

网络出版时间: 2021-2-5 17:01 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20210205.1051.021.html>

淫羊藿苷介导 Nrf2/HO-1 信号通路减轻大鼠肾缺血再灌注损伤和氧化应激

牟俊杰^{1,2}, 冯 静³, 张文松², 关 欣², 陈 琴², 蒋飞飞², 甘 措², 刘 瑶², 邓 菲^{1,4}

摘要 目的 探究淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠病理损伤和氧化应激的影响。方法 建立肾缺血再灌注大鼠模型,将大鼠随机分为5组:Control组、RIRI组、RIRI + icariin 25 mg/kg组、RIRI + icariin 50 mg/kg组和 RIRI + icariin 100 mg/kg组进行后续实验。试剂盒检测蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平;HE染色检测病理损伤程度;ELISA检测外周血和肾组织中诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、白细胞介素-10(IL-10)含量;试剂盒检测超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽(GSH)含量;Western blot检测Caspase-3、Caspase-9、Bax、Bcl-2、Nrf2、p-Nrf2、HO-1蛋白表达水平。结果 与Control组比较,RIRI组大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平升高($P < 0.05$),呈现明显肾缺血再灌注损伤;cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2比值升高($P < 0.05$);外周血和肾组织中iNOS、IL-10含量升高($P < 0.05$);SOD、GSH含量降低($P < 0.05$);p-Nrf2/Nrf2比值和HO-1蛋白水平降低($P < 0.05$)。与RIRI组比较,RIRI + icariin 50、100 mg/kg组大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平降低($P < 0.05$),病理损伤程度明显改善,cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2比值降低($P < 0.05$),iNOS含量降低($P < 0.05$),IL-10含量升高($P < 0.05$),SOD、GSH含量升高($P < 0.05$),p-Nrf2/Nrf2比值和HO-1蛋白水平升高($P < 0.05$)。结论 淫羊藿苷通过介导Nrf2/HO-1信号通路减轻大鼠肾缺血再灌注损伤和氧化应激。

关键词 肾缺血再灌注;淫羊藿苷;氧化应激;Nrf2/HO-1信号通路

中图分类号 R 256.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)03-0449-06
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.03.022

2020-10-23 接收

基金项目:四川省科技厅科研课题国际合作项目(编号:2019YFH0069);四川省基层卫生事业发展研究中心课题(编号:SWFZ18-Z-6)

作者单位:¹西南医科大学临床医学院,泸州 646000

²成都市金牛区人民医院肾脏内科,成都 610036

四川省医学科学院·四川省人民医院³肾脏内科、⁴中医科,成都 610031

作者简介:牟俊杰,男,硕士研究生;

邓菲,男,硕士,副主任医师,责任作者,E-mail: dengfei_here@126.com

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是全球范围内急性期死亡和残疾的常见原因之一,给医疗保健系统带来了重大的疾病负担^[1]。肾缺血再灌注是急性肾损伤的主要原因,通过影响各种细胞因子的炎症活性和活性氧的产生及细胞凋亡加剧肾脏损害^[2-3]。随着肾脏缺血再灌注的重要性越来越明显,开发新的治疗方法来预防缺血再灌注引起的肾脏损害非常有必要。

淫羊藿苷是中药淫羊藿的主要活性成分,具有抗肿瘤、改善心脑血管、促进骨组织功能、提高免疫等作用^[4]。相关研究^[5-6]表明,淫羊藿苷可通过对抗氧化应激或抑制诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)酶表达及其下游的炎症级联反应改善肾脏缺血再灌注损伤。但淫羊藿苷对肾缺血再灌注损伤的具体作用分子仍尚不清楚。该文旨在探究淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠病理损伤和氧化应激的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物 60只SD大鼠购自常州卡文斯实验动物有限公司,雄性,7周龄,体质量(210 ± 12)g,许可证号:SCXK(苏)2016-0010。置于12h/12h明暗循环动物设施中常规饲养7d。

1.2 实验药物和主要试剂 淫羊藿苷(110737-201516)购自中国食品药品检定研究院,化学式:C₃₃H₄₀O₁₅,分子量:676.65,纯度 $\geq 94.2\%$ 。苏木精-伊红染液(D006-1-1)、尿蛋白定量测试盒(C035-2-1)、肌酐测定试剂盒(C011-2-1)、尿素氮测试盒(C013-2-1)、总超氧化物歧化酶测定试剂盒(A001-3-2)、谷胱甘肽过氧化物酶测定试剂盒(A005-1-2)购自南京建成生物工程研究所;iNOS ELISA试剂盒(JK-a-1607)、IL-10 ELISA试剂盒(JK-a-5026)购自上海晶抗生物工程有限公司;Anti Caspase-3(ab13847)、cleaved Caspase-3(ab2302)、Caspase-9(ab52298)、cleaved Caspase-9(ab2324)、Bax(ab53154)、Bcl-2(ab196495)、Nrf2(ab31163)、p-Nrf2(ab76026)、HO-1(ab13243)、GAPDH

(ab9485) 购自英国 Abcam 公司。

1.3 动物模型建立与分组 采用随机数字表法将大鼠随机分为 5 组: Control 组、RIRI 组、RIRI + icariin 25 mg/kg 组、RIRI + icariin 50 mg/kg 组和 RIRI + icariin 100 mg/kg 组, 每组 12 只。参照 Zhang et al^[7] 方法建立肾缺血再灌注大鼠模型, 麻醉所有大鼠, 对所有大鼠进行中线剖腹手术和右肾切除术, 暴露左肾, Control 组不做处理, 其余各组用非创伤性血管钳夹紧左肾动脉, 诱导缺血 1 h, 松开动脉后, 再灌注 24 h。缝合切口后 RIRI + icariin 25 mg/kg 组、RIRI + icariin 50 mg/kg 组和 RIRI + icariin 100 mg/kg 组分别灌胃淫羊藿苷 25、50、100 mg/kg^[8], Control 组和 RIRI 组灌胃等量生理盐水, 每天 1 次, 连续 7 d, 7 d 后处死各组大鼠。

1.4 肾功能指标 收集各组大鼠尿液、血液, 用全自动生化分析仪检测尿液中蛋白尿含量, 用分离后的血清用全自动生化分析仪检测肌酐、尿素氮水平。

1.5 HE 染色 取各组大鼠肾组织先用 10% 甲醛固定 48 h, 然后石蜡包埋制作呈切片, 切片 5 mm 厚。然后用苏木精-伊红染色。在 400 × 荧光显微镜下观察肾组织损伤情况。

1.6 ELISA 检测外周血和肾组织中 iNOS、IL-40 含量 按照 iNOS、IL-40 ELISA 试剂盒说明书进行双抗夹心酶联免疫法检测, 在 4 °C 下用 50 mmol/L 的碳酸盐包被缓冲液溶解抗原, 100 μl/孔到 96 孔酶标板, 将抗原包被过夜, 弃去包被液, 用 PBST 洗涤 3 次, 每次 5 min, 每孔加 150 μl 1% BSA 封闭 1 h, PBST 洗涤 3 次, 加入 100 μl 不同倍比稀释度的血清, 并加入对照样品, 37 °C 孵育 2 h, PBST 洗涤 5 次, 加入 100 μl 稀释后的 HRP 标记的二抗, 37 °C 孵育 1 h, PBST 洗涤 5 次后显色剂显色 20 min, 于 450 nm 处酶标仪测定吸光度 (optical density, OD)。

1.7 氧化应激指标 按照试剂盒说明书, 采用酶标仪测定总超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 含量, 采用可见分光光度计测定谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione, GSH) 含量。SOD 在 450 nm 处测 OD 值, GSH 在 412 nm 处测 OD 值。

1.8 Western blot 收集各组大鼠肾组织细胞并在冰上溶解 25 min。用 BCA 试剂盒提取总蛋白并测定蛋白质含量。提取等量的蛋白质样品, 100 °C 变性 5 min。SDS-PAGE 凝胶电泳法分离并转移至 PVDF 膜, 在 4 °C 条件下加入相应一抗并孵育过夜, 清洗, 然后在 4 °C 下加入辣根过氧化物酶标记的二

抗, 孵育 2 h, 最后加入发光液, 曝光处理。ImageJ 软件统计灰度值。

1.9 统计学处理 用 SPSS16.0 软件进行统计学分析, 数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示。两两比较用独立的 t 检验, 组间差异采用 One-way ANOVA 法分析进行检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 淫羊藿苷降低肾缺血再灌注大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平 通过试剂盒检测各组大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平, 结果如图 1 所示, 与 Control 组比较, RIRI 组大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平升高 ($t = 1.571, 1.941, 1.813, P < 0.05$)。与 RIRI 组比较, RIRI + icariin 50、100 mg/kg 组大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平降低 ($F = 16.67, 9.882, 11.79, P < 0.05$)。

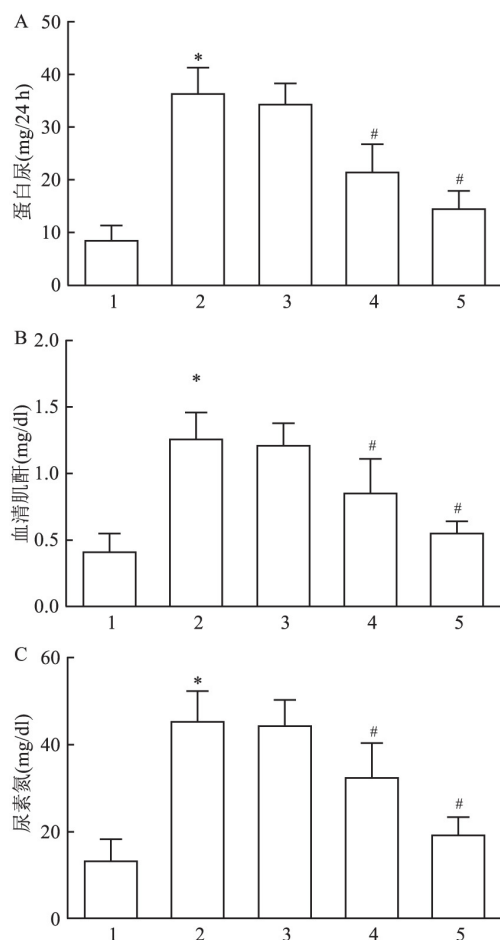
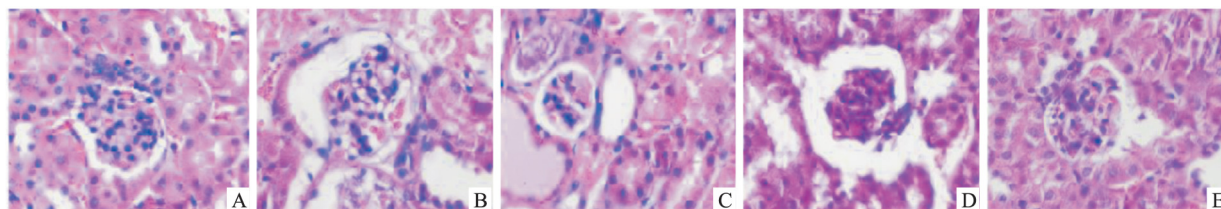


图 1 淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平的影响

A: 24 h 蛋白尿水平; B: 血清肌酐水平; C: 尿素氮水平。1: Control 组; 2: RIRI 组; 3: RIRI + icariin 25 mg/kg 组; 4: RIRI + icariin 50 mg/kg 组; 5: RIRI + icariin 100 mg/kg 组; 与 Control 比较: * $P < 0.05$; 与 RIRI 组比较: # $P < 0.05$

图2 淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠病理损伤程度的影响 HE 染色 $\times 400$

A: Control 组; B: RIRI 组; C: RIRI + icariin 25 mg/kg 组; D: RIRI + icariin 50 mg/kg 组; E: RIRI + icariin 100 mg/kg 组

2.2 淫羊藿苷改善肾缺血再灌注大鼠病理损伤程度 通过 HE 染色检测各组大鼠肾组织病理损伤结果。如图 2 所示,Control 组大鼠肾脏组织结构和肾小球细胞形态均未见异常,RIRI 组和 RIRI + icariin 25 mg/kg 组肾组织病理改变明显,肾小球数量减少,肾小管水肿、扩张,空泡化,炎性细胞浸润,纤维化,细胞充血,部分区域可见蛋白管型,表现出明显的肾组织病理损伤;RIRI + icariin 50、100 mg/kg 组较 RIRI 组病理损伤程度明显改善。

2.3 淫羊藿苷降低肾缺血再灌注大鼠 cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2 比值 Western blot 检测各组大鼠肾组织 Caspase-3、Caspase-9、Bax、Bcl-2 蛋白表达水平结果如图 3 所示,与 Control 组比较,RIRI 组 cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2 比值升高 ($t = 1.000、1.091、1.009, P < 0.05$)。与 RIRI 组相比较,RIRI + icariin 50、100 mg/kg 组 cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2 比值降低 ($F = 124.5、38.05、272.6, P < 0.05$)。

2.4 淫羊藿苷降低肾缺血再灌注大鼠外周血和肾组织中 iNOS 含量,升高 IL-10 含量 通过 ELISA 检测外周血和肾组织中 iNOS、IL-10 含量,结果如图 4 所示,与 Control 组比较,RIRI 组外周血和肾组织中 iNOS、IL-10 含量升高 ($t = 1.320、3.400、1.288、3.667, P < 0.05$)。与 RIRI 组比较,RIRI + icariin 50、100 mg/kg 组 iNOS 含量降低 ($F = 11.50、18.50, P < 0.05$),IL-10 含量升高 ($F = 16.00、22.14, P < 0.05$)。

2.5 淫羊藿苷升高肾缺血再灌注大鼠 SOD、GSH 含量和 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平 通过试剂盒检测各组大鼠肾组织 SOD 和血清 GSH 含量结果如图 5 所示,与 Control 组比较,RIRI 组 SOD、GSH 含量降低 ($t = 3.600、1.960, P < 0.05$)。与 RIRI 组比较,RIRI + icariin 50、100mg/kg 组 SOD、GSH

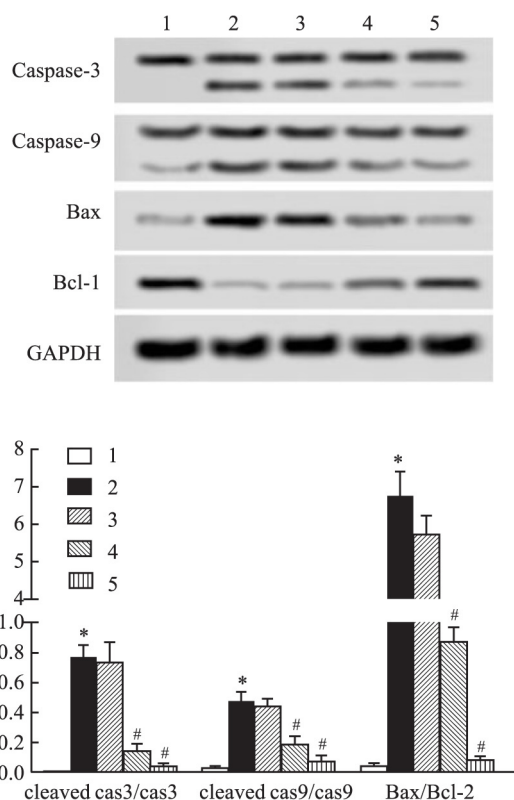


图3 淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠 Caspase-3、Caspase-9、Bax、Bcl-2 蛋白表达水平的影响

1: Control 组; 2: RIRI 组; 3: RIRI + icariin 25 mg/kg 组; 4: RIRI + icariin 50 mg/kg 组; 5: RIRI + icariin 100 mg/kg 组; 与 Control 比较: * $P < 0.05$; 与 RIRI 组比较: # $P < 0.05$

含量升高 ($F = 4.425、10.99, P < 0.05$) ; Western blot 检测各组大鼠 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平结果如图 5 所示,与 Control 组比较,RIRI 组 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平降低 ($t = 1.118、1.048, P < 0.05$)。与 RIRI 组比较,RIRI + icariin 50、100mg/kg 组 p-Nrf2/Nrf2 比值和 HO-1 蛋白水平升高 ($F = 22.62、50.36, P < 0.05$)。

3 讨论

肾缺血再灌注会造成严重的肾损伤,如肾小球

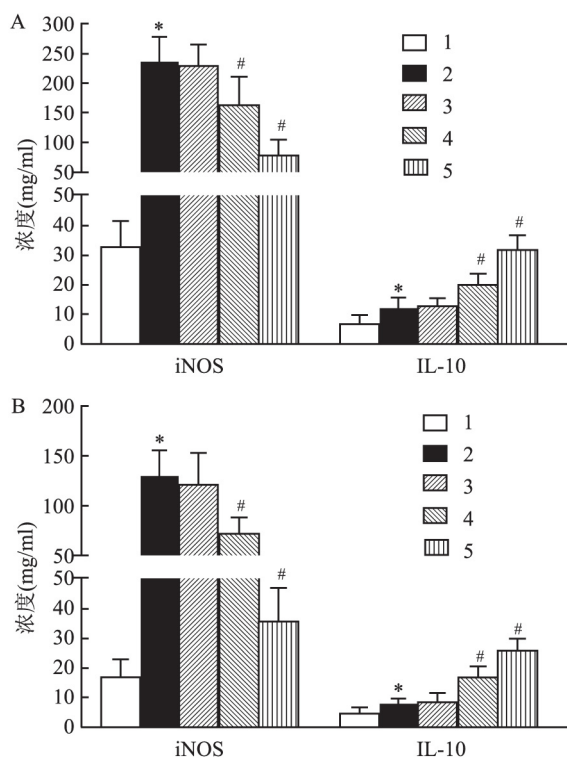


图4 淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠外周血和肾组织中 iNOS、IL-10 含量的影响

A: 外周血中 iNOS、IL-10 含量; B: 肾组织中 iNOS、IL-10 含量; 1: Control 组; 2: RIRI 组; 3: RIRI + icariin 25 mg/kg 组; 4: RIRI + icariin 50 mg/kg 组; 5: RIRI + icariin 100 mg/kg 组; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 RIRI 组比较: # $P < 0.05$

滤过率降低,肾小管上皮细胞受损,导致肾小管的重吸收作用减弱。肾缺血再灌注损伤临床表现为血肌酐和尿素氮升高,其次肾脏损伤往往伴随着蛋白尿的产生^[9]。本研究表明淫羊藿苷具有降低肾缺血再灌注大鼠蛋白尿、血清肌酐、尿素氮水平的作用,提示淫羊藿苷通过改善肾功能改善肾缺血再灌注损伤。

细胞凋亡是一种由多种基因调控的自主程序性死亡。细胞凋亡在肾缺血再灌注损伤病理生理过程中发挥重要作用,抑制细胞凋亡是治疗肾缺血再灌注损伤重要方式。Caspase 家族成员是哺乳动物细胞凋亡的主要蛋白酶家族,在细胞接收凋亡信号后,Caspases 凋亡级联被激活,Caspase-9 为凋亡启动因子,位于凋亡级联反应上游,在其他蛋白参与下发生自我活化并激活下游凋亡执行因子 Caspase-3,导致细胞凋亡。Bax 和 Bcl-2 属于 Bcl-2 基因家族成员,Bcl-2 为凋亡抑制基因,Bax 为促凋亡基因,Bax/Bcl-2 比值越高,凋亡状况越严重^[10]。朱敏杰等^[11]研究发现葛根素通过降低 Caspase-3 蛋白表达,降低

Bax/Bcl-2 比值抑制肾缺血再灌注大鼠肾脏组织细胞凋亡、改善肾功能。本文研究显示淫羊藿苷具有

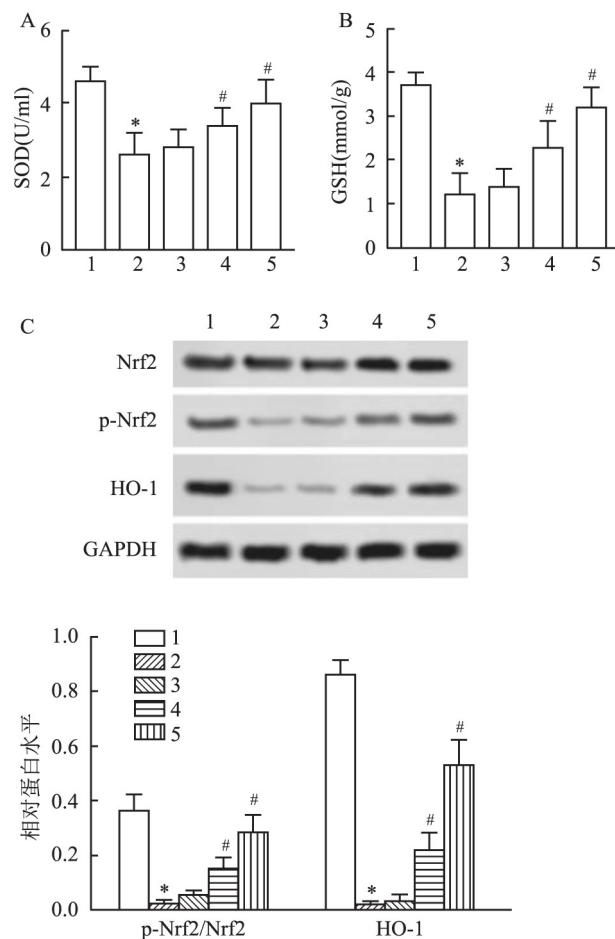


图5 淫羊藿苷对肾缺血再灌注大鼠 SOD、GSH 含量和 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平的影响

A: SOD 含量; B: GSH 含量; C: Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达; 1: Control 组; 2: RIRI 组; 3: RIRI + icariin 25 mg/kg 组; 4: RIRI + icariin 50 mg/kg 组; 5: RIRI + icariin 100 mg/kg 组; 与 Control 组比较: * $P < 0.05$; 与 RIRI 组比较: # $P < 0.05$

降低肾缺血再灌注大鼠 cleaved Caspase-3/Caspase-3、cleaved Caspase-9/Caspase-9、Bax/Bcl-2 比值的作用。提示淫羊藿苷通过抑制细胞凋亡改善肾功能。

氧化应激和炎症反应是导致肾缺血再灌注损伤的重要因素,通过施用药物干预炎症因子的释放和抗氧化应激可有效改善肾缺血再灌注损伤。IL-10 是内源性抗炎因子,研究^[12]表明 IL-10 在肾缺血再灌注损伤中含量降低,导致大量炎症因子的释放。iNOS 通过催生 NO 与氧自由基结合成亚硝酸盐,促进脂质过氧化、坏死、凋亡和炎症因子的释放,导致组织损伤加重。SOD 和 GSH 是体内抗氧化作用的防御系统,当氧自由基大量产生时,SOD 和 GSH 消耗用以清除自由基,导致体内 SOD 和 GSH 含量降

低 SOD 和 GSH 的含量反应几天受氧自由基的损伤程度^[13]。本研究显示淫羊藿苷具有降低肾缺血再灌注大鼠外周血和肾组织中 iNOS 含量,升高 IL-10 含量,升高肾缺血再灌注大鼠 SOD、GSH 含量的作用。提示淫羊藿苷通过抑制炎症反应和抗氧化应激改善肾缺血再灌注损伤。

核因子- κ B 相关因子 2 是内源性抗氧化防御的关键调控因子之一,可以促进多种抗氧化基因转录,包括血红素氧化酶-1。相关研究表明 Nrf2/HO-1 信号通路是改善肾损伤的重要通路^[14]。Long et al^[15]研究发现齐墩果酸通过激活 Nrf2 通路,发挥抗氧化和抗炎作用,从而改善肾缺血再灌注引发的急性肾损伤。本研究显示淫羊藿苷具有升高 Nrf2、p-Nrf2、HO-1 蛋白表达水平的作用。提示淫羊藿苷通过介导 Nrf2/HO-1 信号通路改善肾缺血再灌注损伤。

综上,淫羊藿苷在肾缺血再灌注损伤中有明显的抗氧化作用,可抑制炎症因子的释放,抑制细胞凋亡,改善肾功能,可能是通过激活 Nrf2/HO-1 信号通路实现的。本研究为淫羊藿苷临床应用治疗肾缺血再灌注损伤提供了一定实验依据。

参考文献

- [1] Ow C P C, Ngo J P, Ullah M M, et al. Absence of renal hypoxia in the subacute phase of severe renal ischemia-reperfusion injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(5): F1358–69.
- [2] Liu D J, Shang H P, Liu Y. Stanniocalcin-1 protects a mouse model from renal ischemia-reperfusion injury by affecting ros-mediated multiple signaling pathways [J]. *Int J Mol Sci*, 17(7): 1051.
- [3] Akker E K V D, Manintveld O C, Hesselink D A, et al. Protection against renal ischemia-reperfusion injury by ischemic preconditioning [J]. *Transplantation*, 95(11): 1299–305.
- [4] Zhang J, Zhang D, Wu C, et al. Icariin-conditioned serum engineered with hyaluronic acid promote repair of articular cartilage defects in rabbit knees [J]. *BMC Complement Altern Med*, 2019, 19(1): 155.
- [5] 鄢程程, 孔祥一, 张弘美, 等. 淫羊藿苷对大鼠急性缺血再灌注性肾损伤的保护作用及机制 [J]. *牡丹江医学院学报*, 2017, 38(4): 12–5.
- [6] 丰贵文, 刘龙山, 尚文俊. 淫羊藿苷对大鼠肾脏缺血再灌注后炎症损伤的保护 [J]. *中国组织工程研究*, 2012, 16(40): 7496–502.
- [7] Zhang J, Tang L, Li G S, et al. The anti-inflammatory effects of curcumin on renal ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Ren Fail*, 2018, 40(1): 680–6.
- [8] Qi S S, He J, Zheng H X, et al. Icariin prevents diabetes-induced bone loss in rats by reducing blood glucose and suppressing bone turnover [J]. *Molecules*, 2019, 24(10): 1871.
- [9] 李俊, 左沙沙, 邱小萱, 等. 白头翁皂苷 b4 对结扎大鼠肾动静脉所致缺血再灌注损伤的治疗作用及相关机制研究 [J]. *中国中药杂志*, 2020, 45(3): 617–22.
- [10] Czabotar P E, Lessene G, Strasser A, et al. Control of apoptosis by the bcl-2 protein family: Implications for physiology and therapy [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 15(1): 49–63.
- [11] 朱敏杰, 郝海英, 陈洁, 等. 葛根素对肾缺血再灌注大鼠肾脏组织细胞凋亡的影响及其机制探讨 [J]. *中国实验方剂学杂志*, 2016, 22(23): 127–32.
- [12] 李宇奇, 张敏, 沈建明. 肾康注射液对大鼠肾缺血再灌注损伤的影响 [J]. *中国现代医学杂志*, 2013, 23(7): 24–6.
- [13] Patil S L, Mallaiah S H, Patil R K. Antioxidative and radioprotective potential of rutin and quercetin in swiss albino mice exposed to gamma radiation [J]. *J Med Phys*, 2013, 38(2): 87–92.
- [14] 王圳伊, 罗佳承, 阮豪南, 等. 通过核因子 κ B 相关因子 2 信号通路保护急性肾损伤的中药有效成分的研究进展 [J]. *中国药房*, 2019, 30(23): 3302–7.
- [15] Long C M, Yang J R, Yang H, et al. Attenuation of renal ischemia/reperfusion injury by oleanolic acid preconditioning via its antioxidant, anti-inflammatory, and anti-apoptotic activities [J]. *Mol Med Rep*, 2016, 13(6): 4697–704.

Icariin mediates Nrf2/HO-1 signaling pathway to alleviate renal ischemia reperfusion injury and oxidative stress in rats

Mou Junjie^{1,2}, Feng Jing³, Zhang Wensong², et al

(¹School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000;

²Dept of Nephrology, Chengdu Jinniu District People's Hospital, Chengdu 610036;

³Dept of Nephrology, Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan People's Hospital, Chengdu 610031)

Abstract Objective To explore the effect of Icariin on pathological injury and oxidative stress in renal ischemia-reperfusion rats. **Methods** The rat model of renal ischemia-reperfusion was established and the rats were randomly divided into 5 groups: Control group, RIRI group, RIRI + icariin 25 mg/kg group, RIRI + icariin 50 mg/kg group and RIRI + icariin 100 mg/kg group for follow-up experiments. The kit was used to detect the levels of proteinuria, (下转第 457 页)

Research of ABCB1 C3435T and ABCB1 T2677G gene polymorphism in patients with dyslipidemia of Xinjiang

Wang Tingting¹, Xu Li², Feng Jie¹, et al

(¹*Institute of Clinical Pharmacy of Xinjiang Uygur Autonomous Region;*

²*Dept of Cardiology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi 830001*)

Abstract **Objective** To study the distribution of genotype and allele frequencies of ABCB1 C3435T and ABCB1 T2677G in Uygur, Han and Hui patients with dyslipidemia. **Methods** The ABCB1 C3435T and ABCB1 T2677G genotypes were detected by fluorescence in-situ hybridization in 311 Uygur, 409 Han and 53 Hui patients with dyslipidemia. The genotypes were compared with people of different races and then analyzed the difference in frequencies of genotypes and alleles. **Results** The difference of ABCB1 C3435T genotype frequency and allele frequency of Uighur and Han patients with dyslipidemia was statistically significant ($P < 0.05$), and the difference of ABCB1 C3435T allele frequency of Uighur and Hui patients with dyslipidemia was statistically significant ($P < 0.05$). The difference of ABCB1 T2677G genotype frequency in Uyghur and Han patients with dyslipidemia was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The distribution of ABCB1 gene polymorphism in patients with dyslipidemia in different ethnicities of Xinjiang is different. Ethnic difference is important factors in studying the mechanism of ABCB1 and statin efficacy.

Key words Uygur; Han; Hui; dyslipidemia; ATP-binding cassette transporter B1

(上接第 453 页)

serum creatinine and urea nitrogen. HE staining was used to detect the degree of pathological damage. The contents of iNOS and IL-10 in peripheral blood and kidney tissues were detected by ELISA. The content of SOD and GSH was detected by the kit. Western blot was used to detect the expression levels of Caspase-3, Caspase-9, Bax, Bcl-2, Nrf2, p-Nrf2 and HO-1. **Results** The results showed that, compared with the Control group, the levels of proteinuria, serum creatinine and urea nitrogen in the RIRI group significantly increased ($P < 0.05$), presenting significant renal ischemia-reperfusion injury, the cleaved Caspase-3/Caspase-3, cleaved Caspase-9/Caspase-9, and Bax/Bcl-2 ratios significantly increased ($P < 0.05$), and the levels of inducible nitric oxide synthase (iNOS) and interleukin-10 (IL-10) in the peripheral blood and renal tissues significantly increased ($P < 0.05$). The contents of superoxide dismutase (SOD) and glutathione (GSH) significantly reduced ($P < 0.05$), and the p-Nrf2/Nrf2 ratio and HO-1 protein level significantly reduced ($P < 0.05$). Compared with the RIRI group, the levels of proteinuria, serum creatinine and urea nitrogen in the RIRI + icariin 50 and 100mg/kg groups significantly reduced ($P < 0.05$), and the degree of pathological damage was significantly improved. The ratios of cleaved Caspase-3/Caspase-3, cleaved Caspase-9/Caspase-9 and Bax/Bcl-2 significantly reduced ($P < 0.05$), the iNOS content significantly reduced ($P < 0.05$), and the IL-10 content significantly increased ($P < 0.05$). The contents of SOD and GSH significantly increased ($P < 0.05$). The p-Nrf2/Nrf2 ratio and HO-1 protein level significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion** Icariin alleviates renal ischemia reperfusion injury and oxidative stress in rats by mediating Nrf2/HO-1 signaling pathway.

Key words renal ischemia reperfusion; icariin; oxidative stress; Nrf2/HO-1 signaling pathway