

丹参川芎嗪注射液通过氧化应激反应对心肾综合征大鼠心肾损伤的影响

杨 军¹, 许 波¹, 蒲 阳¹, 李 熠¹, 王 华², 李 蓉³, 赵 巍⁴

1. 阆中市人民医院 心血管内科, 四川 阆中 637400

2. 四川大学华西医院 心内科, 四川 成都 610000

3. 成都市中西医结合医院 肾内科, 四川 成都 610000

4. 天津中医药大学第一附属医院 肾内科, 天津 300000

摘要: 目的 探究丹参川芎嗪注射液对心肾综合征(CRS)大鼠心肾损伤及氧化应激反应的影响。方法 按照随机数字表法将大鼠分为假手术组、模型组、卡托普利(阳性药, 13.0 mg/kg)组以及丹参川芎嗪低、中、高剂量(0.4、1.0、2.0 mL/kg)组, 假手术组仅暴露肾脏, 不切除右肾及结扎左肾分支动脉, 其余组采用永久性结扎大鼠冠状动脉左前降支1周后行3/4肾脏切除方法建立大鼠急性CRS模型。苏木精-伊红(HE)染色观察心脏、肾脏组织病理变化; 化学比色法检测各组大鼠血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)水平; ELISA法检测血清脑钠肽(BNP)水平以及心脏、肾脏组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-px)水平。结果 与假手术组比较, 模型组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平以及心脏、肾脏组织中MDA含量均显著升高($P < 0.05$), 心脏、肾脏组织中SOD、GSH-px活性显著降低($P < 0.05$), 同时可见心肌细胞肥大、排列紊乱, 部分肾小管扩张, 肾小球增大、结构模糊, 刷状缘脱落; 与模型组比较, 丹参川芎嗪低、中、高剂量组和卡托普利组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平以及心脏、肾脏组织中MDA含量均显著降低($P < 0.05$), 心脏、肾脏组织中SOD、GSH-px活性显著升高($P < 0.05$), 同时心脏、肾脏组织病理损伤程度明显改善, 并呈剂量相关性。结论 丹参川芎嗪注射液可有效改善CRS诱导的心肾损伤, 可能与氧化应激反应密切相关。

关键词: 丹参川芎嗪; 心肾综合征; 心肾损伤; 氧化应激反应

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)05-0847-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.05.009

Effect of Danshen and Ligustrazine Injection on cardiorenal injury in rats with cardiorenal syndrome through oxidative stress

YANG Jun¹, XU Bo¹, PU Yang¹, LI Yi¹, WANG Hua², LI Rong³, ZHAO Wei⁴

1. Department of cardiovascular medicine, Langzhong People's Hospital, Sichuan Province 637400, China

2. Department of Cardiology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610000, China

3. Department of Nephrology, Chengdu Integrative Hospital, Chengdu 610000, China

4. Department of Nephrology, First Teaching Hospital of Tianjin University of TCM, Tianjin 300000, China

Abstract: Objective To investigate the effects of Danshen Chuanxiongqin Injection on cardiorenal injury and oxidative stress in rats with cardiorenal syndrome (CRS). **Methods** Rats were divided into sham operation group, model group, Danshen Chuanxiongqin Injection low, medium and high dose groups and captopril group according to random number table method. The acute CRS rat model was established by 3/4 nephrectomy at one week after permanent ligation of left anterior descending coronary artery in rats. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of heart and kidney tissues. Serum Scr and BUN levels were detected by chemical colorimetry. Serum BNP level and SOD, GSH-px and MDA levels in heart and kidney tissues were detected by ELISA. **Results** Compared with sham-operated group, the levels of serum Scr, BUN and BNP and the content of MDA in heart and kidney tissues in model group were significantly increased ($P < 0.05$), the activities of SOD and GSH-px in heart and kidney were significantly decreased ($P < 0.05$). at the same time, cardiomyocyte hypertrophy, disordered arrangement, dilatation of some renal tubules, enlargement of glomerulus, blurred structure and brush-like edge shedding were observed. Compared with model group, the levels of serum Scr, BUN, BNP and the content of MDA in heart and kidney of rats in

收稿日期: 2019-10-12

第一作者: 杨 军, 研究方向为中西医结合急危重症、肾病理论及临床研究。E-mail: zyf1983404@163.com

low, medium and high dose groups of Danshen Chuanxiongqin Injection and captopril groups were significantly lower ($P < 0.05$), the activities of SOD and GSH-px in heart and kidney increased significantly ($P < 0.05$), at the same time, the degree of pathological damage of heart and kidney was significantly improved, which were in dose-dependent manners. **Conclusions** Danshen Chuanxiongqin Injection can effectively improve CRS-induced heart and kidney injury, which may be closely related to oxidative stress.

Key words: Danshen Chuanxiongqin Injection; cardiorenal syndrome; heart and kidney injury; oxidative stress response

心肾综合征(cardiorenal syndrome, CRS)是心脏和肾脏中其一器官功能障碍常影响另一器官,最终导致两个器官共同损害的临床综合征,发病率、死亡率逐渐增长,发病机制复杂,临床表现多样,治疗仍较为棘手^[1]。曹式丽教授曾从“血不利则为水”的理论渊源对CRS的发病机制进行研究,认为周身气血津液均通过经脉流经肾脏,从而导致各种疾病及病理产物随着气血津液循经传入肾络,肾络易瘀易滞的基础上,造成肾小球高凝、高黏及高灌注,最终导致间质纤维化、微血栓形成,促进肾络淤阻加重^[2]。

丹参川芎嗪注射液是一种以盐酸川芎嗪和丹参素为主要组分的复方制剂,在活血化瘀、通经止痛、微循环、抗氧化等方面发挥重要作用,常被用于冠心病、心肌梗死、脑血栓、急性脑梗死等心脑血管疾病临床治疗,并在慢性阻塞性肺病、糖尿病肾病等其他疾病中也具有显著疗效^[3-5]。研究表明,氧化应激反应与糖尿病、阿尔茨海默氏病等许多疾病的发生发展密切相关,并且药物诱导的氧化应激可发生在肝、肾、神经系统、心血管系统等多个组织和器官系统中^[6-8]。目前丹参川芎嗪治疗CRS的作用机制尚未见报道,本研究通过建立大鼠急性CRS模型,观察丹参川芎嗪对大鼠心肾损伤及氧化应激反应的影响,以初步探究丹参川芎嗪治疗CRS的作用机制,从而为其临床应用提供理论依据。

1 材料

1.1 实验动物

SPF清洁级健康大鼠90只,10~12周龄,体重(240±10)g,由北京生命科学研究动物实验中心提供,动物使用许可证为SYXK(京)2017-0002,本研究所有动物实验操作完全遵守动物伦理保护法,并经本院动物伦理委员会批准同意,批号为IACUC-01(20160917)。

1.2 试剂与主要仪器

丹参川芎嗪注射液,购自贵州拜特制药有限公司,批准文号H52020959,规格5 mL,生产批号20171019;卡托普利注射液(开富林),购自江苏常

州制药厂有限公司,批准文号H10970293,规格1 mL:25 mg,生产批号20171104;血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-px)试剂盒,购自南京建成生物工程研究所;脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)ELISA试剂盒,购自上海西唐生物科技有限公司。尼康SMZ745光学显微镜,购自上海普赫生物科技有限公司;日立7600全自动生化分析仪,购自北京泰林东方商贸有限公司;iMark酶标仪,购自美国Bio-Red公司。

2 方法

2.1 分组与建模

参考文献方法^[9]采用永久性结扎大鼠冠状动脉左前降支1周后行3/4肾脏切除方法建立大鼠CRS模型,具体操作如下:大鼠经麻醉、消毒后,暴露心脏、心大动脉,然后永久性结扎前降支近中段,回纳心脏后逐层缝合,即完成心肌梗死造模;假手术组在相同位置只挂线不结扎。1周后,大鼠经麻醉、消毒,依次暴露腹腔、肾门,永久性结扎右侧肾动脉、肾静脉和输尿管,并切除右肾,接着暴露左肾,永久性结扎该肾肾动脉两条大分支中的一条,回纳左肾及腹部脏器后逐层缝合,即完成3/4肾脏切除造模;假手术组仅暴露肾脏,不切除右肾及结扎左肾分支动脉。

2.2 给药与取样

将90只大鼠按照随机数字表法分为6组,分别为假手术组、模型组、卡托普利(阳性药,13.0 mg/kg)组及丹参川芎嗪低、中、高剂量(0.4、1.0、2.0 mL/kg, 0.4 mL/kg剂量为临床等效剂量)组,每组15只。假手术组进行假手术操作,其余组均造模。造模成功第2天开始,丹参川芎嗪低、中、高剂量组分别ip给予丹参川芎嗪注射液0.4、1.0、2.0 mL/kg,注射体积为2 mL,卡托普利组ip 2 mL卡托普利注射液(13.0 mg/kg),假手术组和模型组大鼠ip等体积生理盐水溶液,每天1次,连续2周。

给药结束后,剩余大鼠(剔除死亡大鼠)中每组随机取10只戊巴比妥钠ip麻醉后,腹主动脉采血并分离血清,-80℃保存;剪取部分心脏、肾脏组织于4%福尔马林溶液固定,部分称质量后制备心脏、肾脏组织匀浆。

2.3 HE染色观察大鼠心脏、肾脏组织病理学变化

把已固定好的心脏、肾脏组织进行包埋制备石蜡切片,然后将组织切片经二甲苯脱蜡、递减浓度乙醇溶液至水洗进行复水,接着于苏木素溶液中浸染10 min,伊红溶液中复染5 min,再经递增浓度乙醇溶液脱水、二甲苯透明后,中性树脂胶封片,最后晾干后置于显微镜下观察、拍照。

2.4 各组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平的检测

取各组大鼠血清,按照试剂盒说明书步骤,采用全自动生化分析仪检测血清Scr、BUN水平;采用ELISA法检测血清BNP水平。

2.5 ELISA法检测大鼠心脏、肾脏组织中SOD、GSH-px、MDA水平

取各组大鼠心脏、肾脏组织匀浆,按照试剂盒说明书进行SOD、GSH-px活性及MDA含量测定。

2.6 统计学分析

本研究所得数据均采用SPSS 22.0软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-*q*检验。

3 结果

3.1 丹参川芎嗪对大鼠心脏、肾脏组织病理变化的影响

各组大鼠心脏组织HE染色结果显示,假手术组大鼠心肌组织形态正常,排列整齐;模型组大鼠心肌细胞肥大、排列紊乱,细胞间质可见局灶性纤维化及炎性细胞浸润;与模型组比较,丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠心肌组织病理损伤程度明显改善,并随丹参川芎嗪浓度增加,心肌组织病理损伤程度逐渐降低。见图1。

各组大鼠肾脏组织HE染色结果显示,假手术组大鼠肾脏组织未见明显异常;模型组大鼠可见肾小管区大量炎性细胞浸润,部分肾小管扩张,肾小球增大、结构模糊,刷状缘脱落;与模型组比较,丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠肾脏组织病理损伤程度明显改善,并随丹参川芎嗪浓度增加,肾脏组织病理损伤程度逐渐降低。见图2。

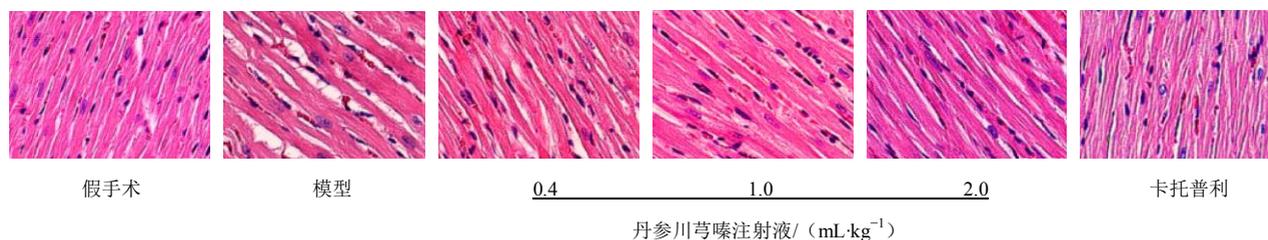


图1 各组大鼠心脏组织病理变化(HE染色,400×)

Fig. 1 Pathological changes of heart tissue in each group (HE staining, 400×)

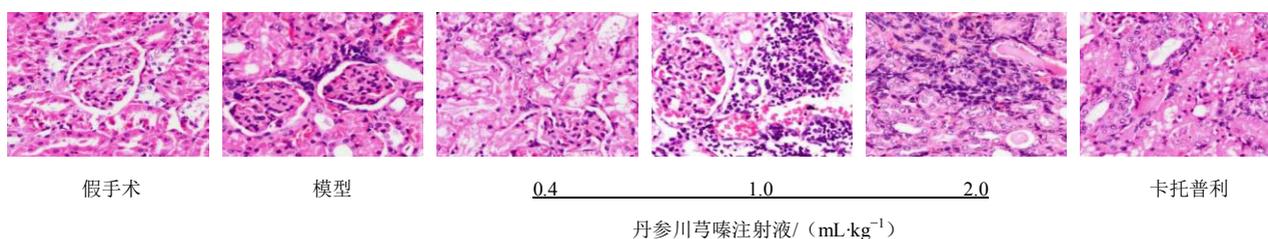


图2 各组大鼠肾脏组织病理变化(HE染色,400×)

Fig. 2 Pathological changes of kidney in each group (HE staining, 400×)

3.2 丹参川芎嗪对大鼠血清Scr、BUN、BNP的影响

与假手术组比较,模型组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平明显降低,且呈剂量相关性,差异有

统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

3.3 丹参川芎嗪对大鼠心脏组织中SOD、GSH-px、MDA的影响

与假手术组比较,模型组大鼠心脏组织中SOD、GSH-px活性明显降低,MDA含量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,丹参

表1 丹参川芎嗪对大鼠血清Scr、BUN、BNP的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 1 Effect of Danshen and Ligustrazine on serum Scr, BUN and BNP in rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	Scr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	BUN/(mmol·L ⁻¹)	BNP/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
假手术	—	35.24±3.12	6.27±0.51	14.72±2.14
模型	—	68.43±5.45 [*]	11.04±0.64 [*]	40.58±4.23 [*]
丹参川芎嗪	0.4	60.17±3.15 [#]	10.46±0.47 [#]	35.34±3.76 [#]
	1.0	53.36±4.31 [#]	9.32±0.53 [#]	30.04±2.89 [#]
	2.0	46.52±3.26 [#]	8.42±0.39 [#]	24.86±3.46 [#]
卡托普利	13.0	44.38±2.93 [#]	7.92±0.45 [#]	23.52±2.69 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs sham group; [#] $P < 0.05$ vs model group

川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠心脏组织中SOD、GSH-px活性明显升高,MDA含量明显降低,且呈剂量相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表2。

3.4 丹参川芎嗪对大鼠肾脏组织中SOD、GSH-px、MDA的影响

与假手术组比较,模型组大鼠肾脏组织中SOD、GSH-px活性明显降低,MDA含量明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠肾脏组织中SOD、GSH-px活性明显升高,MDA含量明显降

低,且呈剂量相关性,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

4 讨论

心脏与肾脏是人体重要的两个器官,在参与循环代谢、维护内部稳定、调节生理功能等方面均发挥重要作用。研究显示^[10],心脏和肾脏关系密切,常相互影响导致同时损伤,而CRS作为心、肾功能衰竭交互作用的表现,发病率、死亡率较高,患者预后极差,目前临床仍无有效治疗措施。目前已经公认CRS共分为5个亚型,临床上以慢性最为常见,以尿少、厌食、呕吐、水肿、乏力、腹胀等为主要症状。

表2 丹参川芎嗪对大鼠心脏组织中SOD、GSH-px、MDA的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Table 2 Effect of Danshen and Ligustrazine on SOD, GSH-px and MDA in rat heart ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GSH-px/(U·mg ⁻¹)	MDA/(mmol·mg ⁻¹)
假手术	—	74.46±7.19	18.82±1.37	5.28±1.52
模型	—	53.25±5.35 [*]	10.56±1.21 [*]	9.54±0.74 [*]
丹参川芎嗪	0.4	58.37±5.01 [#]	12.23±0.87 [#]	8.56±0.37 [#]
	1.0	63.16±4.38 [#]	15.09±0.75 [#]	7.62±0.51 [#]
	2.0	67.52±3.16 [#]	16.36±0.81 [#]	6.73±0.43 [#]
卡托普利	13.0	68.37±3.93 [#]	16.73±0.74 [#]	6.42±0.47 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs sham group; [#] $P < 0.05$ vs model group表3 丹参川芎嗪对大鼠肾脏组织中SOD、GSH-px、MDA的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)Tab. 3 Effect of Danshen and Ligustrazine on SOD, GSH-px and MDA in kidney of rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mL·kg ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	GSH-px/(U·mg ⁻¹)	MDA/(mmol·mg ⁻¹)
假手术	—	12.78±1.09	9.56±0.51	3.58±1.52
模型	—	5.65±1.05 [*]	5.12±0.48 [*]	12.67±0.74 [*]
丹参川芎嗪	0.4	6.39±0.81 [#]	6.04±0.58 [#]	10.36±0.37 [#]
	1.0	8.36±0.78 [#]	7.28±0.62 [#]	8.65±0.51 [#]
	2.0	9.95±0.66 [#]	7.96±0.47 [#]	6.78±0.43 [#]
卡托普利	13.0	10.17±0.63 [#]	8.19±0.63 [#]	6.45±0.47 [#]

与假手术组比较: * $P < 0.05$; 与模型组比较: [#] $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs sham group; [#] $P < 0.05$ vs model group

曹式丽教授指出^[11],在肾脏疾病发展中,络气瘀滞、虚滞是导致络脉病变由功能性向器质性病变发展的过程,其中水肿、出血、麻痹及疼痛等是肾络病症的临床表现,因此其病理改变在于“虚”与“瘀”,治疗应以调整络病病理状态,以利气血运行功能的恢复,保持络脉通畅为主。研究表明^[12],丹参川芎嗪注射液在急性肾功能不全、急性心肌梗死等疾病中具有较好的疗效,可有效改善肾脏、心脏功能。因此,本研究采用永久性结扎大鼠冠状动脉左前降支1周后行3/4肾脏切除方法建立大鼠急性CRS模型,观察丹参川芎嗪对大鼠心肾损伤及氧化应激反应的影响,以初步探究丹参川芎嗪治疗CRS的作用机制。

Scr、BUN是评价肾功能的常用指标,其表达水平升高常预示肾损伤已发生或较为严重^[13-14]。BNP是反应心功能受损的敏感指标,在心肌缺血、坏死、损伤等因素刺激下合成分泌释放,具有利钠、排水、血管扩张作用^[15-16]。汤娜^[17]发现,丹参川芎嗪注射液联合福辛普利能有效降低糖尿病肾病患者Scr、BUN水平,同时宋春宇等^[18]发现丹参川芎嗪注射液可有效改善糖尿病肾病大鼠微循环障碍,保护肾功能。梁狄等^[19]发现丹参川芎嗪注射液可明显减低扩张型心肌病患者血浆BNP含量。本研究发现,模型组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平显著高于假手术组,同时HE染色可见心肌细胞肥大、排列紊乱,部分肾小管扩张,肾小球增大、结构模糊,刷状缘脱落,提示CRS模型大鼠存在明显的心肾损伤,即模型制备成功。丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠血清Scr、BUN、BNP水平显著低于模型组,且心脏、肾脏组织病理损伤程度明显改善,并呈剂量相关性,表明丹参川芎嗪可通过降低大鼠血清Scr、BUN、BNP水平,有效改善CRS引起的心肾损伤。

氧自由基介导的氧化应激反应与细胞功能障碍、组织损伤、器官功能衰竭密切相关,因而也在心脏、肾脏损伤发生发展中扮演重要角色^[7-8]。SOD、GSH-px、MDA是常用的氧化应激反应指标,其中,SOD、GSH-px是机体内重要的抗氧化酶,其表达水平高低可反映机体清除氧自由基能力^[20-21];MDA是脂类物质过氧化反应的最终产物,其表达水平高低可间接反映细胞受自由基攻击程度^[22]。已有研究表明,氧化应激反应在心肾功能中发挥重要作用,尤其与CRS发病密切相关^[23-24]。陈静等^[25]研究发现丹参川芎嗪注射液不仅可保护早期高血压肾病患

者的肾脏功能,而且能够明显减轻患者体内的氧化应激程度。徐杰等^[4]发现丹参川芎嗪注射液在急性期可以有效清除自由基,抑制氧化应激反应,改善急性心肌梗死患者PCI术后再灌注缺血损伤及心功能。本研究发现,模型组大鼠心脏、肾脏组织中SOD、GSH-px活性显著低于假手术组、MDA含量显著高于假手术组,提示SOD、GSH-px、MDA均参与大鼠CRS疾病发生发展过程,且CRS发病进程中氧化应激反应升高,可能导致心脏、肾脏组织氧化应激损伤。丹参川芎嗪低、中、高剂量组、卡托普利组大鼠心脏、肾脏组织中SOD、GSH-px活性显著高于模型组、MDA含量显著低于模型组,并呈剂量相关性,推测丹参川芎嗪可能通过提高SOD、GSH-px活性,降低MDA含量,清除氧自由基,抑制氧化应激反应。

丹参川芎嗪可能通过提高SOD、GSH-px活性、降低MDA含量,抑制氧化应激反应,从而减轻CRS诱导的大鼠心肾损伤。但本研究也存在一定的不足,观察时间点较少,以及未在研究中设计单独心肌梗死组、单独肾脏切除组进行验证,还有待后续进行深入研究。

参考文献

- [1] Ronco C, Haapio M, House A A, et al. Cardiorenal syndrome [J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(19): 1527-1539.
- [2] 邢海涛, 杨波, 曹式丽. 从“血不利则为水”探析心肾综合症的发病机制 [J]. 江苏中医药, 2013, 45(3): 4-6.
- [3] 王瑜. 丹参川芎嗪注射液的临床应用研究进展 [J]. 天津药学, 2015, 27(4): 53-55.
- [4] 徐杰, 刘德山. 丹参川芎嗪注射液对急性心肌梗死PCI术后患者氧化应激和心功能的影响研究 [J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(8): 129-132.
- [5] 刘柳, 蒋超, 赵紫昊. 丹参川芎嗪注射液联合甲钴胺对糖尿病周围神经病变患者的治疗效果和对氧化应激反应的影响 [J]. 中草药, 2019, 50(11): 2670-2674.
- [6] Ghezzi P, Jaquet V, Marcucci F, et al. The oxidative stress theory of disease: levels of evidence and epistemological aspects [J]. Br J Pharmacol, 2017, 174(12): 1784-1796.
- [7] Rjiba-Touati K, Ayed-Boussema I, Guedri Y, et al. Effect of recombinant human erythropoietin on mitomycin C-induced oxidative stress and genotoxicity in rat kidney and heart tissues [J]. Hum Exp Toxicol, 2016, 35(1): 53-62.
- [8] Stojic I M, Zivkovic V I, Srejsovic I M, et al. Cisplatin and cisplatin analogues perfusion through isolated rat heart: the effects of acute application on oxidative stress

- biomarkers [J]. *Mol Cell Biochem*, 2018, 439(1/2): 19-33.
- [9] 吴英智, 杭丽玮, 傅强, 等. 新型心肾综合征大鼠动物模型建立与评价 [J]. *中华高血压杂志*, 2018, 26(5): 435-443.
- [10] 董艳, 王阶. 心肾综合征以传统"心肾相关"思路论治探讨 [J]. *中国中西医结合杂志*, 2017, 37(10): 1254-1257.
- [11] 曹式丽, 王宁. 肾络病证的核心特征与临床药物筛选原则 [J]. *天津中医药*, 2007, 24(6): 486-488.
- [12] 张洁, 王峰. 丹参川芎嗪注射液联合尿激酶治疗急性心肌梗死的疗效观察 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(3): 487-491.
- [13] 张洪, 徐革. 急性肾小球肾炎早期肾损伤评估中 Cys C、BUN、sCr 检测的意义 [J]. *海南医学院学报*, 2016, 22(5): 447-449, 452.
- [14] 赵新祥, 郑宏伟, 房师荣, 等. 急性百草枯中毒患者血清 Scr、BUN、 β_2 -MG、Cys-C 及尿 NGAL 水平变化 [J]. *山东医药*, 2017, 57(9): 64-66.
- [15] Vodovar N, Séronde M F, Laribi S, et al. Post-translational modifications enhance NT-proBNP and BNP production in acute decompensated heart failure [J]. *Eur Heart J*, 2014, 35(48): 3434-3441.
- [16] Don-Wauchope A C, McKelvie R S. Evidence based application of BNP/NT-proBNP testing in heart failure [J]. *Clin Biochem*, 2015, 48(4/5): 236-246.
- [17] 汤娜. 丹参川芎嗪注射液联合福辛普利对糖尿病肾病蛋白尿患者的临床疗效 [J]. *中成药*, 2019, 41(3): 559-562.
- [18] 宋春宇, 王中京, 毛红, 等. 丹参川芎嗪注射液对糖尿病肾病大鼠微循环障碍及肾功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(10): 2396-2398.
- [19] 梁荻, 李志勇, 涂焰明. 丹参川芎嗪治疗扩张型心肌病疗效观察 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2016, 25(13): 1439-1441.
- [20] Balmus I M, Ciobica A, Trifan A, et al. The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in inflammatory bowel disease: clinical aspects and animal models [J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2016, 22(1): 3-17.
- [21] Khan I, Samson S E, Grover A K. Antioxidant supplements and gastrointestinal diseases: a critical appraisal [J]. *Med Princ Pract*, 2017, 26(3): 201-217.
- [22] Gawel S, Wardas M, Niedworok E, et al. Malondialdehyde (MDA) as a lipid peroxidation marker [J]. *Wiad Lek*, 2004, 57(9/10): 453-455.
- [23] 张晶, 方芳. 益气温阳活血利水方对心肾综合征病人氧化应激反应的影响 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2018, 16(12): 1638-1642.
- [24] Giam B, Kaye D M, Rajapakse N W. Role of renal oxidative stress in the pathogenesis of the cardiorenal syndrome [J]. *Heart Lung Circ*, 2016, 25(8): 874-880.
- [25] 陈静. 丹参川芎嗪注射液治疗早期高血压肾病的疗效以及对氧化应激的影响 [J]. *中外医疗*, 2016, 35(24): 139-141, 147.