

DOI:10.3724/SP.J.1008.2012.01065

· 论 著 ·

津力达颗粒对糖尿病大鼠肾及心血管组织肾素-血管紧张素系统的影响

吴 瑾, 史婧丽, 宋玉萍, 韩 冲, 梁 翠, 刘志民*

第二军医大学长征医院内分泌科, 上海 200003

[摘要] **目的** 观察津力达颗粒(JLG)对实验性糖尿病大鼠肾脏、心脏和腹主动脉组织肾素-血管紧张素系统(RAS)的影响,探讨JLG保护糖尿病患者肾脏及心血管的可能机制。**方法** 采用随机数字表法将大鼠分为糖尿病模型组20只和正常对照组(CON组)10只。CON组喂以普通饲料;糖尿病模型组喂以高脂饲料,喂养4周后用30 mg/kg链脲佐菌素(STZ)腹腔注射诱导糖尿病模型。诱导糖尿病模型成功后,再随机分成糖尿病津力达治疗组[DM+JLG组:JLG 3 g/(kg·d)灌胃]和糖尿病未治疗组(DM组),每组10只。8周后取肾、心脏及腹主动脉,采用ELISA法测定各组织匀浆血管紧张素Ⅰ(AngⅠ)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)水平,蛋白质印迹分析法检测血管紧张素Ⅱ1型受体(AT₁R)、血管紧张素Ⅱ2型受体(AT₂R)的表达。**结果** 与CON组相比,DM组大鼠双肾质量/体质量、心脏质量/体质量、血糖、24 h尿蛋白增加($P<0.05$),体质量减少($P<0.05$),肾脏、心室肌和腹主动脉组织AngⅠ、AngⅡ、AT₁R、AT₂R水平升高($P<0.05$)。与DM组相比,DM+JLG组大鼠双肾质量/体质量、血糖、24 h尿蛋白降低($P<0.05$),体质量增加($P<0.05$),肾脏、心室肌和腹主动脉组织AngⅠ、AngⅡ、AT₁R、AT₂R水平降低($P<0.05$)。**结论** JLG能降低实验性糖尿病大鼠肾脏、心脏及腹主动脉组织血管紧张素及其受体水平,有利于保护肾脏及心血管系统。

[关键词] 糖尿病;津力达颗粒;肾素-血管紧张素系统;肾;心血管系统

[中图分类号] R 587.1

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2012)10-1065-05

Effects of *Jinlida* granules on renin-angiotensin system in kidney and cardiovascular tissues of diabetic rats

WU Ying, SHI Jing-li, SONG Yu-ping, HAN Chong, LIANG Cui, LIU Zhi-min*

Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the effects of *Jinlida* granules on the renin-angiotensin system (RAS) in the kidney, heart and abdominal aorta of experimental diabetic rats, so as to explore the possible mechanism by which *Jinlida* granules protect the kidney and cardiovascular system. **Methods** The rats were randomized into 2 groups: normal control group (CON group, $n=10$) and diabetic model group ($n=20$). Rats in the control group were fed with regular chow; those in the diabetic model group were fed with high-fat diet for 4 weeks, and then were administered with streptozotocin (STZ; 30 mg/kg) by intraperitoneal injection to induce diabetic model. Successful diabetic models were further randomized into two groups with 10 in each: *Jinlida* granules treatment group (DM + JLG group) and non-treatment group (DM group). Rats in DM+JLG group were given *Jinlida* granules orally (3 g/kg per day) for 8 weeks. Angiotensin I (Ang I) and angiotensin II (Ang II) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in the homogenates of the kidney, heart and abdominal aorta; the protein expression of angiotensin II type 1 receptor (AT₁R) and angiotensin II type 2 receptor (AT₂R) was detected by Western blotting analysis. **Results** Compared with CON group, the kidney mass/body mass (KM/BM), heart mass/body mass (HM/BM), blood glucose (BG), and 24-hour urine proteins (24 h UP) were significantly increased in the DM group ($P<0.05$), the BM was significantly decreased ($P<0.05$), and the expression of Ang I, Ang II, AT₁R and AT₂R in the kidney, heart and abdominal aorta were significantly increased ($P<0.05$). Compared with DM group, the KM/BM and 24 h UP in DM + JLG group were significantly decreased ($P<0.05$), the BM was significantly increased ($P<0.05$), and the expression of Ang I, Ang II, AT₁R and AT₂R in the kidney, heart and abdominal aorta were significantly decreased ($P<0.05$). **Conclusion** *Jinlida* granules can decrease the levels of Ang I, Ang II, AT₁R and AT₂R in the kidney, heart and abdominal aorta of diabetic rats, which is beneficial for protecting the kidney and cardiovascular system.

[收稿日期] 2012-01-13

[接受日期] 2012-04-20

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划("973"计划, 2005CB523304). Supported by National Program on Key Basic Research Projects("973" Program, 2005CB523304).

[作者简介] 吴 瑾, 硕士生. E-mail: wuyinghot@163.com

* 通信作者(Corresponding author). Tel: 021-81885371, E-mail: zmliu_cz@hotmail.com

[Key words] diabetes mellitus; *Jinlida* granules; renin-angiotensin system; kidney; cardiovascular system

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2012, 33(10):1065-1069]

糖尿病大血管和微血管并发症是其主要的致死和致残原因。肾脏和心血管是糖尿病慢性并发症的主要靶器官。近年来研究已证实:肾脏、心脏和血管平滑肌内存在局部的肾素-血管紧张素系统(RAS),高糖诱导的局部RAS的激活在糖尿病慢性并发症的发生和发展中具有重要地位^[1-4]。血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)是RAS的主要活性成分,它的升高预示RAS的激活。在糖尿病高糖的病理条件下,升高的AngⅡ造成内皮功能紊乱、结构重塑、血管炎症,并与糖尿病肾病、左心室肥大、动脉粥样硬化的发生发展密切相关^[1-4]。目前AngⅡ被认为是一个影响细胞功能调节,包括细胞增殖、凋亡、迁徙、炎症和纤维化在内的多效应激素。AngⅡ主要通过AngⅡ1型受体(AT₁R)结合发挥作用^[5]。RAS抑制对糖尿病心血管和肾脏慢性并发症的保护作用也较为明确^[1-5]。根据中医学的理论,糖尿病循环病变主要病机为气阴两虚、瘀血阻络。津力达颗粒(JLG)具有补气养阴、扩管通络的功效,我们临床上观察到JLG对糖尿病患者肾脏及心血管有一定保护作用,但其机制尚不清楚,可能与降低患者RAS及炎症因子水平有关。本研究对实验性糖尿病大鼠用JLG干预后,观察不同靶组织血管紧张素及其受体水平变化,探讨JLG延缓糖尿病心血管及肾脏并发症发生和发展的可能机制。

1 材料和方法

1.1 主要试剂及仪器 JLG[中药复方制剂,由人参、黄精、苍术(炒)、苦参、麦冬、地黄、制何首乌、山茱萸、茯苓等组成],由河北以岭医药研究所提供;链脲佐菌素(STZ)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、柠檬酸均购自Sigma公司;乐康全微型血糖仪购自Roche公司;AT₁R、AT₂R的兔抗体为一抗,HRP标记的羊抗兔抗体为二抗,均购自Abcam公司;AngⅠ、AngⅡ ELISA试剂盒购自美国RayBiotech公司。

1.2 动物分组、模型建立 选取健康雄性SD大鼠30只,由第二军医大学实验动物中心提供,体质量150~160 g,大鼠适应性饲养2 d、禁食不禁水12 h后,随机数字表法分为糖尿病模型组20只和正常对照组(CON组)10只,CON组喂以普通饲料,糖尿病模型组喂以高脂饲料,持续4周后,以STZ(溶于pH 4.5,10 mmol/L柠檬酸缓冲液)一次性腹腔注射(30 mg/kg),3 d后尾静脉采血,用血糖仪测定血糖,以血糖 \geq 16.7 mmol/L、尿糖强阳性者为糖尿病造模

成功。CON组腹腔注射相同体积的10 mmol/L柠檬酸缓冲液。将造模成功的大鼠再随机分为糖尿病JLG治疗组(DM+JLG组, $n=10$)和糖尿病未治疗组(DM组, $n=10$)。DM+JLG组以JLG溶于0.5% CMC-Na溶液,3 g/(kg·d),每天上午9:00~10:00一次性灌胃;DM组和CON组均以同一时间同等剂量CMC-Na溶液一次灌胃。为避免糖尿病大鼠血糖过高发生酮症死亡,根据每周2次尾静脉采血测血糖结果,若血糖 \geq 30.0 mmol/L,则注射2~4 U精蛋白生物合成人胰岛素注射液(诺和灵N),自由饮水和摄食。所有组每周2次尾静脉采血测血糖,每周1次测体质量。治疗8周后断头处死。

1.3 标本的采集和处理 实验结束前大鼠过夜禁食,2%戊巴比妥钠麻醉下摘除眼球取血,称体质量后断头处死。取大鼠肾脏、心脏组织,用4℃生理盐水灌洗后,滤纸吸干水分,称量;取腹主动脉,去除动脉组织旁结缔组织和脂肪。肾组织去掉包膜及肾门部血管,取皮质和外髓质,心脏剪取左心室连室间隔均分成100~200 mg组织块,快速液氮冷冻后-70℃冰箱分管保存。

组织匀浆的制备:取冻存右肾、心、腹主动脉组织约100 mg滤纸吸干水分称量后加入一定量的PBS(pH 7.4),用匀浆器将标本充分匀浆。14 000×g,离心2 min左右。仔细收集上清,上清液置于-20℃冰箱保存备用。

1.4 生化指标检测 用血糖仪测血糖;代谢笼收集24 h尿液,分光光度计测定尿蛋白,按试剂盒说明书进行操作。

1.5 ELISA法测定各组织AngⅠ、AngⅡ水平 取冻存组织匀浆标本,严格按照AngⅠ、AngⅡ ELISA试剂盒说明书检测各组织匀浆AngⅠ、AngⅡ水平。所有标本均同批检测。

1.6 蛋白质印迹法检测各组织AT₁R、AT₂R的表达 取小块组织样品放入管中,加1 ml含蛋白酶抑制剂的蛋白抽提试剂,匀浆后抽提蛋白。BCA法定量蛋白质浓度。以50 μg总蛋白样品上样,经聚丙烯酰胺琼脂糖凝胶电泳后,转移到PVDF膜上,5%脱脂奶粉封闭,一抗4℃孵育过夜,洗膜;二抗室温孵育1 h,洗膜。将ECL试剂作用于PVDF膜上,反应3 min,然后于暗室中显影和定影。凝胶成像系统半定量分析测得灰度值,确定样品中目的蛋白表达的相对含量。

1.7 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计

学分析。所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异的比较采用单因素方差分析, 检验水平(α)为 0.05。

2 结果

2.1 大鼠的一般情况 大鼠注射 STZ 后, 血糖均为 18.8~29.8 mmol/L, 造模成功率为 100%, 模型稳定性良好。大鼠注射 STZ 后, 在 36~48 h 出现多饮、多尿, 第 3~4 天多食明显, 精神不振, 毛发干枯, 光泽度下降, “三多一少”症状典型。经 JLG 治疗后,

糖尿病大鼠反应灵敏, 毛发光泽度有所增加, “三多一少”症状减轻。CON 组大鼠饮食、饮水、尿量正常, 毛发光亮, 体质量自然增加。

2.2 各组大鼠生化等指标的比较 结果(表 1)表明: 与 CON 组比较, DM 组大鼠体质量减轻, 24 h 尿蛋白增加, 血糖升高, 双肾质量/体质量、心脏质量/体质量增高($P < 0.05$); 与 DM 组相比, DM+JLG 组除心脏质量/体质量外, 其他指标均降低, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 津力达颗粒(JLG)对大鼠生化等指标的影响

Tab 1 Effects of *Jinlida* granules (JLG) on biochemical indicators of each group

Group	BM <i>m/g</i>	BG <i>c_B/(mmol · L⁻¹)</i>	KM/BM <i>(1 × 10⁻³)</i>	HM/BM <i>(1 × 10⁻³)</i>	<i>n=10, $\bar{x} \pm s$</i>
					24 h UP <i>m/mg</i>
CON	470.14 ± 33.30	6.06 ± 0.33	8.00 ± 0.47	3.89 ± 0.29	3.78 ± 0.46
DM	346.11 ± 52.98*	29.39 ± 8.25*	12.15 ± 0.74*	4.45 ± 0.35*	17.64 ± 1.39*
DM+JLG	414.00 ± 55.09 [△]	12.21 ± 6.83 [△]	11.08 ± 0.83 [△]	4.16 ± 0.29	13.22 ± 1.09 [△]

CON: Control group; DM: Non-treatment diabetic group; DM+JLG: *Jinlida* granule treatment diabetic group; BM: Body mass; BG: Blood glucose; KM/BM: Kidney mass/body mass; HM/BM: Heart mass/body mass; 24 h UP: 24 h urine protein. * $P < 0.05$ vs CON group; [△] $P < 0.05$ vs DM group

2.3 各组大鼠肾、心脏、腹主动脉组织 Ang I、Ang II 水平变化 结果(表 2)表明: 与 CON 组比较, DM 组大鼠肾、心脏、腹主动脉组织 Ang I、Ang II 水平

增加($P < 0.05$); 与 DM 组相比, DM+JLG 组大鼠肾、心脏、腹主动脉组织 Ang I、Ang II 水平均降低($P < 0.05$)。

表 2 肾、心脏、腹主动脉血浆 Ang I、Ang II 水平检测结果

Tab 2 Levels of Ang I and Ang II in the kidney, heart and abdominal aorta

Group	Kidney		Heart		Abdominal aorta	
	Ang I	Ang II	Ang I	Ang II	Ang I	Ang II
	<i>n=10, $\bar{x} \pm s, w_B/(ng \cdot g^{-1})$</i>					
CON	710.27 ± 33.65	653.14 ± 25.91	794.50 ± 14.62	901.20 ± 25.46	654.70 ± 40.10	521.27 ± 22.49
DM	993.80 ± 23.82*	1 006.12 ± 50.51*	962.80 ± 44.76*	1 448.36 ± 63.43*	978.10 ± 43.02*	783.36 ± 34.68*
DM+JLG	885.68 ± 23.69 [△]	817.86 ± 60.28 [△]	893.50 ± 43.03 [△]	1 369.81 ± 35.25 [△]	821.70 ± 46.96 [△]	664.74 ± 38.58 [△]

CON: Control group; DM: Non-treatment diabetic group; DM+JLG: *Jinlida* granule treatment diabetic group. Ang I: Angiotensin I; Ang II: Angiotensin II. * $P < 0.05$ vs CON group; [△] $P < 0.05$ vs DM group

2.4 各组大鼠肾、心脏、腹主动脉组织 AT₁R、AT₂R 表达变化 结果(图 1)表明: DM 组大鼠肾、心脏、腹主动脉 AT₁R、AT₂R 水平均较 CON 组明显升高($P < 0.05$), DM+JLG 组较 DM 组大鼠各组织 AT₁R、AT₂R 表达明显降低($P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病肾病及其心血管并发症均属糖尿病血管并发症, 微循环障碍是其基本的发病基础^[4]。按中医理论, 糖尿病微循环病变是在糖尿病基本病机的基础上出现的本虚标实证, 气阴两虚为本病的重要病理基础, 瘀血阻滞、经络不通为本病的病理产物并

导致本病的发生发展。因此, 应以养阴益气健脾治其本, 活血化瘀通络治其标, 调补气血平衡为基本治则^[6-7]。JLG 是由人参、黄精、苍术(炒)、苦参、麦冬、地黄、制何首乌、山茱萸、茯苓、佩兰、黄连、知母、淫羊藿(炙)、丹参等组成的复方中成药, 是根据消渴病(糖尿病)从脾论治的学术观点而制成, 以健脾助运, 益气养阴为主要治则, 其主要成分亦均有活血降脂、化瘀通络的作用, 因此对于糖尿病血管并发症有一定缓解作用。

RAS 影响局部和全身的血流动力学。高糖状态下 RAS 激活、炎症介质释放, 被认为是糖尿病心血管疾病和糖尿病肾病的重要发病机制之一^[4]。多

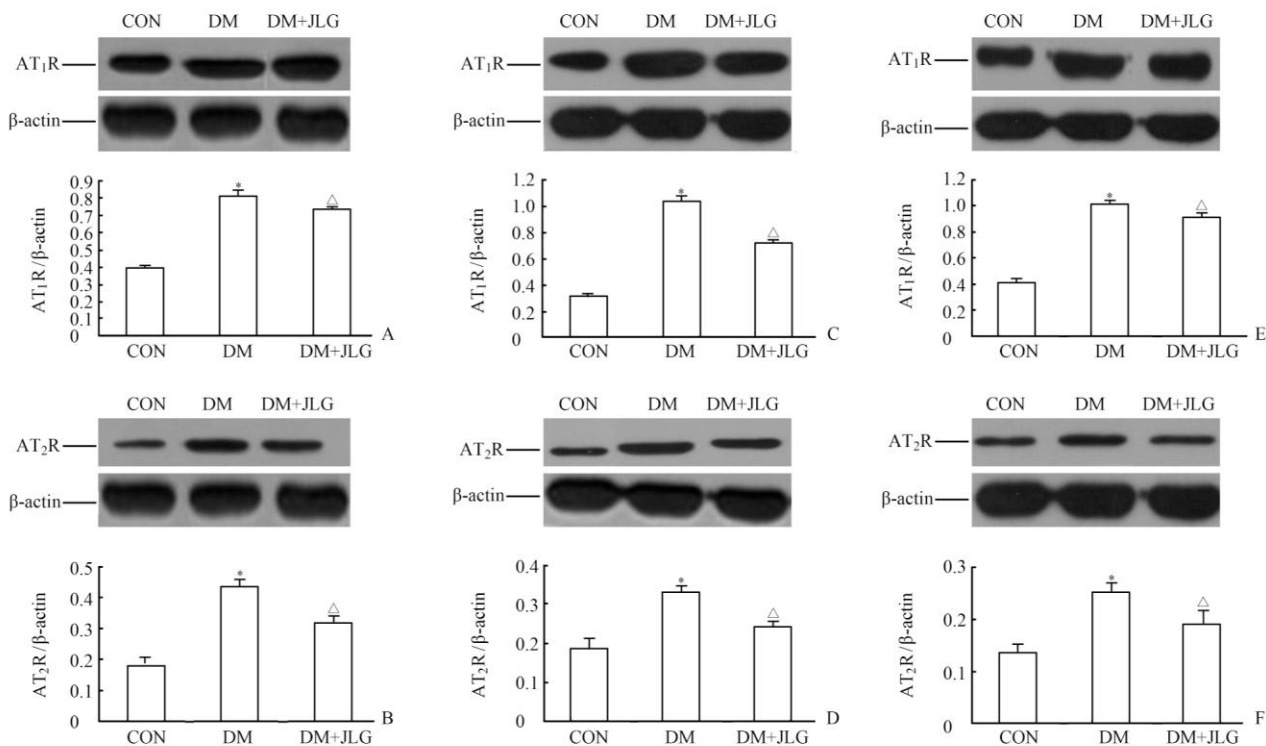


图 1 蛋白质印迹分析检测肾、心脏、腹主动脉组织 AT₁R、AT₂R 的表达

Fig 1 Western blotting analysis of AT₁R, AT₂R in the kidney, heart and abdominal aorta in each group

A: AT₁R in kidney; B: AT₂R in kidney; C: AT₁R in heart; D: AT₂R in heart; E: AT₁R in abdominal aorta; F: AT₂R in abdominal aorta. CON: Control group; DM: Non-treatment diabetic group; DM+JLG: *Jinlida* granule treatment diabetic group. * $P < 0.05$ vs CON group; $\Delta P < 0.05$ vs DM group. $n = 10, \bar{x} \pm s$

项研究证明 RAS 抑制有益于糖尿病患者肾脏及心血管的保护^[1-5]。本实验显示糖尿病大鼠病程 8 周后心脏、肾和腹主动脉局部 Ang I、Ang II、AT₁R、AT₂R 水平均明显升高,说明糖尿病上述器官局部 RAS 被激活,进而影响上述靶器官组织结构和功能改变。JLG 干预后能明显逆转这种在糖尿病状态下 Ang I、Ang II、AT₁R、AT₂R 水平的升高。

实验显示糖尿病肾脏局部血管紧张素及其受体水平升高,提示糖尿病大鼠肾脏局部 RAS 激活。8 周时糖尿病大鼠肾脏质量/体质量、24 h 尿蛋白增加。结果表明糖尿病大鼠肾脏体积增加,肾小球损伤和肾功能减退,是由于升高的 Ang II 与 AT₁R 结合后,升高肾小球内压,通过血流动力学加重肾脏病进展,同时改变肾小球基底膜通透性,增加转化生长因子 β (TGF- β)表达,促使肾小球系膜细胞及内皮细胞增殖,促进系膜外基质的合成等非血流动力学作用,加速肾小球硬化,进而造成肾小球损伤和肾功能的丧失^[8-9]。JLG 干预后肾组织血管紧张素及其受体水平明显下降,肾脏质量/体质量及 24 h 尿蛋白的增加有所逆转,提示 JLG 可能通过局部 RAS 水平的降低改善肾脏局部的血流动力学,减轻肾小球系膜细胞增殖和肥大,缓解肾小球损伤,延缓糖尿病

肾病的发生和进展。

本实验结果显示,糖尿病病程 8 周时大鼠左心室肌 Ang I、Ang II、AT₁R、AT₂R 均有升高,提示心肌局部 RAS 的激活,与文献报道结果^[10-13]一致。同时发现心脏质量/体质量升高,表明为糖尿病心肌可能发生病理改变。这可能与糖尿病时 RAS 被激活,升高的 Ang II 通过细胞表面的 AT₁R,增加收缩压并刺激心肌成纤维细胞增殖及胶原代谢改变,引起心脏结构重塑,直接导致心脏细胞外基质合成增多,细胞增殖、纤维化和心肌肥厚有关。经 JLG 干预后,糖尿病大鼠心脏 Ang I、Ang II、AT₁R、AT₂R 水平有所下降,但心脏质量/体质量未见显著性下降,可能的原因有:(1)在心肌组织除血管紧张素酶经典途径外,还存在其他合成旁路,包括弹性蛋白酶、组织纤溶酶原激活剂、糜酶等途径;(2)可能存在 JLG 作用强度、组织分布浓度差异或受体分布的组织特异性;(3)本实验药物干预时间较短,虽有指标下降趋势,但尚未有统计学意义,随着干预时间的延长及样本量的扩大,可能将表现出其改善心肌肥厚的远期效果。

糖尿病病程 8 周时,大鼠腹主动脉 Ang I、Ang

II、AT₁R、AT₂R均有升高,说明糖尿病时腹主动脉组织局部RAS激活。糖尿病血管病变的病理改变主要是动脉粥样硬化(AS),RAS参与了AS的发病过程。升高的Ang II在血管壁导致了反应性氧化产物、炎症细胞和黏附分子的产生,血管平滑肌细胞和内皮细胞因子的上调,增强血管炎症,导致了内皮功能紊乱。通过这些过程,Ang II参与动脉粥样硬化的发生、发展^[14-16]。经JLG干预后,腹主动脉Ang I、Ang II、AT₁R、AT₂R水平下降,提示JLG能通过局部RAS水平的降低改善内皮功能紊乱,延缓糖尿病血管病变。

由此可见,JLG能降低糖尿病大鼠肾脏、心脏和腹主动脉局部组织RAS水平,改善肾脏和心脏的增殖性改变,并可能通过此作用有益于延缓糖尿病心血管和肾脏并发症的发生发展。JLG降低糖尿病大鼠心脏、肾脏、腹主动脉组织RAS水平的可能机制包括:(1)JLG组方中药可能对RAS具有直接抑制作用;有研究发现人参可降低大鼠心肌Ang II和AT₁R水平^[17],黄精、苍术、麦冬均可降低大鼠心肌Ang II浓度^[18-19],人参皂苷Rg可以降低糖尿病大鼠肾脏中Ang II的浓度^[20]。(2)JLG具有明显的降糖作用^[21],可能对高糖诱导的各组织局部RAS上调具有一定的抑制作用。但鉴于此药为中药复方制剂,其成分繁多及具体作用机制复杂,其中具体作用成分及机制,尚待进一步研究。

4 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Savoia C, Volpe M. Angiotensin receptor modulation and cardiovascular remodeling [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2011, 12: 381-384.
- [2] Adegate E, Kalasz H, Veress G, Teke K. Medicinal chemistry of drugs used in diabetic cardiomyopathy [J]. *Curr Med Chem*, 2010, 17: 517-551.
- [3] Abdel-Rahman E M, Abadir P M, Siragy H M. Regulation of renal 12(S)-hydroxyicosatetraenoic acid in diabetes by Angiotensin AT1 and AT2 receptors [J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008, 295: R1473-R1478.
- [4] Lu T, Zhang D M, Wang X L, He T, Wang R X, Chai Q, et al. Regulation of coronary arterial BK channels by caveolae-mediated angiotensin II signaling in diabetes mellitus [J]. *Circ Res*, 2010, 106: 1164-1173.
- [5] Wenzel U O, Krebs C, Benndorf R. The Angiotensin II type 2 receptor in renal disease [J]. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*, 2010, 11: 37-41.
- [6] 马明姬, 吕岩妍, 张 杰. 糖尿病并发症的中医治疗分析 [J]. *中国现代药物应用*, 2010, 17: 99.
- [7] 王振卿. 养阴益气活血通络法治疗糖尿病微循环病变探讨 [J]. *河南中医*, 2006, 1: 44-45.
- [8] Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek L, Parving H H. Renoprotective effects of adding Angiotensin II receptor blocker to maximal recommended doses of ACE inhibitor in diabetic nephropathy: a randomized double-blind crossover trial [J]. *Diabetes Care*, 2003, 26: 2268-2274.
- [9] Ogawa S, Mori T, Nako K, Kato T, Takeuchi K, Ito S. Angiotensin II type 1 receptor blockers reduce urinary oxidative stress markers in hypertensive diabetic nephropathy [J]. *Hypertension*, 2006, 47: 699-705.
- [10] 施志明, 钱晓明, 许瑞吉, 周晓军, 陈 云, 章 俐, 等. 实验性糖尿病大鼠心肌AT II和心肌超微结构的研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 1996, 1: 28-30.
- [11] Tsutsumi Y, Matsubara H, Ohkubo N, Mori Y, Nozawa Y, Murasawa S, et al. Angiotensin II type 2 receptor is upregulated in human heart with interstitial fibrosis, and cardiac fibroblasts are the major cell type for its expression [J]. *Circ Res*, 1998, 83: 1035-1046.
- [12] Sechi L A, Griffin C A, Schambelan M. The cardiac renin-angiotensin system in STZ-induced diabetes [J]. *Diabetes*, 1994, 43: 1180-1184.
- [13] Yang Z H, Peng X D. Effects of valsartan on diabetic cardiomyopathy in rats with type 2 diabetes mellitus [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2010, 123: 3640-3643.
- [14] Yaghini F A, Song C Y, Lavrentyev E N, Ghafoor H U, Fang X R, Estes A M, et al. Angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell migration and growth are mediated by cytochrome P450 1B1-dependent superoxide generation [J]. *Hypertension*, 2010, 55: 1461-1467.
- [15] Touyz R M, Schiffrin E L. Signal transduction mechanisms mediating the physiological and pathophysiological actions of Angiotensin II in vascular smooth muscle cells [J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52: 639-672.
- [16] 高 伟, 陈作元, 王修卫, 李玉山. RAS阻断剂对糖尿病大鼠早期动脉粥样硬化形成影响 [J]. *青岛大学医学院学报*, 2009, 45: 355-358.
- [17] 邓国兴, 张金兰, 高 玮, 韩 雪, 张一听, 郭秋红, 等. 人参强心方对慢性心衰大鼠Ang II及其受体AT1 mRNA表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2010, 14: 2031-2032.
- [18] 陈金水, 吴天敏, 林圣远, 吴可贵, 苏津自, 王华军, 等. 复方黄精口服液对大鼠心力衰竭的作用研究 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2003, 2: 76-78.
- [19] 蒋 可, 高 普, 刘剑刚, 杨 斌. 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: 144-150.
- [20] 栗 亮. 人参皂甙Rg₁对DM大鼠肾脏NO和血管紧张素II的影响 [J]. *基层医学论坛*, 2011, 15: 797-799.
- [21] 史婧丽, 吴 莹, 宋玉萍, 韩 冲, 刘志民. 津力达颗粒对糖尿病大鼠胰岛B细胞的保护作用 [J]. *第二军医大学学报*, 2012, 33: 385-389.