DOI:10.13193/j.issn.1673-7717.2025.04.020

黄芪干预腹膜纤维化作用机制的研究进展

邓湘雨[1],孟立锋[2],周少华[1],陈柏先[1],王旭宇[1]
(1.广西中医药大学,广西 南宁 530200;2.广西中医药大学第一附属医院,广西 南宁 530022)

摘要:目的 黄芪在抗腹膜纤维化(Peritoneal fibrosis,PF)方面具有良好的效果,分析、归纳、总结中药黄芪对PF的疗效与作用机制,为未来PF的研究提供思路。方法 检索PubMed、中国知网、万方等数据库中黄芪防治PF的相关文献,分析、总结黄芪抗PF的药理学依据和作用机制。结果 依据中医理论和黄芪抗PF的药理分析,黄芪可以通过调节炎症、减少氧化应激、抑制腹膜间皮细胞(Peritoneal mesothelial cells,PMC)发生上皮间充质转化(Epithelial-to-mesenchymal transition,EMT)、改善代谢障碍、调控PMC凋亡、调节促纤维化因子来干预PF的进程。结论 黄芪中含有的有效成分具有较高的抗纤维化活性,能多方位、多靶点地保护腹膜结构和功能的完整性。

关键词:黄芪;炎症;氧化应激;EMT;代谢障碍;腹膜纤维化
中图分类号:R282.71 **文献标志码**:A **文章编号**:1673-7717(2025)04-0129-04

Research Progress on Mechanism of Huangqi(Astragali Radix) Intervention in Peritoneal Fibrosis

DENG Xiangyu[1],MENG Lifeng[2],ZHOU Shaohua[1],CHEN Boxian[1],WANG Xuyu[1]
(1. Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530200,Guangxi,China;
2. The First Affiliated Hospital of Guangxi University of Chinese Medicine,Nanning 530022,Guangxi,China)

Abstract:*Objective* Huangqi(Astragali Radix) has a good effect in anti peritoneal fibrosis(PF). Analyzing and summarizing the therapeutic effect and mechanism of Huangqi(Astragali Radix) on PF provides ideas for future research on PF. *Method* The relevant literature on the prevention and treatment of PF by Huangqi(Astragali Radix) was retrieved from databases such as PubMed,CNKI and Wanfang. The pharmacological basis and mechanism of action of Huangqi(Astragali Radix) treating PF were analyzed and summarized. *Result* According to traditional Chinese medicine theory and pharmacological analysis of Huangqi(Astragali Radix) against PF,Huangqi(Astragali Radix) can intervene in the process of PF by regulating inflammation,reducing oxidative stress,inhibiting epithelial to mesenchymal transition(EMT) of peritoneal mesothelial cells(PMC),improving metabolic disorders,regulating PMC apoptosis and regulating pro fibrotic factors. *Conclusion* The active ingredients contained in Huangqi(Astragali Radix) have high anti fibrosis activity,which can protect the integrity of peritoneal structure and function in multiple directions and targets.

Keywords:Huangqi(Astragali Radix);inflammation;oxidative stress;EMT;metabolic disorders;peritoneal fibrosis

腹膜透析(Peritoneal dialysis,PD)因其具有操作简便、价格低廉、安全有效等优势,已逐渐成为终末期肾病患者的首选治疗方法[1]。但长期的PD会使PD患者钾离子大量缺失,诱发低钾血症,引起炎症感染[2]。从而使得PMC发生EMT、PMC脱落、细胞外基质(Extracellular matrix,ECM)的过度沉积及新血管的生成[3-4],促进腹膜结构和功能的改变,最终引起腹膜纤维化(Peritoneal fibrosis,PF)[5]。PF是PD发生超滤衰竭的主要原因,也是患者退出PD治疗的重要原因[6]。目前临床尚无防治PD相关PF的特效治疗,而中药黄芪具有调节免疫、抗炎、抗氧化应激、保护腹膜功能的作用[7],在抗纤维化方面具有独特优势。本文将结合中医理论和现代药理学分析、总结黄芪干预PD相关PF的作用机制,以期为后续中药防治PF提供理论依据。

基金项目:国家中医药管理局第五批全国中医临床优秀人才研修项目(国中医药人教函〔2022〕1号);广西自然科学基金项目(2020GXNSFAA297200);广西壮族自治区卫生厅中管局卫生适宜技术推广项目(GZSY20-23)

作者简介:邓湘雨(1996-),女,湖南吉首人,硕士在读,研究方向:中医药防治肾脏疾病。
通讯作者:孟立锋(1982-),男,河南渑池人,主任医师,博士研究生导师,博士,研究方向:中医药防治肾脏疾病。E-mail:mlf428@126.com。

1 对腹膜透析相关腹膜纤维化的认识

在中医古籍中,没有腹膜纤维化之说,但PD相关PF的患者一般处于肾脏病终末期阶段,与肾密切相关。著名肾病学专家王永钧教授结合中医理论,认为肾纤维化是肾气亏虚,邪气稽留,久病入络,痰瘀胶结日久,聚集于肾络而成;从微观辨证上提出肾纤维化可归属于"肾内微型癥积"[8]。孟立锋团队[9]通过比较腹膜纤维化与肾纤维化形态学改变特点,以"肾络癥积"为切入点,将PF腹膜组织增厚、EMC过度沉积及新生血管生成等病理形态学改变与中医学有关癥积的描述进行类比,提出PF也可归属于中医"癥积"的范畴。PD过程中,患者腹腔长期反复注入大量透析液并留置一段时间,造成"水湿困脾"之象,水湿则气机运行不畅,土不制水,致脾气亏虚;脾虚日久,使得清浊混合、脉道壅遏,痰湿和瘀血之邪停聚互结于络脉,积聚成形损伤腹膜。

现代医学认为PF是因为长期PD后PMC蛋白聚糖生产发生变化,使得PMC结构和功能改变[10],PMC层完整性被破坏,最终导致腹膜间皮下致密区纤维化伴增厚[11]。PD相关PF发病机制较为复杂,尚未明确。目前研究认为PD相关PF

的机制主要涉及腹膜炎、氧化应激、腹膜间皮细胞 EMT、ECM 过度沉积、新生血管生成。综上,在对 PD 相关 PF 的认识上中西医均有其独特见解,中西医协同治疗该病已成目前趋势。

2 黄芪防治 PD 相关 PF 的中医理论依据

《景岳全书·积聚》曰:“凡脾肾不足及虚弱失调之人,多有积聚之病。”现代医家结合中医经典与现代医理[12-13],认为 PD 相关 PF 是腹腔在外邪及药毒的影响下造成患者脾肾亏虚,使痰湿和瘀血之邪停聚互结于腹腔受损络脉处而成。故 PD 相关 PF 的病位在脾肾、为本虚标实之证,脾肾亏虚、痰瘀互结为其基本病机,以健脾益肾、祛瘀化痰为主要治法。黄芪的药用价值最早记载于《五十二种病症处方集》是一味经典的补气中药,味甘、性温、归脾肺二经。追溯本草专著和历代名家医案,黄芪具有升阳补气、利尿消肿、行滞通痹等功效[14]。明代医家李东垣曾言[15]“既补三焦,实卫气,脾胃一虚,肺气先绝,必用黄芪……以益元气而补三焦”,提出黄芪为补益肺、脾、肾虚损之药。《本经逢原》记载:“黄芪性虽温补,而能通调血脉,流行经络,可无碍于壅滞也”,说明黄芪有补益气血、通利血脉的作用。因此,从中医理论分析,认为黄芪可以应用于 PD 相关 PF 的治疗。

3 黄芪防治 PD 相关 PF 的现代药理成分

目前已从黄芪中分离出皂苷、类黄酮和多糖等多种活性成分[16]。皂苷类包括黄芪皂苷、异黄芪皂苷、乙酰黄芪甲苷、环黄芪甲苷、大豆皂苷等。其中黄芪甲苷是皂苷类的主要成分,常用作黄芪的定性和定量指标[17],具有抗炎、抗氧化、抑制细胞凋亡、抗纤维化等作用[18]。黄酮类化合物包括黄酮醇、山柰酚、芒柄花素等,具有抗菌、抗氧化的作用[19]。黄酮类化合物还被证实对组织纤维化具有抑制作用[20-21]。多糖又称黄芪多糖,主要成分包括阿拉伯糖、果糖、葡萄糖和甘露糖。黄芪多糖能有效抑制纤维化的发展[22]。此外,黄芪还包含氨基酸、生物碱、维生素等小分子物质[23],含有氨基酸的腹透液有抑制腹膜间皮损伤、腹膜再生血管生成和纤维化的效果[24]。

4 黄芪防治 PD 相关 PF 的作用机制研究

4.1 减少炎症反应

炎症反应是 PF 发生发展过程中一个重要的诱因,抑制炎症可以有效干预 PF 的进程。黄芪甲苷可以通过促进中性粒细胞外渗到腹膜,升高细菌清除率,从而干预腹膜炎症的发生[25]。有研究表明,添加了黄芪的腹膜透析液可提高 PD 患者腹腔巨噬细胞的活性和细胞吞噬功能,增强腹腔局部免疫预防,以此来防治腹膜炎[26]。王红等[27]在对 PD 患者静脉滴注黄芪注射液的临床分析发现,黄芪能降低白介素-1(Interleukin-1,IL-1)、白介素-6(Interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子(Tumour necrosis factor-α,TNF-α)等炎症指标。LI Z 等[28]研究也证明黄芪可以减少大鼠腹膜间皮下细胞层中单核细胞趋化蛋白-1 的表达和巨噬细胞的聚集,减少腹膜中转化生长因子-β1(Transforming growth factor-β1,TGF-β1)的产生,从而抑制腹膜炎症反应和纤维化。

4.2 抑制氧化应激反应

氧化应激是指氧化系统的平衡被破坏和抗氧化机制不足引起组织损伤的应激反应[29]。PD 使 PD 患者腹膜组织长时间暴露在非生物相容性腹透液中,导致活性氧(Reactive oxygen species,ROS)的积累,从而增强氧化应激反应[30]。黄芪可以通过抑制 NADPH 氧化酶依赖性 ROS 的形成,减少氧化应激,预防 PF[31]。史俊团队[32]在对黄芪甲苷抑制高糖腹透液诱导 PMC 氧化应激的细胞实验发现,黄芪甲苷可以减少 ROS 的生成,抑制氧化应激,干预 PMC 发生 EMT。李正红等[33]通过实验证明,黄芪甲苷能减少线粒体膜电位去极化,增加线粒体膜电位,进而改善高糖腹透液诱导的 PMC 线粒体氧化应激损伤,保护 PMC 结构和功能的稳定。同时,也有临床研究证实,黄芪注射液静脉滴注 3 个月后,PD 患者血清中抗氧化指标谷胱甘肽和超氧化物歧化酶较治疗前增加,脂质过氧化的终产物丙二醛较治疗前减少[34]。

4.3 干预腹膜间皮细胞 EMT

EMT 不是一个单一的程序,而是一个多步骤的过程,是上皮细胞通过多种生物过程获得间充质细胞表型,从而增强迁移能力、侵袭性、自我更新特性并增加 ECM 的产生的过程[35]。腹膜长期暴露于腹膜透析液中,可调控肾素-血管紧张素系统、TGF-β/Smads、Akt、Wnt/β-catenin 等多个信号通路,促进 PMC 发生 EMT[36]。

4.3.1 抑制肾素-血管紧张素系统激活

血管紧张素Ⅱ(Angiotensin Ⅱ,Ang Ⅱ)能诱导各种细胞发生转分化,高糖腹透液可以通过诱导肾素-血管紧张素系统的激活,引起 PMC 发生 EMT[37]。徐家云等[38]发现黄芪注射液可以抑制 Ang Ⅱ诱导 PMC 早期 EMT 的标志蛋白平滑肌肌动蛋白(Alpha-smooth muscle actin,α-SMA)上调,E-钙黏蛋白(E-Cadherin)下调。

4.3.2 下调 TGF-β/Smads 信号通路

TGF-β/Smads 通路是 PD 相关 PF 发展中较常见的信号通路。高糖腹透液可以激活 TGF-β/Smads 通路,诱导 PMC 发生 EMT[39]。黄芪可直接抑制 TGF-β1 的表达,并作用于 Smads 信号转导通路正、负反馈环路中的 Smad2/3、Smad7 关键信号蛋白,逆转 α-SMA 的高表达和 E-Cadherin 的低表达,从而抑制 PMC 发生 EMT[40]。

4.3.3 下调 Akt 信号通路

Akt 通路属于 TGF-β 下游的非 smad 依赖性通路,Akt 信号通路在 PMC 发生 EMT,促进 PD 相关 PF 的过程中发挥重要作用[41]。黄芪甲苷作为黄芪的活性成分能在一定程度上减少 Akt 下游蛋白 pAkt、p-GSK-3β、p-mTOR 蛋白表达,抑制 Akt 信号通路活化,降解 β-连环蛋白(β-catenin),达到逆转 PMC 发生 EMT 的目的[42]。

4.3.4 下调 Wnt/β-catenin 信号通路

Wnt/β-catenin 通路是参与腹膜间皮细胞 EMT 的经典信号通路,高糖腹透液可诱导 Wnt 蛋白表达增加,使 β-catenin 磷酸化,引起 EMT 的发生[43]。黄芪可以通过稳定 GSK-3β/β-catenin 复合物、抑制 β 连环蛋白的核易位来降解 β-catenin,还能通过增强 Smad7 的表达降解 β-catenin,从而达到抑制 PMC 的 EMT[44]。

4.4 改善腹膜间皮细胞代谢障碍

PD 患者长时间进行 PD 治疗会引起代谢紊乱,对机体造成二次伤害[45]。黄芪皂苷可以通过抑制 TGF-β/Smads 信号通路激活,上调大鼠血清中钙含量,降低血清中肌酐、磷、甲状旁腺激素、尿素氮含量,从而改善 PD 大鼠钙磷代谢平衡,提高 PD 患者预后[46]。有研究发现 PD 患者会出现血液中转铁蛋白减少,腹膜转铁蛋白沉积,提示长期 PD 可能引起 PD 患者发生铁代谢异常[47]。铁代谢紊乱会促进组织损伤和纤维化疾病的发生[48]。曹慧敏等[49]通过实验研究,证实高糖腹透液在诱导 PMC 损伤模型时存在铁死亡的现象;并且黄芪甲苷可以通过减少 PMC 内 Fe^{2+}、ROS 的含量,提高胱氨酸/谷氨酸反向转运体(xCT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GPX4)的活性来拮抗高糖腹透液诱导的 PMC 铁死亡,从而防止 PMC 损伤,达到抑制 PD 相关 PF 的目的。

4.5 调控腹膜间皮细胞凋亡

高糖腹透液长时间与腹膜组织接触会诱导 PMC 凋亡,PMC 凋亡是 PD 相关 PF 发生的直接因素。张苗等[50]通过在腹透液中添加黄芪注射液的细胞实验,首次证明黄芪能有效拮

抗腹透液诱导的 PMC 凋亡。赵君谊等[51]经过研究,进一步证实黄芪多糖可能通过下调 Bcl-2、Bax 和 cleaved Caspase-3 线粒体途径凋亡相关蛋白,有效抑制腹透液导致的 PMC 凋亡。细胞凋亡可以通过促进线粒体生物合成来减少,促进线粒体生物合成对于减少氧化损伤和维持细胞功能尤为重要[52]。LI Z H 等[53]通过体内和体外实验,证明黄芪总皂苷可以升高线粒体的膜电位,增加线粒体合成,从而抑制 PMC 凋亡和纤维化相关蛋白,并减少原纤维胶原合成和纤维组织增殖,从而减弱 PF 的程度。过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 辅激活因子 1α(Peroxisome proliferator activating receptor gamma coactivator 1α,PGC-1α)是线粒体合成和氧化代谢的主要调节因子。XIE M 等[54]也通过研究,证实黄芪甲苷可以通过减少 PGC-1α 的泛素化来上调 PGC-1α 的表达,进而促进线粒体合成以减少 PMC 凋亡,最终有效缓解 PF。

4.6 调节促纤维化因子的表达

细胞因子是在体内经过旁分泌、自分泌或内分泌等方式,参与机体各种生理功能,发挥多效性、协同性、拮抗性等作用的蛋白质[55]。长期 PD 会诱导 PMC 产生转化生长因子-β1(Transforming growth factor-beta,TGF-β1)、碱性成纤维细胞生长因(Basic fibroblast growth factor,bFGF)、结缔组织生长因子(Connective tissue growth factor,CTGF)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor,VEGF)等促纤维化细胞因子。TGF-β1 可调节细胞增殖和分化,促进 ECM 的形成,是 PF 发病机制中最关键的细胞因子[56]。bFGF 能促进新生血管和成纤维细胞生成,参与了 PF 的发生[57]。CTGF 可以通过诱导成纤维细胞、肌成纤维细胞的积累和血管生成,介导 PF 的发病机制[58]。VEGF 是血管生成的关键因子,在腹膜新生血管形成中起重要作用[59]。有研究证明,黄芪注射液能有效拮抗腹透液诱导 PMC 中 TGF-β1、bFGF 的过度表达[60]。张苗等[61]通过细胞实验,发现黄芪注射液能抑制 PD 环境下 PMC 中 VEGF 的过度分泌,从而保护 PD 患者腹膜结构和功能的稳定性。同样地,杨劲松等[62]也通过实验证实,黄芪甲苷能减少高糖腹透液作用下 PMC 分泌 TGF-β1、CTGF、VEGF,保护腹膜组织受损,从而延缓 PF 的发展进程。LI Z H 等[28]进一步证明黄芪可以抑制单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte chemotactic protein-1,MCP-1)的表达,阻抑单核细胞/巨噬细胞的募集和活化,从而减少腹膜透析中 TGF-β1 的产生。

5 讨论

PF 是 PD 患者腹膜发生超滤衰竭的重要原因,也是 PD 患者退出 PD 的重要原因。由于目前存在对 PF 的发病机制认识的局限性和治疗方法选择的单一性;因此,尚缺乏有效的方法来预防或延迟 PF 这种病理过程。而中药在疾病治疗方面具有价格低廉、安全有效、多方位、多靶点等作用,应用传统中药防治 PD 相关 PF 是目前医学研究热点。中医认为 PF 的基本病机为脾肾亏虚、痰瘀互结,而中药黄芪为“补气圣药”,有补益脾肾、通利血脉的作用,从中医理论分析,应用黄芪治疗 PD 相关 PF 具有可行性。同时,随着逐渐分析黄芪的现代药理成分,发现黄芪含有皂苷、类黄酮和多糖等多种有效活性成分,这些成分可通过下调肾素-血管紧张素系统、TGF-β/Smads、Akt、Wnt/β-catenin 等信号通路干预 PMC 发生 EMT、减少炎症反应、抑制氧化应激、改善细胞代谢障碍、调控细胞凋亡、调节促纤维化因子表达,延缓 PD 相关 PF 的发生发展。

虽然目前黄芪防治 PD 相关 PF 取得相关研究进展,但仍存在部分问题:(1)缺乏严谨的实验证明黄芪治疗 PF 各机制之间的联系,研究方法较为单一;(2)研究主要集中在基础实验,缺少临床试验。因此,今后需结合多组学研究方法,探究黄芪治疗 PF 各机制间的联系;注重黄芪防治 PD 相关 PF 的临床研究,增加后续研究的广度和深度,为中医防治 PD 相关 PF 的独特优势提供理论依据。

参考文献

[1] 倪兆慧,金海姣. 中国腹膜透析发展 70 年[J]. 中国血液净化,2019,18(10):661-663.
[2] 吴晓蓉,孙伟. 腹膜透析患者预后的影响因素研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(12):1118-1121.
[3] MASOLA V,BONOMINI M,BORRELLI S,et al. Fibrosis of peritoneal membrane as target of new therapies in peritoneal dialysis[J]. Int J Mol Sci,2022,23(9):4831.
[4] 赵洁,莫超,史伟,等. 活血化瘀类中药治疗腹膜纤维化机制的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(4):80-83.
[5] 刘盼英,杨康,杨洪涛. 中药单体抗腹膜纤维化的研究进展[J]. 中华中医药学刊,2020,38(11):190-193.
[6] 范汝艳,翁宁,徐佳美,等. 持续性非卧床腹膜透析患者退出原因分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2008,9(8):708-709.
[7] GONG F Y,QU R M,LI Y C,et al. *Astragalus Mongholicus*: a review of its anti-fibrosis properties[J]. Front Pharmacol,2022,13:976561.
[8] 王永钧,张敏鸥. 痰瘀互结与肾内微型癥积[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2003,4(1):1-3.
[9] 孟立锋,史伟. 从痰瘀互结论腹膜纤维化的病因病机[J]. 新中医,2012,44(8):200-201.
[10] LAI K N,LEUNG J C. Inflammation in peritoneal dialysis[J]. Nephron Clin Pract,2010,116(1):c11-c18.
[11] 万静芳,陈客宏. 腹膜透析腹膜纤维化防治研究进展[J]. 实用医学杂志,2022,38(10):1286-1291.
[12] 孟立锋,杨端云. 中医药防治腹膜纤维化的研究进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(9):833-835.
[13] 周丽霞,蒋春波,任燕,等. 基于吴门医派络病理论探讨中医药防治腹膜纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2023,24(6):560-562.
[14] 赵凤龙. 骨宁丸医药学文化研究临床疗效[J]. 中华中医药杂志,2009,24(S1):126-131.
[15] 刘娅,陈永华,徐寒松,等. 挖掘整理黄芪在中医古籍中的应用[J]. 中国民族民间医药,2023,32(6):78-81.
[16] IBRAHIM L F,MARZOUK M M,HUSSEIN S R,et al. Flavonoid constituents and biological screening of *Astragalus bombycinus* Boiss[J]. Nat Prod Res,2013,27(4-5):386-393.
[17] REN S,ZHANG H,MU Y P,et al. Pharmacological effects of Astragaloside Ⅳ: a literature review[J]. Chung I Tsa Chih Ying Wen Pan,2013,33(3):413-416.
[18] LI L,HOU X,XU R,et al. Research review on the pharmacological effects of astragaloside Ⅳ[J]. Fundam Clin Pharmacol,2017,31(1):17-36.
[19] 程安然,王钰滢,华健,等. 黄芪-葛根药对治疗糖尿病心肌病的理论探讨[J]. 中草药,2023,54(23):7853-7861.
[20] 徐昌君,方松文,李宏彬,等. 黄芪提取物对肺纤维化小鼠肺泡炎症影响及抗纤维化作用研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2016,18(4):646-652.
[21] 李艳,伊航,蔡轶伦,等. 黄芪总黄酮对四氯化碳诱导大鼠肝纤维化的影响[J]. 中成药,2019,41(7):1710-1713.
[22] 朱茜文,安海燕,张亚平. 黄芪多糖通过调控 TGF-β1/Smads 信号通路对百草枯诱导的大鼠肺纤维化的影响[J]. 西安交通大学学报(医学版),2020,41(4):617-623.
[23] 邵长鑫,林欢欢,靳晓杰,等. 黄芪的炮制历史沿革及现代研究进展[J]. 中草药,2023,54(15):5057-5074.
[24] ZAREIE M,VAN LAMBALGEN A A,TER WEE P M,et al. Better

preservation of the peritoneum in rats exposed to amino acid – based peritoneal dialysis fluid[J]. Perit Dial Int,2005,25(1): 58 – 67.
[25] HUANG P,LU X Y,YUAN B H,et al. Astragaloside Ⅳ alleviates E. coli – caused peritonitis via upregulation of neutrophil influx to the site of infection [J]. Int Immunopharmacol, 2016, 39: 377 – 382.
[26] 张苗,孙琤,蒋春明. 黄芪注射液对腹膜透析病人腹腔巨噬细胞的影响[J]. 南京中医药大学学报(自然科学版),2007,23(5): 319 – 321.
[27] 王红,赵占正,陈凤梅,等. 黄芪对腹膜透析患者微炎症及营养状态的影响[J]. 医药论坛杂志,2012,33(5): 43 – 44.
[28] LI Z H,ZHANG L,HE W M,et al. *Astragalus membranaceus* inhibits peritoneal fibrosis via monocyte chemoattractant protein (MCP) – 1 and the transforming growth factor – β1 (TGF – β1) pathway in rats submitted to peritoneal dialysis[J]. Int J Mol Sci, 2014,15(7): 12959 – 12971.
[29] PISOSCHI A M,POP A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review[J]. Eur J Med Chem,2015,97: 55 – 74.
[30] LIAKOPOULOS V,ROUMELIOTIS S,GORNY X,et al. Oxidative stress in patients undergoing peritoneal dialysis: a current review of the literature[J]. Oxid Med Cell Longev,2017,2017: 3494867.
[31] LIU X X,ZHOU H J,CAI L,et al. NADPH oxidase – dependent formation of reactive oxygen species contributes to transforming growth factor β1 – induced epithelial – mesenchymal transition in rat peritoneal mesothelial cells, and the role of astragalus intervention [J]. Chin J Integr Med,2014,20(9): 667 – 674.
[32] 史俊,俞曼殊,杨劲松,等. 黄芪甲苷抑制高糖腹透液诱导 HMrSV5 氧化应激与 EMT 的实验研究[J]. 南京中医药大学学报,2016,32(4): 337 – 341.
[33] 李正红,史俊,赵君谊,等. 黄芪甲苷对高糖腹透液诱导的腹膜间皮细胞线粒体损伤的干预机制研究[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(4): 436 – 441.
[34] 甘兰,韦海媛,蒙东梅,等. 黄芪注射液对腹膜透析患者氧化应激状态、肾功能及贫血的影响[J]. 广西医学,2019,41(16): 2022 – 2025.
[35] LI W Y,KANG Y B. Probing the fifty shades of EMT in metastasis [J]. Trends Cancer,2016,2(2): 65 – 67.
[36] STRIPPOLI R,MORENO – VICENTE R,BATTISTELLI C,et al. Molecular mechanisms underlying peritoneal EMT and fibrosis[J]. Stem Cells Int,2016,2016: 3543678.
[37] KANG D H. Loosening of the mesothelial barrier as an early therapeutic target to preserve peritoneal function in peritoneal dialysis [J]. Kidney Res Clin Pract,2020,39(2): 136 – 144.
[38] 徐家云,刘章锁,马沙,等. 黄芪注射液对 AngⅡ诱导的大鼠腹膜间皮细胞转分化的干预作用[J]. 中华中医药杂志,2010,25(9): 1488 – 1491.
[39] DOU X R,YU X Q,LI X Y,et al. The role of TGF – beta1/Smads in the development of peritoneal fibrosis induced by high glucose peritoneal dialysate and LPS[J]. Zhonghua Yixue Zazhi,2005,85 (37): 2613 – 2618.
[40] 李正红,盛梅笑,张旭,等. 黄芪对高糖腹透液诱导大鼠腹膜间皮细胞 EMT 中 TGF – β1/Smads 信号通路的影响[J]. 南京中医药大学学报,2013,29(3): 227 – 232,261.
[41] 樊敏,刘伏友,段绍斌,等. PI3K/AKT 信号通路在 TGFβ11 致人腹膜间皮细胞转分化中的作用[J]. 中国现代医学杂志,2010, 20(5): 672 – 675.
[42] 俞曼殊,史俊,赵君谊,等. 黄芪甲苷调控 Akt 信号通路阻抑人腹膜间皮细胞间充质转化的实验研究[J]. 南京中医药大学学报,2019,35(1): 53 – 57.
[43] GUO Y Y,SUN L,XIAO L,et al. Aberrant Wnt/beta – catenin pathway activation in dialysate – induced peritoneal fibrosis[J]. Front Pharmacol,2017,8: 774.
[44] YU M S,SHI J,SHENG M X,et al. *Astragalus* inhibits epithelial – to – mesenchymal transition of peritoneal mesothelial cells by down – regulating β – catenin[J]. Cell Physiol Biochem,2018,51 (6): 2794 – 2813.
[45] 谷卉,杜晓刚. 维持性血液透析尿毒症患者的预后及其危险因素研究进展[J]. 中国全科医学,2018,21(18): 2252 – 2257.
[46] 赵夏,许传文,徐艳梅. 黄芪皂苷调节 TGF – β1/Smad 通路对尿毒症腹膜透析大鼠钙磷代谢的影响[J]. 中药药理与临床, 2019,35(4): 24 – 28.
[47] ALDRIWESH M,AL – DAYAN N,BARRATT J,et al. The iron biology status of peritoneal dialysis patients may be a risk factor for development of infectious peritonitis[J]. Perit Dial Int,2019,39(4): 362 – 374.
[48] 曹慧敏,单云,唐蕾. 细胞铁死亡在纤维化疾病中的研究进展[J]. 医学研究生学报,2021,34(9): 974 – 978.
[49] 曹慧敏,单云,俞曼殊,等. 黄芪甲苷调控铁死亡途径改善高糖腹透液诱导的人腹膜间皮细胞损伤[J]. 医学研究生学报, 2022,35 (8): 790 – 797.
[50] 张苗,蒋春明,孙琤. 黄芪注射液拮抗腹膜透析液诱导腹膜间皮细胞凋亡的研究[J]. 医学研究生学报,2006,19(1): 15 – 18.
[51] 赵君谊,单云,朱晓琳,等. 黄芪多糖对高糖腹透液诱导 HMrSV5 细胞凋亡的影响[J]. 中华中医药学刊,2020,38(10): 113 – 117.
[52] ESTAQUIER J,VALLETTE F,VAYSSIERE J L,et al. The mitochondrial pathways of apoptosis[J]. Adv Exp Med Biol,2012,942: 157 – 183.
[53] LI Z H,XU R,SHI J,et al. *Astragalus* total saponins ameliorate peritoneal fibrosis by promoting mitochondrial synthesis and inhibiting apoptosis[J]. Am J Chin Med,2022,50(1): 261 – 274.
[54] XIE M,XIA B,XIAO L,et al. Astragaloside Ⅳ ameliorates peritoneal fibrosis by promoting PGC – 1α to reduce apoptosis *in vitro* and *in vivo*[J]. J Cell Mol Med,2023,27(19): 2945 – 2955.
[55] 朱彤波. 医学免疫学[M]. 成都:四川大学出版社,2017:378.
[56] DUAN Z Q,YAO J,DUAN N,et al. Sulodexide prevents peritoneal fibrosis by downregulating the expression of TGF – β1 and its signaling pathway molecules[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021,2021: 2052787.
[57] OGATA S,NAITO T,YORIOKA N,et al. Effect of lactate and bicarbonate on human peritoneal mesothelial cells,fibroblasts and vascular endothelial cells,and the role of basic fibroblast growth factor [J]. Nephrol Dial Transplant,2004,19(11): 2831 – 2837.
[58] SAKAI N,NAKAMURA M,LIPSON K E,et al. Inhibition of CTGF ameliorates peritoneal fibrosis through suppression of fibroblast and myofibroblast accumulation and angiogenesis[J]. Sci Rep,2017,7 (1): 5392.
[59] KARIYA T, NISHIMURA H, MIZUNO M, et al. TGF – β1 – VEGF – A pathway induces neoangiogenesis with peritoneal fibrosis in patients undergoing peritoneal dialysis[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2018,314(2): F167 – F180.
[60] 蒋春明,张苗,孙琤. 黄芪对腹膜间皮细胞致纤维化细胞生长因子分泌与表达的影响[J]. 医学研究生学报,2005,18(11): 972 – 976.
[61] 张苗,蒋春明,孙琤. 黄芪对腹膜透析相关腹膜间皮细胞 VEGF 分泌和表达的影响[J]. 医学临床研究, 2005, 22 (12): 1647 – 1650.
[62] 杨劲松,李正红,张旭,等. 黄芪甲苷对高糖腹膜透析液诱导人腹膜间皮细胞表达致纤维化因子的影响[J]. 中国中医药信息杂志,2014,21(7): 36 – 39.