

· 综述 ·

黄芪-丹参药对改善高血压肾损害的研究进展

韩聪¹, 姜月华², 李伟^{2*}

(1. 山东中医药大学第一临床医学院, 济南 250014; 2. 山东中医药大学附属医院, 济南 250014)

[摘要] 高血压肾损害是高血压最严重的并发症之一,也是导致终末期肾脏病的主要原因,而肾损害又可进一步促进血压升高且难以控制,形成恶性循环的局面。中医认为本虚标实是其根本病机,而肾气不固、瘀血内阻是高血压肾损害的最常见证型之一。黄芪被誉为“补气诸药之最”,丹参被比喻可“功同四物”,基于补气活血理论的黄芪-丹参药对主要有黄芪总苷、黄芪多糖、毛蕊异黄酮、丹酚酸、丹参酮等有效成分,诸多研究表明,在高血压肾损害进程中,黄芪-丹参药对及其有效成分,不管是有效单体、单体配伍,亦或是药对直接配伍,均可通过调节与高血压肾损害相关的多个信号转导通路来调节血压、降低尿蛋白、保护肾小管、保护肾小球滤过屏障、改善肾脏血流动力学、改善肾功能,起到降压与改善肾功能双管齐下的作用。本文着眼于高血压肾损害气虚血瘀的病因病机,基于补气活血理论,综述黄芪-丹参药对及其有效成分在治疗高血压肾损害中的研究进展,以期黄芪-丹参药对在高血压肾损害中的进一步研究以及临床应用提供科学依据。

[关键词] 黄芪-丹参药对; 高血压肾损害; 降血压; 改善肾功能

[中图分类号] R2-0;R22;R285.5;R284.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2019)12-0214-07

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.20191105

[网络出版地址] <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20190218.1038.007.html>

[网络出版时间] 2019-02-18 17:18

Research Progress of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix on Improving Renal Damage in Hypertension

HAN Cong¹, JIANG Yue-hua², LI Wei^{2*}

(1. First Clinical Medical School, Shandong University of Traditional Chinese Medicine (TCM), Ji'nan 250014, China;
2. Affiliated Hospital of Shandong University of TCM, Ji'nan 250014, China)

[Abstract] Hypertensive renal damage is one of the most serious complications of hypertension, and it is also the main cause of end-stage renal disease. Renal damage can further promote the rise of blood pressure and difficult to control, forming a vicious circle. Traditional Chinese medicine(TCM) considers that deficiency of the original and excess of the standard is its basic pathogenesis, and insufficient kidney-Qi and blood stasis are one of the most common syndromes of hypertensive kidney damage. Astragali Radix membranaceus is praised as the most important medicine for invigorating Qi, and Salviae Miltiorrhizae Radix is likened to "four things with the same function". Based on the theory of invigorating Qi and activating blood circulation, the effective ingredients of Astragali Radix membranaceus-Salviae Miltiorrhizae Radix are mainly astragaloside, Astragali Radix polysaccharide, mulberry isoflavone, salvianolic acid and tanshinone. Many studies have shown that in the process of hypertensive kidney damage, Astragali Radix membranaceus Its active ingredients, whether effective monomers, monomer compatibility or direct compatibility of drug pairs, can regulate blood pressure, reduce urinary protein, protect renal tubules, protect glomerular filtration barrier, improve renal hemodynamics and protect renal function

[收稿日期] 20181008(001)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81673812);山东省重点研发计划项目(2018GSF119017)

[第一作者] 韩聪,在读博士,从事中西医结合治疗肾系疾病的临床研究,E-mail: 1585285585@qq.com

[通信作者] *李伟,博士生导师,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

by regulating multiple signal transduction pathways related to hypertensive renal damage. Lowering blood pressure and protecting renal function are two pronged functions. Based on the theory of Invigorating Qi and activating blood circulation, this paper reviews the research progress of Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix in the treatment of hypertensive renal damage, with a view to providing scientific basis for the further study and clinical application of Radix astragali-Salviae Miltiorrhizae Radix in hypertensive renal damage.

[Key words] Astragali Radix-Salviae Miltiorrhizae Radix; hypertensive renal damage; lowering blood pressure; improve kidney function.

肾脏作为高血压相关损害的重要靶器官之一,亦对血压的调节与控制有重要作用,根据最新的疾病预防控制中心(CDC)调查显示^[1],我国的高血压患病人数已达 3 亿,患病率高达 27.8%。肾功能不全可由高血压肾损害持续进展引起,在我国,由高血压引起的肾功能不全已高达 18%^[2],成为继糖尿病肾病、原发性肾小球肾炎之后导致终末期肾病(ESRD)的第 3 位原因。现代医学研究显示^[3-4],高血压肾损害可能与肾脏的血流动力学异常、血管重塑、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)过度激活、免疫炎症、脂代谢紊乱、胰岛素抵抗、基因及遗传等因素有关。

中医无高血压肾损害这一病名,根据其临床表现可将其归于“眩晕”“腰痛”“水肿”“溺毒”“关格”“虚劳”等范畴,其病机复杂,本虚标实被目前多数学者认为是其根本病机,虚者责之于脾、肝、肾亏虚,实者责之于血瘀、湿阻等,肾气不固、瘀血内阻被许多医家认为是高血压肾损害的最常见证型之一^[5-6]。黄芪被誉为“补气诸药之最”,《本草正》云:“(黄芪)专于气分而达表,能补元阳”,历代医家比喻丹参“一味丹参,功同四物”,《本草纲目》称其“能破宿血、补新血”,黄芪-丹参药对多被作为补气活血的典型代表广泛应用于临床^[7-8]。黄芪-丹参药对主要有黄芪总苷、黄芪多糖、毛蕊异黄酮、丹酚酸、丹参酮等有效成分^[9-10],现代医家根据多项基础与临床研究,证实在高血压肾损害从早起到晚期的进程中,黄芪-丹参药对及其有效成分在调节血压、降低尿蛋白、保护肾小管与肾小球滤过屏障、改善肾脏血流动力学、改善肾功能等方面均有重要作用,本人着眼于高血压肾损害气虚血瘀的病因病机,基于补气活血理论综述黄芪-丹参药对及其有效成分以上诸作用,以期为其在高血压肾损害中的临床研究与应用提供借鉴依据。

1 调节血压

高血压是形成高血压肾损害的始动因素,血压控制的稳定与否将直接影响患者进入 ESRD 的

速度,因此控制血压是延缓高血压肾损害的首要任务,而黄芪-丹参药对及其有效成分可通过影响引起高血压的相关因素直接或间接的降低血压。

毛蕊异黄酮可呈浓度依赖性的抑制血管紧张素转化酶(ACE)的分泌从而降低体内血管紧张素 II(Ang II)的水平来调节血压^[11]。丹参酮 A II 可通过减弱高血压大鼠下丘脑室旁核区的氧化应激水平^[12]、调节炎症因子表达^[13]、抑制 Ang II 介导的蛋白激酶 C(PKC)活性的增高来减少心肌细胞的钙内流^[14]、激活调控大电导 Ca²⁺ 激活的 K⁺ 通道^[15]、诱导冠状动脉内皮依赖性血管舒张^[16],从而舒张血管、降低血压。丹酚酸 B 与隐丹参酮均可通过降低血管活性物质 Ang II 的含量,升高一氧化氮(NO)的含量来降低自发性高血压大鼠(SHR)的血压^[17]。脂代谢紊乱、机体炎症状态与高血压密切相关^[3-4],黄芪多糖联合丹参酮可显著抑制心肌组织核转录因子- κ B(NF- κ B)激活并降低血清中肿瘤坏死因子- α (TNF- α),巨噬细胞移动抑制因子(MIF),白细胞介素-6(IL-6)等炎症因子表达^[18]。黄芪丹参共提物可显著降低高脂血症大鼠血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、载脂蛋白 B,升高高密度脂蛋白与载脂蛋白 A1 从而调节脂代谢紊乱^[19]。有学者通过黄芪-丹参药对作用于 SHR 的研究发现,与 SHR 模型组相比,经黄芪-丹参药对治疗后的 SHR 血压明显下降^[20]。许多临床试验也发现在使用西医治疗的基础上加用黄芪联合丹参注射液比单纯西医治疗能更有效的降低妊娠高血压患者的血压水平^[21-23]。

2 保护肾脏结构

蛋白尿贯穿于整个高血压肾损害之中,从早期的微量白蛋白尿到晚期的大量难治性蛋白尿,继而进入 ESRD 阶段,是高血压肾损害的重要临床表现之一。入球小动脉的玻璃样变、弓状动脉以及小叶间动脉的肌内膜增厚是其典型的临床病理改变,由此引起的缺血性肾实质损害将会首先损害对缺血敏感的肾小管,导致其功能障碍而出现轻度的蛋白尿,继而渐进影响到肾小球,出现大量蛋白尿、肾功能下

降等最终进入 ESRD 阶段。总之,贯穿于高血压肾损害进程中的蛋白尿是肾小球滤过功能障碍、肾小管功能损伤、肾脏血流动力学改变、代谢异常、炎症状态等多种因素均有涉及的一个综合的、复杂的过程^[24],而黄芪-丹参药对其有效成分可通过保护肾小管、保护肾小球滤过屏障等在改善由高血压肾损害引起的蛋白尿,保护肾脏的过程中起到重要作用。

2.1 保护肾小管 由于肾小管对缺血更加敏感,故高血压肾损害患者临床多首先出现诸如夜尿增多、低比重尿、低渗透压等肾小管-间质功能障碍。高血压肾损害可引起肾间质炎性细胞浸润、肾小管上皮细胞 HK-2 凋亡、细胞外基质 (ECM) 生成增多且降解减少、成纤维细胞增殖并转化为肌成纤维细胞等一系列肾小管-间质性病变。毛蕊异黄酮可降低 α -平滑肌肌动蛋白 (α -SMA), Gremlin mRNA 的表达、呈浓度依赖性的升高血小板-内皮细胞黏附分子 (CD31), 骨形态发生蛋白 7 (BMP7) mRNA 的表达、抑制转化生长因子- β_1 (TGF- β_1) 诱导的内皮细胞向肌成纤维细胞转化^[25-26]。丹参酮 II_A 可降低肾间质纤维化大鼠病侧肾间质 TGF- β_1 与 α -SMA 的表达、减少 I 型胶原 (Col I) 沉积以及炎性细胞浸润^[27]、通过 Wnt/ β -catenin 信号途径提高 E-钙黏蛋白 (E-cadherin) 的表达、减少 β -连环蛋白 (β -catenin) 的异位表达^[28]、抑制 CTGF mRNA, 纤维连接蛋白 (FN), 纤溶酶原激活物抑制因子-1 (PAI-1) 的上调^[29-31]、恢复紧密连接蛋白 (ZO-1) 的表达^[32]、从而防治肾小管间质纤维化。相关研究表明黄芪甲苷与丹参多酚酸 A 均可通过减轻肾组织 TGF- β_1 及结缔组织生长因子 (CTGF) mRNA 的表达^[33]、黄芪总苷与丹参总多酚酸均可通过降低肾组织 Janus 激酶 (JAK), 信号转导及转录激活蛋白 1 (STAT1), 信号转导及转录激活蛋白 3 (STAT3) 蛋白的表达来改善肾间质纤维化^[34]。有学者用 Ang II 诱导建立高血压细胞模型, 毛蕊异黄酮与丹参酮 II_A 经不同浓度配比, 发现经质量浓度配比为丹参酮 II_A 0.4 mg·L⁻¹ + 毛蕊异黄酮 10 mg·L⁻¹ 或缬沙坦干预后, 肾小管上皮细胞异常增殖下降、凋亡率降低、存活率明显升高, 且二者配比作用的改善的程度与缬沙坦几乎等同^[35]。黄芪丹参药对经一定浓度配比后能通过增加肾小管上皮细胞细胞膜上巨蛋白 (megalin) 的表达以增加其增殖能力, 从而改善肾小管上皮细胞的重吸收功能^[36]。黄芪注射液联用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液能通过增加肾组织 BMP-7 及其受体骨形成蛋白 I (BMPR-I a) 和 Smad5 的表达来改善病变、坏死的

肾小管上皮细胞^[37], 还能通过抑制 TGF- β_1 , TGF- β R1, Smad3 的表达, 提高 E-cadherin 的表达, 减少细胞外基质成分的沉积, 延缓肾间质纤维化的发展^[38]。黄芪丹参颗粒能有效降低 Wnt4, β -catenin, Col I 和 α -SMA 在肾组织中的表达、促进 E-cadherin 表达^[39]、减少 III 型胶原 (Col III) 等在肾组织中的沉积与表达^[40]、促进细胞极性蛋白 3 (par-3), 肝细胞生长因子 (HGF) 蛋白的表达^[41]、降低 JAK, STAT1, STAT3 蛋白的表达^[34], 从而影响肾纤维化过程中肾小管上皮细胞转分化来延缓肾间质纤维化。

2.2 保护肾小球滤过屏障 高血压肾损害发展到后期阶段, 肾小球的功能开始逐渐受损, 由足细胞足突间的裂孔隔膜、血管内皮细胞、肾小球基底膜构成的滤过膜是肾小球的重要结构屏障, 若足细胞出现病理改变、血管内皮细胞损伤、肾小球基底膜增厚或变薄、将直接影响肾小球的滤过功能, 导致大分子蛋白质滤过肾小球而又超出肾小管的重吸收能力, 从而出现大量蛋白尿。毛蕊异黄酮可在一定范围内呈浓度依赖性的减少内皮细胞 DNA 损伤产物 8 羟基脱氧鸟苷 (8-OHdG) 的含量^[42]、激活内皮细胞中细胞外调节蛋白激酶 (ERK1/2) 的磷酸化来促进内皮细胞的增殖^[43]、下降凋亡相关基因 Fas 蛋白的表达来减轻内皮细胞凋亡^[44]。黄芪总苷可通过降低肾脏 TGF- β_1 mRNA 表达降低, 提高瞬时受体电位阳离子通道蛋白 (TRPC6) mRNA 的表达^[45]、改善足细胞内氧化应激环境的平衡、抑制细胞骨架重排与破坏、改善迁移能力与抑制细胞凋亡, 来保护受损的足细胞^[46]。丹参酮 II_A 可通过改善足细胞骨架蛋白 F-actin, synaptopodin 的重排与结构紊乱, 下调 Rac1/Cdc42 磷酸化水平, 减少足细胞丝状伪足、层状伪足形成从而稳定足细胞骨架来保护受损的足细胞^[47]。黄芪多糖与丹酚酸分别干预高糖所诱导的足细胞 24 后, 二者均可有效抑制高糖所诱导的足细胞凋亡^[48]、二者亦可改善游离脂肪酸 (FFA) 诱导的足细胞凋亡^[49]。有学者在观察黄芪多糖与丹参酮 II_A 及其配伍对高血压病患者血清损伤的内皮细胞活性与形态研究中发现, 单体及配伍均能抑制内皮细胞活性的降低、修复改变的细胞形态, 且二者配伍比单体效果更好^[50]。在肾小球内皮细胞的高血压模型中, 毛蕊异黄酮与丹参酮 II_A 经不同浓度配比后, 浓度配比为丹参酮 II_A 10 mg·L⁻¹ + 毛蕊异黄酮 10 mg·L⁻¹ 干预后的肾小球内皮细胞细胞异常增殖下降、凋亡率降低、存活率明显升高^[35]。黄芪-丹参药对可通过上调肾组织中水通道蛋白 1 (AQP1) 的

含量、升高微血管病变大鼠 NO、6-酮-前列腺素-F1 α (6-keto-PGF1 α) 含量,改善肾小球损伤^[51]。

3 改善肾脏血流动力学

高血压肾损害进程中,肾单位由于长期处于高灌注、高滤过和高跨膜压状态,可引起其部分代偿性肥大,进而导致局灶节段性肾小球硬化(FSGS),进入后期引起肾小球固化性及废弃性硬化、肾小管萎缩、肾间质纤维化。而体内肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的过度激活、血管内皮功能障碍引起的血流动力学异常在高血压肾损害的发病过程中起着重要的作用^[52-53]。

毛蕊异黄酮可通过调节成纤维细胞生长因子(FGF)和血管内皮生长因子(VEGF)信号通路使斑马鱼内皮细胞数目增加从而促进肾脏血管的新生^[54],可通过下调 NF- κ B 的活性、干扰 An II 的信号转导来促进血栓素 A₂ (TXA₂),抑制前列环素(PGI₂)的合成来抵抗肾血管凝血^[55]。丹参酮 II_A 能够降低全血及血浆的黏滞度,减少红细胞的聚集^[56]、降低血浆纤维蛋白原水平,降低活化血小板标志物 CD62P,CD63 及 PAC-1 的表达^[57]、缩短活化部分凝血活酶时间,凝血酶原时间^[58]、从而起到抗凝、抗血栓、稳定肾脏血流的作用。丹酚酸 B 与隐丹参酮均可通过降低肾组织重组成纤维细胞生长因子(bFGF),基质金属蛋白酶-9(MMP-9),TGF- β mRNA 及蛋白的表达来改善自发性高血压大鼠肾小动脉的变形、坏死与血管重塑^[17]。黄芪多糖、丹参酮 II_A 及其配伍均可通过增加高血压病患者血清损伤的肾脏内皮细胞中舒血管因子 NO 的含量,降低缩血管因子内皮素-1(ET-1)的含量来舒张肾脏血管^[50]。有学者通过黄芪、丹参及其配伍作用于 SHR 发现,黄芪-丹参药对可明显降低 SHR 双肾的血流阻力指数,药对可通过抑制肾间质、肾小球、肾小管血管紧张素 1 型受体(AT1)表达,增加一氧化氮合酶(NOS)受体表达来改善肾单位的高灌注、高滤过和高跨膜压状态^[59]。

4 改善肾功能

高血压肾损害早中期的患者多出现尿微量白蛋白、尿蛋白,发展到后期逐渐出现血肌酐上升、内生肌酐清除率下降等急慢性肾功能不全的表现,并很快进入 ESRD 阶段。血管内皮细胞功能障碍与肾功能的下降密切相关,而蛋白尿的持续存在、炎症状态严重恶化肾功能^[3-4]。

有研究发现 SHR 的 24h 尿蛋白定量与血清 NO 及 NO/ET-1 呈负相关^[60],尤其与舒张功能障碍关

系密切,而黄芪-丹参药对及其有效成分经以上诸多研究可升高 NO 含量,降低 ET-1 含量。黄芪-丹参药对亦可显著改善 SHR 的尿微量白蛋白(mALB),尿 N-乙酰-D-葡萄糖苷酶(NAG),血清胱抑素(cys-c)等高血压早期肾损害的指标从而改善肾功能^[20,59]。对于早中期老年慢性肾功能不全患者,在降压、对症支持治疗的基础上加用黄芪丹参合剂,可以比对照组更有效的改善患者的临床症状与体征,降低尿蛋白与血肌酐(SCr)^[61]。在进入 ESRD 阶段以后,相关临床研究发现,在西医常规治疗的基础上给予黄芪丹参颗粒可以比对照组更显著的降低患者的血尿蛋白,尿素氮(BUN),SCr,mALB 水平、急性生理与慢性健康评分(APACHE II),简化急性生理评分(SAPS II),且能提高肾小球滤过率(GFR)和生活质量评分,显著改善患者肾功能,改善其生活质量^[62]。在西医治疗的基础上加用黄芪与丹参注射液亦能降低患者的 BUN 和 SCr,提高 GFR^[63]。

5 结语与展望

高血压与肾损害可相互影响,若高血压持续 5~10 年,可引起肾脏小动脉硬化、管腔狭窄、管壁增厚等病理学改变,导致肾实质的缺血性损害,而肾实质损害又进一步促进血压升高且难以控制,形成恶性循环的局面,所以控制血压与延缓肾损害同样重要。在高血压肾损害的早期到晚期的各个环节,黄芪-丹参药对及其有效成分均可通过调节与高血压肾损害相关的多个信号转导通路来调节血压、降低尿蛋白、保护肾小管、保护肾小球滤过屏障、改善肾脏血流动力学、改善肾功能,起到降压与改善肾功能双管齐下的作用(表 1)。

黄芪-丹参药对可调节多个通路,直接作用靶点并不明确,调节通路活性的具体机制尚需进一步研究,且目前对高血压肾损害气虚血瘀病机的研究多停留在临床证候的观察阶段,需要更多的基础与临床实验来探索与验证黄芪-丹参药对及其有效成分防治高血压肾损害的分子机制与临床效果,亦需借助近年来中药有效单体研究大热的国际大环境,在临床应用上实现由传统意义的药对-黄芪与丹参配伍到二者的重要有效成分配伍的创新应用,不仅可以推动药对及有效成分配伍下新药的研发,还可使国外学者通过国际上普遍接受的中药单体配伍来加强对中医传统的黄芪-丹参药对的认可,进而从现代医学角度为补气活血理论在高血压肾损害中的临床应用提供科学依据。

表 1 黄芪-丹参药对及其有效成分在高血压肾损害中的作用方式

Table 1 Effect of Astragali Radix and Salviae Miltiorrhizae Radix on renal damage induced by hypertension

名称	作用位点	作用途径	相关病变
毛蕊异黄酮	内皮细胞	ACE ^[11] ; α -SMA, Gremlin, CD31, BMP7, TGF- β_1 ^[25-26] ; 8-OHd G, ERK1/2, Fas ^[42-44] , FGF, VEGF, TXA ₂ , PGI ₂ ^[54-55]	降压 ^[11] ; 改善肾纤维化 ^[25,26] ; 保护肾小球 ^[42-44] ; 改善肾脏血流 ^[54-55]
黄芪多糖	足细胞、内皮细胞	抑制足细胞凋亡 ^[52-53] ; 修复内皮细胞形态, NO, ET-1 ^[54]	保护肾小球 ^[52-53] ; 改善肾脏血流 ^[54]
黄芪总苷	肾组织、足细胞	JAK, STAT1, STAT3 ^[34] ; TGF- β_1 , TRPC6, 抑制足细胞骨架重排, 迁移与凋亡 ^[45-46]	改善肾纤维化 ^[34] ; 保护肾小球 ^[45-46]
黄芪甲苷	肾组织	TGF- β_1 , CTGF ^[33]	改善肾纤维化 ^[33]
丹参酮 II _A	下丘脑室旁核、心肌细胞、冠状动脉、肾组织、肾小管、足细胞、内皮细胞	抗氧化应激, 抑炎, PKC, K ⁺ 通道 ^[12-16] ; TGF- β_1 , α -SMA, Col I, E-cadherin, β -catenin, CTGF, FN, PAI-1, ZO-1 ^[27-32] ; Rac1/Cdc42 ^[47] ; NO, ET-1 ^[50] ; 降低凝血相关因子 ^[56-58]	降压 ^[12-16] ; 改善肾纤维化 ^[27-32] ; 保护肾小球 ^[47] ; 改善肾脏血流 ^[50,56-58]
隐丹参酮	主动脉、肾小动脉	Ang II, NO, bFGF, MMP-9, TGF- β ^[17]	降压, 改善肾脏血流 ^[17]
丹酚酸	肾组织、足细胞	JAK, STAT1, STAT3 ^[34] ; TGF- β_1 , TRPC6, 抑制足细胞凋亡 ^[48-49]	改善肾纤维化 ^[34] ; 保护肾小球 ^[48-49]
丹酚酸 A	肾组织	TGF- β_1 , CTGF ^[33]	改善肾纤维化 ^[33]
丹酚酸 B	主动脉、肾小动脉	Ang II, NO, bFGF, MMP-9, TGF- β ^[17]	降压, 改善肾脏血流 ^[17]
黄芪多糖 + 丹参酮	心肌组织	NF- κ B, TNF- α , MIF, IL-6 ^[18]	抑炎, 降压 ^[18]
黄芪多糖 + 丹参酮 II _A	内皮细胞	提高内皮细胞活性, 修复其形态, NO, ET-1 ^[50]	保护肾小球, 改善肾脏血流 ^[50]
毛蕊异黄酮 + 丹参酮 II _A	肾小管、内皮细胞	抑制肾小管上皮细胞与肾小球内皮细胞凋亡 ^[35]	改善肾纤维化, 保护肾小球 ^[35]
黄芪注射液 + 丹参酮 II _A 磷酸钠注射液	肾组织	BMP-7, BMPR- I a, TGF- β_1 , TGF- β R1, Smad3, Smad5, E-cadherin ^[37-38]	改善肾纤维化 ^[37-38]
黄芪丹参药对(饮片、颗粒、注射液)	血清、血浆、肾组织、肾小管、尿液	降低血脂相关指标 ^[19] ; megalin, Wnt4, β -catenin, Col I, α -SMA, E-cadherin, Col III, par-3, HGF, JAK, STAT1, STAT3 ^[36,39-41] ; AQP1, 6-keto-PGF1 α ^[51] ; AT1, NOS ^[59] ; mALB, NAG, cys-c, SCr, BUN, GFR ^[61-63]	降血脂 ^[19] , 直接降压 ^[20-23] ; 改善肾纤维化 ^[36,39-41] ; 保护肾小球 ^[51] ; 改善肾脏血流 ^[59] ; 改善肾功能 ^[61-63]

[参考文献]

[1] 戴小华. 中国高血压防治的未来路径[J]. 中国医院院长, 2018, 14(6): 87

[2] 陈文龙. 下瘀血汤对自发性高血压肾损害大鼠肾脏保护作用的实验研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[3] 郝永哲, 程文俊. 高血压早期肾损害的研究进展[J]. 中国医药导报, 2017, 14(27): 56-61.

[4] 李伟, 胡洪贞. 高血压肾损害危险因素及其防治策略[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2010, 19(2): 172-179.

[5] 杨易韵, 牛璐璐, 柴辉, 等. 地龙多肽类组分对 SHR 肾脏 TLR4/NF- κ B 信号通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2019, 25(2): 82-88.

[6] 王俊琪. 探讨当代名中医辨证论治高血压肾损害的规律[D]. 成都: 成都中医药大学, 2013.

[7] 张璩方, 刘暖, 杨雷, 等. 黄芪丹参提取物配伍对大鼠骨髓源性 EPCs 中 VEGF, KDR, Ang I 及 eNOS 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(10): 150-155.

[8] 胡婷, 包怡敏. 益气活血法抗心肌缺血再灌注损伤的作用机制[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(22): 228-234.

[9] 李伟霞, 刘现磊, 唐进法, 等. 黄芪-丹参药对活性成分网络药理学研究[J]. 中医学报, 2017, 32(11): 2171-2175, 2180.

[10] 师帅, 胡元会, 吴华芹, 等. “丹参-三七”药对作用机制的网络药理学探讨[J]. 中国实验方剂学杂志, 2018, 24(18): 192-197.

[11] 宋瑞霞, 余静, 杨丽丽, 等. 甘肃黄芪毛蕊异黄酮对血管内皮细胞 ACE, ACE2 表达的影响[J]. 中国药学杂

- 志, 2008, 43(8): 594-597.
- [12] CHENG T O. Cardiovascular effects of Danshen[J]. *Int J Cardiol*, 2007, 121(1): 9-22.
- [13] 史国娟, 康玉明, 岳莉英, 等. 丹参酮 II_A 降低高盐喂食所致高血压的中枢机制[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(7): 649-655.
- [14] 冯俊, 李树生. 丹参酮 II_A 抑制血管紧张素 II 诱导大鼠心肌肥大的机制[J]. *高血压杂志*, 2005, 13(8): 488-491.
- [15] YANG Y, CAI F, LI P Y, et al. Activation of high conductance Ca(2+)-activated K(+) channels by sodium tanshinone II-A sulfonate (DS-201) in porcine coronary artery smooth muscle cells [J]. *Eur J Pharmacol*, 2008, 598(1/3): 9-15.
- [16] WU G B, ZHOU E X, QING D X. Tanshinone II_A elicited vasodilation in rat coronary arteriole; roles of nitric oxide and potassium channels [J]. *Eur J Pharmacol*, 2009, 617(1): 102-107.
- [17] 徐斌, 王辉, 许中友. 丹酚酸 B 及隐丹参酮对自发性高血压大鼠血管重塑的影响及机制研究[J]. *中药材*, 2017, 40(11): 2681-2685.
- [18] 杨志霞, 李振彬, 林谦, 等. 黄芪多糖联合丹参酮阻断慢性心衰大鼠 NF- κ B 激活 MIF、TNF- α 及 IL-6 表达的研究[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(12): 3221-3225.
- [19] 张璩方, 韩华刚, 李梦华, 等. 黄芪、丹参配伍提取物调控大鼠脂质代谢的初步研究[J]. *科学技术与工程*, 2014, 14(32): 145-148.
- [20] 赵蒙. 黄芪-丹参药对改善自发性高血压大鼠肾脏损害的药效学观察及与 AMPK 通路相关性作用机制的研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [21] 滕海云. 丹参、黄芪注射液治疗妊娠高血压患者的临床疗效[J]. *医疗装备*, 2018, 31(6): 106-107.
- [22] 胡林宝. 丹参、黄芪治疗妊娠高血压临床效果观察[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2016, 16(20): 108-109.
- [23] 汪全斌. 丹参、黄芪注射液治疗妊娠高血压 62 例临床观察[J]. *亚太传统医药*, 2014, 10(16): 106-107.
- [24] 蔡广研, 寇佳, 陈香美. 高血压肾损害诊治新认识[J]. *中国实用内科杂志*, 2013, 33(3): 173-175.
- [25] 舒红, 王俭勤, 王雅, 等. 黄芪毛蕊异黄酮对转化生长因子 β_1 诱导内皮细胞转分化的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2012, 27(3): 753-755.
- [26] 李侠, 王文革, 王俭勤, 等. 毛蕊异黄酮对 TGF β_1 诱导的内皮细胞转分化相关细胞因子的影响[J]. *国外医学: 医学地理分册*, 2016, 37(4): 320-323.
- [27] 唐锦辉, 占成业. 丹参酮 II_A 对大鼠肾间质纤维化的抑制作用[J]. *内科急危重症杂志*, 2008, 14(1): 16-18.
- [28] 黄宝英, 曹罗元, 富显果, 等. 丹参酮 II_A 对高糖诱导肾小管上皮细胞转分化中 Wnt/ β -catenin 信号途径的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2012, 32(7): 965-969.
- [29] 丁红, 杨琦, 王宗谦, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对小鼠肾间质纤维化及 CTGF 的影响[J]. *免疫学杂志*, 2011, 27(5): 398-400, 423.
- [30] 陈晓宇, 席加喜, 叶冬梅. 丹参酮 II_A 治疗肾损伤临床应用的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2018, 11(3): 302-306.
- [31] 丁红, 毕莹, 王宗谦, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对 TGF- β_1 诱导肾小管上皮细胞 PAI-1 表达的影响[J]. *中国医学工程*, 2011, 19(4): 35-37.
- [32] 丁红, 尹丽, 王宗谦, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对肾小管上皮细胞转分化的影响[J]. *中国医学工程*, 2011, 19(5): 50-52.
- [33] 唐英, 朱祎, 王东, 等. 黄芪、丹参有效单体对慢性肾功能衰竭大鼠肾组织转化生长因子 β_1 和结缔组织生长因子 mRNA 的影响[J]. *中医杂志*, 2014, 55(2): 144-147.
- [34] 李均, 曹轶璇, 王冬, 等. 黄芪丹参药对及其有效组分对 UUO 大鼠肾组织 JAK/STAT 信号通路的影响[J]. *中药材*, 2011, 34(9): 1388-1391.
- [35] 王雁. 黄芪-丹参有效单体在高血压肾脏保护作用中的靶细胞及最佳剂量筛选[D]. 济南: 山东中医药大学, 2017.
- [36] 尹娟娟. 黄芪丹参合用改善糖尿病肾病肾小管重吸收功能及部分机制的研究[D]. 合肥: 安徽中医药大学, 2013.
- [37] 李姝玉, 吴莹, 赵福健, 等. 黄芪注射液联用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对 UUO 模型大鼠肾组织 BMP-7、BMPR-1a 和 Smad5 表达的影响[J]. *中国病理生理杂志*, 2015, 31(10): 1875-1883.
- [38] 张志慧. 黄芪注射液联用丹参酮 II_A 磺酸钠注射液对 UUO 模型大鼠肾小管上皮细胞转分化的影响[D]. 北京: 北京中医药大学, 2015.
- [39] 阳小敏. 黄芪丹参颗粒药对干预肾纤维化 Wnt/ β -catenin 信号通路的实验研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [40] 李均, 曹轶璇, 王冬, 等. 黄芪-丹参药对及其组分对肾纤维化梗阻大鼠肾组织 I、III 型胶原的影响[J]. *辽宁中医杂志*, 2012, 39(8): 1640-1642.
- [41] 周萍. 黄芪丹参组分药对干预肾纤维化抑制因子 Par-3、HGF 作用的量效关系研究[D]. 遵义: 遵义医学院, 2013.
- [42] 王雅. 黄芪毛蕊异黄酮对内皮细胞 DNA 损伤的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2011.
- [43] 唐菁燕, 胡光, 许贝文, 等. 毛蕊异黄酮通过雌激素受

- 体促进内皮细胞增殖[J]. 中药药理与临床, 2009, 25(6): 14-17.
- [44] 宋瑞霞, 余静, 梁连生, 等. 甘肃黄芪异黄酮化合物对血管内皮细胞凋亡的影响[J]. 兰州大学学报: 医学版, 2007, 33(1): 43-47.
- [45] 吴好好, 林栩. 黄芪总苷对足细胞损伤保护作用的研究进展[J]. 右江医学, 2016, 44(6): 707-709.
- [46] 赛依帕, 宋元春, 高霞, 等. 黄芪总苷对阿霉素诱导的足细胞损伤的保护作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 70-73.
- [47] 贺良平, 熊国良, 曾又佳. 丹参酮 II_A 对嘌呤霉素诱导肾足细胞损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(3): 221-223, 288.
- [48] 李佑生, 王文健, 刘毅, 等. 黄芪多糖及丹酚酸对高糖诱导小鼠足细胞凋亡的影响[J]. 上海中医药杂志, 2010, 44(11): 73-75.
- [49] 李佑生, 王文健, 刘毅, 等. 游离脂肪酸对足细胞凋亡的影响及丹酚酸与黄芪多糖的干预作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2008, 9(7): 606-608.
- [50] 李权. 丹参酮 II_A、黄芪多糖及其配伍对血管内皮细胞保护作用的研究[D]. 广州: 暨南大学, 2008.
- [51] 田露. 黄芪丹参配伍改善微血管病变(虚瘀)与调节 AQP1 效应的研究[D]. 西安: 第四军医大学, 2017.
- [52] Mennuni S, Rubattu S, Pierelli G, et al. Hypertension and kidneys: unraveling complex molecular mechanisms underlying hypertensive renal damage [J]. J Hum Hypertens. 2014, 28(2): 74-79.
- [53] Klingbeil A U, John S, Schneider M P, et al. Effect of AT1 receptor blockade on endothelial function in essential hypertension [J]. Am J Hypertens, 2003, 16(2): 123-128.
- [54] 黎响, 胡光, 李振华, 等. 毛蕊异黄酮的促血管新生研究[C]//第十三届中国科协年会生物医药博士论坛论文集, 中国药理学会, 2011: 124-131.
- [55] 王雪婷, 王俭勤, 宁雅娴, 等. 黄芪单体毛蕊异黄酮对血管内皮细胞前列环素和血栓素 A₂ 的影响[J]. 广东医学, 2011, 32(19): 2519-2522.
- [56] 范英昌, 金树梅, 赵桂峰. 丹参酮 II_A 对 EVC304 细胞血管舒缩因子的影响[J]. 天津中医药大学学报, 2006, 25(4): 215-218.
- [57] 周娟, 王守涛, 何晓静, 等. 丹参酮 II_A 静脉乳剂对大鼠血液流变学及血栓形成的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2008, 25(2): 144-147.
- [58] 杨涓, 董江川, 李大主, 等. 丹参酮 II_A 磺酸钠对冠心病患者血小板功能的影响[J]. 中医杂志, 2013, 54(15): 1294-1296.
- [59] 侯广建, 李伟, 赵蒙, 等. 黄芪-丹参药对通过改善肾脏血流对自发性高血压大鼠肾脏保护机制的实验研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(3): 645-647.
- [60] 李伟, 陆峰, 彭伟, 等. 自发性高血压大鼠早期肾损害与血管内皮功能标志物的相关性研究[J]. 辽宁中医杂志, 2011, 38(6): 1224-1226.
- [61] 钟丹, 张玉峰, 黄宇清, 等. 黄芪丹参合剂治疗老年慢性肾功能不全早中期患者 60 例[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(24): 6112-6114.
- [62] 李玉平, 王术凤, 梁学军, 等. 黄芪丹参颗粒治疗慢性肾功能衰竭患者的临床疗效分析[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(20): 3925-3928.
- [63] 王斌, 米杰, 郑雅峰, 等. 丹参、黄芪注射液联合穴位注射佐治慢性肾衰竭 30 例疗效观察[J]. 国医论坛, 2015, 30(5): 35-36.

[责任编辑 周冰冰]