

参芪复方对 GK 大鼠主动脉血管紧张素 II 1 型受体 mRNA 表达的影响

庄 灿¹ 谢春光² 陈 敏² 刘 桠² 高 泓²

摘要 **目的** 观察参芪复方对 GK (Goto-Kakizaki) 大鼠大血管病变主动脉血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) mRNA 表达的影响。**方法** 67 只 GK 大鼠随机分为 GK 组 (18 只)、模型组 (16 只)、阿托伐他汀组 (17 只) 及参芪复方组 (16 只), 另设正常 Wistar 对照组 (18 只)。以 L-NAME 0.10 mg/(mL·d) 加入大鼠饮用水中复制糖尿病大血管病变模型。除正常 Wistar 对照组外, 其他 4 组均喂饲高脂饲料。阿托伐他汀组及参芪复方组分别按 1.60 mg/(kg·d)、1.44 g/(kg·d) 灌胃相应药物, 均每天 1 次, 连续 35 天。采用葡萄糖氧化酶法每周测定血糖 1 次; 给药 5 周后, 夹心酶联免疫吸附法测定甘油三酯 (TG) 及总胆固醇 (TC) 水平, 放射免疫法检测血清血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 水平, 实时定量聚合酶链反应 (RT-PCR) 检测主动脉 AT1R mRNA 表达。**结果** 给药 4 周末阿托伐他汀组和参芪复方组血糖水平均较本组给药前明显降低 ($P < 0.05$), 且参芪复方组明显低于模型组同期 ($P < 0.05$)。模型组 TC、TG、血清 Ang II 及主动脉 AT1R mRNA 水平均明显高于正常 Wistar 对照组 ($P < 0.01$)。给药 5 周后, 阿托伐他汀组和参芪复方组 TC、TG、Ang II 及 AT1R mRNA 水平明显低于模型组 ($P < 0.01$, $P < 0.05$)。阿托伐他汀组 AT1R mRNA 明显低于参芪复方组 ($P < 0.05$)。**结论** 参芪复方可降低 GK 大鼠早期大血管病变模型的血糖、血脂, 减少血清 Ang II 含量及主动脉 AT1R mRNA 表达。AT1R 可能是参芪复方治疗糖尿病大血管病变的有效靶点之一。

关键词 参芪复方; 糖尿病大血管病变; 血管紧张素 II; 血管紧张素 II 1 型受体

Effects of Shenqi Compound on the mRNA Expression of AT1R in the Aorta of GK Rats ZHUANG Can¹, XIE Chun-guang², CHEN Min², LIU Ya², and GAO Hong² 1 Department of Traditional Chinese Medicine, Liuzhou Municipal Liutie Central Hospital, Guangxi (545007), China; 2 Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu (610075), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effects of Shenqi Compound (SQC) on the mRNA expression of angiotensin II type 1 receptor (AT1R) in the aorta of Goto-Kakizaki (GK) rats. **Methods** Totally 67 GK rats were randomly divided into 5 groups, i.e., the GK group ($n = 18$), the model group ($n = 16$), the atorvastatin group ($n = 17$), and the SQC group ($n = 16$). Another a normal control group was set up ($n = 18$). The diabetic macrovascular disease model was prepared by adding L-NAME (at the daily dose of 0.10 mg/mL) in drinking water for GK rats. GK rats, except those in the normal control group were fed with high fat diet. Atorvastatin (at the daily dose of 1.60 mg/kg) and SQC (at the daily dose of 1.44 g/kg) were respectively administered by gastrogavage, once daily for 35 successive days. The blood glucose was determined by glucose oxidase method once per week. After 5-week medication, the contents of triglyceride (TG) and total cholesterol (TC) were determined by ELISA. The serum concentrations of angiotensin II (Ang II) were determined by RIA. The mRNA expression of AT1R in the aorta was determined by real-time quantitative reverse transcriptase PCR (RT-PCR). **Results** The blood glucose level was obviously lower in both the atorvastatin group and the SQC group after 4 weeks of medication ($P < 0.05$). Besides, it was significantly lower in the SQC group than in the model group by the end of the 4th week

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (No.30772806)

作者单位:1.柳州市柳铁中心医院中医科 (广西 545007); 2.成都中医药大学附属医院内分泌科 (成都 610075)

通讯作者:谢春光, Tel: 18980880132, E-mail: xcg718@yahoo.com.cn

($P < 0.05$). The concentrations of TG, TC and serum Ang II, and the mRNA expression of AT1R in the aorta were significantly higher in the model group than in the normal control group ($P < 0.01$). After 5-week medication, the concentrations of TG, TC and serum Ang II, and the mRNA expression of AT1R in the aorta were significantly lower in the atorvastatin group and the SQC group than in the model group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). The mRNA expression of AT1R was significantly higher in the SQC group than in the atorvastatin group ($P < 0.05$). Conclusions SQC could significantly reduce the levels of blood glucose, TG, TC, down-regulate the mRNA expression of AT1R in the aorta, and decrease the expressions of serum Ang II of GK rats with diabetic macrovascular disease. AT1R might be one of effective targets of SQC in treating diabetic macrovascular diseases.

KEYWORDS Shenqi Compound; diabetic macrovascular disease; angiotensin II; angiotensin II type 1 receptor

糖尿病是影响全人类健康的重大疾病,近年来,肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin-system, RAS)、糖尿病及大血管病变之间的关系成为国际研究的热点。目前已经证明,糖尿病可上调 RAS 的活性^[1]。中医学认为糖尿病血管病变的发生是因消渴日久,阴虚火旺,耗气伤阴致气阴两虚,气虚则行血无力,阴虚则脉道失濡而滞涩,最终导致瘀血阻滞脉络而成。因此,气阴两虚、瘀血阻滞是糖尿病血管病变发生、发展的基本病机,大量临床观察也发现糖尿病并发血管病变以气阴两虚兼血瘀证最常见^[2-4]。参芪复方是谢春光教授根据中医学理论拟定,具有益气养阴、活血化瘀之功效,在临床使用多年,效果良好。既往实验研究发现其有抗 2 型糖尿病早期动脉粥样硬化及改善血脂的作用^[5,6],可减少 GK 大鼠炎症标志物肿瘤坏死因子- α 及减少核因子- κ B 基因的表达和活化^[7]。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 主要通过血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 作用于内皮细胞、平滑肌细胞、成纤维细胞、单核/巨噬细胞等,产生一系列的危害效应,最终通过损伤内皮功能、使平滑肌细胞增殖和迁移、影响纤溶系统并促进血栓形成、促进炎症因子的释放和改变细胞外基质的构成几个途径来损害大血管^[8]。本实验主要观察参芪复方对 GK 大鼠腹主动脉中 AT1R mRNA 含量及血清 Ang II 水平的影响,从参芪复方对 RAS 影响的角度来阐述其防治糖尿病大血管病变的机制。

材料与方法

1 动物 5 月龄 SPF 级自发性 2 型糖尿病 GK (Goto-Kakizaki) 大鼠 85 只和 Wistar 大鼠 20 只,雄性, GK 大鼠平均体重 (379 ± 19) g, Wistar 大鼠平均体重 (402 ± 31) g, 购自上海斯莱克实验动物有限责

任公司,合格证号: SCXK (沪) 2007 - 0005, 按 2 ~ 3 只/笼饲养于四川省人民医院实验动物中心。

2 药物、试剂及仪器 参芪复方浸膏 (组方: 人参 15 g 黄芪 15 g 生地 10 g 天花粉 10 g 山茱萸 10 g 丹参 10 g 山药 10 g 制大黄 6 g, 1 g 浸膏相当于原生药 10 g, 由四川省中医药研究院中医研究所药剂科生产, 批号: 080928), 阿托伐他汀钙片 (10 mg/片, 北京嘉林药业股份有限公司, 批号: 080502)。N ω -硝基-L-精氨酸甲酯 (N ω -nitro-L-arginine methylester, L-NAME, 美国 Sigma 公司产品, 批号: 107K 1055), Ang II 放射免疫分析试剂盒 (北京北方生物技术研究所, 批号: 20081120), rTaq 酶及配套试剂 (TAKARA, 货号: R10T1), SYBR Green Realtime PCR Master Mix (TAKARA, 货号: DRR081S), 胆固醇 ELISA 试剂盒 (温州东瓯津玛生物科技有限公司, 批号: 2008080026), 甘油三酯 (TG) ELISA 试剂盒 (温州东瓯津玛生物科技有限公司, 批号: 2008100023), 血糖测试条 (台湾惠群生物科技股份有限公司, 批号: TS11DD7M0604)。ABI 9700 型 PCR 扩增仪, ABI 7500 FAST 型荧光定量 PCR 仪 (美国 ABI 公司)。

3 分组及造模 85 只 GK 大鼠适应性饲养 1 周后, 随机血糖值在 11.1 mmol/L 以上的 73 只入选实验, 查随机排列表将其分为 GK 组 (18 只)、模型组 (19 只)、阿托伐他汀组 (18 只) 及参芪复方组 (18 只), Wistar 大鼠 20 只中剔除血糖值在 6.7 mmol/L 以上者 2 只, 其余 18 只作为正常 Wistar 对照组。参照文献 [9] 方法造模。模型组、参芪复方组及阿托伐他汀组均给予一氧化氮合成酶 (nitric oxide synthase, NOS) 抑制剂 L-NAME 0.1 mg/(mL · d), 加入大鼠饮用水中供其自由饮用, 复制糖尿病大鼠大血管病变模型。正常 Wistar 对照组喂饲普通饲料, 其他 4 组喂饲高脂饲料

(高脂饲料配方为:普通饲料 88.2%、精炼猪油 10.0%、胆固醇 1.5%、猪胆盐 0.3%),由四川省中医药科学院实验动物中心制成块料。

4 给药方法 正常 Wistar 对照组、GK 组及模型组按 5 mL/(kg·d)灌胃生理盐水;阿托伐他汀组按 1.60 mg/(kg·d)(相当于成人剂量 10 倍,成人按 60 kg 计)灌胃阿托伐他汀钙悬液;参芪复方组按 1.44 g/(kg·d)(相当于成人剂量的 10 倍,成人按 60 kg 计)灌胃中药混悬液。造模同时开始给药,均每天 1 次,连续 35 天。

5 观察指标及检测方法

5.1 血糖测定 取大鼠尾尖毛细血管血,采用葡萄糖氧化酶法,用血糖仪及试纸条检测。实验开始后每周测定血糖 1 次,每次检测时间为早上 8:00 时,检测前一日不禁食。处死大鼠前一日晚 8:00 时开始禁食不禁水,处死当天早 8:00 时测定大鼠空腹血糖。

5.2 血脂及血清 Ang II 含量测定 给药 35 天后处死大鼠。先腹腔注射 8% 戊巴比妥钠麻醉后,固定四肢,取腹部正中切口,分离下腔静脉、腹主动脉及胸主动脉。所有大鼠均采血,在下腔静脉刺入无菌空针采血 8~10 mL,采用夹心酶联免疫吸附法测定 TG 及总胆固醇(TC)水平,放射免疫法测定血清 Ang II 水平,按照试剂盒说明书操作。

5.3 主动脉 AT1R mRNA 水平检测 迅速剥离大鼠主动脉,将 1 cm 左右的腹主动脉放置在已经二乙基焦磷酸胺处理的锡箔纸上,标记后投入液氮中保存。每组随机取 10 根大鼠腹主动脉,采用实时定量 RT-PCR 法测定 AT1R mRNA 水平。按 Trizol 试剂的使用操作步骤,从约 50 mg 主动脉中提取总 RNA。以总 RNA 1.5 μ g 为逆转录反应模板,按照反转录试剂盒的操作说明在普通 PCR 仪上进行反转录,合成第一条 cDNA 链,总反应体积是 20 μ L。再以 2 μ L 逆转录反应产物为模板,按照荧光实时定量 PCR 试剂盒的说明,冰上配置 20 μ L 的 PCR 反应体系。内参 β -actin 基因扩增引物序列:正义:5'-TC-GAGCAAGAGATGGCCACT-3',反义:5'-CACAG-GATTCCATACCCAGG-3';AT1R 基因序列为:正义:5'-ATGCTGGTGGCCAAAGTCAC-3',反义:5'-GAGCGTCGAATTCCGAGACT-3'。实时定量 PCR 扩增条件:95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min 后,进行 95 $^{\circ}$ C 变性 20 s、62 $^{\circ}$ C 退火 20 s、72 $^{\circ}$ C 延伸 20 s(此阶段采集荧光信号),45 个循环。目的基因表达以各样品基因的 Ct 值与其相应内参照 β -actin 基因的 Ct 值之比来表示,采用 $2^{-\Delta Ct}$ 计算目的基因的相对表达量($-\Delta Ct =$

目的基因 Ct - β -actin Ct)。

5.4 荧光定量 PCR 产物融解曲线分析 目的基因完成扩增循环后进行 PCR 产物融解曲线收集:95 $^{\circ}$ C 5 s,59 $^{\circ}$ C 60 s 各 1 次,然后以 59 $^{\circ}$ C 10 s 为起点,共 72 个循环,每循环增加 0.5 $^{\circ}$ C,同时各循环均采集荧光信号 10 s,循环结束后 4 $^{\circ}$ C 保存。根据 PCR 产物融解曲线的平均融解温度确定产物的纯度。如果产物特异,融解曲线无杂峰,平均融解温度一致。

6 统计学方法 应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 大鼠一般状况 造模前,各组动物状态好,反应灵敏,被毛光泽。与正常 Wistar 对照组比较,GK 大鼠摄食量偏少,饮水量偏多,尿量偏多,体重偏轻。实验过程中模型组死亡 3 只,阿托伐他汀组死亡 1 只,参芪复方组死亡 2 只。正常 Wistar 对照组和 GK 组均无死亡。

2 各组大鼠血糖比较(表 1) 给药前及给药 1~4 周末 GK 组、模型组血糖水平明显高于正常 Wistar 对照组($P < 0.01$)。给药前 GK 组、模型组、阿托伐他汀组及参芪复方组血糖水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药 4 周末 GK 组、阿托伐他汀组及参芪复方组血糖水平均较本组给药前降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);且参芪复方组血糖水平较模型组同期明显下降($P < 0.05$),阿托伐他汀组与模型组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药 5 周末,与正常 Wistar 对照组比较,GK 组、模型组空腹血糖水平明显升高($P < 0.01$);参芪复方组空腹血糖水平明显低于模型组($P < 0.05$)。

3 各组大鼠 TC 及 TG 水平比较(表 2) 与正常 Wistar 对照组比较,GK 组 TC 及模型组 TC、TG 水平均明显升高($P < 0.01$)。GK 组、阿托伐他汀组及参芪复方组 TC、TG 水平明显低于模型组($P < 0.01$, $P < 0.05$);GK 组、阿托伐他汀组及参芪复方组 TC、TG 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

4 各组大鼠血清 Ang II 水平比较(表 2) GK 组、模型组血清 Ang II 水平明显高于正常 Wistar 对照组($P < 0.05$, $P < 0.01$)。与模型组比较,GK 组、阿托伐他汀组及参芪复方组 Ang II 水平明显降低($P < 0.01$);阿托伐他汀组与参芪复方组 Ang II 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠血糖比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	血糖					
		给药前	给药 1 周末	给药 2 周末	给药 3 周末	给药 4 周末	给药 5 周末
正常 Wistar 对照	18	4.82 ± 0.59	4.90 ± 0.46	4.73 ± 0.55	4.64 ± 0.45	4.68 ± 0.51	4.85 ± 0.35
GK	18	17.13 ± 3.85 ^Δ	16.51 ± 3.36 ^Δ	17.26 ± 2.90 ^Δ	17.21 ± 3.03 ^Δ	16.80 ± 2.15 ^{*Δ}	14.03 ± 2.42 ^Δ
模型	16	16.94 ± 3.92 ^Δ	17.21 ± 3.90 ^Δ	17.77 ± 3.42 ^Δ	17.82 ± 4.05 ^Δ	17.69 ± 3.31 ^Δ	15.23 ± 2.66 ^Δ
阿托伐他汀	17	16.92 ± 4.23	17.23 ± 3.84	16.86 ± 3.64	16.40 ± 3.62	16.16 ± 2.93 [*]	13.75 ± 2.60
参芪复方	16	17.17 ± 4.49	16.85 ± 3.68	16.15 ± 4.09	15.91 ± 4.00	15.51 ± 3.73 ^{*▲}	13.35 ± 3.19 [▲]

注:与本组给药前比较,^{*}P<0.05;与正常 Wistar 对照组同期比较,^ΔP<0.01;与模型组同期比较,[▲]P<0.05

表 2 各组大鼠 TC、TG、血清 Ang II 水平及主动脉 AT1R mRNA 表达比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	血清 Ang II (pg/mL)	n	AT1R mRNA
正常 Wistar 对照	18	1.67 ± 0.33	1.12 ± 0.49	547.44 ± 64.62	10	0.10 ± 0.02
GK	18	2.56 ± 0.71 ^{**ΔΔ}	1.46 ± 0.78 ^{ΔΔ}	804.44 ± 80.11 ^{*ΔΔ}	10	0.37 ± 0.05 ^{**ΔΔ}
模型	16	3.89 ± 1.16 ^{**}	2.19 ± 0.93 ^{**}	1 155.71 ± 100.94 ^{**}	10	0.60 ± 0.21 ^{**}
阿托伐他汀	17	2.77 ± 1.01 ^{ΔΔ}	1.34 ± 0.80 ^{ΔΔ}	803.21 ± 69.69 ^{ΔΔ}	10	0.20 ± 0.03 ^{ΔΔ▲}
参芪复方	16	3.01 ± 1.04 ^{ΔΔ}	1.61 ± 0.91 ^Δ	785.49 ± 89.05 ^{ΔΔ}	10	0.30 ± 0.06 ^{ΔΔ}

注:与正常 Wistar 对照组比较,^{*}P<0.05,^{**}P<0.01;与模型组比较,^ΔP<0.05,^{ΔΔ}P<0.01;与参芪复方组比较,[▲]P<0.05

5 各组大鼠主动脉 AT1R mRNA 表达比较(表 2) GK 组、模型组主动脉 AT1R mRNA 表达均明显高于正常 Wistar 对照组(P<0.01)。与模型组比较, GK 组、阿托伐他汀组及参芪复方组 AT1R mRNA 水平均明显降低(P<0.01);阿托伐他汀组 AT1R mRNA 水平低于参芪复方组,差异有统计学意义(P<0.05)。

讨 论

近年来,关于糖尿病与 RAS 之间关系的研究不断深入。研究证明:在大鼠心肌细胞中的高糖状态下, p53 蛋白被糖基化,继而磷酸化后而被激活^[10]。p53 与血管紧张素原、AT1R 的反式激活相关联,导致心肌细胞中 Ang II 形成和释放^[11-13]。另外有一种 G 蛋白偶联受体——GPR91^[14],它是一种代谢性受体,在肾脏中高度表达,可被柠檬酸循环中的琥珀酸激活。有研究表明,高血糖和琥珀酸介导的 GPR91 激活,可以触发从肾小球内皮细胞到邻近的肾小球旁细胞增加肾素的合成与释放,而这也是 RAS 激活过程中的限速步骤^[15]。Ang II 目前已知的大多数生理功能都是由 AT1R 受体介导的,AT1R 在人体内广泛地分布,包括肝脏、肾上腺、脑组织、肺脏、肾脏、心脏和血管。AT1R 为 Ang II 作用于目标组织的最终控制点,因此调节 AT1R 在细胞膜上分布密度的机制十分重要。

消渴以“消”和“渴”两个主症联合命名,其发病过程及症状与糖尿病典型的“三多一少”症状特点极为相似^[16],其基本病机为气阴两虚,燥热津伤,瘀血阻滞。参芪复方由人参、黄芪、山药、山茱萸、生地、天花

粉、丹参、制大黄组成,具有益气养阴、活血化瘀之功。参芪复方可以降低 GK 大鼠游离脂肪酸及氧化低密度脂蛋白,改善糖尿病脂代谢紊乱的状态^[6];降低 2 型糖尿病轻度血管炎症动物模型的 C 反应蛋白、白细胞介素-6 和肿瘤坏死因子- α 含量,抑制主动脉单核细胞趋化蛋白-1、细胞间黏附分子-1 及内皮素-1 表达,升高 GK 大鼠动脉粥样硬化早期模型血循环中血清 NO 及 NOS 含量,改善 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗和大血管炎症状态^[5,17,18]。阳性对照药——他汀类药物除具有降脂抗炎、保护内皮细胞等作用外,还具有降低 AT1R 密度的作用^[19]。

本实验结果表明,GK 组较正常 Wistar 对照组血清 Ang II 水平明显升高(P<0.05),说明糖尿病 GK 大鼠本身就具有 RAS 激活的表现;通过 L-NAME 和高脂饲料进一步对 GK 大鼠造成血管内皮损伤,加剧了糖尿病大血管病变,模型组 Ang II 水平明显高于 GK 组(P<0.01);参芪复方及阿托伐他汀均能有效降低糖尿病大血管病变 GK 大鼠血清 Ang II 水平,且显著降低 GK 大鼠早期大血管病变模型主动脉 AT1R mRNA 表达。AT1R 可能是参芪复方治疗糖尿病大血管病变有效的靶点之一。从病理学角度来看,参芪复方可以减轻炎症细胞聚集,保护血管内皮,减少动脉粥样斑块的形成,且参芪复方作用较阿托伐他汀缓和^[20]。

参 考 文 献

- [1] Kajstura J, Fiordaliso F, Andreoli AM, et al. IGF-1 over-expression inhibits the development of dia-

- betic cardiomyopathy and angiotensin II-mediated oxidative stress[J]. *Diabetes*, 2001, 50(6): 1414-1424.
- [2] 林兰.现代中医糖尿病学[M].北京:人民卫生出版社, 2008:737.
- [3] 梁平茂,曹克光.2型糖尿病血管并发症中医病机探讨[J].*中医杂志*, 2006, 47(10): 726-727.
- [4] 李步满,吴深涛,吴丽丽.2型糖尿病血管并发症与“阴火”病机的相关性探讨[J].*辽宁中医杂志*, 2007, 34(9): 1229-1231.
- [5] 张红敏,陈世伟,谢春光,等.参芪复方抗自发性糖尿病 GK 大鼠早期动脉粥样硬化的作用机制[J].*中国中药杂志*, 2006, 31(15): 1272-1276.
- [6] 王芬,何华亮,张红敏,等.参芪复方对 GK 大鼠脂代谢异常的实验研究[J].*天津中医药*, 2007, 24(6): 507-508.
- [7] 张红敏,陈世伟,谢春光,等.参芪复方对 GK 大鼠炎症标志物的影响及机理探讨[J].*中药材*, 2006, 29(3): 249-253.
- [8] Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system[J]. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2007, 292(1): C82-C97.
- [9] Zhao Q, Egashira K, Inoue S, et al. Vascular endothelial growth factor is necessary in the development of arteriosclerosis by recruiting/activating monocytes in a rat model of long-term inhibition of nitric oxide synthesis [J]. *Circulation*, 2002, 105(9): 1110-1115.
- [10] Fiordaliso F, Leri A, Cesselli D, et al. Hyperglycemia activates p53 and p53-regulated genes leading to myocyte cell death [J]. *Diabetes*, 2001, 50(10): 2363-2375.
- [11] Leri A, Claudio PP, Li Q, et al. Stretch-mediated release of angiotensin II induces myocyte apoptosis by activating p53 that enhances the local renin-angiotensin system and decreases the Bcl-2-to-Bax protein ratio in the cell [J]. *J Clin Invest*, 1998, 101(7): 1326-1342.
- [12] Leri A, Liu Y, Wang X, et al. Over-expression of insulin-like growth factor-1 attenuates the myocyte renin-angiotensin system in transgenic mice [J]. *Circ Res*, 1999, 84(7): 752-762.
- [13] Leri A, Fiordaliso F, Setoguchi M, et al. Inhibition of p53 function prevents renin-angiotensin system activation and stretch-mediated myocyte apoptosis [J]. *Am J Pathol*, 2000, 157(3): 843-857.
- [14] He W, Miao FJ, Lin DC, et al. Critic acid cycle intermediates as ligands for orphan G-protein-coupled receptors [J]. *Nature*, 2004, 429(6988): 188-193.
- [15] Toma I, Kang JJ, Sipos A, et al. Succinate receptor GPR91 provides a direct link between high glucose levels and renin release in murine and rabbit kidney [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(7): 2526-2534.
- [16] 郑曙琴,梁茂新,高天舒.古代消渴相关病名异同性考察分析[J].*中华中医药杂志*, 2009, 24(8): 999-1001.
- [17] 谢毅强,李军茹,张红敏,等.参芪复方治疗 2 型糖尿病胰岛素抵抗的临床研究[J].*中华实用中西医杂志*, 2005, 18(17): 844-846.
- [18] 张红敏,陈世伟,谢春光,等.参芪复方对 GK 大鼠白色脂肪组织脂联素基因表达的影响[J].*中成药*, 2006, 28(7): 996-1001.
- [19] Nickenig G, Baumer AT, Temur Y, et al. Statin-sensitive dysregulated AT1 receptor function and density in hypercholesterolemic men [J]. *Circulation*, 1999, 100(21): 2131-2134.
- [20] 高泓,谢春光,刘桢,等.参芪复方对糖尿病大血管病变 GK 大鼠 PI3-K/Akt 信号通路的影响[J].*中医杂志*, 2011, 52(1): 49-53.

(收稿:2010-11-05 修回:2012-12-12)

《中国中西医结合杂志》获 2012 年度中国国际影响力优秀学术期刊

2012 年 12 月 26 日,《中国学术期刊国际引证报告(2012 版)》(简称《CAJ - IJCR》)对外公布,同时 2012 年度“中国最具国际影响力学术期刊”和“中国国际影响力优秀学术期刊”名单也新鲜出炉。《中国中西医结合杂志》获得“中国国际影响力优秀学术期刊”。

该项成果由中国学术期刊电子杂志社、中国科学文献计量评价研究中心与清华大学图书馆共同发布。报告统计对象为我国正式出版的学术期刊,利用 Web of Science 的数据,旨在建立健全适合反映我国学术期刊国际影响的文献调查和科学分析体系。