

中西医结合诊治环孢素 A 慢性肾毒性的思路与方法

高冉冉¹, 周乐², 韩聪^{2,3*}, 李伟^{2*}

1. 山东中医药大学中医学院, 山东 济南 250014

2. 山东中医药大学附属医院, 山东 济南 250014

3. 山东中医药大学, 山东 济南 250014

摘要: 环孢素 A 长期使用所致慢性肾毒性限制其临床应用。环孢素 A 慢性肾毒性发病机制涉及内质网和氧化应激、炎症反应、自噬、细胞凋亡、肾素-血管紧张素系统等方面, 中医病机以气虚为本, 湿、热、浊毒、血瘀等病理实邪为标。现代西医传统治疗手段难以有效抑制其进展, 中医药防治多以益气、活血、清泄为治则, 多靶点抑制炎症、凋亡、自噬、抗氧化、改善血流动力学等。通过对近年来在益气活血清泄治则指导下中医药治疗环孢素 A 慢性肾毒性的研究综述, 结合西医病理及相关通路, 深入探讨不同病理阶段的病因病机及中西医结合遣方用药的思路与方法, 更好地发挥中西医结合优势, 为环孢素 A 安全有效地应用于临床提供理论依据。

关键词: 环孢素 A; 慢性肾毒性; 络病理论; 中西医结合; 气虚湿瘀; 益气活血清泄法

中图分类号: R283 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2023)24-8273-09

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2023.24.032

Ideas and methods of diagnosis and treatment of cyclosporine A chronic nephrotoxicity by integrative Chinese and western medicine

GAO Ran-ran¹, ZHOU Le², HAN Cong^{2,3}, LI Wei²

1. College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

2. Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

3. Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, China

Abstract: Chronic nephrotoxicity caused by long-term use of cyclosporine A limits its clinical application. The pathogenesis of chronic nephrotoxicity of cyclosporin A involves endoplasmic reticulum and oxidative stress, inflammatory reaction, autophagy, apoptosis, renin-angiotensin system, etc. The pathogenesis of traditional Chinese medicine (TCM) is based on *qi* deficiency, and pathological excess pathogens such as dampness, heat, turbid toxins, and blood stasis. The traditional treatment method of modern western medicine is difficult to effectively inhibit its progress, and the prevention and treatment of cyclosporin A chronic nephrotoxicity by TCM have outstanding advantages. The therapeutic principle is replenishing *qi*, invigorating blood, and discharging, multiple targets inhibiting inflammation, apoptosis, autophagy, antioxidant, improving hemodynamics and so on. The author reviews the research progress of TCM treatment of chronic nephrotoxicity of cyclosporin A under the guidance of replenishing *qi* and activating blood and combine with western medicine pathology and related pathways, discuss the etiology and pathogenesis of different pathological stages and the ideas and methods of integrated Chinese and western medicine, in order to better play the advantages of integrated Chinese and western medicine, which provide a theoretical basis for the safe and effective application of cyclosporin A in clinical application.

Key words: cyclosporin A; chronic nephrotoxicity; collateral disease theory; integrative Chinese and western medicine; *qi* deficiency, dampness and blood stasis; replenishing *qi* and activating blood, and discharging

收稿日期: 2023-06-22

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82204886); 国家自然科学基金资助项目(82174179); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2022QH133); 山东省自然科学基金资助项目(ZR2021LZY041); 中国博士后科学基金项目(2021M702039); 山东省中医药科技项目(2020Q012)

作者简介: 高冉冉(1998—), 女, 硕士研究生, 研究方向为中西医结合治疗肾系疾病的临床。E-mail: 1377142543@qq.com

*通信作者: 韩聪(1992—), 男, 主治医师, 从事中西医结合治疗肾系疾病的临床研究。E-mail: 1585285585@qq.com

李伟(1962—), 女, 博士, 主任医师, 从事中西医结合治疗肾系疾病的临床研究。E-mail: lweidw@163.com

环孢素 A 是一种亲脂性环状多肽化合物, 属钙调磷酸酶抑制剂, 可抑制 T 淋巴细胞的生成, 具有免疫抑制作用^[1]。临床多用于预防移植排斥反应及治疗难治性肾病综合征、狼疮性肾炎等自身免疫性疾病, 其功能强、特异性高、临床疗效显著^[2]。但易引起多种不良反应, 以慢性肾毒性为主, 最终导致终末期肾脏病的发生, 严重影响患者预后, 是限制其临床应用的主要原因。目前现代医学对环孢素 A 慢性肾毒性的防治手段较为局限, 主要以监测环孢素 A 血药浓度及肾损害早期生物学标志物, 调整治疗方案及剂量为主。中医药治疗环孢素 A 慢性肾毒性具有多靶点、多机制协同作用的优势。本文基于现代生物学分析其发病机制, 并结合中医络病理论, 探讨不同病理阶段环孢素 A 慢性肾毒性的关键病机及中医药防治环孢素 A 慢性肾毒性的思路与方法, 积极寻找有效的防治策略, 中西医优势互补、联合应用防治环孢素 A 慢性肾毒性, 为环孢素 A 安全、合理的临床应用提供理论依据。

1 现代医学对环孢素 A 慢性肾毒性的认识及其防治

1.1 发病机制

环孢素 A 慢性肾毒性多发生在临床用药 1 年以上, 主要作用于肾小管、肾小球和肾血管等部位, 以进行性肾功能不全、不可逆间质纤维化、小动脉病变和肾小球硬化为特征^[1], 难以逆转, 早期防治是治疗关键。其发病机制复杂, 目前认为多与内质网和氧化应激、炎症反应、自噬、细胞凋亡、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 等有关。环孢素 A 作用于肾小管, 可通过增加 8-羟基-2'-脱氧鸟苷 (8-hydroxy-2'-deoxyguanosine, 8-OHDG) 导致氧化应激^[3], 通过过表达免疫球蛋白重链结合蛋白/葡萄糖调节蛋白 78、激活半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-12 (cystein-aspartate protease-12, Caspase-12)、生长抑制 DNA 损伤基因 153 和 Caspase-3 促进内质网应激、诱导小管凋亡^[4], 通过抑制脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 表达导致肾小管尿浓缩功能障碍^[5], 通过促进 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 过表达、激活 c-Jun 氨基末端激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) /c-Jun、Janus 激酶 2 (Janus kinase 2, JAK2) /信号转导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)、肌醇需求酶 1 α (inositol requiring enzyme 1 α , IRE1 α) 和核因子- κ B

(nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路, 介导炎症反应^[6], 还可激活转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) /白细胞介素-2 (interleukin-2, IL-2)/环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2)^[7]、第 10 号染色体同源缺失性磷酸酶-张力蛋白 (phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten, PTEN)/蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt)^[8]、激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases, MAPK)^[9] 信号通路诱导小管萎缩和间质纤维化。环孢素 A 作用于肾小球可损伤肾小球滤过膜最终导致肾小球硬化。环孢素 A 可通过促进 MAPK/细胞外调节蛋白激酶 (extracellular regulated protein kinase, ERK)、第 2 个线粒体来源的胱冬肽酶激活剂表达、激活 Caspase 诱导肾小球系膜细胞氧化应激及凋亡^[10], 可通过白细胞分化抗原 44 (cluster of differentiation 44, CD44) 表达损伤足细胞^[11], 并可增加微小 RNA-21 (microRNA-21, miR-21)、下调 miR-15 表达, 调节 MAPK、磷脂酰肌醇 3-激酶 (phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K) /Akt、Wnt 等信号通路损伤小球内皮细胞^[12]。环孢素 A 作用于肾血管可通过诱导肾血管舒缩功能障碍加剧肾血管损伤。环孢素 A 可通过抑制 RAS-醛固酮轴及一氧化氮合成, 促进内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)^[13]、内皮素、血栓素及活性氧表达^[14] 致肾血管收缩、舒张减少, 终致肾血管损伤, 血流动力学障碍。

1.2 监测与治疗

血清环孢素 A 浓度过高是监测环孢素 A 不良反应的直接指标。在不同疾病中环孢素 A 的安全血药浓度范围不同, 在成人肾病综合征环孢素 A 血药浓度 >200 ng/mL 可诱发肾毒性^[15], 在再生障碍性贫血中环孢素 A 谷浓度 \leq 200 ng/mL 及峰浓度 \leq 400 ng/mL 肾损伤的发生率较低^[16]。血中硫酸吡啶羟、镁排泄分数和烟酰胺腺苷二磷酸氧化酶 2 的升高及尿中视黄醇结合蛋白、骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 的升高可预测环孢素 A 慢性肾毒性^[17]。此外, 由于环孢素 A 在体内主要通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP450) 家族中 CYP3A4 和 CYP3A5 酶代谢, 通过监测其基因的多态性可有效指导环孢素 A 用药方案^[18]。目前西医治疗环孢素 A 慢性肾毒性药物主要有钙拮抗剂、RAS 抑制剂、COX-2 抑制剂、抗氧化剂、糖酵解抑制剂及生物制剂等。二氢吡啶类钙拮抗剂硝苯地平或拉西地平可

抑制内皮素、钙内流、活性氧、双氧化酶 1 (dual oxidase 1, DUOX1) 及 DUOX2 改善肾脏血流动力学、炎症及氧化应激, 缓解环孢素 A 肾毒性^[19]。非二氢吡啶类钙拮抗剂地尔硫卓、维拉帕米可抑制 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 及内皮素分泌、提高环孢素 A 血药浓度但不增加其肾毒性^[20-21]; RAS 抑制剂可下调 TGF-β、肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、IL-6、IL-12 和诱导型一氧化氮合成酶 (inducible nitric oxide synthase, iNOS), 上调 Klotho、提高环孢素 A 浓度, 改善环孢素 A 引起的肾脏血流动力学紊乱、炎症及肾间质纤维化^[22-23]。此外, COX-2 抑制剂塞来昔布可抑制 TGF-β1/IL-2/COX-2/内皮素抵消环孢素 A 对肾脏的不良影响^[7], 抗氧化剂如维生素 D 类似物 2AMD 和 2MD 可抑制纤连蛋白、胶原蛋白、改善肾纤维化进而一定程度缓解环孢素 A 肾毒性^[24], 糖酵解抑制剂 2-脱氧葡萄糖 (2-deoxy-D-glucose, 2-DG) 可通过抑制活性氧减轻环孢素 A 诱导的氧化损伤^[25], 促红细胞生

成素可通过上调 B 淋巴细胞瘤-2 (B-cell lymphoma-2, Bcl-2) 的表达、抑制 Bcl-2 相关 X 蛋白 (Bcl-2 associated X protein, Bax) 和脂肪酸合酶 (fatty acid synthase, Fas) 的表达, 改善环孢素 A 引起的肾组织细胞凋亡^[26], 一氧化氮可抑制 Ras 同源家族成员 A (Ras homolog gene family member A, RhoA) /Rho 相关激酶 (Rho-associated coiled-coil containing kinase, ROCK), 改善纤维化^[27]。TGF-β 抗体、镁补充剂等也可在一定程度上减轻环孢素 A 肾毒性^[22]。

综上, 目前化学药治疗环孢素 A 肾毒性的机制多涉及改善血流动力学、抑制氧化应激、凋亡及炎症等方面, (表 1), 但往往难以控制环孢素 A 慢性肾毒性的进展, 最终导致更换其他免疫抑制方案。因此, 寻找有效改善环孢素 A 肾毒性甚至是预防环孢素 A 肾毒性的药物尤为重要。

2 中医对环孢素 A 慢性肾毒性的认识及防治

2.1 中医病因病机

环孢素 A 慢性肾毒性临床主要表现为血尿、蛋

表 1 化学药在环孢素 A 慢性肾毒性中的作用靶点

Table 1 Targets of chemical medicine in chronic nephrotoxicity of cyclosporin A

药物分类	作用结果	作用靶点	文献
钙拮抗剂	改善肾脏血流动力学、炎症及氧化应激, 提高环孢素 A 浓度	抑制内皮素、钙内流、COX、DUOX1、DUOX2、P-gp	19-21
RAS 抑制剂	提高环孢素 A 浓度, 改善肾脏血流动力学紊乱、炎症及肾间质纤维化	抑制 TGF-β、TNF-α、IL-6、IL-12、iNOS, 上调 Klotho	22-23
COX-2 抑制剂 (塞来昔布)	改善肾小管萎缩和肾纤维化	抑制 TGF-β1、IL-2、COX-2、内皮素	7
抗氧化剂 (2AMD、2MD)	抗肾纤维化	抑制纤连蛋白、胶原蛋白	24
糖酵解抑制剂 (2-DG)	改善肾小管氧化损伤	抑制 COX	25
促红细胞生成素	抗细胞凋亡	抑制 Bax、Fas, 上调 Bcl-2	26

白尿、水肿、进行性肾功能减退等, 属中医学“水肿”“癃闭”“关格”“尿浊”等范畴。经脉为里, 支而横者为络。广义的络指从经脉别出, 横行于脏腑组织之间的网络系统; 狭义指运行经气的气络和运行血液的脉络。络脉具有沟通表里、渗灌气血、津血互渗的作用。肾小体毛细血管丰富, 网络分支、纵横交错、如环无端, 是血液运行的通道, 亦是代谢的通路, 具有滤过、重吸收和分泌功能, 与络脉概念相符, 称之为肾络。《内经》云: “久病频发之恙必伤及络”, 久病入络。环孢素 A 慢性肾毒性病因属药毒日久损伤肾络。肾小体毛细血管网状分布、细窄迂曲、血流缓慢是肾络瘀阻、气血运行不畅的

生理基础。药损肾络致血管 VEGF 表达增加, 肾血管生长失衡, 舒缩功能障碍是环孢素 A 慢性肾毒性的病理基础。药毒入侵, 肾脏炎细胞浸润、促纤维因子增加、细胞凋亡, 体内病理产物蓄积, 浊毒内生, 肾络痹阻, 可致肾络微积, 表现为肾小球硬化和肾脏纤维化。药毒日久, 络虚不荣, 脾肾亏虚, 气化失司, 水湿毒邪内生, 失于疏泄, 痰瘀浊毒滞留入血, 可见血肌酐、尿素氮升高, 肾功能下降。王清任云: “久病入络为瘀”, 环孢素 A 慢性肾毒性病机可概括为气虚湿瘀。长时间应用环孢素 A, 久病脾肾亏虚, 药毒直接侵袭肾络, 肾络受损, 加重气虚, 气血运行受阻, 津血互渗失司, 津凝为痰,

血滞为瘀，脉络瘀阻，痰湿日久发为浊毒。综上，环孢素 A 慢性肾毒性与“肾络”密切相关，肾络虚损，痰浊内蕴，以气虚为本，湿、热、浊毒、血瘀为标，虚是始，瘀是全程表现，浊是最终结局。

2.2 中医论治

环孢素 A 慢性肾毒性病机主要为气虚湿瘀，涉及气血阴阳多方面，病机复杂，病程较长，在不同

阶段可表现出不同的病理特征，在治疗上不可一概而论，应以益气活血清泄为原则，扶正解毒通络，分期、辨证论治。早期以益气扶正补虚为要，兼以活血；中期以活血通络贯穿，兼以清泄；晚期以清泄化浊为主，祛邪兼以扶正。目前益气活血清泄类中药多通过抑制炎症、凋亡、自噬、抗氧化、改善血流动力学等多靶点改善环孢素慢性肾毒性（表 2）。

表 2 中药及其有效成分在环孢素 A 慢性肾毒性中的作用靶点

Table 2 Targets of traditional Chinese medicines and active components in chronic nephrotoxicity of cyclosporin A

药物分类	作用结果	作用靶点	文献
益气扶正 益气	人参皂苷	抑制上皮间质转化	抑制 TGF-β、α-SMA，上调 E-钙黏蛋白 28
	高丽红参提取物	抗氧化和凋亡，保护肾功能	抑制 8-OHdG 29
	虫草菌丝糖蛋白	抑制细胞凋亡，改善肾小管功能障碍	上调 TRMP6、TRMP7 30
	黄芪	抑制氧化应激损伤	抑制丙二醛 31
补肾阴	五味子 五味子乙素	抑制氧化应激、自噬和凋亡，减轻肾毒性	抑制 COX，上调 Nrf2/HO-1、GCLM 33
	五味子甲素	提高环孢素 A 浓度	抑制 P-gp 34
	五酯胶囊	提高环孢素 A 浓度	抑制 CYP3A4 35
补肾阳	淫羊藿苷	改善血流动力学	抑制醛固酮 32
活血通络 活血祛瘀	姜黄素	增加肾脏抗氧化能力，改善环孢素 A 诱导的肾衰竭和肾小管变形和细胞空泡化	抑制 Bax、丙二醛、GSH-Px、氧自由基和过氧化物，上调 Bcl-2、SOD 37
	丹参	改善血流动力学，抑制增殖，改善纤维化	抑制肾素、血管紧张素 II、TGF-β1、IV 型胶原 38-39
	芸香碱	增加肾脏抗氧化能力，减少脂质过氧化产物生成，保护肾功能	抑制丙二醛、内皮素，上调 SOD 40
	行气活血	川芎嗪	提高环孢素 A 浓度，扩张肾血管
清泄化浊	榭皮素	保护肾功能、减少尿蛋白，改善纤维化	抑制 TGF-β1、OPN、α-SMA、IV 型胶原 42
	香叶醇	抗炎，改善纤维化	抑制 Wnt/β-catenin，上调 PPARγ 43
	黄连素	提高环孢素 A 浓度	抑制 P-gp、CYP3A4 46
	大黄	延缓环孢素 A 肾毒性	抑制 CD68、III 型胶原、IV 型胶原 47
	苦参碱	减轻肾脏小管间质损伤	抑制 TGF-β1，上调 BMP-7 8
中药复方	青藤碱	改善肾毒性	上调 HO-1 48
	白藜芦醇	减弱血管收缩	抑制 ERK1/2 信号通路、5-羟色胺受体，上调沉默信息调节因子 1 49
	生脉黄芪合剂	减轻肾小管间质单核细胞浸润，抗肾小管间质纤维化	抑制 CD68、TIMP-1、MMP9 36
	加味防己黄芪汤	改善肾脏血流动力学、减少炎症、抗纤维化，减轻肾脏损伤	抑制活性氧、TGF-β，上调 SOD、GSH-Px 14
知柏地黄汤合桃红四物汤	抗炎细胞浸润、抗纤维化	抑制 TGF-β1、细胞外基质 44	
养阴活血方	保护肾功能、抗纤维化	抑制纤连蛋白、IV 型胶原、TGF-β1、ECM 45	
柴苓汤	改善肾小球率过滤和保护肾功能	抑制单核细胞趋化蛋白-1、TNF-α 50	
芪黄四物汤	改善炎症及纤维化状态，保护肾功能	抑制 Smad7、IL-6，上调 miR-21-5p 53-55	

2.2.1 早期益气扶正补虚为要 环孢素 A 慢性肾毒性,起病缓慢,病程较长,在疾病早期可见耗气伤阴,阴损及阳,多为肾虚。肾与脾先后天相互滋生,肾虚及脾,可见脾肾亏虚。《素问·六微旨大论》指出:“出入废则神机化灭,升降息则气立孤危”,气虚不摄,升降出入失常则代谢紊乱,百病丛生,总以扶肾气为主。扶肾气常用黄芪、党参、人参、高丽红参、冬虫夏草等补肾益气之品。“大凡络虚,通补最宜”,当辨气血阴阳,通补活络,调和阴阳。肾阳虚常用巴戟天、牛膝、川续断、淫羊藿等温肾助阳通络药物;肾阴虚者常用熟地、枸杞子、五味子、山茱萸等益肾固精养阴类。对于脾肾亏虚者多用山药、白术、芡实、茯苓等补肾健脾,另可用六君子汤、归脾汤、参苓白术散等方药,多药配伍,共奏补肾健脾益气之效。此外,血瘀贯穿疾病始终,应在益气扶正补虚的基础上兼以活血。人参皂苷 Rg₁可下调 TGF-β1、α-平滑肌肌动蛋白(α-smooth muscle actin, α-SMA),上调肾组织 E-钙黏素的表达,抑制环孢素 A 慢性肾毒性大鼠肾脏上皮间质转化^[28];高丽红参提取物可降低 8-OHdG 水平,抗氧化活性和防止细胞凋亡,保护肾脏功能^[29]。冬虫夏草可改善环孢素 A 所致的肾血流动力学异常、细胞内线粒体呼吸功能,促进肾小管上皮细胞增生。虫草菌丝糖蛋白可对环孢素 A 诱导的细胞凋亡具有显著的抑制作用,通过增加镁重吸收通道瞬时感受器电位 M6 离子通道(transient receptor potential M6 ion channel, TRPM6)和 TRPM7,减轻环孢素 A 诱导的镁消耗,改善肾小管功能障碍^[30]。黄芪可降低丙二醛水平,对抗环孢素 A 诱导氧化应激^[31]。淫羊藿可通过降低醛固酮水平,改善血流动力学^[32]。五味子乙素可上调核因子 E2 相关因子 2(nuclear factor E2 related factor 2, Nrf2)/血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)、抗氧化相关基因谷氨酸-半胱氨酸连接酶调节亚基(glutamate-cysteine ligase regulatory subunit, GCLM),下调 COX,抑制氧化应激、细胞凋亡和自噬减轻环孢素 A 诱导的肾毒性^[33];五味子甲素可抑制 P-gp,提高环孢素 A 浓度^[34]。基于其药理作用,各类中药制剂如五酯胶囊^[35]、百令胶囊、金水宝片,广泛应用于临床联合环孢素 A 治疗各类肾脏疾病,改善肾功能,同时防治环孢素 A 慢性肾毒性,疗效显著。中药复方生脉黄芪合剂可降低大鼠肾脏 CD68、基质金属蛋白酶抑制剂-1(tissue inhibitor of metalloproteinases-1, TIMP-1)、

基质金属蛋白酶 9(matrix metalloprotein 9, MMP9)的表达,减轻肾小管间质单核细胞浸润,抗肾小管间质纤维化^[36]。加味防己黄芪汤可提高超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)活性,减少活性氧的生成及 TGF-β 表达,改善肾脏血流动力学、减少炎症、抗纤维化,减轻肾脏损伤^[14]。综上,现代药理研究表明益气扶正类中药及其有效成分可通过抑制氧化应激、细胞凋亡、炎症反应、自噬、改善血流动力学等改善环孢素 A 慢性肾毒性。

2.2.2 中期以活血通络贯穿 药毒日久,损伤肾络,络气阻滞,瘀血内停,肾络痹阻,兼杂湿浊。“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”“络以辛为泄,以通为治”,可采用活血祛瘀、行气通络法,调和营卫气血,兼以清泄。活血通络可选用丹参、赤芍、莪术、姜黄、银杏叶、雷公藤等草木类及全蝎、地龙、水蛭、虻虫等虫类药活血化瘀药,二者配合力坚而不迅猛、祛邪而不伤正,共奏活血化瘀通络之效。辛能散、能行、能通,行气通络多选用辛味药,如当归、川芎、延胡索、柴胡、乳香等。研究发现姜黄素可提高肾抗氧化能力,降低 Bax/Bcl-2 的值,进而改善环孢素 A 诱导的肾功能衰竭、肾小管变形^[37]。丹参可通过降低肾素、血管紧张素 II、TGF-β1 表达及减轻肾内 IV 型胶原的沉积,改善血流动力学、抑制增殖,改善纤维化,缓解环孢素 A 肾毒性^[38-39]。芸香有效成分芸香苷可降低丙二醛、内皮素含量,增加肾组织 SOD 活性,增加肾脏抗氧化能力,减少脂质过氧化产物生成,保护肾功能,改善肾组织病理改变^[40]。行气活血药川芎有效成分川芎嗪可提高环孢素 A 浓度,并上调 SOD、GSH-Px、前列环素改善环孢素 A 引起的肾血管收缩、肾脏低灌注,预防环孢素 A 肾毒性^[41]。柴胡有效成分槲皮素可保护肾功能、减少尿蛋白,下调 TGF-β1、OPN、α-SMA、IV 型胶原表达,延缓肾小管间质纤维化^[42]。香茅有效成分香叶醇可上调过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(peroxisome proliferator-activated receptor γ, PPARγ),并抑制 Wnt/β 连环蛋白(β-catenin)信号转导,抗炎症、改善纤维化^[43]。中药复方知柏地黄汤合桃红四物汤^[44]、养阴活血方^[45]可能通过下调 TGF-β1、纤连蛋白、IV 型胶原等细胞因子,抑制细胞外基质的合成,防治环孢素 A 慢性肾毒性。综上,活血化瘀类中药及其有效成分可通过保护肾血管内皮、改善肾脏

血流动力学、抗氧化、抗凋亡等减轻环孢素 A 慢性肾毒性。

2.2.3 晚期以清泄化浊为主 疾病晚期,肾络淤阻、痰浊内生,当清泄化浊,可选用清泄湿浊、解毒通络法。肾脏气化失司,水液输布障碍,津凝为痰,水化为饮,肾络湿阻,当清泄湿浊,选用茯苓、薏苡仁、车前子、青风藤等利水渗湿及干姜、桂枝、细辛等温阳化饮。药毒损害,加之日久痰浊病理产物蓄积,痰瘀毒毒滞留,当解毒通络,可用生大黄、土茯苓、白花蛇舌草、蒲公英、黄连、苦参、藜芦等解毒通泄。黄连素高剂量可抑制 P-gp 和 CYP3A4^[46]。大黄有效部位包括大黄素、大黄酚、大黄素甲醚、大黄酸、芦荟大黄素,可下调慢性环孢素肾毒性大鼠 CD68、III 型胶原、IV 型胶原表达,延缓环孢素 A 慢性肾病^[47]。苦参碱可下调 TGF- β 1 表达,上调骨形态发生蛋白-7 (bone morphogenetic protein-7, BMP-7),减轻肾脏小管间质损伤^[8]。青藤碱可上调环孢素 A 慢性肾毒性大鼠 HO-1 水平,改善肾毒性^[48]。藜芦主要成分白藜芦醇可激活沉默信息调节因子 1,抑制 ERK1/2 信号通路,下调 5-羟色胺受体,减弱血管收缩^[49]。具有利尿、消肿、解毒泄浊功效的方药柴苓汤能够降低血清及组织中单核细胞趋化蛋白-1、TNF- α 的水平,起到改善肾小球率过滤和保护肾功能作用,从而延缓环孢素 A 慢性肾毒性的进展^[50]。综上,清泄湿浊、解毒通络方药可通过抑制炎症反应、增殖等,延缓环孢素 A 慢性肾毒性。

3 中西医结合对环孢素 A 慢性肾毒性的认识及防治

中西医结合诊治环孢素 A 慢性肾毒性临床上有一定疗效,但目前关于其研究较少。张有花等^[51]发现治疗葡萄膜炎在化学药治疗的基础上辨证加用中药,显著减少了环孢素 A 所致肝肾毒性等不良反应。本课题组多项临床研究在西医治疗基础上联合益气活血清泄中药,可有效改善钙调神经磷酸酶 (calcineurin, CALN) 抑制剂等引起的慢性肾脏病^[52],课题组的基础研究亦发现以益气活血清泄组方的芪黄四物汤及其核心药对黄芪-丹参可配合化学药有效改善环孢素 A 慢性肾毒性,其及机制与调控“肠-肾轴”、miRNA-mRNA 共表达网络、内质网应激、脂肪酸氧化密切相关^[53-55]。

笔者认为,环孢素 A 慢性肾毒性的病机为气虚湿瘀,在分期、辨证论治的基础上,临床中西医结合

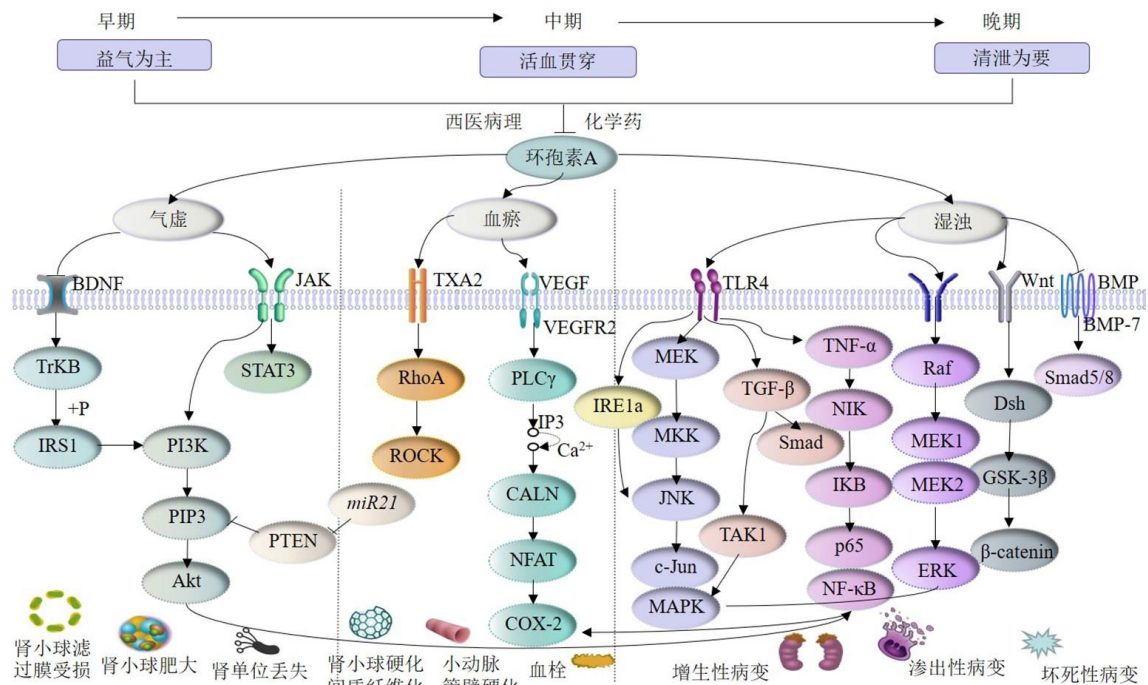
论治应将气虚、血瘀、湿浊的病机与西医微观病理、相关通路相结合,以更好的指导临床用药,探寻中西医结合的多靶点。血管内皮细胞及平滑肌细胞损伤所引起的传导功能异常是气滞之病理基础,血管功能障碍及血流动力学异常是血瘀之病理基础,炎症、氧化应激、纤维化等细胞因子所造成细胞外基质过度沉积是湿浊的病理基础^[56]。在环孢素 A 慢性肾毒性病理中气虚多表现为肾小球滤过膜受损、肾单位丢失、肾小球肥大^[57],血瘀多表现为肾小球硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化、小动脉管壁硬化、毛细血管襻内微血栓等^[58],而肾脏坏死性(纤维素样坏死)、渗出性(白细胞及单核细胞)、增生性病变(系膜、内皮或上皮细胞增生)与湿浊相符^[57]。此外,诸多与气虚、血瘀、湿浊密切相关的通路是中西医结合防治环孢素 A 慢性肾毒性的重要靶点。研究发现 BDNF、PI3K/Akt 等自噬及免疫反应信号通路多与气虚相关,在气虚动物模型检测 BDNF、PI3K、Akt 蛋白表达显著下调^[59]。JAK/STAT、IRE1 α /JNK、JNK/c-Jun、TGF- β 、TNF- α /NF- κ B、MAPK/ERK、Wnt/ β -catenin、BMP-7 等炎症通路多与湿浊相关。JAK/STAT 是介导炎症介质信号转导的重要途径,在痰湿大鼠模型中 STAT3 mRNA 和蛋白表达及 TNF- α 水平显著升高^[60]; IRE1 α /JNK 与内质网应激相关,具有促凋亡作用,在以湿浊为特征的非酒精性脂肪肝大鼠中 IRE1 α 和 JNK 的表达水平较正常组高^[61]; MAPK 信号通路对许多炎症介质的基因表达也起调控作用,在痰湿壅盛高血压大鼠模型中 ERK1 和 ERK2 的 mRNA 表达上升, Raf 原癌基因丝氨酸/苏氨酸-蛋白激酶和 ERK1/2 蛋白磷酸化活化增加, MAPK/ERK 信号通路激活^[62]; Wnt/ β -catenin 信号通路与增殖、凋亡及炎症相关, Wnt 通路在脾虚湿盛模型中被激活, Wnt1、 β -catenin 蛋白表达异常升高。血瘀主要与凝血、血流变化和血管内皮有关, RhoA/ROCK 上调可致血管收缩, VEGF 上调可促血管生成、血管内皮增殖,影响血流。在血瘀证模型中可见 VEGF、p-RhoA 及纤溶酶原激活物抑制剂-1 蛋白表达水平增加^[63]。以上通路靶向新药的研发可能是中西医结合思想指导下治疗环孢素 A 慢性肾毒性的重要突破点。

4 结语与展望

环孢素 A 慢性肾毒性限制了其临床应用,目前西医诊疗作用较为局限。中医一般以益气活血清泄为原则,扶正解毒通络,早、中、晚分期辨证论

治疗效显著。随着中医药现代化研究的深入,发现益气活血泄类中医药主要通过多靶点抑制炎症、凋亡、自噬,抗氧化,改善血流动力学等防治环孢素 A 慢性肾毒性,其机制多涉及 JNK/c-Jun、JAK2/STAT3、IRE1 α /JNK、TNF- α /NF- κ B、PTEN/Akt、MAPK/ERK、Wnt/ β -catenin、PI3K/Akt、VEGF 等信号通路。中西医结合是目前医学发展的趋势之

一,本文探讨中西医结合诊治环孢素 A 慢性肾毒性的思路与方法(图1),将中药与化学药、中医病机与西医病理、中医病机与西医相关通路相结合,以期明确中医病机涉及西医相关联信号转导通路,针对病变通路,选择靶向药物,中药联合化学药多靶点治疗,改善或延缓西医病理变化,更好发挥疗效,促进环孢素 A 安全有效地应用于临床。但目前,中



TrKB-酪氨酸激酶受体 B IRS1-胰岛素受体底物 1 PIP3-磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸 TXA2-血栓素 A2 PLC γ -磷脂酶 C γ IP3-三磷酸肌醇 NFAT-活化 T 细胞核因子 MEKK-MAPK 激酶的激酶 MKK-MAPK 激酶 TAK1-TGF- β -活化蛋白激酶 1 NIK-NF- κ B 诱导激酶 IKB-NF- κ B 抑制蛋白 Dsh-蓬乱蛋白 GSK-3 β -糖原合酶激酶-3 β

TrKB-tyrosine kinase receptor B IRS1-insulin receptor substrate 1 PIP3-phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate TXA2-thromboxane A2 PLC γ -phospholipase C γ IP3-inositol triphosphate NFAT-nuclear factor of activated T cells MEKK-kinase of MAPK kinase MKK-MAP kinase TAK1-transforming growth factor- β -activated kinase 1 NIK-NF- κ B inducing kinase IKB-inhibitor of NF- κ B Dsh-dishevelled protein GSK-3 β -glycogen synthase kinase-3 β

图 1 中西医结合诊治环孢素 A 慢性肾毒性思路与方法

Fig. 1 Ideas and methods of diagnosis and treatment of cyclosporin A chronic nephrotoxicity by integrative Chinese and western medicine

西医诊治环孢素 A 慢性肾毒性存在许多局限性:(1)现代医学虽对环孢素 A 慢性肾毒性发病机制、中药单体及复方作用机制展开了一定研究,但研究较为局限,具体机制阐述不是很明确,尤其是中医病机与涉及具体的西医相关通路仍需深入研究;(2)中药及其制剂所含化学成分较多,具有不稳定性,缺乏统一量化标准;(3)目前对于临床中西医结合应用治疗环孢素 A 肾毒性疗效的研究较少,缺乏客观性评价。

因此,在充分的临床试验与基础研究基础上,

深入认识环孢素 A 慢性肾毒性的确切机制,尤其是将中医机制与西医机制深入结合,针对具体作用靶点和通路,寻求有效的防治药物,开发新剂型、提高中药质量的一致性和可控性、研制靶向新药,充分发挥中西医结合优势,多靶点诊治环孢素 A 慢性肾毒性,并为环孢素 A 慢性肾毒性的预防提供方向。此外,还需进一步加大中西医结合诊治环孢素 A 慢性肾毒性的临床研究,进行严谨的实验设计,确保其临床疗效和安全性,从而推动环孢素 A 的临床应用。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Patocka J, Nepovimova E, Kuca K, *et al.* Cyclosporine A: Chemistry and toxicity-A review [J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(20): 3925-3934.
- [2] 郭杰, 刘敏, 杨琼琼. 环孢素联合泼尼松治疗儿童肾病综合征的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(10): 2081-2084.
- [3] Tao Y S, Piao S G, Jin Y S, *et al.* Expression of brain-derived neurotrophic factor in kidneys from normal and cyclosporine-treated rats [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 63.
- [4] 全文淑, 金英顺, 金吉哲, 等. 过度内质网应激在慢性环孢素 A 肾毒性细胞凋亡中的作用机制 [J]. *中国病理生理杂志*, 2014, 30(6): 1047-1051.
- [5] 罗康. 脑源性神经营养因子在慢性环孢素 A 肾毒性中的作用机制 [D]. 延吉: 延边大学, 2015.
- [6] González-Guerrero C, Cannata-Ortiz P, Guerri C, *et al.* TLR4-mediated inflammation is a key pathogenic event leading to kidney damage and fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Arch Toxicol*, 2017, 91(4): 1925-1939.
- [7] El-Gowell H M, Helmy M W, Ali R M, *et al.* Celecoxib offsets the negative renal influences of cyclosporine via modulation of the TGF- β 1/IL-2/COX-2/endothelin ET(B) receptor cascade [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 275(2): 88-95.
- [8] 景宇, 白亚君, 陶冶, 等. 苦参碱对大鼠慢性环孢素肾毒性模型 TGF- β 1 和 BMP-7 表达的影响 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(5): 259-262.
- [9] Wu Q H, Wang X, Nepovimova E, *et al.* Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: Oxidative stress, autophagy, and signalings [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118: 889-907.
- [10] 陈旭, 吴建华, 郭乃凤, 等. 全反式维甲酸对环孢素诱导的肾小球系膜细胞增殖与凋亡的影响及其机制 [J]. *器官移植*, 2017, 8(6): 465-471.
- [11] Hayashi A, Okamoto T, Yamazaki T, *et al.* CD44-positive glomerular parietal epithelial cells in a mouse model of calcineurin inhibitors-induced nephrotoxicity [J]. *Nephron*, 2019, 142(1): 71-81.
- [12] Gooch J L, King C, Francis C E, *et al.* Cyclosporine A alters expression of renal microRNAs: New insights into calcineurin inhibitor nephrotoxicity [J]. *PLoS One*, 2017, 12(4): e0175242.
- [13] Shihab F S, Bennett W M, Isaac J, *et al.* Nitric oxide modulates vascular endothelial growth factor and receptors in chronic cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(2): 522-533.
- [14] 王达, 罗焱, 苏虹, 等. 加味防己黄芪汤对环孢素 A 致大鼠肾病的保护作用研究 [J]. *中药药理与临床*, 2022, 38(2): 32-37.
- [15] Liu X L, Li G Y, Liu X, *et al.* Clinical nephrotoxicity induced by cyclosporin A combined with hormone therapy for nephrotic syndrome [J]. *Pak J Pharm Sci*, 2021, 34(6(Special)): 2441-2445.
- [16] 田稷馨, 章萍, 王晓丹, 等. 造血干细胞移植术后患者环孢素 A 血药浓度分析 [J]. *中国当代医药*, 2018, 25(22): 11-16.
- [17] Carlos C P, Sonehara N M, Oliani S M, *et al.* Predictive usefulness of urinary biomarkers for the identification of cyclosporine A-induced nephrotoxicity in a rat model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103660.
- [18] 刘蕴星, 束庆, 姚瑶, 等. 环孢素代谢相关酶基因多态性对其药动力学及药效学的影响 [J]. *中国医院药学杂志*, 2019, 39(10): 1007-1012.
- [19] Hammoud S H, Alkhansa S, Mahjoub N, *et al.* Molecular basis of the counteraction by calcium channel blockers of cyclosporine nephrotoxicity [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2018, 315(3): F572-F582.
- [20] Alyaydin E, Reinecke H, Tuleta I, *et al.* Diltiazem as a cyclosporine A-sparing agent in heart transplantation: Benefits beyond dose reduction [J]. *Medicine*, 2022, 101(41): e31166.
- [21] Yigitaslan S, Erol K, Cengelli C. The effect of P-glycoprotein inhibition and activation on the absorption and serum levels of cyclosporine and tacrolimus in rats [J]. *Adv Clin Exp Med*, 2016, 25(2): 237-242.
- [22] 刘瑶, 李伟. 中西医结合防治环孢素 A 不良反应的思路与方法 [J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(11): 2645-2648.
- [23] Jin M H, Lv P F, Chen G Y, *et al.* Klotho ameliorates cyclosporine A-induced nephropathy via PDLIM2/NF- κ B p65 signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 486(2): 451-457.
- [24] Tomasini-Johansson B, O'Brien C, Larson-Osborne A, *et al.* Effects of the vitamin D analog 2AMD in cyclosporine-induced nephrotoxicity: Dose-response and antifibrotic activity [J]. *Exp Clin Transplant*, 2017, 15(6): 641-647.
- [25] Ouyang Z Z, Cao W W, Zhu S H, *et al.* Protective effects of 2-deoxy-D-glucose on nephrotoxicity induced by cyclosporine A in rats [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(8): 4587-4595.
- [26] 崔镇花, 朴尚国, 金英顺, 等. 促红细胞生成素对慢性环孢素 A 肾毒性细胞凋亡的抑制作用 [J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(10): 2749-2751.
- [27] Miao C X, Zhu X Y, Wei X J, *et al.* Pro- and anti-fibrotic effects of vascular endothelial growth factor in chronic kidney diseases [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 881-892.
- [28] 刘其锋, 郁丽霞, 李莎莎, 等. Rg₁ 对环孢素 A 慢性肾毒性大鼠肾脏肾小管上皮-间充质细胞转分化的抑制作用 [J]. *中国药物与临床*, 2014, 14(6): 736-738.
- [29] Ibrahim S R M, Abdallah H M, El-Halawany A M, *et al.* Natural reno-protective agents against cyclosporine A-induced nephrotoxicity: An overview [J]. *Molecules*, 2022, 27(22): 7771.

- [30] Chyau C C, Chen C C, Chen J C, *et al.* Mycelia glycoproteins from *Cordyceps sobolifera* ameliorate cyclosporine-induced renal tubule dysfunction in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 153(3): 650-658.
- [31] El-Kenawy A E M. Investigating the protective effects of *Astragalus membranaceus* on nephrotoxicity in cyclosporine A-treated rats [J]. *Kidney*, 2010, 19(3): 119-125.
- [32] 李叶丽, 王颖婉, 李意奇, 等. 淫羊藿苷通过降低醛固酮水平减轻自发性高血压大鼠肾间质纤维化 [J]. 中国药理学通报, 2014, 30(4): 519-522.
- [33] Lai Q, Luo Z Z, Wu C Y, *et al.* Attenuation of cyclosporine A induced nephrotoxicity by schisandrin B through suppression of oxidative stress, apoptosis and autophagy [J]. *Int Immunopharmacol*, 2017, 52: 15-23.
- [34] 李维亮, 宋建军, 辛华雯. 五味子甲素对 P-糖蛋白抑制作用的体内外研究 [J]. 医药导报, 2017, 36(2): 162-166.
- [35] 陈揭剑, 梅长林. 五酯胶囊对特发性膜性肾病患者环孢素 A 全血浓度的影响研究 [J]. 中国全科医学, 2015, 18(7): 842-845.
- [36] 王妍春, 胡卫列, 童俊容, 等. 生脉黄芪合剂对鼠环孢素肾病保护机制的初步研究 [J]. 山东医药, 2010, 50(16): 38-40.
- [37] Huang J J, Yao X P, Weng G B, *et al.* Protective effect of curcumin against cyclosporine A-induced rat nephrotoxicity [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(4): 6038-6044.
- [38] 乔保平, 唐孝达, 阮翹, 等. 复方丹参注射液防治大鼠环孢素 A 慢性肾毒性的实验研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2001, 21(8): 611-614.
- [39] 阮翹, 阮耀, 谢新立. 环孢素 A 慢性肾毒性及丹参保护作用 [J]. 中国公共卫生, 2007, 23(4): 460-462.
- [40] 邱伟彬, 陈仙, 张彪, 等. 芸香甙对环孢素 A 肾毒性防护作用的实验研究 [J]. 现代生物医学进展, 2010, 10(13): 2428-2431.
- [41] 张光荣, 皮持衡. 川芎及川芎嗪在急、慢性肾衰中的实验研究与临床应用 [J]. 实用中西医结合临床, 2002, 2(3): 56-57.
- [42] 谭州科. 槲皮素对环孢素慢性肾毒性致肾小管间质纤维化的影响及可能的机制 [D]. 遵义: 遵义医学院, 2009.
- [43] Mahmoud N M, Elshazly S M, Rezaq S. Geraniol protects against cyclosporine A-induced renal injury in rats: Role of Wnt/ β -catenin and PPAR γ signaling pathways [J]. *Life Sci*, 2022, 291: 120259.
- [44] 苏健, 顾晓箭, 卢子杰, 等. 知柏地黄汤合桃红四物汤对 CsA 肾毒性的防护作用 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2012, 14(9): 148-151.
- [45] 黄效维, 刘洲, 谢敏妍. 养阴活血方药拮抗环孢素慢性肾毒性的大鼠体内实验研究 [J]. 器官移植, 2012, 3(6): 338-349.
- [46] 唐霞, 辛华雯, 李维亮, 等. 黄连素对 HepG2 细胞 CYP3A4 和 P-gp 的影响和作用机制研究 [J]. 中国临床药理学与治疗学, 2015, 20(1): 7-13.
- [47] 王妍春, 胡卫列, 童俊容, 等. 大黄有效部位干预慢性环孢素肾病大鼠实验研究 [J]. 中医学报, 2014, 29(10): 1459-1461.
- [48] 尹智峰. 青藤碱对大鼠环孢素 A 慢性肾毒性的保护作用 [D]. 衡阳: 南华大学, 2010.
- [49] 王川, 王钰莹, 王婷, 等. 基于 SIRT1-ERK1/2 通路研究白藜芦醇对环孢素 A 诱导高血压的作用及机制 [J]. 中草药, 2022, 53(9): 2723-2730.
- [50] 王聪慧. 柴苓汤对慢性环孢素 A 肾病大鼠肾脏炎性介质的影响 [D]. 石家庄: 河北医科大学, 2012.
- [51] 张有花, 毕宏生, 解孝峰. 中西医结合治疗葡萄膜炎减少环孢素 A 副作用的研究 [J]. 中国中医眼科杂志, 2013, 23(3): 173-176.
- [52] 刘瑶, 王赛, 李伟. 补肾化瘀清泄法联合西药治疗慢性肾脏病 3-4 期肾虚血瘀湿证 30 例临床研究 [J]. 江苏中医药, 2019, 51(9): 27-29.
- [53] 韩聪. 芪黄四物汤通过调控 miRNA-mRNA 共表达网络改善肾脏纤维化的机制研究 [D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [54] 韩聪, 胡洪贞, 周乐, 等. 基于“肠-肾轴”理论探讨芪黄四物汤对环孢素 A 慢性肾毒性的保护机制 [J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(5): 2623-2627.
- [55] Han C, Jiang Y H, Li W, *et al.* *Astragalus membranaceus* and *Salvia miltiorrhiza* ameliorates cyclosporin A-induced chronic nephrotoxicity through the “gut-kidney axis” [J]. *J Ethnopharmacol*, 2021, 269: 113768.
- [56] 刘乐. 吕仁和从益气养血论治“肾络微型癥瘕” [J]. 环球中医药, 2018, 11(12): 1938-1939.
- [57] 刘瑶, 李伟. 慢性肾小球肾炎的中医病机与微观辨证研究探讨 [J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2019, 21(6): 1062-1067.
- [58] 徐亚赞, 王琛. 慢性肾脏病血瘀证研究进展 [J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(11): 128-131.
- [59] 白敏, 段永强, 虎峻瑞, 等. 基于 BDNF/PI3K/Akt 信号通路探讨四君子汤对脾气虚证大鼠学习记忆功能的影响 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(3): 22-25.
- [60] 喻松仁, 舒晴, 白洋, 等. 温胆汤对肥胖痰湿证大鼠相关炎症因子及 JAK2/STAT3 通路关键分子 STAT3 表达的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(6): 39-44.
- [61] 林铭斯. 基于 IRE1 α /JNK 信号通路探究祛湿泄浊化痰法组方治疗非酒精性脂肪肝机制 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2018.
- [62] 吴赛, 姜月华, 杨传华, 等. 半夏白术天麻汤对痰湿壅盛型高血压大鼠心肌 MAPK 信号通路的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 2016, 22(8): 159-165.
- [63] 李白坤, 朱继民, 梁杰, 等. 桃红四物汤对产后血瘀证大鼠 Rho/ROCK 通路 RhoA、p-RhoA 及 PAI-1 蛋白表达的影响 [J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(1): 60-63.

[责任编辑 赵慧亮]