黄芪多糖对腹膜透析大鼠腹膜纤维化和血管生成的影响及机制Δ

冯　雪*,彭　斌,冯　立,朱双益,胡　溪,熊　玮,高　智#(武汉市中医医院肾病科,武汉　430014)

中图分类号　R965　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)06-0712-06
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.06.13

摘　要　目的　探讨黄芪多糖(APS)对腹膜透析(PD)大鼠腹膜纤维化和血管生成的影响及机制。**方法**　将大鼠分为正常对照组(Control组)、模型组(PD组)、70 mg/kg APS组(APS-L组)、140 mg/kg APS组(APS-H组)、140 mg/kg APS+40 mg/kg缺氧诱导因子1α(HIF-1α)激动剂DMOG组(APS-H+DMOG组),每组12只。后4组大鼠构建PD大鼠模型。各给药组大鼠灌胃相应剂量的APS及腹腔注射相应剂量的DMOG,Control组和PD组大鼠灌胃等体积生理盐水,每天给药1次,连续4周。末次给药后,检测大鼠腹膜超滤量(UF)、葡萄糖转运量(MTG)和血清中肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平;观察腹膜组织病理学变化和纤维化情况(腹膜厚度和胶原纤维沉积占比);检测腹膜组织微血管密度和α-平滑肌肌动蛋白(α-SMA)、层粘连蛋白(LN)、HIF-1α、血管内皮生长因子(VEGF)蛋白表达水平。**结果**　与Control组比较,PD组大鼠间皮细胞结构疏松,腹膜间皮细胞脱落,炎症细胞浸润,腹膜厚度和胶原纤维沉积占比均显著增加($P<0.05$);MTG,血清中Scr、BUN水平,腹膜组织微血管密度和α-SMA、LN、HIF-1α、VEGF蛋白表达水平均显著升高,而UF显著降低($P<0.05$);与PD组比较,APS-L组、APS-H组大鼠上述指标均显著改善($P<0.05$),其中APS-H组改善效果优于APS-L组($P<0.05$);与APS-H组比较,APS-H+DMOG组大鼠上述指标变化均逆转($P<0.05$)。**结论**　APS可以通过抑制HIF-1α/VEGF信号通路来抑制PD大鼠腹膜纤维化及血管新生。

关键词　黄芪多糖;缺氧诱导因子-1α/血管内皮生长因子信号通路;腹膜透析;腹膜纤维化;血管生成

Effect and mechanism of *Astragalus* polysaccharide on peritoneal fibrosis and angiogenesis in peritoneal dialysis rats

FENG Xue, PENG Bin, FENG Li, ZHU Shuangyi, HU Xi, XIONG Wei, GAO Zhi (Dept. of Nephrology, Wuhan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430014, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To investigate the effect and mechanism of *Astragalus* polysaccharide (APS) on peritoneal fibrosis and angiogenesis in rats with peritoneal dialysis (PD). **METHODS** Rats were randomly divided into normal control group (Control group), model group (PD group), 70 mg/kg APS group (APS-L group), 140 mg/kg APS group (APS-H group), and 140 mg/kg APS+40 mg/kg hypoxia-inducible factor-1α (HIF-1α) agonist DMOG group (APS-H+DMOG group), with 12 rats in each group. PD rat models were constructed in the last four groups of rats. Administration groups were given APS intragastrically and DMOG intraperitoneally. Control group and PD group were given constant volume of normal saline intragastrically, once a day, for 4 consecutive weeks. After the last medication, the peritoneal ultrafiltration (UF), mass transfer of glucose (MTG), the levels of serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected in rats; peritoneal histomorphology and peritoneal fibrosis (peritoneal thickness and proportion of collagen fiber deposition) were observed; the microvascular density and the expression levels of α-smooth muscle actin (α-SMA), laminin (LN), HIF-1α and vascular endothelial growth factor (VEGF) proteins were detected in peritoneal tissue of rats. **RESULTS** Compared with Control group, the mesothelium of rats in the PD group was loosely arranged and shed, inflammatory cells infiltrated, the peritoneal thickness and proportion of collagen fiber deposition were increased significantly ($P<0.05$). The levels of MTG, Scr and BUN in serum, microvascular density and the expressions of α-SMA, LN, HIF-1α and VEGF proteins were significantly increased, while the level of UF was significantly decreased ($P<0.05$); compared with PD group, the levels of above indexes were significantly reversed in APS-L and APS-H groups ($P<0.05$), and the improvement of APS-H group was better than APS-L group ($P<0.05$). Compared with APS-H group, the levels of above indexes in APS-H+DMOG group were all reversed ($P<0.05$). **CONCLUSIONS** APS inhibits peritoneal fibrosis and angiogenesis in PD rats by inhibiting HIF-1α/VEGF signaling pathway.

KEYWORDS *Astragalus* polysaccharide; HIF-1α/VEGF signaling pathway; peritoneal dialysis; peritoneal fibrosis; angiogenesis

Δ**基金项目** 武汉市医学科研项目(No.WX21D82);武汉市科学技术局知识创新专项(No.2022020801020585)

* **第一作者** 主治医师,硕士。研究方向:中西医结合治疗肾病。E-mail:c3pezna@163.com

\# **通信作者** 主任医师。研究方向:中西医结合治疗肾病。E-mail:banhoug49007@163.com

腹膜透析（peritoneal dialysis，PD）常用于终末期肾病的治疗，全球有11%～15%的终末期肾病患者接受PD治疗，在中国接受PD的人群也在逐年增多[1]。PD的前提是腹膜功能具有完整性，但是随着PD治疗时间的延长，非生理性透析液长期使用，使得患者腹膜通透性随之增加，腹膜超滤功能随之衰竭，最终导致PD治疗失败。其中超滤功能衰竭是终末期肾病患者PD治疗失败的主要原因，而腹膜纤维化及腹膜血管新生在其发生过程中起着重要作用[2]。低氧诱导因子1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）/血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor，VEGF）信号通路参与器官组织纤维化及血管生成进程，抑制HIF-1α/VEGF信号通路可以抑制肾小管上皮细胞凋亡，从而抑制肾脏纤维化[3]。由此推测，HIF-1α/VEGF信号通路也可能参与腹膜纤维化进程。

黄芪多糖（*Astragalus* polysaccharide，APS）是黄芪的主要活性成分，具有抗炎、抗氧化等作用，可以减轻大鼠肾组织的炎症反应，改善肾组织纤维化程度[4]，但其具体机制尚不明确。有研究显示，APS可通过抑制HIF-1α、VEGF表达，减少肺小动脉胶原纤维沉积面积，改善低氧诱导的肺动脉高压小鼠肺血管重构[5]。基于此，本研究考察了APS对PD大鼠腹膜纤维化和血管生成的影响，并基于HIF-1α/VEGF信号通路研究其作用机制，以期为PD的治疗提供理论依据。

1 材料

1.1 主要仪器

本研究所使用的主要仪器包括TBA-2000FR型全自动生化分析仪（日本Toshiba公司）、BX51型显微镜（日本Olympus公司）等。

1.2 主要药品与试剂

APS对照品（批号R014309-100g，纯度70%）购自上海易恩化学技术有限公司；HIF-1α激动剂二甲基乙二酰氨基乙酸（DMOG，货号HY-15893，纯度99.77%）购自美国MCE公司；PD液（含2.5%葡萄糖）购自广州百特医疗用品有限公司；苏木精-伊红（HE）染色试剂盒（批号20200115）购自北京索莱宝科技有限公司；血清肌酐（serum creatinine，Scr）、尿素氮（blood urea nitrogen，BUN）试剂盒（批号分别为YS04392B、YS06475B）均购自上海雅吉生物科技有限公司；Masson试剂盒（批号HR8326-EIM）购自北京百奥莱博科技有限公司；兔源α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）单克隆抗体（批号19245）购自美国CST公司；兔源HIF-1α、VEGF单克隆抗体（批号分别为sc-13515、sc-7269）均购自美国Santa Cruz公司；兔源层粘连蛋白（laminin，LN）单克隆抗体（批号LM-0821R）购自上海联迈生物工程有限公司；兔源甘油醛-3-磷酸脱氢酶（GAPDH）、血小板内皮细胞黏附分子1（又称CD31）单克隆抗体和辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔IgG（H&L）二抗（批号分别为ab181602、ab182981、ab6702）均购自英国Abcam公司。

1.3 实验动物

SPF级SD雄性大鼠65只，体重200～250 g，购自湖北贝恩特生物科技有限公司，生产许可证号为SCXK（鄂）2021-0027。大鼠饲养环境：温度22～24 ℃，相对湿度50%～60%，正常光照，自由摄食饮水。本研究已获得武汉华联科生物技术有限公司动物伦理委员会审批，伦理批件号为HLK-202203213。

2 方法

2.1 分组、建模与给药

大鼠适应性喂养1周后，取12只作为正常对照组（Control组），其他53只进行造模处理：行5/6肾切除术，术后1周检测Scr和BUN水平显著高于正常大鼠后，在大鼠右下腹靠近腹股沟中点处腹腔注射1.5%PD液100 mL/（kg·d），构建PD大鼠模型，以PD管冲洗通畅判定为PD造模成功[6]。正常大鼠腹腔注射等体积生理盐水。造模期间，大鼠死亡5只。将48只造模成功的大鼠随机分为模型组（PD组）、70 mg/kg APS组（APS-L组）、140 mg/kg APS组（APS-H组）、140 mg/kg APS+40 mg/kg DMOG组（APS-H+DMOG组）[7－8]，每组12只。各给药组大鼠腹腔注射PD液同时灌胃相应剂量的APS及腹腔注射相应剂量的DMOG，Control组和PD组大鼠灌胃等体积生理盐水。每天给药1次，连续4周。

2.2 腹膜功能检测

各组大鼠末次给药后，腹腔注射4.25%葡萄糖PD液25 mL，取0、4 h大鼠尾静脉血，测定血液中葡萄糖浓度。4 h后麻醉大鼠处死，抽吸腹腔液体计量，再打开腹腔，称量干净纱布质量，再用纱布收集腹腔内未抽净的液体计量。按下式计算大鼠腹膜超滤量（peritoneal ultrafiltration，UF）和葡萄糖转运量（mass transfer of glucose，MTG）：UG＝（纱布吸水后的质量－纱布的质量）×1 mL/g+腹腔抽吸量－腹腔注射量；MTG＝（0 h葡萄糖浓度×PD液注入体积）－（4 h葡萄糖浓度×PD液注入体积）[9]。

2.3 血清中Scr和BUN水平检测

取“2.2”项下麻醉处死前各组大鼠眼眶后静脉丛血，离心后取上清液，按试剂盒说明书方法操作，使用全自动生化分析仪检测血清中Scr和BUN水平。

2.4 腹膜组织病理学观察

每组取6只大鼠的腹膜组织，用4%多聚甲醛固定，制作石蜡切片。石蜡切片行HE染色，封片后使用显微镜观察各组大鼠腹膜组织病理变化。石蜡切片行Masson染色，封片后使用光学显微镜观察各组大鼠腹膜组织纤维化变化；每个切片随机选择5个视野计算腹膜厚度及胶原纤维沉积占比。

2.5 腹膜组织微血管密度及α-SMA、LN蛋白表达检测

取“2.4”项下石蜡切片，脱蜡复水后，加入CD31、α-SMA、LN一抗（稀释比例分别为1∶50、1∶1 000、1∶500），4 ℃孵育；随后加入二抗（稀释比例为1∶2 000），室温孵育，行DAB、苏木精染色，漂洗后，干燥封片，使用显微镜观察并采集图片。显微镜下观察CD31的染色情况并计数被染色的阳性微血管数，以5个视野阳性微血管数的均值为微血管密度。使用Image J软件分析，以光密度值表示α-SMA、LN蛋白的表达水平。

2.6 腹膜组织中HIF-1α/VEGF信号通路相关蛋白检测

取各组剩余6只大鼠的腹膜组织，研磨后离心，取上清液，检测蛋白浓度，煮沸变性，电泳分离，转膜，封闭，加入HIF-1α、VEGF、GAPDH一抗（稀释比例分别为1∶500、1∶500、1∶1 000），4 ℃孵育；加入二抗（稀释比例为1∶2 000），室温孵育，再加入ECL共孵育，曝光显影。使用Image J软件采集图像并分析条带灰度值，以目的蛋白与内参蛋白（GAPDH）的灰度值比值表示目的蛋白的表达水平。

2.7 统计学处理

采用SPSS 20.0软件进行分析。实验数据以$\bar{x}\pm s$表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用LSD-t检验。检验水准$\alpha=0.05$。

3 结果

3.1 APS对大鼠腹膜UF和MTG的影响

与Control组比较，PD组大鼠腹膜UF显著降低，MTG显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠腹膜UF均显著升高，MTG均显著降低（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜UF显著降低，MTG显著升高（$P<0.05$）。结果见表1。

3.2 APS对大鼠血清中Scr和BUN水平的影响

与Control组比较，PD组大鼠血清中Scr和BUN水平均显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠血清中Scr和BUN水平均显著降低（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠血清中Scr和BUN水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见表2。

表1 各组大鼠腹膜UF和MTG的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	UF/mL	MTG/（mmoL/kg）
Control组	16.35±1.85	11.23±1.20
PD组	5.16±0.74[a]	20.56±2.13[a]
APS-L组	8.74±0.93[b]	17.38±1.82[b]
APS-H组	14.65±1.54[bc]	12.24±1.25[bc]
APS-H+DMOG组	10.67±1.16[d]	16.54±1.71[d]

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$；c：与APS-L组比较，$P<0.05$；d：与APS-H组比较，$P<0.05$。

表2 各组大鼠血清中Scr和BUN水平的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=12$）

组别	Scr/（μmol/L）	BUN/（mmol/L）
Control组	30.22±2.76	4.32±0.33
PD组	86.74±7.64[a]	9.76±0.89[a]
APS-L组	62.17±5.51[b]	7.34±0.63[b]
APS-H组	38.52±3.12[bc]	5.16±0.46[bc]
APS-H+DMOG组	55.31±4.83[d]	6.45±0.57[d]

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$；c：与APS-L组比较，$P<0.05$；d：与APS-H组比较，$P<0.05$。

3.3 APS对大鼠腹膜组织病理变化的影响

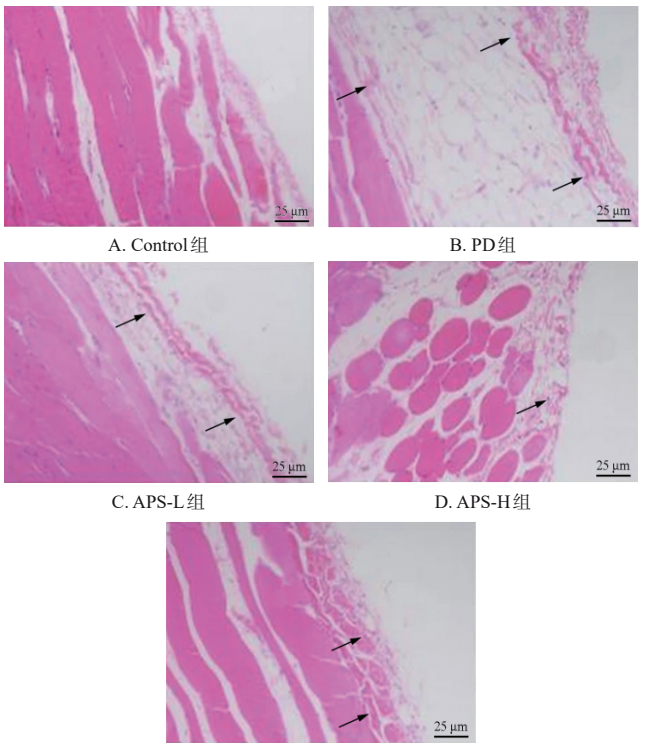
Control组大鼠腹膜组织间皮细胞排列整齐、紧密；与Control组比较，PD组大鼠腹膜组织结构松散，腹膜间皮细胞脱落，腹膜层及间皮下基质增厚，大量成纤维样细胞及单核、巨噬细胞浸润，纤维素样物质沉积；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠只有少部分腹膜间皮细胞排列不整齐并有脱落，腹膜组织腹膜层及间皮下基质增厚减少，细胞浸润减少；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜组织松散，间皮细胞脱落增多，腹膜层及间皮下基质增厚，细胞浸润增多。结果见图1。

3.4 APS对大鼠腹膜组织纤维化的影响

与Control组比较，PD组大鼠腹膜厚度和胶原纤维沉积占比均显著增加（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠腹膜厚度和胶原纤维沉积占比均显著减少（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜厚度和胶原纤维沉积占比均显著增加（$P<0.05$）。结果见图2和表3。

3.5 APS对大鼠腹膜组织微血管密度的影响

与Control组比较，PD组大鼠腹膜组织微血管密度显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠腹膜组织微血管密度均显著降低（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜组织微血管密度显著升高（$P<0.05$）。结果见图3和表4。



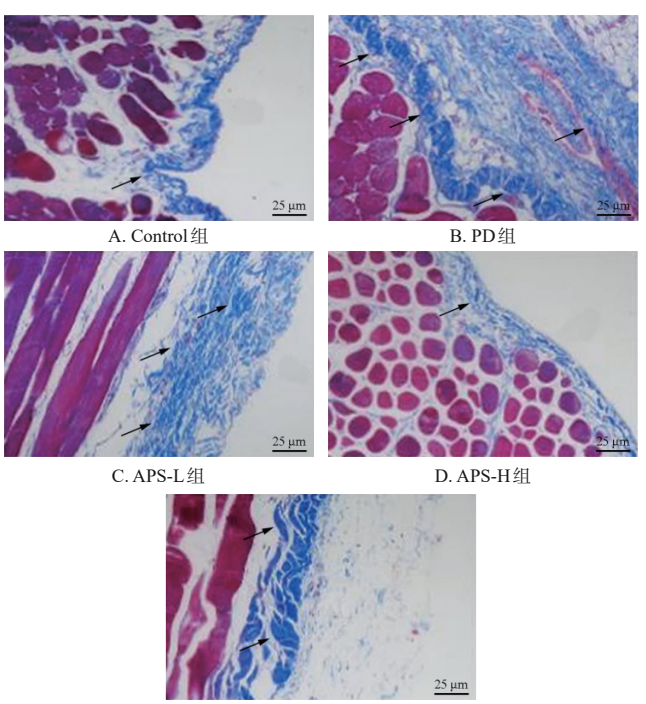
A. Control组　B. PD组

C. APS-L组　D. APS-H组

E. APS-H+DMOG组

→：病变部位。

图1　各组大鼠腹膜组织病理形态显微镜图（HE染色）



A. Control组　B. PD组

C. APS-L组　D. APS-H组

E. APS-H+DMOG组

→：胶原纤维沉积。

图2　各组大鼠腹膜组织纤维化显微图（Masson染色）

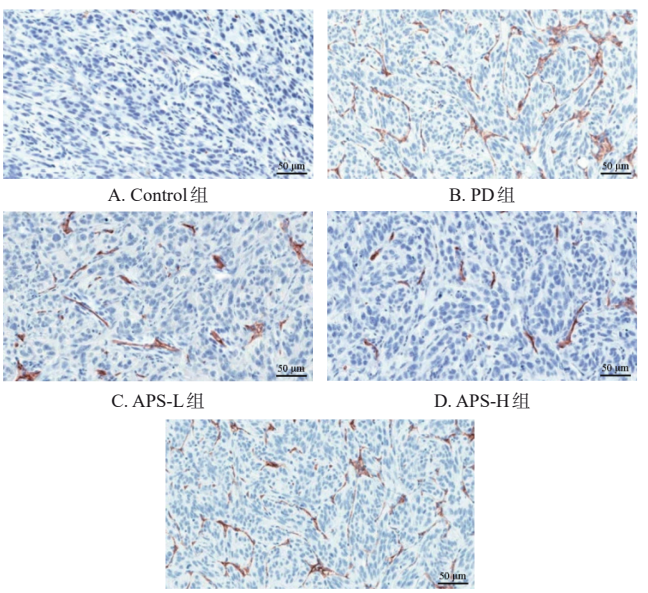
3.6　APS对大鼠腹膜组织中α-SMA、LN蛋白表达的影响

与Control组比较，PD组大鼠腹膜组织中α-SMA、LN蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠腹膜组织中α-SMA、LN蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜组织中α-SMA、LN蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见图4和表4。

表3　各组大鼠腹膜厚度、胶原纤维沉积占比的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	腹膜厚度/μm	胶原纤维沉积占比/%
Control组	8.67±0.92	0.17±0.02
PD组	36.68±3.27[a]	0.85±0.09[a]
APS-L组	28.32±2.33[b]	0.61±0.06[b]
APS-H组	16.34±1.49[bc]	0.26±0.03[bc]
APS-H+DMOG组	26.17±2.21[d]	0.52±0.05[d]

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$；c：与APS-L组比较，$P<0.05$；d：与APS-H组比较，$P<0.05$。



A. Control组　B. PD组

C. APS-L组　D. APS-H组

E. APS-H+DMOG组

图3　各组大鼠腹膜组织微血管的显微镜图（免疫组化染色）

表4　各组大鼠腹膜组织微血管密度和α-SMA、LN蛋白表达的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	微血管密度/（个/视野）	α-SMA光密度值	LN光密度值
Control组	0	0.036±0.004	0.021±0.002
PD组	15.50±7.32[a]	0.089±0.009[a]	0.076±0.008[a]
APS-L组	11.17±5.21[b]	0.066±0.007[b]	0.059±0.006[b]
APS-H组	6.33±3.17[bc]	0.043±0.004[bc]	0.032±0.003[bc]
APS-H+DMOG组	13.83±6.19[d]	0.059±0.006[d]	0.047±0.005[d]

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$；c：与APS-L组比较，$P<0.05$；d：与APS-H组比较，$P<0.05$。

3.7　APS对大鼠腹膜组织中HIF-1α/VEGF信号通路相关蛋白表达的影响

与Control组比较，PD组大鼠腹膜组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）；与PD组比较，APS-L组、APS-H组大鼠腹膜组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达水平均显著降低（$P<0.05$），且APS-H组改善效果优于APS-L组（$P<0.05$）；与APS-H组比较，APS-H+DMOG组大鼠腹膜组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达水平均显著升高（$P<0.05$）。结果见图5和表5。

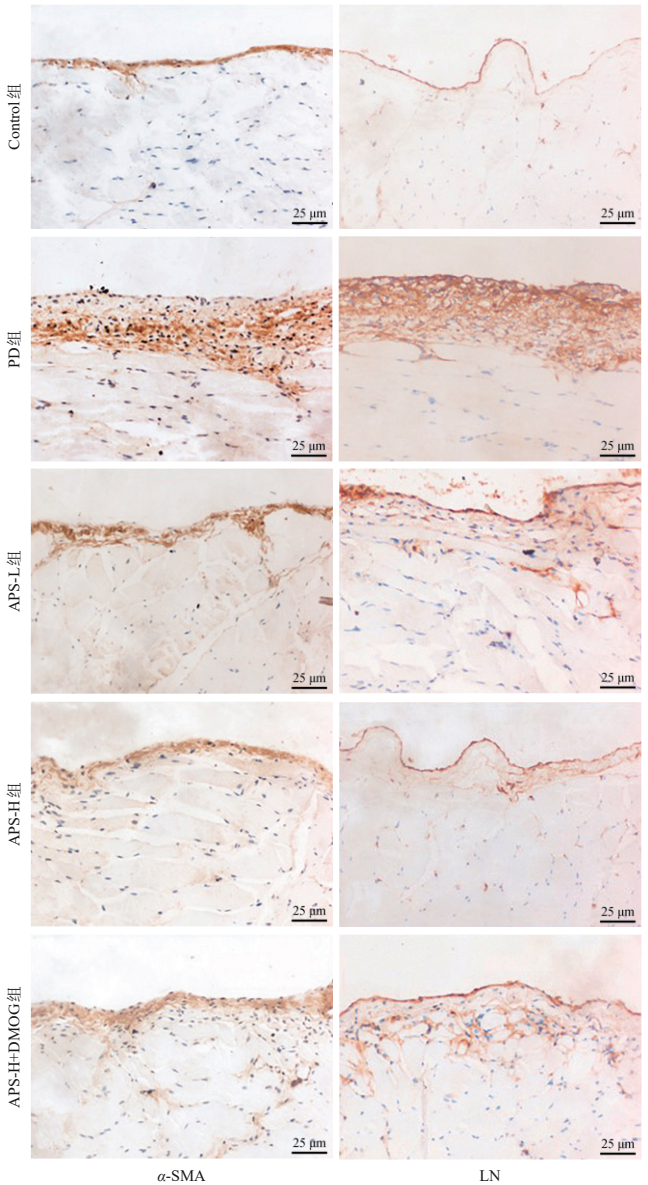


图4　各组大鼠腹膜组织中α-SMA、LN蛋白表达的显微镜图（免疫组化染色）

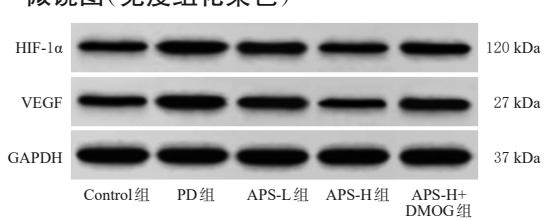


图5　各组大鼠腹膜组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达的电泳图

表5　各组大鼠腹膜组织中HIF-1α、VEGF蛋白表达的检测结果（$\bar{x}\pm s$，$n=6$）

组别	HIF-1α	VEGF
Control组	0.48±0.06	0.53±0.03
PD组	0.89±0.04[a]	0.96±0.03[a]
APS-L组	0.73±0.05[b]	0.78±0.06[b]
APS-H组	0.52±0.02[bc]	0.57±0.06[bc]
APS-H+DMOG组	0.66±0.03[d]	0.71±0.07[d]

a：与Control组比较，$P<0.05$；b：与PD组比较，$P<0.05$；c：与APS-L组比较，$P<0.05$；d：与APS-H组比较，$P<0.05$。

4　讨论

PD主要是利用腹膜生物半透膜特性清除体内代谢产物和超滤水分，维持电解质和酸碱平衡。长期使用PD液特别是含有高浓度葡萄糖的PD液可使腹膜的结构和功能发生改变，导致透析效能降低、超滤失败。本研究结果显示，APS可以增加PD大鼠腹膜UF，减少MTG和血清中Scr、BUN水平，从而抑制腹膜纤维化及血管新生。

腹膜纤维化是导致超滤衰竭的主要原因之一，而腹膜结构基础的间皮细胞是影响腹膜纤维化的关键。研究显示，α-SMA表达增加可以导致腹膜纤维化发生，抑制腹膜间皮分泌α-SMA可以延缓腹膜间皮细胞转分化，从而防治腹膜纤维化[10]。LN为细胞外基质的主要成分，也是胶原形成过程的中间产物，参与体内纤维化进程，其水平也可以间接反映体内纤维化的程度。研究显示，降低LN蛋白表达水平可以阻止肾间质成纤维细胞的激活，抑制肾纤维化的发生[11]。本研究结果显示，APS可以下调α-SMA、LN蛋白表达，从而防治腹膜纤维化。

血管新生是在原有血管基础上出芽、套叠增生而成，参与机体的生长发育、组织修复、肿瘤形成等生理病理进程。新生的腹膜血管可以增大腹膜毛细血管的交换面积，加速腹膜吸收葡萄糖的速度，导致腹腔渗透浓度梯度消失加快、腹膜超滤减少，致使体内的水分及尿液中毒素物质不能及时清除，严重时可能造成心脏超负荷，甚至危及生命[12]。HIF-1α是血管生成的启动因子，可以诱导血管生成；VEGF是内皮细胞特异性生长因子，可以诱导内皮细胞增殖、分化与迁移，修复损伤，促使血管新生，保持血管壁通透性与完整性等，是血管新生的标志性指标；另外*VEGF*是HIF-1α主要靶基因之一，在缺氧条件下，可被HIF-1α迅速诱导活化。研究显示，下调VEGF的表达可以抑制大鼠肾脏病理性血管新生从而减轻纤维化损伤[13]；抑制HIF-1α/VEGF信号通路可以降低关节炎大鼠炎症水平，抑制相关蛋白的表达，减缓血管的扩张及新生[14]。本研究结果显示，APS可以抑制HIF-1α、VEGF蛋白表达，从而抑制腹膜血管新生及腹膜纤维化；而作为HIF-1α激动剂的DMOG可以逆转APS对腹膜血管新生及腹膜纤维化的抑制作用。

综上所述，APS可以通过抑制HIF-1α/VEGF信号通路来抑制PD大鼠腹膜纤维化及血管新生。

参考文献

[1] ROUMELIOTIS S, DOUNOUSI E, SALMAS M, et al. Unfavorable effects of peritoneal dialysis solutions on the peritoneal membrane: the role of oxidative stress[J]. Biomolecules, 2020, 10(5): 768.

[2] PARIKOVA A, HRUBA P, KREJCIK Z, et al. Peritoneal

dialysis induces alterations in the transcriptome of peritoneal cells before detectible peritoneal functional changes [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2020, 318(1): F229-F237.

[3] 周珊珊,艾中柱,李伟男,等. 大黄抗肾脏纤维化的网络药理学及其活性成分的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志,2020,26(10):163-172.
ZHOU S S, AI Z Z, LI W N, et al. Active components and mechanism of Rhei Radix Et Rhizoma on renal fibrosis based on network pharmacology[J]. Chin J Exp Tradit Med Formulae, 2020, 26(10): 163-172.

[4] 倪慧明,董哲毅,陈香美. 黄芪主要活性成分对糖尿病肾病的疗效机制研究进展[J]. 解放军医学杂志,2021,46(3):294-299.
NI H M, DONG Z Y, CHEN X M. Research progress of the curative effects of main active components of *Astragalus membranaceus* in treatment of diabetic nephropathy [J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2021, 46(3): 294-299.

[5] 邓海艳,鲁美丽,王洪新. 黄芪多糖对低氧诱导肺动脉高压小鼠肺血管重构的保护作用[J]. 陆军军医大学学报,2022,44(11):1112-1118.
DENG H Y, LU M L, WANG H X. Protective effect of *Astragalus* polysaccharide protects mice against pulmonary vascular remodeling after hypoxia-induced pulmonary hypertension[J]. J Army Med Univ, 2022, 44(11): 1112-1118.

[6] 杨波,王孟孟,孙林,等. 扶肾方对尿毒症腹膜透析大鼠腹膜功能及VEGF、TNF-α、IL-12、IFN-γ的影响[J]. 中国比较医学杂志,2021,31(4):15-20.
YANG B, WANG M M, SUN L, et al. Effect of Fushen recipe on peritoneal function and VEGF, TNF-α, IL-12, IFN-γ in uremic peritoneal dialysis rats[J]. Chin J Comp Med, 2021, 31(4): 15-20.

[7] 杨洁珂,王丽,于千惠,等. 黄芪多糖对小鼠慢性肾功能衰竭保护作用的机制研究[J]. 天津医药,2021,49(7):713-718.
YANG J K, WANG L, YU Q H, et al. The protective effect of *Astragalus* polysaccharides on chronic renal failure in mice[J]. Tianjin Med J, 2021, 49(7): 713-718.

[8] 王玉龙,滕文彬,单跃,等. HIF-1α激动剂或拮抗剂对脓毒症大鼠肠道黏膜通透性的影响[J]. 基础医学与临床,2021,41(11):1618-1623.
WANG Y L, TENG W B, SHAN Y, et al. Effects of HIF-1α agonist or inhibitor on intestinal mucosal permeability in rats with sepsis[J]. Basic Clin Med, 2021, 41(11): 1618-1623.

[9] 甘林望,张丽玲,黄焱,等. 姜黄素调控TGF-β1/Smad信号通路改善大鼠腹膜透析相关腹膜纤维化及机制研究[J]. 临床肾脏病杂志,2023,23(2):129-135.
GAN L W, ZHANG L L, HUANG Y, et al. Curcumin regulated TGF-β1/Smad signaling pathway for improving peritoneal fibrosis related to peritoneal dialysis in rats and understanding its mechanism[J]. J Clin Nephrol, 2023, 23(2): 129-135.

[10] 王玉浔,安雅臣,蒋艳茹,等. 肾康注射液对腹膜纤维化小鼠E-cadherin和α-SMA动态表达的影响[J]. 中国新药杂志,2018,27(2):195-202.
WANG Y X, AN Y C, JIANG Y R, et al. Experimental study of the effects of SKI on peritoneal fibrosis relating to peritoneal dialysis[J]. Chin J N Drugs, 2018, 27(2): 195-202.

[11] 方媛,张蓓蓓,黄辉,等. 基于剪切波弹性成像技术评价潜阳育阴颗粒改善阴虚阳亢型老年高血压早期肾损害的临床研究[J]. 南京中医药大学学报,2022,38(4):285-290.
FANG Y, ZHANG B B, HUANG H, et al. Clinical study based on shear wave elastography to evaluate the efficacy of Qianyang Yuyin Granules in reducing early renal damage in the hypertensive elderly with the syndrome of yin deficiency and yang hyperactivity[J]. J Nanjing Univ Tradit Chin Med, 2022, 38(4): 285-290.

[12] 孙林,庞博,佟雪,等. 腹膜透析相关腹膜血管新生的研究进展[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(6):550-553.
SUN L, PANG B, TONG X, et al. Research progress in the peritoneal angiogenesis related to peritoneal dialysis [J]. Chin J Pract Intern Med, 2021, 41(6): 550-553.

[13] 杨汉继,郝娟,张雨轩,等. 依普利酮通过下调VEGF表达抑制UUO模型大鼠对侧肾脏血管新生并减轻肾脏纤维化[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(4):688-695.
YANG H J, HAO J, ZHANG Y X, et al. Eplerenone inhibits angiogenesis and fibrosis in contralateral kidney of UUO rats via down-regulating VEGF expression[J]. Chin J Pathophysiol, 2021, 37(4): 688-695.

[14] 李达,姜泉,唐晓颇,等. 基于HIF-1α/CXCL12/CXCR4/VEGF信号通路探索中药复方调控CIA大鼠滑膜血管新生的机制[J]. 中国中医基础医学杂志,2023,29(4):604-610.
LI D, JIANG Q, TANG X P, et al. Mechanism of Chinese herbal compound regulating synovial angiogenesis in CIA rats based on HIF-1α/CXCL12/CXCR4/VEGF signal pathway[J]. J Basic Chin Med, 2023, 29(4): 604-610.

(收稿日期:2023-10-07 修回日期:2024-03-01)
(编辑:邹丽娟)