到,Ang II 在刺激心肌成纤维细胞的增殖、胶原合成的同时可快速活化 Rho 激酶,并上调 Rho 激酶 mRNA 表达,提示 Ang II 刺激心肌成纤维细胞增殖与胶原合成部分是通过 Rho 激酶介导。

Rho/Rock 信号通路在纤维化中的研究多在肺纤维化、肝硬化、肾纤维化等慢性纤维化疾病中。纤维化的发生涉及炎症细胞的趋化浸润、成纤维细胞的表型改变与活化等。体外实验证实 Rock 选择性阻断剂 Y-27632 可在阻断单核细胞向炎症介质的趋

化移动。如 Nagatoya 等<sup>[9]</sup>用 Y-27632 干预小鼠单侧输尿管结扎肾间质纤维化模型,发现其早期炎症细胞浸润明显减少,而随后进展的纤维化也得到显著改善。还有研究发现 Y-27632 还能够改善肺、肝、心等组织的慢性炎症纤维化<sup>[10-12]</sup>,故此, Rho/Rock 信号通路可能通过介导早期炎症介质分泌和炎症细胞浸润参与肾间质纤维化的发生机制。肌成纤维细胞表型的改变与活化是纤维化形成的另一个重要环节。特定的炎症刺激下,皮肤、角膜成纤维细胞、肝储脂细胞、肺间质成纤维细胞、肾间质成纤维细胞和动脉中膜平滑肌细胞都可以转化为肌成纤维细胞,大量合成分泌细胞外基质。有研究表明,决定肌成纤维细胞表型形成的关键基因的转录(如  $\alpha$ -平滑肌抗体)受 Rho/Rock 信号通路与肌动蛋白微丝骨架构型的调控,然而其具体调节机制还不清楚,仍有待进一步研究。Yasu 等<sup>[13]</sup>在小鼠肺纤维化模型中也观察到 Rock 的异常表达与活化,因此 Rho/Rock 信号通路可能在多种器官纤维化的发生机制中具有重要作用。

本实验显示, Rock1 在正常小鼠心肌中仅少量表达,而经过注射柯萨奇病毒后,模型组小鼠心肌表达明显升高,与正常组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。经过三参饮及卡托普利治疗后可以发现,三参饮高、中、低剂量组、卡托普利组小鼠心肌中的 Rock1 表达明显减少,与模型组相比差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与正常组相比差异无统计学意义,各治疗组之间差异无统计学意义。因此 Rho/Rock 信号通路在病毒性心肌炎心肌纤维化的发生机制中具有重要作用。而三参饮也可通过抑制此信号通路减轻心肌纤维化程度。

## [参考文献]

- [1] 汪祥海,伍卫,杨军,等. Rho A/Rho 激酶信号通路在血管紧张素 II 刺激心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用[J]. 中山大学学报:医学科学版,2007,28(1):30.
- [2] 王振涛,韩丽华,朱明军,等. 心肌康对慢性病毒性心肌炎小鼠心肌 CVB3 病毒 RNA 表达影响的研究[J]. 中华实用中西医结合杂志,2003,3(16):1721.
- [3] 王保奇,刘旺,窦丽萍,等. 清心 II 号抗病毒性心肌炎心肌凋亡和纤维化的效应及机制[J]. 复旦学报:医学版,2008,35(5):729.
- [4] 孔宏亮,宋丽杰,李占全,等. 人参皂甙 Rb1 对阿霉素心力衰竭大鼠致心脏纤维化因子表达的影响[J]. 南京医科大学学报:自然科学版,2012,32(1):26.

# 基于析因设计考察黄芪葛根汤配伍对糖尿病大鼠 肝组织 IL-12, IL-15 的影响及其交互关系

刘焯<sup>1,2</sup>, 李艳敏<sup>1,2</sup>, 郝明芬<sup>1,2</sup>, 郝颖<sup>1,2</sup>,  
刘丽<sup>1,2</sup>, 李军<sup>1,2</sup>, 李新<sup>3</sup>, 范颖<sup>1,2\*</sup>

(1. 辽宁中医药大学方剂学科, 沈阳 110847;

2. 辽宁中医药大学省部共建中医脏象理论及应用教育部重点实验室, 沈阳 110847;

3. 辽宁中医药大学数学教研室, 沈阳 110847)

**[摘要]** 目的: 考察黄芪葛根汤对糖尿病大鼠血糖和肝组织胆固醇(CHO)、甘油三酯(TG)及白介素-12(IL-12)、白介素-15(IL-15)的影响, 分析黄芪、葛根在调节糖尿病过程中的交互关系。方法: 将66只大鼠按血糖随机分为6组, 每组11只; 正常组, 模型组(A1B1), 阳性对照金芪降糖片组, 黄芪组(A2B1), 葛根组(A1B2), 黄芪葛根汤组(A2B2)。按 $46 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量给SD大鼠1次ip STZ 诱导糖尿病模型, 除正常组、阳性对照组外, 其余各组按 $2 \times 2$ 析因设计实施实验。阳性对照金芪降糖片组按 $1.47 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig, 黄芪组、葛根组、黄芪葛根汤组分别按 $2.7, 1.35, 4.05 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ig。治疗30d测定随机血糖和血清CHO, TG与肝组织IL-12, IL-15等指标。有关联的指标计算加权综合评分, 对综合指标运用析因设计方差分析方法分析黄芪、葛根的主效应及其交互效应。结果: 糖尿病模型大鼠血糖、血清CHO, TG与肝组织IL-12, IL-15水平均较正常组升高( $P < 0.05$ )。黄芪、葛根、黄芪葛根汤均可下调血糖与血清CHO, TG(黄芪葛根汤组除外)及肝组织IL-12, IL-15水平( $P < 0.05$ )。结论: 葛根降低血糖作用佳, 与黄芪无交互作用, 黄芪葛根汤在下调血糖方面未呈现药物配伍的叠加效应; 在综合调节血清CHO, TG及肝组织IL-12, IL-15水平方面, 黄芪葛根二药配伍合用优于单味药。

**[关键词]** 析因设计; 黄芪; 葛根; 糖尿病模型; 白介素-12; 白介素-15; 交互关系

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2014)06-0144-05

**[doi]** 10.11653/syfy2014060144

**[收稿日期]** 20131207(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81273653)

**[第一作者]** 刘焯, 硕士研究生, 从事中药复方配伍规律及其效应机制研究, Tel: 024-31207165, E-mail: 2529955716@qq.com

**[通讯作者]** \*范颖, 博士生导师, 教授, 从事方剂配伍规律研究, Tel: 024-31207104, E-mail: lnzyfy@126.com

- [5] 朱新业, 高登峰, 牛小麟, 等. 苦参碱对自发性高血压大鼠心间质纤维化的作用和机制[J]. 心脏杂志, 2005, 17(6): 528.
- [6] 陆新良, 钱可大. 丹参抗纤维化作用机制的研究进展[J]. 中华内科杂志, 2006, 45(7): 608.
- [7] Loirand G, Cuerein P, Pacaud P, et al. Rho kinases in cardiovascular physiology and pathophysiology [J]. Circ Res, 2006, 98(3): 322.
- [8] 汪祥海, 伍卫, 杨军, 等. Rho 激酶在血管紧张素 II 刺激大鼠心肌成纤维细胞增殖和胶原合成中的作用[J]. 中国病理生理杂志, 2007, 23(6): 1098.
- [9] Nagatoya K, Moriyama T, Kawada N, et al. Y-27632 prevents tubulointerstitial fibrosis in mouse kidneys with unilateral ureteral obstruction [J]. Kidney Int, 2002, 61(5): 1684.
- [10] 王波, 王天才, 田德安. ROCK 阻断剂 Y 27632 干预大鼠实验性肝纤维化的分子机制研究[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2010, 19(9): 787.
- [11] 邢西迁, 甘焯. Rho/Rho 激酶信号通路与肺部疾病[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2006, 27(1): 85.
- [12] 宫丽丽, 方莲花, 杜冠华. 心血管疾病治疗的新靶点-Rho 激酶[J]. 中国药理学杂志, 2008, 43(1): 1.
- [13] Shimizu Y, Dobashi K, Iizuka K, et al. Contribution of small GTPase Rho and its target protein Rock in a murine model of lung fibrosis [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(1): 210.

[责任编辑] 聂淑琴]