

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.24.016

大黄附子汤对腺嘌呤致慢性肾衰竭小鼠外周血 TGF- β 1、BMP-7 水平及肾组织 Smad 6、P38 蛋白表达的影响

张琳琳¹, 张海晨^{*}, 宋云霄¹, 李玉虎²

(1. 上海市徐汇区中心医院, 上海市淮海中路 966 号, 200031; 2. 上海中医药大学)

摘要 目的 探讨大黄附子汤干预腺嘌呤所致慢性肾衰竭的疗效及可能作用机制。方法 将雄性 KM 小鼠随机分为正常组、模型组、地塞米松组及大黄附子汤低、中、高剂量组, 每组 15 只。除正常组外, 其余各组采用腺嘌呤致小鼠慢性肾衰竭模型, 实验第 3 周起, 大黄附子汤低、中、高剂量组每天给予浓度为 0.84、4.2、42 mg/g 大黄附子汤灌胃, 灌胃体积 1 ml/20 g; 地塞米松组小鼠首次灌胃剂量为 0.06 mg/kg, 维持剂量 0.015 mg/kg; 正常组和模型组小鼠给予生理盐水 1 ml/20 g 灌胃。各组均每日灌胃 1 次, 共 3 周。记录各组小鼠一般情况, 实验结束后测小鼠体重, 计算肾脏系数, 检测肾功能 [包括尿素氮 (BUN)、血肌酐 (Scr)]、电解质 (包括 K⁺、Na⁺、Cl⁻) 及外周血转化生长因子 β 1 (TGF- β 1)、骨形态发生蛋白 7 (BMP-7) 水平, 取肾组织做病理切片 HE 染色, 检测肾组织 Smad 6、P38 蛋白表达。结果 模型组小鼠肾组织病理呈现肾小球变性、数量减少、球囊粘连, 肾间质胶原沉积, 出现明显间质纤维化; 与模型组比较, 地塞米松组和大黄附子汤低、中、高剂量组肾脏组织病变改善, 其中大黄附子汤高剂量组改善效果最显著。与模型组比较, 大黄附子汤各剂量组小鼠体重、肾脏系数、外周血 BMP-7 水平均升高, TGF- β 1 及 Cl⁻ 水平均下降 ($P < 0.05$); 并且大黄附子高剂量组在降低小鼠 BUN、Scr 及 TGF- β 1 方面、升高 BMP-7 水平及肾组织 Smad 6 蛋白表达方面优于大黄附子中、低剂量组 ($P < 0.05$)。结论 大剂量大黄附子汤可改善腺嘌呤所致慢性肾衰竭小鼠肾功能和肾脏病理, 其机制可能通过 TGF- β 1/BMP-7 及 Smads 信号通路来减轻或阻止肾纤维化的发展。

关键词 慢性肾衰竭; 大黄附子汤; 肾纤维化; 肾功能; 电解质; 转化生长因子 β 1; 骨形态发生蛋白 7

慢性肾衰竭 (chronic renal failure, CRF) 是各种原因导致的慢性肾脏疾病引起的肾小球滤过率 (GFR) 下降及与此相关的代谢紊乱和临床症状组成的综合征, 其主要病理机制是细胞外基质不断异常沉积, 基底膜增厚而致肾间质纤维化及肾小球硬化^[1]。CRF 终末期需进行肾脏替代治疗、透析或移植, 费用高昂, 患者生活质量下降, 此外并发心脑血管疾病的发病率和死亡率也明显上升^[2]。有研究^[3-4]显示, 中医药对 CRF 的防治具有独特优势, 在尿毒症期依然能够发挥积极的治疗作用。我们既往研究^[5-7]发现, 大黄附子汤能延缓 CRF 的进展, 可用于糖尿病肾病、肾功能衰竭以及尿毒症等多种肾病的治疗。本实验通过不同剂量大黄附子汤干预腺嘌呤所致 CRF 模型小鼠, 进一步深入探

讨其疗效及可能作用机制。

1 材料与方法

1.1 动物

SPF 级雄性 KM 小鼠 90 只, 体重 20 ~ 22 g, 4 周龄, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 实验动物许可证号: SCXK (京) 2016-0011, 饲养于 SPF 环境, 温度 (23 ± 3) °C, 湿度 (55.5 ± 10) %, 正常饲养, 自由饮水。

1.2 药物

大黄附子汤组成: 大黄、炮附片、细辛, 购自上海市中医院, 按 9 : 9 : 3 比例称取所需剂量, 加蒸馏水浸泡 30 min 后, 再加蒸馏水至高出药材 2 ~ 3 cm, 用武火煎至微沸, 再以文火煎煮 30 min, 将药液用 4 层纱布滤出; 重新加蒸馏水至平药材表面, 用武火煎至微沸, 再以文火煎煮 30 min, 将药液用 4 层纱布滤出; 合并上述两次滤出液, 再将药

基金项目: 上海徐汇区医学科研青年项目 (SHXH201734)

* 通讯作者: 13061765165@163.com

液浓缩,定容至 600 ml 备用。腺嘌呤粉剂(批号:9905078),上海博蕴有限公司;地塞米松片剂(批号:180415),上海信宜药业有限公司。

1.3 主要试剂及仪器

尿素氮(BUN,批号:141219001),血肌酐(Scr,批号:141318017), K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 检测试剂盒(批号:140819001),均购自深圳迈瑞生物医疗公司;转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、骨形态发生蛋白 7(BMP-7)ELISA 试剂盒,均购自上海基尔顿生物科技有限公司;BCA 蛋白定量试剂盒(Thermo 公司,批号:PICPI23223);Smad 6 抗体(Invitrogen 公司,批号:PA1-41026);P38(货号:8690)、GAPDH(货号:5174),均购自 CST 公司;羊抗兔 HRP 标记二抗(上海碧云天生物技术有限公司,货号:A0208);石蜡(货号:69018961)、甲醛(货号:10010018),均购自上海国药集团;苏木素(货号:714094)、伊红(货号:BA4099),均为 BASO 公司产品;RIPA 裂解液(上海基尔顿生物科技有限公司,货号:BYL40825)。

全自动生化分析仪(美国贝克曼库尔特公司,YG-78000146 型);电泳仪(Bio-Rad 公司,mini protean 3 cell 型);电转仪(大连竞迈科技有限公司,PS-9 型);酶标仪(芬兰雷勃公司,MK3 型);凝胶成像图像分析系统(Tanon 公司,5200 型);正置显微镜(NIKON 公司,ECLIPSE Ni 型);石蜡切片机(徕克公司,SQ2125 型);摊片机(徕克公司,PPTHK-21B 型);显微图像分析系统(VIHENT 公司,VistarImage 型)。

1.4 动物分组及干预方法

雄性 KM 小鼠采用随机数字表法分为正常组、模型组、地塞米松组和大黄附子汤低、中、高剂量组,每组 15 只。每组分 3 笼,每笼 5 只。除正常组外其余各组采用腺嘌呤致小鼠慢性肾衰竭模型方法^[8]造模:用腺嘌呤水溶液在实验第 1、3、5 天灌胃,给药剂量为 250 mg/kg,第 2~5 周内,每周同一时间给予腺嘌呤 250 mg/kg 灌胃 1 次。实验第 3 周起,大黄附子汤低、中、高剂量组每天空腹 6 h 后分别给予浓度为 0.84、4.2、42 mg/g 大黄附子汤灌胃,灌胃体积 1 ml/20 g。地塞米松组小鼠首次灌胃剂量为 0.06 mg/kg,维持剂量 0.015 mg/kg。正常组和模型组小鼠给予生理盐水 1 ml/20 g 灌胃。各组均每日灌胃 1 次,共 3 周。

1.5 观察指标及方法

1.5.1 一般情况 包括动物体重变化、饮食、行

为、分泌物、排泄物,动物异常反应的症状、起始时间、严重程度、持续时间、是否可逆以及动物死亡情况。

1.5.2 肾功能及电解质 实验结束时,小鼠摘眼球取血致死,收集血样静置凝固后,3500 r/min,离心半径 10 cm,4℃、离心 10 min 后取上清液,采用全自动生化分析仪检测血 BUN、Scr、 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 水平。

1.5.3 外周血 TGF- $\beta 1$ 、BMP-7 水平 采用 ELISA 法检测,按照试剂盒说明书操作。

1.5.4 肾脏系数 解剖小鼠取双肾,计算肾脏系数,肾脏系数=双肾重量/体重。

1.5.5 肾组织 HE 染色 左侧肾组织切块浸于 10% 福尔马林溶液固定 48 h 时,洗涤脱水后,浸蜡、包埋、切片,然后进行 HE 染色,显微镜拍照($\times 200$)分析样本切片图像。

1.5.6 肾组织中 Smad 6、P38 蛋白检测 右侧肾组织冻存于液氮中,后经组织裂解液 RIPA 裂解,BCA 蛋白定量后,经电泳、转膜、封闭、抗体孵育、显色等一系列过程,Western blot 法检测肾组织蛋白 Smad 6、P38 灰度值表达。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 统计软件进行分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析,方差齐采用 LSD,方差不齐采用 Dunnett T^3 ,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠一般情况比较

正常组小鼠食欲良好,体重正常,精神好,活动正常,被毛色泽光滑。模型组小鼠一般情况较差,食欲下降,体重变轻,精神差,嗜睡,部分被毛竖起。地塞米松组较模型组一般情况略好,但仍表现精神状态差,被毛竖起,体重下降。大黄附子汤中、高剂量组小鼠一般情况与正常组差异不大,大黄附子汤低剂量组小鼠一般情况略差于大黄附子汤中、高剂量组。实验期间,仅模型组小鼠死亡 1 只,考虑腺嘌呤致肾衰竭个体差异病变严重。

2.2 各组小鼠肾组织病理切片结果比较

HE 病理染色结果显示:正常组小鼠肾小球、肾小管及间质区组织结构和细胞形态均未见异常;模型组呈现肾小球变性、数量减少、球囊粘连、囊腔和管腔扩大,肾小管内结晶、坏死处可见大量炎症细胞,肾间质胶原沉积,出现明显间质纤维化;与模型组比较,地塞米松组和大黄附子汤低、中、

高剂量组肾脏组织病变改善,其中大黄附子汤高剂量组较其他组改善效果显著。

2.3 各组小鼠体重、肾脏系数比较

表 1 示,与正常组比较,模型组小鼠体重、肾脏系数明显下降 ($P < 0.05$);与模型组比较,各药物组小鼠体重升高,大黄附子汤各剂量组小鼠肾脏系数亦升高 ($P < 0.05$)。各给药组小鼠体重及肾脏系数组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 各组小鼠体重、肾脏系数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体重 (g)	肾脏系数
正常组	5	43.22 ± 5.24*	0.0160 ± 0.0024*
模型组	5	32.00 ± 2.86	0.0116 ± 0.0017
地塞米松组	5	37.78 ± 6.30*	0.0151 ± 0.0055
大黄附子汤低剂量组	5	42.94 ± 3.94*	0.0169 ± 0.0014*
大黄附子汤中剂量组	5	38.86 ± 4.24*	0.0165 ± 0.0023*
大黄附子汤高剂量组	5	42.28 ± 2.75*	0.0171 ± 0.0029*

注:与模型组比较, * $P < 0.05$

2.4 各组小鼠肾功能、电解质水平比较

表 2 示,与正常组比较,模型组小鼠 BUN、Scr、 Na^+ 、 Cl^- 水平均升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较,大黄附子汤高剂量组小鼠 BUN、Scr 降低明显,大黄附子汤高、中、低剂量组 Cl^- 水平亦降低 ($P < 0.05$)。大黄附子汤高剂量组小鼠 BUN、Scr 水平明显低于大黄附子汤低剂量组 ($P < 0.05$)。各药物组 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 水平组间比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.5 各组小鼠外周血 TGF- β 1、BMP-7 水平比较

表 3 示,与正常组比较,模型组小鼠外周血 TGF- β 1 明显升高, BMP-7 明显下降 ($P < 0.05$)。与模型组比较,各药物组小鼠外周血 TGF- β 1 明显下降, BMP-7 明显升高 ($P < 0.05$)。各药物组间两两相比,小鼠外周血 TGF- β 1、BMP-7 水平差异均有统计学意义 ($P < 0.05$),大黄附子汤高剂量组 TGF- β 1 下降最明显, BMP-7 水平升高最明显。

2.6 各组小鼠肾组织 Smad 6、P38 蛋白表达比较

表 4 示,与正常组比较,模型组小鼠肾组织 Smad 6 蛋白表达降低 ($P < 0.05$)。与模型组比较,

表 3 各组小鼠外周血 TGF- β 1、BMP-7 水平比较 (pg/ml , $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	TGF- β 1	BMP-7
正常组	5	225.83 ± 5.78*	25.21 ± 0.278*
模型组	5	701.61 ± 10.23	7.68 ± 0.50
地塞米松组	5	478.72 ± 17.31*	11.51 ± 0.31*
大黄附子汤低剂量组	5	536.30 ± 9.93* Δ	10.51 ± 0.32* Δ
大黄附子汤中剂量组	5	452.88 ± 14.87* Δ Δ	12.41 ± 0.40* Δ Δ
大黄附子汤高剂量组	5	410.06 ± 28.95* Δ Δ Δ	14.95 ± 20.52* Δ Δ Δ

注: TGF- β 1, 转化生长因子 β 1; BMP-7, 骨形态发生蛋白 7; 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与地塞米松组比较, $\Delta P < 0.05$; 与地塞米松组低剂量组比较, $\Delta P < 0.05$; 与地塞米松组中剂量组比较, $\Delta P < 0.05$

地塞米松组和大黄附子汤中、高剂量组小鼠肾组织 Smad 6 表达升高 ($P < 0.05$),其中大黄附子汤高剂量组小鼠肾组织 Smad 6 表达高于地塞米松组和大黄附子汤中、低剂量组 ($P < 0.05$)。大黄附子汤中剂量组小鼠肾组织 P38 蛋白表达明显低于模型组 ($P < 0.05$),其余各组小鼠肾组织 P38 蛋白表达组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组小鼠肾组织中 Smad 6、P38 蛋白电泳图见图 1。

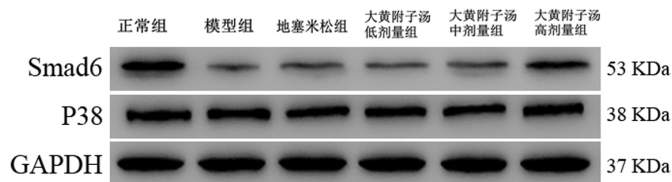


图 1 各组小鼠肾组织中 Smad 6、P38 蛋白电泳图

表 4 各组小鼠肾组织 Smad 6、P38 蛋白表达比较 (灰度值, $\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	Smad 6	P38
正常组	3	3.55 ± 0.03*	0.86 ± 0.05
模型组	3	1.00 ± 0.01	0.81 ± 0.05
地塞米松组	3	1.64 ± 0.02* Δ	0.74 ± 0.04
大黄附子汤低剂量组	3	1.05 ± 0.00 Δ	0.76 ± 0.05
大黄附子汤中剂量组	3	1.63 ± 0.02* Δ	0.72 ± 0.02*
大黄附子汤高剂量组	3	2.24 ± 0.01*	0.75 ± 0.05

注:与模型组比较, * $P < 0.05$; 与地塞米松组高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$

表 2 各组小鼠肾功能、电解质水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	K^+ (mmol/L)	Na^+ (mmol/L)	Cl^- (mmol/L)
正常组	5	5.98 ± 0.66*	5.66 ± 0.55*	7.14 ± 0.25	151.78 ± 0.47*	105.68 ± 0.95*
模型组	5	11.16 ± 1.19	17.40 ± 2.71	7.12 ± 0.16	156.16 ± 1.11	112.83 ± 2.06
地塞米松组	5	12.85 ± 4.94	15.26 ± 3.43	7.34 ± 0.24	156.24 ± 1.22	111.22 ± 2.62
大黄附子汤低剂量组	5	10.15 ± 0.56 Δ	14.56 ± 1.03 Δ	7.21 ± 0.28	155.76 ± 0.98	108.90 ± 1.60*
大黄附子汤中剂量组	5	9.55 ± 2.49	13.70 ± 2.47	7.15 ± 0.11	155.38 ± 0.69	108.67 ± 0.98*
大黄附子汤高剂量组	5	7.89 ± 0.59*	9.90 ± 2.05*	7.06 ± 0.28	153.78 ± 2.40	106.23 ± 1.36*

注: BUN, 尿素氮; Scr, 血肌酐; 与模型组比较, * $P < 0.05$; 与地塞米松组高剂量组比较, $\Delta P < 0.05$

3 讨论

根据 CRF 临床表现,可归属于中医学“关格”“水肿”“癃闭”“尿浊”等范畴。本病主要病机为本虚标实,本虚在于久病多虚,累及脾肾,脾肾皆亏虚;标实在久病入络,水湿、浊毒、湿热、瘀血内停。治疗上以活血化瘀、泻湿浊、益脾肾、补气通络为主^[8]。大黄附子汤作为温下方的代表,载于《金匱要略·腹满寒疝宿食病脉证治》,是“寒下”的代表方,主治寒积里实证,具有温里散寒、通便止痛的功效。方中苦寒之大黄通腑降浊、活血化瘀、通利水谷;辛热之附子和辛温之细辛散寒止痛、温通脾肾、扶正祛邪。三者寒热并投、刚柔并用,既可温补脾肾之阳以培本,又可通泻浊毒以治标^[9]。本次实验结果发现,大黄附子汤高剂量组能够有效降低腺嘌呤致 CRF 小鼠 BUN、Scr 以及 Cl^- 水平,大黄附子汤各剂量组均能提高小鼠体重及肾脏系数,与林婉^[7] 研究结果一致。

肾纤维化是所有慢性肾脏疾病发展的最后共同阶段,因此预防或阻止肾纤维化的发展是治疗慢性肾衰竭的重点。TGF- β 1 在致肾纤维化过程中起着关键作用,它可由所有类型的肾细胞及浸润的炎性细胞分泌,反过来也参与肾纤维化的各个环节,包括刺激细胞外基质的合成、抑制细胞外基质的降解;刺激肾小管上皮细胞转化为肌纤维细胞;增强细胞表面受体——整合素的表达,促细胞与基质黏附增强,促使细胞外基质沉积^[11-12]。TGF- β 1 可启动下游众多信号通路,分为 Smad 依赖型和 Smad 非依赖型信号通路如 JNK、p38MAPK 等^[13]。本研究结果显示,模型组小鼠外周血 TGF- β 1 升高, BMP-7 下降。各药物组均能明显改善小鼠外周血 TGF- β 1、BMP-7 水平,尤其是大黄附子汤高剂量组效果较其他组明显。与正常组比较,模型组 Smad 6 降低,而地塞米松组和大黄附子汤中、高剂量组小鼠肾组织 Smad 6 表达较模型组升高,其中大黄附子汤高剂量组最为明显,而 P38 蛋白各组差异不大。

综上所述,高剂量的大黄附子汤可以改善腺嘌呤致慢性肾衰竭小鼠肾功能及肾脏病理,其机制可能是通过 TGF- β 1/BMP-7 及 Smads 信号通路来实现。本研究药物干预时间短,如长期大剂量用药有

无损害尚不清楚,其最佳安全有效剂量仍需进一步研究探讨。

参考文献

- [1] LIU Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(12): 684-696.
- [2] WAASDORP M, DE ROOIJ DM, FLORQUIN S, et al. Protease-activated receptor-1 contributes to renal injury and interstitial fibrosis during chronic obstructive nephropathy [J]. J Cell Mol Med, 2018, 23(2): 1268-1279.
- [3] 陈云,傅文宁,鲁盈. 中医药对慢性肾脏病 5 期(非透析)患者治疗优势的临床研究 [J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1337-1341.
- [4] 鲁珍珍,陈万佳,刘旺意,等. 中医内治法和外治法治疗慢性肾衰竭的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(3): 277-279.
- [5] 沈水娟,王时敏,李青华,等. 大黄附子方延缓 3-4 期慢性肾脏病患者肾功能进展的研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2016, 21(8): 931-934.
- [6] 李燕敏,占永立,连凤梅,等. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭疗效对比观察 [J]. 中医杂志, 2011, 52(24): 2106-2108, 2118.
- [7] 林婉. 不同剂量大黄附子细辛汤治疗慢性肾功能衰竭的疗效 [J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(S4): 445-446.
- [8] 张颖,侯兆辉. 慢性肾功能衰竭实验动物模型研究 [J]. 吉林中医药, 2008, 28(11): 839.
- [9] 吉晶,何立群. 抗纤灵方对肾纤维化大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(1): 69-75.
- [10] 涂玥,孙伟,万毅刚,等. 大黄类经方延缓慢性肾脏病进展 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2014, 20(5): 222-228.
- [11] AVCI E, AVCI GA, OZCELIK B, et al. Transforming growth factor beta-1 an important biomarker for developing cardiovascular diseases in chronic renal failure [J]. Bratisl Lek Listy, 2017, 118(3): 175-178.
- [12] LEE SY, KIM SI, CHOI ME. Therapeutic targets for treating fibrotic kidney diseases [J]. Transl Res, 2014, 165(4): 512-530.
- [13] LI RX, YIU WH, TANG SC. Role of bone morphogenetic protein-7 in renal fibrosis [J]. Front Physiol, 2015, 6: 114. doi: 10.3389/fphys.2015.00114.

Effects of *Dahuang Fuzi Decoction* (大黄附子汤) on Peripheral Blood TGF- β 1, BMP-7 Level and Expression of Smad 6, P38 Protein in Renal Tissues in Adenine Induced Chronic Renal Failure Model Mice

ZHANG Linlin¹, ZHANG Haichen¹, SONG Yunxiao¹, LI Yuhu²

(1. Central Hospital of Xuhui District, Shanghai, 200031; 2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine)

ABSTRACT Objective To investigate the effect and possible mechanism of *Dahuang Fuzi Decoction* (大黄附子汤) on adenine-induced chronic renal failure. **Methods** Male KM mice were randomly divided into a normal group, a model group, a dexamethasone group and *Dahuang Fuzi Decoction* low, medium and high dose groups, with 15 mice in each group. Except the normal group, the other groups used adenine to induce chronic renal failure model mice. From the third week of the experiment, the low, medium, and high dose groups of *Dahuang Fuzi Decoction* were administered with daily concentrations of 0.84, 4.2, and 42 mg/g *Dahuang Fuzi Decoction* by gavage. The volume of gavage was 1 ml/20 g; the first dose of gavage in the dexamethasone group was 0.06 mg/kg, and the maintenance dose was 0.015 mg/kg; the mice in the normal group and the model group were gavage with normal saline 1 ml/20 g. All groups were administrated by gavage once a day for 3 weeks. The general situation of the mice was recorded, and the body weight of the mice was measured after the experiment. The kidney coefficient was calculated. The renal function including blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), electrolytes including K⁺, Na⁺, Cl⁻ and the periphery blood transforming growth factor β 1 (TGF- β 1) and bone morphogenetic protein 7 (BMP-7) levels were detected. Renal tissue was taken for pathological section with HE staining, and the expression of Smad 6, P38 protein in renal tissue was detected. **Results** In the model group, the renal tissue pathology showed glomerular degeneration, decreased number, balloon adhesion, renal interstitial collagen deposition, and obvious interstitial fibrosis. Compared with the model group, the renal tissue lesion in the dexamethasone group and *Dahuang Fuzi Decoction* low, medium and high dose groups were improved, and the improvement effect of *Dahuang Fuzi Decoction* high dose group was the most significant. Compared with the model group, the body weight, kidney coefficient, and BMP-7 levels of peripheral blood of mice in each dose group of *Dahuang Fuzi Decoction* increased, and the levels of TGF- β 1 and Cl decreased ($P < 0.05$). *Dahuang Fuzi Decoction* high dose group was better in decreasing BUN, Scr, and TGF- β 1 in mice, increasing BMP-7 levels, and Smad 6 protein expression in kidney tissues were better than *Dahuang Fuzi Decoction* low, medium dose groups ($P < 0.05$). **Conclusion** *Dahuang Fuzi Decoction* high dose group can improve renal function and renal pathology in adenine-induced chronic renal failure mice. The mechanism may reduce or prevent the development of renal fibrosis through the TGF- β 1 / BMP-7 and Smads signaling pathways.

Keywords chronic renal failure; *Dahuang Fuzi Decoction* (大黄附子汤); renal fibrosis; renal function; electrolytes; transforming growth factor β 1; bone morphogenetic protein 7

(收稿日期: 2019-04-22; 修回日期: 2019-07-26)

编辑: 邓 媛

《中医杂志》(英文版) 欢迎投稿

Journal of Traditional Chinese Medicine [《中医杂志》(英文版)] (ISSN 0255-2922, CN 11-2167/R, 双月刊)

由中华中医药学会与中国中医科学院联合主办, 是我国中医药界具有权威的中医药英文科技期刊, 现发行和交换 90 多个国家和地区。

《中医杂志》(英文版) 自 1981 年创刊以来一直坚持正确的办刊宗旨, 国际影响力不断提升。2010 年入选 SCI-E (《科学引文索引》扩刊版), 2011 年获得中国中医科学院自主选题项目资助, 2013 年获得“中国科技期刊国际影响力提升计划”资助, 自 2012 年起连续被评为“中国最具国际影响力学术期刊”。本刊先后被国际知名文献数据库 MEDLINE、《化学文摘》(CA)、《医学文摘》(EM) 等收录, 是 MEDLINE 收录的第一份中国出版的中医药期刊, 是 SCI 收录的 30 余种全科医学和替代医学期刊中唯一的中国传统医学综合性学术期刊。

《中医杂志》(英文版) 主要栏目包括循证研究、理论研究、基础研究、临床观察、中药研究、文献研究、思路与方法、综述等。内容以报道中医药基础、临床研究成果和科研前沿进展为主, 覆盖中医药学科各个领域。欢迎广大专家学者积极投稿。作者可直接登录本刊网站 <http://www.journaltcm.com> 投稿。

联系邮箱: jtcmen@126.com。电话: 010-64089190。

本社地址: 北京市东城区东直门内南小街 16 号, 邮政编码: 100700。